



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

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

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
Prof. Dr. Rasih YAZKAN
Prof. Dr. Tolga ATAY
Prof. Dr. İbrahim Metin ÇİRİŞ
Doç. Dr. Yonca SÖNMEZ
Doç. Dr. İnci Meltem ATAY
Doç. Dr. Levent DUMAN
Doç. Dr. Kanat GÜLLE
Doç. Dr. Sabriye ERCAN
Doç. Dr. Hakan KORKMAZ
Doç. Dr. Nilgün GÜRBÜZ
Doç. Dr. Selma KORKMAZ
Doç. Dr. A. Meriç ÜNAL
Dr. Öğr. Üyesi Giray KOLCU
Dr. Öğr. Üyesi Mukadder İnci BAŞER KOLCU
Dr. Öğr. Üyesi Mehtap SAVRAN
Dr. Öğr. Üyesi Emine Elif ÖZKAN

Grafik Tasarım / Graphic Design

Öğr. Gör. Serdağ DAĞLI

Sekreteryası / Editorial Office

Dilek TOLA OLGUN

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/sdutfd



Uluslararası Danışma Kurulu / International Advisory Board

(Alfabetik sıra ile / In alphabetical order)

Prof. Dr. Alim KOŞAR (Türkiye)
Doç. Dr. A. Meriç ÜNAL (Türkiye)
Dr. Arjan Kortholt (Hollanda)
Prof. Dr. Dariusz Patkowski (Polonya)
Dr. Edin Kabil (Bosna Hersek)
Prof. Dr. Emin Ergen (Katar)
Dr. Öğr. Üyesi Emine Elif ÖZKAN (Türkiye)
Prof. Dr. Evrim ERDEMOĞLU (Türkiye)
Prof. Dr. Figen Sevgican Pedersen (Norveç)
Prof. Dr. Füsun Özer (Amerika Birleşik Devletleri)
Dr. Öğr. Üyesi Giray KOLCU (Türkiye)
Doç. Dr. Hakan KORKMAZ (Türkiye)
Prof. Dr. Hikmet ORHAN (Türkiye)
Doç. Dr. Işıl Aras (Amerika Birleşik Devletleri)
Prof. Dr. İbrahim Metin ÇİRİŞ (Türkiye)
Doç. Dr. İnci Meltem ATAY (Türkiye)
Doç. Dr. Kanat GÜLLE (Türkiye)
Doç. Dr. Levent DUMAN (Türkiye)
Dr. Lavorgna Luca (İtalya)
Prof. Dr. Mekin SEZİK (Türkiye)
Dr. Öğr. Üyesi Mehtap SAVRAN (Türkiye)
Dr. Öğr. Üyesi Mukadder İnci BAŞER KOLCU (Türkiye)
Prof. Dr. Mustafa NAZIROĞLU (Türkiye)
Doç. Dr. Nilgün GÜRBÜZ (Türkiye)
Prof. Dr. Pakize KIRDEMİR (Türkiye)
Prof. Dr. Rasih YAZKAN (Türkiye)
Doç. Dr. Sabriye ERCAN (Türkiye)
Doç. Dr. Selma KORKMAZ (Türkiye)
Dr. Sherief ELZAHAR (Mısır)
Prof. Dr. Tolga ATAY (Türkiye)
Prof. Dr. Taylan OKSAY (Türkiye)
Doç. Dr. Yonca SÖNMEZ (Türkiye)

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi Yazım 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 uyur (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 kuruluşuyla 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 almaktadır)
- 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. Olguların sunumları 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 ülkelere 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 kullarımlarına 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: Yayınlanması kabul edilmeyen yazılar, gerekçesi ile geri gönderilir.

Kabul sonrası

Ön kontrol aşamasında düzeltme istenen makaleler için 15 gün, değerlendirme sonrası düzeltme istenen makaleler için 30 gün süre verilir, bu sürelerin aşılması halinde makale reddedilir

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 Authors 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).

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) 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. 555
For 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.

Revisions should be submitted within 15 days in pre-review stage and in 30 days in review stage. Otherwise manuscripts will be rejected.

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

İçindekiler

Araştırma Makaleleri

Meme Kanseri Biyopsi ve Rezeksiyon Materyallerinde Hormon Reseptörleri (ER/PgR) ve HER2 Değerlerinin Karşılaştırılması Tuba DEVRİM, Merva AYDEMİR	154
Meme Kanserinde Moleküler Alt Tiplerin Klinikopatolojik Özelliklerle İlişkisi Kemal Kürşat BOZKURT, Özlem DURAK, İbrahim Metin ÇİRİŞ, Nilgün KAPUCUOĞLU, Tuba DEVRİM	160
Elektrik Alanın DNA Hasarı Ve Beyin Dokusu Üzerine Etkileri - Astaksantin'in Rolü Rahime ASLANKOÇ, Oğuzhan KAVRIK, Özlem ÖZMEN	166
Pilonidal Sinüs Etyolojisinde Lumbo-Sakro-Koksigeal Açıkların ve Koksiks Anatomisinin Değerlendirilmesi Dursun Özgür KARAKAŞ, İbrahim YILMAZ, Bülent KARSLIOĞLU, Aykut AYTEKİN	174
Varikozel Cerrahisinde Farklı Anestezi Yöntemlerinin Postoperatif Yatış ve Analjezi Kullanımına Etkisi Ömer Faruk BORAN, Mehmet KANDİLCİK, Bekir Türkay DEMİR, Bülent KATI, Mehmet Kutlu DEMİRKOL, Osman BARUT, Yavuz ORAK, Feyza ÇALIŞIR	180
Nazal Kavite ve Paranazal Sinüs Tümörlerinde Radyoterapinin Sağkalıma Etkisi Rahşan HABİBOĞLU, F. İlknur KAYALI, Ferdi AKSARAY	186
Bir Üniversite Hastanesi Acil Servisine 112 İle Başvuran Hastaların Analizi Ahmet Tunç DENİZ, Ali DUMAN, Pınar ÖZDEMİR DENİZ, Kenan Ahmet TÜRKDOĞAN, Ayhan AKÖZ	192
Bir Tıp Fakültesi 4-5-6. Sınıf Öğrencilerinin Hasta-Hekim İlişkisinde Hasta Merkezliliğe Yönelik Tutumları ve İlişkili Faktörler Özgür ÖNAL, İbrahim TAMAM, Hande Nur EROĞLU	200
Adenoidektomi Yapılan Hastalarda Platelet-Lenfosit Oranı Mehmet Emre SİVRİCE, Hasan YASAN, Mustafa TÜZ, Erdoğan OKUR, Deniz DİLEK, Vural AKIN	210
Dönem 4 Tıp Fakültesi Öğrencilerinin Normal Doğum ve Sezaryen Doğum ile İlgili Bilgi Tutum ve Farkındalıklarının Araştırılması İlker GÜNYELİ, Mustafa SAYGIN	214
Kronik Böbrek Yetmezliğinde Hastalık Süresi ve Diabetes Mellitusun, Renal Parankim Difüzyon MRI Sinyallerine Etkisinin Değerlendirilmesi Hüseyin AYDIN, Abdulkerim SALKACI, Adnan KARAİBRAHİMOĞLU	220
Isparta İlinde Farklı Yaş Gruplarında Toxoplasma Gondii Seroprevalansı ve IGG Avidite Test Sonuçlarının Değerlendirilmesi Mümtaz Cem ŞİRİN, Yasemin CEZAROĞLU, Buket CİCİOĞLU ARIDOĞAN, Emel SESLİ ÇETİN	226
Elektif Total Abdominal Histerektomi ve Bilateral Ooferektomi Yapılan Hastalarda İntraoperatif Farklı Dozlarda Uygulanan Lidokain İnfüzyonunun Postoperatif Ağrı Kontrolüne ve Analjezi Tüketimine Etkilerinin Gözlenmesi Dudu Duygu GÜL, Filiz ALKAYA SOLMAZ, Pakize KIRDEMİR	234
Olgu Sunumları	
Üçüncü Kranial Sinir Paralizi ile Gelen Leptomeningeal Metastaz Olgusu Fatma ŞİMŞEK, Filiz AKTAŞ, Alper EREN, Gökhan AYDOĞAN	242
Nadir Bir Olgu Sunumu: Rektum Kanserinin Penise Metastazi Çağatay ÖZSOY, Ekrem İSLAMOĞLU, Kamil SARAÇ, Kadir BALABAN, Mutlu ATEŞ, Murat SAVAŞ	246
Rüptüre Endometrioma Sonrası Gelişen Tubo-Ovarian Apse; Virgin Kadınlarda Nadir Görülen Bir Olgu Sunumu ve Literatür Araştırması Onur GÜNALDI, Hakan PEKER, Berna HALILOĞLU PEKER	250
Derlemeler	
Prenatal Tarama Testleri ve Hücreden Bağımsız Fetal DNA Fevziye Burcu ŞİRİN	254

Contents

Clinical Investigations

Comparison Of Hormone Receptors (ER/PgR) And HER2 Values In Breast Cancer Biopsy And Resection Materials Tuba DEVRİM, Merva AYDEMİR	154
The Relationship Of The Molecular Subtypes With The Clinicopathological Features In Breast Cancer Kemal Kürşat BOZKURT, Özlem DURAK, İbrahim Metin ÇİRİŞ, Nilgün KAPUCUOĞLU, Tuba DEVRİM	160
The Effects Of Electric Field On Dna Damage And Brain Tissue - The Role Of Astaxan Rahime ASLANKOÇ, Oğuzhan KAVRIK, Özlem ÖZMEN	166
Evaluation Of Lumbo-Sacro-Coccygeal Angles And COCCYX Anatomy In Pilonidal Disease Etiology Dursun Özgür KARAKAŞ, İbrahim YILMAZ, Bülent KARSLIOĞLU, Aykut AYTEKİN	174
Effects Of The Different Anesthetic Methods On Postoperative Hospitalization And Use Of Analgesia In Varicocele Surgery Ömer Faruk BORAN, Mehmet KANDİLCİK, Bekir Türkey DEMİR, Bülent KATI, Mehmet Kutlu DEMİRKOL, Osman BARUT, Yavuz ORAK, Feyza ÇALIŞIR	180
The Effect Of Radiotherapy On Survival In Nasal Cavity And Paranasal Sinus Tumors Rahşan HABİBOĞLU, F. İlknur KAYALI, Ferdi AKSARAY	186
Analysis Of Patients Admitted To A University Hospital Emergency Room With 112 Ahmet Tunç DENİZ, Ali DUMAN, Pınar ÖZDEMİR DENİZ, Kenan Ahmet TÜRKDOĞAN, Ayhan AKÖZ	192
4-5-6th Year Medical Students' Attitudes Toward Patient Centeredness In Doctor-Patient Relationship And Related Factors Özgür ÖNAL, İbrahim TAMAM, Hande Nur EROĞLU	200
Platelet-To-Lymphocyte (PLR) Ratios In Adenoidectomy Patients Mehmet Emre SİVRİCE, Hasan YASAN, Mustafa TÜZ, Erdoğan OKUR, Deniz DİLEK, Vural AKIN	210
Investigation Of Knowledge, Attitude And Awareness Concerned With The Normal And Cesarean Delivery Of Female Medical Faculty Students İlker GÜNYELİ, Mustafa SAYGIN	214
Evaluation Of Disease Duration And Effect Of Diabetes Mellitus On Renal Parenchymal Diffusion Mri Signals In Patients With Chronic Renal Failure Hüseyin AYDIN, Abdülkerim SALKACI, Adnan KARABRAHİMOĞLU	220
Evaluation Of Toxoplasma Gondii Seroprevalence In Different Age Groups And Igg Avidity Test Results In Isparta Province Mümtaz Cem ŞİRİN, Yasemin CEZAROĞLU, Buket CİCİOĞLU ARIDOĞAN, Emel SESLİ ÇETİN	226
Investigation Of The Effects Of Intraoperative Lidocaine Infusion In Different Doses On Postoperative Pain Control And Analgesics Consumption In Patients With Elective Total Abdominal Hysterectomy And Bilateral Ooforectomy Dudu Duygu GÜL, Filiz ALKAYA SOLMAZ, Pakize KIRDEMİR	234
Case Reports	
A Case Of Leptomeningeal Metastasis With Third Cranial Nerve Paralysis Fatma ŞİMŞEK, Filiz AKTAŞ, Alper EREN, Gökhan AYDOĞAN	242
A Rare Case Report: Penile Metastasis Of Rectum Cancer Çağatay ÖZSOY, Ekrem İSLAMOĞLU, Kamil SARAÇ, Kadir BALABAN, Mutlu ATEŞ, Murat SAVAŞ	246
Tube-Ovarian Abscess After Ruptured Endometrioma; A Rare Case Report In Virgin Women And Literature Review Onur GÜNALDI, Hakan PEKER, Berna HALILOĞLU PEKER	250
Reviews	
Prenatal Screening Tests And Cell Free Fetal DNA Fevziye Burcu ŞİRİN	254

MEME KANSERİ BİYOPSİ ve REZEKSİYON MATERYALLERİNDE HORMON RESEPTÖRLERİ (ER/PgR) ve HER2 DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

COMPARISON OF HORMONE RECEPTORS (ER/PgR) AND HER2 VALUES IN BREAST CANCER BIOPSY AND RESECTION MATERIALS

Tuba DEVRİM¹, Merve AYDEMİR¹

¹Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, 71450, Kırıkkale

Cite this article as: Devrim T, Aydemir M. Comparison Of Hormone Receptors (Er/Pgr) And Her2 Values In Breast Cancer Biopsy And Resection Materials. Med J SDU 2020; 27(2): 154-159.

Öz

Amaç

Meme kanseri tanısı almış olgularda, tanısal biyopsi ve rezeksiyon materyalleri arasında histopatolojik özelliklerin tanısal uyumunun değerlendirilmesi ve histolojik derece, tümör moleküler alt tipleri, östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PgR) ve HER2 düzeylerinin karşılaştırılarak sonuçların literatür eşliğinde irdelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda Ocak 2013 ve Haziran 2019 tarihleri arasında malign tanı almış, meme tanısal biyopsi ve rezeksiyon materyalleri bulunan hastalara ait patoloji raporları incelendi. Her iki materyali de bölümümüzde bulunan 14 olgunun, hemotoksilen-eozin ve immün-histokimyasal ER, PgR ve HER2 preparatları arşivden çıkarılarak tekrar değerlendirildi. Sonuçlar arasındaki uyum düzeyi istatistiksel olarak analiz edildi.

Bulgular

Meme kanserini tanıyan olguların tanısal biyopsi ve rezeksiyon materyalleri arasındaki tümör histolojik derece uyumu % 78,5 olarak saptandı. Her iki materyal arasında biyobelirteç skor uyumluluğu ER için % 100, PgR için %92,8 ve HER2 için % 78,5 olarak belirlendi. Moleküler alt tiplendirmedeki uyum ise % 88,9 olarak saptandı.

Sonuç

Çalışmamız kapsamındaki meme kanserini vakalarına ait tanısal biyopsi ve rezeksiyon materyalleri arasında; tümör derecesi, ER/PgR ekspresyonu, HER2 skorları ve moleküler alt tiplerin belirlenmesi bakımından yüksek oranda uyum saptandı. Uyumsuzluk belirlenen vakalarda ise, rezeksiyon materyallerinin, tümörün daha yüksek dereceli alanlarını içermesi ve/veya doku takip prosesinden kaynaklanabileceği düşünüldü. Söz konusu yüksek uyum oranı, tümörün histopatolojik özelliklerinin belirlenmesi ve tedaviyi predikte eden biyobelirteç çalışılması için tanı amaçlı biyopsi örneklerinin güvenle kullanılabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Meme, kanser, biyopsi, rezeksiyon, östrojen reseptörü, progesteron reseptörü, HER2.

Abstract

Objective

The aim of this study was to evaluate the correlation between the diagnostic biopsy and resection materials in breast cancer patients and to compare the pathological status of histological grade, molecular tumor subtypes, estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PgR) and HER2 levels in the light of the literature.

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

Müracaat tarihi/Application Date: 30.07.2019 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 22.08.2019

Available online at <http://dergipark.gov.tr/sdutfd>

Makaleye <http://dergipark.gov.tr/sdutfd> web sayfasından ulaşılabilir.

Material and Methods

Pathology reports of the patients with malignant breast carcinoma diagnosed between January 2013 and June 2019 in the Department of Medical Pathology, Faculty of Medicine, Kirikkale University, their diagnostic biopsy and resection materials were examined. Both hemotoxylin-eosin and immunohistochemical ER, PgR and HER2 stained slides of 14 cases were re-evaluated. Consistency between the results was statistically analyzed.

Results

Histological tumor grade agreement between the diagnostic biopsy and resection materials of the cases diagnosed as breast carcinoma was 78.5%. Immunohistochemical score consistency was 100% with ER, 92.8% with PgR, and 78.5% with HER2. The consistency of the molecular subtypes was 88.9%.

Conclusions

Histological tumor grade, ER/PgR expression, HER2 scores and molecular subtypes were determined highly consistently in the diagnostic biopsy and resection materials of breast carcinoma cases. In cases where discordance was detected, resection materials were thought to contain higher grade areas of the tumor and/or result from the tissue follow-up process. This high consistency rate shows that diagnostic biopsy specimens are reliable materials to determine the histopathological features and the status of the predictive biomarkers of breast carcinomas.

Keywords: Breast, carcinoma, biopsy, resection, estrogen receptor, progesterone receptor, HER2.

Giriş

Meme kanseri, kadınlar arasında en sık görülen kanser türü olup, kadınlar için önde gelen ölüm nedenlerinden birini teşkil etmektedir (1). Meme kanseri insidansı, Orta Afrika ve Doğu Asya'da 100.000'de 27 iken, Kuzey Amerika'da 100.000'de 92'ye ulaşmakta ve dünyanın farklı bölgelerinde değişkenlikler göstermektedir (2). Türkiye'de 2018'de bildirilen 22345 yeni olgu sayısı ile kadınlardaki kanser vakalarının % 22.4'ünü ve açık ara en fazla ortaya çıkan kanser türünü oluşturmaktadır (3). Meme kanseri vakalarının dünya genelinde 2050 yılına kadar yıllık 3,2 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir (4).

Açıklanan yüksek insidans rakamlarına rağmen meme kanserine bağlı mortalite oranlarının istikrarlı bir şekilde düşmekte olduğu ve son otuz yıldaki düşüşün yaklaşık % 35 düzeyinde gerçekleştiği bildirilmektedir. Bu düşüşün nedenleri arasında hormon replasman tedavisi kullanımının azaltılması, taramadaki gelişmeler, erken tanı ve tedavide gelişmeler olarak gösterilmektedir (5).

Tanıda önemli bir prognostik faktör olan Nottingham derecelendirme sistemi, ilk olarak 1991'de kullanılmaya başlanmış olup tüm meme kanserlerinin değerlendirilmesinde standart olarak önerilmektedir. İnvaziv meme karsinomunu, tübül/bez oluşum oranı, nükleer pleomorfizm ve kalibre edilmiş mitoz skoru olmak üzere üç ana histopatolojik özellik ile skorlayan bu sistem aracılığıyla tümör; düşük, orta veya yüksek dereceli olarak kategorilere ayrılmaktadır. Yapılan çalışmalarla, hastalısız sağkalım ve nüksü öngörmede Nottingham derecesinin bağımsız prog-

nostik değeri doğrulanmıştır (6).

Östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PgR) ve insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2) markerlarının tüm primer meme kanserlerinde kullanılması önerilmektedir (7). Meme kanserinin farklı histopatolojik ve biyolojik özelliklere sahip olmasının hastalığın seyirindeki değişikliklerden sorumlu olduğu bu sebeple optimum terapötik stratejilerin geliştirilmesi gerektiği düşünülmektedir (8). Farklı gen ekspresyon paternleri ile ayırt edilen meme kanserinin moleküler alt tipleri; Luminal A (ER/PgR +, HER2), Luminal B (ER/PgR +, HER2 +), Üçlü Negatif (TN; ER/PgR -, HER2-) ve HER2 Aşırı-eksprese (ER/PgR -, HER2 +) olarak tanımlanmıştır (9).

Moleküler alt tiplerin, rutinde immünohistokimyasal belirteçler ile belirlenebildiği ve güncel tedavilerin, bu moleküler alt tiplere yönelik olarak uygulandığı bildirilmektedir (10). ER, PgR ve HER2 parametrelerine göre oluşturulan moleküler alt tiplerin prognostik değeri; yaş, evre ve histolojik derece ile bir arada değerlendirildiğinde büyük önem kazanmaktadır. ER/PgR pozitif olan tümörler, HER2 aşırı eksprese ve TN olan tümörlere göre daha iyi bir prognozla ilişkilendirilmektedir (7, 11). TN meme kanserinin, yüksek dereceli histoloji, agresif klinik davranış ve zayıf sağkalım ile ilişkili olduğu; ER ve PR için negatif, ancak HER2 için pozitif olan meme kanserlerinin ise TN meme kanserleri ile benzer özellikleri paylaştığı bildirilmektedir (12). Bu çalışmanın amacı; meme kanseri hastalarının, biyopsi ve rezeksiyon materyallerinde, ER, PgR ve HER2 skorlarını karşılaştırarak, prognoz ve tedavide büyük önemli taşıyan bu faktörlerdeki uyumu araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı arşivinde Ocak 2013 ve Haziran 2019 tarihleri arasında oluşturulan kayıtlar taranarak, malign tanı almış meme tanısı biyopsi ve rezeksiyon materyallerine ait patoloji raporları incelendi. Rutin inceleme sırasında her iki materyali de bölümümüzde olan ve ER, PgR ve HER2 immünohistokimyasal boyamaları gerçekleştirilmiş olan 14 vaka çalışmaya dahil edildi. Arşiv kayıtlarından, hastalara ait; yaş, cinsiyet, tümör boyutu, lenfovasküler invazyon ve lenf nodu tümör metastazı bilgileri elde edildi. Bu amaçla, Kırıkkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 15.05.2019 tarih ve 19/09 sayılı toplantı ile 2019.05.04 numaralı izin alındı.

Olguların tanısal biyopsi ve rezeksiyon materyallerine ait, hematoksilen-eozin ve immünohistokimyasal boyalı preparatları arşivden çıkarılarak, iki patolog tarafından, tümörün derecesi (I, II ve III), ER, PgR, HER2 skorlamaları için tekrar değerlendirildi (3). ER ve PgR hormon reseptörleri için nükleer boyanma yüzdesi ve yoğunluk skorlamaları (boyanma yok, zayıf, orta; kuvvetli) gerçekleştirildi. Sonuçlar arasındaki uyum değerleri istatistiksel olarak analiz edildi (13).

Bulgular

Hastaların ortalama yaşı 59,5 (40-86) olup, tümör çapı ortalama 3 cm (0,4-6,5 cm) olarak belirlendi. Tümör 6 olguda sağ, 8 olguda sol memede lokalize idi. 11 vaka (% 78,6) özel tip içermeyen (NST) invaziv meme karsinomu iken, birer vaka invaziv lobüler, apokrin ve onkositik karsinom vakalarına aitti. pT1a olan 1, pT2 olan 11 ve pT3 olan 2 olgu saptandı.

Lenfovasküler invazyon 6 (% 42,8) vakada saptandı. Lenf nodu metastazı ise derece 2 ve 3 olan 4'er olguda olmak üzere toplam 8 olguda saptandı. Rezeksiyon materyalinde, derece 2 olan 4 (% 28,6) ve derece 3 olan 10 (% 71,4) tümör saptandı (Tablo 1). Tümör dereceleri arasında, 11 vakada tam uyum göz-

lenirken, biyopside tümör derecesi 2 olarak değerlendirilen 3 (% 21,4) olgu rezeksiyon materyalinde derece 3 olarak belirlendi. Uyum % 78,5 olarak belirlendi. Uyumsuzluk gösteren vakaların ise elde edildikleri biyopsi materyallerinin, tümörün derece bakımından 2 olduğu alanları içermesine bağlı olduğu düşünüldü. Biyopsi ve rezeksiyon materyallerine ait ER boyanma yüzdeleri Tablo 2'de özetlendi. Biyopside % 0 olarak değerlendirilen 4 (% 28,5) olgu ve % 100 olarak saptanan 3 (% 21,4) olguda bire bir uyum saptandı. Biyopsi ve rezeksiyon materyalleri arasında ER reseptör yüzdelerinin tam uyum % 78,5 olarak saptandı. ER yüzdeleri; yok, \leq % 50 ve $>$ % 50 olarak değerlendirildiğinde; biyopside ER % 0 olan 4, \leq % 50 olan 1 ve $>$ % 50 olan 7 olgu saptandı. Uyum % 85,7 olarak belirlendi. Uyumsuzluğun ise doku takip prosesinden kaynaklanabileceği düşünüldü. ER boyanması yok/var olarak değerlendirildiğinde ise uyum % 100 olarak tespit edildi.

Biyopsi ve rezeksiyon materyallerinde ER boyanma yoğunluğu bakımından bire bir uyum olan 13 olgu belirlendi. Bir olguda ise; biyopside zayıf-orta yoğunlukta boyanma izlenirken, rezeksiyonda orta ve kuvvetli yoğunlukta boyanma saptandı. ER boyanma yoğunlukları arasındaki uyum % 92,8 olarak hesaplandı.

Biyopsi ve rezeksiyon materyallerine ait PgR boyanma yüzdeleri Tablo 3'te özetlendi. Biyopside % 0 olarak değerlendirilen 4 (% 28,5) olgu ve % 95 olarak saptanan 3 (% 21,4) olguda bire bir uyum saptandı. Biyopside PgR durumu % 90 olarak saptanan iki olgu, rezeksiyon materyalinde % 1 ve % 80 olarak belirlendi. Ayrıca biyopside PgR'si % 0 olarak saptanan bir olgu ise rezeksiyon materyalinde %90 olarak belirlendi. Biyopsi ve rezeksiyon materyalleri arasında PgR reseptör yüzdeleri arasındaki tam uyum % 57,1 olarak saptandı. PgR reseptör yüzdeleri yok, \leq % 50 ve $>$ % 50 olarak değerlendirildiğinde; biyopside PgR % 0 olan 4, \leq % 50 olan 4 olgu ve $>$ % 50 olan 4 olgu saptandı; uyum % 85,7 olarak belirlendi. PgR reseptör boyanması yok/var olarak değerlendirildiğinde ise uyum % 92,8 olarak tespit edildi. Uyumsuz vakaların ise doku takip

Tablo 1

Meme biyopsi ve rezeksiyon materyallerinde tümör derece dağılımı

		Rezeksiyonda tümörün derecesi		
		2	3	Toplam
Biyopside tümörün derecesi	2	4	3	7
	3	0	7	7
	Toplam	4	10	14

prosesinden kaynaklanabileceği düşünüldü.

Biyopsi ve rezeksiyon materyallerinde PgR boyanma yoğunluğu bakımından bire bir uyum olan 10 olgu belirlendi. PgR ile biyopside 3 olguda orta-kuvvetli yoğunlukta boyanma saptanırken, rezeksiyonda zayıf-orta yoğunlukta boyanma belirlendi. Biyopside boyanma saptanmayan ancak rezeksiyonda orta-kuvvetli yoğunlukta boyanan bir olgu tespit edildi. PgR reseptör boyanma yoğunlukları arasındaki uyum % 71,4 olarak hesaplandı.

Biyopsi ve rezeksiyon materyallerine ait HER2 skorları Tablo 4'te özetlendi. Biyopside skoru 0 olarak değerlendirilen 3 (% 21,4) olgu, skor 2 olarak saptanan

2 (% 14,2) olgu ve skor 3 olarak saptanan 6 (% 42,8) olguda bire bir uyum saptandı. Biyopsi örneklerinde HER2 skorları 0, 1 ve 3 olarak saptanan birer olgu rezeksiyon materyalinde skor 2 olarak değerlendirildi. Biyopsi ve rezeksiyon materyalleri arasındaki HER2 skor uyumu % 78,5 olarak saptandı. Skorlar arası tutarsızlığın ise, rezeksiyon materyalinin tümörü daha geniş bir şekilde temsil etmesinden kaynaklanabileceği düşünüldü.

Moleküler alt tiplere göre % 88,9 uyum belirlendi (Tablo 5). Biyopsi materyalinde HER2 aşırı eksprese tip olarak belirlenen bir olgu, rezeksiyon materyalinde PgR pozitifliği saptanması üzerine luminal B grubuna dâhil edildi.

Tablo 2

Meme biyopsi ve rezeksiyon materyallerinde immünohistokimyasal ER boyanma yüzdeleri

		Rezeksiyonda ER boyanma yüzdesi						
		0	10	80	90	99	100	Toplam
Biyopside ER boyanma yüzdesi	0	4	0	0	0	0	0	4
	10	0	1	0	0	0	0	1
	40	0	0	0	0	0	1	1
	50	0	0	1	0	0	0	1
	80	0	0	1	0	0	0	1
	99	0	0	0	1	2	0	3
	100	0	0	0	0	0	3	3
	Toplam	4	1	2	1	2	4	14

Tablo 3

Meme biyopsi ve rezeksiyon materyallerinde immünohistokimyasal PgR boyanma yüzdeleri

		Rezeksiyonda PgR boyanma yüzdesi									
		0	1	5	10	20	40	80	90	95	Toplam
Biyopside PgR boyanma yüzdesi	0	4	0	0	0	0	0	0	1	0	5
	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	2
	5	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	40	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
	80	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	90	0	1	0	0	0	0	1	0	0	2
	95	0	0	0	0	0	0	0	0	3	3
	Toplam	4	1	1	1	1	1	1	1	3	14

Tablo 4 Meme biyopsi ve rezeksiyon materyallerinde immünohistokimyasal HER2 skorları

		Rezeksiyonda HER2 skoru				
		0	1	2	3	Toplam
Biyopside HER2 skoru	0	3	0	1	0	4
	1	0	0	1	0	1
	2	0	0	2	0	2
	3	0	0	1	6	7
	Toplam	3	0	5	6	14

Tablo 5 Meme biyopsi ve rezeksiyon materyallerinde moleküler alt tip dağılımı

		Luminal A	Luminal B	Üçlü negatif	HER2 aşırı ekspres	Toplam
Biyopside Moleküler Alt Tip Grupları	Luminal A	2	0	0	0	2
	Luminal B	0	3	0	0	3
	Üçlü negatif	0	0	1	0	1
	HER2 aşırı ekspres	0	1	0	2	3
	Toplam	2	4	1	2	9

Sonuç

Meme kanseri kadınlarda en sık tanı alan kanser türü olup, kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenidir (14). İnfiltratif duktal karsinom olarak da bilinen özel tip olmayan invaziv meme karsinomu (NST), meme kanserinin en yaygın histolojik tipi olup, invaziv meme kanserlerinin % 70 ila % 85'ini oluşturmaktadır (15). Bu çalışmada hastaların %78,6'sı literatür verileri ile uyumlu olarak özel tip olmayan invaziv meme karsinomu tanısı almıştır.

Tümör derecesi invaziv meme kanserlerinde prognostik açıdan önem taşımakta olup, tümör derecesi yükseldikçe diferansiyasyon azalmakta ve nüksler artmaktadır (16). Bu çalışmada hastalardaki tümör dereceleri dikkate alındığında, derece 3'ün (% 71,4) öne çıktığı, derece 2 olarak tanı verilen vaka sayısının ise daha az olduğu (%28,6) görüldü. Nottingham sistemi kullanılarak gerçekleştirilen tümör derecelendirmesinde, patoloğlar arası gözlem uyumunun yüksek olduğu bildirilmiştir (6). Bu çalışmada da biyopsi ve rezeksiyon materyallerine verilen tümör derecesi uyumu % 78,5 olarak saptandı.

ER, PgR ve HER2 meme kanserinde en önemli prognostik ve prediktif immünohistokimyasal belirteçlerdir (17). Meme karsinomunda uygulanan ER ve PgR im-

münohistokimyasal değerlendirmelerinin, % 20 düzeyinde yanlış negatif veya yanlış pozitiflik içerebileceği bildirilmektedir. ER ve PgR düzeylerinin belirlenmesi tüm invaziv meme kanserlerinde önerilmiş olup, testlerle ilgili sorunların çoğunlukla; analiz öncesi değişkenler, pozitiflik eşikleri ve yorumlama kriterlerine bağlı olduğu belirtilmiştir (18). Ayrıca, primer ve rekürren meme tümörlerinde yapılan bir çalışmada, ER ve PgR uyumunun, immünohistokimya için ölçüm yöntemlerinin suboptimal tekrarlanabilirliği sonucunda, orta derecede uyum gösterdiği bildirilmiştir. Uyum bulunmayan vakalarda ise, uygun olmayan hedef odaklı tedavilerin gerçekleştirilmesi sebebiyle sağkalım kötü olarak bildirilmiştir (19). Zhu ve ark. (2019) tarafından gerçekleştirilen meme biyopsi ve rezeksiyon materyallerinin karşılaştırıldığı benzer bir çalışmada; ER/PgR uyumsuz hastalar, ER/PgR pozitif saptanan tümörlere göre anlamlı HER2 pozitifliği sergilemişlerdir. Ayrıca araştırmacılar ER/PgR uyumsuz hastaları, ER/PgR negatif hastalarla karşılaştırdıklarında benzer tümör özellikleri, adjuvan kemoterapi tedavisi ve hastalısız sağkalım tespit ettiklerini bildirmişlerdir (20). İç ve dış pozitif kontroller varlığında, tümörde en az % 1 pozitif boyanan nükleus görülmesi durumunda, ER ve PgR testlerinin pozitif olarak kabul edilmesi önerilmektedir. ER negatif invaziv meme kanserli hastalarda, endokrin tedavisinin yararlı olmadığı klinik çalışmalarla doğrulanmıştır (18). Bu çalışmada, biyopsi ile rezeksiyon

materyalleri arasında, boyanmanın olup olmasına göre yapılan değerlendirmede, ER ile % 100, PgR ile % 92,8 düzeyinde uyum tespit edildi. PgR ile biyopsi materyalinde % 0 olarak değerlendirilen 1 olgu, rezeksiyon materyalinde % 90 olarak değerlendirildi. Aynı olguya ait ER değerlendirmesi hem de rezeksiyon materyalinde % 0 idi.

HER2'nin, meme kanseri tümörlerinin yaklaşık % 20 ila 30'unda aşırı düzeyde eksprese edildiği, yüksek nüks oranı ile ilişkili olduğu ve HER2 aşırı ekspresyonunun, meme kanseri olan hastalarda sağkalım, artmış mortalite ve nüks için önemli bir belirleyici olduğu ileri sürülmüştür. Ayrıca HER2'nin lenf nodu metastazı bulunan hastalarda ER/PgR'nin de dâhil olduğu diğer prognostik faktörlerden daha büyük öneme sahip olduğu bildirilmiştir (21). Bu çalışmada HER2 skoru tutarlılığı % 78,5 olarak tespit edildi.

Meme kanseri alt tipini tespit etmek, hastalığın prognozu yanı sıra tedaviyi belirlemek için de önemlidir. Bu nedenle, rutin histopatolojik analiz için meme kanseri alt tipinin belirlenmesi gereklidir (22). Moleküler alt tiplerede en sık olarak luminal A'nın gözlemlendiği bildirilmektedir. Luminal B, HER2 aşırı eksprese ve TN alt tiplerinin ise daha kötü klinik sonuçlara sahip olduğu bildirilmektedir (23). Bu çalışmada luminal B tipi ve HER2 aşırı eksprese tip olan olgu sayısı daha yüksekti. Alt tipler arasında uyum % 88,9 olarak belirlendi. Rezeksiyonda PR pozitifliği olması nedeniyle, HER2 aşırı eksprese tipten luminal B grubuna dahil edilen 1 olgunun uyumsuzluk gösterdiği belirlendi.

Sonuçlarımız bir arada değerlendirildiğinde, tanısal biyopsi ve rezeksiyon materyalleri arasında yüksek oranda uyum belirlenmiş olup, tanısal amaçlı yapılan biyopsi materyallerinin rezeksiyon materyalleri kadar olmasa da tümörün histopatolojik özelliklerinin belirlenmesi, tedavi ve prognozda önemi olan ER, PgR ve HER2 immünohistokimyasal boyamalarının çalışılması için güvenilir materyaller olduğu sonucuna varılmıştır.

Kaynaklar

1. Momenimovahed Z, Salehiniya H. Epidemiological characteristics of and risk factors for breast cancer in the World. *Breast Cancer* (Dove Med Press). 2019;11:151-164.
2. Ferley J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S. GLOBOCAN 2012 v1.0. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013.
3. Lakhani, S.R., Ellis. I.O., Schnitt, S.J., Tan, P.H., van de Vijver, M.J. WHO Classification of Tumours of the Breast. 4th Edition. WHO Classification of Tumours, No 4. IARC. ISBN-13 9789283224334. 2012
4. Hortobagyi GN, de la Garza Salazar J, Pritchard K, et al. ABREAST Investigators The global breast cancer burden: variations in epidemiology and survival. *Clin Breast Cancer* 2005;6(5):391-401.
5. Malvezzi M, Carioli G, Bertuccio P, et al. European cancer mortality predictions for the year 2019 with focus on breast cancer. *Ann Oncol* 2019;30(5):781-787.
6. Davidson TM, Rendi MH, Frederick PD, Onega T, Allison KH, Mercan E, Brunyé TT, Shapiro LG, Weaver DL, Elmore JG. Breast cancer prognostic factors in the digital era: comparison of nottingham grade using whole slide images and glass slides. *J Pathol Inform*. 2019;3;10:11.
7. Tang P., Bui M.M., Peng Y. Immunohistochemistry in Breast Cancer. *Practical Breast Pathology. Practical Anatomic Pathology*. First ed. Springer, Cham,173-192, 2019.
8. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: Highlights of the st gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. *Ann Oncol* 2013;24:2206-23.
9. Gulzar R, Shahid R, Saleem O. Molecular subtypes of breast cancer by immunohistochemical profiling. *Int J Pathol* 2018;16(2):129-134.
10. Wunderle M, Pretschner J, Brucker SY, et al. Association between breast cancer risk factors and molecular type in postmenopausal patients with hormone receptor-positive early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2019;174:453-61
11. Puig-Vives M, Sánchez MJ, Sánchez-Cantalejo J. et al. Distribution and prognosis of molecular breast cancer subtypes defined by immunohistochemical biomarkers in a Spanish population-based study. *Gynecol Oncol*. 2013;130(3):609-14.
12. Brown M1, Tsodikov A, Bauer KR, Parise CA, Caggiano V. The role of human epidermal growth factor receptor 2 in the survival of women with estrogen and progesterone receptor-negative, invasive breast cancer: the California Cancer Registry, 1999-2004. *Cancer*. 2008;112(4):737-47.
13. Ateş C, Öztuna D, Genç Y. Sağlık araştırmalarında sınıf içi korelasyon katsayısının kullanımı. *Türkiye Klinikleri J Biostat* 2009;1(2):59-64.
14. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68(6):394-424.
15. Alkabban FM, Ferguson T. *Cancer, Breast*. StatPearls Publishing Treasure Island (FL). 2019.
16. Yersal O, Barutca S. Biological subtypes of breast cancer: Prognostic and therapeutic implications. *World J Clin Oncol* 2014; 5: 412-424.
17. Kunc M, Biernat W, Senkus-Konefka E. Estrogen receptor-negative progesterone receptor-positive breast cancer-"Nobody's land" or just an artifact? *Cancer Treat Rev* 2018;67:78-87.
18. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer (unabridged version). *Arch Pathol Lab Med*. 2010 Jul;134(7):e48-72.
19. Liedtke C1, Broglio K, Moulder S, et al. Prognostic impact of discordance between triple-receptor measurements in primary and recurrent breast cancer. *Ann Oncol* 2009;20(12):1953-8.
20. Zhu S, Wu J, Huang O, He J, Zhu L, Li Y, Chen W, Fei X, Chen X, Shen K. Clinicopathological features and disease outcome in breast cancer patients with hormonal receptor discordance between core needle biopsy and following surgical sample. *Ann Surg Oncol* 2019 doi: 10.1245/s10434-019-07480-y.
21. Mitri J, Constantine T, O'Regan R. The HER2 receptor in breast cancer: pathophysiology, clinical use, and new advances in therapy. *Chemother Res Pract* 2012;2012:743193.
22. Kondov B, Milenković Z, Kondov G, et al. Presentation of the molecular subtypes of breast cancer detected by immunohistochemistry in surgically treated patients. *Open Access Maced J Med Sci*. 2018;6(6):961-967.
23. Onitilo AA, Engel JM, Greenlee RT, Mukesh BN. Breast cancer subtypes based on ER/PR and Her2 expression: comparison of clinicopathologic features and survival. *Clin Med Res* 2009;7(1-2):4-13.

MEME KANSERİNDE MOLEKÜLER ALT TIPLERİN KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLERLE İLİŞKİSİ

THE RELATIONSHIP OF THE MOLECULAR SUBTYPES WITH THE CLINICOPATHOLOGICAL FEATURES IN BREAST CANCER

Kemal Kürşat BOZKURT¹, Özlem DURAK², İbrahim Metin ÇİRİŞ¹, Nilgün KAPUCUOĞLU³, Tuba DEVRİM⁴

¹Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye.

²T.C. Sağlık Bak. Kamu Hastaneler Birliği Kastamonu Devlet Hast. Tıbbi Patoloji Bölümü, Kastamonu, Türkiye.

³Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye.

⁴Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye

Cite this article as: Bozkurt KK, Durak Ö, Çiriş İM, Kapucuoğlu N, Devrim T. The relationship of the molecular subtypes with the clinicopathological features in breast cancer. Med J SDU 2020; 27(2): 160-165.

Öz

Amaç

Meme kanserinde, moleküler alt tiplerin, klinikopatolojik özellikler (tanı yaşı, histolojik tip, histolojik derece, pT ve pN evreleri) ile ilişkilerinin tespit edilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışma grubu 194 kadın meme kanseri içermektedir. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı arşivi taranarak 2010-2015 yılları arasında meme kanseri tanısı verilmiş olgulara ait biyopsi ve radikal meme rezeksiyonu materyallerinin preparatları tekrar incelendi. Olguların immünohistokimyasal ER, PgR, HER2 ve Ki67 boyalı preparatları tekrar değerlendirilerek moleküler alt tiplendirme yapıldı.

Bulgular

Tümör moleküler alt tipleri; %47,4 olguda Luminal A [ER ve/veya PgR(+)/HER2(-)/Ki67 ≤ %14], %25,8 olguda Luminal B [ER ve/veya PgR(+)/HER2(+) veya (-) /Ki67 > %14], %13,4 olguda HER2 overekspresye [ER(-)/PgR(-)/HER2(+)] ve %13,4 olguda ise üçlü negatif [ER(-)/PgR(-)/HER2(-)] idi. Tümör derecesi ve aksiller lenf nodu metastazı; Luminal B, HER2 overekspresye ve üçlü negatif tümörlerde Luminal A

tümörlere göre daha yüksek izlendi. Luminal tip tümörlerle karşılaştırıldığında, HER2 overekspresye ve üçlü negatif tümörlerde lenfovasküler invazyon oranı anlamlı olarak daha fazla idi.

Sonuç

Heterojen bir tümör grubu olan meme kanserlerinde evre ve diğer iyi bilinen klinikopatolojik özelliklerin yanında moleküler alt tiplendirmenin de hasta yönetimi için faydalı bilgiler verebileceği sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Meme, kanser, moleküler alt tip, immünohistokimya

Abstract

Objective

To determine the relationship between the molecular subtypes and the clinicopathological features (age at the diagnosis, histological type, histological grade, pT and pN stages) in breast cancer.

Materials and Methods

The study population included 194 women with breast carcinoma, who were diagnosed between 2010 and 2015. The slides of the cases in the archive of the Süleyman Demirel University Faculty of Medicine Department of Pathology were reevaluated. Immunohis-

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: kemalbozkurt@sdu.edu.tr

Müracaat tarihi/Application Date: 15.08.2019 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 03.09.2019

Available online at <http://dergipark.gov.tr/sdutfd>

Makaleye <http://dergipark.gov.tr/sdutfd> web sayfasından ulaşılabilir.

tochemical ER, PgR, HER2 and Ki67 stained slides were used to perform the molecular subtyping.

Results

Among the cases molecular subtypes were; Luminal A [ER and/or PgR(+)/HER2(-)/Ki67 \leq 14%] in 47.4% of cases, Luminal B [ER and/or PgR(+)/HER2(+) or (-) /Ki67 > 14%] in 25.8% of cases, HER2 overexpressing [ER(-)/PgR(-)/HER2(+)] in 13.4% of cases, and triple negative [ER(-)/PgR(-)/HER2(-)] in 13.4% of the cases, respectively. Tumor grade and axillary lymph node metastasis in Luminal B, HER2 overexpressing and triple negative tumors were significantly higher than they were in Luminal A tumors. Lymphovascular

invasion rate was significantly higher in HER2 overexpressing and triple negative tumors compared to Luminal type tumors.

Conclusions

It was concluded that the molecular subtyping of the breast carcinoma, which is a heterogeneous tumor group, can give important information for the management of the cases along with the stage and other well-known clinicopathological features.

Keywords: Breast, cancer, molecular subtype, immunohistochemistry.

Giriş

Meme kanseri, dünya çapında kadınlar arasında kanser ölümünün önde gelen nedeni olmaya devam etmekte ve geleneksel tedaviler yıllarca süren araştırmalara rağmen yetersiz kalmaktadır (1). Meme kanserli hastaların prognozu ve yönetimi, histolojik tip ve derece gibi klasik parametrelerle ilişkili olup, tümör büyüklüğü, lenf nodu tutulumu ve tümörün östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PgR) ve insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2) düzeyleri de prognozu etkileyen diğer faktörler arasında yer almaktadır (2).

Son yıllarda, genlerin ekspresyon profillerini inceleyen çalışmalar sayesinde, meme kanseri biyolojisinin daha iyi anlaşılması sağlanmaktadır. Bu kapsamda, meme kanserinin 5 moleküler alt tipi (Luminal A, Luminal B, HER2 overekspresye, Bazal benzeri ve Claudin-düşük) tanımlanmıştır (3). Ayrıca Claudin-düşük tümörlerin tercihen triple-negatif bir fenotip gösterdiği belirlenmiş olup sadece triple-negatif meme kanserlerinin (TNMK) çok az bir kısmında claudin-düşük alt tipinin bulunduğu saptanmıştır (4). Bu çalışmada, meme kanseri moleküler alt tiplerinin immünohistokimya kullanılarak belirlenmesi ve bu alt tiplerin klinikopatolojik özelliklerle ilişkisinin irdelenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamız kapsamında Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı arşivi taranarak 2010-2015 yılları arasında meme kanseri tanısı verilmiş biyopsi ve radikal meme rezeksiyonu materyallerine ait patoloji raporları incelenmiştir. Bu inceleme ile immünohistokimyasal olarak ER, PgR, HER2 ve Ki67 boyamaları uygulanmış tümörler tespit

edilerek 194 olgu çalışmaya dâhil edilmiştir.

Çalışma kapsamındaki vakalarda Ki67 immünohistokimyasal boyaması için eşik değer %14 (5) olarak kabul edilmiştir. ER ve/veya PgR(+)/HER2(-)/Ki67 \leq % 14 profile sahip tümörler Luminal A, ER ve/veya PgR(+)/HER2(+) veya (-) /Ki67 > %14 tümörler Luminal B, ER(-)/PgR(-)/HER2(+) tümörler HER2 overekspresye tip ve ER(-)/PgR(-)/HER2(-) tümörler ise TNMK olarak sınıflandırıldı. Rutin inceleme sırasında CK5/6 veya EGFR boyamaları yalnızca bazı tümörlere yapıldığı için bazal benzeri fenotipe sahip olan tümörler kesin olarak belirlenememiş ve TNMK olarak değerlendirilmiştir. Belirlenen moleküler alt tiplerin yaş, histolojik derece, lenfovasküler invazyon, tümör çapı, aksiller lenf nodu metastazı gibi klinikopatolojik özelliklerle ilişkisi araştırılmıştır.

İstatistik analiz SPSS for Windows programı kullanılarak Spearman Korelasyon, Ki-kare, Kruskal-Wallis ve Mann Whitney U testleri ile gerçekleştirildi. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Beş yıllık arşivimizde immünohistokimyasal olarak moleküler alt tipleri belirlenebilen 194 invaziv meme karsinomu olgusu tespit edildi. Ortalama yaş 54,89 (25-86) olarak belirlendi. Hastalar yaş aralığına göre değerlendirildiğinde; yaşı \leq 40 olan 25 (%12,9) olgu, 41-60 arası olan 100 (%51,5) olgu ve > 60 olan 69 (%35,6) olgu saptandı. Tümörler Modifiye Bloom-Richardson Derecelendirme Sistemine göre sınıflandırıldığında; 45 (%23,2) olgu derece 1, 85 (%43,8) olgu derece 2, 64 (%33) olgu ise derece 3 olarak izlendi. Tümör derecesinin yaşa göre dağılımı Tablo 1'de özetlendi.

Patolojik T evrelemesine göre olgular değerlendirildiğinde; 70 (%36,1) olgu pT1, 99 (%51) olgu pT2 ve 22 (%11,3) olgu ise pT3 olarak saptandı. Tümörler, 110 (%56,7) olguda sol, 84 (%43,3) olguda ise sağ memede lokalize idi. İnvaziv meme karsinomu olgularında ER ve PgR dağılımları; ER+/PgR+ %67,2, ER-/PgR- %24, ER+/PgR- %6 ve ER-/PgR+ %2,7 olarak tespit edildi (Tablo 2).

Tümörlerin moleküler alt tipleri sırasıyla 92 (%47,4) olguda Luminal A, 50 (%25,8) olguda Luminal B, 26 (%13,4) olguda HER2 overekspresiyeli ve 26 (%13,4) olguda TNMK idi. 77 (%39,7) olguda lenfovasküler invazyon, 108 (%55,7) olguda aksiller lenf nodu metastazı gözlemlendi. Tümörler histolojik alt tip olarak değerlendirildiğinde ise 143 (%73,7) olgu özel tip olmayan invaziv meme karsinomu, 22 (%11,3) olgu invaziv lobüler karsinom, 29 (%14,9) olgu mikst karsinom ve diğer özel tip karsinomlar olarak saptandı. 194 invaziv meme karsinomu olgusunun klinikopatolojik özellikleri Tablo 3'te özetlendi.

Çalışmamız kapsamındaki hormon reseptörlerinin ilişkileri değerlendirildiğinde, ER ile PgR arasında pozitif korelasyon, Ki67 ile ER ve PgR arasında ise negatif korelasyon saptandı ($p<0,001$). Hormon reseptörleri ve Ki67'nin tümör derecesi ile ilişkileri değerlendirildiğinde ise ER ve PgR'nin düşük tümör derecesi ile, yüksek Ki67'nin ise yüksek tümör derecesi

ile ilişkili olduğu belirlendi ($p<0,001$).

Ki67'nin klinikopatolojik parametreler ile ilişkisi incelendiğinde Ki67 ile lenfovasküler invazyon varlığı, aksiller lenf nodu metastazı varlığı, ileri pN evresi ve büyük tümör çapı arasında anlamlı ilişki saptandı ($p<0,05$).

Luminal B tümörler, HER2 overekspresiyeli ve triple negatif tümörlerde; Luminal A tümörlere göre tümör çapı ($p=0,022$) istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha büyük saptandı. Benzer şekilde, tümör derecesi Luminal B, HER2 overekspresiyeli ve triple negatif tümörlerde Luminal A tümörlere göre daha yüksek ($p<0,0001$) izlendi.

Luminal tip tümörlerle karşılaştırıldığında, HER2 overekspresiyeli ve triple negatif tümörlerde lenfovasküler invazyon oranı anlamlı olarak daha fazla ($p<0,0001$) idi. Luminal B tümörlerde ise lenfovasküler invazyon, Luminal A tümörlere göre daha fazla ($p<0,001$) düzeyde belirlendi. Luminal A tümörlerle karşılaştırıldığında Luminal B, HER2 overekspresiyeli ve triple negatif tümörlerde aksiller lenf nodu metastazı varlığı anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,0001$). Ayrıca pN evresi Luminal B, HER2 overekspresiyeli ve triple negatif tümörlerde, Luminal A tümörlere göre istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) düzeyde daha ileri bulundu.

Tablo 1 Tümör derecesinin yaşa göre dağılımı

		Tümör Derecesi			Toplam
		Derece 1	Derece 2	Derece 3	
Yaş	≤ 40	3 (% 6,7)	8 (% 9,4)	14 (% 21,9)	25
	41-60	29 (% 64,4)	41 (% 48,2)	30 (% 46,9)	100
	> 60	13 (% 28,9)	36 (% 42,4)	20 (% 31,3)	69

Tablo 2 İnvaziv meme karsinomu olgularında ER ve PgR dağılımı

		PgR	
		Yok (n=55)	Var (n=128)
ER	Yok (n=49)	44 (% 24)	5 (% 2,7)
	Var (n=134)	11 (% 6)	123 (% 67,2)

Tablo 3 İnvaziv meme karsinomu olgularının klinikopatolojik özellikleri

Ortalama yaş (n=194)	54,89 (25-86)
Moleküler alt tip (n=194)	
Luminal A	92 (%47,4)
Luminal B	50 (%25,8)
HER2 overeksprese	26 (%13,4)
Triple negatif	26 (%13,4)
Histolojik alt tip (n=194)	
İnvaziv meme karsinomu, NST	143 (%73,7)
İnvaziv lobüler karsinom	22 (%11,3)
Mikst karsinom ve diğer	29 (%14,9)
Lenfovasküler invazyon (n=194)	
Yok	117 (%60,3)
Var	77 (%39,7)
Aksiller metastaz (n=187)	
Yok	79 (%40,7)
Var	108 (%55,7)
Histolojik derece (n=194)	
1	45 (%23,2)
2	85 (%43,8)
3	64 (%33)
Tümör çapı (n=191)	
≤ 2 cm	70 (%36,1)
2 -5 cm	99 (%51)
> 5 cm	22 (%11,3)

Tartışma

Meme kanserinin moleküler biyolojisi üzerine yapılan son on yıldaki çalışmalar ve elde edilen veriler, hastalığın moleküler açıdan sınıflandırılmasını sağlamıştır. Moleküler belirteçlerin konvansiyonel meme kanseri sınıflandırma sistemlerine dâhil edilmesi, tedavinin daha etkili bir şekilde yönlendirilmesine ve yeni tedavilerin geliştirilmesi için potansiyel hedeflerin araştırılmasına imkân vermiştir (6). Histolojik tip, TNM evresi ve Nottingham Histolojik Derecelendirme Sistemi meme kanseri için geleneksel prognostik araçlardır. Ayrıca, meme kanserinin immünohistokimyasal moleküler sınıflandırmasının farklı nüks riskleri taşıyan hastaları tanımlayabildiği ve kanser tedavisine ilişkin öngörü sağladığı da bildirilmiştir (7).

Tenea-Cojan ve ark. (8) kendi serilerinde özel tip olmayan invaziv meme karsinomunu %63,37 düzeyinde izlediklerini bunu invaziv lobüler karsinomun %10,56 ile izlediğini bildirmişlerdir. Bu bulgularla uyumlu olarak serimizde yer alan tümörlerin %73,7 ile büyük çoğunluğunu özel tip olmayan invaziv meme karsinomu, %11,3'ünü ise invaziv lobüler karsinom oluşturmaktadır. Ayrıca literatürle uyumlu olarak çalışmamızda tümörlerin en çok 20-50 mm aralığında çapa sahip olduğu (%51), %36,1'inin 20 mm'den küçük çapta olduğu, %11,3'ünün 50 mm'den büyük çapa sahip olduğunu gözlemledik (8). Aksiller lenf nodu metastazı varlığı açısından ise literatürde bildirilenden (%47,8) daha yüksek bir oran (%55,7) tespit edildi (8).

Meme tümörlerinin derecelendirmesi değerlendirildiğinde literatür ile uyumlu olarak; bu çalışmada da derece 2 tümörler daha fazla (%43,8) izlendi (9, 10).

Bunu derece 3 (%33) ve derece 1 (%23,2) tümörler takip etti. Bu çalışmada ER, PgR pozitifliği ile düşük tümör derecesi ve yüksek Ki67 ile yüksek tümör derecesi arasında kuvvetli ilişki saptandı ($p<0,001$).

Bu çalışma ile elde edilen hormon reseptörlerinin karşılıklı ilişkileri değerlendirildiğinde ER(+)/PgR(+) %67,2, ER(-)/PgR(-) %24, ER(+)/PgR(-) %6 ve ER(-)/PgR(+) %2,7 değerlerinin elde edildiği ve ER(+)/PgR(+) profilin en yüksek oranda bulunduğu görülmektedir. Bu husus Chu ve ark. (11) tarafından ve literatürde yaygın olarak bildirilen veriler ile uyumludur. Söz konusu araştırmacılar kendi çalışmalarında da en fazla olgunun ER(+)/PgR(+) profile sahip (%63.9) olduğunu bildirmişlerdir (11). Ayrıca çalışmamızda ER ve PgR arasında kuvvetli ($p<0,001$) pozitif korelasyon saptandı.

Kamranzadeh ve ark. (12) Ki67 için $>10\%$ eşik değerini kullanarak elde ettikleri verileri değerlendirdiklerinde; Ki67 ile hormonal reseptörler ve HER2 gibi bazı prognostik faktörler arasında anlamlı bir ilişki olmadığını ve Ki67'yi invaziv meme kanseri için bağımsız bir prognostik faktör olarak kullanamadıklarını bildirmişlerdir (12). Ancak bu çalışmada Ki67 için $> \%14$ değeri baz alınmış ve yüksek Ki67 ile ER ve PgR arasında kuvvetli negatif korelasyon saptanmıştır ($p<0,001$). Ayrıca yüksek Ki67 ile lenfovasküler invazyon varlığı, aksiller lenf nodu metastazı varlığı, ileri pN evresi, büyük tümör çapı arasında anlamlı ($p<0,05$) ilişkiler saptandı.

Meme kanserinde Luminal A ve Luminal B alt tiplerinin doğru olarak sınıflandırılmasının, tedavinin belirlenmesinde önemli olduğu bildirilmektedir (13). Literatür ile uyumlu olarak; çalışmamızda Luminal A tipi en sık (%47,4) görülmüştür (10, 14). Ayrıca literatürde bildirildiği gibi bizim serimizde de Luminal B tümörler Luminal A tümörlere göre daha agresif histopatolojik özelliklere sahipti.

Garrido-Castro ve ark. (15) TNMK'lerin diğer meme kanseri alt tipleri ile karşılaştırıldığında daha yüksek nüks oranları, daha büyük metastaz potansiyeli ve daha kısa genel sağ kalım ile karakterize olduğunu bildirmişlerdir (15, 16). İmmünohistokimyasal olarak triple negatif olan tümörler, moleküler alt tip olan ve immünohistokimyasal bazal hücre belirteçleri ile pozitif boyanan bazal benzeri fenotipi tam olarak temsil etmemekle birlikte bu fenotiple örtüşmektedir. Serimizde immünohistokimyasal olarak TNMK oranı %13,4 olup bu tümörler agresif histopatolojik özelliklere sahipti.

HER2 overekspresye alt tipinin incelendiği bir çalışmada; ileri pN evresi ve uzak metastaz varlığı ile

HER2 overekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilerek; HER2 overekspresyonunun meme kanserinde en önemli prognostik faktörlerden biri olduğu ileri sürülmüştür (17). Çalışmamızda HER2 overekspresye tipin, Luminal A tipine göre tümör derecesi bakımından daha agresif olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunduğu saptandı. Tümörler pN bakımından değerlendirildiğinde ise; Luminal B ve HER2 overekspresye alt tiplerde, Luminal A'ya göre pN evresinin daha ileri olduğu tespit edildi.

Sonuç olarak, Luminal B tümörlerin Luminal A tümörlere göre daha agresif histopatolojik özellikler sergilemekte olduğu, TNMK'nin agresif histopatolojik özelliklere sahip olduğu, Luminal B, TNMK ve HER2 overekspresye alt tiplerde Luminal A'ya göre pN evresinin daha ileri olduğu tespit edildi. Bu sonuçlar değerlendirildiğinde ER, PgR, HER2 ve Ki67 immünohistokimyasal boyamaları kullanılarak yapılan moleküler alt tiplendirmenin hasta yönetiminde avantaj sağlamaya devam edeceği sonucuna varılmıştır.

Kaynaklar

1. Petersen NV, Ramskov S, Andersen RS, Met Ö, Straten PT, Bentzen AKK, et al. T-cell recognition of breast cancer antigens. Proceedings of the 4th CRI-CIMT-EATI-AACR International Cancer Immunotherapy Conference: Translating Science into Survival; Sept 30-Oct 3, 2018; New York, NY. Philadelphia (PA): AACR; Cancer Immunol Res 2019;7(2):Ab.nr B036.
2. Desmedt C, Haibe-Kains B, Wirapati P, Buyse M, Larsimont D, Bontempi G, et al. Biological processes associated with breast cancer clinical outcome depend on the molecular subtypes. Clin Cancer Res 2008;14(16):15.
3. Prat A, Pineda E, Adamo B, Galván P, Fernández A, Gaba L, et al. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. Breast 2015;24(2):26-35.
4. Dias K, Dvorkin-Gheva A, Hallett RM, Wu Y, Hassell J, Pond GR, et al. Claudin-Low Breast Cancer; Clinical & Pathological Characteristics. PLoS One. 2017;12(1):e0168669.
5. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ. Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2011. Annals of Oncology 2011;22:1736-1747.
6. Yersal O, Barutca S. Biological subtypes of breast cancer: Prognostic and therapeutic implications. World J Clin Oncol. 2014;5(3):412-424.
7. Ni YB, Tsang JY, Chan SK, Tse GM. A novel morphologic-molecular recurrence predictive model refines traditional prognostic tools for invasive breast carcinoma. Ann Surg Oncol. 2014;9:2928-2933
8. Tenea-Cojan TS, Georgescu CV, Corici OM, Voinea B, Georgescu DM, Vidrighin C, et al. Histopathological study on conservatively operated breast carcinomas. Curr Health Sci J. 2016;42(3):269-282.
9. Jönsson G, Staaf J, Vallon-Christersson J, Ringnér M, Holm K, Hegardt C, et al. Genomic subtypes of breast cancer identified by array-comparative genomic hybridization display distinct molecular and clinical characteristics. Breast Cancer Res. 2010;12(3):R42.
10. Cherbai F, Gaceb H, Mehemmai C, Saiah I, Bakour R, Rouis AO, et al. Distribution of molecular breast cancer subtypes

- among Algerian women and correlation with clinical and tumor characteristics: a population-based study. *Breast Dis.* 2015;35(2):95-102.
11. Chu KC, Anderson WF, Fritz A, Ries LA, Brawley OW. Frequency distributions of breast cancer characteristics classified by estrogen receptor and progesterone receptor status for eight racial/ethnic groups. *Cancer* 2001;1:37-45.
 12. Kamranzadeh H, Ardekani RM, Kasaeian A, Sadighi S, Maghsudi S, Jahanzad I, et al. Association between Ki-67 expression and clinicopathological features in prognosis of breast cancer: A retrospective cohort study. *J Res Med Sci* 2019;24:30.
 13. Nishimukai A, Yagi T, Yanai A, Miyagawa Y, Enomoto Y, Murase K, et al. High Ki-67 Expression and low progesterone receptor expression could independently lead to a worse prognosis for postmenopausal patients with estrogen receptor-positive and HER2-negative breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2015;15(3):204-211.
 14. Caldarella A, Buzzoni C, Crocetti E, Bianchi S, Vezzosi V, Apicella P, et al. Invasive breast cancer: a significant correlation between histological types and molecular subgroups. *J Cancer Res Clin Oncol* 2013;139(4):617-623.
 15. Garrido-Castro AC, Lin NU, Polyak K. Insights into Molecular Classifications of Triple-Negative Breast Cancer: Improving Patient Selection for Treatment, American Association for Cancer Research, 2019;doi: 10.1158/2159-8290.CD-18-1177
 16. Van Calster B, Vanden Bempt I, Drijkoningen M, Pochet N, Cheng J, Van Huffel S, et al. Axillary lymph node status of operable breast cancers by combined steroid receptor and HER2 status: triple positive tumours are more likely lymph node positive. *Breast Cancer Res Treat* 2009;113(1):181-187.
 17. Kim MJ, Ro JY, Ahn SH, Kim HH, Kim SB, Gong G. Clinicopathologic significance of the basal-like subtype of breast cancer: a comparison with hormone receptor and Her2/neu-overexpressing phenotypes. *Hum Pathol* 2006;37(9):1217-1226.



ELEKTRİK ALANIN DNA HASARI VE BEYİN DOKUSU ÜZERİNE ETKİLERİ - ASTAKSANTİN'İN ROLÜ

THE EFFECTS OF ELECTRIC FIELD ON DNA DAMAGE AND BRAIN TISSUE - THE ROLE OF ASTAXANTHIN

Rahime ASLANKOÇ¹, Oğuzhan KAVRIK¹, Özlem ÖZMEN²

¹ Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji AD, Isparta, Türkiye

² Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Veterinerlik Fakültesi, Patoloji AD, Burdur, Türkiye

Cite this article as: Aslankoç R, Kavrik O, Özmen Ö. The Effects Of Electric Field On Dna Damage And Brain Tissue - The Role Of Astaxanthin. Med J SDU 2020; 27(2): 166-172.

Öz

Amaç

Bu çalışmada, uzun süreli elektrik alan (EA) maruziyetinin lenfosit DNA hasarı ve beyin dokusu üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık. Doğal bir karotenoid pigmenti olan astaksantin'in (AST) EA'nın zararlı etkilerini azaltabileceğini düşündük.

Gereç ve Yöntem

Çalışmada, 30 adet Wistar Albino (3-4 aylık) dişi sıçanlar kullanıldı. Sıçanlar her grupta 10 hayvan olmak üzere rastgele üç gruba ayrıldı; Grup I (Kontrol), Grup II (EA uygulanan grup - 10 kV/m EA, 30 gün, günde 23 saat), Grup III (EA+AST tedavi grubu - 10 kV/m EA, 30 gün, günde 23 saat + 100 mg/kg/gün AST, 30 gün, gavaj). Kan dokusunda comet assay yöntemi ile lenfosit DNA hasarı analizi, beyin dokuda malondialdehit (MDA) seviyesi, süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz (CAT) enzim aktiviteleri çalışıldı.

Bulgular

EA uygulanan grupta kontrol grubuna göre MDA ve comet skoru yüksek bulundu. AST uygulanan grupta EA grubuna göre MDA ve comet skoru azalırken SOD ve CAT enzim aktiviteleri arttı.

Sonuç

Çalışma sonuçları EA'nın kan dokuda lenfosit DNA hasarına ve beyin dokuda oksidatif strese neden ol-

duğunu gösterdi. Ayrıca AST tedavisinin lenfosit DNA hasarını ve oksidatif stresi azalttığını gösterdi.

Anahtar Kelimeler: Elektrik alan, Oksidatif stres, Astaksantin, DNA hasarı

Abstract

Objective

In this study, we aimed to investigate the effects of long-term electric field (EF) exposure on lymphocyte DNA damage and brain tissue. We thought astaxanthin (AST), a natural carotenoid pigment, could reduce the harmful effects of EF.

Materials and Methods

Thirty Wistar Albino (3-4 months old) female rats were used in the study. The rats were randomly divided into three groups with ten animals in each; Group I (control), Group II (EF applied group - 10 kV/m EF, 30 days, 23 h/day), Group III (EF+AST treatment group - 10 kV/m EF, 30 days, 23 h/day + 100 mg/kg/days AST, 30 days, gavage). By comet assay method, in blood tissue were studied lymphocyte DNA damage. Also, malondialdehyde (MDA) levels, superoxide dismutase (SOD) and catalase (CAT) enzyme activities were investigated in brain tissue.

Results

MDA and comet scores were higher in the EF group

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

Müracaat tarihi/Application Date: 28.06.2019 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 31.07.2019

Available online at <http://dergipark.gov.tr/sdutfd>

Makaleye <http://dergipark.gov.tr/sdutfd> web sayfasından ulaşılabilir.

compared to the control group. MDA and comet scores decreased and SOD and CAT activities increased in AST group compared to EF group.

Conclusion

The results of the study showed that EF causes lymphocyte DNA damage in blood tissue and oxidative

stress in brain tissue. It also showed that AST treatment reduces lymphocyte DNA damage and oxidative stress.

Keywords: Electric field, Oxidative stress, DNA damage, Astaxanthin

Giriş

Günümüzde teknolojinin gelişmesi insanların elektrik ve manyetik alanlara maruziyetini artırmıştır. Elektrik ve manyetik alanlara uzun süreli bir maruziyet hücrelerin fizyolojik elektriksel akımlarını bozarak ısı artışı ve oksidatif strese neden olur (1). Oksidatif stres hücrelerde reaktif oksijen türlerinin birikmesiyle meydana gelir (2). Bu radikaller hücre içerisinde bulunan protein ve lipitlerle etkileşime girerek yapılarını ve aktivitelerini bozar. Hücrede bulunan lipidlerin, proteinlerin yapılarının bozulması, hücredeki birçok metabolik fonksiyonların bozulmasına neden olur (3). Elektrik alanın oluşturduğu oksidatif stres, özellikle DNA'nın yapısında hasarlara neden olur. Hücrenin yönetici molekülü konumundaki DNA'nın hasarlanması, hücrede işlev gören birçok protein, enzim gibi yapıların işleyişlerini bozar. Yani oksidatif stres sadece hücre içindeki biyomoleküllerin yapılarını bozmakla kalmayıp, hücrenin işleyişini kontrol eden DNA'nın da yapısını bozmaktadır. DNA üzerinde oluşturduğu hasar sonucu, DNA zincirinde kırıklara neden olur. Bu kırıklar, DNA'nın kodlama işlevini etkiler. DNA üzerinde gen bölgelelerinin okunmasında, dolayısıyla da genin ürünü olan protein molekülünün oluşumu zarar görmüş olur (4).

Astaksantin provitamin A aktivitesine sahip karides, ıstakoz, yengeç, kerevit gibi kabuklularda bulunan karotenoid bir pigmenttir. Astaksantin antioksidan, antidiyabetik, fotoprotektif, hepatodetoksifikant ve antiinflamatuvar birçok etkisi mevcuttur (5). Astaksantin antioksidan özelliği birçok antioksidana göre daha güçlüdür. Astaksantin kan beyin bariyerini geçmesinden dolayı oksidatif strese bağlı gelişen merkezi sinir sistemi hastalıklarında antioksidan ve antiinflamatuvar etki gösterebilir (6). Astaksantin birkaç çalışmada özellikle antioksidan aktivitesi gösterilmiş vitamin E ve β -karotenden daha güçlü etkiye sahip olduğu ifade edilmiştir (5, 7). Güçlü antioksidan etkisi nedeniyle astaksantin serbest radikalleri süpürür, özellikle UV ışınların deride oluşturduğu oksidatif strese karşı koruma sağlar (8). Hücrede mitokondriyal fonksiyonların sürdürülmesini sağlar, ayrıca bazı çalışmalar anti-kanser etkili olduğunu göstermektedir. Karaciğer fonksiyonlarından detoksifikasyonu güçlendirir. Astak-

santin özellikle hayvan çalışmalarında immün cevabı güçlendirdiği gözlenmiştir (9).

Oksidatif stres Alzheimer's, Huntington's, Parkinson'a ve amniyotrofik lateral skleroz (ALS) gibi majör nörodejenaratif hastalıkların sebebi olarak görülmektedir. Bu hastalıkların meydana gelme riskini azaltmak için antioksidanlardan zengin diyetler alternatif tedavi olarak önerilmektedir (5, 10-12). Astaksantin birçok nörodejenaratif hastalığın patogeneğinde etkili olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda, elektrik alan maruziyetinin sıçanlarda beyin dokusu ve lenfosit DNA'sı üzerinde oluşturduğu oksidatif hasarı ve astaksantin olası koruyucu rolünü araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışma Grubu

Tüm deneyler Ulusal Sağlık Enstitüleri Hayvan Araştırma esaslarına uygun olarak yapıldı ve Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından onay alındı (Etik No: 474, 12/Aralık/2018).

Çalışmada, 30 adet Wistar Albino (250-300 gr) dişi sıçanlar kullanıldı (Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Burdur, Türkiye). Hayvanlar standart koşullarda tutuldu (sıcaklık; 22 ± 3 °C, nem; %55-60 ve 12 saat ışık/12 saat karanlık ortam). Hayvanlar plastik kafes içinde herhangi bir kısıtlama olmadan tutuldu. Tüm sıçanlar standart yem (Korkuteli yem) ve musluk suyu ile beslendi. Bir haftalık adaptasyon sürecinden sonra 30 hayvan rastgele her grupta 10 hayvan olmak üzere üç gruba ayrıldı;

Grup I: (Kontrol grubu), sıçanlara 30 gün boyunca gavaj yoluyla 0.1 ml fizyolojik serum verildi.

Grup II: (EA grubu), 30 gün boyunca 10 kV/m (50 Hz) elektrik alan günde 23 saat olmak üzere uygulandı. Ayrıca gavaj yoluyla 0.1 ml fizyolojik serum verildi.

Grup III: (EA+AST grubu), 30 gün boyunca 10 kV/m (50 Hz) elektrik alan ve 100 mg/kg/gün astaksantin gavaj yoluyla verildi. Astaksantin uygulaması her sabah saat 09:00'da yapıldı.

Elektrik alan uygulamasında, 'Dünya Sağlık Örgütü ve Elektrik ve Elektronik Mühendisliği Enstitüsü' standart ve düzenlemelerine göre vücut içi zararlı olan elektrik alan maruziyet sınırı (10 kV/m, 50 Hz) kullanıldı. Elektrik alan ölçümleri LF elektrik alan ölçer (VX 0003 with 3 kHz internal antenna) ile sürekli ölçümü Süleyman Demirel Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Elektronik ve Haberleşme Bölümü tarafından yapıldı. 50 Hz (10 kV/m) EA uygulaması günde 23 saat yapıldı bir saat kafes temizliği ve hayvanların bakımı için ayrıldı. Bakım her gün saat 09:00 – 10:00 arasında yapıldı.

Deney sonunda tüm hayvanlar anestezi (ketamin/ksilazim) altında standart etik prosedürlere göre sakrifiye edildi. Comet assay analizi için kan örnekleri alındı. Beyin hızlı bir şekilde çıkarıldı. beyin dokusu fosfat tamponu içinde homojenize edildi ve oksidan/antioksidan analizler için -80°C de saklandı.

Elektrik Alan Düzenegi

Elektrik alan (EA) düzenegi Süleyman Demirel Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Elektrik Elektronik Mühendisliği Telekomünikasyon Anabilim Dalı tarafından planlanarak uygulandı. Bu düzenekte aynı ölçüde iki paralel plaka kullanıldı ve paralel plaka arasında elektrik alan oluşturuldu. Bu plakaların etki alanı 0.5 m^2 ($0.5 \times 1.0\text{ m}$)'dir. Plakalar arasındaki alanın değişen değerini önlemek için plakalar arasına güç frekansı yerleştirildi. Bu sistemde kullanılacak hayvan kafeslerinin (6-8 hayvan için) özellikleri; kafesinin alanı $40 \times 50 \times 20\text{ cm}^3$ ($w \times l \times h$) boyutlarında, elektrik alanı engellemeyen, metal parçalı olmayan tamamen plastik yapılmış malzemelerden oluşmaktadır. Plakaların yapımında 2 mm kalınlığında ve iyi bir iletkenlik oluşturabilmek için paslanmaz çelik kullanıldı. EA direnci $E = V/d$ eşitliğine göre hesaplandı.

Bu denklemdaki E, plakalar arasındaki elektrik potansiyeli, d ise mesafeyi ve V volt/metredeki elektrik alan yoğunluğunu göstermektedir. Kafes köşeleri uç etkisinden kurtulmak için yuvarlandı. Kafesler birbirine paralel pozisyonda yerleştirildi. Alanı bozmamak için kafeslerin dış köşe alanı üzerinden plakaların merkezine kablo bağlandı. Maruziyet sisteminde setup transformer hızı 220 Vrms/5000 Vrms ve 1000 VA kullanıldı. Plakalar 50 cm genişliğinde aralıkla yerleştirildi.

Çalışmamızda kaynaktan akım çekilmediği için etkin olan güç elektrik alan olacaktır. Bu düzenegin dezavantajları ortamda bulunan iletken malzemelerin elektrik alan vektör yönünü ve şiddetini değiştirebilecek olmasıdır. Bu durum göz önüne alındığında kafesin günlük rutin temizliği (ıslak zeminden kurtarma) yapıldı.

$E = V/d$ denklemine göre plakalar arasında elektrik akımın ortalama yoğunluğu, EA grubunda $5000\text{ V}/0.5\text{ m} = 10.000\text{ V}/\text{m}$ (10 kV/m) şeklinde hesaplandı. Ölçüm için multimeter voltaj Max 3000 TRMS Model'i kullanıldı (Chauvin Arnoux, Paris, France). Güç transformer'in birinci voltajı, ikinci voltajı ve EF yoğunluğu, sırasıyla 219-229 Vrms, 4975-5202 Vrms ve 9951-1045 V/m aralığındadır. Dijital Gauss/Tesla ölçer MFS zemininden EA saflığı testinde kullanıldı. Maksimum MF yoğunluğu 0.001 mT 'dir. Deney odasında istenmeyen yüksek frekans alanları HI-3804 Electromagnetic Field Survey Meter-Industrial Compliance ölçer kullanılarak yapıldı (Holaday Industries, Inc, UK) (13).

Biyokimyasal Analizler

Antioksidan analizlerinin yapılabilmesi için beyin dokusundan alınan örnekler, doku ağırlığının 9 katı fosfat tamponu ile birlikte homejenizatörde sonra sonikatore parçalandı Tüpler santrüfuj edilerek elde edilen numuneler ependorf tüpler içine konularak antioksidan analizleri için -80°C 'de saklandı. Bütün uygulamalar soğuk ortamda gerçekleştirildi. Lipid peroksidasyon ürünlerinden olan MDA ölçümü için Draper ve Hadley'in çift ısıtma yöntemi kullanıldı. Elde edilen örneklerin renk absorbans ölçümleri spektrofotometrede 532 nm 'de (Shimadzu UV-1601, Almanya) yapıldı. Sonuçlar $\mu\text{mol}/\text{mg}$ protein olarak verildi (14). CAT enzim aktivitesi Aebi yöntemine göre çalışıldı. Doku örneğine, birinci reaktif ve ikinci reaktif karıştırılarak 0. sn ve 30. sn'lerdeki absorbans değerlerine bakıldı. Absorbanslar spektrofotometrede 240 nm 'de ölçüldü. Sonuçlar ku/mg protein olarak verildi (15). SOD aktivitesi spektrofotometrik yöntem ile ölçülmüştür (Olympus AU 2700, Japonya). Beyin dokusuna ait SOD aktivite değerleri, U/mg protein şeklinde ifade edildi (16).

Comet Assay Analizi

Lenfosit DNA hasarı comet assay yöntemi kullanılarak analiz edildi. Kısaca, $20\text{ }\mu\text{l}$ tam kan numunesi $150\text{ }\mu\text{l}$ düşük erime noktalı agoroz (LMA) ile 37°C 'de karıştırıldı. Hazırlanan karışımın $140\text{ }\mu\text{l}$ 'si, normal erime agorozu (NMA) ile önceden kaplanmış lam üzerine yerleştirildi. Lamalar 4°C 'de 5 dk bekletildi. Sonra lamalar 1 saat boyunca lizis solüsyonu içine yerleştirildi. Lizis sonrasında 30 dk süre ile soğuk alkali elektroforez tamponu ($1\text{ mmol}/\text{L}$ EDTA and 300 mM NaOH, $\text{pH}>13$) ile dolu tank içine kondu. Daha sonra 25V , 300 mA 'de 25 dakika boyunca elektroforez işlemi gerçekleştirildi. Elektroforezden sonra lamalar 5 dakika boyunca nötralize (0.4 M Tris, pH 7.4) edildi. Lamalar üzerine etidyum bromür eklenerek bir floresan mikroskopu (Olympus BX-50, Japon) altında rastgele 100 hücre analiz edildi. Hasar derecelerine göre, hücreler 0, 1, 2, 3, 4 olarak hasarsızdan (DNA göçü yok) şiddetli hasarlıya (DNA göç etmiş) kadar 5 kategoride

sınıflandırıldı (17). Comet skorlaması Şekil 1'de elde ettiğimiz görüntüler doğrultusunda yapıldı.

İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel değerlendirmeler SPSS 21.0 for Windows paket programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılımının ön koşulu Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak test edildi. Kolmogorov-Smirnov testine göre homojen olan verilere One Way ANOVA; homojen olmayan verilere ise Kruskal Wallis testi uygulandı. Bu test sonuçlarına göre farkın anlamlı olduğu durumlarda anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığını saptamak için Bonferroni düzeltmesi yapıldı. İstatistik anlamlılık değeri %95 güven aralığında $p < 0.05$ olarak alındı.

Bulgular

Elektrik Alanın Beyin Dokusu Üzerinde Oluşturduğu Oksidatif Stres ve Astaksantin Antioksidan Etkileri

Tüm gruplara ait oksidan/antioksidan sonuçları tablo 1'de sunulmaktadır. MDA seviyesi tüm gruplar arasında anlamlı bulundu ($p = 0,016$). EA uygulanan grupta MDA seviyesi kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttı ($p = 0,015$). AST uygulaması MDA seviyesini EA grubuna göre azalttı fakat fark anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$). CAT enzim aktivitesi gruplar arasında anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$). Gruplar arası iki karşılaştırılarda; EA uygulaması anlamlı olmasa da CAT enzim aktivitesi azalttı, ancak AST uygulaması EA grubuna göre anlamlı olarak CAT enzim aktivitesini arttırdı ($p = 0.047$). SOD enzim aktivitesi gruplar ara-

sında anlamlı bulundu ($p = 0,001$). EA uygulanan grupta SOD enzim aktivitesi anlamlı olarak arttı ($p = 0,001$). AST tedavisi SOD enzim aktivitesini EA uygulanan gruba göre anlamlı olarak azalttı ($p = 0,001$).

Elektrik Alan İle Uyarılan Lenfosit DNA Hasarı Üzerine Astaksantin Etkileri

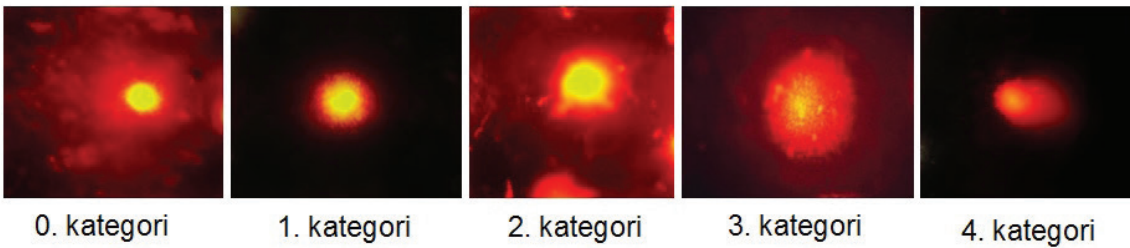
Tüm grupların comet skorlaması Şekil 1'de sunulan ve çalışmadan elde edilen görüntüye göre yapıldı. Gruplara ait comet skorlaması ise Tablo 2'de gösterilmektedir. EA uygulanan gruptaki hayvanların lenfosit DNA hasarı, kontrol grubuna göre daha fazla olduğu tespit edildi ($p < 0.001$). AST uygulanan grupta ise, AST'nin lenfosit DNA hasarını EA uygulanan gruba göre anlamlı derecede azalttığı belirlendi ($p < 0.001$). Tüm gruplara ait DNA hasar görüntüleri Şekil 2'de gösterildi.

Tartışma

Psikolojik stres, hava kirliliği, sigara kullanımı, elektrik ve manyetik alanlar gibi çevresel faktörler serbest radikallerin üretimini arttırabilir (5). Serbest radikaller DNA hasarına, membran proteinlerine ve lipitlerine hasar verir. Oksidatif stres kardiyovasküler, inflamatuvar hastalıklar ve nörodejeneratif hastalıklar gibi birçok hastalığın fizyopatolojisinde rol oynar (18) Destek antioksidanların alınması önemli hastalıkların önlenmesine yardımcı olabilir. Harakawa ve ark. sıçanlarda 50 Hz elektrik alanının plazma lipit peroksit ve antioksidan aktiviteleri üzerine yaptıkları çalışmada, oksidatif stresli sıçanlarda lipit peroksit seviyelerini etkilediğini gösterdiler (19). Benzer şekilde, çalışmamızda, EA

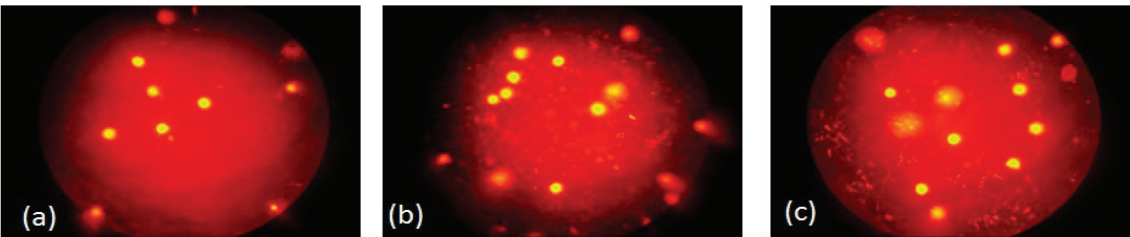
Şekil 1

Comet skorlama görüntüsü. Bu görüntüler çalışma bulgularından elde edilmiştir.



Şekil 2

Gruplara ait Comet görüntüsü; (a): kontrol grubu, (b): EA grubu, (c): AST tedavi grubu



uygulanan grupta MDA seviyesi kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttı. Çalışma bulgularımıza göre günümüzde yoğun olarak maruz kaldığımız EA'ların beyin dokusu üzerinde oksidatif strese neden olduğunu söyleyebiliriz.

Al-Amin ve ark. genç farelerin beyin dokusu üzerinde astaksantin antioksidan etkileri araştırdıkları çalışmada, astaksantin tedavisinin korteks, striatum, hipotalamus, hipokampus ve serebellumda MDA seviyelerini azalttığını, SOD ve CAT enzim aktivitelerini güçlendirdiğini göstermişlerdir (20). Liu ve Osawa'nın astaksantin, nöronal hücreleri oksidatif hasara karşı koruduğu ve beyin beslenmesi için güçlü madde olarak gösterdikleri çalışmada hücre içi ROS ve AST ölçümü yaptılar. AST'nin nöroprotektif etkisinin, antioksidan potansiyeline ve mitokondri korumasına bağlı olduğu; bu nedenle, AST ile tedavinin oksidatif stresle ilişkili nörodejenerasyon için etkili olabileceği ve doğal beyin beslenmesi için potansiyel bir aday olabileceğini önermektedirler (21). Chan ve ark. farklılaşmış PC12 hücrelerinde sinir büyüme faktörleri üzerine AST'in antioksidan ve antiinflamatuvar etkileri çalıştıkları çalışmada, AST'nin PC12 hücrelerinde MDA seviyesini azalttığını göstermişlerdir (22). SOD ve CAT bulgularımıza göre AST'in antioksidan etkilerini söyleyebiliriz ancak farklı dozlarda çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Son yıllarda yapılan çalışmalar elektrik ve manyetik alanların hücre proliferasyonunu, morfolojisini ve gen ekspresyonunu değiştirdiğini gösterdi. Hücrelerin mikro elektrik alanlara maruz bırakılması hücrenin dış zarının hasar görmesine neden olmaktadır (23). Yüksek yoğunluklu darbeleri elektrik alanların hücreler üzerindeki etkileri rapor edilmiştir. Kısa süreli darbeleri elektrik alan uygulamalarının hücre içi zarlarının ve hücre dış zarının hasar görmesine neden olmaktadır. Bu hipotez insanda bazofil üzerinde gösterilmiştir (24). Hücre içi zarlarının etkilenmesi hücre içi organel modifikasyonuna neden olabilir. Bu hipotezi temel alarak çalışmamızda 50 Hz elektrik alanının lenfosit DNA'sı üzerine uzun süreli etkilerini araştırdık. Çalışmada lenfosit DNA hasarı analizi için alkali comet assay yöntemini kullandık. Comet assay yöntemi DNA hasarı analizi için diğer sitogenetik yöntemlere göre daha avantajlıdır (17). Ayrıca yöntem çok sayıda hücre ve çok sayıda hücre tipine uygulanır. Bu nedenle yöntem yaygın olarak kullanılmaktadır.

Stacey ve ark. yaptıkları çalışmada çok kısa, yüksek yoğunluklu elektrik alanlara maruz kalan hücrelerde hücre sağ kalım oranı, DNA hasarı ve hücre döngüsünü analizi ettiler. Araştırmacılar farklı hücre tiplerine kısa süreli darbeleri elektrik alan (PEF) uyguladılar ve genotoksik etkinin hücre tipine bağlı olduğunu gösterdiler. Ayrıca araştırmacılar PEF uygulamasının DNA

Tablo 1

Tüm grupların beyin dokusunda MDA ve antioksidan enzim aktiviteleri

Groups	MDA ($\mu\text{mol/mg protein}$)	CAT (ku/mg protein)	SOD (U/mg protein)
Control	15,78 \pm 1,41	4,01 \pm 0,62	12,96 \pm 0,14
EA	30,50 \pm 5,26 ^a	2,43 \pm 0,38	41,54 \pm 0,50 ^b
EA+AST	21,00 \pm 1,81	12,55 \pm 6,06 ^b	23,46 \pm 0,35 ^c

Veriler ortalama \pm SE olarak verildi. Gruplar ve sonuçlar arasındaki ilişkiler tek yönlü ANOVA ile değerlendirilir. a: $p < 0.05$ kontrol grubuna göre karşılaştırma, b: $p < 0.001$ kontrol grubuna göre karşılaştırma, c: $p < 0.001$ EA grubuna göre karşılaştırma

Tablo 2

Tüm gruplara ait Comet skoru ortalama ve standart sapmaları

Gruplar	Comet skoru (Arbitrary Unit)	
	Ortalama \pm SD	P değeri
Kontrol grubu	88,33 \pm 34,55	NS
EA grubu	260,00 \pm 56,08 ^a	a: 0.001
EA+AST grubu	109,00 \pm 52,56 ^b	b: 0.001

Veriler ortalama \pm SD olarak verildi. Gruplar ve sonuçlar arasındaki ilişkiler tek yönlü ANOVA ile değerlendirilir. a: $p < 0.001$ kontrol grubuna göre karşılaştırma, b: $p < 0.001$ EA grubuna göre karşılaştırma

üzerine etkilerini araştırdılar. EA'nın uygulanmadığı grupta 5 kez EA uygulanan gruba göre DNA bandının daha sıkı olduğunu tespit ettiler (23). Çalışmamızda, EA uygulaması comet skorunu kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttırdı. Çalışmadan elde ettiğimiz bulgular 50 Hz EA uygulamasının sıçanlarda lenfosit DNA hasarı oluşturduğunu gösterdi.

DNA hasarı kanser, nörodejenerasyon, kardiyovasküler, ve inflamatuvar hastalıkları gibi bir çok hastalığın patofizyolojisinde yer alır. İster endojen olsun ister ekzojen olsun antioksidanların hücrelerde DNA hasarını önlediği ya da onardığı çalışmalarda gösterilmektedir (25). AST oksidatif DNA hasarına karşı koruyucu olabilir. Park ve ark 2010 yılında yaptıkları insan çalışmasında farklı dozlarda 4 ve 8 hafta AST alan hastalarla plasebo - kontrol grubunu karşılaştırdılar. Araştırmacılar AST'nin lenfosit DNA hasarını azalttığını ve genç sağlıklı kadınlarda immün sistemi güçlendirdiğini gösterdiler (26).

Tripathi ve ark. farelerde siklofosamid kaynaklı oksidatif stres ve DNA hasarına karşı astaksantin etkilerini araştırdıkları çalışmada, astaksantin, farelerde siklofosamid kaynaklı oksidatif stresi ve ardından DNA hasarını azalttığı ve antikanser ilaç siklofosamidin toksisitesine karşı kemoprotektif bir ajan olarak kullanılabilirliği sonucuna varmışlardır (27). Araştırmacıların diğer bir çalışmasında siklofosamid ile uyarılan sperm DNA hasarını astaksantin azalttığı gösterilmiştir (28).

Santocona ve ark. UVA radyasyon ile uyarılan hücrelerde astaksantin, zeaksantin ve luteinin DNA hasarı ve onarımına etkisini araştırdılar. Araştırmacılar trakea epitel hücrelerinde alkali comet assay yöntemi ile primer DNA hasarını değerlendirdiler. Ayrıca, comet assay analizinde 2 dakikalık maruz kalmadan hemen sonra sıçan trakea epitel hücreleri için UVA aracılı DNA hasarı bulunduğunu astaksantin DNA hasarını önlemede seçeneğe olabileceğini gösterdiler (29). Astaksantin, in vitro çalışmalarda UVA kaynaklı oksidatif strese karşı lutein ve β -karoten'den yaklaşık 100 kat daha koruyucu olduğu bildirilmektedir (30). Çalışmamızda, AST tedavisi uygulanan grupta ise comet skoru EA uygulanan gruba göre anlamlı derecede azaldı. Elde ettiğimiz bu bulguya göre AST'nin lenfosit DNA hasarını önleyebileceğini söyleyebiliriz. Ancak bu sonuçların ileride yapılacak çalışmalarla desteklenmesine ihtiyaç duyulmaktadır.

Sonuç

Bu çalışma sonuçlarına göre uzun süre EA maruziyeti beyin dokusunda ve lenfosit DNA'sında oksidatif

stres oluşturabilmektedir. Oksidatif stres Alzheimer ve Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıkların ve kanserin fizyopatolojisinde rol oynamaktadır. Ayrıca lenfosit DNA hasarına yol açmaktadır. Bu nedenle elde ettiğimiz sonuçlar sadece medikal alana değil aynı zamanda mühendislik alanına da katkı sağlayacaktır. Mühendislik açısından, çalışma sonuçları evlerde ve iş yerlerimizde elektrik kablolarının ve elektrikli ekipmanların daha sağlıklı kullanılmasını teşvik edecektir. Ayrıca ülkeler için oluşturulan maruziyet sınırlarının güncellenmesine katkı sağlayacaktır. Antioksidan olarak AST EA ile oluşturulan oksidatif hasarı önlemekle birlikte farklı doz çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır.

Kaynaklar

- Güler G, Turkozer Z, Tomruk A, Seyhan N. The protective effects of N-acetyl-L-cysteine and Epigallocatechin-3-gallate on electric field-induced hepatic oxidative stress. *Int. J. Radiat. Biol.* 2008; 84(8): 669–680.
- Yokus B, Cakir DU, Akdag MZ, Sert C, Mete N. Oxidative DNA damage in rats exposed to extremely low frequency electromagnetic fields. *Free Radical Research* 2005; 39(3): 317-323.
- Paradisi S, Donelli G, Santini MT, Straface E, Malorni W. 50 Hz magnetic field induces structural and biophysical changes in membranes. *Bioelectromagnetics* 1993; 14(3): 247-255.
- Kasai H. Analysis of a form of oxidative DNA damage, 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, as a marker of cellular oxidative stress during carcinogenesis. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research* 1997; 387(3): 147-163.
- Guerin M, Huntly ME, Olaizola M. Haematococcus astaxanthin: applications for human health and nutrition. *TRENDS in Biotechnology* 2003; 21(5): 210-216.
- Naguib YMA. Antioxidant activities of astaxanthin and related carotenoids. *Journal of agricultural and food chemistry* 2000; 48(4):1150-1154.
- Shimidzu N, Goto M, Miki W. Carotenoids as singlet oxygen quenchers in marine organisms. *Fish. Sci.* 1996; 62(1):134–137.
- O'Connor I, O'Brien N. Modulation of UVA light-induced oxidative stress by beta-carotene, lutein and astaxanthin in cultured fibroblasts. *J. Dermatol. Sci.* 1998; 16(3): 226–230.
- Nakagawa K, Kiko T, Miyazawa T, Burdeos GC. Antioxidant effect of astaxanthin on phospholipid peroxidation in human erythrocytes. *British Journal of Nutrition* 2011; 105(11): 1563-1571.
- Engelhart MJ, Geerlings MI, Ruitenber A, Van Swieten JC, Hofman A, Witteman JCM, Breteler MMB. Intake of vitamin E, vitamin C, and carotenoids and the risk of Parkinson's disease: a meta-analysis. *JAMA* 2002; 287(24): 3223-3229.
- Velusamy T, Panneerselvam AS, Purushottam M, Anusuyadevi M, Kumar Pal P, Jain S, Essa MM, Guillemin GJ, Kandasamy M. Protective Effect of Antioxidants on Neuronal Dysfunction and Plasticity in Huntington's Disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2017 (2017): doi.org/10.1155/2017/3279061.
- Etminan M, Gill SS, Samii A. Intake of vitamin E, vitamin C, and carotenoids and the risk of Parkinson's disease: a meta-analysis. *The Lancet Neurology* 2005; 4(6): 362-365.
- Aslankoc R, Gumral N, Saygin M, Senol N, Asci H, Cankara FN, Comlekci S. The impact of electric fields on testis physiopathology, sperm parameters and DNA integrity—The role of resveratrol. *Andrologia* 2018; 50(4): e12971
- Drapper HH, Hadley M. Malondialdehyde determination as index of lipid peroxidation. *Methods Enzymology* 1990; 186: 421–431.
- Aebi H. Catalase in vitro. *Methods Enzymology* 1984; 105: 121–126.

16. 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. *Research Veterinary Science* 1983; 34: 69–77.
17. Collins AR. The comet assay for DNA damage and repair. *Molecular Biotechnology* 2004; 26: 249–261.
18. Pisoschi AM, Pop A. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. *European Journal of Medicinal Chemistry* 2015; 97: 55-74.
19. Harakawa S, Inoue N, Hori T, Tochio K, Kariya T, Takahashi K, Doge F, Suzuki H, Nagasawa H. Effects of a 50 Hz Electric Field on Plasma Lipid Peroxide Level and Antioxidant Activity in Rats. *Bioelectromagnetics* 2005;26: 589-594.
20. Mamun Al-Amin Md, Akhter S, Hasan AT, Alam T, Nageeb Hasan SM, Saifullah ARM, Shohel M. The antioxidant effect of astaxanthin is higher in young mice than aged: a region specific study on brain. *Metab Brain Dis.* 2015; 30:1237–1246.
21. Liu X, Osawa T. Astaxanthin Protects Neuronal Cells against Oxidative Damage and Is a Potent Candidate for Brain Food. *Life-style Related Diseases*. Yoshikawa T (ed): Food Factors for Health Promotion. Forum Nutr. Basel, Karger, 2009, vol 61, pp 129–135.
22. Chan KC, Mong MC, Yin MC. Antioxidative and Anti-Inflammatory Neuroprotective Effects of Astaxanthin and Canthaxanthin in Nerve Growth Factor Differentiated PC12 Cells. *Journal of Food Science* 2009; 74(7): 225-231.
23. Stacey M, Stickley J, Fox P, Statler V, Schoenbach K, Beebe SJ, Buescher S. Differential effects in cells exposed to ultra-short, high intensity electric fields: cell survival, DNA damage, and cell cycle analysis. *Mutation Research* 2003; 542: 65–75.
24. Schoenbach K, Beebe S, Buescher S. Intracellular effect of ultra-short electric pulses, *Bioelectromagnetics* 2001; 22: 440–448.
25. Azqueta A, Collins AR. Carotenoids and DNA damage. *Mutation Research* 2012; 733: 4–13.
26. Park JS, Chyun JH, Kim YK, Line LL, Chew BP. Astaxanthin decreased oxidative stress and inflammation and enhanced immune response in humans. *Nutrition & Metabolism* 2010; 7:18.
27. Tripathi DN, Jena GB. Intervention of astaxanthin against cyclophosphamide-induced oxidative stress and DNA damage: A study in mice. *Chemico-Biological Interactions* 2009; 180: 398–406.
28. Tripathi DN, Jena GB. Astaxanthin inhibits cytotoxic and genotoxic effects of cyclophosphamide in mice germ cells. *Toxicology* 2008; 248: 96–103.
29. Santocona M, Zurria M, Berrettini M, Fedeli D, Falcioni G. Influence of astaxanthin, zeaxanthin and lutein on DNA damage and repair in UVA-irradiated cells. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology* 2006; 85: 205–21.
30. O'Connor I, O'Brien NM. Modulation of UVA light-induced oxidative stress by β -carotene, lutein and astaxanthin in cultured fibroblasts. *J Dermatol Sci.* 1998;16: 226-230.

PİLONİDAL SİNÜS ETYOLOJİSİNDE LUMBO-SAKRO-KOKSİGEAL AÇILARIN VE KOKSİKS ANATOMİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

EVALUATION OF LUMBO-SACRO-COCCYGEAL ANGELS AND COCCYX ANATOMY IN PILONIDAL DISEASE ETIOLOGY

Dursun Özgür KARAKAŞ¹, İbrahim YILMAZ², Bülent KARSLIOĞLU³, Aykut AYTEKİN⁴

¹ Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Servisi, İstanbul

² Dışkapı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Servisi, Ankara

³ Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi Servisi, İstanbul

⁴ Balıkesir Devlet Hastanesi, Radyoloji Servisi, Balıkesir

Cite this article as: Karakaş DÖ, Yılmaz İ, Karslıoğlu B, Aytekin A. Evaluation of Lumbo-Sacro-Coccygeal Angels and Coccyx Anatomy in Pilonidal Disease Etiology. Med J SDU 2020; 27(2): 174-178.

Öz

Amaç

Pilonidal sinüs etyolojisinde obezite, oturarak çalışma, derin intergluteal sulkus başta olmak üzere birçok risk faktörü tanımlanmıştır. Çalışmamızın amacı Lumbo-sakro-koksigeal bölge açılanmalarının ve koksiks anatomisinin pilonidal sinüs açısından değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem

Pilonidal sinüs nedeni ile başvuran ve koksiks grafisi çekilen hastalar ile herhangi bir şikâyeti olmayan heyet muayenesine başvuran hastaların lateral lumbosakral grafilerinde koksiks görülen hastalar çalışmaya dâhil edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, koksiks tip ve patolojileri, lumbosakral, sakrokoksigeal, interkoksigeal ve sakrokoksigeal sinüs açıları geriye dönük değerlendirildi.

Bulgular

66 pilonidal sinüs, 94 kontrol olmak üzere toplam 160 hasta çalışmaya dâhil edildi. Tüm hastalar erkekti ve yaş ortalaması 23,87± 2.47 yıldı. Her iki grupta en sık Tip II koksiks gözlemlendi (sırasıyla %45,5 ve %85,1), Tip I (%27,3) sadece Pilonidal sinüste görülürken, Tip III (%21,2) en sık Pilonidal sinüste, Tip IV (%11,7) en sık kontrol grubunda gözlemlendi. Koksiks tiplerinde her iki

grup arasında istatistiksel fark saptanmadı. Pilonidal sinüste koksiks patoloji %27,3 görülürken, kontrol grubunda %19,1 görüldü, fakat istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Açılardan ise lumbosakral ve sakro-koksigeal açılar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanırken (sırasıyla, p=0,0001, p=0,001), interkoksigeal ve sakrokoksigeal sinüs açısı açıları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı (p>0,05).

Sonuç

Pilonidal sinüs etyolojisinde diğer risk faktörleri ile birlikte, özellikle Tip I koksiks, kısmen Tip III koksiks, koksiks patolojileri, lumbosakral ve sakrokoksigeal açıların önemli risk faktörü olduğunu değerlendirmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Pilonidal sinüs, Koksiks, Lumbosakral açı, Sakrokoksigeal açı, İnterkoksigeal açı

Abstract

Objective

Several risk factors were defined in the etiology of pilonidal sinus, including obesity, sitting habits, and deep intergluteal sulcus. The aim of our study was to evaluate the lumbo-sacro-coccygeal region angulation and coccyx anatomy in terms of pilonidal sinus.

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: drdok1978@hotmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 08.11.2018 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 26.11.2018

Available online at <http://dergipark.gov.tr/sdutfd>

Makaleye <http://dergipark.gov.tr/sdutfd> web sayfasından ulaşılabilir.

Material and Methods

The patients who applied with pilonidal sinus that performed coccyx graphies and healty individuals who applied for routine health control that performed lateral lumbosacral were included in the study. Age, gender, coccyx type and pathologies, lumbosacral, sacrococcygeal, intercoccygeal and sacrococcygeal sinus angles were evaluated retrospectively.

Results

A total of 160 patients (66 pilonidal sinus and 94 controls) were included in the study. All patients were male and the mean age was 23.87 ± 2.47 years. Type II coccyx was observed the most common in both groups (45.5% and 85.1%, respectively), Type I (27.3%) was seen only in the pilonidal sinus. Type III (21.2%) was the most frequent in the Pilonidal sinus, but Type IV (11.7%) was the most frequent in the control group. There were no statistically significant

difference between the groups. In the pilonidal sinus, the rate of coccyx pathology was 27.3% and 19.1% in the control group, but there is no statistically significant difference. The difference between the angles of lumbosacral and sacrococcygeal were statistically significant ($p = 0.0001$, $p = 0.001$, respectively), but the difference between angels of intercoccygeal and sacrococcygeal sinus were not statistically significant ($p > 0.05$).

Conclusion

Especially Type I coccyx, partially Type III coccyx, pathologies, lumbosacral and sacrococcygeal angles are the important risk factors in the etiology of pilonidal sinus, together with other risk factors that defined.

Keywords: Pilonidal sinus, Coccyx, Lumbosacral angle, Sacrococcygeal angle, Intercoccygeal angle,

Giriş

Pilonidal Sinüs (PS) sıklıkla sakrokoksigeal bölgede gözlenen iş gücü kaybına yol açan kronik bir hastalıktır. PS, toplumda 25/100.000 sıklıkta, erkeklerde kadınlara göre 2-4 kat fazla ve en sık 15-30 yaşları arasında gözlenmektedir (1). Konjenital veya edinsel olduğunu dair tartışmalar devam etmek ile birlikte en yaygın kabul edilen oluşum mekanizması; vücuttan dökülen kılların intergluteal sulkusta birikmesi, mikrot-ravma, gluteal kasların hareketleri ve oturma nedeni ile kılların çukurlardan girerek ciltaltında yabancı cisim reaksiyonu oluşturmasıdır (2). PS için risk faktörleri olarak; erkek cinsiyet, obezite (VKİ: $>25 \text{ kg/m}^2$), uzun süre oturma gerektiren meslek veya sporlar, derin intergluteal sulkus, yüksek vücut kil oranı, sert veya kaba saç/kıl, kötü hijyen alışkanlığı ve aşırı terleme tanımlanmıştır (3).

II. Dünya Savaşında uzun süre oturarak araba sürdükleri için jeep şoförlerinde çok sık gözlenmesi nedeni ile "Jeep Hastalığı" olarak tanımlanmıştır (4). Oturma eylemi kadar oturlan bölgenin yani sakrokoksigeal bölgenin anatomisi de PS hastalığında önem arz etmektedir. PS açısından sakrokoksigeal bölge anatomisini 5.lumbal vertabradan son koksigeal vertebraya kadar değerlendirmek gerekmektedir. Literatürde lumbosakral, sakrokoksigeal, interkoksigeal ve sakrokoksigeal sinüs açıları, koksiks tipi ve koksiks patolojileri başta koksodinia olmak üzere ortopedi ve beyin cerrahları tarafından değerlendirilmiştir (5-8). Pilonidal sinüs ile ilgili sadece bir çalışma yapılmış olup az hasta sayılı bu çalışmada sakrokoksigeal açı

karşılaştırılmasında anlamlı sonuçlar bulunmamasına rağmen sakrokoksigeal bölge anatomisinin PS hastalığında önemli bir risk faktörü olduğunu düşünmekteyiz (9). Bu çalışmanın amacı; lumbo-sakro-koksigeal açılanmaların ve koksiks anatomisinin pilonidal sinüs açısından değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem

Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesinden etik kurul onayı alındıktan sonra genel cerrahi polikliniğine başvuran pilonidal sinüslü hastalardan koksiks grafisi çekilen hastalar ile herhangi bir şikâyeti olmayan, heyet muayenesi için başvurmuş, lateral lumbosakral grafilerinden koksiks anatomisi görülen hastalar çalışmaya dâhil edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, koksiks ve lateral lumbosakral grafileri geriye dönük değerlendirilmiştir. Grafiler; koksiks anatomisi (koksiks tipi, patoloji), lumbosakral, sakrokoksigeal, interkoksigeal ve sakrokoksigeal sinüs açıları yönünden değerlendirildi.

Koksiks tiplendirmesi Postacchini ve ark. tarafından yapılan sınıflandırmaya göre değerlendirilerek 1 den 4'e kadar sınıflandırıldı (10) (Resim 1). Koksiks patolojileri ise hastaların travma anamnezleri bilinmediğinden sadece patolojik olup olmadığı şeklinde değerlendirildi.

Lumbosakral (LS) açısı; 5. lumbal vertebranın ortasından geçen çizgi ile 1. sakral vertebranın ortasından geçen çizgiler arasındaki açı ölçülerek hesaplandı. Sacrokoksigeal (SK) açısı; 1. koksigeal vertebranın ortasından geçen çizgi ile 1. sakral vertebranın orta-

sından geçen çizgiler arasındaki açı ölçülerek hesaplandı. İnterkoksigeal (İK) açısı; 1.koksigeal vertebranın ortasından geçen çizgi ile diğer koksigeal vertebraların ortasından geçen çizgi arasındaki açı ölçülerek hesaplandı. Sakrokoksigeal sinüs (SKS) açısı ise; 2. Sakral vertebranın iç köşesinden 1. Sakral vertebra iç köşesine uzanan çizgi ile buradan son koksigeal vertebra ucuna uzanan çizgi arasındaki açı ölçülerek hesaplandı (6-8) (Resim 2).

Çalışmanın tüm istatistiksel analizleri SPSS programı (16.0 versiyonu) kullanılarak yapılmıştır. Koksiks patolojisi ve tiplerinin sonuçları "Mean Rank- Sum of Ranks" olarak, açılar ise "Ortalama ± Standard Sapma" olarak verilmiştir. Koksiks patolojisi ve tipleri için "ANOVA" testi, açılar içinse "Mann-Whitney U" testi kullanılmış, p değeri <0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

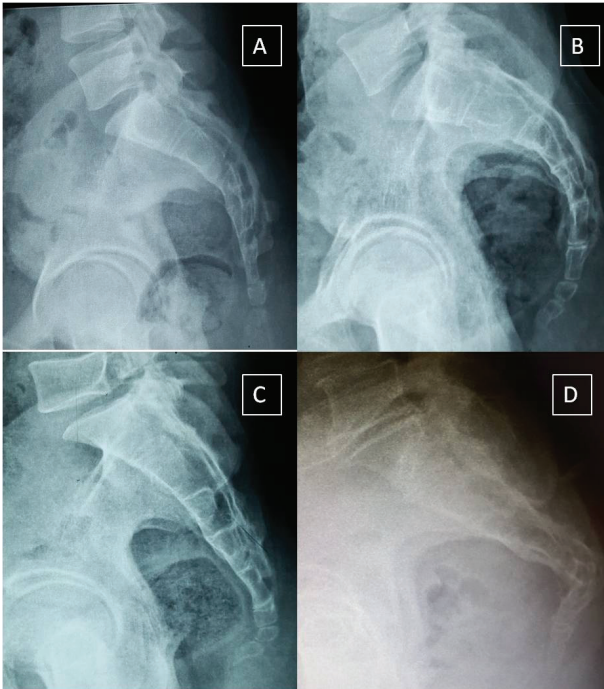
Bulgular

Genel Cerrahi polikliniğine pilonidal sinüs (PS+) nedeni ile başvuran ve koksiks grafisi çekilen 66 hasta ile heyet muayenesi (PS-) için lumbosakral grafi çekilmiş ve koksiks anatomisi gözlenen 94 hasta, toplamda 160 hasta çalışmaya dâhil edildi. 160 hastanın hepsi erkek olup yaş ortalaması 23,87± 2.47. Çalışmamızın sonuçları Tablo1'de verilmiştir.

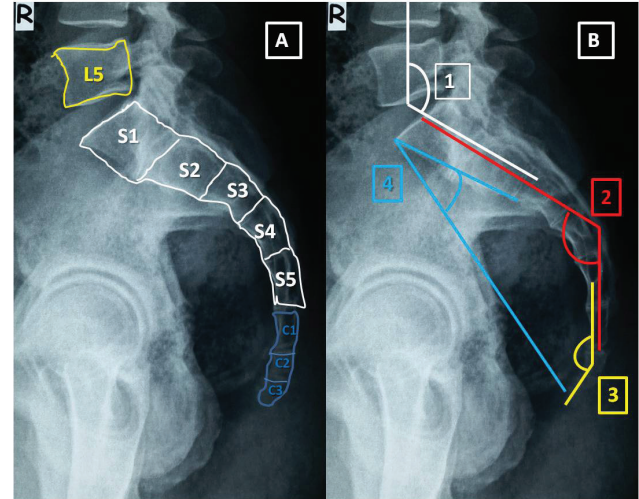
PS+ hastaların koksiks grafilerinin 18'inde (%27,3) patoloji saptanırken PS- hastalarının da 18'inde (%19,1) patoloji saptandı. Koksiks patolojileri pilonidal sinüslü hastalarda daha sık gözlenmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,227).

Koksiks tiplerinde ise Tip I sadece PS+ saptanırken (n=18(%27,3)), PS- Tip I saptanmadı. Tip II her iki grupta da en sık saptanan tip iken PS+ 'de %45,5 (n=30), PS-'de %85,1 (n=80) saptandı. Tip III PS+ %21,2 (n=14) iken PS-'de %3,2 (n=3) saptandı. Tip IV ise PS+'de %6 (n=4), PS-'de %11,7 (n=11) saptandı. Tipler arasında PS+ ve PS- hastalar arasında fark olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,085).

Açılarda ise LS açısı ortalaması PS+'de 137,57± 11,76, PS-'de 130,98± 11,35 olarak ölçüldü. LS açıları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p=0,0001). SK açısı ortalaması PS+'de 116,99± 15,62, PS-'de 109,28 ± 13,23 olarak ölçüldü. SK açıları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p=0,001). İK açısı ortalaması PS+'de 149,03± 22,50, PS-'de 147,65± 20,80 olarak ölçüldü. İK açıları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı (p= 0,689). SKS açısı ortalaması PS+'de 30,49± 7,53, PS-'de 29,43± 13,87 olarak ölçüldü. SKS açıları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı (p= 0,573).



Resim 1: Koksiks tipleri; A) Tip I: koksiks öne doğru hafifçe kavisli, apeksi aşağıyı ve kaudali gösterir, B) Tip II: koksiks kavisi daha belirgin ve apeksi direkt ileriye gösterir, C) Tip III: koksiks birinci ile ikinci veya ikinci ile üçüncü segmentler arasında öne doğru keskin açılanma gösterir, D) Tip IV: koksiks sakrokoksigeal eklem veya birinci ile ikinci interkoksigeal eklem seviyesinde öne doğru subluksasyon gösterir (10).



Resim 2: A) L5, sakral ve koksigeal vertebraların diziliminin gösterilmesi, B) Açılar; 1) Lumbosakral açı, 2) Sakrokoksigeal açı, 3) İnterkoksigeal açı, 4) Sakrokoksigeal sinüs açısı

Tablo 1 Çalışma Sonuçları

Pilonidal Sinüs			
	Var	Yok	p
Hasta Sayısı (n)	66	94	
Cinsiyet	Erkek (%100)	Erkek (%100)	
Yaş	24,02± 2.39*	23,77± 2.53*	0,266
Koksiks Patoloji			
Sayı (n)	18(%27,3)	18 (%19,1)	
Mean Rank	84,32	77,82	0,227
Sum of Ranks	5565	7315	
Koksiks Tip			
Sayı (n)	Tip I	18 (%27,3)	0 (%0)
	Tip II	30 (%45,5)	80 (%85,1)
	Tip III	14 (%21,2)	3 (%3,2)
	Tip IV	4 (%6)	11 (%11,7)
Mean Rank	84,83	74,33	0,085
Sum of Ranks	7974	4906	
Açılar			
Lumbosakral	137.57± 11.76*	130,98± 11.35*	0,0001
Sakrokoksigeal	116.99± 15.62*	109.28 ± 13.23*	0,001
İnterkoksigeal	149.03± 22.50*	147.65± 20.80*	0,689
Sakrokoksigeal Sinüs	30.49± 7.53*	29.43± 13.87*	0,573

* Ortalama± Standard Sapma

Tartışma

Pilonidal sinüs özellikle çalışma çağındaki genç erkeklerde sık gözlenen, iş gücü kaybına neden olan, kronik bir hastalık olmaya devam etmektedir. Risk faktörleri ile ilgili yapılan çalışmalarda; VKI>25kg/m², fazla vücut kıl oranı, uzun süreli oturma gerektiren işle uğraşma, derin intergluteal sulkus önemli risk faktörleri olarak belirtilmiştir. VKI erkeklerde >29,4, kadınlarda ise >27,4 olan kişilerde koksodinia gelişmesi için risk faktörü oluşturduğu, obez kişiler oturduğunda yetersiz pelvik rotasyon nedeni ile koksiks posteriora doğru çıkma eğilimi gösterdiği bildirilmiştir (11). Bütün bu risk faktörlerini göz önünde bulundurulduğunda obez, vücut kıl oranı fazla olan, oturarak çalışan kişilerde pilonidal sinüs oluşumu daha sık olduğundan lumbo-sakro-koksigeal bölge anatomisi de bir risk faktörü olarak değerlendirilmelidir.

Koksiks tiplendirilmesi Postacchini ve ark. tarafından 1983 yılında kullanılmış, koksiks radyolojik olarak I-IV'e kadar tiplendirilmiştir (10). Przybylski ve ark.

yaptığı 500 hastalı çalışmada, hastaların %16,2'ı Tip I, %40'ı Tip II, %32,4'ü Tip III ve %11,4'ü Tip IV olarak saptanmıştır (7). Kerimoğlu ve ark yaptığı çalışmada ise %43 Tip I, %40 Tip II ve %17 Tip III saptanmış Tip IV saptanmamıştır (6). Tip III ve Tip IV koksiks tiplerinin semptomatik hastalarda daha sık gözleendiği bildirilmiştir. Çalışmamızda her iki grupta Tip II en sık görülen tip olarak saptandı (PS+: 30 (%45,5), PS-: 80 (%85,1)). Tip I sadece PS+ saptanırken, Tip III en sık PS+'de, Tip IV ise en sık PS-'de saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da Tip I daha belirgin olmakla Tip III koksiks pilonidal sinüs için risk faktörü olarak değerlendirmekteyiz. Ayrıca travma öyküsü bilinmeyen hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da koksiks patolojisi PS+'de (%27,3) PS-'den (%19,1) daha sık görülmesi koksiks patolojilerinde sakrokoksigeal anatomiyi etkileyerek PS riski artılabileceğini değerlendirmekteyiz.

Lumbo-sakro-koksigeal bölgeye ait açılar; sıklıkla anatomik, morfolojik veya koksodinia için etyolojik değerlendirme için yapılmıştır (6-9). Sadece Eryılmaz ve

ark. 30 hasta 30 kontrol olmak üzere 60 hastalı bir çalışmada pilonidal sinüs etyolojisinde sakrokoksigeal açının yerini araştırmıştır. Sakrokoksigeal açı bizim ölçümlerimizden farklı ölçülmüş ve hastalar ile kontrol grupları arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır. Çalışmamızda sadece sakrokoksigeal açığı değil lumbosakral açığı, interkoksigeal açığı ve sakrokoksigeal sinüs açısını pilonidal sinüs ve kontrol grup hastalarının grafilerinde ölçtük. Gruplar arasında lumbosakral ve sakrokoksigeal açı ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken ($p=0,0001$ ve $p=0,001$ sırasıyla), interkoksigeal ve sakrokoksigeal sinüs açı ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,689$ ve $p=0,573$ sırasıyla). Çalışmamızda lumbal vertebra ile sakrum ve sakrum ile koksiks arasındaki açılarının pilonidal sinüs açısından anlamlı olduğu, koksiksın kendi arasındaki ve sakrokoksigeal sinüs açılarının pilonidal sinüs açısından anlamlı olmadığı saptandı.

Çalışmamızın kısıtlayıcı yönleri; geriye dönük olması, hasta ve kontrol sayılarının az olması, düz grafilerden elde edilmesidir. Randomize kontrollü, çok hasta sayılı, Manyetik Rezonans Görüntüleme veya Bilgisayarlı Tomografi gibi daha kaliteli görüntüler ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Sonuç

Obezite, uzun süre oturarak çalışılan işler, derin gluteal sulkus pilonidal sinüs için nasıl risk faktörleri ise çalışmamızın sonuçları değerlendirildiğinde; koksiks patolojileri, özellikle Tip I, kısmende Tip III koksiks, Lumbosakral ve Sakrokoksigeal açılarda pilonidal sinüs etyolojisinde önemli risk faktörleridir.

Kaynaklar

1. de Parades V, Bouchard D, Janier M, Berger A. Pilonidal sinus disease. *J Visc Surg*. 2013 Sep;150(4):237-47. doi: 10.1016/j.jviscsurg.2013.05.006.
2. von Laffert M, Stadie V, Ulrich J, Marsch W, C, Wohlrab J: Morphology of Pilonidal Sinus Disease: Some Evidence of Its Being a Unilocalized Type of Hidradenitis Suppurativa. *Dermatology* 2011;223:349-355. doi: 10.1159/000335373
3. Harlak A, Menten O, Kilic S, Coskun K, Duman K, Yilmaz F. Sacrococcygeal pilonidal disease: analysis of previously proposed risk factors. *Clinics* 2010;65(2):125-13. doi: 10.1590/S1807-59322010000200002.
4. Classic articles in colonic and rectal surgery. Louis A. Buie, M.D. 1890-1975: Jeep disease (pilonidal disease of mechanized warfare). *Dis Colon Rectum*. 1982;25:384-90.
5. Woon JT, Stringer MD. Clinical anatomy of the coccyx: A systematic review. *Clin Anat*. 2012 Mar;25(2):158-67. doi: 10.1002/ca.21216.
6. Kerimoglu U, Dagoglu MG, Ergen FB. Intercoccygeal angle and type of coccyx in asymptomatic patients. *Surg Radiol Anat*. 2007 Dec;29(8):683-7. doi: 10.1007/s00276-007-0262-9
7. Przybylski P, Pankowicz M, Boćkowska A, Czekajka-Chehab

- E, Staśkiewicz G, Korzec M et al. Evaluation of coccygeal bone variability, intercoccygeal and lumbo-sacral angles in asymptomatic patients in multislice computed tomography. *Anat Sci Int*. 2013 Sep;88(4):204-11. doi: 10.1007/s12565-013-0181-2.
8. Kaplan M, Ozturk S, Cakin H, Akgun B, Onur MR, Erol FS. Sacrococcygeal sinus angle: as a new anatomic landmark for the posterior approach of presacral lesions. *Eur Spine J*. 2014 Feb;23(2):337-40. doi: 10.1007/s00586-013-2830-5.
9. Eryilmaz R, Isik A, Okan I, Bilecik T, Yekeler E, Sahin M. Does Sacrococcygeal Angle Play a Role on Pilonidal Sinus Etiology? *Prague Med Rep*. 2015;116(3):219-24. doi: 10.14712/23362936.2015.61.
10. Postacchini F, Massobrio M. Idiopathic coccygodynia. Analysis of Wfty-one operative cases and a radiographic study of the normal coccyx. *J Bone Joint Surg Am* 1983;65:1116-1124
11. Maigne JY, Doursounian L, Chatellier G. Causes and mechanisms of common coccydynia: role of body mass index and coccygeal trauma. *Spine* 2000;25:3072-9.

EFFECTS OF THE DIFFERENT ANESTHETIC METHODS ON POSTOPERATIVE HOSPITALIZATION AND USE OF ANALGESIA IN VARICOCELE SURGERY

VARIKOSEL CERRAHİSİNDE FARKLI ANESTEZİ YÖNTEMLERİNİN POSTOPERATİF YATIŞ VE ANALJEZİ KULLANIMINA ETKİSİ

Ömer Faruk BORAN¹, Mehmet KANDİLCİK¹, Bekir Türkay DEMİR², Bülent KATI³, Mehmet Kutlu DEMİRKOL², Osman BARUT², Yavuz ORAK¹, Feyza ÇALIŞIR¹

¹Sütçü İmam University School of Medicine, Department of Anesthesiology and Reanimation, Kahramanmaraş, Turkey.

²Sütçü İmam University School of Medicine, Department of Urology, Kahramanmaraş, Turkey.

³Harran University School of Medicine, Department of Urology, Şanlıurfa, Turkey.

Cite this article as: Boran ÖF, Kandilcik M, Demir BT, Katı B, Demirkol MK, Barut O, Orak Y, Çalışır F. Effects Of The Different Anesthetic Methods On Postoperative Hospitalization And Use Of Analgesia In Varicocele Surgery. Med J SDU 2020; 27(2): 180-185.

Öz

Amaç

Çalışmanın amacı varikozel cerrahisinde kullanılan farklı anestezi tekniklerinin postoperatif ağrı kesici ihtiyacı ve hasta yatış süreleri üzerine etkisini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmaya 2014–2018 yılları arasında varikozel cerrahisi uygulanmış 299 hasta dahil edildi. Hastalar uygulanan anestezi yöntemi göre genel anestezi+lokal anestezi ile (20 mL prilocaine (%2)) cilt infiltrasyonu yapılan hastalar [genel anestezi grubu (grup 1, n=50)], sadece spinal anestezi uygulanan hastalar [spinal anestezi grubu (grup 2, n=142)], Spinal anestezi+Tap blok uygulanan hastalar [Spinal+Tap blok grubu (grup 3, n=52)] ve spinal anestezi ve intratekal morfin uygulanan hastalar [Spinal+ITM grubu (grup 4, n=55)] olarak gruplandırıldı.

Bulgular

Genel anestezi grubunda analjezik kullanım oranlarının spinal anestezi grubu karşılaştırıldığında arasındaki farkı anlamlı olmadığı ($p>0.05$) Spinal+Tap

blok grubu ve spinal+ITM grubu ile karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark olduğu görüldü (tüm $p<0.05$). Genel anestezi grubunda ilk analjezik kullanım zamanının diğer gruplarla karşılaştırıldığında anlamlı oranda kısa olduğu görüldü ($p=0.001$).

Sonuç

Varikozel cerrahisinde spinal anestezi+TAP blok uygulaması diğer yöntemlerle kıyasla, daha düşük analjezik ihtiyacı ve daha kısa hastanede kalış süresi ile etkin ve güvenilir bir yöntemdir.

Anahtar Kelimeler: Varikozel, anestezi ve analjezi, postoperatif ağrı.

Abstract

Objective

The aim of this study was to evaluate the effect of different anesthesia methods used in varicocele surgery on postoperative pain relief needs and duration of hospitalization.

Material and Methods

This study included 299 patients operated on for va-

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: ofboran@ksu.edu.tr

Müracaat tarihi/Application Date: 14.03.2019 • Kabul tarihi/Accepted Date: 17.06.2019

Available online at <http://dergipark.gov.tr/sdutfd>

Makaleye <http://dergipark.gov.tr/sdutfd> web sayfasından ulaşılabilir.

ricoccele between 2014 and 2018. The patients were separated into 4 groups as Group 1 (n:50) applied with general anesthesia+local anesthesia (20 ml 2% prilocaine) skin infiltration [general anesthesia group], Group 2 (n:142) applied with spinal anesthesia [spinal anesthesia group], Group 3 (n:52) applied with spinal anesthesia+TAP block [spinal+TAP block group] and Group 4 (n:55) applied with spinal anesthesia and intrathecal morphine [spinal+ITM group].

Results

The requirement for additional analgesia showed no difference between the general anesthesia group and the spinal anesthesia group ($p>0.05$), but was different compared to the spinal+TAP group and spi-

nal+ITM group ($p<0.05$, for both). The time to first requirement for postoperative analgesia was determined to be significantly shorter in the general anesthesia group compared to the other groups ($p=0.001$).

Conclusion

Spinal anesthesia+TAP block for varicocele surgery is an effective and reliable method with lower analgesic requirements and shorter duration of hospital stay.

Keywords

Varicocele, anesthesia and analgesia, postoperative pain.

Introduction

During varicolectomy, which is a commonly performed outpatient urology surgical procedure, a variety of anesthetic methods may be selected, depending on many factors such as patient age, additional problems, and surgeon or patient preference (1). Each method has its own advantages and disadvantages. Although there are advantages to spinal anesthesia, such as the patient remaining conscious, no respiratory depression, less postoperative nausea-vomiting, suppressed stress response to the surgical interventions, reduction of morbidity in high-risk patients, continuation of analgesic effect in the postoperative period and quicker recovery, there are also disadvantages such as side-effects specific to the cardiovascular system such as vasodilatation of arteries, peripheral reflex vasoconstriction, bradycardia and hypotension and urine retention (2-4). General anesthesia also has unwanted effects such as postoperative nausea-vomiting, pain and respiratory depression together with the advantages of minimal urine retention, and better control of hemodynamic parameters in the intraoperative and postoperative periods (5). However, the most important aspect of anesthetic care determining patient satisfaction is postoperative pain management, and generally multimodal analgesic techniques are recommended for this purpose, and have been commonly used in varicocele surgery in recent years. Primary of these methods is intrathecal (IT) morphine administration, which has been proven to provide perfect analgesia in postoperative pain treatment (6). However, the most important disadvantages of this method are the unwanted side-effects that reduce patient satisfaction, such as nausea, vomiting and itching, together with delayed respiratory depression which may devel-

op linked to rostral distribution (7,8). Another regional anesthesia technique used for different surgical procedures in recent years with increasing popularity is transversus abdominis block (TAP). In this method, a local anesthetic agent is administered between the internal oblique and transversus abdominis muscles and with a reduction achieved in postoperative pain, patient comfort and satisfaction are increased (9-12).

Varicolectomy is a relatively commonly performed urological surgical procedure among outpatient surgical procedures. However, one of the most important factors determining the discharge of the patient on the same day is the anesthesia method. The aim of this study was to assess the correlation between the anesthesia method used and the requirements for postoperative pain relief and duration of hospital stay.

Material and Methods

Approval for the study was granted by the Ethics Committee. A retrospective review was made of the anesthesia method used on patients operated on in our clinic with a diagnosis of varicocele between September 2014 and August 2018. Data were obtained from patient files in the hospital archive and discharge summaries, patient monitoring forms and observation papers and surgery follow-up charts of patients in the computer records. Patients with missing data were excluded from the study. Only patients undergoing subinguinal varicolectomy were included in the study because the surgical technique did not negatively affect the parameters to be evaluated. According to the anesthesia method administered, patients were separated into 4 groups as Group 1 (n:50) applied with general anesthesia+local anesthesia (20 ml 2% prilocaine) skin infiltration [general anesthesia group],

Group 2 (n:142) applied with spinal anesthesia [spinal anesthesia group], Group 3 (n:52) applied with spinal anesthesia+TAP block [spinal+TAP block group] and Group 4 (n:55) applied with spinal anesthesia and intrathecal morphine [spinal+ITM group]. All the patients were assessed in terms of age, mean operation duration, postoperative analgesic requirements, time of first postoperative analgesia, requirements for more than one analgesic, and time of discharge.

The operation duration was accepted as the time from initial anesthesia induction to the last anesthetic or surgical intervention (minutes). Discharge time was defined as the duration from patients arriving in the postoperative ward to discharge.

Statistical Analysis

Data obtained in the study were analyzed statistically using Statistical Package for the Social Sciences 17.0 software (SPSS, Armonk, New York, IL, USA). Data were stated as mean + standard deviation (M+SD). For repeated measurements, variance analysis (repeated measures ANOVA with Bonferroni) was applied. To assess factors related to CIMT, linear regression models were used and data were presented as beta coefficients with 95% confidence interval (CI). A value of $p < 0.05$ was accepted as statistically significant.

Results

No significant difference was determined between the patients included in the study in terms of mean age and BMI values ($p=0.105$, $p=0.148$, respectively) (Table 1). In the evaluation of postoperative analgesia requirements, the analgesic use in the general anesthesia group was not different from that of the spinal anesthesia group ($p > 0.05$), but was different compared to the spinal+TAP group and spinal+ITM group ($p < 0.05$, for both). The spinal+TAP group was determined to have a longer operation time, but the difference between the groups was not statistically significant ($p=0.098$). The time to first requirement for postoperative analgesia use was significantly shorter in the general anesthesia group compared to the other groups ($p=0.001$). The length of stay in hospital was determined to be statistically significantly longer in the general anesthesia group compared to the other groups ($p=0.001$) (Graphic 1).

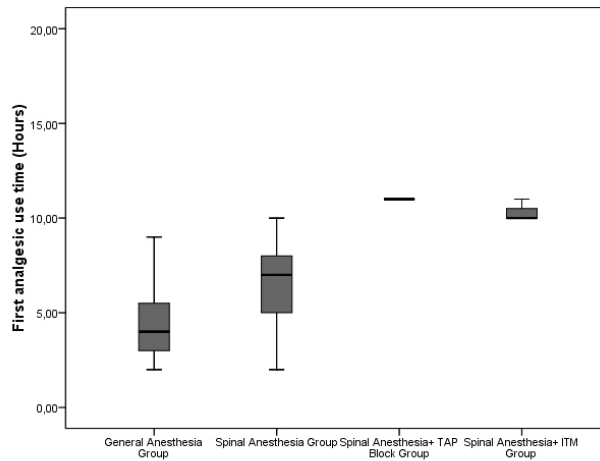
Factors affecting analgesic use in the postoperative period were assessed with correlation analysis and analgesic use was correlated with the anesthesia method used ($r=0.353$, $p=0.001$), bilateral varicocele surgery ($r=0.155$, $p=0.009$) and long operation time ($r=0.395$, $p=0.001$) (Graphic 2).

Table 1 Demographic data of patients

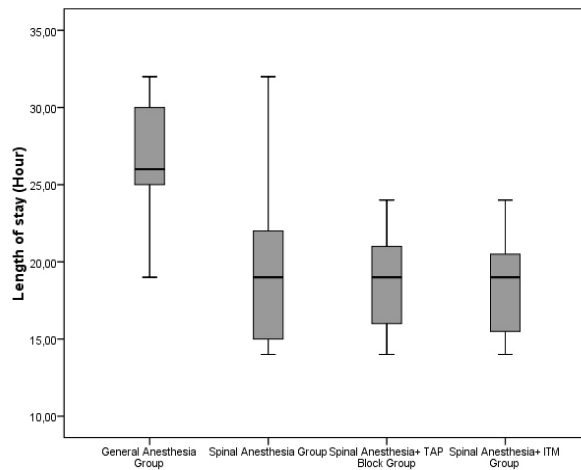
		General anesthesia (n=50)	Spinal Anesthesia (n=142)	Spinal+Tap block (n=52)	Spinal+ITM (n=55)	P value
Age (years)	30.38±6.84	31.23±5.80	30.01±5.64	32.73±6.61	0.105	
BMI (kg/m ²)	24.80±3.78	25.90±3.99	26.57±3.75	23.18±2.85	0.148	
Operation time (min)	84.70±40.14	90.10±35.06	100.36±36.82	92.79±35.10	0.098	
ASA II	1 (n/%)	23 (7.6%)	66 (22.07%)	22 (7.36%)	22 (7.36.8%)	0.213
	2 (n/%)	27 (9.03%)	76 (25.5%)	30 (10.04%)	33 (11.04%)	
Surgical side	Right (n/%)	5 (1.7%)	12 (4%)	0 (0%)	1 (0.3%)	0.327
	Left (n/%)	16 (5.4%)	27 (9.03%)	17 (5.7%)	13 (4.4%)	
	Bilateral (n/%)	29 (9.7%)	103 (34.45%)	35 (11.7%)	41 (13.62%)	
Postoperative analgesia requirements	Yes (n/%)	28 (9.4%)	53 (17.7%)	1 (0.3%)	3 (0.9%)	
	No (n/%)	22 (7.4%)	89 (29.8%)	51 (17.1%)	52 (17.2%)	
Cost (Turkish lira)		64.16±4.96	49.21±0.61	81.65±0.48	51.65±0.94	0.001

Data are expressed as mean ±SD, unless otherwise noted. Categorical data are expressed as n (number) and percent (%). Independent T Test (Bootsrap) - Mann Whitney U Test (Monte Carlo) - Fisher Exact Test (Monte Carlo)

ASA II; American Society of Anesthesiologists, BMI; Body mass index



Graphic 1
Comparisons of the time to first postoperative analgesia use according to the groups



Graphic 2
Duration of postoperative hospital stay for the patients

Discussion

In this study, evaluation was made of the anesthesia methods used for patients undergoing varicocelectomy operations under elective conditions. The results of the study showed significant differences between the methods in terms of postoperative analgesic requirements and time of analgesic use. The anesthesia method used, bilateral varicocele operation and long operation time were observed to be strongly correlated with postoperative analgesic use.

Although there are many studies in literature related to the anesthesia procedures used for different surgical procedures, to the best of our knowledge, there has been no previous study of anaesthesia methods

in varicocele surgery (13). Varicocelectomy is a relatively common urological surgical procedure, which is performed as an outpatient surgical procedure. However, one of the most important factors determining same-day discharge of the patient is the anesthesia method (13-15). The aim of this study was to assess the correlation between anesthesia method and postoperative pain relief requirements and length of hospital stay.

When the patients were assessed in terms of demographic characteristics such as age, BMI, American Society of Anesthesiologists score (ASA) and surgical side, there were no differences between the groups. This indicates that the patient groups in the study were homogeneous.

Three important results were obtained from this study. The first was the analgesic requirements of the methods and the time of analgesic use by patients. When assessed in terms of analgesic use, 56% of patients in the general anesthesia group were observed to require analgesia within mean 3.80 ± 2.11 hours, despite an injection of 20 ml prilocaine into the incision line after suturing. Of patients administered spinal anesthesia, 37.32% had analgesic requirements and the mean time for postoperative analgesic use was 5.76 ± 2.11 hours. In comparison with the other two groups are compared, both the general anesthesia and spinal anesthesia groups appeared to be significantly different in terms of both analgesic requirements and time of analgesic use. In a study by Kadıhasanoğlu et al. (13) spinal anesthesia and local anesthesia were administered to patients undergoing varicocele operation and the postoperative analgesic requirements were assessed. It was reported that 85.71% of spinal anesthesia patients required analgesia (13). Cui et al. (16) assessed the postoperative pain of patients undergoing bilateral varicolectomy with general anesthesia and unilateral local anesthetic agent and skin infiltration. Lower pain scores were reported for the side with local anesthesia. Only two studies in literature have compared spinal anesthesia, TAP block and ITM administration in patients undergoing varicolectomy (11,12). The first study compared the efficacy of conventional spinal anesthesia and spinal anesthesia+TAP block methods in patients undergoing varicolectomy and stated that the anesthesia efficacy and postoperative pain scores (VAS) in TAP block administration were similar to those of spinal anesthesia (11). The other study compared morphine and TAP block for postoperative pain control in patients undergoing varicolectomy with general anesthesia. Both methods were seen to have a similar effect on pain control, although TAP block administration was clearly superior in terms of unwanted somatic effects such as nausea, vomiting and itching (12). In the current study, in terms of both postoperative pain relief requirements and time of analgesic use, patients in the general anesthesia group and spinal anesthesia group were observed to be statistically significantly different compared to the other groups. One of the important aspects of this study is that it is the first to assess factors affecting analgesic use in the postoperative period for varicolectomy operations. When examined from this aspect, general anesthesia administration and bilateral varicocele surgery increased postoperative analgesic requirements, while spinal+TAP block administration was observed to result in lower analgesic requirements, even in patients with bilateral varicolectomy and longer operating times.

To the best of our knowledge, this is the first study to assess the effect of different anesthesia methods in patients undergoing varicolectomy on duration of hospital stay. A statistically significantly longer length of hospital stay was determined for the patients administered general anesthesia compared to the other groups ($p=0.001$). There was no significant difference when the other groups were compared with each other ($p>0.05$). In the literature there are no studies assessing the correlation between hospital stay duration and anesthetic method for varicolectomy. Ebert et al. (17) compared spinal and general anesthesia administration for different urology surgical procedures such as inguinal hernia repair, scrotal exploration, posterior urethral valve ablation and ureterocele puncture, and reported no difference between the groups in respect of hospital stay durations.

There were some limitations to this study, primarily the retrospective design. However, the main data assessed in the study were analgesic use and hospital stay, which were included in the definite records of postoperative monitoring forms or the hospital information system and patient medicine use forms, this situation was not considered to have diminished the reliability of the study. Another limitation is that there was no group administered local anesthesia for surgery in the patient groups of the study. However, the choice of anesthetic method to be used in varicocele surgery is not only controlled by the anesthesiologist but is linked to many factors such as surgeon and patient preference, comorbidities of the patient and duration of the procedure. As local anesthesia is not selected for varicolectomy in our clinic, this study could not assess the efficacy of this method.

In conclusion, spinal anesthesia+TAP block can be considered to be an effective and reliable method for varicocele surgery with lower analgesic requirements and shorter duration of hospital stay.

References

1. Niedzielski J, Paduch DA. Recurrence of varicocele after high retroperitoneal repair: implications of intraoperative venography. *Journal of Urology*. 2001; 165: 937–40.
2. Aklaya F. Postoperative complications and nausea vomiting. *Türkiye Klinikleri Journal of Anesthesiology and Reanimation-Special Topics*. 2008; 1: 112-6.
3. Donati A, Mercuri G, Iuorio S, Sinkovetz L, Scarcella M, Trabucchi C, et al. Haemodynamic modifications after unilateral subarachnoid anesthesia evaluated with transthoracic echocardiography. *Minerva Anestesiologica*. 2005; 71: 75-81.
4. Kopp S, Horlocker T, Warner ME, Hebl JR, Vachon CA, Schroeder DR, et al. Cardiac arrest during neuraxial anesthesia: frequency and predisposing factors associated with survival. *Regional Anesthesia*. 2005; 100: 855-65.
5. Bhattacharya P, Mandal MC, Mukhopadhyay S, Das S, Pal

- PP, Basu SR. Unilateral paravertebral block: an alternative to conventional spinal anesthesia for inguinal hernia repair. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2010;54: 246-51.
6. Mhuirheartaigh RJ, Moore RA, McQuay HJ. Analysis of individual patient data from clinical trials: epidural morphine for postoperative pain. *British Journal of Anaesthesia*. 2009; 103(6):874-81.
 7. Dewinter G, Van de Velde M, Fieuws S, D'Hoore A, Rex S. Transversus abdominis plane block versus perioperative intravenous lidocaine versus patient-controlled intravenous morphine for postoperative pain control after laparoscopic colorectal surgery: study protocol for a prospective, randomized, double-blind controlled clinical trial. *Trials*. 2014;15:476.
 8. Marret E, Kurdi O, Zufferey P, Bonnet F. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on patient-controlled analgesia morphine side effects: meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology*. 2005; 102:1249-60.
 9. Yu N, Long X, Lujan-Hernandez JR, Succar J, Xin X, Wang X. Transversus abdominis-plane block versus local anesthetic wound infiltration in lower abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Anesthesiology*. 2014; 14:121.
 10. Johns N, O'Neill S, Ventham NT, Barron F, Brady RR, Daniel T. Clinical effectiveness of transversus abdominis plane (TAP) block in abdominal surgery: A systematic review and meta-analysis. *Colorectal Disease*. 2012; 14: 635-42.
 11. Milone M, Di Minno MN, Musella M, Maietta P, Iacovazzo C, Milone F. Ultrasound-guided transversus abdominis plane block for retroperitoneal varicocele repair. Could it be an anesthesia method? *Updates in Surgery*. 2013;65(3):225-30.
 12. Ömür D, Oğuzalp H, Kiraz HA, Ekin S, Alan C, Ersay AR, et al. The analgesic efficacy of ultrasound-guided transversus abdominis plane block on postoperative pain and morphine consumption in varicocelectomy. *Saudi Medical Journal*. 2016;37(6):648-55.
 13. Kadıhasanoglu M, Karaguzel E, Kacar CK, Arıkan MS, Yapıcı ME, Türkmen N. Local or spinal anesthesia in subinguinal varicocelectomy: a prospective randomized trial. *Urology*. 2012;80(1):9-14.
 14. Sajadi H, Hosseini J, Farrahi F, Dadkhah F, Sepidarkish M, Sabbaghian M, et al. Varicocelectomy may improve results for sperm retrieval and pregnancy rate in non-obstructive azoospermic men. *International Journal of Fertility and Sterility*. 2019;12(4):303-5.
 15. Masterson TA, Greer AB, Ramasamy R. Time to improvement in semen parameters after microsurgical varicocelectomy in men with severe oligospermia. *Canadian Urological Association Journal*. 2018 Aug 30.
 16. Cui WS, Shin YS, You JH, Doo AR, Soni KK, Park JK. Efficacy and safety of 0.75% ropivacaine instillation into subinguinal wound in patients after bilateral microsurgical varicocelectomy: a bi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Pain Research*. 2017; 10:1515-19.
 17. Ebert KM, Jayanthi VR, Alpert SA, Ching CB, DaJusta DG, Fuchs ME, et al. Benefits of spinal anesthesia for urologic surgery in the youngest of patients. *Journal of Pediatric Urology*. 2018; 15(1): 49.

NAZAL KAVİTE VE PARANAZAL SİNÜS TÜMÖRLERİNDE RADYOTERAPİNİN SAĞKALIMA ETKİSİ

THE EFFECT OF RADIOTHERAPY ON SURVIVAL IN NASAL CAVITY AND PARANASAL SINUS TUMORS

Rahşan HABİBOĞLU¹, F. İlknur KAYALI¹, Ferdi AKSARAY²

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Numune Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniği

² İstanbul Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniği

Cite this article as: Habiboğlu R, Kayalı Fİ, Aksaray F. The Effect Of Radiotherapy On Survival In Nasal Cavity And Paranasal Sinus Tumors. Med J SDU 2020; 27(2): 186-190.

Öz

Amaç

Nazal kavite ve paranasal bölge tümörleri nadir görülen ve genellikle ileri evrede tanı konulan tümörlerdir. Bu çalışmanın amacı sinonazal bölge tümörlerinde histopatolojik tanının, boyun lenf nodu tutulumunun ve tedavi modalitelerinin sağkalıma etkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

1991- 2002 yılları arasında kliniğimize paranasal sinüs kanseri tanısıyla başvuran ve tedaviye alınan 47 hastadan 37'sinin verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların 16'sına (%43.24) cerrahi + post-operatif radyoterapi (PORT), 6'sına (%16.21) cerrahi + PORT + kemoterapi (KT), 11'ine (%29.72) definitif radyoterapi (RT), 4 hastaya (%10.81) RT ardından KT uygulanmıştır. Sağkalım analizleri Kaplan-Meier ve log rank testleri ile yapılmıştır.

Bulgular

Takip süremiz 22 aydır. Hastaların 24'ü erkek, 13'ü kadındır. Medyan yaş 55'tir. Hastaların histopatolojik tanılarının çoğunluğunu sırasıyla yassı hücreli kanser, adenoidkistik karsinom ve baş – boyun sarkomu oluşturmaktadır. T3-T4 hasta sayısı 23 (%76.6)'dü. Beş hastanın boyun lenf nodu tutulmuştur. Çalışmamızda boyun lenf nodu tutulumunun sağkalımı olumsuz etkilediğini ($p=0.03$), adenoidkistik karsinomun yassı

hücreli kanser ve baş boyun sarkomuna göre iyi prognostik olduğu gösterilmiştir (sırasıyla $p=0.01$, $p=0.03$). Definitif RT ile PORT tedavi sonuçlarımız karşılaştırıldığında istatistiksel anlam içermese de ($p=0.17$), PORT' nin sağkalıma etkili olduğunu düşündürecek sonuçlara varıldı. 5 yıllık sağkalım oranı % 43.69 olarak bulunmuştur.

Sonuç

Çalışmamızda hasta sayısı kısıtlı olmasına rağmen sağkalım sonuçlarımız literatür ile uyumlu bulunmuştur. Sağkalımı etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi için daha geniş hasta sayılı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Radyoterapi, sağkalım, paranasal sinüs tümörleri, nazal kavite tümörleri

Abstract

Objective

Nasal cavity and paranasal tumors are rare and usually diagnosed in advanced stage. This study was retrospectively designed to investigate the survival effect of histopathological diagnosis, lymph node involvement and treatment modalities in sinonasal tumors.

Material and Methods

Thirty seven patients out of 47 who had referred to our clinic with paranasal sinus cancer between 1991-2002

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

Müracaat tarihi/Application Date: 02.04.2019 • Kabul tarihi/Accepted Date: 12.06.2019

Available online at <http://dergipark.gov.tr/sdutfd>

Makaleye <http://dergipark.gov.tr/sdutfd> web sayfasından ulaşılabilir.

were included in the study. Twenty-four patients were male and thirteen were female. Median age was 55 years. Most seen histopathological diagnoses were squamous cell cancer, adenoidcystic carcinoma and head and neck sarcoma, respectively. The number of patients with T3-T4 was 23 (76.6%). There was lymph nodes involvement in five patients. Surgical treatment + postoperative radiotherapy (PORT) was performed in 16 patients (43.24%), surgical treatment + chemotherapy (CT) was performed in 6 patients (16.21%), and definitive radiotherapy (RT), was performed in 4 patients (10.81%).

Results

The follow-up period was 22 months. Five-year survival rate was 43.69%. In our study, we showed that neck lymph node involvement negatively affects sur-

vival ($p=0.03$), adenoidcystic carcinoma increases survival compared to squamous cell cancer and head and neck sarcoma ($p=0.01$, $p=0.03$, respectively). Although the results of definitive RT and PORT treatment were not statistically different ($p = 0.17$), it was concluded that PORT was effective in survival. The 5-year survival rate was 43.69%.

Conclusion

Although the number of patients in our study was limited, our survival results were found to be consistent with the literature. Studies with more numbers of patients are needed to make factors effecting survival clear.

Keywords: Paranasal sinus cancer, radiotherapy, survival

Giriş

Nazal kavite ve Paranasal sinüs tümörleri oldukça nadir görülmekte olup, baş boyun kanserlerinin %3'ünü oluştururlar (1). 50-70 yaş erkeklerde sık görülür. Erkeklerde kadınların 2 katı sıklıktadır. Nadir görülmelelerine rağmen erken bulgu vermediklerinden ileri evrede tanı alırlar(2). Maksiller sinüs en sık tutulan bölge olup bunu burun boşluğu, etmoid sinüs, frontal sinüs ve sfenoid sinüs takip eder (1-3). Tedavisi multidisipliner yaklaşım gerektirir. Başlıca tedavisi cerrahidir. Beyin, dura, nazofarinks ve orbita gibi kritik organlara yakınlığı sebebi ile total çıkarım genellikle mümkün değildir(4). Bu nedenlerle RT, tedaviye mutlaka eklenmelidir. Kemoterapi lokal ileri tümörlerde, nükste ve uzak metastazda gündeme gelebilir(5). Bu çalışmada kliniğimizde tedavi edilmiş 37 hastanın tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi ile histopatolojik alt tipin, boyun lenf nodu tutulumunun ve tedavi modalitesinin sağkalım üzerine etkisi araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Kliniğimize Ocak 1991- Nisan 2002 tarihleri arasında başvuran paranasal sinüs kanserli 47 hastadan 37'si çalışmaya dahil edildi. Hasta dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastalardan 5'i tedaviyi terk ettiği için, 5 hastaya da ulaşılamadığı için çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya dahil edilen 37 hastanın 24'ü (%65) erkek, 13'ü (% 35) kadındı. Medyan yaş 55'ti (18-87). En sık görülen semptom burun tıkanıklığı ve damakta şişlikti. Histopatolojik tanıların çoğunluğunu sırasıyla 14 hasta (%37) yassı hücreli karsinom (YHK), 8 hasta (% 22) adenoidkistik karsinom (ADK), 7 hasta (%7

baş-boyun sarkomu, 3 hasta (%8) malign melanom, 2 hasta (%5) mukoepidermoid karsinom, 1 hasta (%3) indiferansiye karsinom, 1 hasta (%3) adenokarsinom ve 1 hasta (%3) estezionöroblastom oluşturmaktaydı. T3-T4 hasta sayısı 23 (%76.6) olmakla beraber büyük çoğunluğu oluşturmaktaydı.

Hastaların 5 'inde boyun lenf nodu tutulumu mevcuttu.1 hasta N3,1 hasta N2b,3 hasta N1 di.

Hastalara definitif RT, PORT ve definitif RT ardından KT uygulanmıştır (Tablo 1).

Hastalara RT, tümöre veya cerrahi yatağa 2-3cm normal doku marjini verilerek uygulandı. Tedavi Picker C9 Kobalt 60 (Co 60) cihazı ile karşılıklı paralel lateral alanlardan günlük 200cGy fraksiyon dozu ile toplam 6000cGy verildi. Normal doku koruması için hastalara özel kurşun bloklar hazırlandı ve tedavi boyunca kullanıldı. Tedavi hafta içi beş gün devam etti, haftasonu ara verildi. Boyun RT'si, T3-T4 yassı hücreli tümörü olan, T3 andiferansiye tümörü olan, klinik lenf nodu pozitif olan 16 hastaya üst boyun lateral alanlardan (karşılıklı veya ipsilateral) olarak uygulandı. Alt boyuna tedavi verilen bir hastaya önden tek alan 5000 cGy RT planlandı. RT sırasında 9 (%24.32) hastaya ara verildi. Ara verilme nedenleri grade 2 mukozit, konjunktivit, intraoral pürülan akıntıydı.

Çoğunluğunu baş boyun sarkomu ve malign melanom histopatolojik tanıli hastaların oluşturduğu 10 hastaya uygulanan kemoterapi rejimleri ve kemoterapötikler (ifosfamid, mesna, doksorubisin, dakarbazin, siklofosfamid, sisplatin) Tıbbi Onkoloji kliniği tarafından uygulanmıştır.

Çalışma retrospektif olarak yapılmıştır. Histopatolojik tanıya, lenf nodu tutulumuna ve tedaviye göre (cerrahi tedavi+RT, definitif RT) sağkalım ve olguların genel 5 yıllık sağkalım analizleri Kaplan -Meier yöntemiyle, tek değişkenli istatistiksel analizler Log Rank testi ile yapılmıştır. Tüm istatistiksel analizler SPSS 10.0 versiyonu kullanılarak yapılmıştır. İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

Bulgular

Takip süresi medyan 22 ayın (1-116 ay) sonunda 37 hastanın 20'si (%54.05) ölmüş, 17'si (% 45.95) hayattaydı. Hastaların 5 yıllık genel sağkalım oranı %43.69 olarak bulunmuştur. Hastalardan 5'ine (% 13.51) re-operasyon uygulanmıştır. Dört hasta (%10.81) progresyon, 1 hasta (%2.7) nüks nedeni ile opere edilmiştir. Takip sırasında 2 hastada akciğer metastazı tespit edilmiştir. YHK ile ADK istatistiksel olarak karşılaştırıldığında aralarında sağkalım açısından ADK lehine fark saptanmıştır ($p=0.01$). Benzer şekilde baş boyun sarkomu ve ADK arasında da sağkalım artışı ADK lehinedir ($p=0.03$). YHK ile baş boyun sarkomu arasında ise istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır ($P=0.67$).

Nodal tutulumu olan (N+) ve olmayan (N0) hastaların karşılaştırılmasında sağ kalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.03$).

Uygulanan tedavilerden definitif RT (%26.67) ile cerrahi+PORT (%59.09) arasında sağ kalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0.17$) (Tablo 2).

Tartışma

Sinonazal tümörler baş boyun kanserleri içinde oldukça nadir bir orana sahiptir (6-7). Bu nedenle sinonazal tümörler için yeterli bilgiye ulaşma imkanı düşüktür. Aynı nedenden dolayı yayınların çoğu farklı histolojilere dayanmaktadır. Sinonazal bölge tümörlerinin erken tanısının güç olması ve hastaların genellikle ileri evre tanı alması, tedavi sonuçlarını kötü etkilemektedir. Tüm bu farklılıklar çalışma sonuçlarını de-
ğiştirmektedir.

Jansen ve ark. sinonazal tümürlü hastaları histopatolojik olarak 3 ana gruba (yassı hücreli, adeno ve indifferansiye karsinom) ayırarak yapmış oldukları çalışmalarında, sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da

Tablo 1 Tedavi gruplarına göre hasta sayıları

Tedavi	Hasta sayısı	Hasta yüzdesi
Cerrahi tedavi+PORT	16	%43.24
Cerrahi tedavi+PORT+KT	6	%16.21
RT ardından KT	4	%10.81
RT	11	%29.72

Tablo 2 Tedavi Modalitesi ve Boyun Lenf Nodu Durumunun Sağkalım üzerine etkisi

	Hasta Sayısı	Genel Sağkalım (%)	p
Tedavi Modalitesi			
Definitif RT (yalnız RT/ RT+KT)	15	%26,67	0,17
Cerrahi + RT (yalnız RT/ RT+KT)	22	%59,09	
Boyun Lenf Nodu Durumu			
N0	5	%50	0,03
N+	32	%20	
Genel	37	%43,69	

YHK'a göre adenokarsinomda sağkalım daha yüksek bulunmuştur (8). Backhouse yaptığı çalışmada YHK, ADK ve mikst fibrosarkom olarak hastaları sınıflara ayırmış ve 5 yıllık sağkalım oranlarını sırasıyla %41.7, %100, %100 olarak bulmuştur. Bu çalışmada ADK tanılı 2 hasta ve mikst fibrosarkom tanılı 1 hasta mevcuttur. Bu nedenle sonuçlar anlamlı görünmemektedir (9). Bijan'ının 71 hastalık analizinde histopatolojik 9 grup incelenmiş olup 5 yıllık sağkalım YHK için %51.5, ADK için %82.4 bulunmuştur. Bu çalışmada ADK daha iyi prognozla ilişkili bulunmuştur (10). Biz de çalışmamızda YHK, ADK, baş boyun sarkomu olarak en fazla hasta popülasyonunun bulunduğu histopatolojik grupları ele aldık. Bu gruplar için sırasıyla sağkalım oranları %14.29, %87.20, %57.11 olarak saptadık. ADK'nın sağkalım avantajı açısından YHK' la karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilmiştir (p=0.01). Benzer şekilde ADK ile baş boyun sarkomunun karşılaştırmasında da istatistiksel anlamlı olarak ADK'lı hastalarda sağkalım yüksektir (p=0.03). Sonuçlarımız hasta sayımız az olsa da ADK ile ilgili literatür verileri ile uyumlu bulunmuştur.

Hordjik ve ark. istatistiksel anlamlılık testi yapılmaksızın tanı anında N+ olan hastaların hiçbirinde tamamıyla iyileşme sağlanmadığını belirtmiştir (14). Bu sonuçlar Bridger M.W. ve ark. tarafından yapılan çalışma ile de desteklenmiştir (15). Benzer sonuçlar Gullane P. J. Ve ark. çalışmasında da bulunmuştur (16). N+ olan hastalarla NO hastaların sağkalım yönünden karşılaştırıldığı Stern'in bir çalışmasında çıkan değerler istatistiksel olarak anlamlı olmasa da (p<0.106) NO olanların sağkalım yönünden avantajlı durumda olduğunu belirtmişlerdir (17). Tsujii ve ark. yapmış oldukları çalışmada 5 yıllık sağkalım oranları N+ olan hastalarda %34, NO hastalarda ise %48 olarak bulunmuştur. İstatistiksel olarak anlamlılık yorumu belirtilmeden sağkalımın etkilendiği söylenmiştir (12). Giulio ve ark. çalışmasında maksiler sinüs tümürlü NO hastada 5 yıllık sağkalım %50.6 iken N+ hastada %16.8 bulunmuştur (13). Soydemir ve ark. NO hastalarda sağkalımın daha yüksek olduğunu istatistiksel anlamlılık gösterecek şekilde (p<0.0001) bulmuştur (18). Bizim çalışmamızda da N+ hastalarda sağkalım oranı %20 iken NO hastalarda %50 olarak bulunmuştur (p=0.03). İstatistiksel analiz sonuçları, çalışmamızda NO hastalarda yüksek sağkalım elde edildiğini ortaya koymuştur.

Birkaç çalışmada kombine tedavinin, definitif RT'ye daha üstün olduğu bulunmuştur. (11-16-20). A.D. Lund ve ark. cerrahi tedavinin yeterli olduğunu, ek RT gerekliliğinin ortadan kalktığını öne sürmüş olmasına rağmen Schramm V.L. ve ark. yüksek sağkalım elde

edebilmek için PORT önermiştir (21,22). Santos ve ark. cerrahi ve PORT'yi, diğer tedavilerle (RT, cerrahi, RT + KT, cerrahi + RT + KT) karşılaştırmış olup, cerrahi + PORT yönünde sağkalım avantajı (p=0.138) gösterilememiştir. Çalışmanın eleştirel yönü retrospektif olması sebebiyle tedavi seçeneklerine dahil edilen hasta sayıları arasındaki dağılımın dengesiz olmasıdır (23). Park ve ark. definitif RT ve PORT alan hastaları değerlendirmiş olup 5 yıllık sağkalım yönünden fark bulamamıştır (p=0.659) (24). Çalışmamızda definitif RT alan hastalarla PORT alan hastalar sağkalım yönünden karşılaştırılmıştır. Definitif RT alan hastaların sağkalım oranı %26.67 iken PORT uygulananlarda %59.09 bulunmuştur (p=0.17). Hasta sağkalım oranları arasındaki fark yüksek olmasına rağmen hasta sayısının azlığı nedeni ile istatistiksel anlamlılık saptanamamıştır.

Beale ve Garet'in çalışmalarında homojen hasta grubu ile çalışılmış olup, genel 5 yıllık sağkalım oranı % 51 olarak bulunmuştur (25). Hordjik ve Backhouse 5 yıllık sağkalım oranlarını benzer şekilde sırasıyla %51, %49 olarak bildirmiştir (14,9). Diğer çalışmalarda da 5 yıllık sağkalım oranları %56.7, %45.5, %39.9 olarak bulunmuştur (10-18-19). Biz de çalışmamızda 5 yıllık sağkalım oranını %43.69 olarak bulduk.

Sonuç

Sonuç olarak bizim çalışmamızda paranazal sinüs kanserli hastalar, histopatolojik tanı, tedavi modaliteleri ve boyun lenf nodu tutulumunun sağkalıma etkisi yönünden değerlendirilmiştir. N+'nin ve histopatolojik tanının, sağkalım üzerine istatistiksel anlamlı etkisi saptanmışken tedavi modalitelerinin katkısı gösterilememiştir. Çalışmamızın tek merkezli bir çalışma olması paranazal sinüs kanserli hasta sayısının az olmasıyla birleştiğinde yeterli hasta sayısına ulaşmayı ve tedavi modalitesinin sağkalım üzerindeki etkisini göstermede yetersiz kalmasına sebep olmuştur. Artık günümüzde radyoterapi cihaz ve tekniklerindeki gelişmeler, primer tümöre yüksek dozlar uygulamayı ve riskli organ korumayı sağlayarak lokal kontrolün ve sağkalımların artmasına neden olmaktadır.

Kaynaklar

1. Francesco Perri, Raffaele Addeo, Manuel Conson, Adriana Faiella, Giuseppina Della Vittoria Scarpati, et all. Locally advanced paranasal sinus carcinoma: A study of 30 patients. *Oncol Lett.* 2017 Mar; 13(3): 1338–1342.
2. C.P.Sudheer, T. Dinesh Singh. Squamous cell carcinoma of maxillary sinus: a comparison of clinico-radiological staging with pre-operative staging. *International Journal of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery* Sudheer CP et al. *Int J Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 2018 Sep; 4 (5) : 1229-1232

3. Périé S, Meyers M, Mazzaschi O, De Crouy Chanel O, Baujat B, Lacau St, et all. Epidemiology and anatomy of head and neck cancers. *Cancer*. 2014 May 1; 101(5):404-10.
4. Jose Luis Liorente, Fernando Lopez, Carlos Suarez and Mario A. Hermsen. Sinonasal carcinoma :clinical, pathological, genetic and therapeutic. *advances Nat.Rev.Clin.Oncol*. 2014 Aug;11(8):460-72
5. Bradford S. Hoppe M.D, Lauren D. Stegman M.D., Ph.D, Michael J. Zelefsky M.D., Kenneth E. Rosenzweig M.D., Suzanne L. Wolden M.D., Snehal G. Patel M.D. Treatment of nasal cavity and paranasal sinus cancer with modern radiotherapy techniques in the postoperative setting—the MSKCC experience. *International Journal of Radiation Oncology,Biology ,physics*. Volume 67,Issue 3, 1 March 2007, pages 691-702,
6. Jhon H. Isaacs Jr.MD, Spencer Mooney MD, William M. Mendenhall M.D, James T. Parsons M.D. Cancer of the Maksillary sinus treated with surgery and/or radition therapy. *The American Surgeon* May 1990 vol:16 pp 327-330
7. Pierre Lavertu M.D, Jay K. Roberts M.D,Dennis H. Kraus M.D, Howard L. Levine M.D, Benjamin G. Wood M.D, Sharon V. et all. Squamous cell carcinoma of the paranasal sinuses. *The Cleveland Clinic Experience 1977-1986.Laryngoscope* 99: November 1989
8. Edwin P.M. Jansen M.D,Ronald B. Keus M.D, Frans J.M. Hilgers M.D,Ph.D., Rick L.M. Haas M.D,I Bing Tan M.D,Ph.D.,And Harry Bartelink M.D.Ph.D.Int. *J. Radiation Oncology Biol. Phys*. Vol.48,No:1,pp27-35, 2000
9. T.W. Backhouse The treatment of Malignant Tumours of the Maxillary Antrum *Clinical radiology* 37, 1986,179-182
10. Bijan Khademi, Azadeh Moradi, Sara Hoseini, Mohammad Mohammadianpanah. Malignant neoplasms of the sinonasal tract: report of 71 patients and literature review and analysis. *Oral and Maxillofacial Surgery*. December 2009, 13:191-199
11. Mayer Zaharia, M.D.,F.R.C.R, Luis E. Salem, M.D., Rodrigo Travezan, M.D. Alfredo Moscol, M.D. A.Luis Pinillos, M.D, Carlos Farias M.D. Postoperative radiotherapy in the management of cancer of the maxillary sinus. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys*. November 1989 Volume 17, Issue 5, Pages 967–971
12. Tsujii H, Kamada T, Matsuoka Y, Takamura A. The Value of Treatment Planning Using CT And An Immobilizing Shell in Radiotherapy for Paranasal Sinus Carcinomas. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys*. 16-1989 pp 243-249
13. Cantù G, Bimbi G, Miceli R, Mariani L, Colombo S, Riccio S., Lymph node metastases in malignant tumors of the paranasal sinuses: prognostic value and treatment. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008 Feb; 134 (2) : 170-7
14. G.J. Hordijk and E.N. Brons Carcinomas of the maxillary sinus: a retrospective study. *Clin. Otolaryngol*. 1985, 10 , 285-288
15. Bridger M.W. Beale F.A. & Bryce D.P. (1978) . Carcinoma of the paranasal sinuses : a review of 158 cases *J. Otolaryngol*. 7, 379-388
16. Gullane P.J. & Conley J. Carcinoma of the maxillary sinus *J. Otolaryngol* 12, 1983 pp 141-145
17. Scott J. Stern, MD; Helmuth Goepfert, MD; Gary Clayman, MD, DDS. Squamous Cell Carcinoma of the Maxillary Sinus. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1993 ; 119 (9) : 964-969.
18. Gülşen Pınar Soydemir and Mustafa Kandaz. Clinical Outcomes in Nasal Cavity and Paranasal Sinus Tumors: A Single Institution Experience from the Eastern Black Sea Region of Turkey *J Radiat Oncol Res*. 2019; 3(1): 1009.
19. Neil Bhattacharyya, M.D. Cancer of the Nasal Cavity Survival and Factors Influencing Prognosis.*ARCH OTOLARYNGOL HEAD NECK SURG/ Vol 128, Sep 2002 pp1079-1083*
20. Itami J., Uno T., Aruga M., Ode S. Squamous cell carcinoma of the maxillary sinus treated with radiation therapy and conservative surgery. *Cancer* 1998 ; 82 : 104-107
21. Shibuya H. Horiuchi, J. Suzuki, S. Shioda, S. Enomoto, S. Maxillary sinus carcinoma: result of radiation therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 10:1021-1026;1984
22. Schramm V. L., Jr Myers E.N., Maroon, J.C . Anterior skull base surgery for benign and malignant disease. *Laryngoscope* 89:1077-1091,1979
23. Marcello Roter M Santos, João Paulo S Servato, Sérgio Vitorino Cardoso, Paulo Rogério de Faria, Ana Lúcia A Eisenberg, Fernando Luiz Dias Squamous cell carcinoma at maxillary sinus: clinicopathologic data in a single Brazilian institution with review of literature. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014; 7(12): 8823–8832.
24. Shin Hyung Park, Jeong Eun Lee, Dongbin Ahn. Outcome of definitive and postoperative radiotherapy in patients with sinonasal squamous cell carcinomas. *Tumori* 2015;102(4):426-432
25. Beale F A, Garetta P G. Cancer of paranasal sinuses with particular reference to maxillary sinus cancer. *J Otolaryngol* 1983;12:377-82

ANALYSIS OF PATIENTS ADMITTED TO A UNIVERSITY HOSPITAL EMERGENCY ROOM WITH 112 BİR ÜNİVERSİTE HASTANESİ ACİL SERVİSİNE 112 İLE BAŞVURAN HASTALARIN ANALİZİ

Ahmet Tunç DENİZ¹, Ali DUMAN², Pınar ÖZDEMİR DENİZ³, Kenan Ahmet TÜRKDOĞAN⁴, Ayhan AKÖZ²

¹ Aydın State Hospital, Aydın, Turkey

² Department of Emergency Medicine, Aydın Adnan Menderes University Faculty of Medicine, Aydın, Turkey

³ Department of Public Health, Aydın Adnan Menderes University Faculty of Medicine, Aydın, Turkey

⁴ Bağcılar Training and Research Hospital, University of Health Sciences, Department of Emergency Medicine, İstanbul, Turkey

Cite this article as: Deniz AT, Duman A, Özdemir Deniz P, Türkdoğan KA, Aköz A. Analysis Of Patients Admitted To A University Hospital Emergency Room With 112. Med J SDU 2020; 27(2): 192-198.

Öz

Amaç

Türkiye acil hastalıkların, doğal afetlerin, kaza ve yaralanmaların sık yaşandığı bir ülkedir. Bu tez çalışmasında 112 Acil Servis Hizmetleri ile getirilen hastalar incelenerek; hasta başvurularının demografik özelliklerinin değerlendirilmesi ve acil servislerde ileriye yönelik planlama yaparken 112 ambulanslarının (112) Acil Servis yoğunluğu üzerine etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma prospektif kesitsel bir araştırma olup; araştırmanın evrenini XX Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Acil Servisine 112 ile getirilen kişiler oluşturmaktadır. Hasta bilgilerine 112 formundan ve hastane sisteminden ulaşılmıştır. Araştırmanın örneklemi verileri eksiksiz olan ve araştırmaya katılmayı kabul eden 1066 hasta oluşturmuştur. Araştırmanın verileri tarafımızca hazırlanan veri toplama formu ve 112 veri formu kullanılarak toplanmıştır. Veriler, SPSS istatistik programında değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı istatistiksel analizler frekans, yüzde, normal dağılım değerler ortalama ± standart sapma, normal dağılım-

yanlar ise ortanca (minimum-maksimum) kullanılarak belirtilmiştir. Normal dağılım Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Analitik istatistiksel analizlerde Ki-kare testi, Student T testi ve Spearman Korelasyon Analizi kullanılmıştır. Tip 1 hata düzeyi 0,05 olarak alınmıştır.

Bulgular

Çalışmaya dâhil edilen 1066 hastanın % 52,3'ü erkektir. Yaş ortancası 52,0 (1,0 -112,0). Hastalar en sık 09.01-16.00 saatleri arasında (%44,3), en çok cumartesi günü (%15,4) getirilmiştir. 112 ekipleri tarafından tüm hastaların %0,4'ü entübe edilmiş, %87,5'inin damar yolu açılmıştır. 112 ön tanılarına göre acil servimize en sık travma hastaları (%31,4), ikinci sırada kardiyovasküler sistem acilleri (% 15,9) getirilmiştir. 112 ön tanıları ile acil servis kesin tanıları arasında güçlü, pozitif yönde, anlamlı korelasyon saptanmıştır (r=0.621, p<0.001). 112 ile acil servimize getirilen hastaların %67,9'ı ilk değerlendirmede taburcu edilmiştir.

Sonuç

112 ekiplerince getirilen hastaların çoğu taburculukla sonuçlanmıştır. Bu durum 112'nin gereksiz kulla-

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

Müracaat tarihi/Application Date: 09.04.2019 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 27.06.2019

Available online at <http://dergipark.gov.tr/sdutfd>

Makaleye <http://dergipark.gov.tr/sdutfd> web sayfasından ulaşılabilir.

nıldığını düşündürmektedir. Bu sorunun çözümü için toplum bilinçlendirilmelidir. 112 ile getirilen hastalarda en sık tanınan travmadır; hastane öncesi travma konusunda 112 personelinin bilgisini ve tecrübesini arttırmaya yönelik çalışmalar planlanabilir. Acil servislerde personel kadroları oluşturulurken 112 en sık başvurunun olduğu saatler göz önünde bulundurularak uygun planlamalar yapılabilir. En sık servis ve yoğun bakım yatışı yapılan bölümlerin yatak kapasiteleri gözden geçirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Acil servisler, Acil sağlık hizmetleri, ambulans, hastane öncesi acil bakım

Abstract

Objective

In Turkey, emergency diseases, natural disasters, accidents and injuries are frequently experienced. In this study, we aimed to examine the patients brought to emergency department (ED) by 112 ambulances (112) and to evaluate effect of demographic features of the presenting patients on the ED intensity of 112 when future planning of is made for EDs.

Material And Methods

This study is a prospective cross-sectional study. Study population consisted of the persons brought to the ED of the XX University Hospital by 112. Patients' data were obtained from 112 form and hospital system. Sample of the study consisted of 1066 patients with complete data and who accepted to participate to the study. Data of the study were collected with a data collection form. Data were evaluated using SPSS statistical software. Descriptive statistics are expressed as frequency, percentage, values which distribute normally are shown as mean \pm standard deviation, values which don't distribute normally are shown as median (min.–max.) The normality of variables was tested using the Kolmogorov-Smirnov

test. Analytic statistical analysis was performed using Chi-square test, Student's t test, and Spearman correlation analysis. $p < 0.05$ values were considered statistically significant.

Results

1066 patients included in the study, 52.3% were male. Median age was 52.0 (1.0–112.0) years. 44.3% of all patients were brought within working hours (09:01–16:00). The patients were most commonly brought on Saturday (15.4%). Of all patients, 0.4% were intubated and intravenous access was opened in 87.5% patients by 112 teams. According to the preliminary diagnosis of 112, the most frequent patient group which brought by 112 was trauma (31.4%) and second was cardiovascular system emergencies (15.9%). There was a statistically significant, strong positive correlation between preliminary diagnoses by 112, and definitive diagnoses decided after evaluation in the ED ($r=0.621$, $p<0.001$). After the first evaluation 67.9% of the patients who were brought to the ED by 112 were discharged.

Conclusion

The majority of the patients who brought by the 112 were discharged. This suggests that 112 is unnecessarily used. This problem can be solved by making the society aware of this issue. If it is considered that, the most common diagnosis is trauma in patients who brought by 112, planning to increase the knowledge and experience of 112 team on prehospital trauma can be a good idea. While staffing the emergency services, appropriate planning can be made by considering the hours when 112 is most frequently applied. The bed capacities of the departments where the most frequent service and intensive care hospitalizations are made should be observed.

Keywords: Emergency services, Emergency health services, ambulance, prehospital emergency care

Introduction

In Turkey, emergency diseases, natural disasters, accidents and injuries are frequently experienced and the number of patients per 112 ambulance station is increasing over years. Therefore, development and organization of the emergency healthcare services is a crucial issue.

The first stage in access to emergency health service in Turkey is calling the center. In general, 3-digit telephone lines are used to report an emergency all

over the world. In Turkey, "112" is used as the number of emergency health aid in Turkey. The calls coming to the city ambulance command and control center are evaluated for whether the call in question require emergency health service, and a 112 team is dispatched to the scene as soon as possible, if deemed necessary. After arriving to the scene, 112 team perform the emergency health response. During this intervention, if the intervening team consider there is a need for advanced medical intervention and decides to transfer the patient with the ambulance, the team communicates with the command center and request

routing about the ED which is most appropriate for patient's condition (1).

If medical intervention is necessary, this continues also during the transfer. If 112 team needs information support in order to carry out the medical intervention, contacts the appropriate institution or organization via the command control center or directly. The patients is transferred to the ED following the necessary information after intervention and stabilization (when needed) are provided (1).

According to 2015 data, the mean number of persons per a 112 ambulance is 18584, and the mean number of cases is 1017, annually. Looking to the distribution of population per ambulance, Aegean Region is over Turkey average and ranks five with 19201 patients per ambulance (2).

In this study, we aimed to examine the patients brought to ED by 112 ambulances, and to evaluate effect of demographic features of the presenting patients on the ED intensity of 112 ambulances when future planning of is made for EDs

Material And Methods

This study was designed as a prospective cross-sectional study, and study population consisted of the persons brought to the ED of the XXUniversity, Application and Research Hospital by 112 ambulance between 01/09/2016 and 31/01/2017. The study ethics committee approval was obtained from XXUniversity Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee. After explaining, "Informed volunteer consent form" will be signed by patients who is above 18 years old. Under the age of 18, the form will be signed by their first degree relatives. Patients' data were obtained from 112 ambulance form and hospital system. Sample of the study consisted of 1066 persons with complete data and who accepted to participate to the study. Data of the study were collected with a data collection form which we created, and 112 ambulance form. Data collection form included 12 sections. Using the data collection form, patients' wristband barcode, vital signs (blood pressure, arterial, pulse, fever, oxygen saturation), time of arrival with 112, day of arrival with 112, Glasgow Coma Scale (GCS) calculated in the 112, interventions in the 112 (Intravenous (IV) access, airway intubation), preliminary diagnosis of the 112 team, definitive diagnosis of the hospital, clinical progression (emergency department care outcome, hospital general outcome), and hospitalization in the ward or intensive care unit (ICU) were recorded from the hospital data system. Data were recorded on the

data collection forms by the author, and then were evaluated using SPSS statistical software. No any intervention was made to the method and duration of the treatment.

Statistical Analysis

Data were recorded on the data collection forms by the author, and then were evaluated using SPSS statistical software. Descriptive statistics are expressed as frequency, percentage, values which distribute normally are shown as mean \pm standard deviation, values which don't distribute normally are shown as median (min.–max.). The normality of variables was tested using the Kolmogorov-Smirnov test. Analytic statistical analysis was performed using Chi-square test, Student's t test, and Spearman correlation analysis. $p < 0.05$ values were considered statistically significant.

Results

Of total 1066 patients included in the study; more than half over were male (52.3%) and 49 years old (53.8%) (Table 1). Median age was 52.0 (1.0–112.0) years. Distribution of demographics, vital signs and GCS are shown in Table 1.

Of 1066 patients, four of them (0.4%) were intubated and 933 of them (87.5%) were opened IV access by 112 teams. GCS were < 8 in 1.2% of the patients brought to the ED by 112. (Table 1)

The patients were most commonly brought on Saturday (15.4%), and least on Monday (12.8%). Of all patients, 44.3% were brought within working hours (09:01–16:00), and 18.9% out of working hours (00:00–09:00) (Table 1). No statistically significant difference was found between presentation within and out of working hours by gender ($p > 0.05$).

Distribution of the cases by 112 preliminary and emergency service definitive diagnosis is given in chart 1. There was a statistically significant, strong positive correlation between preliminary diagnoses by 112 and definitive diagnoses decided after evaluation in the ED ($r = 0.621$, $p < 0.001$).

The most common diagnosis of presentation to the ED was trauma by 31.4% ($n = 335$) in all patients. The second and third diagnosis are respectively cardiovascular system emergencies (15.9%, $n = 169$) and gastrointestinal emergencies (12.3%, $n = 131$).

The distribution of final situation of patients after being evaluated in the ED is given in Chart 2. Of 67.9%

Table 1 Distribution of demographics, vital signs, GCS and patients

Demographics	Frequencies (n)	Percentages (%)
Gender (n =1066)		
Female	508	47,7
Male	558	52,3
Age Groups (n =1066)		
≤15	107	10,0
15-48	386	36,2
49-64	215	20,2
≥65	358	33,6
Vital Signs		
Blood pressure (systolic) (n =1066)		
Hypotensive (<100 mmHg)	220	20,6
Normotensive (100-140 mmHg)	650	61,0
Hypertensive (>140 mmHg)	196	18,4
Pulse (n =1066)		
Bradycardia (<60/dk)	25	2,3
Normal (60-100/dk)	826	77,5
Tachycardia (>100/dk)	215	20,2
Pulseoximetry (n =1066)		
< %90	104	9,8
%90-%95	104	9,8
%95-%98	658	61,7
>%98	200	18,8
GCS (n =1064)		
<8	13	1,2
9-12	60	5,6
13-14	21	2,0
15	970	91,2
Distribution of patients		
By days (n =1066)		
Monday	136	12,8
Tuesday	161	15,1
Wednesday	153	14,4
Thursday	159	14,9
Friday	137	12,9
Saturday	164	15,4
Sunday	156	14,6
By time of arrival (n=1066)		
00:00-09:00	202	18,9
09:01-16:00	472	44,3
16.01-23.59	392	36,8
According to 112 interventions (n =1066)		
Intubated	4	0,4
IV access opened	933	87,5
Vital signs examined	1066	100
Pulse oximetry examined	1066	100
Normotensive (100-140 mmHg)	650	61,0
Hypertensive (>140 mmHg)	196	18,4

patients were discharged. The most common diagnosis of the discharged patients was trauma emergency (32.5%) followed by cardiovascular emergency (14.7%), gastrointestinal emergency (11.7%), and neurologic emergency (9.5%).

A total of 209 patients were hospitalized in wards after being evaluated in the ED. During follow ups of the patients hospitalized in the wards, 92.3% were discharged, 7.2% died, and one patient was referred. The median duration of hospitalization in these patients was 5 (min 1–max 53) days.

There was a statistically significant, moderate positive correlation between age and hospitalization status ($r=0.309$, $p<0.001$). There was also a statistically significant, moderate positive correlation between age and duration of hospitalization status ($r=0.327$, $p<0.001$)

The first three common diagnoses of the patients admitted to the (ICU) included cardiovascular system emergency (30.6%), pulmonary emergency (24.0%), and gastrointestinal system emergency (12.4%). Of 118 patients admitted to the ICU, 73.7% were discharged, and 26.3% were died. Median duration of hospitalization was 9 (1–51) days, and mean duration of hospitalization was 11.9 ± 10.6 days in these patients.

A total of 50 patients died in the ED or during the subsequent follow ups. The most important diagnosis of died patients was pulmonary emergency (26.0%) fol-

lowed by neurologic emergency (18.0%), cardiovascular emergency (14.0%), and oncologic emergency (14.0%).

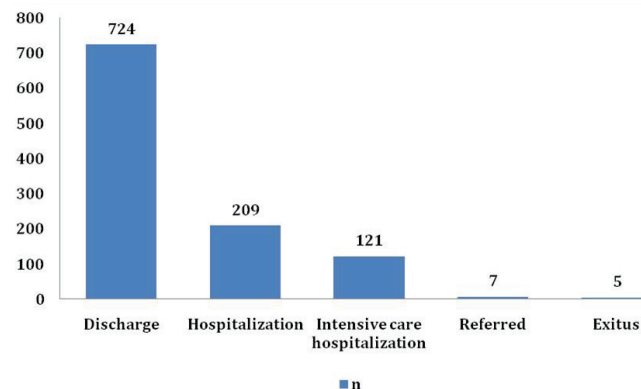


Chart 2

The distribution of final situation of the patients brought by 112 emergency

DISCUSSION

This study is important in terms of providing important information about both emergency service and pre-hospital care. Although there are similar studies in the literature, the prospective design and the inclusion of the preliminary diagnosis by 112 and definitive diagnosis and their correlations increases the value of our study. And also the study is important for understanding patient profile of ED of XX University.

When studies that have been conducted in different center were reviewed, male gender was seen to be dominant among the patients brought to ED with 112 (3-6). Balaban et al. reported that female gender was more common among the patients who individually presented to ED, male gender was more common among the patients brought to ED with an ambulance (6). In our study, the patients brought to the ED were male, consistently with the literature.

It is seen that, presentations of the patients >65 years old accounted for 15% of all presentations, and this rate is estimated to raise up to 25% by 2020 (7) In our study, this rate was 33.6%, higher than the other studies. The causes of this difference might be only the patients who brought to the ED by 112 were evaluated, as well as regional characteristics.

GCS were calculated as <8 by 112 teams in 1.2% of the patients brought to the ED. However, no any intervention was made for airway safety before hospital arrival in any patient. Likewise, in the study by Soysal

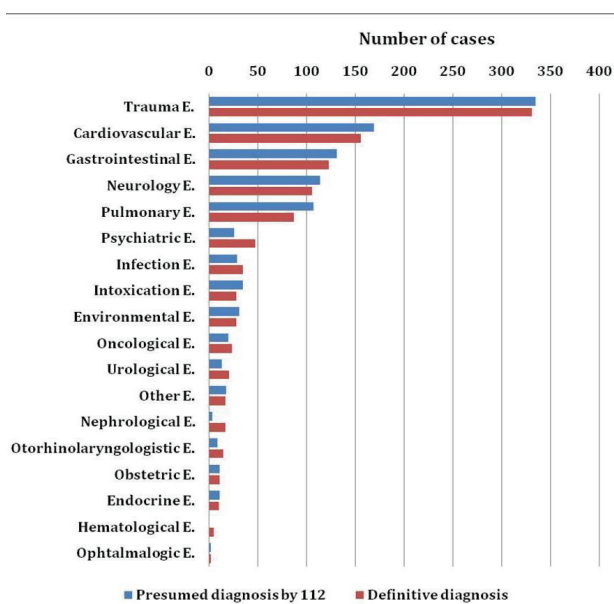


Chart 1

Distribution of the cases by preliminary (112) and definitive diagnosis

et al. no any airway intervention was made in patients with a GCS < 8, and the only indication of airway intervention is not apnea in the literature, as also specified in that study. It is important to provide airway safety in patients with a GCS < 8 (15).

Looking to the distribution of presentations by days, the most common presentation was made on Saturday. Similar studies have reported more presentation at weekends (3,8,12-13). As specified in the literature, presentation to EDs increases at weekends since outpatient clinics are closed.

Presentations were higher in out of working hours like similar studies reported more common presentation especially between 16:00 and 00:00 (4,13). It was stated in a study that the increased presentations to ED after 16:00 might be resulted from women who wait for their working male partners to return home (13). In our study, no statistically significant difference was found between the presentation within and out of working hours by gender. Causes of presentation may vary depending on local differences such as socioeconomic development.

When literature was reviewed, IV access opening rate differs between 42.0%–98.0% (12-15). In our study, IV access was provided in 87.5% of the patients by 112 team. When compared to other studies performed in other regions in our country, it was observed that 112 teams had high access rate of IV access. The incidence of IV Access procedure differs in the literature. This may vary depending on patients' admission complaint, patient characteristics, case management way of the 112 team, and incidence of presentations. It was observed that patients without IV access, were most commonly the discharged patients. This result indicated that 112 emergency ambulance workers did not open IV access in elective patients.

According to the data by "Ministry of Health" trauma emergencies (25.7%) and cardiovascular system emergencies (19.5%) take place in the first two ranks among the preliminary diagnosis of emergencies nationwide (16). Studies conducted at different times, in different regions, and different lines of hospitals have reported the most common admission diagnosis in patients brought to EDs with 112 as trauma emergencies (3,4,12,17). Similarly to the literature, the most common cause was trauma emergency in our study. It can be thought that the second and third diagnoses may vary according to the socioeconomic and geographic status of the regions.

In the study, 67.9% of the patients were discharged

upon the first assessment. In the literature, about 70.0% of the patients presenting to EDs have been discharged following the first assessment (4,12,13,17,18). This suggests unnecessary use of 112 ambulances. In order to raise awareness of the society, awareness trainings should be carried out and health literacy of people should be increased.

The rate of hospitalization in ICU differs in a wide range in the literature (0.27%-14.0%) (5,13,18) In our study, the rate of hospitalization in the ICU was 11.10%. Cause of this difference may be

Conclusion

Majority of the patients brought to the ED with 112 were discharged. This situation suggests unnecessary use of emergency aid ambulances by patients. In order to raise social awareness, trainings should be made and health literacy of society should be increased. The most common diagnosis is trauma in patients brought to EDs by 112, studies can be planned to increase knowledge and experience of 112 team about trauma management before hospital. Appropriate planning can be made considering the most common hours of presentations from 112, when personnel staff are created in emergency departments. Bed capacities of the departments with the most common ward and intensive care hospitalization should be reviewed.

References

1. "Acil Sağlık Hizmetleri Yönetmeliği." Resmi Gazete Tarihi: 11.05.2000 Resmi Gazete Sayısı: 24046.
2. Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2015. Sağlık Bakanlığı, Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü, 2015.
3. Kapci, M., Turkdogan, K., Yiğit, M., Akpınar, O., Duman, A., Celik, M., ... & Durmuş, H. (2014). Demographic Data Of 112 Cases Transported To The Emergency Medicine Clinic. *Journal Of Experimental And Clinical Medicine*, 2014; 31(2),87–90, 2014.
4. Yüksel B., "Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisine 112 Ambulansı ile Yapılan Başvuruların Retrospektif Değerlendirilmesi", Ege Üniversitesi, İzmir, 2013.
5. Ayten S, "Denizli İlinde 112 Komuta Merkezine Yapılan Aramalar Ve Acil Ambulans Hizmetlerinin Kullanımının Değerlendirilmesi", Pamukkale Üniversitesi, Denizli, 2015.
6. Balaban B., "Bolu İlinde 112 Komuta Kontrol Merkezi Aracılığı ile Yapılan İç ve Dış Hasta Sevkerinin İncelenmesi", Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Bolu, 2013.
7. Çınar O., Cömert B., "Acil serviste geriatrik hastanın değerlendirilmesi.", *Geriatrik Geropsikiyatrik Aciller 1. Basım Son Kitap*, 2009:11-21.
8. Soysal S, Karcıoğlu Ö, Topaçoğlu H. , "Acil Tıp Sistemleri.", *Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dergisi* 2003; 34(1), 51-57.
9. Mert E., "Geriatrik hastaların acil servis kullanımı.", *Turkish Journal of Geriatrics*. 2006;9(2):70-74.
10. Dede F., "Hacettepe Üniversitesi Erişkin Acil Polikliniğine Ocak 2005-Aralık 2005 Tarihleri Arasında Başvuran 65 Yaş ve Üzerindeki Hastaların Epidemiyolojik İncelenmesi", Hacettepe Üniversitesi, Ankara, 2006.

11. Mutlu B, "Acil Servise Başvuran Altmış Beş Yaş Üzeri Hastaların Demografik Özellikleri," Fırat Üniversitesi, Elazığ, 2012.
12. Önge, T., Satar, S., Kozacı, N., Açıkalın, A., Köseoğlu, Z., Gülen, M., & Karakurt, Ü. "Analysis of Patients Admitted to the Emergency Medicine Department by the 112 Emergency Service," Journal of Academic Emergency Medicine/Akademik Acil Tıp Olgu Sunumlari Dergisi, vol. 12, no. 3, pp. 150–154, 2013.
13. Silibolatlaz, A, "112 Ambulansı İle Acil Servise Taşınan Hastaların Aciliyet Durumlarının Değerlendirmesi," Çukurova Üniversitesi, Adana 2017.
14. Armağan E, Akköse Ş, Çebişiçi H, ve ark. Hastaneler arası sevklerde kurallara uyuluyor mu? Ulus Travma Derg. 2001;7:13-16.
15. Soysal S, Karcıoğlu Ö, Topaçoğlu H. , "Acil Tıp Sistemleri.," Cerrahpaşa TıpFakültesi Dergisi 2003; 34(1), 51-57.
16. T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü., Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Çalışma Yıllığı 2006, 1.baskı. Ankara: Kuban Matbaacılık Yayıncılık, 2007, 2006.
17. Oktay,İ., & Kayışoğlu, N., "Tekirdağ ili 112 acil sağlık hizmetlerinin değerlendirilmesi.," Sted Dergisi, 14, pp. 35–37, 2005.
18. Kılıçaslan, İ., Bozan, H., Oktay, C., & Göksu, E. (2005). "Türkiye'de acil servise başvuran hastaların demografik özellikleri.,"-Türkiye Acil Tıp Dergisi, 5(1), 5-13.
19. Çelikten O.S. "Bir Üçüncü Basamak Hastane Acil Servisine Başvuran Hastaların Demografik Özellikleri ve Acil ServisKlinik Hizmetlerinin Değerlendirilmesi" Konya 2016

BİR TIP FAKÜLTESİ 4-5-6. SINIF ÖĞRENCİLERİNİN HASTA-HEKİM İLİŞKİSİNDE HASTA MERKEZLİLİĞE YÖNELİK TUTUMLARI VE İLİŞKİLİ FAKTÖRLER

4-5-6 TH YEAR MEDICAL STUDENTS' ATTITUDES TOWARD PATIENT CENTEREDNESS IN DOCTOR-PATIENT RELATIONSHIP AND RELATED FACTORS

Özgür ÖNAL¹, İbrahim TAMAM¹, Hande Nur EROĞLU¹

¹ Süleyman Demirel Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Ana Bilim Dalı, Isparta

Cite this article as: Önal Ö, Tamam İ, Eroğlu HN. 4-5-6 Th Year Medical Students' Attitudes Toward Patient Centeredness In Doctor-Patient Relationship And Related Factors. Med J SDU 2020; 27(2): 200-208.

Öz

Amaç

Bu araştırmada Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi 4-5-6. Sınıf öğrencilerinin hasta-hekim ilişkisinde hasta merkezliliğe yönelik tutumlarının ve ilişkili faktörlerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Örneklem seçilmeden tüm 4-5-6. sınıf öğrencileri çalışma kapsamına alınmış, 662 öğrenciye (%88,6) ulaşılmıştır. Verilerin toplanmasında Hasta Hekim Yönelim Ölçeği (PPOS-TR14) ve Empati Ölçeği (EÖ)'den faydalanılmıştır. İstatistiksel değerlendirmede tanımlayıcı istatistikler, basit doğrusal regresyon analizi ve linear regresyon analizi kullanılmıştır.

Bulgular

Araştırma grubunun yaş ortalaması 22,8±1,6 (en az 20, en çok 49) yıl, Empati Ölçeği-Kısa form ortalama puanı 22,2 (±8,3)'tü. Araştırma grubunun PPOS-TR14 bakım alt ölçeği ortalama puanı 25,4 (±5,9), PPOS-TR14 paylaşım alt ölçeği ortalama puanı 25,2 (±5,7) ve PPOS-TR14 toplam ortalama puanı 50,6 (±7,9)'du.

Sonuç

Sahip olunan bazı özelliklerin (cinsiyet, ailenin sosyo-ekonomik durumu, sınıf, dini inanç ile ilişki, hekim akrabaya sahip olma, uzayan çalışma saatleri, anamneze ayrılan zaman, kendini toplumda ayrıcalıklı görme,

EÖ-Kısa form puanı) öğrencilerde hasta merkezlilik üzerinde etkili olduğu saptandı. Hasta merkezliliğin sağlık çıktıları üzerindeki olumlu etkileri göz önünde bulundurularak, lisans eğitimi süresince hasta merkezli yaklaşımın benimsenmesine engel olan faktörler yapılacak çalışmalar ile sorgulanmaya devam edilmelidir. Tıp Fakültesi yöneticileri ve Tıp Eğitimi Anabilim Dalları ile birlikte mezuniyet öncesi eğitimde öğrencilere daha fazla hasta merkezli tutum kazandırılması yönünde planlamalar yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi öğrencileri, hasta merkezlilik

Abstract

Objective

The aim of this study was to evaluate 4-5-6 th year medical students' attitudes towards patient centeredness in the patient-physician relationship and related factors.

Materials and Methods

Without sample selection all 4-5-6 th year medical students were included in the study and 662 students (%88,6) were reached. Patient Physician Orientation Scale (PPOS-TR14) and Empathy Scale (EQ) were used to collect data. Descriptive statistics, simple linear regression analysis and linear regression analysis were used in statistical evaluation.

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

Müracaat tarihi/Application Date: 02.07.2019 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 07.07.2019

Available online at <http://dergipark.gov.tr/sdutfd>

Makaleye <http://dergipark.gov.tr/sdutfd> web sayfasından ulaşılabilir.

Results

The mean age of the study group was 22.8 ± 1.6 (minimum 20, maximum 49) years, and the mean score of Empathy Scale-Short form was $22.2 (\pm 8.3)$. The mean score of PPOS-TR14 care subscale of the research group was $25.4 (\pm 5.9)$, mean score of PPOS-TR14 sharing subscale was $25.2 (\pm 5.7)$ and mean score of PPOS-TR14 was $50.6 (\pm 7.9)$, respectively.

Conclusions

Some characteristics (gender, socioeconomic status of the family, class, relationship with religious belief, having physician relatives, extended working hours, time devoted to anamnesis, privileged self-esteem in

society, EÖ-Short form score) were found to be effective on patient centeredness in students. With considering the positive effects of patient-centeredness on health outcomes, factors that prevent the adoption of a patient-centered approach during undergraduate education should continue to be questioned through further studies. Plans should be made in order to give more patient-centered attitude to the students in pre-graduate education together with the managers of the Medical School and the Departments of Medical Education.

Keywords: Süleyman Demirel University, medical school students, patient centeredness

Giriş

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 7 Nisan 1948 tarihinde yürürlüğe konan anayasada "sadece hastalık veya sakatlığın olmaması değil, fiziksel, ruhsal ve sosyal yönden tam bir iyilik hali" tanımlaması yapılmıştır (1,2). Hastanın iyilik halinin devamının sadece tıbbi uygulamalardaki teknik yeterlilikle ilişkili olmadığı bununla birlikte hasta hekim ilişkisine de bağlı olduğu vurgulana gelmektedir (3,4). Bu nedenle hasta hekim ilişkisinin tıp uygulamalarının tam da merkezinde olduğu, olması gerektiği söylenebilir (5,6). Tıbbi uygulamaların temelini hekim ve hastası arasındaki ilişki oluşturmaktadır. Hasta hekim ilişkisinde yaşanabilecek sorunlar tanı ve tedavi süreçlerinde olumsuzluklara neden olabilir (7). Hastalıklara yaklaşımda hasta hekim arasındaki uyumun, klinik problemin çözümüne veya mesafe katedilmesine katkı sağladığı bilinmektedir (8). Bu nedenle pek çok araştırmacı 1960'ların sonlarından itibaren hasta hekim ilişkisi ve iletişimi üzerine çalışmıştır. Bu çalışmalarda hastası ile iletişimi iyi olan hekimlerin daha başarılı oldukları, malpraktis şikayetlerini daha az aldıkları, daha az iş stresi ve daha fazla mesleki tatmin yaşadıkları görülmekte, hastalarının ise tıbbi bilgilendirmeyi daha iyi anladıkları, tedaviye ve takibe daha fazla uyum sağladıkları, memnuniyet seviyelerinin daha yüksek olduğu ve daha pek çok biyopsikososyal çıktının olumlu etkilendiği belirtilmektedir (9-12). Hasta hekim iletişimi içinde yaşanan sorunların ise çok sık görülmekte olduğu, bu durumun hasta ve hastalıkların yönetimini olumsuz etkilediği, bu nedenle de tıp fakültelerinin müfredatlarında ve mezuniyet sonrası tıp eğitiminde bu yöndeki becerilerin geliştirilmesine yönelik içeriklerin yer almasına ihtiyaç duyulduğu bildirilmektedir (5,13). Tıp tarihçilerine göre hasta hekim ilişkisi pek çok unsuruyla birlikte, Hipokrat'tan sonraki 25 yüzyıllık dönemde neredeyse aynı kalmış, 20.yüzyılın son 35 yılında ise önceki 25 yüzyıllık dönemden bile daha fazla değişim göstermiştir (14). Bu dönemde Tıp ala-

nında sadece teknik ve bilimsel gelişmeler yaşanmakla kalmamış aynı zamanda değişen toplum yapısı ve değişen hasta hekim kimliklerine paralel olarak hasta hekim ilişkisi de değişime uğramış ve farklı yaklaşımlar ortaya çıkmıştır (15,16). Bu yaklaşımlardan biri de hasta merkezliktir. Bir terim olarak hasta merkezlilik ile ilk olarak 1969 yılında Balint'in çalışmasında karşılaşılmaktadır. Balint öncelikle, hastalık merkezli tıbbi; "vücudun veya fonksiyonlarının bir bölümünde bir kusurun lokalize edilip, tanı konulması ve tedavi edilmesi" olarak tarif etmiştir. Ardından başka bir tıbbi yaklaşım olarak hasta merkezli tıptan bahsetmektedir. Bu yaklaşımda lokalize edilebilir hastalıkları ortaya çıkarmaya çalışmaya ek olarak doktorun genel tanı koyabilmek için hastasını bütüncül olarak da ele alması gerektiği ve bütüncül ele alışı, eşsiz varlık insan ile ilgili bilinen ve anlaşılan her şeyi kapsamaması gerektiği ifade edilmektedir (17). Hasta merkezli yaklaşımda hekim objektif ve subjektif olma arasında, beden ve düşünce arasında, biyoloji ve duygular arasında bir denge yakalamaya çalışır (18). Hasta merkezlilik hekimin hastasının tercihlerini, endişelerini, duygularını göz önünde bulundurduğu, hasta ve hastalıkla ilgili olumlu sonuçların elde edilebildiği bir hasta hekim ilişkisi türü olarak değerlendirilmektedir (19). Hasta merkezliliğin hasta memnuniyetini, uyumunu ve sağlık çıktılarını olumlu etkilediği kanıtlanmıştır (20-24). Hastalar da hasta hekim ilişkisinde hekimlerin hasta merkezli bir tutum sergilemelerini istemektedirler (25). Hasta merkezliliğin tüm bu avantajlarına ve son yıllarda sağlık hizmetleri sunumunun önemli standartlarından biri haline gelmiş olmasına rağmen, gelişmiş Batı ülkelerinde bile klinik pratikte kısmen uygulanabildiği, yeterince uygulanabilir olmaktan uzak kaldığı bilinmektedir (26,27,28). Tıp fakültesi öğrencilerinin hastalara karşı tutumlarının değerlendirildiği çalışmalarda da, öğrencilerin hasta merkezli tutumu çağdaş tıp eğitiminde lisans eğitimi içerisinde kazanmakta zorluk yaşadıkları ve öğrencilerin hastalarıyla sağlıklı bir ilişki kurabilme noktasında kendilerini çok da yeter-

li görmedikleri bildirilmektedir (29,30). Tıp eğitimi alanında, tıp fakültesi öğrencilerine hasta hekim ilişkisinde hasta merkezli tutumun benimsetilmesi gerektiğini vurgulayan pek çok çalışmaya rastlamak mümkündür (13,31,32).

Bu araştırmanın amacı Süleyman Demirel Üniversitesi (SDÜ) Tıp Fakültesi 4-5-6. sınıf öğrencilerinin hasta hekim ilişkisinde hasta merkezliliğe yönelik tutumlarının "Hasta-Hekim Yönelim Ölçeği (PPOS-TR14)" uygulanarak değerlendirilmesi ve ilişkili olabilecek faktörlerin belirlenmesidir.

Gereç ve Yöntem

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesinde 01.09.2018-15.10.2018 tarihleri arasında gerçekleştirilen kesitsel-analitik tipteki bu çalışmada örneklem seçilmeden tüm evrene ulaşılması hedeflenmiştir. Türkiye'de tıp fakültesi eğitimi 6 yıl sürmekte olup son 3 yılı (4,5 ve 6. sınıf) öğrencilerin hastalar ile etkileşimde bulunabilecekleri klinik stajları aldıkları dönemi kapsamaktadır. Araştırmanın evrenini SDÜ Tıp Fakültesi 4. 5. ve 6. sınıf öğrencilerinin tamamı (n=747) oluşturmuştur. Devamsızlık ve izinli olma gibi nedenlerden dolayı 662 (%88,6) öğrenciye ulaşılabilmektedir. Araştırma grubuna gözlem altında veri toplama formu (anket) uygulanarak veriler toplanmıştır. Uygulanmış olan anket bireylerin sosyodemografik özelliklerini sorgulayan sorular, hasta hekim ilişkisini etkileyebilecek özellikleri sorgulayan sorular, Hasta Hekim Yönelim Ölçeği (PPOS-TR14) ve Empati Ölçeği (EÖ)'den oluşmaktadır. Anket hazırlarken ön uygulama yapılmış ve alınan geri bildirimler ile gerekli düzeltmeler yapılmıştır. Bir anketin doldurulması yaklaşık 8 dakika sürmektedir. Tıp fakültesi öğrencilerinin hasta-hekim ilişkisinde hasta merkezliliğe yönelik tutumlarını değerlendirmeyi amaçlayan Hasta Hekim Yönelim Ölçeği (PPOS-TR14) 1999 yılında Krupat ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir (33). Özdemir ve Edirne tarafından 2018'de Türkçe'ye uyarlanarak geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (34). 14 maddeden oluşan 6'lı Likert tipi ölçek, maddeler en soldaki "Kesinlikle katılmıyorum" ifadesi ile yanıtlandığında 6 puan ile, en sağdaki "kesinlikle katılıyorum" ifadesi ile yanıtlandığında 1 puan ile puanlanacak şekilde hazırlanmıştır. Ölçekte tüm maddeler dikkate alınarak toplam ortalama puan hesaplanabilmektedir. Sekiz madde (1, 3, 6, 7, 8, 10, 12 ve 14. maddeler) paylaşım alt ölçeğini oluşturmakta olup bu maddeler dikkate alındığında paylaşım alt ölçek ortalama puanı hesaplanabilmektedir. Altı madde (2, 4, 5, 9, 11 ve 13. maddeler) bakım alt ölçek puanını oluşturmakta olup bu maddeler dikkate alındığında bakım alt ölçek ortalama puanı hesaplanabilmektedir. Toplam puan ne

kadar yükselirse, yönelim o kadar hasta merkezli olur. Toplam puan ne kadar düşerse, yönelim o kadar doktor veya hastalık merkezli olur.

Paylaşım puanı araştırmaya katılan kişinin a) hasta ve hekim güç ve kontrolü eşit olarak paylaşmalı ve b) hekimler bilgilerini hastaları ile mümkün olduğu kadar çok paylaşmalı düşüncesine ne kadar katıldığını yansıtır. Bakım puanı ise a) muayenede duyguların ele alınması ve kişiler arası ilişkinin önemli olduğuna ve b) hekimlerin hastalarına bir hastalık tablosu olarak değil de, bir birey olarak bakmaları gerektiğine ne kadar katıldığını yansıtır. Ölçekte ters puanlanması gereken 2 madde (7. ve 11. maddeler) yer almaktadır. Ölçekten alınabilecek en az puan 14, en fazla puan 84'tür. Ölçeğin toplam Cronbach Alfa değeri 0.80, paylaşım alt ölçeği için Cronbach Alfa değeri 0,732; bakım alt ölçeği için Cronbach Alfa değeri 0,653 olarak hesaplanmış ve kabul edilebilir düzeyde bulunduğu bildirilmiştir..

Empati Ölçeği (EÖ), Baron-Cohen ve arkadaşları tarafından 2004 yılında Empatizasyon-Sistemizasyon teorisi kapsamında geliştirilmiştir (35). Bora ve Bay-san tarafından 2009 yılında Empati Ölçeğinin Türkçe formunun üniversite öğrencilerinde güvenilirliği ve ön geçerliliği gösterilmiştir (36). EÖ, empatiyi ölçmeye hedefleyen 40 sorudan oluşmaktadır. Ölçekte kişinin testin amacına yoğunlaşmasına engel olması için 20 çeldirici soruya yer verilmiştir. Katılımcı, iki ucunda "kesinlikle katılıyorum" ve "kesinlikle katılmıyorum" ifadeleri olan 4 seçenek arasından kendine uygun yanıtı seçmektedir. Puanlandırmada çeldirici sorular dikkate alınmamakta, empatiyi ölçen sorular dikkate alınmaktadır. En az empatik 2 yanıt 0 puan, en empatik yanıt 2 puan, ikinci empatik yanıt 1 puan verilerek puanlama yapılmaktadır. Ölçekten en az 0, en çok 80 puan alınabilmektedir. Maddelerin bir kısmında "kesinlikle katılıyorum" bazılarında "kesinlikle katılmıyorum" empatik bir cevaba işaret etmektedir. Wakabayashi (2006) tarafından ölçeğin kısa bir versiyonu geliştirilmiştir (37). Kısa formda empatiyi ölçmek için kullanılan 40 sorunun 22'si (1, 6, 8, 14, 15, 19, 21, 22, 25, 26, 29, 35, 36, 41, 43, 44, 48, 52, 54, 55, 58, 59) ve çeldirici soruların 18'i kullanılmıştır. Ölçek Türkçe'ye uyarlanırken, Wakabayashi tarafından kısa form için seçilen 22 sorunun Cronbach Alfa değeri 0.814 olarak bulunmuş ve güvenilir gözüküğü bildirilmiştir. Bu çalışmada ölçeğin kısa formunun (EÖ-Kısa form) kullanılması tercih edilmiştir.

Verilerin değerlendirilmesi için bilgisayar ortamında SPSS (Versiyon 17.0) paket programı kullanılmıştır. Analizlerde tanımlayıcı istatistikler (sayı, yüzde, ortalama, standart sapma, en az ve en çok değerler), basit doğrusal regresyon analizi ve lineer regresyon

analizi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak alınmıştır.

Araştırmaya başlamadan önce, etik kurul onayı (Tarih:13/12/2018, Numara:186) çalışmanın yapıldığı fakültenin etik kurulundan alınmıştır. Veri formunu uygulamadan önce araştırma ile ilgili bilgi verilerek öğrencilerin sözlü izinleri ve veri formunu öğrencilere uygulayabilmek için Tıp Fakültesi Dekanlığının yazılı izni alınmıştır.

Bulgular

Araştırma grubunun sosyodemografik özellikleri ve bu özelliklere göre dağılımı Tablo 1, 2 ve 3'te görülmektedir. Araştırma grubunun yaş ortalaması $22,8 \pm 1,6$ (en az 20, en çok 49) yıl, Empati Ölçeği-Kısa form ortalaması $22,2 (\pm 8,3)$ 'ü (Tablo 1).

Araştırma kapsamına alınan 622 öğrencinin %40,6'sı ($n=269$) 4. sınıf, %31,0'ı ($n=205$) 5. sınıf, %28,4'ü ($n=188$) 6.sınıf öğrencisiydi; % 53,6'sı ($n=355$) kadın, %97,3'ü ($n=644$) bekârdı. Öğrencilerin en uzun süre yaşadıkları yerleşim birimi %63,3 ($n=419$) ile il merkezi, %27,8 ile ilçe merkezi ($n=184$) ve %8,9 ($n=59$) ile köy/kasabaydı. Ailesinin sosyoekonomik durumunu çok iyi/iyi olarak tanımlayan öğrenciler %48,2'lik ($n=319$), orta olarak tanımlayanlar %47,7'lik ($n=316$), kötü/çok kötü olarak tanımlayanlar % 4,1'lik ($n=27$) dilimi oluşturmaktaydı. Araştırma grubunun % 60,6'sı ($n=401$) dini inancı ile ilişkisini iyi, %27,9'u ($n=185$) biraz, %6,2'si ($n=41$) hiç, %5,3'ü ($n=35$) mükemmel olarak tanımlamaktaydı. Öğrencilerin %43,8'inin ($n=290$) not ortalaması 2,51-3,00 arasındaydı, %28,7'sinin 2,51'in altında ve %27,5'inin ($n=187$) 3,00'ün üzerindeydi. Öğrencilerin %66,8'i ($n=443$) ders dışı sosyal, sanatsal, sportif aktivitelere bazen katıldığını, % 25,7'si ($n=170$) sıklıkla katıldığını, %7,4'ü ($n=49$) hiç katılmadığını belirtmekteydi. Yüzde 53,0'ı ($n=351$) mesleğin kendisine uygun olduğunu, %40,3'ü ($n=267$) kısmen uygun olduğunu, %6,6'sı ($n=44$) uygun olmadığını düşünmekteydi. Araştırmaya katılan öğrencilerin %61,9'u ($n=410$) mesleğini yaparken verdiği emeğin karşılığı olan bir gelire sahip olamama kaygısı taşıdı-

ğını; %80,5'i ($n=553$) mesleği ile ilgili malpraktis kaygısı taşıdığını ifade etmekteydi. Kariyer seçimine göre dağılıma bakıldığında öğrencilerin %41,7'si ($n=276$) dahili branşta uzmanlık, %26,1'i ($n=173$) cerrahi branşta uzmanlık, %11,6'sı ($n=77$) aile hekimliği, %10,6'sı ($n=70$) temel bilimlerde uzmanlık, %7,1'i ($n=47$) acil hekimliği ve %2,9'u ($n=19$) diğer seçeneğini işaretlemişti. Diğer seçeneğini işaretleyen 19 kişiden 11'i tercihinin ne olduğunu belirtmemiş, 7 katılımcı henüz kararsız olduğunu ve 1'i de tıp dışında bir kariyer tercih ettiğini beyan etmişti. Öğrencilerin %73,4'ü ($n=486$) belirli bir zaman dilimi içerisinde bakmakla yükümlü oldukları hasta sayısının hastalar ile olan ilişkilerinde ilgilerini ve enerjilerini azaltacağını düşünmekteydi; %84,4'ü ($n=559$) nöbetler ile birlikte uzayan çalışma saatlerinin hastalar ile olan ilişkilerinde ilgilerini ve enerjilerini azaltacağını düşünmekteydi. Öğrencilerin %60,0'ı ($n=397$) hastalarını muayene ederken fizik muayeneye anamnezden daha fazla yoğunlaştığını düşünmekteydi. Öğrencilerin %57,4'ü ($n=380$) almış olduğu eğitim ve mesleğinden dolayı kendini yaşadığı toplumda ayrıcalıklı grubun bir parçası olarak gördüğünü ifade etmekteydi. Katılımcıların %54,8'i ($n=363$) kendinin veya yakın akrabasının (anne, baba, kardeş, büyükanne, büyükbaba) düzenli olarak doktor kontrolünde olmadığını, %66,9'u ($n=443$) hekim olan yakın akrabaya (anne, baba, kardeş, büyükanne, büyükbaba) sahip olmadığını belirtmekteydi (Tablo 2, Tablo 3).

Araştırma grubunun PPOS-TR14-Bakım alt ölçeği ortalama puanı $25,4 (\pm 5,9)$, PPOS-TR14-Paylaşım alt ölçeği ortalama puanı $25,2 (\pm 5,7)$ ve PPOS-TR14-Toplam ortalama puanı $50,6 (\pm 7,9)$ 'du (Tablo 2). Multiple linear regresyon analizi ile oluşturulan modelde kadın cinsiyet, dini inanç ile ilişkiyi daha iyi tanımlıyor olmak ve EÖ-Kısa form toplam puanının yüksekliği PPOS-TR14-Toplam puanını artırmaktaydı (sırasıyla $p=0,001$, $p=0,007$, $p<0,001$). Kadın cinsiyet, ailenin sosyoekonomik durumunun daha kötü olması, nöbetlerle birlikte uzayan çalışma saatlerinin hastalar ile olan ilişkide ilgiyi ve enerjiyi azaltacağını düşünmemek, hastaları muayene ederken fizik muayeneye anamnezden daha fazla yoğunlaşmamak, hekim akrabaya sahip olmamak ve EÖ-Kısa form toplam puanının yüksekliği PPOS-TR14-Bakım alt ölçeği puanını

Tablo 1

Araştırma grubunun yaş ve EÖ-Kısa form puan ortalamaları

Özellikler	n	Ort \pm Ss (En az-En çok)
Yaş	662	$22,8 \pm 1,6$ (20 - 49)
EÖ-Kısa form puanı	662	$22,2 \pm 8,3$ (0 - 44)

Ort \pm Ss: Ortalama \pm Standart Sapma

Tablo 2 Tıp fakültesi öğrencilerinin bazı sosyodemografik özellikleri ve PPOS-TR14 puanları

Özellikler (1: Linear regresyon analizinde referans grup)		n (%)	PPOS-TR14 Bakım Puanı (Ort±Ss)	PPOS-TR14 Paylaşım Puanı (Ort±Ss)	PPOS-TR14 Toplam Puanı (Ort±Ss)	B (95% CI) (Basit doğrusal regresyon)	P
Sınıf (1: 4.sınıf)	4. sınıf	269 (40,6)	25,0±5,9	26,1±5,5	51,1±8,1	a ¹ 0,623 (0,081 – 1,166)	a. 0,024
	5. sınıf	205 (31,0)	25,0±5,8	25,2±6,0	50,2±8,2	b ² -1,003 (-1,528 – -0,478)	b. <0,001
	6. sınıf	188 (28,4)	26,4±5,7	24,0±5,6	50,4±7,0	c ³ -0,380 (-1,110 – 0,351)	c. 0,308
Cinsiyet (1: Kadın)	Kadın	355 (53,6)	26,5±5,7	25,3±5,5	51,8±7,6	a. -2,313 (-3,193 – -1,433)	a. <0,001
	Erkek	307 (46,4)	24,2±5,8	25,1±6,0	49,3±7,9	b. -0,197 (-1,072 – 0,677) c. -2,511 (-3,700 – -1,321)	b. 0,658 c. <0,001
Medeni durum (1: Evli)	Bekâr	644 (97,3)	25,4±5,8	23,8±8,8	50,6±7,9	a. -1,927 (-4,675 – 0,821)	a. 0,169
	Evli	18 (2,7)	27,3±6,3	25,3±5,6	51,1±7,8	b. 1,492 (-1,187 – 4,172) c. -0,434 (-4,128 – -3,259)	b. 0,275 c. 0,817
En uzun süre yaşanan yerleşim birimi (1: İl merkezi)	İl merkezi	419 (63,3)	25,5±6,0	25,1±5,8	50,6±8,0	a. -0,162 (-0,848 – 0,523)	a. 0,642
	İlçe merkezi	184 (27,8)	25,2±5,8	25,7±5,3	50,8±7,3	b. -0,001 (-0,669 – 0,667)	b. 0,997
	Köy/kasaba	59 (8,9)	25,4±4,8	24,6±6,2	49,9±8,3	c. -0,164 (-1,083 – 0,756)	c. 0,727
Ailenin sosyoekonomik durumu (1: Çok iyi/iyi)	Çok iyi/iyi	319 (48,2)	24,4±6,1	25,7±5,8	50,2±8,0	a. 1,652 (0,998 – 2,305)	a. <0,001
	Orta	316 (47,7)	26,3±5,4	24,8±5,5	51,0±7,6	b. -0,663 (-1,309 – -0,016)	b. 0,045
	Kötü/Çok kötü	27 (4,1)	26,5±6,1	25,0±7,0	51,5±8,6	c. 0,989 (0,099 – 1,879)	c. 0,029
Dini inanç ile ilişki (1: Hiç)	Hiç	41 (6,2)	24,7±6,6	24,3±5,5	49,0±9,2	a. 0,861 (0,202 – 1,519)	a. 0,010
	Biraz	185 (27,9)	24,4±5,6	25,0±5,7	49,4±7,4	b. 0,602 (-0,041 – 1,246)	b. 0,067
	İyi	401 (60,6)	25,9±5,8	25,3±5,6	51,2±7,7	c. 1,463 (0,582 – 2,344)	c. 0,001
	Mükemmel	35 (5,3)	25,8±5,9	27,0±6,7	52,8±9,4		
Not ortalaması (1: <2,51)	<2,51	190 (28,7)	25,7±5,6	25,3±5,8	51,0±7,7	a. 0,331 (1,091 – 0,276)	a. 0,276
	2,51-3,00	290 (43,8)	24,6±5,8	25,2±5,4	49,9±7,5	b. -0,084 (-0,666 – 0,498)	b. 0,777
	>3,00	182 (27,5)	26,4±6,1	25,1±6,1	51,5±8,5	c. 0,248 (-0,554 – 1,049)	c. 0,544
Ders dışı aktivitelere katılım (1: Sıklıkla)	Sıklıkla	170 (25,7)	25,3±5,9	25,6±5,9	50,9±8,5	a. 0,045 (-0,776 – 0,865)	a. 0,915
	Bazen	443 (66,8)	25,4±5,8	25,1±5,6	50,5±7,6	b. -0,301 (-1,100 – -0,499)	b. 0,460
	Hiç	49 (7,4)	25,3±6,4	25,3±6,2	50,6±8,1	c. -0,256 (-1,357 – 0,845)	c. 0,648
Mesleğin uygunluğu (1: Uygun)	Uygun	351 (53,0)	26,2±5,8	25,1±5,8	51,3±7,9	a. -1,041 (-2,836 – 0,754)	a. 0,255
	Kısmen uygun	267 (40,3)	24,5±5,9	25,6±5,4	50,1±7,6	b. -0,928 (-2,677 – 0,822)	b. 0,298
	Uygun değil	44 (6,6)	24,4±5,9	24,4±6,7	48,8±8,7	c. -1,968 (-4,375 – 0,439)	c. 0,109
Gelir kaygısı (1: Evet)	Evet	410 (61,9)	25,6±5,6	25,2±5,8	50,8±7,6	a. -0,472 (-1,393 – 0,449)	a. 0,315
	Hayır	252 (38,1)	25,1±6,2	25,3±5,6	50,4±8,2	b. 0,071 (-0,827 – 0,970) c. -0,400 (-1,637 – 0,836)	b. 0,876 c. 0,525
Malpraktis kaygısı (1: Evet)	Evet	553 (80,5)	25,9±5,7	25,2±5,6	51,0±7,8	a. -2,301 (-3,417 – -1,185)	a. <0,001
	Hayır	129 (19,5)	23,4±6,1	25,4±6,3	48,9±8,0	b. 0,177 (-0,924 – 1,278) c. -2,124 (-3,632 – -0,616)	b. 0,752 c. 0,006
Toplam		662(100,0)	25,4±5,9	25,2±5,7	50,6±7,9		

Türkçe konuşulan ülkelerdeki tıp fakültesi öğrencilerinde hasta merkezliliği değerlendirmek için hasta-hekim yönelim ölçeği

¹ PPOS-TR14 Bakım puanı için basit doğrusal regresyon analizi

² PPOS-TR14 Paylaşım puanı için basit doğrusal regresyon analizi

³ PPOS-TR14 Toplam puanı için basit doğrusal regresyon analizi

Tablo 3 Tıp fakültesi öğrencilerinin bazı sosyodemografik özellikleri ve PPOS-TR14 puanları

Özellikler (1:Linear regresyon analizinde referans grup)		n (%)	PPOS-TR14 Bakım Puanı (Ort±SS)	PPOS-TR14 Paylaşım Puanı (Ort±SS)	PPOS-TR14 Toplam Puanı (Ort±SS)	B (95% CI) (Basit doğrusal regresyon)	P
Kariyer seçimi (1: Dahili branşta uzmanlık)	Dahili branşta uzmanlık	276 (41,7)	26,3±5,8	25,3±5,7	51,6±7,9	a ¹ -0,450 (-0,765 – -0,135) b ² 0,150 (-0,159 – 0,458) c ³ -0,300 (-0,725 – -0,124)	a. 0,005 b. 0,342 c. 0,165
	Cerrahi branşta uzmanlık	173 (26,1)	25,1±5,8	24,4±5,6	49,4±7,3		
	Pratisyen hekimlik (Aile hekimliği)	77 (11,6)	25,0±5,3	26,2±6,1	51,2±8,2		
	Temel bilimlerde uzmanlık	70 (10,6)	23,9±6,4	24,9±5,5	48,8±8,0		
	Pratisyen hekimlik (Acil hekimliği)	47 (7,1)	23,7±5,0	27,1±5,6	50,8±8,3		
	Diğer ⁴	19 (2,9)	27,1±6,6	24,4±5,2	51,5±7,4		
Bakılan hasta sayısının ilgi ve enerjisi azaltacağını düşünme (1: Evet)	Evet	486 (73,4)	25,8±5,8	24,9±5,5	50,7±7,6	a. -1,656 (-2,661 – -0,651) b. 1,382 (0,400 – 2,364) c. -0,274 (-1,634 – 1,086)	a. 0,001 b. 0,006 c. 0,693
	Hayır	176 (26,6)	24,2±5,8	26,2±6,2	50,4±8,7		
Nöbetlerle uzayan çalışma saatlerinin ilgi ve enerjisi azaltacağını düşünme (1: Evet)	Evet	559 (84,4)	25,8±5,8	25,0±5,6	50,8±7,6	a. -2,547 (-3,766 – -1,328) b. 1,234 (0,034 – 2,434) c. -1,313 (-2,967 – 0,341)	a. <0,001 b. 0,044 c. 0,120
	Hayır	103 (15,6)	23,3±5,8	26,3±6,1	49,5±8,9		
Fizik muayeneye anamnezden daha fazla yoğunlaşma (1: Evet)	Evet	265 (40,0)	24,5±5,7	25,3±5,6	49,8±7,9	a. 1,509 (0,603 – 2,416) b. -0,089 (-0,979 – 0,801) c. 1,420 (0,199 – 2,642)	a. 0,001 b. 0,844 c. 0,023
	Hayır	397 (60,0)	26,0±5,9	25,2±5,8	51,2±7,8		
Kendini yaşadığı toplumda ayrıcalıklı grubun bir parçası olarak görme (1: Evet)	Evet	380 (57,4)	25,6±5,9	24,8±5,9	50,4±8,2	a. -0,474 (-1,378 – 0,430) b. 0,996 (0,117 – 1,875) c. 0,522 (-0,692 – 1,736)	a. 0,304 b. 0,026 c. 0,399
	Hayır	282 (42,6)	25,1±5,8	25,8±5,3	50,9±7,4		
Doktor kontrolünde olma (1: Evet)	Evet	299 (45,2)	25,6±5,9	24,9±5,8	50,5±8,0	a. -0,356 (-1,255 – 0,543) b. 0,626 (-0,249 – 1,501) c. 0,270 (-0,937 – 1,477)	a. 0,437 b. 0,161 c. 0,661
	Hayır	363 (54,8)	25,2±5,8	25,5±5,6	50,8±7,8		
Hekim akrabaya sahip olma (1: Evet)	Evet	219 (33,1)	24,0±5,8	25,2±6,0	49,2±8,0	a. 2,138 (1,201 – 3,075) b. -0,025 (-0,953 – 0,902) c. 2,113 (0,846 – 3,379)	a. <0,001 b. 0,957 c. 0,001
	Hayır	443 (66,9)	26,1±5,8	25,2±5,6	51,3±7,7		
Toplam		662(100,0)	25,4±5,9	25,2±5,7	50,6±7,9		

¹ Tercihini belirtmeyen (11), kararsızım (7), tıp dışında bir kariyer (1)

Tablo 4 Multipl regresyon modelinde PPOS-TR14 ve alt ölçek puanlarını etkileyen değişkenler

Özellikler	B	Std. error B	Beta	P
PPOS-TR14 Bakım alt ölçeği ortalama puanları (Adj. R ² = 0,195, Durbin-Watson=1,840, P<0,001)				
Constant	18,762	4,942		<0,001
Cinsiyet	-1,623	0,446	-0,138	<0,001
Ailenin sosyoekonomik durumu	1,146	0,392	0,112	0,004
Nöbetlerle uzayan çalışma saatlerinin ilgi ve enerjisi azalttığını düşünme	-1,421	0,645	-0,088	0,028
Fizik muayeneye anamnezden daha fazla yoğunlaşma	1,076	0,434	0,090	0,013
Hekim akrabaya sahip olma	1,438	0,464	0,116	0,002
EÖ-Kısa form toplam puanı	0,176	0,026	0,251	<0,001
PPOS-TR14 Paylaşım alt ölçeği ortalama puanları (Adj. R ² = 0,069, Durbin-Watson=1,916, P<0,001)				
Constant	26,118	5,181		<0,001
Sınıf	-1,145	0,328	-0,165	0,001
Ailenin sosyoekonomik durumu	-0,895	0,411	-0,090	0,030
Dini inanç ile ilişki	0,740	0,331	0,088	0,026
Kendini yaşadığı toplumda ayrıcalıklı grubun bir parçası olarak görme	1,232	0,460	0,107	0,008
PPOS-TR14 Toplam ortalama puanları (Adj. R ² = 0,065, Durbin-Watson=1,808, P<0,001)				
Constant	44,880	7,042		<0,001
Cinsiyet	-2,102	0,636	-0,133	0,001
Dini inanç ile ilişki	1,207	0,450	0,104	0,007
EÖ-Kısa form toplam puanı	0,131	0,037	0,138	<0,001

artırmaktaydı (sırasıyla $p<0,001$, $p=0,004$, $p=0,028$, $p=0,013$, $p=0,002$, $p<0,001$). Klinik eğitim görülen 3 yıllık dönemde sınıf ilerlemek, ailenin sosyoekonomik durumunun daha iyi olması, dini inanç ile ilişkinin daha iyi olarak tanımlanması ve almış olduğu eğitim-meslekten dolayı kendini yaşadığı toplumda ayrıcalıklı grubun bir parçası olarak görmek PPOS-TR14-Paylaşım alt ölçeği puanını artırmaktaydı (sırasıyla $p=0,001$, $p=0,030$, $p=0,026$, $p=0,008$). Medeni durum, en uzun süre yaşanan yerleşim birimi, not ortalaması, ders dışı sosyal-sanatsal-sportif aktivitelere katılım, mesleğin kendisine uygun olduğunu düşünme durumu, gelir kaygısı, malpraktis kaygısı, kariyer seçimi, belirli bir zaman dilimi içerisinde bakmakla yükümlü oldukları hasta sayısının hastalar ile olan ilişkilerinde ilgilerini ve enerjilerini azaltacağını düşünme, hastayı bir insan olmaktan çok hastalık veya vaka olarak görme ve kendinin veya yakın akrabasının düzenli olarak doktor kontrolünde olması PPOS-TR14- Toplam ve alt ölçek puanlarını etkilememekteydi (Tablo 4).

Tartışma

Bu araştırmada kadınların hasta hekim ilişkisindeki tutumlarının erkeklere kıyasla daha fazla hasta merkezli olduğu görülmüştür. Araştırmanın sonunda PPOS-TR14-Toplam ve PPOS-TR14-Bakım puanları kadınlarda erkeklere göre daha yüksek bulunmuştur. Literatürde tıp fakültesi öğrencilerinin hasta merkezliliğe yönelik tutumlarının araştırıldığı çalışmaların birçoğunda da kadınların daha fazla hasta merkezli oldukları bildirilmiştir. Park (2007)'in çalışmasında kadın olmak "Patient-Practitioner Orientation Scale (PPOS)" puanını arttırmıştır (38). Krupat ve ark. (1999)'in tıp fakültesi öğrencilerinde ve hekimlerde yaptığı 2 ayrı çalışmada da kadınların PPOS puanının erkeklere göre daha yüksek olduğu belirtilmiştir (39). Tsimitsou ve ark.'ın tıp fakültesi öğrencilerinde yaptıkları çalışmada kadınlarda PPOS ve PPOS-paylaşım puanlarının anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur (40). Lee ve ark.(2008)'in çalışmasında

kadınlarda PPOS, PPOS-Paylaşım ve PPOS-Bakım puanları anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (41). Haidet ve ark. (2002)'in tıp fakültesi öğrencilerinde yaptıkları çalışmada kadınların PPOS puanları erkek öğrencilere göre daha yüksek bulunmuştur (30). Esasında sadece hasta hekim ilişkisinde değil insan ilişkilerinde de kadınların erkeklere göre bazı avantajları olduğu söylenebilir. İletişim halinde oldukları bireyin kendileriyle daha rahat ve özgür bir şekilde konuşmasını kolaylaştırabildikleri, sözel olmayan iletişimde de kadınların erkeklere göre çok daha sıcak ve güçlü bir tarza sahip oldukları bildirilmektedir (42). Bu avantajları hasta hekim ilişkisinde kadınların daha kolay şekilde hasta merkezli tutum geliştirmelerini sağlamış olabilir. Tıp fakültesi öğrencilerinin dini inançları ile ilişkilerini daha iyi olarak tanımlamaları PPOS-TR14-Toplam ve PPOS-TR14-Paylaşım alt ölçek puanlarını artırmıştır. Tsimsou ve ark.(2007)'in çalışmasında başlangıç analizlerinde dini inanç ile PPOS ve PPOS-Paylaşım skorlarının yüksekliği arasında zayıf ama önemli bir ilişki olduğu saptanmıştır. İleri analizlerde bu ilişkinin sadece kız öğrencilerde daha kuvvetli olarak var olduğu görülmüştür (40). Kişi hangi dine mensup olursa olsun, tutum ve davranışlarında dini değerler belirleyici unsurlardan bir tanesi ise, hasta hekim ilişkisinin de bu değerlerden etkilenmesinin ve ilişkide hasta merkezli tutuma daha fazla sahip olmanın şaşırtıcı bir durum olmayacağı söylenebilir. Genel olarak çoğu dini öğretilerde var olan temel insan haklarına saygı, merhamet, hastalara ve yaşlılara saygı gibi öğretilerin hasta merkezli yaklaşımın benimsenmesinde etkisi olduğu düşünülebilir. Bu çalışmada hekim yakın akrabaya sahip olma durumu söz konusu olduğunda, bu öğrencilerin daha az hasta merkezli (PPOS-TR14-Bakım puanları daha düşük) oldukları gösterilmiştir. Haidet ve ark. (2002)'in çalışmasında aile üyelerinden birinin tıp ile ilgili bir mesleği olması durumunda PPOS, PPOS-Paylaşım ve PPOS-Bakım puanlarının daha düşük olduğu ancak farkın anlamlı olmadığını bildirmiştir (30). Mesleklerinde uzun yıllar geçirmiş tecrübeli olan hekimler, hastaya yaklaşımda daha yeni bir model olan hasta merkezlilikten uzak kalmış ve hekim merkezli tutum modelini daha fazla benimsemiş olabilirler. Tecrübelerini aktardıkları çevrelerindeki bireylerle olan etkileşimlerinde, bilhassa da kendilerini örnek alabilecek konumda olan ailedeki tıp fakültesi öğrencisiyle olan etkileşimlerinde hastaya olan yaklaşımları da örnek alınmış, benimsenmiş olabilir. Bu çalışmada tıp fakültesi öğrencisinin fakülte mezuniyete daha yakın bir sınıfta eğitim görmesinin daha düşük PPOS-TR14-Paylaşım puanı ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur. Tsimsiou ve ark. (2007)'in çalışmasında tıp fakültesi öğrencilerinin 4. sınıf ve 6. sınıf sonunda PPOS, PPOS-Paylaşım ve PPOS-Bakım puanları bakımından kıyaslanması ile

edilen bulgular da bu araştırmanın bulgularını destekler niteliktedir; 6. sınıfın sonunda PPOS ve PPOS-Paylaşım puanı daha düşük bulunmuştur (40). Mezuniyet öncesi eğitimde hekimlere hasta merkezli değerlerin benimsenmesinde çoğu kez başarısız olduğu bilinmektedir (29). Tıp fakültesi öğrencilerinin bir çoğunun eğitimlerine çok büyük idealler ve hedefler ile başladığı optimist bir şekilde başladığı söylenebilir. Ancak yıllar geçtikçe mesleklerinin ve aldıkları eğitimin yıpratıcılığı ile sahip oldukları değerler de erozyona uğramış olabilir. Öğrenciler klinik eğitimlerinin başlangıcında sahip oldukları hasta merkezli bazı değerleri yıllar geçtikçe kaybetmiş olabilirler. Nöbetlerle uzayan çalışma saatlerinin hastalara olan ilgi-enerjiyi azaltacağını ve fizik muayeneye anamnezden daha fazla yoğunlaşmadığını belirten öğrencilerin PPOS-TR14-Bakım puanları daha yüksek bulunmuştur. EÖ-Kısa form puan artışının ise hem PPOS-TR14-Bakım hem de Toplam puanlarını artırdığı görülmüştür. Bu bulguları tersinden yorumlamak da mümkündür. Bakım puanı yüksek olan hekim adayları tam da bu nedenle çalışma saatlerinin uzun olmasının neden olacağı fiziksel ve duygusal yıpranmışlıktan şikâyet ediyor olabilir, hastaya bütüncül yaklaşabilmek için gerekli bilgileri edinebilecekleri anamnez aşamasını fizik muayenenin gerisinde bırakmamayı tercih ediyor olabilirler. Hekimin empati yetisinin kuvvetli olmasıyla birlikte hastanın duygularıyla birlikte değerlendirildiği bütüncül yaklaşıma daha fazla sahip olmasının beklenen bir durum olduğu söylenebilir. Çalışmada, kendini yaşadığı toplumda ayrıcalıklı grubun bir parçası olarak gören bireyler daha düşük PPOS-TR14-Paylaşım puanlarına sahiptiler. Sosyal statü olarak kendilerini ayrıcalıklı gören hekim adaylarının bu özelliklerinin hastalarıyla ilişkilerine de taşınmış olması güç, kontrol ve bilgilerini paylaşmalarını engellemiş olabilir.

Sonuç olarak, bu çalışmada 4-5-6. sınıf tıp fakültesi öğrencilerinin hasta-hekim ilişkisinde hasta merkezliliğe yönelik tutumları değerlendirildi ve sahip olunan bazı özelliklerin (cinsiyet, ailenin sosyoekonomik durumu, sınıf, dini inanç ile ilişki, hekim akrabaya sahip olma, uzayan çalışma saatleri, anamneze ayrılan zaman, kendini toplumda ayrıcalıklı görme, EÖ-Kısa form puanı öğrencilerde hasta merkezlilik üzerinde etkili olduğu saptandı. Son yıllarda sağlık hizmetleri sunumunda hasta merkezliliğin önemli bir standart haline gelmiş olması ve sağlık çıktıları üzerindeki olumlu etkileri göz önünde bulundurularak, lisans eğitimi süresince hasta merkezli yaklaşımın benimsenmesine engel olan faktörler yapılacak çalışmalar ile sorgulanmaya devam edilmelidir. Tıp Fakültesi yöneticileri ve Tıp Eğitimi Anabilim Dalları ile birlikte mezuniyet öncesi eğitimde öğrencilere daha fazla hasta merkezli tutum kazandırılması yönünde planlamalar yapılmalıdır.

Kaynaklar

- Samancı U. Uluslararası sağlık tüzüğü (2005) ve hukukî niteliği. D.E.Ü. Hukuk Fakültesi Dergisi. 2014;16(2):113-169.
- World Health Organization: WHO[Internet]. 2019[son güncelleme 2019; 30 haziran 2019 tarihinde erişildi]. Erişim adresi: <https://www.who.int/about/who-we-are/constitution>
- Hulka BS, Kupper LL, Cassel JC, Thompson SJ. A method for measuring physician's awareness of patients' concerns. HSM-HA health reports. 1971;86(8):741-751.
- Ley P, Whitworth MA, Skilbeck CE, Woodward R, Pinsent RJ, Pike LA et al. Improving doctor-patient communication in general practice. The Journal of the Royal College of General Practitioners. 1976;26(171):720-724.
- Simpson M, Buckman R, Stewart M, Maguire P, Lipkin M, Novack D et al. Doctor-patient communication: the Toronto consensus statement. British Medical Journal. 1991;303(6814):1385-1387.
- Atıcı E. Hasta-hekim ilişkisi kavramı. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2007;33(1):45-50.
- Hardoff D, Schonmann S. Training physicians in communication skills with adolescents using teenage actors as simulated patients. Medical Education. 2001;35(3):206-210.
- Starfield B, Wray C, Hess K, Gross R, Birk PS, D'Lugoff BC. The influence of patient-practitioner agreement on outcome of care. American Journal of Public Health. 1981;71(2):127-131.
- Maguire P, Pitceathly C. Key communication skills and how to acquire them. British Medical Journal. 2002;325(7366):697-700.
- Ong LML, De Haes JCJM, Hoos AM, Lammes FB. Doctor-patient communication: a review of the literature. Social Science Medicine. 1995;40(7):903-918.
- Hall JA, Roter DL, Katz NR. Meta-analysis of correlates of provider behavior in medical encounters. Medical Care. 1988;26(7):657-675.
- Hudon C, Fortin M, Haggerty JL, Lambert M, Poitras ME. Measuring patients' perceptions of patient-centered care: a systematic review of tools for family medicine. The Annals of Family Medicine. 2011;9(2):155-164.
- Makoul G, Schofield T. Communication teaching and assessment in medical education: an international consensus statement. Patient Education and Counseling. 1999;37(2):191-195.
- Lázaro J. Doctors' status: changes in the past millennium. The Lancet. 1999;354:17.
- Kılıç M, Avdal EÜ. Güncel tıp etiğinin felsefi temelleri üzerine bir deneme. Kaygı/Uludağ Üniversitesi Felsefe Dergisi. 2011;17(1):175-184.
- Oğuz NY. Klinik uygulamada hekim-hasta ilişkisi. Türkiye Klinikleri J Med Ethics. 1995;3(2):59-65.
- Balint E. The possibilities of patient-centered medicine. The Journal of the Royal College of General Practitioners. 1969;17(82):269-276.
- Stewart M, Brown BJ, Weston WW, McWhinney I, McWilliam CL, Freeman TR. Patient-centered medicine: transforming the clinical method. 2nd ed. Oxon: Radcliffe Medical Press; 2003.
- Haidet P, Dains J, Paterniti D, Chang T, Tseng E, Rogers JC. Attitudes, information, and communication: Medical students in patient care. Acad Med. 2001;76(10):42-44.
- Stewart MA. Effective physician-patient communication and health outcomes: a review. CMAJ: Canadian Medical Association Journal. 1995;152(9):1423-1433.
- Kinnersley P, Stott N, Peters TJ, Harvey I. The patient-centredness of consultations and outcome in primary care. Br J Gen Pract. 1999;49(446):711-716.
- Henbest RJ, Fehrsen GS. Patient-centredness: is it applicable outside the west? Its measurement and effect on outcomes. Family Practice. 1992;9(3):311-317.
- Bergman AA, Connaughton SL. What is patient-centered care really? Voices of Hispanic prenatal patients. Health Commun. 2013;28(8):789-799.
- Borgermans L, Goderis G., Van Den Broeke C, Verbeke G, Carbonez A, Ivanova A et al. Patients' experiences with patient-centred care are associated with documented outcome of care indicators for diabetes: findings from the Leuven Diabetes Project. International Journal of Care Pathways. 2011;15(3):65-75.
- Little P, Everitt H, Williamson I, Warner G, Moore M, Gould C et al. Preferences of patients for patient centred approach to consultation in primary care: observational study. British Medical Journal. 2001;322:468-472.
- Sibill K, Greene A, Bush JP. Preparing physicians for the 21st century: targeting communication skills and the promotion of health behavior change. Annals of Behavioral Science and Medical Education. 2010;16(1):7-13.
- Van der Eijk M, Faber MJ, Al Shamma S, Munneke M, Bloem BR. Moving towards patient-centered healthcare for patients with Parkinson's disease. Parkinsonism & related disorders. 2011;17(5):360-364.
- Stewart M. Towards a global definition of patient centred care: the patient should be the judge of patient centred care. British Medical Journal. 2001;322:444-445.
- Bleakley A, Bligh J. Students learning from patients: let's get real in medical education. Advances in Health Sciences Education, 2008;13(1):89-107.
- Haidet P, Dains JE, Paterniti DA, Hechtel L, Chang T, Tseng E et al. Medical student attitudes toward the doctor-patient relationship. Medical Education. 2002;36(6):568-574.
- Beckman HB, Frankel RM. Training practitioners to communicate effectively in cancer care: it is the relationship that counts. Patient Education and Counseling. 2003;50(1):85-89.
- Levinson W, Lesser CS, Epstein RM. Developing physician communication skills for patient-centered care. Health Affairs, 2010;29(7):1310-1318.
- Krupat E, Hiam CM, Fleming MZ, Freeman P. Patient-centredness and its correlates among first year medical students. Int J Psychiatry Med. 1999;29(3):347-56.
- Özdemir S, Edirne T. Hasta-Hekim Yönelim Ölçeğinin (HHYÖ) Türkçe'ye uyarlanması. Tıp Eğitimi Dünyası. 2018;17(51):21-32.
- Baron-Cohen S, Wheelwright S. The empathy quotient: investigation of adults with Asperger syndrome or high functioning autism and normal sex differences. J Autism Dev Disord. 2004;34(2):163-175.
- Bora E, Baysan L. Empati ölçeği-Türkçe formunun üniversite öğrencilerinde psikometrik özellikleri. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni. 2009; 19(1):39-47.
- Wakabayashi A, Baron-Cohen S, Wheelwright S, Goldenfeld N, Delaney J, Fine D et al. Development of short forms of the Empathy Quotient (EQ-Short) and the Systemizing Quotient (SQ-Short). Personality and Individual Differences. 2006;41(5):929-940.
- Park J. Medical students' attitudes toward the patient-doctor relationship. Korean Journal of Medical Education. 2007;19(3):215-223.
- Krupat E, Hiam CM, Fleming MZ, Freeman P. Patient-centeredness and its correlates among first year medical students. The International Journal of Psychiatry in Medicine. 1999;29(3):347-356.
- Tsimtsiou Z, Kerasidou O, Efstathiou N, Papaharitou S, Hatzimouratidis K, Hatzichristou D. Medical students' attitudes toward patient-centred care: a longitudinal survey. Medical Education. 2007;41(2):146-153.
- Lee KH, Seow A, Luo N, Koh D. Attitudes towards the doctor-patient relationship: a prospective study in an Asian medical school. Medical Education. 2008;42(11):1092-1099.
- Roter DL, Hall JA, Aoki Y. Physician gender effects in medical communication: a meta-analytic review. Jama. 2002;288(6):756-764.

PLATELET-TO-LYMPHOCYTE (PLR) RATIOS IN ADENOIDECTOMY PATIENTS

ADENOİDEKTOMİ YAPILAN HASTALARDA PLATELET-LENFOSİT ORANI

Mehmet Emre SİVRİCE¹, Hasan YASAN¹, Mustafa TÜZ¹, Erdoğan OKUR¹, Deniz DİLEK¹, Vural AKIN¹

¹ Department of Oto-Rhino-Laryngology and Head&Neck Surgery, Faculty of Medicine, S.Demirel University, Isparta, Turkey

Cite this article as: Sivrice ME, Yasan H, Tüz M, Okur E, Dilek D, Akın V. Platelet-To-Lymphocyte (Plr) Ratios İn Adenoidectomy Patients. Med J SDU 2020; 27(2): 210-213.

Öz

Amaç

Bu çalışmada adenoidektomi hastalarında platelet-lenfosit oranının (PLO) prediktif bir faktör olup olmadığının ve adenoid hipertrofisi olan hastalarda platelet-lenfosit oranının sistemik inflamasyonu gösterip göstermediğinin ortaya konulması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Çalışma grubuna Süleyman Demirel Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı'nda (KBB) 2017-2018 yılları arasında adenoid hipertrofisi tanısı alan 3-11 yaşları arasında toplam 100 erkek hasta dahil edilmiştir. Kontrol grubu, Üroloji ve Çocuk Cerrahisi kliniklerinde sünnet edilen 100 sağlıklı erkekten oluşmaktaydı. Hastaların tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelendi. Preoperatif laboratuvar parametreleri hasta dosyaları gözden geçirilerek değerlendirildi. Platelet-lenfosit oranı mutlak platelet sayısının mutlak lenfosit sayısına bölünmesi ile elde edildi.

Bulgular

Platelet-lenfosit oranı kontrol ve çalışma grupları için sırasıyla 91,68 ve 84,15 idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Mann-Whitney U testi, $p=0,062$). Mann-Whitney U testi ile WBC, platelet ve lenfosit sayıları değerlendirildiğinde çalışma ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark izlenmedi. ($p>0,05$). Kontrol grubunda platelet-lenfosit oranı, çalışma grubuna göre daha yüksekti.

Sonuç

Platelet ve lenfosit standart sapmalarının çok yüksek olduğunu gözlemledik, bu nedenle adenoidektomide platelet-lenfosit oranının güvenilir bir değer olmadığı kanaatine varıldı.

Anahtar Kelimeler: Adenoid hipertrofisi, Platelet-Lenfosit Oranı (PLO), Sistemik İnflamasyon

Abstract

Objective

The aim of this study is to investigate Platelet-to-lymphocyte (PLR) ratios in children operated for adenoid hypertrophy to determine whether this ratio can be a possible predictive factor in adenoidectomy. We also aimed to investigate whether PLR can help indicate ongoing systemic inflammation on patients with adenoid hypertrophy.

Materials and Methods

One hundred boys aged 3-11 years, who had undergone adenoidectomy for adenoid hypertrophy between 2017 and 2018 at Suleyman Demirel University, Department of Ear Nose and Throat (ENT), were assigned to the study group. The control is 100 healthy boys who had been circumcised in the Urology or Pediatric Surgery Departments. Patients medical records were retrospectively reviewed. The results

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: vuralakin92@gmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 20.03.2019 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 17.04.2019

Available online at <http://dergipark.gov.tr/sdutfd>

Makaleye <http://dergipark.gov.tr/sdutfd> web sayfasından ulaşılabilir.

of preoperative complete blood counts were evaluated by reviewing the patient files. We calculated the PLR value by dividing platelet count with lymphocyte count.

Results

PLR were 91,68 and 84,15 for control and study groups respectively and the difference was not statistically significant (Mann-Whitney U test, $p = 0.062$). The Mann-Whitney U test showed no significant difference between study and control groups among

WBC, platelet and lymphocyte counts ($p > 0.05$). PLR of the control group was greater than the study group.

Conclusion

We observed platelet and lymphocyte standard deviations are too high, therefore we believe that PLR is not a reliable value in adenoidectomy

Keywords: Adenoidectomy, Adenoid Hypertrophy, Platelet-to-Lymphocyte Ratio (PLR), Systemic Inflammation

Introduction

Adenoid Hypertrophy (AH) is a common reason of upper airway obstruction in children. This chronic obstruction may result in chronic hypoxia, hypercarbia and finally Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSA). Low-level systemic inflammation and oxidative stress are related to OSA (1). Systemic inflammatory changes that are related with sleep disorders can be illustrated by assessing the levels of inflammatory markers in the peripheral blood.

The neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) parameters are useful for a very long time in medicine, particularly in the detection of infections and inflammations. Measuring PLR and NLR are cheap and easy testing methods. This ratios have recently come into focus as possible predictive or prognostic factors in some infections and malignancies. The studies on NLR and PLR has been increasing in recent years. NLR and PLR have been designated as inflammatory markers which can easily studied in the routine blood samples. NLR and PLR are predictors of inflammation and the various fields in which they can be used are being highlighted in a number of new studies. For example, studies have been conducted not only on infections and cancers, but also peripheral facial paralysis, familial mediterranean fever, cardiac disease (acute coronary syndromes, heart failure and coronary revascularization procedures) vertigo, cholesteatoma (2-9). Even so, in the literature there isn't any study about PLR performed with patients who underwent adenoidectomy. Our aim in this study is investigating whether PLR can help indicate ongoing systemic inflammation on patients with adenoid hypertrophy.

Materials and Methods

One hundred boys aged 3-11 years, who had undergone adenoidectomy for adenoid hypertrophy be-

tween 2017 and 2018 at Suleyman Demirel University, Department of Ear Nose and Throat (ENT), were assigned to the study group.

Routine ear, nose, and throat (ENT) physical examination, transnasal nasopharyngeal endoscopy was performed for all patients to measure the size of the adenoids. Patients who could not tolerate the transnasal nasopharyngeal endoscopy evaluated with the lateral nasopharyngography. Patients who met the following criteria were included:

1. Children without chronic diseases such as diabetes mellitus, hepatic or renal disease, chronic heart disease, haematological disease, thrombocytopenia, hypothyroidism or hyperthyroidism, bronchial asthma, patients who had been receiving steroid therapy for any reason, who had been using drugs likely to increase serum neutrophil and leukocyte count, and those with malignant disease or immunodeficiency disease, obesity (body mass index greater than the 95th percentile).
2. Children with snoring, open-mouth breathing, sleep apnea, difficulty swallowing, and loss of appetite.
3. Children with adenoid hypertrophy greater than 50% nasopharyngeal obstruction without other reasons of nasal blockage like septal deviation, turbinate hypertrophy, allergic rhinitis or anatomic deformities.

A total of 100 boys aged 2-12 years (mean age 7,38), who had undergone circumcisions in the same period in the Urology or Pediatric Surgery clinics, were recruited to the control group. Medical records of the patients were retrospectively evaluated. The results of preoperative complete blood counts were evaluated by reviewing the patient files. Complete blood count was obtained by analyzing the blood samples from the patients and the controls and placed into tubes containing calcium EDTA (Ethylenediaminetetraacetic acid) for use in an automated blood counter device

(Beckman Coulter LH 780 Hematology Analyzer, USA). The blood count indicates absolute cell counts such as white blood cell count, leukocyte count, percentage distribution of white blood cells, neutrophil count, lymphocyte count, platelet count, eosinophil count, monocyte count and basophil count. The PLR is calculated by dividing platelet count with lymphocyte count. The values were compared between the study group and the control group.

Statistics

Statistical analysis of data was done using the SPSS 20.0 for Windows program. Statistical distribution was analyzed by two-sample Kolmogorov-Smirnov test. Student t-test was used for the variables with statistically good distribution, whereas nonparametric Mann-Whitney U test was used for the variables with statistically poor distribution. The study group and the control group were compared in terms of age, WBC, lymphocyte count, thrombocyte, and TLO. The p-value < 0.05 was considered statistically significant.

Results

Comparison for the control group with the study group in terms of complete blood count is summarized in Table 1. The Kolmogorov-Smirnov test revealed that distribution of PLR was not similar in the groups ($p < 0.05$). PLR were 91,68 and 84,15 for control and study groups respectively and the difference was not statistically significant (Mann-Whitney U test, $p = 0.062$). The Mann-Whitney U test showed no significant difference between study and control groups among WBC, platelet and lymphocyte counts ($p > 0.05$). PLR was higher in the control group as compared to the study group unexpectedly.

Discussion

Platelets are the smallest cells of the peripheral blood. Their primary role is forming a plug in bleeding regions.

In peripheral blood 1 mm³ contains 150,000-400,000 platelets. PLR has been studied in many studies and similar results like NLR were observed. Acharya et al. demonstrated that PLR is superior to NLR in indicating lymph node metastasis in oral cavity cancer (10). Öztürk et al. used PLR in predicting local recurrence in the period of disease-free survival in early-stage tongue cancer (11). Some studies showed that PLR can be used as a prognostic biomarker in chronic obstructive pulmonary disease (12), pulmonary embolus (13), diabetic ketoacidosis (14), and colorectal cancer (15). In our study, we determined no significant difference between the groups in PLR, WBC, platelet and lymphocyte counts. We also observed platelet and lymphocyte standard deviations are too high. This supports that PLR elevation is not a possible predictive factor in adenoidectomy and it can't indicate pre-operative ongoing systemic inflammatory status. The main limitation of our study is we don't have the study groups post operative values. Postoperative groups PLR values should also studied to understand if PLR elevation can be a predictive or prognostic factor. The other limitation we can't perform polysomnography on study group so we don't know the patients OSAS levels. Higher OSAS levels could be related with severity of systemic inflammation and oxidative stress.

Conclusion

In conclusion, we observed platelet and lymphocyte standard deviations are too high, therefore we observed that PLR is not a reliable value in adenoidectomy.

Compliance with ethical standards

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Table 1 Calculated parameters of control and study groups

	Control	Study	p
Age	7.38 ± 1.96	7.67 ± 2.19	0.165
WBC	8.32 ± 2.14	8.54 ± 2.32	0.632
Platelets	328.20 ± 96.20	313.14 ± 84.4	0.347
Lymphocytes	3.88 ± 1.43	4.14 ± 1.52	0.203
PLR	91,68 ± 31,57	84,15 ± 31.96	0.062

References

1. Korkmaz M, Korkmaz H, Küçükler F, Ayyıldız SN, Çankaya S. Evaluation of the Association of Sleep Apnea-Related Systemic Inflammation with CRP, ESR, and Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio. *Medical Science Monitor*. 2015;21:477-481.
2. Kiliçkaya M, Tuz M, Yarıktaş M, Yasan H, Aynalı G, Bağcı Ö. The Importance of the Neutrophil-Lymphocyte Ratio in Patients with Idiopathic Peripheral Facial Palsy. *International Journal of Otolaryngology*. 2015;2015:1-4.
3. Atan D, Özcan KM, Koseoglu S, İkinciogullari A, Cetin MA, Ensari S, et al. New predictive parameters of nasal polyposis: neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio. *The Turkish Journal of Ear Nose and Throat*. 2015;25(2):97-101.
4. Kiliçkaya MM, Aynalı G, Tuz M, Bağcı O. Is There A Systemic Inflammatory Effect of Cholesteatoma?. *International Archives of Otorhinolaryngology*. 2016;21(01):42-45.
5. Şentürk M, Azgın İ, Övet G, Alataş N, Ağırgöl B, Yılmaz E. The role of the mean platelet volume and neutrophil-to-lymphocyte ratio in peritonsillar abscesses. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*. 2016;82(6):662-667.
6. Ulu S, Ulu M, Bucak A, Ahsen A, Yucedag F, Aycicek A. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as a New, Quick, and Reliable Indicator for Predicting Diagnosis and Prognosis of Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss. *Otology & Neurotology*. 2013;34(8):1400-1404.
7. Derin S, Erdogan S, Sahan M, Topal H, Sozen H. Neutrophil-Lymphocyte Ratio in Patients with Adenoidectomy. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2016;10(3):3-5
8. Tamhane U, Aneja S, Montgomery D, Rogers E, Eagle K, Gurm H. Association Between Admission Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Outcomes in Patients With Acute Coronary Syndrome. *The American Journal of Cardiology*. 2008;102(6):653-657.
9. Núñez J, Núñez E, Bodí V, Sanchis J, Miñana G, Mainar L et al. Usefulness of the Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Predicting Long-Term Mortality in ST Segment Elevation Myocardial Infarction. *The American Journal of Cardiology*. 2008;101(6):747-752.
10. Acharya S, Rai P, Hallikeri K, Anehosur V, Kale J. Preoperative platelet lymphocyte ratio is superior to neutrophil lymphocyte ratio to be used as predictive marker for lymph node metastasis in oral squamous cell carcinoma. *Journal of Investigative and Clinical Dentistry*. 2016;8(3):e12219.
11. Ozturk K, Akyildiz N, Uslu M, Gode S, Uluoz U. The effect of preoperative neutrophil, platelet and lymphocyte counts on local recurrence and survival in early-stage tongue cancer. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2016;273(12):4425-4429.
12. Karadeniz G, Aktoğu S, Erer O, Kır S, Doruk S, Demir M et al. Predictive value of platelet-to-lymphocyte ratio in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Biomarkers in Medicine*. 2016;10(7):701-710.
13. Karatas MB, Ipek G, Onuk T, Gungor B, Durmus G, Canga Y, et al. Assessment of Prognostic Value of Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Platelet to Lymphocyte Ratio in Patients with Pulmonary Embolism. *Acta Cardiologica Sinica*. 2016;32(3):313-20.
14. Liu W, Lin S, Wang L, Fang C, Lin Y, Braddock M et al. Platelet-to-Lymphocyte Ratio: A Novel Prognostic Factor for Prediction of 90-day Outcomes in Critically Ill Patients With Diabetic Ketoacidosis. *Medicine*. 2016;95(4):1-7.
15. You J, Zhu G, Xie L, Liu W, Shi L, Wang O et al. Preoperative platelet to lymphocyte ratio is a valuable prognostic biomarker in patients with colorectal cancer. *Oncotarget*. 2016;7(18):1-12.

INVESTIGATION OF KNOWLEDGE, ATTITUDE AND AWARENESS CONCERNED WITH THE NORMAL AND CESAREAN DELIVERY OF FEMALE MEDICAL FACULTY STUDENTS

DÖNEM 4 TIP FAKÜLTESİ ÖĞRENCİLERİNİN NORMAL DOĞUM VE SEZARYEN DOĞUM İLE İLGİLİ BİLGİ TUTUM VE FARKINDALIKLARININ ARAŞTIRILMASI

İlker GÜNYELİ¹, Mustafa SAYGIN²

¹ Department of Gynecology and Obstetrics, Suleyman Demirel University, Faculty of Medicine, Isparta, TURKEY.

² Department of Physiology, Suleyman Demirel University, Faculty of Medicine, Isparta, TURKEY.

Cite this article as: Günyeli İ, Saygin M. Investigation of Knowledge, Attitude and Awareness Concerned with the Normal and Cesarean Delivery of Female Medical Faculty Students. Med J SDU 2020; 27(2): 214-219.

Öz

Amaç

Bu çalışmanın amacı, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi 4. sınıfta öğrenim gören kız öğrencilerin vajinal ve sezaryen doğumlarıyla ilgili farkındalık düzeyini belirlemektir.

Gereç ve Yöntem

Normal doğum ve sezaryen doğum ile ilgili bilgilerin bilgi ve farkındalık düzeyini belirlemek için literatür doğrultusunda tarafımızdan bir anket geliştirilmiştir. Anket kişisel bilgi formunu ve normal doğum ve sezaryen doğum ile ilgili bilgi ve tutumları araştıran soruları içermektedir.

Bulgular

Jinekoloji ve doğum stajını tamamlayan 59 öğrenci (Grup 1), yaş ortalaması $22,03 \pm 2,84$ ve stajı tamamlamayan 23 öğrenci (Grup 2), yaş ortalaması $22,44 \pm 1,04$ çalışmaya dahil edildi. Grup 1'de gelecekte normal doğum yapmak isteme oranı % 62,3 (n=38) idi (diğer grupta % 72,7). Öğrencilerin düşünceleri en güvenilir doğum şekli açısından değerlendirildiğinde; Grup 1'de bu, "komplikasyonu daha az" (%83,3;

n=50) cevabı nedeniyle vajinal doğumdu, grup 2'de ise tüm katılımcılar (%100; n=21) vajinal doğum seçeneğini tercih ettiler (daha sağlıklı olduğunu düşünecek) daha sağlıklı). Her iki grupta da en yüksek korku nedeni doğum sancılarıydı.

Sonuç

Bilgi, tutum ve farkındalık düzeyi genel olarak çok düşük bulunmuştur. Çalışmaya göre, staj sırasında ek eğitim programlarına ihtiyaç duyulduğu anlaşılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Normal doğum, sezaryen doğum, tıp öğrencisi, tutum ve farkındalık

Abstract

Objective

This study aimed to determine the level of knowledge, attitude, and awareness about the vaginal and cesarean deliveries of female students attending 4th grade of Suleyman Demirel University Faculty of Medicine.

Material and Methods

In order to determine the knowledge and awareness level of the information about the normal delivery and

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: drillkergunyeli@yahoo.com

Müracaat tarihi/Application Date: 28.10.2019 • Kabul tarihi/Accepted Date: 26.12.2019

Available online at <http://dergipark.gov.tr/sdutfd>

Makaleye <http://dergipark.gov.tr/sdutfd> web sayfasından ulaşılabilir.

cesarean delivery, a survey was developed by us in accordance with the literature. The survey includes the personal information form and the questions exploring knowledge and attitudes about the normal delivery and cesarean delivery. Results: 59 students who completed the gynecology and obstetrics internship (Group 1), with a mean age of $22,03 \pm 2,84$ and 23 students who non-completed the internship (Group 2), with a mean age of $22,44 \pm 1,04$ were included the study. In group 1, the rate of want to have a normal delivery in the future was 62.3% (n=38) (in the other group was 72.7%). When the students' thoughts were evaluated in terms of the most reliable delivery mode; In the group 1, this was vaginal delivery because of

answer "less complicated" (83.3%; n=50), whereas in the group 2, all participants (100%; n=21) preferred vaginal delivery option (with thinking that it is healthier). The highest cause of fear in both groups was delivery pains.

Conclusion

The level of knowledge, attitude, and awareness was found to be very low generally. According to the study, it is understood that there is a need for additional training programs during the internship.

Keywords: Normal delivery, cesarean delivery, medical student, attitude and awareness

Introduction

Normal labor is a physiological process in which the cervix is gradually become thin and dilated by increasing the intensity of painful uterine contractions. As a result of the cervical ripening process, the fetus is born from the uterus through the delivery canal (2nd Stage of Delivery). The duration of pregnancy in humans is 266 days from fertilization or regular menstruation (in women with regular cycles of 28 days), calculated from the first day of the last menstrual period (Naegle formula) 280 days or 40 weeks (1).

Cesarean section is the delivery of a fetus through an abdominal skin incision (Pfannenstiel incision) and a lower segment transverse uterine incision (Kerr incision). Cesarean section and sectio words should not be used together, because they both mean incision. Therefore, the term "cesarean delivery" is more meaningful. Uterine incisions in cases of abdominal extra-uterine pregnancy, uterine rupture surgery or rupture caused by abortion are not included in the definition of this term (1-3). If there is a dangerous situation for the mother or fetus during labor, if urgent delivery requirement due to a dangerous situation for the mother or fetus during labor, if there are state of emergency in which labor couldn't stimulate with oxytocin induction (such as preeclampsia, bad bishop score), if the cases where normal delivery poses a significant risk such as dystocia, if vaginal delivery is contraindicated (giant cervical myoma or if there is a formation like a giant staghorn stone in bladder) cesarean delivery is needed.

Therefore, it should be known that the cesarean section is not a mode of delivery and it is a surgical operation performed in cases where vaginal deliv-

ery poses a risk to the fetus or mother (4). Whereas, nowadays, there has been a significant increase in cesarean rates as the cesarean operation becomes safer thanks to increasing technology and possibilities (5).

The most common reasons for the increase in the frequency of cesarean section are: the women who getting married at an older age, who getting pregnant at an older age, who wanting to have fewer children, as well as the increasing infertility problems, and come into prominence of some concepts such as "risky pregnancy" and "precious baby" (6).

It is not practical to list all the indications for cesarean delivery or to discuss all obstetric approaches leading to any changes in the mentioned indications over the years, in this paper. Indeed, nowadays, although some are personal and subjective, many cesarean indications are generally well established. Nevertheless, there are still performed cesarean delivery by a significant number due to the patient's request, misguided patients by her doctor, fear of malpractice of doctors. On the other hand, some indications for a vaginal delivery are still debated (such as breech delivery, vaginal delivery after cesarean birth, twin delivery).

In this study, it was aimed to evaluate the knowledge, attitude and awareness levels about the deliveries of cesarean and normal as well as ideas about which type of delivery would be preferred in the future, in female grade 4 students with the help of the survey. We also hope that this study will be able to contribute to the planning of some changes in educational content during the gynecology and obstetrics internship and increase the effectiveness of the education.

Material and Methods

Our study was approved by the Clinical Research Ethics Committee of Suleyman Demirel University (19.03.2019/Approval no: 121). A total of 82 female students who were 4th-grade students of Medical Faculty of Suleyman Demirel University were included in the study. Verbal information was given to the students before the survey, from the students who accepted to participate in the study, were taken survey form which was developed in accordance with the literature title named "Investigation of knowledge, attitude, and awareness concerned with the normal and cesarean delivery of female medical faculty students". In this context, female 4th-grade internship students were asked a total of 22 questions in different two-part about their fears concerning the labor, their thoughts about the type of delivery they intend to do when they got married, and the levels of knowledge about delivery. The above-mentioned questionnaire was applied to students who completed the gynecology and obstetric internship, group 1 (n = 59) and who did not do an internship yet, group 2 (n = 23). Multiple choices and open-ended questions were used in the survey. The survey was performed the using face to face interview technique. Also, our study was conducted in accordance with the Helsinki Declaration Principles.

Statistical Analysis

Statistical analyses were performed using SPSS 22.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Descriptive statistics of the groups are given as mean and standard deviation (SD). The Kolmogorov-Smirnov test was used to determine whether the data showed normal distribution before the evaluation. Parametric tests (ANOVA, Chi-Square Correlation analysis) were performed between the groups in which the investigated characteristics were a normal distribution. Statistical significance was taken as $p < 0.05$ (95% confidence interval).

Results

Fifty nine students with a mean age of 22.03 ± 2.84 and 23 students with a mean age of 22.03 ± 1.04 were included in the current study. All the results which are given to the questions asked to the students in the survey questions and found to be statistically significant were presented in table 1. In group 1, the ratio of those who wanted to prefer normal delivery in the future was 62.3% (n=38), whereas the rate was 72.7% (n=16) in group 2. There was no significant difference between the groups ($p > 0,05$). In both groups, the students who thought to prefer normal delivery in the future were the majority. These students stated that

Table 1 Statistically significant questions and p values between groups

Survey questions	Statistically significant answers	Group 1		Group 2		p value
		%	n	%	n	
Where did you get the most information with respect to your vaginal or cesarean delivery knowledge?	Medical education	98,4	60	81	17	0,003
	Television	0	0	9,5	2	0,014
	Immediate neighborhood and relatives	6,6	4	28,6	6	0,007
If there is a bad obstetric history (miscarriage, dead fetus, maternal death, etc.) in the family or in the immediate neighborhood? Does it affect the way of delivery?	Yes	37,5	15	7,7	1	0,043
Do you think "water birth" is a good option?	Yes	16,9	10	70,6	12	0,000
What do you think about the most reliable mode of delivery?	Vaginal delivery	83,3	50	100	21	0,046
Do you think you have enough information about normal or cesarean delivery?	No	27,9	17	71,4	15	0,001

* Statistical significance was taken as $p < 0.05$ (95% confidence interval).

normal delivery is a physiological event and therefore they preferred.

83,3% (n=50) of the students in group 1, in response to the question "What is the most reliable way of delivery?", gave the answer "normal delivery" due to the idea that the normal delivery has less complication rate. Similarly, the same rate in the other group was 100% (n = 21). (due to the idea that normal delivery is healthier) (Table 1) Statistically significant decrease in "normal birth" response in group 1 was remarkable (p=0,046).

Both groups thought that cesarean delivery was more complex and normal delivery was more physiological. Further, both groups had the opinion that the baby would be more negatively affected during cesarean delivery.

Regardless of the type of birth in both groups, the cause of fear was birth pain, and the students were asked that question: "Do you want to stop pain during normal birth and epidural anesthesia?" in both groups answered yes to a high rate. In group 1 was 71,2% (n=42), in group 2 was 70% (n=14). The difference was not significant (p>0,05).

66.7% (n = 14) of the students in group 2 think that it is not appropriate to perform cesarean delivery without indication. Whereas, this rate in group 1 was 73.8% (n = 45). There was no significant difference between the groups (p>0,05). The rate of those who did not have enough information about normal and cesarean delivery was 71.4% (n = 15) in group 2, while the same rate was 27.9% (n = 17) in group 1. There was a significant difference between the groups (p=0,001). (Table 1). After the internship, knowledge, and awareness on this subject increased significantly.

In both groups, fear of normal and cesarean delivery was high. In this context, the major cause of fear in both groups was delivery pain. There was no significant difference between the groups (p>0,05).

After the internship period, it was determined that the level of knowledge about water delivery increased. While the opinion that water delivery was not appropriate was dominant in group 1, the opinion that it was highly suitable before taking the internship was dominant. There was a considerably significant difference between the groups (Table 1). Generally, both groups were of the opinion that the information about normal and cesarean deliveries was obtained during medical education.

Although there was a small number of bad obstetric histories in both groups, the effect of this on in terms of the view of the student to the method of delivery was statistically significantly high in group 1 (p=0.043). Interestingly, in both groups, the view that "the mode of delivery is effective on the deterioration of body shape" was highly dominant. We also detected that most of the students thought that the body shape would deteriorate more by cesarean section. Also, in both groups, cesarean delivery was thought to have negative effects on fetal health. The level of knowledge about delivery was found to be statistically significant (p = 0.001) between the groups, and it was found to increase in group 1.

Discussion

Improving the quality of education of health professionals who will shape society in the future is an important issue that should also be considered in terms of public health. In this context, improving the quality of education can be achieved by identifying deficiencies in education. This study aimed to measure the level of awareness among female students who completed the gynecology and obstetrics internship and non-completed. Such that, after the internship, it was determined that all students had achieved enough information about the delivery type and its complications.

In one study conducted by Yüksel et al., The factors affecting pain perception in cesarean section and normal delivery by evaluating the visual analog scale (VAS) scores before and after delivery were investigated. The mean VAS values before and after delivery were found to be 7.8 ± 2.2 and 7.2 ± 2.4 , respectively (p> 0.05) in the normal delivery group, and there was a negative correlation between the number of follow-ups and the postpartum VAS values. (p = 0.007 and r = -0.37). In the cesarean section group, the mean VAS before and after delivery was 6.4 ± 2.0 and 5.3 ± 2.6 , respectively (p = 0.03). Unlike vaginal delivery, there was no correlation between the number of follow-ups and VAS scores (p> 0.05). It has been concluded that providing education and psychological support during pregnancy may decrease the patient's anxiety about delivery and pain and cause less pain during delivery (7). In this context, with the increasing knowledge and education level of the students about the birth, the painful feelings of the patients at birth may be reduced consequence of the effective follow-up of pregnancy, psychological support to the patients.

Aydın et al. Conducted a descriptive study to determine the anxiety levels of women before cesarean

section; A survey including "Spielberger State-Trait Anxiety Inventory" (STAI) and questions about women's sociodemographic information was administered to 100 pregnant women. It was determined that 62% of women had previously planned cesarean section, 30.6% had an emergency cesarean section, 95% had strong support systems, 66% had high anxiety before cesarean section, and cesarean section caused high anxiety (8). Thus, Aydın et al. Similar to the study, the reason for the high anxiety of the students in also our study was birth pain and for this purpose, the desire to reduce pain by a method such as epidural anesthesia in group 1 and group 2 were 71.2% and 70%, respectively. One of the prominent results in our study is that the most common fear, regardless of the type of delivery, is delivery pain.

In our study, both groups thought that it was not appropriate to perform a cesarean section according to the request of the patient. Such that, both groups gave 73.8% and 66.7% negative answers to this question, respectively. And they opposed the cesarean section without medical indication. Similarly, in a report published by the International Federation of Obstetrics and Women's Health Committee in 1999, it was reported that cesarean delivery without medical indication was inappropriate (5). In also our study, it was stated that the most reliable mode of delivery was "vaginal delivery" in 82.3% (n = 50) in group 1 and that the main reason was a less complicated procedure. Whereas, in group 2, 100% (n = 21) of the participants preferred vaginal delivery option and they chose the "healthy" option as the reason for their thoughts.

Similar to our study, Osis et al., in a study they conducted in Brazil, 84.8% of all participants stated that normal delivery was the most reliable mode of delivery (9). In our study, although the most reliable mode of delivery was defined as normal birth in both groups, we observed that this rate diminished in group 1. We think that this may be due to the fear of normal delivery which was emerging existed after the education on the ground of episiotomy images and complications, birth videos, watching live delivery, or theoretical lessons about delivery complications.

In a study comparing normal and cesarean delivery rates; 1502 deliveries were performed in a total of 5 years and 46.3% of them were delivered by vaginal delivery and 53.7% by cesarean section. The main indications for cesarean section were acute fetal distress, cephalopelvic disproportion, primipara breech presentation, optional cesarean section, old and repeat cesarean section, placenta pathologies (placenta previa and placenta decollement) and multiple

pregnancies. In order to reduce these increased cesarean rates, it was emphasized that it is important to try vaginal delivery after cesarean (VBAC) and to be more objective and selective when determining cesarean indications. In also this study, it is emphasized that cesarean delivery rate is increasing day by day and indications should be determined well and cesarean delivery should be preferred only in case of indication (10). Such that, the world health organization (WHO) states that the cesarean rate should be limited to 15% in a society (11,12). In order to prevent this increase in cesarean rates, intensive efforts are being made in order to have VBAC (6). Kerr incision (lower segment transverse incision) is the most commonly used method in the cesarean section and the risk of rupture at vaginal delivery is as low as 1-2% in these pregnant women. In addition, neonatal respiratory distress syndrome (NRDS) and transient tachypnea of the newborn have been reported more frequently in infants born by cesarean section (13). When the results of our study were evaluated, similar to the above mentioned studies, we think that the level of awareness about VBAC increased after the gynecology and obstetrics internship. Also, among the participants, the most reliable mode of delivery was found to be normal delivery. In this context, VBAC delivery is also a vaginal birth as well and is reliable for inappropriate indications. In this respect, it will be very important that doctor candidates are informed during medical school education. Therefore, this education might be useful for the female trainee doctors who participated in the study to recommend normal vaginal delivery to their patients in their future medical life, or in terms of preferring a normal delivery for themselves when they get married.

As a result, we think that the increasing the knowledge of health workers (not only for physician candidates receiving medical education but also all health workers) by organizing practical, theoretical and visual training seminars and in-service training will increase awareness on vaginal delivery, as well as contribute to the reduction of cesarean rates.

Conclusion

To sum up, according to our findings, the level of knowledge, attitude and awareness about normal and cesarean delivery among medical students increased before and after taking an internship. In general, students' knowledge and attitudes after the internship improved positively. Furthermore, the advantages and disadvantages of the two delivery methods are discussed with the help of scientific data and this increases the awareness of the students at the scientific

ic level during the internship.

For these reasons, clarifying and updating the content of lectures related to normal and cesarean delivery in gynecology and obstetrics internship, increasing the frequency of watching visual content or actual delivery videos, providing internship opportunities in the centers where the number of birth are high, etc. may be useful. Thanks to such training programs, we believe that effective awareness-raising for prospective female physician candidates will be a positive and big step for all the pregnant candidates who have applied to a doctor throughout the country.

Financial Disclosure

During this study, no financial or spiritual support was received.

Conflict of Interest

No conflicts of interest between the authors and / or family members of the scientific and medical committee members or members of the potential conflicts of interest, counseling, expertise, working conditions, shareholding and similar situations in any firm.

Authorship Contributions

Idea/Concept: All authors; Design: Ilker Gunyeli, Mustafa Saygin, Control/Supervision: All authors; Data Collection and/or Processing: Ilker Gunyeli; Analysis and/or Interpretation: All authors; Literature Review: Ilker Gunyeli, Writing the Article: Ilker Gunyeli, Critical Review: All authors.

References

1. Zlatnik F. Normal Doğum Eylemi ve Doğum. In: SCOTT JR.. (eds), çeviri Edit. EREZ S., Obstetrik ve Jinekoloji, Çevik Matbaacılık, 1. Baskı, İstanbul, 1997;105-28.
2. Himmetoğlu Ö., Demirtürk F. Sezaryen Güncel Değerlendirme ve Kabul Edilebilir Sezaryen Oranlarının Sağlanması Yönünde Öneriler. MN Klinik Bilimler&Doktor 2003;9(4):516-23.
3. Pritchard Sa., Macdonald Pc., Gand Nf., Çeviri Yılmaz G., Aydemir V. Travay fizyolojisi, İçinde; Williams Doğum Bilgisi. 17. Baskı, Güneş Kitabevi, 1989;371-99.
4. Scott JR. Sezaryen Doğum, In: Scott JR.. (eds), çeviri Edit. Erez S., Obstetrik ve Jinekoloji, Çevik Matbaacılık, 1. Baskı, İstanbul. 1997;563-76.
5. Güner H., Jinekolojik ve Obstetrik Cerrahi. Güneş Kitabevi, Ankara, 2005;1549-71.
6. Özgüven T, Evrücke C. Sezaryen In: Beksaç S.(Eds), Obstetrik Maternal-Fetal Tıp&Perinatoloji, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2001;1322-28.
7. Yüksel, B, Seven, A, Yıldız, Y, Gözükara, İ., Kucur, S. K., Polat, M. ve ark. Vajinal doğum ve sezaryen öncesi ve sonrasında hastaların ağrı algılarına etki eden faktörlerin değerlendirilmesi. Turkish Journal of Clinics and Laboratory 2015;6(4):116-20.
8. Aydın, M, Şenol, D. K., Erdoğan, S. Sezaryen ile Doğum Yapacak Kadınların Ameliyat Öncesi Anksiyete Düzeylerinin Belirlenmesi Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi 2014; 5(1):54-8.

9. M.J.D. Osis, K.S. Padua, G.A. Duarte, T.R. Souza, A. Faundes. The opinion of Brazilian women regarding vaginal labor and cesarean section, Int J of Gynecology & Obstetrics 2001; 75:59-66.
10. Özkaya O. Süleyman Demirel Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğindeki 5 Yıllık Doğum Oranları ve Sezaryen Endikasyonları. S.D.Ü. Tıp Fak. Derg 2005;12(4): 36-9.
11. Konakçı S., Kılıç B. İzmir'de Sezaryen Sıklığı ve Buna Etki Eden Faktörler. Türkiye Klinikleri Jinekoloji ve Obstetrik Dergisi 2004;14(2):88-95.
12. Yumru E., Davas İ., Baksu B., Altıntaş A., Altın A., Mert M. 1995-1999 Yılları Arasında Sezaryen Operasyonu Endikasyonları ve Oranları, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi İstanbul. Perinatoloji Dergisi 2000;8(3-4):94-8.
13. Has R, Saygılı R. Doğum Operasyonları, İn: Berkman S., Has R.(eds), İn: Doğum Bilgileri, Nobel Tıp Kitabevi. 2004; 64-6.

EVALUATION OF DISEASE DURATION AND EFFECT OF DIABETES MELLITUS ON RENAL PARENCHYMAL DIFFUSION MRI SIGNALS IN PATIENTS WITH CHRONIC RENAL FAILURE

KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİNDE HASTALIK SÜRESİ VE DİABETES MELLİTUSUN, RENAL PARANKİM DİFÜZYON MRI SİNYALLERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Hüseyin AYDIN¹, Abdulkerim SALKACI², Adnan KARAİBRAHİMOĞLU³

¹ Department of Radiology, Faculty of Medicine, S.Demirel University, Isparta, Turkey.

² Department of Radiology, Duzici State Hospital, Osmaniye, Turkey.

³ Department of Biostatistics, Faculty of Medicine, S.Demirel University, Isparta, Turkey.

Cite this article as: Aydın H, Salkaci A, Karaibrahimoglu A. Evaluation of disease duration and effect of diabetes mellitus on renal parenchymal diffusion MRI signals in patients with chronic renal failure. Med J SDU 2020; 27(2): 220-225.

Öz

Amaç

Kronik böbrek yetmezliğinde (KBY), renal parankimin difüzyon ağırlıklı (DW) magnetik rezonans görüntüleme (MRI) ADC değerlerinde azalma olduğu bilinmektedir. Ancak KBY hastalık süresinin renal ADC değerlerine olan etkisi bilinmemektedir. Bu çalışmada KBY hastalık süresi ve eşlik eden diabetes mellitusun (DM) renal parankimal ADC değerlerine olan etkisi araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada 39 KBY ve eGFR'si normal sınırlarda 30 DM hastası ile 59 kişiden oluşan kontrol grubunun abdominal MR tetkikleri, retrospektif olarak değerlendirildi. KBY hastaları, hastalık süresine göre üç gruba ayrıldı (<5, 5>10< ve >10) ve eGFR'ye göre 1-5 olarak evrelendirildi. ADC ölçümleri, fokal küçük bir alan ve tüm parankimi içeren, iki farklı yöntem ile yapıldı. Bulgular KBY hastalık süresi, DM varlığı, insülin kullanımı ve dializ durumuna göre istatistiksel analize tabi tutularak değerlendirildi.

Bulgular

ADC değerleri KBY hastalarında, evre 2'den itibaren

kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük ($p<0.05$) iken, kontrol grubu ve evre 1 KBY arasında anlamlı fark saptanmadı. Dializ hastalarında ise ADC değerleri oldukça düşüktü ($p<0.001$). Hastalık süresi, diyabeti varlığı ve insülin kullanımının ADC değerlerine anlamlı bir etkisi saptanmadı ($p>0.05$). Hasta gruplarındaki her iki yöntem ile ADC ölçüm sonuçlarında anlamlı farklılık izlenmezken ($p>0.05$), sağlıklı grupta tüm parankimi içeren ROI ölçümleri, istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük izlenmiştir ($p<0,05$).

Sonuç

KBY hastalarında KBY hastalık süresi, DM varlığı ve insülin kullanımının renal parankimal ADC değerlerine anlamlı bir etkisi yoktur.

Anahtar Kelimeler: Manyetik rezonans görüntüleme, böbre yetmezliği, kronik, diabetik nefropati.

Abstract

Objective

It is known that in chronic renal failure (CRF), diffusion weighted (DW) magnetic resonance imaging (MRI) ADC values of the renal parenchyma are reduced.

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

Müracaat tarihi/Application Date: 11.02.2020 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 18.02.2020

Available online at <http://dergipark.gov.tr/sdutfd>

Makaleye <http://dergipark.gov.tr/sdutfd> web sayfasından ulaşılabilir.

However, the effect of CRF disease duration on renal ADC values is unknown. In this study, the effect of CRF disease duration and accompanying DM on renal parenchymal ADC values was investigated.

Materials and Methods

In this study, abdominal MR examinations of 39 CRF and 30 DM patients (eGFR within normal limits) and 59 control subjects were evaluated retrospectively. CRF patients were divided into three groups according to disease duration (>5, 5-10, and >10) and were staged as 1-5 according to the eGFR results. ADC measurements were made by two different methods, including a focal small area and the entire parenchyma. The findings were evaluated by statistical analysis according to the duration of CRF, presence of DM, insulin use and dialysis status.

Results

ADC values were significantly lower in CRF patients compared to the control group since stage 2 ($p < 0.05$),

while there was no significant difference between the control group and stage 1 CRF. ADC values were quite low in dialysis patients ($p < 0.001$). Disease duration, presence of diabetes and insulin use did not significantly contribute to ADC values ($p > 0.05$). While no significant difference was observed in the ADC measurement results with both methods in the patient groups ($p > 0.05$), ROI measurements containing the entire parenchyma in the healthy group were statistically significantly lower ($p < 0.05$).

Conclusion

In CRF patients, the duration of CRF disease, the presence of DM and insulin use have no significant contribution to renal parenchymal ADC values.

Keywords: Diffusion Magnetic Resonance Imaging, Renal Failure, Chronic, Diabetic Nephropathy.

Introduction

Diffusion-weighted imaging (DWI) is a Magnetic Resonance Imaging (MRI) technique based on changes in the diffusion properties of water molecules in the tissue. DWI can be used to assess kidney function, as major renal functions such as glomerular filtration, tubular reabsorption and secretion are associated with the diffusion of water (1–4). Free movement of water in the extravascular space is restricted in chronic renal parenchyma due to chronic tissue hypoxia, cellular edema and cell damage. In many studies, there was a decrease in renal parenchyma ADC values (1,5–8). However, as far as we know, there is no study on the effect of the duration of chronic renal failure (CRF) on ADC values. Similar results are expected with ADC changes in non-diabetic CRF, as diabetes mellitus (DM) patients also experience nephropathic changes resulting in cell edema, cellular damage and atrophy due to hemodynamic disorders and chronic hypoxia. However, the relationship between ADC values in diabetic and non-diabetic CRF patients are also unclear.

In this study, the effect of CRF disease duration, presence of DM and the use of insulin on renal parenchymal ADC values were investigated.

Materials And Methods

Patient selection

Between September 2015 - September 2017, 128 pa-

tients with MR images in our hospital's PACS were included in the study. Patient groups (CRF, DM, use of insulin, dialysis) were identified according to laboratory results with patient information and reports registered in PACS. According to the nearest eGFR in the MR examination, CRF patients were staged from 1 to 5. Patients were divided into three groups according to the duration of CRF (0-5 years, Group 1; 5-10 years, Group 2; 10 years and above, Group 3). According to the data in PACS, the control group was made up of individuals who did not have any known diabetes, urinary system disease, malignancy, chronic and systemic diseases, but who had undergone MR for any reason. Approval was obtained from the ethics committee of our hospital for this study (14.02.2018 / 38).

MR Examination Parameters

MRI examinations were performed with a 1.5 Tesla MAGNETOM Avanto (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany) device. MRI examinations were obtained in a supine position without the need for sedation and using a 16-channel "body coil". Axial and coronal plane turbo spin-echo T2W without fat saturation, axial plane gradient echo with fat saturation T1 VIBE images and axial plane Dixon imaging and single plane DWI were taken. MR examination parameters are presented in Table 1.

Evaluation of Images

The images were transferred from our hospital's

Table 1 Magnetic resonance examination parameters.

Turbo Spin Echo T2W		GRE Fat Saturated T1W VIBE	
Voxel (mm)	1 x 1 x 6	Voksel size (mm)	0,6 x 0,6 x 3
FOV (mm)	320	FOV (mm)	380
Slice Thickness (mm)	6	Slice Thickness (mm)	3
Phase direction	R L	TR (msec)	5.03
TE (msec)	93	TE (msec)	2,41
Matrix (mm)	195 x 320	Matrix (mm)	240 x 320
Avarage(Next)	1	Avarage (Next)	1
Bandwidth (Hz/Px)	260	Band width (Hz/Px)	350
SNR	1.0	Paralel Imaging (PAT)	Off
Diffusion Weighted Imaging (DWI)		DIXON	
Voxel size (mm)	1 x 1 x 0,6	Voksel size (mm)	0,6 x 0,6 x 3
FOV(mm)	400	FOV (mm)	380
Slice Thickness (mm)	6	Slice Thickness (mm)	3
Phase direction	A P	TR (msec)	7.1
TR (msec)	5200	TE (msec)	2,39
TE (msec)	72	Matrix (mm)	240 x 320
Matrix (mm)	128 x 192	Avarage (Next)	1
Avarage (Next) (b1, b2)	3,6	Band width (Hz/Px)	490
b1, b2 (sec/mm ²)	50, 800	Paralel Imaging (PAT)	Off

PACS to FDA approved Mac OS X radiology workstation. Measurements were performed in one go by a single radiologist (AŞ) with four years of abdominal MR experience. Firstly, morphological evaluation of the area to be measured in terms of an artifact, cyst, mass foreign body and vascular structure was performed in both kidney T2W axial MRI sections. Then, measurements were made using two different methods in the section through the renal hilus level from ADC images obtained by using 800 sec/mm² b value. In the first method, the region of interest (ROI) was drawn by hand to cover the entire renal parenchyma. In the second method, three measurements were made, averaged using a 30 mm² circular ROI from the areas where the corticomedullary junction was best tracked, and ADC values were automatically obtained in mm²/s.

Statistical Evaluation

The descriptive statistics were presented as frequency (percentage) and mean±SD. Continuous variables were checked by the Kolmogorov-Smirnov test for normality. Mann-Whitney U test and Kruskal-Wallis test was preferred for independent group comparisons due to non-normal distribution. The chi - square

test was used to determine the relations between categorical, and Spearman's Rho correlation analysis for numerical variables. For a 5% Type-I error, p<0.05 value was considered a statistically significant result.

Results

A total of 128 individuals were included in the study. Sixty-one of the subjects were female (47.66%), 67 were male (52.34%) and the mean age of the patients was 53.46 ± 14.99 years, respectively. The patient with CRF was 30.47% (n = 39) and the rate of diabetic patients was 40.6% (n = 52). The clinical status of the individuals constituting the study group is shown in Table 2. The rate of patients using insulin was 7% (n = 9) and the rate of patients undergoing dialysis was 3.9% (n = 5). According to the duration of diagnosis of CRF, 46.2% (n = 18) of the patients were Group 1, 20.5% (n = 8) were Group 2 and 33.3% (n = 13) were Group 3.

According to gender, right and left kidney ADC measurement values did not differ significantly in either method. The differences between both kidney ADC measurements were not statistically significant in all

groups ($p > 0.05$). Although ADC measurements were lower in patients using insulin than those who did not use insulin, this difference was not statistically significant.

There was no significant difference between stage 1 CRF and control group ADC mean values ($p > 0.05$). However, in other CRF stages, ADC values were significantly lower in both methods compared to the control group ($p < 0.05$). No statistically significant difference was found in ADC values between stage 2, 3 and 4 CRF patients ($p > 0.05$). ADC measurements were quite low in a small number of dialysis patients ($p < 0.001$). In ADC values between stage 1 and stage 2 CRF, a significant difference was found in the right kidney, and in stage 2 CRF, the right kidney ADC values were significantly lower. Accordingly, ROC analysis of ADC measurements was performed between 1st and 2nd stage CRF patient groups. As a result of the analysis, only the area under the curve for right kidney 1st and 2nd method ADC measurements was found significant. For the first method, the ADC cut-off value measured in the right kidney was $1.82 \text{ mm}^2 / \text{sec}$, and the sensitivity and the specificity ratios were 68% and 67%, respectively. The cut-off value obtained by the second method was 1.85 mm^2

$/ \text{s}$ and the sensitivity and the specificity ratios were calculated as 71.5% and 70.8%, respectively (Table 3). ADC measurements obtained for the left kidneys did not have a significant ROC curve, but since the significance values were very close to the type-I error rate, it was thought that meaningful results could be obtained if the number of patients increased.

The effect of the duration of CRF on the measurements was investigated. ADC measurements fell slightly, as disease duration increased. However, this was not statistically significant ($p > 0.05$) (Table 4).

The presence of DM and insulin use in CRF patients did not lead to a significant difference in ADC measurements ($p > 0.05$) (Table 2). All ADC measurements were significantly lower in dialysis patients than in other CRF patients.

Comparisons were made between ADC measurement methods in groups with and without CRF. In the non-CRF group, all ADC measurements were higher with the 2nd method and this was statistically significant ($p < 0.05$) However, there was no statistically significant difference between the measurement methods results in CRF patients.

Table 2 ADC values for both kidneys in the study groups.

Groups (n)	Methods			
	1st		2nd	
	Right	Left	Right	Left
Control (59)	1,8 ±0,1	1,8 ±0,1	1,8 ±0,1	1,8 ±0,1
CRF (17)	1,7 ±0,2	1,7 ±0,2	1,7 ±0,1	1,7 ±0,2
CRF+DM (52)	1,7 ±0,2	1,7 ±0,1	1,7 ±0,2	1,7 ±0,2
DM (30)	1,8 ±0,1	1,7 ±0,1	1,7 ±0,2	1,8 ±0,1
DM+Insuline (9)	1,7 ±0,1	1,7 ±0,1	1,7 ±0,2	1,7 ±0,1
Dialyse (5)	1,4 ±0,2	1,5 ±0,1	1,4 ±0,1	1,4 ±0,1

Table 3 Results of right and left ADC measurements in first and second stage CRF patients.

CRF	Methods			
	1st	2nd	1st	2nd
	Right		Left	
Stage 1 (n=24)	1,8 ±0,1	1,8 ±0,2	1,8 ±0,1	1,8 ±0,2
Stage 2 (n=30)	1,7 0,2*	1,7±0,1**	1,7 ±0,1	1,7 ±0,1

* significant in $P < 0.05$ level according to Mann-Whitney U test

** Significant at $P < 0.05$ level according to ROC analysis

Table 4 Descriptive measurements of measurement results according to the duration of CRF

CRF duration year (n)	Methods			
	1st	2nd	1st	2nd
	Right		Left	
0-5 (18)	1,7 ±0,2	1,7 ±0,2	1,7 ±0,2	1,7 ±0,2
5-10 (8)	1,7 ±0,1	1,7 ±0,1	1,7 ±0,1	1,7 ±0,1
10+ (13)	1,7 ±0,2	1,7 ±0,2	1,6 ±0,2	1,7 ±0,2
p	0,871	0,972	0,573	0,996

Discussion

As far as we know, this study is the first study to investigate the effect of the duration of CRF disease on renal parenchyma ADC values. According to our findings, the duration of CRF did not cause a significant change in ADC measurements in both kidneys. There was also no significant relationship between the duration of CRF and e-GFR.

In this study, in accordance with the literature, a significant decrease was found in ADC values from stage 2 in CRF patients compared to the control group ($p < 0.05$). The 1.82 mm² / sec ADC cut-off value obtained by the first method from the right kidney separated stage-1 from stage-2, with 68% sensitivity and 67% specificity rates. These ratios are 71.5% and 70.8%, respectively, according to the ADC cut-off value of 1.85 mm² / s in method 2. It is understood that there is a tendency for the left kidney close to the right kidney measurements. According to these results, statistically significant ADC changes in CRF begin at stage 2 and distinguish stage1 from stage 2. However, since there was no significant correlation between ADC measurement values and e-GFR in stages 2, 3, and 4 CRFs, ADC values separating these stages could not be defined.

In studies conducted to date, the decrease in renal parenchymal ADC values in CRF patients is a common opinion, but different results have been reported about ADC changes according to clinical stages. Li et al found a negative correlation between ADC values and histopathological score in patients classified according to renal biopsy, but could not show the same correlation (as in our study) between GFR and ADC (9). Unlike these studies, however, many recent studies have reported a positive correlation between GFR and ADC values (1,4,6–8,10–12). Two studies involving stage 1 and stage 2 CRF patients, a gradual decrease in CRF stage and ADC values, and a posi-

tive correlation between ADC values and GFR (4,11). Toya et al. reported a significant difference in ADC measurements between stage 4 and stage 5 CRF values of $b = 50$ and $b = 1000$ s / mm². (8). According to the results of renal biopsy, Xu et al. found that while ADC values found a negative correlation with tubulointerstitial diseases, there was no correlation in glomerular lesions (13). The most important reasons for reporting different ADC values in these studies are the use of different b values and ROI techniques. For this reason, it has become difficult to catch a certain standard and determine the cut-off value in the numerical values measured.

There was no significant correlation between e-GFR and ADC values in patients with DM in this study. There was no significant correlation between kidney ADC values and e-GFR in diabetic CRF patients. In other words, accompanying DM in patients with CRF did not affect ADC values. Chronic hypoxia, edema and cell damage due to vascular circulatory disorders are common physiopathological changes in both diabetic and non-diabetic CRF. Therefore, it was thought that there was no significant difference between these two groups' ADC values. Similarly, the use of insulin did not cause any change in ADC values in both DM patients and DM patients with CRF. One study reported a negative correlation between ADC and the clinical stage of nephropathy in diabetic nephropathy patients (14). In another study, it was reported that diffusion restriction started in diabetic nephropathy before microalbuminuria developed (15).

Another important finding in this study is that in the patient group with CRF, close values are calculated for all ADC measurements between both measurement methods, while all measurements made with the 2nd method in the healthy group are statistically significantly higher. Since the diameter of the ROI (30 mm²) used in the second method is quite small, it cannot represent the entire parenchyma. In the

healthy population or early-stage renal parenchymal injury, the presence of areas of focal involvement, as well as intact parenchyma, causes an error in focal ROI measurements. Therefore, we suggest that parenchymal ADC measurement should be performed in healthy individuals or early-stage CRF patients using the ROI containing the entire parenchyma in a single section.

There were some limitations to this study. 1) Since measurements were made by one radiologist at a time, intra-observer and inter-observer compliance could not be evaluated. However, for the second method, at least three measurements were made from each kidney, averaged, and the error rate was tried to be reduced. 2) Since there is no biopsy in patients, the relationship between disease severity and ADC is not clear.

In conclusion, the duration of CRF disease, the presence of diabetes mellitus, and insulin use have no significant effect on renal parenchymal ADC values in CRF patients. However, there is a negative correlation between the severity of the CRF and the ADC values. Also, according to ADC values, stage 1 CRF can be distinguished from stage 2. In early-stage CRF, it is more appropriate to use ROI with all parenchyma in ADC measurement.

Acknowledge: We are grateful to Associate Professor Ugur Toprak, M.D. for his careful reading of the manuscript and helpful comments and suggestions.

References

- Goyal A, Sharma R, Bhalla AS, Gamanagatti S, Seth A. Diffusion-weighted MRI in assessment of renal dysfunction. *Indian J Radiol Imaging*. 2012;22(3):155.
- Mahmoud H, Buchanan C, Francis ST, Selby NM. Imaging the kidney using magnetic resonance techniques: structure to function. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2016;25(6):487–93.
- Namimoto T, Yamashita Y, Mitsuzaki K, Nakayama Y, Tang Y, Takahashi M. Measurement of the apparent diffusion coefficient in diffuse renal disease by diffusion-weighted echo-planar MR imaging. *J Magn Reson Imaging An Off J Int Soc Magn Reson Med*. 1999;9(6):832–7.
- Albayrak E, Altunkaş A. Kronik Böbrek Hastalığında Böbrek Fonksiyonlarının Difüzyon Ağırlıklı Manyetik Rezonans Görüntüleme ile Değerlendirilmesi. *Çağdaş Tıp Derg*. 7(4):300–5.
- Thoeny HC, De Keyzer F, Oyen RH, Peeters RR. Diffusion-weighted MR imaging of kidneys in healthy volunteers and patients with parenchymal diseases: initial experience. *Radiology*. 2005;235(3):911–7.
- Xu Y, Wang X, Jiang X. Relationship between the renal apparent diffusion coefficient and glomerular filtration rate: preliminary experience. *J Magn Reson Imaging An Off J Int Soc Magn Reson Med*. 2007;26(3):678–81.
- Xu X, Fang W, Ling H, Chai W, Chen K. Diffusion-weighted MR imaging of kidneys in patients with chronic kidney disease: initial study. *Eur Radiol*. 2010;20(4):978–83.
- Toya R, Naganawa S, Kawai H, Ikeda M. Correlation between estimated glomerular filtration rate (eGFR) and apparent diffusion coefficient (ADC) values of the kidneys. *Magn Reson Med*. 2010;9(2):59–64.
- Li Q, Li J, Zhang L, Chen Y, Zhang M, Yan F. Diffusion-weighted imaging in assessing renal pathology of chronic kidney disease: A preliminary clinical study. *Eur J Radiol*. 2014;83(5):756–62.
- Zhao J, Wang ZJ, Liu M, Zhu J, Zhang X, Zhang T, et al. Assessment of renal fibrosis in chronic kidney disease using diffusion-weighted MRI. *Clin Radiol*. 2014;69(11):1117–22.
- Yalçın-Şafak K, Ayyıldız M, Ünel SY, Umarusman-Tanju N, Akca A, Baysal T. The relationship of ADC values of renal parenchyma with CKD stage and serum creatinine levels. *Eur J Radiol open*. 2016;3:8–11.
- Carbone SF, Gaggioli E, Ricci V, Mazzei F, Mazzei MA, Volterani L. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the evaluation of renal function: a preliminary study. *Radiol Med*. 2007;112(8):1201–10.
- Xu X, Palmer SL, Lin X, Li W, Chen K, Yan F, et al. Diffusion-weighted imaging and pathology of chronic kidney disease: initial study. *Abdom Radiol*. 2018;43(7):1749–55.
- Çakmak P, Yağcı AB, Dursun B, Herek D, Fenkçi SM. Renal diffusion-weighted imaging in diabetic nephropathy: correlation with clinical stages of disease. *Diagnostic Interv Radiol*. 2014;20(5):374.
- Chen X, Xiao W, Li X, He J, Huang X, Tan Y. In vivo evaluation of renal function using diffusion weighted imaging and diffusion tensor imaging in type 2 diabetics with normoalbuminuria versus microalbuminuria. *Front Med*. 2014;8(4):471–6.

ISPARTA İLİNDE FARKLI YAŞ GRUPLARINDA TOXOPLASMA GONDİİ SEROPREVALANSI VE IGG AVIDİTE TEST SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

EVALUATION OF TOXOPLASMA GONDII SEROPREVALENCE IN DIFFERENT AGE GROUPS AND IGG AVIDITY TEST RESULTS IN ISPARTA PROVINCE

Mümtaz Cem ŞİRİN¹, Yasemin CEZAROĞLU¹, Buket CİCİOĞLU ARIDOĞAN¹, Emel SESLİ ÇETİN¹
¹Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Isparta, Türkiye

Cite this article as: Şirin MC, Cezaroğlu Y, Cicioğlu Arıdoğan B, Sesli Çetin E. Evaluation of Toxoplasma gondii Seroprevalence in Different Age Groups and IgG Avidity Test Results in Isparta Province. Med J SDU 2020; 27(2): 226-233.

Öz

Amaç

Toxoplasmosis, Toxoplasma gondii'nin neden olduğu tüm dünyada yaygın olarak görülen bir paraziter enfeksiyon hastalığıdır. Bu çalışmada bölgemizde farklı yaş gruplarında T.gondii seroprevalansının araştırılması ve IgG avidite test sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Ocak 2014-Aralık 2018 tarihleri arasında hastanemize başvuran anti-T.gondii IgM ve anti-T.gondii IgG testleri eşzamanlı istenilen hastaların serolojik sonuçları retrospektif olarak incelendi. Anti-T.gondii IgM ve IgG testleri chemiluminescent immunoassay yöntemiyle (Cobas e601, Roche Diagnostics, Almanya), IgG avidite testi enzyme-linked fluorescent assay yöntemiyle (VIDAS, bioMerieux, Fransa) çalışıldı.

Bulgular

Çalışmaya alınan toplam 5454 hastada anti-T.gondii IgM ve IgG seropozitiflik oranları sırasıyla %3.8 ve %25.5 olarak bulunmuştur. IgM ve IgG seropozitiflik oranları, kadınlarda (n=3839) sırasıyla %4.7 ve

%26.8, erkeklerde (n=1615) ise %1.6 ve %22.4 olarak belirlenmiştir. IgG seropozitifliği en düşük 0-10 yaş grubunda (%11.1), en yüksek >60 yaş grubunda (%55.4) saptanmıştır. IgG'si ve IgM'si birlikte pozitif olan 151 olguda ve IgG'si pozitif, IgM'si negatif olan 125 olguda avidite testi istenmiştir. IgG avidite testi uygulanan toplam 276 olgunun 43'ünde (%15.6) düşük avidite, 18'inde (%6.5) sınırdaki avidite ve 215'inde (%77.9) yüksek avidite saptanmıştır. IgG'si ve IgM'si birlikte pozitif olan olguların yaklaşık üçte ikisinde (%66.2) yüksek avidite saptanmış ve önceden geçirilmiş enfeksiyon olarak değerlendirilmiştir.

Sonuç

Bölgemizde, anti-T.gondii IgG seropozitiflik oranı %25.5 olarak belirlenmiş olup IgG seropozitiflik oranının yaşla birlikte arttığı görülmüştür. Anti-T.gondii IgM ve IgG'nin birlikte pozitif olduğu olgularda, IgG avidite testiyle akut enfeksiyon ile önceden geçirilmiş enfeksiyonun ayırımının yapılması doğru tanı ve tedavi açısından önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Toxoplasma gondii, Seroprevalans, Avidite

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: drmcemsirin@yahoo.com

Müracaat tarihi/Application Date: 14.12.2019 • Kabul tarihi/Accepted Date: 17.03.2020

Available online at <http://dergipark.gov.tr/sdutfd>

Makaleye <http://dergipark.gov.tr/sdutfd> web sayfasından ulaşılabilir.

Abstract

Objective

Toxoplasmosis is a common parasitic infectious disease worldwide caused by *Toxoplasma gondii*. The aim of this study was to investigate the seroprevalence of *T.gondii* in different age groups in our region and to evaluate IgG avidity test results.

Material and Methods

The serological results of the patients who were admitted to our hospital between January 2014-December 2018 and who were investigated for both anti-*T.gondii* IgM and anti-*T.gondii* IgG tests were evaluated retrospectively. Anti-*T.gondii* IgM/IgG tests and IgG avidity test were performed with chemiluminescent immunoassay method (Cobas e601, Roche Diagnostics, Germany) and enzyme-linked fluorescent assay method (VIDAS, bioMerieux, France), respectively.

Results

Of the 5454 patients included in the study, anti-*T.gondii* IgM and IgG seropositivity rates were found to be 3.8% and 25.5%, respectively. IgM and IgG seroposi-

tivity rates were 4.7% and 26.8% in women (n=3839) and 1.6% and 22.4% in men (n=1615), respectively. IgG seropositivity was found to be the lowest in the 0-10 age group (11.1%) and highest in the >60 age group (55.4%). Avidity test was requested from 151 cases with both IgG and IgM positive, and 125 cases with positive IgG and negative IgM. Of the 276 cases tested for IgG avidity test, 43 (15.6%) had low avidity, 18 (6.5%) had borderline avidity, and 215 (77.9%) had high avidity. Approximately two-thirds (66.2%) of the patients with both IgG and IgM positive had high avidity and it was considered to indicate a past infection.

Discussion

It was determined that anti-*T.gondii* IgG seropositivity rate was 25.5% in our region and IgG seropositivity rate increased with age. In cases where both anti-*T.gondii* IgM and IgG are positive, it is important to differentiate between acute infection and past infection by using IgG avidity test for accurate diagnosis and treatment.

Keywords: *Toxoplasma gondii*, Seroprevalence, Avidity

Giriş

Toxoplasmosis, zorunlu hücre içi paraziti olan *Toxoplasma gondii*'nin neden olduğu tüm dünyada yaygın olarak görülen bir enfeksiyon hastalığıdır. Parazit, insanlara genellikle kedi ve kedigillerin ookistli dışkılarıyla kontamine olmuş besinlerle veya doku kistlerini içeren çiğ ve az pişmiş etlerin sindirim yoluyla alınmasıyla bulaşır. Bununla birlikte, enfekte anneden fetusa transplental yolla, enfekte donörlerden kan transfüzyonu ve organ nakli ile alıcılara bulaşma gerçekleşebilmektedir (1,2).

T.gondii enfeksiyonu, sağlıklı kişilerde asemptomatik veya hafif, özgül olmayan klinik bulgularla seyrederken, immünyetmezlikli olgularda ensefalit, miyokardit, pnömoni gibi ciddi tablolara neden olabilmektedir. Gebelik sırasında oluşan akut enfeksiyon, geçirildiği trimestre bağlı olarak düşük, erken doğum, ölü doğum veya canlı doğan bebeklerde ağır fetal anomalilere (hidrosefali, intrakraniyal kalsifikasyonlar, koryoretinit, mikroftalmi vb.) yol açabilmektedir (2-4).

Toksoplazmosisin tanısı, mikroskopik inceleme ile doku kist formlarının gösterilmesi, moleküler yöntemlerle parazit DNA'sının saptanması veya serolojik yöntemlerle parazitin yüzey antijenlerine karşı

oluşmuş özgül antikorların belirlenmesi ile konulabilmektedir. Sabin-Feldman boya testi referans yöntem olarak kabul edilmesine rağmen canlı parazite ihtiyaç duyulması, deneyim gerektirmesi ve uygulama güçlüğü nedeniyle rutin laboratuvarlarda yaygın olarak kullanılamamaktadır (1,2,5). IgM ve IgG antikorlarını saptayan enzime immunoassay yöntemleri, duyarlılığı yüksek ve kolay uygulanabilir yöntemler olması sebebiyle toksoplazmosisin laboratuvar tanısında sıklıkla tercih edilmektedir. Bununla birlikte, spesifik IgM pozitifliği akut toksoplazmosis lehine yorumlanırken, IgM tipi antikorların aylarca hatta yıllarca varlığını sürdürmesi ve yalancı pozitiflik durumlarının görülebilmesi tanıda güçlükler yol açmaktadır. Bu nedenle, pozitif bir IgM test sonucunun diğer özgül yöntemlerle doğrulanması veya enfeksiyonun erken ya da geç dönemde olduğunun belirlenmesi için IgG avidite testinin uygulanması önerilmektedir. Bu ayırım, özellikle gebe kadınlarda ve immünyetmezlikli olgularda klinik açıdan büyük önem taşımaktadır (1,6,7).

Küresel bir yayılıma sahip olan *T.gondii*'nin seroprevalansı ülkeler ve hatta aynı ülke içinde bölgeler arasında farklılıklar gösterebilmektedir. Toplumun sosyoekonomik düzeyi, beslenme alışkanlıkları, kedilerle temasın yaygınlığı, iklim, çevre, hijyen ve sanitasyon koşulları seropozitiflik düzeylerini etkilemektedir (4,5).

Bu çalışmada, bölgemizde farklı yaş gruplarında *T. gondii* seroprevalansının araştırılması ve IgG avidite test sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Ocak 2014-Aralık 2018 tarihleri arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma ve Hastanesi'ne başvuran anti-*T.gondii* IgM ve anti-*T.gondii* IgG testleri eşzamanlı istenilen hastaların serolojik sonuçları retrospektif olarak incelenmiştir. Olgulara ait demografik veriler, laboratuvar test sonuçları ve başvurdıkları klinik bilgileri hastane bilgi yönetim sisteminden elde edilmiştir. Aynı hastaya ait tekrarlayan test sonuçları çalışma dışı bırakılmış ve ilk tetkik sonuçları dikkate alınmıştır. Çalışma öncesinde Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır.

Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderilen kan örnekleri, yaklaşık 20 dakika pıhtılaşması beklendikten sonra 4000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrılmıştır. Hasta serum örneklerinde anti-*T.gondii* IgM ve anti-*T.gondii* IgG testleri chemiluminescent immunoassay yöntemiyle (Cobas e601, Roche Diagnostics, Almanya) ve IgG avidite testi enzyme-linked fluorescent assay yöntemiyle (VIDAS, bioMerieux, Fransa) üretici firmaların önerileri doğrultusunda çalışılmıştır.

Sonuçlar yorumlanırken ticari kitlerin değerlendirme kriterlerine uygun olarak; anti-*T.gondii* IgM için < 0.8 COI değerler negatif, $0.8-0.999$ COI arası değerler ara değer, ≥ 1 COI değerler pozitif, anti-*T.gondii* IgG için < 1 IU/mL değerler negatif, $1-2.999$ IU/mL arası değerler ara değer, ≥ 3 IU/mL değerler pozitif ve IgG avidite testi için < 0.2 indeks değeri düşük avidite, $0.2-0.299$ arası indeks değeri sınırda avidite, ≥ 0.3 indeks

değeri ise yüksek avidite olarak kabul edilmiştir.

Verilerin istatistiksel analizi Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 20.0 programıyla yapılmış olup gruplar ki-kare testi ve Bonferroni düzeltilmeli ki-kare testi ile karşılaştırılmıştır. İstatistiksel değerlendirmede $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Çalışmaya alınan toplam 5454 hastanın 3839 (%70.4)'u kadın, 1615 (%29.6)'i erkek, yaş aralığı 0-93 yaş ve yaş ortalaması 26.2 ± 18.9 'dur. Kadınların ve erkeklerin yaş ortalaması sırasıyla 27.9 ± 15.8 ve 22.3 ± 24.5 'dir. Vakaların 1773 (%32.5)'ü 0-18 yaş arası çocuk hastalardan, 3681 (%67.5)'i erişkin hastalardan oluşmuştur.

Toxoplasmosis serolojik tanısı için en sık istemde bulunan klinikler; Kadın Hastalıkları ve Doğum (%41.7), Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları (%30.8), İç Hastalıkları (%11.5), Enfeksiyon Hastalıkları (%5.3), Organ Nakli (%4.4), Göz Hastalıkları (%1.5) ve diğer birimler (%4.8) olarak sıralanmıştır (Tablo 1). İstem yapılan olguların birçoğunun gebelik takibi nedeniyle Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine başvuran kadınlardan oluştuğu görülmüştür.

Araştırılan popülasyonda toplam anti-*T.gondii* IgM ve IgG seropozitiflik oranları sırasıyla %3.8 ve %25.5 olarak bulunmuştur (Tablo 2). Yaş gruplarına göre IgM seropozitiflik oranları incelendiğinde, seropozitifliğin en düşük 0-10 yaş grubunda (%0.5), en yüksek 21-30 yaş grubunda (%6.4) olduğu saptanmış ve yaş grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$). Akut toxoplasmosis enfeksiyonu açısından 21-30 yaş grubunun daha riskli olduğu görülmüştür.

Tablo 1

Toxoplasmosis şüphesi ile başvuran olguların kliniklere göre dağılımı [n (%)]

Klinik	Olgu sayısı
Kadın Hastalıkları ve Doğum	2273 (41.7)
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	1681 (30.8)
İç Hastalıkları	628 (11.5)
Enfeksiyon Hastalıkları	288 (5.3)
Organ Nakli	241 (4.4)
Göz Hastalıkları	81 (1.5)
Diğer klinikler	262 (4.8)
Toplam	5454 (100)

Yaş gruplarına göre IgG seropozitiflik oranları değerlendirildiğinde, seropozitifliğin en düşük 0-10 yaş grubunda (%11.1), en yüksek >60 yaş grubunda (%55.4) olduğu belirlenmiştir. Yaş grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş ($p<0.05$) ve yaş arttıkça geçirilmiş enfeksiyon sıklığının arttığı görülmüştür.

Anti-*T.gondii* IgM ve IgG seropozitiflik oranları, kadınlarda sırasıyla %4.7 ve %26.8, erkeklerde ise %1.6 ve %22.4 olarak tespit edilmiştir. IgM ve IgG seropozitifliği, kadınlarda erkeklere göre daha yüksek oranda saptanmış ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Kadınlarda ve erkeklerde yaş gruplarına göre anti-*T.gondii* IgM ve IgG seropozitiflik oranları Tablo 3'te gösterilmiştir.

IgG'si ve IgM'si birlikte pozitif olan 151 olguda ve IgG'si pozitif, IgM'si negatif olan 125 olguda avidite

testi istenmiştir. IgG'si negatif olan 122 olguda istem yapılmış, ancak gereksiz test istemi nedeniyle avidite testi çalışılmamıştır. IgG avidite testi uygulanan toplam 276 olgunun 43'ünde (%15.6) düşük avidite, 18'inde (%6.5) sınırdaki avidite ve 215'inde (%77.9) yüksek avidite saptanmıştır (Tablo 4). Düşük avidite saptanan hastaların çoğunluğu, gebe kadınlardan ($n=28$) veya doğurganlık yaş grubundaki kadınlardan ($n=5$) oluşmuştur. Gebelik nedeniyle takip edilen, IgM'si pozitif ve düşük avidite saptanan 28 olgu arasında, 11 olguda gebeliğin miadında canlı doğumla sonuçlandığı, 2 olguda abortus olduğu ve diğer 15 olgunun sonraki gebelik takiplerinin hastanemizde yapılmadığı tespit edilmiştir. Amniyosentez uygulanan iki olguda, dış laboratuvara gönderilen amniyon sıvısı örneklerinde polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemiyle *T.gondii* DNA varlığı saptanamamış ve gebelikler miadında canlı doğumla sonuçlanmıştır.

Tablo 2 Yaş gruplarına göre IgM ve IgG seroprevalans oranları [n (%)]

Yaş grubu	IgM negatif	IgM ara değer	IgM pozitif	IgG negatif	IgG ara değer	IgG pozitif
0-10 yaş (n=1349)	1339 (99.3)	3 (0.2)	7 (0.5)	1191 (88.3)	8 (0.6)	150 (11.1)
11-20 yaş (n=580)	554 (95.5)	1 (0.2)	25 (4.3)	490 (84.5)	2 (0.3)	88 (15.2)
21-30 yaş (n=1543)	1430 (92.7)	14 (0.9)	99 (6.4)	1150 (74.6)	2 (0.1)	391 (25.3)
31-40 yaş (n=1098)	1039 (94.6)	10 (0.9)	49 (4.5)	753 (68.6)	7 (0.6)	338 (30.8)
41-50 yaş (n=280)	265 (94.6)	0 (0)	15 (5.4)	171 (61.1)	0 (0)	109 (38.9)
51-60 yaş (n=250)	245 (98)	0 (0)	5 (2)	127 (50.8)	3 (1.2)	120 (48)
> 60 yaş (n=354)	343 (96.9)	3 (0.8)	8 (2.3)	156 (44.1)	2 (0.5)	196 (55.4)
Toplam (n=5454)	5215 (95.6)	31 (0.6)	208 (3.8)	4038 (74.1)	24 (0.4)	1392 (25.5)

Tablo 3 Kadınlarda ve erkeklerde yaş gruplarına göre IgM ve IgG seropozitiflik oranları [n (%)]

Yaş grubu	Kadın sayısı	IgM pozitif	IgG pozitif	Erkek sayısı	IgM pozitif	IgG pozitif
0-10 yaş	573	4 (0.7)	65 (11.3)	776	3 (0.4)	85 (10.9)
11-20 yaş	348	18 (5.2)	62 (17.8)	232	7 (3)	26 (11.2)
21-30 yaş	1445	96 (6.6)	369 (25.5)	98	3 (3.1)	22 (22.4)
31-40 yaş	990	43 (4.3)	304 (30.7)	108	6 (5.6)	34 (31.5)
41-50 yaş	182	12 (6.6)	75 (41.2)	98	3 (3.1)	34 (34.7)
51-60 yaş	123	4 (3.3)	57 (46.3)	127	1 (0.8)	63 (49.6)
> 60 yaş	178	5 (2.8)	98 (55.1)	176	3 (1.7)	98 (55.7)
Toplam	3839	182 (4.7)	1030 (26.8)	1615	26 (1.6)	362 (22.4)

Tablo 4 Toxoplasma gondii IgG avidite test sonuçları [n (%)]

Sonuçlar	IgG (+), IgM (+)	IgG (+), IgM (-)	Toplam
Düşük avidite	38 (25.2)	5 (4)	43 (15.6)
Sınırdaki avidite	13 (8.6)	5 (4)	18 (6.5)
Yüksek avidite	100 (66.2)	115 (92)	215 (77.9)
Toplam	151 (100)	125 (100)	276 (100)

Tartışma

Dünya genelinde en yaygın görülen parazit enfeksiyonları arasında yer alan toxoplasmosisin prevalansı, çevresel, sosyoekonomik ve sosyokültürel faktörlere bağlı olarak coğrafi bölgeler arasında farklılıklar göstermektedir. Çeşitli ülkelerde yapılan çalışmalarda anti-*T.gondii* IgG pozitifliği İngiltere'de %9.1, Çin'de %12.3, ABD'de %13.2, İtalya'da %17.9, Fransa'da %43.8, Brezilya'da %58.5 ve Mısır'da %67.5 olarak bildirilmiştir (8-14). Türkiye'de yapılan araştırmalarda ise IgG seroprevalans oranlarının %18.3 ile %69.5 arasında değiştiği görülmektedir. Farklı popülasyonlarda yürütülen bu çalışmalarda, anti-*T.gondii* IgG pozitifliği Uşak'ta %18.3, Afyon'da %23.6, Ankara'da %27.8, Erzurum'da %31, İstanbul'da %31.4, İzmir'de %32.3, Antalya'da %32.4, Kayseri'de %33.4, Kahramanmaraş'ta %47.1, Hatay'da %52.1, Kilis'te %63.4 olarak bulunmuştur (5,15-24). Şanlıurfa'da kadınların değerlendirildiği bir araştırmada saptanan %69.5'lik seropozitiflik oranı ülke genelinde bildirilen en yüksek orandır (25). Güneydoğu Anadolu Bölgesinden bildirilen bu yüksek seroprevalans oranlarında çiğ et (çiğ köfte) yeme kültürünün yaygın olmasının etkili bir faktör olduğu düşünülmektedir.

Geçmiş beş yıllık verilerin değerlendirildiği bu çalışmada elde ettiğimiz %25.5 anti-*T.gondii* IgG pozitiflik oranı, aynı coğrafi bölgede bulunduğumuz ve komşumuz olan illerden bildirilen sonuçlarla yakın benzerlik göstermektedir. Bununla birlikte, bu oran ilimizde genel popülasyonda Demirci ve ark.'nın (26) 2001 yılında yayınlanan çalışmasında bulunan anti-*T.gondii* IgG pozitiflik oranından (%30.1) daha düşüktür. Benzer şekilde, ilimizde 2005 yılında ve 2013 yılında doğurganlık çağındaki kadınlarda yapılan iki çalışmanın verileri (anti-*T.gondii* IgG pozitiflik oranları sırasıyla %26.6 ve %24.4) kıyaslandığında, seropozitifliğin giderek azaldığı görülmüştür (27,28). Bu durumun, zaman içerisinde sosyoekonomik düzeyin artmasıyla birlikte toplumsal hijyen alışkanlıklarının iyileşmesi ve

bireylerin bilgi düzeyinin artmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Diğer bölgelerdeki sonuçlarla kıyaslandığında seropozitiflik oranımızın alt sınırlarda olması, bulaş yollarının engellendiği ve bu parazit ile karşılaşma olasılığının azaldığı anlamına gelmekle birlikte, parazite maruz kalabilecek çok sayıda seronegatif gebe kadının olduğu anlamını da taşımaktadır. Bu durum aynı zamanda ilimizdeki immünyetmezlikli bireyler açısından da büyük bir risk teşkil etmektedir. *T.gondii* enfeksiyonundan korunmak için alınacak tedbirler konusunda tüm seronegatif gebelere ve immünyetmezlikli bireylere eğitim verilmesi büyük önem taşımaktadır. Kedi dışkısı ile temas edilmemesi, etlerin iyi pişirilerek yenilmesi, meyve ve sebzelerin iyice yıkanarak tüketilmesi, süt ve yumurtanın çiğ olarak tüketilmemesi, kontaminasyon riski olan suların içilmemesi, toprakla veya etle uğraşırken eldiven takılması konusunda bilgilendirme yapılmalı ve riskler anlatılmalıdır (3).

Ülkemizde yapılan çalışmalardaki anti-*T.gondii* IgM seropozitiflik durumu incelendiğinde, %0-7.66 arasında değişen oranların olduğu gözlenmiş olup çalışmamızda elde edilen sonucun (%3.8) literatür ile uyumlu olduğu görülmüştür (5,15-29). Yaş gruplarına göre IgM seroprevalans oranlarımızı değerlendirdiğimizde, seropozitifliğin en yüksek 21-30 yaş grubunda (%6.4) olduğu görülmüş ve parazit ile karşılaşma riskinin her yaşta devam ettiği bilinmekle birlikte akut toxoplasmosis enfeksiyonu açısından bu yaş grubunun daha riskli olabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızda en fazla örnek gönderilen kliniğin Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği ve yaş grubunun ise 21-30 yaş grubu (n=1445) olduğu düşünüldüğünde, özellikle bu yaş grubunu oluşturan doğurganlık çağındaki kadınların toxoplasmosis açısından taranması önem arz etmektedir.

Anti-*T.gondii* IgG pozitifliğinin yaş gruplarına göre dağılımına bakıldığında, yaşla birlikte seropozitifliğin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı gözlen-

miştir. Yurt dışında ve ülkemizde yapılan pek çok çalışmada da yaşla birlikte prevalansın arttığı belirtilmiştir (8,10,16,17,21,22,30). Bu durumun hastalığın her yaşta görülebilmesine ve yaşam süresinin artmasıyla maruziyet olasılığının da artmasına bağlı olabileceği bildirilmektedir.

Çalışmamızda kadınlar ve erkekler arasında anti-*T. gondii* IgM (sırasıyla %4.7 ve %1.6) ve anti-*T. gondii* IgG (sırasıyla %26.8 ve %22.4) pozitifliği yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptanmıştır ($p<0.05$). Genellikle yapılan çalışmalarda seroprevalans açısından cinsiyetler arasında önemli bir farklılığın olmadığı belirtilmişse de, bazı çalışmalarda kadınlarda seroprevalansın daha yüksek olduğu saptanmış ve bu durum evde kedilerin bakımı ile daha çok ilgilenmeleri, yemek yapma alışkanlıkları ve çiğ et ve sebzelerle temas riskinin yüksekliği ile açıklanmıştır (1,2,9,16,31). Bununla birlikte, çalışmamızda kadın ve erkekler arasındaki seroprevalans farkının, yaş ortalamasındaki farktan (kadınlarda 27.9; erkeklerde 22.3) da kaynaklanmış olabileceği düşünülmüştür.

Toxoplasmosisin tanısında, parazite karşı oluşan özgül IgM ve IgG antikorlarının saptanması esasa dayanan çeşitli serolojik testler kullanılmaktadır. *T. gondii* enfeksiyonunda etkenle karşılaşmadan sonraki ilk haftada akut enfeksiyonun göstergesi olarak kabul edilen IgM tipi antikorlar oluşmaya başlamakta ve birinci ayın sonunda maksimum seviyeye ulaştıktan sonra zamanla azalarak kaybolmaktadır. Ancak IgM antikorlarının negatifleşmesi bazen iki yıla kadar uzayabilmektedir. Bu durum, olguların yanlılıkla akut enfeksiyon olarak değerlendirilmesine yol açabilmektedir. IgG tipi antikorlar ise genellikle enfeksiyonun ikinci haftasında ortaya çıkmakta, 2-3 ayda maksimum seviyeye ulaştıktan sonra ömür boyu değişen titrelerde pozitif kalmaktadır (2,3,17). Tek bir serum örneğinde pozitif IgM sonucu geçirilmekte olan bir akut enfeksiyonu, enfeksiyonun çok önceden geçirildiğini veya yalancı pozitifliği gösterebilir (6). Yalancı IgM pozitifliği, romatoid faktör ve antinükleer antikorların varlığı nedeniyle otoimmün hastalığı olan olgularda veya heterotipik IgM antikor cevabı nedeniyle yakın zamanda viral patojenlerle enfekte olmuş olgularda ortaya çıkabilir. Bu sonuçların yanlış yorumlanması eğer hasta gebe ise gereksiz anksiyeteye, istenmeyen düşüklere, invaziv girişimlere veya gebeliğin sonlandırılmasına neden olabilir. Bu nedenle IgM pozitifliği bulunan bir olguda mutlaka IgG antikorunun varlığı da araştırılmalı ve pozitif çıkması halinde IgG avidite testi çalışılarak yeni veya eski enfeksiyon ayırımının yapılması gerekmektedir (1,7,20).

IgG avidite testi, özgül IgG antikorunun multivalan

T. gondii antijenine bağlanma gücüne dayanır. Antikorların antijenlere bağlanma gücü enfeksiyonun başlangıcında düşükken, ilerleyen haftalarda giderek artmaktadır. IgG avidite testinde, antikor ve antijen arasındaki bağlar üre gibi proteinleri denatüre edebilen maddelere tabi tutulmakta, bağlar ne kadar kuvvetliyse bu maddelere karşı o kadar fazla dayanmakta ve sonuçta yüksek avidite değeri elde edilmektedir (1,6,7). Yüksek aviditeli antikorların tespiti, kullanılan test yöntemine göre değişmekle birlikte enfeksiyonun en az 3-5 ay önce geçirildiğini gösterir. Düşük avidite, yakın zamanda geçirilen akut enfeksiyonu belirtmekle birlikte, bazı olgularda aylarca düşük aviditeli antikorların varlığı sürdüğü için her zaman yeni kazanılmış enfeksiyonun kesin bir kanıtı olarak gösterilememektedir (1,4).

Çalışmamızda, anti-*T. gondii* IgM ve IgG'si birlikte pozitif olan 151 hasta örneğine avidite testi uygulanmış ve 100 (%66.2) olguda yüksek avidite, 13 (%8.6) olguda sınırdaki avidite, 38 (%25.2) olguda düşük avidite değeri saptanmıştır (Tablo 4). Olguların yaklaşık üçte ikisinde, IgM pozitifliği olmasına rağmen yüksek aviditeli antikorların saptanması enfeksiyonun uzun zaman önce geçirildiğini göstermektedir. Yüksek avidite saptanan bu olgulardaki IgM pozitifliği, yalancı pozitiflik veya primer enfeksiyon sonrası aylar hatta yıllarca görülen uzamış IgM varlığı olarak değerlendirilmiştir. Düşük avidite saptanan ve IgM'si pozitif 28 gebe olgu arasında, 11 olguda gebeliğin miadında canlı doğumla sonuçlandığı, 2 olguda abortus olduğu ve diğer 15 olgunun sonraki gebelik takiplerinin hastanemizde yapılmadığı tespit edilmiştir. Amniyosentez uygulanan iki olguda, amniyon sıvısında *T. gondii* DNA varlığı saptanamamış ve gebelikler miadında canlı doğumla sonuçlanmıştır. Bu sonuçlara göre, yüksek avidite değeri enfeksiyonun önceden geçirilmiş olduğunu gösteren güvenilir bir belirteç olarak kabul edilebilir. Ancak düşük veya sınırdaki avidite sonuçlarını özellikle gebelikte tek başına değerlendirmenin yanlış yorumlara neden olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu tür vakalarda tanının moleküler yöntemlerle, ultrasonografik veya klinik bulgularla desteklenmesi gerekmektedir.

Çalışmamızda, avidite test istemlerinin yaklaşık üçte birinin ($n=125$) IgG pozitif, IgM negatif olan ve genellikle geçirilmiş enfeksiyon olarak kabul edilen olgulardan oluştuğu gözlenmiş olup klinisyenlerce gereğinden fazla istem yapılarak test maliyetlerinin arttırıldığı görülmüştür. IgM'si negatif bu olgularda düşük avidite değerinin saptanması ($n=5$) persistan düşük aviditeli antikorların varlığına bağlanmıştır (Tablo 4). Bununla birlikte, klinisyenler tarafından IgG'si negatif olan 122 olguda istem yapılmış ve gereksiz test istemi nede-

niyle avidite testi çalışılmamıştır. IgG'si negatif olan olgulardan avidite istemi yapılması klinisyenlerin bu konudaki bilgi eksikliğini göstermektedir. Çünkü IgG avidite testi IgG'nin pozitif olması durumunda enfeksiyonun alınma zamanını tespit etmek için uygulanan bir yöntemdir.

Sonuç olarak, Isparta ilinde anti-*T.gondii* IgG seropozitiflik oranı %25.5 olarak saptanmış olup IgG seropozitiflik oranının yaşla birlikte arttığı gözlenmiştir. Toxoplasmosisde doğru tanı konulabilmesi ve özellikle konjenital enfeksiyonların önlenmesi açısından IgM ve IgG'nin eşzamanlı bakılması, her ikisinin de pozitif olması durumunda IgG avidite testiyle akut enfeksiyon ile önceden geçirilmiş enfeksiyonun ayırımının yapılması önemlidir. Sonuçlarımızın, ilimiz ve ülkemiz genelinde seroprevalans verilerine katkı sağlayacağını ve klinisyenler arasında toxoplasmosisin laboratuvar tanısı ile ilgili farkındalığı arttıracaklarını düşünmekteyiz.

Bu çalışma, 5. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji Kongresi'nde (28 Ekim-1 Kasım 2019, İzmir) poster olarak sunulmuştur.

Kaynaklar

1. Saadatinia G, Golkar M. A review on human toxoplasmosis. Scand J Infect Dis 2012;44(11):805-14.
2. Montoya JG, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. Lancet 2004;363:1965-76.
3. Paquet C, Yudin MH. Toxoplasmosis in pregnancy: prevention, screening, and treatment. J Obstet Gynaecol Can 2013;35:78-81.
4. Yazısız H, Öngüt G, Öztürk Eryiğit F, Özihak B, Öğünç D, Sağlık İ, ve ark. Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Laboratuvarı'nda Anti-Toxoplasma gondii IgG, IgM ve IgG Avidite Sonuçlarının Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi. Türk Mikrobiyoloji Cem Derg 2019;49(2):92-7.
5. Pekintürk N, Çekin Y, Gür N. Antalya ilinde bir mikrobiyoloji laboratuvarına Toxoplasma gondii antikorları araştırılması amacıyla başvuran doğurganlık yaş grubu kadın olgulara ait sonuçların retrospektif olarak değerlendirilmesi. Türkiye Parazit Derg 2012;36(2):96-9.
6. Montoya JG, Liesenfeld O, Kinney S, Press C, Remington JS. VIDAS test for avidity of Toxoplasma-specific immunoglobulin G for confirmatory testing of pregnant women. J Clin Microbiol 2002;40(7):2504-8.
7. Bahar İH, Karaman M, Kırdar S, Yılmaz Ö, Celiloğlu M, Mutlu D. Gebelikte Toxoplasmosis Tanısında Anti-Toxoplasma gondii IgM, IgG, IgA Antikor ve IgG Avidite Testlerinin Birlikteliği ve Önemi. Türkiye Parazit Derg 2005;29(2):76-9.
8. Nash JQ, Chissel S, Jones J, Warburton F, Verlander NQ. Risk factors for toxoplasmosis in pregnant women in Kent, United Kingdom. Epidemiol Infect 2005;133:475-83.
9. Xiao Y, Yin J, Jiang N, Xiang M, Hao L, Lu H, et al. Seroepidemiology of human Toxoplasma gondii infection in China. BMC Infect Dis 2010;10:4.
10. Jones JL, Kruszon-Moran D, Rivera HN, Price C, Wilkins PP. Toxoplasma gondii seroprevalence in the United States 2009-2010 and comparison with the past two decades. Am J Trop Med Hyg 2014;90(6):1135-9.
11. Puccio G, Cajozzo C, Canduscio LA, Cino L, Romano A, Scimmenti MG, et al. Epidemiology of Toxoplasma and CMV serology and of GBS colonization in pregnancy and neonatal outcome in a Sicilian population. Ital J Pediatr 2014;40:23.
12. Berger F, Goulet V, Le Strat Y, Desenclos JC. Toxoplasmosis among pregnant women in France: Risk factors and change of prevalence between 1995 and 2003. Rev Epidemiol Sante Publique 2009;57:241-8.
13. Moura FL, Amendoeira MR, Bastos OM, Mattos DP, Fonseca AB, Nicolau JL, et al. Prevalence and risk factors for Toxoplasma gondii infection among pregnant and postpartum women attended at public healthcare facilities in the City of Niterói, State of Rio de Janeiro, Brazil. Rev Soc Bras Med Trop 2013;46:200-7.
14. El Deeb HK, Salah-Eldin H, Khodeer S, Allah AA. Prevalence of Toxoplasma gondii infection in antenatal population in Menoufia governorate, Egypt. Acta Trop 2012;124:185-91.
15. Doğan Toklu G. Gebelerde Toksoplazma, Rubella virüs ve Sitomegalovirüs'a karşı oluşan antikorların sıklığı. J Clin Anal Med 2013;4:38-40.
16. Aşçı Z, Akgün S. Afyon İlinde bir seroloji laboratuvarına Toxoplasma gondii (T.gondii) antikorları araştırılması amacıyla başvuran olgulara ait sonuçların değerlendirilmesi. Türkiye Parazit Derg 2015;39:9-12.
17. Mumcuoğlu İ, Toyran A, Çetin F, Coşkun FA, Baran I, Aksu N, Aksoy A. Gebelerde toksoplazmoz seroprevalansının değerlendirilmesi ve bir tanı algoritmasının oluşturulması. Mikrobiyol Bul 2014;48(2):283-91.
18. Çınar Tanrıverdi E, Göktuğ Kadioğlu B, Alay H, Özkurt Z. Erzurum Nenehatun Doğum Hastanesine 2013-2017 Yılları Arasında Başvuran İlk Trimester Gebelerde, Anti-Toxoplasma gondii Antikor Sonuçlarının Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi. Türkiye Parazit Derg 2018;42:101-5.
19. Doğan K, Güraslan H, Özel G, Aydan Z, Yaşar L. Gebelerde Toxoplasma gondii, Rubella, Sitomegalovirüs, Sifiliz ve Hepatit B seropozitiflik oranları. Türkiye Parazit Derg 2014;38:228-33.
20. Sirin MC, Agus N, Yılmaz N, Bayram A, Dericci YK, Samlioglu P, et al. Seroprevalence of Toxoplasma gondii, Rubella virus and Cytomegalovirus among pregnant women and the importance of avidity assays. Saudi Med J 2017;38:727-32.
21. İnci M, Yağmur G, Aksebzeci T, Kaya E, Yazar S. Kayseri'de Kadınlarda Toxoplasma gondii Seropozitifliğinin Araştırılması. Türkiye Parazit Derg 2009;33:191-4.
22. Bakacak M, Bostancı MS, Köstü B, Ercan Ö, Serin S, Avcı F, ve ark. Gebelerde Toxoplasma gondii, rubella ve sitomegalovirüs seroprevalansı. Dicle Med J 2014;41:326-31.
23. Ocak S, Zeteroğlu S, Ozer C, Dolapcioglu K, Gungoren A. Seroprevalence of Toxoplasma gondii, rubella and cytomegalovirus among pregnant women in southern Turkey. Scand J Infect Dis 2007;39:231-4.
24. Demiroğlu T, Polat ZA, Celik C. Kilis Devlet Hastanesi Kadın Doğum Polikliniğine başvuran doğurgan çağdaki kadınlarda Toxoplasma gondii seropozitifliğine etki eden risk faktörlerinin araştırılması. Türkiye Parazit Derg 2015;39:299-304.
25. Tekay F, Özbek E. Çiğ Köftenin Yaygın Tüketildiği Şanlıurfa İlinde Kadınlarda Toxoplasma gondii Seroprevalansı. Türkiye Parazit Derg 2007;31:176-9.
26. Demirci M, Cicioğlu Arıdoğan B, Can R, Kaya S. Isparta'da değişik gruplarda toxoplasmosis seroprevalansı. Türkiye Parazit Derg 2001;25(2):107-9.
27. Güneş H, Kaya S, Sesli Çetin E, Taş T, Demirci M. Reprodüktif çağdaki kadınlarda toksoplazmozis seroprevalansı. SDÜ Tıp Fak Derg 2008;15(2):21-4.
28. Aynalı A, Cicioğlu-Ardoğan B, Tola EN, Önal S, Sesli-Çetin E. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne başvuran doğurganlık çağındaki kadınlarda gözlenen anti-Toxoplasma IgM ve IgG seropozitifliği. Turk Hij Den Biyol Derg 2016;73(1):33-8.

29. Durukan H, Çevikoğlu Kılıç M. Türkiye'de 2012-2017 Yılları Arasında Üçüncü Basamak Sağlık Kurumuna Başvuran Gebe Kadınlarda Toksoplazmozis Seropozitiflik Oranının ve Klinik Sonuçların Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi. Türkiye Parazitolojisi Dergisi 2019;43(3):106-10.
30. Selek MB, Bektöre B, Baylan O, Ozyurt M. Üçüncü basamak bir eğitim hastanesinde 2012-2014 yılları arasında gebelerde ve toksoplazmozis şüpheli hastalarda Toxoplasma gondii'nin serolojik olarak araştırılması. Türkiye Parazitolojisi Dergisi 2015;39:200-4.
31. Kuk S, Özden M. Hastanemizde Dört Yıllık Toxoplasma gondii Seropozitifliğinin Araştırılması. Türkiye Parazitolojisi Dergisi 2007;31:1-3.

ELEKTİF TOTAL ABDOMİNAL HİSTEREKTOMİ VE BİLATERAL OOFEREKTOMİ YAPILAN HASTALARDA İNTRAOPERATİF FARKLI DOZLARDA UYGULANAN LİDOKAİN İNFÜZYONUN POSTOPERATİF AĞRI KONTROLÜNE VE ANALJEZİ TÜKETİMİNE ETKİLERİNİN GÖZLENMESİ

INVESTIGATION OF THE EFFECTS OF INTRAOPERATIVE LIDOCAINE INFUSION IN DIFFERENT DOSES ON POSTOPERATIVE PAIN CONTROL AND ANALGESICS CONSUMPTION IN PATIENTS WITH ELECTIVE TOTAL ABDOMINAL HYSTERECTOMY AND BILATERAL OOFERECTOMY

Dudu Duygu GÜL¹, Filiz ALKAYA SOLMAZ², Pakize KIRDEMİR²

¹ Sivas Şarkışla Devlet Hastanesi Sivas

² Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ana Bilim Dalı Isparta

Cite this article as: Gül DD, Alkaya Solmaz F, Kirdemir P. Investigation Of The Effects Of Intraoperative Lidocaine Infusion In Different Doses On Postoperative Pain Control And Analgesics Consumption In Patients With Elective Total Abdominal Hysterectomy And Bilateral Ooferectomy. Med J SDU 2020; 27(2): 234-241.

Öz

Amaç

Çalışmanın amacı, peroperatif farklı dozlarda uygulanan lidokain infüzyonunun postoperatif analjezi ihtiyacına etkilerini, postoperatif bulantıya ve toplam parasetamol tüketimine etkilerini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada operasyon süresi 120 dk'ı geçmeyen elektif şartlarda TAH-BSO operasyonu geçiren ve peroperatif lidokain infüzyonu yapılan hastaların medikal ve anestezi kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi. 18-65 yaş arası, ASA I-II, VKİ <25 olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Dosya kayıtları incelenen hastalar 3 gruba ayrıldı; Grup L1: 1.5 mg/kg lidokain infüzyon yapılan hastalar, Grup L2: 3 mg/kg lidokain infüzyon yapılan hastalar ve Grup S: sadece SF infüzyon yapılan hastalar. Değerlendirilen dosyalardan 3 mg/kg/saat lidokain infüzyonu yapılan 3 hastada bradikardi geliştiği için lidokain infüzyonunun kesildiği saptandı

ve çalışma dışı bırakıldı. Hastaların anestezi takip fişlerinden hemodinamik parametreler, demografik veriler, algoloji takip formlarından postoperatif vizual analog skala skorları, bulantı, ilk mobilizasyon zamanı ve toplam parasetamol tüketimi kaydedildi.

Bulgular

Demografik ve hemodinamik veriler açısından gruplar arasında fark bulunmadı. Postoperatif 2, 6 ve 14. saat VAS değerleri Grup L1'de Grup S'e göre anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p<0,001$). Hastaların postoperatif 6, 10 ve 14. saatteki bulantısı Grup S'de diğer gruplara göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0,05$). İlk analjezi zamanlarına bakıldığında da Grup L1'de Grup S'e göre ilk parasetamol zamanı anlamlı olarak daha geç bulundu ($p=0,008$).

Sonuç

Sonuç olarak 3 mg/kg lidokain infüzyonunun postoperatif vizual analog skala skorlarını düşürdüğünü ancak bradikardi yapma olasılığının olduğunu, 1.5 mg/

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

Müracaat tarihi/Application Date: 10.12.2019 • Kabul tarihi/Accepted Date: 30.01.2020

Available online at <http://dergipark.gov.tr/sdutfd>

Makaleye <http://dergipark.gov.tr/sdutfd> web sayfasından ulaşılabilir.

kg lidokain infüzyon dozlarının postoperatif analjezik etki sağladığını ve yan etki insidansını da azalttığını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler : Postoperatif ağrı, lidokain, parasetamol

Abstract

Objective

The aim of this study is to investigate the effects of different doses of lidocaine infusion on postoperative analgesia requirement, postoperative nausea and total paracetamol consumption.

Materials and Methods

In this study, medical and anesthesia records of patients who underwent TAH-BSO that operation time not exceeding 120 minutes, under perioperative lidocaine infusion were evaluated retrospectively. Patients aged between 18-65 years with ASA I-II and BMI <25 were included in the study. The patients whose records were investigated were divided into 3 groups. Group L1: 1.5 mg / kg lidocaine infusion, Group L2: 3 mg / kg lidocaine infusion and Group S: patients receiving only physiological saline solution infusion. Due to the bradycardia in 3 patients who received 3 mg/kg/h lidocaine infusion, were excluded from the study.

Hemodynamic parameters, demographic data, postoperative visual analogue scale scores, nausea, first mobilization time and total paracetamol consumption were recorded from anesthesia and algology patient charts.

Results

No difference was detected between the groups in terms of demographic and hemodynamic data. Postoperative at 2nd, 6th and 14th hours VAS scores were significantly lower in Group L1 than Group S ($p < 0.001$). Nausea at the postoperative 6th, 10th and 14th hours were significantly higher in Group S than in the other groups ($p < 0.05$). When the first analgesia times were investigated, the first paracetamol time was significantly later in Group L1 than Group S ($p = 0.008$).

Conclusions

In conclusion, we believe that 3 mg /kg lidocaine infusion decreases postoperative visual analogue scale scores despite the possibility of bradycardia, and 1.5 mg/kg lidocaine infusion doses provide postoperative analgesia and decrease the incidence of side effects.

Keywords: Postoperative pain, Lidocaine, Paracetamol

Giriş

Postoperatif ağrı, cerrahi hasar ile tetiklenen otonomik, psikolojik ve davranışsal cevaplarla bağlantılı, hoş olmayan duyuşsal, duygusal ve zihinsel denetimlerin bir bütünüdür (1).

Postoperatif ağrı tedavisinde amaç etkin analjezi sağlamaktır. Ağrı tedavisindeki gelişmelere paralel olarak postoperatif analjezi ile ilgili spesifik beklentileri içeren standartlar yavaş yavaş gelişmektedir (2). Tüm ağrı tedavilerinde olduğu gibi postoperatif analjezide seçilen yöntem ve ilaçla minimal yan etki ile maksimum yarar sağlanması hasta güvenliği ve konforu açısından en önemli amaçtır.

Postoperatif ağrının giderilmesinde farklı mekanizmalarla etki gösteren farklı analjeziklerin kombine edildiği multimodal analjezi yönteminin önemi giderek artmaktadır. Bu yöntemle analjeziklerin additif ve sinerjistik etkisinden yararlanılarak daha düşük doz analjezik kullanılmakta, daha az yan etki ortaya çıkarken etkin analjezi sağlanmaktadır (2). Multimodal analjezi için, bilinen analjezikler dışında lidokain, alfa-

2 agonistler, steroidler, gabapentinoidler, N metil D aspartat (NMDA) reseptör antagonistleri gibi adjuvan ajanların peroperatif kullanımı da giderek artmaktadır (3).

Amid yapılı bir lokal anestetik olan lidokain sodyum kanal blokajı yaparak nöron sitoplazmasına sodyum girişini azaltır, potasyum da dışarı çıkamaz böylece ağrı sinyallerinin sinirlerden beyne iletimi kesintiye uğrar ve ağrının azalmasına yol açar (4). Sistemik lidokainin özellikle travma ve yaralanmış dokularda spontan ateşlenmeleri bloke edebileceği yönünde çalışmalar da mevcuttur. Aynı zamanda NMDA reseptör aracılı post-sinaptik depolarizasyonu azalttığı ve peroperatif verildiğinde sistemik inflamatuvar belirteçlerde klinik olarak anlamlı bir azalma olduğu gösterilmiştir (3) (5). Sonuç olarak, sistemik lidokain, antiinflamatuvar, analjezik ve antihiperalezik özelliklere sahiptir (3).

Cerrahi sonrası iyileşmede postoperatif analjezi için rejyonel analjezik tekniklerinin kontrendike olduğu veya mümkün olmadığı hastalarda, opioid intoleransı olan hastalarda akut ağrı tedavisinde sistemik opioid kullanımını ve yan etkileri azaltmak için lidokain infü-

yonu önerilmektedir (5). Lidokainin, kolorektal, meme ve omurga cerrahisi de dahil olmak üzere çeşitli cerrahilerde kısa ve uzun dönem yararları gösterilmiştir. Jinekolojik cerrahi tipleri için ise kısıtlı veriler bulunmaktadır (6,7). Aynı zamanda yapılan çalışmalar sadece sistemik lidokain infüzyonu ile IV opioid arasında karşılaştırma yapılmıştır (8,9). Bu nedenle biz total abdominal histerektomi ve bilateral ooferektomi (TAH-BSO) hastalarında farklı dozlardaki lidokain infüzyonunun parasetamol tüketimiyle birlikte postoperatif analjezik etkisi ve postoperatif bulantı üzerine olan etkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma, Süleyman Demirel Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı (13.12.2018- 236) alındıktan sonra 2016- 2017 tarihleri arasında hastanemizde elektif TAH -BSO operasyonuna alınan 75 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelenerek gerçekleştirildi. Elektif şartlarda genel anestezi almış, operasyon süresi 120 dakikayı geçmeyen, indüksiyonda midazolam, propofol, remifentanil, rokuronyum ve lidokain 1mg/kg IV uygulanıp devamında 1,5 mg/kg veya 3 mg/kg IV infüzyon şeklinde lidokain başlanan, anestezi idamesi olarak % 50:50 O₂: Hava ve % 2 sevofluran kullanılan, preempitif analjezi olarak 0,5 mg/kg tramadol yapılan cilt kapatılıncaya kadar lidokain infüzyonu devam eden, postoperatif ağrı kontrolü için vizual analog skala (VAS) skoru > 4 olan hastalarda 10 mg/kg parasetamol 4 saatte bir uygulanan ve postoperatif ağrı, bulantı, ilk mobilizasyon zamanı kaydedilen ASA I-II 18-65 yaş arası 75 hastanın dosya verileri incelendi. Çalışma dışı bırakılma kriterleri belirlendi; ASA III ve üzeri hastalar, vücut kitle indeksi (VKİ) >25 hastalar, karaciğer-böbrek yetmezliği olanlar, bradikardi, aritmi, dal bloğu gibi elektrokardiyografik değişiklikleri olanlar, lidokain içeren ilaçlara alerjisi olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastalara ait bilgilere, anestezi formları, hastanemiz bilgi işlem programı, epikrizler ve arşiv dosyaları incelenerek, gerektiğinde hastalar telefonla aranarak ulaşıldı. Ancak değerlendirilen dosyalarda 3 hastada

vaka sırasında derin bradikardi (kalp hızı <40) olması nedeniyle lidokain infüzyonunun kesildiği saptandı ve çalışma dışı bırakıldı. Kalan 72 hasta, verilerine göre 3 gruba ayrıldı ve değerlendirmeye alındı. Grup L1 (n=25): Lidokain 1,5 mg/kg infüzyon yapılan Grup L2 (n=22): Lidokain 3 mg/kg infüzyon yapılan Grup S (n=25): SF 1,5 mg/kg infüzyon yapılan hastalar olarak ayrıldı. Dosyalardan; demografik veriler [Yaş(yıl), VKİ (kg/m²) ASA], intraoperatif hemodinamik veriler [Sistolik arter basıncı (SAB), diyastolik arter basıncı (DAB), kalp atım hızı (KAH), periferik O₂ satürasyonu (SpO₂)], postoperatif olarak VAS skorları (postoperatif 2-6-10 ve 14. saat), ilk analjezi zamanı, ilk mobilizasyon zamanı, bulantı gibi yan etkiler (postoperatif 2-6-10 ve 14. saat), toplam analjezik tüketimine] bakıldı.

Tüm verilerin analizi SPSS 15.0 (Statistical Package for Social Sciences Inc; Chicago, IL, ABD) istatistik programı ile değerlendirildi. Kalitatif veriler sayı ve yüzde olarak, kantitatif veriler ortalama ve standart sapma şeklinde gösterildi. Verilerin dağılımları incelenirken Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Kalitatif verilerin analizinde ki-kare testi, kantitatif verilerin analizinde Kruskal Wallis ve t testi uygulandı. İkişerli karşılaştırmalar Mann Whitney U testi kullanılarak yapıldı ve bonferroni düzeltmesi kullanılarak değerlendirildi. Tekrarlı ölçümler için tekrarlı ölçümler varyans analizi kullanılarak değerlendirildi. p>0.05 anlamsız, p<0.05 anlamlı, p<0.001 çok anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmadaki tüm hastaların ortalama yaşı 49,74, VKİ 23,15 kg/m² olarak bulundu. Gruplara göre hastaların demografik veri dağılımı Tablo 1'deki gibi yer almaktadır.

Grupların ASA değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında dengeli bir dağılım mevcuttur ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (P> 0.05).

Gruplar arası başlangıç, indüksiyon, entübasyon, 1.dk ve 5.dk SAB' ları karşılaştırıldı ve anlamlı fark bulunmadı (p> 0.05).

Tablo 1 Demografik Verilerin Gruplara Göre Dağılımı

	Grup L1 (n=25)	Grup L2 (n=22)	Grup S (n=25)	P değeri
Yaş(yıl)	49,84±7,8	47,50±4,9	51,6±6,7	0,09
VKİ (kg/m ²)	23,18±1,7	23,05±1,4	23,2±1,7	0,94

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

Gruplar arası hastaların başlangıç ($p= 0.024$) ve indüksiyon ($p= 0.048$) DAB' ları arasında anlamlı bir fark bulundu ancak bu farklar klinik olarak anlamlı bulunmadı. Entübasyon, 1.dk ve 5.dk DAB' ları arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p >0.05$).

Gruplar arası indüksiyon OAB' ları anlamlı olarak düşük bulundu. Bu etki propofol ve remifentanilin indüksiyondaki hipotansif etkisine bağlandı. Diğer OAB' ları arasında anlamlı fark bulunamadı ($p > 0.05$).

Gruplar arası KAH, SpO2 değerleri karşılaştırıldı ve gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı ($p > 0.05$).

Hastaların postoperatif 2-6-10 ve 14. saatlerde ölçülen VAS değerleri karşılaştırıldığında 2-6 ve 14. Saat VAS değerleri Grup L1'de Grup S'e göre anlamlı olarak daha düşük bulundu. ($p < 0.001$) (Tablo 2). Grup L2'de ile kontrol grubu arasında VAS değerleri açısından

anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$).

Hastaların postoperatif 2-6-10 ve 14. saat VAS değerleri ile birlikte bulantısı olup olmadığı değerlendirildi. Postoperatif 2. saat bulantı gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.053$). Postoperatif 6. saat ($p < 0.001$), 10. saat ($p=0.004$) ve 14. saat ($p= 0.021$) bulantısı karşılaştırıldığında Grup S'de bulantı diğer gruplara göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu (Tablo 3).

Hastaların ilk analjezi zamanlarına, bakıldığında Grup L1'de Grup S'e göre ilk parasetamol zamanı anlamlı olarak daha geç bulundu ($p=0.008$). Ancak Grup L2'de Grup S'e göre ilk parasetamol zamanı daha geç bulursa da istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.081$). Hastaların ilk mobilizasyon zamanı ve toplam parasetamol tüketimi arasında gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$) (Tablo 4).

Tablo 2 Tüm grupların VAS skorları ve p değerleri

	Grup L1 (n=25)	Grup L2 (n=22)	Grup S (n=25)	P değeri
VAS 2.saat	3,56±1,19	4,18±1,36	5,08±1,49	0,002*
VAS 6.saat	4,52±0,96	4,95±0,95	5,48±0,65	0,002**
VAS 10.saat	4,60±1,18	5,05±0,48	4,68±0,94	0,401
VAS 14.sat	5,32±0,69	5,18±1,00	4,52±1,04	0,026***

*Yapılan posthoc (Mann- Whitney U ve Bonferroni düzeltmesi ile) testlere göre fark Grup L1 ile Grup S arasındadır ($p=0,001$)

**Yapılan posthoc (Mann- Whitney U ve Bonferroni düzeltmesi ile) testlere göre fark Grup L1 ile Grup S arasındadır ($p=0,001$)

*** Yapılan posthoc (Mann- Whitney U ve Bonferroni düzeltmesi ile) testlere göre fark Grup L1 ile Grup S arasındadır ($p=0,036$)

Tablo 3 Postoperatif 2-6-10-14. saatte bulantı

	Postop 2.saat		Postop 6.saat		Postop 10.saat		Postop 14.saat	
	VAR	YOK	VAR	YOK	VAR	YOK	VAR	YOK
Grup L1	%36	%64	%40	%60	%12	%88	%8	%92
Grup L2	%40.9	%59.1	%40.9	%59.1	%31.8	%68.2	%18.2	%81.8
Grup S	%68	%32	%92	%8	%56	%44	%40	%60
TOTAL	%48	%51.4	%58.3	%41.7	%33.3	%66.7	%22.2	%77.8

Tablo 4 İlk parasetamol zamanı-mobilizasyon zamanı ve toplam parasetamol tüketimi

	Grup L1 (n:25)	Grup L2 (n:22)	Grup S (n:25)	P değeri
İlk parasetamol zamanı (saat)	4,04 ± 2,62	3,55 ± 2,28	2,20 ± 1,15	0,009*
İlk mobilizasyon zamanı (saat)	6,08± 1,35	5,45 ± 1,2	5,88±1,23	0,78
Toplam analjezik tüketimi (mg)	1611,23 ± 623,81	1824 ± 682,97	1861,60 ± 382,19	0,21

*Yapılan posthoc teste göre fark Grup L1 ile Grup S arasındadır ($p=0,008$)

Tartışma

Postoperatif ağrı tedavisi gerek hasta gerekse hekim açısından hala önemli bir sorundur (10). Jinekolojik cerrahi geçirecek olgularda genel anestezi için temel ilkelerine ek olarak; postoperatif komplikasyonların minimale indirilmesi için iyi bir derlenme dönemi ve postoperatif analjezi sağlanmalıdır (11).

Postoperatif ağrı yönetiminde, tek bir ajanla sağlanan analjezi, yeterince efektif olmayabilir. Bu nedenle postoperatif analjezide birçok ilaç ve yöntemin kombine edildiği "multimodal analjezi" yöntemleri kullanılmaktadır (12). Primer etkisi analjezi olmayan fakat analjeziklerle sinerjik etki oluşturan adjuvan ajanlar sıklıkla kullanılmaktadır.

Lidokain infüzyonuna ne zaman başlanacağı ne dozda verileceği ve ne kadar süre devam etmesi gerektiği konusunda tam bir görüş birliği mevcut değildir. En son kılavuzlarda 1.5-2 mg/kg bolusu takiben 2-3 mg/kg IV infüzyon şeklinde önerilmiştir (13). Koppert ve ark.'nın major abdominal cerrahide perioperatif lidokain infüzyonu çalışmasında, cerrahi insizyondan 30 dk önce 1.5 mg/kg yükleme dozu yapılmış, devamında postoperatif 1. saat sonuna kadar 1,5mg/kg/h infüzyon verilmiştir. Lidokain infüzyonu yapılan grupta toplam morfin dozu ve talep sayısını kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur (14). Herroeder ve ark.'nın yaptığı çalışmada kolorektal cerrahi geçirecek hastalara 1.5 mg/kg lidokain bolusun ardından postoperatif 4. saate kadar 2 mg/dk infüzyon yapılmış ancak postoperatif ağrıda kontrol grubu ile fark bulunamamıştır (15). Bunun nedeninin, lidokainin etkili olması için nosiseptif uyaran devam ederken uygulanması gerektiği düşünülmektedir. Lidokain infüzyonunun ne dozda verileceği ve infüzyonun postoperatif süreçte ne kadar devam etmesi gerektiğiyle ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Çalışmamızda entübasyondan 2 dk önce lidokain 1 mg/kg bolus yapıldıktan sonra cerrahi bitimine kadar 1.5 -3 mg/kg lidokain infüzyonu yapılan hastaların verilerini inceledik.

Terkawi ve ark.'nın çalışmasında, perioperatif lidokain infüzyonunun, majör abdominal cerrahide, postoperatif ağrıyı azalttığı ve barsak fonksiyonunun dönüşünü hızlandırdığını göstermişlerdir (16). Lidokainin majör abdominal cerrahi, torasik cerrahiler ve majör omurilik cerrahisinde VAS skorlarını ve opioid tüketimini azaltarak iyileşme sürecini hızlandırdığı bildirilmiştir (16-18). Meme cerrahisinde de cerrahi sonrası kronik ağrı gelişimini önlediği bildirilmiştir (19). Ancak jinekolojik cerrahiyle ilgili literatürde yeterli sayıda çalışma yoktur. Mevcut çalışmalarda da sadece sistemik lidokain infüzyonu ile IV opioid arasında karşılaştırma yapılmıştır (8-9). Bu nedenle biz de TAH-BSO hastalarında farklı dozlardaki lidokain infüzyonunun parasetamol tüketimine etkisini araştırdık.

Lidokain IB sınıf antiaritmik ajandır. Purkinje liflerinde faz-4 diastolik depolarizasyonu inhibe eder ve purkinje lifleri ile ventrikül kasında efektif refrakter periyodu ve aksiyon potansiyeli süresini kısaltarak antiaritmik etki gösterir (20). Lidokainin kalp debisi üzerinde genelde az etkisi olmasına rağmen, anormal sinüs nodu olan hastalar ilacın kardiyak depresan etkilerine karşı duyarlılık gösterebilirler. Bradikardi, 1-2-3. derece AV blok olan hastalar, iskemik kalp hastaları, kalp yetmezliği olan hastalarda kullanımı kontrendikedir (4). Wang ve ark.'nın yaptığı çalışmada hastalar 2 gruba ayrılmış, her iki gruba da aynı indüksiyon yapıldıktan sonra ilk gruba 2 mg/kg IV lidokain infüzyon başlanmış ve her iki grubun idamesi propofol-remifentanil ile sağlanmış, lidokain infüzyonu yapılan grupta remifentanil ihtiyacı daha az olmasına rağmen entübasyon ve ekstübasyondaki OAB ve KAH anlamı olarak daha düşük bulunmuştur (9). Wallin ve ark.'nın yaptığı çalışmada elektif kolesistektomi vakalarına cilt insizyonundan yarım saat önce IV bolus lidokain (100 mg) verilmiş ve ameliyat bitiminden 24 saat sonrasına kadar 2mg/dk infüzyon uygulamışlardır. İkinci gruba ise SF bolus uygulanıp ardından 24 saat SF ve lidokain infüzyon uygulanmıştır. Lidokain grubunda SF grubuna göre ekstübasyon sonrası kan basıncı ve kalp hızlarının daha stabil olduğu gözlenmiştir (21). Lidokainin hipertansiyon ve taşikardiyi önleme mekanizmasının sekonder afferent-C liflerinin çalışmasında azalma veya santral depresan etki ile yaptığı yorumunda bulunmuşlardır. Çalışmamızda da lidokain 1.5 mg/kg infüzyon verilen grup, 3mg/kg infüzyon verilen grup ve SF infüzyon yapılan grup hemodinamik veriler açısından karşılaştırıldığında; her üç grupta da değerlerin stabil seyrettiği gözlemlendi. Başlangıç ve indüksiyon DAB ve indüksiyon OAB anlamı olarak düşük bulunsun da klinik olarak anlamlı bulunmadı. Bu durum propofol ve remifentanil'in hipotansiyon ve kalp atım hızını azaltıcı etkisine bağlandı. Doğan ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada kolesistektomi planlanan ASA I-II hastalarına lidokain infüzyonu (1.5 mg/kg) ve esmolol infüzyonu yapılmak üzere iki gruba ayrılmış. Lidokain grubunda 1 hastada bradikardi gelişmiş ve atropin ihtiyacı doğmuş (22). Çalışmamızda da değerlendirilen dosyalardan 3 hastada derin bradikardi (KAH<40) geliştiği için lidokain infüzyonun kesildiği saptandı ve çalışma dışı bırakıldı.

Çeşitli cerrahi tiplerinde lidokain infüzyonu uygulanan hastalarda, opioid analjezisine kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı olarak VAS skorlarının daha düşük olduğu tespit edilmiştir (5,14,15,23). Yapılan başka çalışmalarda ise opioide oranla anlamlı fark bulunamasa

bile ağrı skorlarında düşme eğilimi saptanmıştır (16, 24). Swenson ve ark'nın kolon cerrahisinde epidural bupivakain ile analjezi ve peroperatif lidokain infüzyonunu karşılaştırdıkları hastalarda postoperatif VAS skorları açısından iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (24). Yardeni ve ark. ise TAH operasyonu geçirecek 65 hastada randomize, plasebo kontrollü çalışmasında, 1.5 mg/kg/h lidokain infüzyon yapılan grupta, kontrol grubuna göre postoperatif 4. ve 8. saatlerdeki ağrı düzeylerinde ciddi azalma tespit edilmiştir (25). McCarthy ve ark. abdominal cerrahi, ortopedik cerrahi, kardiyak cerrahi ve tonsillektomi vakalarında intravenöz lidokain infüzyonu ile plaseboyu karşılaştıran 16 randomize kontrollü çalışmadan oluşan bir meta analiz yayınlamışlardır. Bu metaanalizde; abdominal cerrahi vakalarında, intravenöz lidokain infüzyonu yapılan grupta intraoperatif anestezi gereksiniminde azalma, postoperatif ağrı ve ek analjezik ihtiyacında azalma tespit edilmiştir. Ancak, tonsillektomi, total diz artroplastisi ve koroner arter bypas cerrahisi vakalarında lidokain infüzyonunun postoperatif analjezik etkisi görülmemiştir (6).

Wang ve ark.'nın jinekolojik cerrahilerde lidokain infüzyonunun postoperatif ağrı üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmada ise indüksiyonda lidokain 1,5 mg/kg bolus yapıldıktan sonra 2mg/kg idame ile devam edilmiş ve postoperatif VAS skorları lidokain infüzyon alan hastalarda anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (9). Çalışmamızda da Grup L1'de postoperatif 2-6 ve 14. saat VAS değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulundu. Grup L2'de ise kontrol grubuna göre VAS değerleri 2 ve 6. saatte daha düşük bulundu ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. İstatistiksel olarak anlamlılık bulunmaması diğer gruplara göre Grup L2' nin hasta sayısının daha düşük olmasına bağlandı.

Bulantı postoperatif süreçte önemli bir problemdir. Orta derecede bulantı bile hastaneden taburculuğu geciktirip, maliyetleri artırırken aynı zamanda hasta memnuniyetini de düşürmektedir. Marret ve ark. abdominal cerrahi vakalarında intravenöz lidokain infüzyonu ile plaseboyu karşılaştıran 8 randomize kontrollü çalışmadan oluşan bir meta analiz yayınlamışlardır. Bu meta analizde; 8 çalışmadan 7'sinde cerrahi insizyondan önce 1.5 mg/kg lidokain bolus yapılmış, bolus yapılmayan çalışmalarda ise lidokain infüzyonu cerrahi insizyondan 30 dk önce başlatılmıştır. Lidokain infüzyonu alan hastalarda plasebo (salin) grubuna kıyasla bulantı oranı %20 daha az bulunmuştur (7).

Terkawi ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise bulantı ve kusma oranları lidokain grubunda, epidural grubuna kıyasla %50'ye yakın daha az, bunun yanında IV li-

dokain grubunun morfin tüketimi epidural grubundan daha fazla bulunmuştur. Yazarlar bu durumun sebebinin lidokainin gastrointestinal geçişi hızlandırmasından kaynaklanabileceğini dile getirmişlerdir (16). Rimback ve ark'nın kolesistektomi yapılan hastalara IV lidokain infüzyonu alan 15 hastanın radyopak pasajı, salin infüzyonu alan 15 hastadan anlamlı derecede daha hızlı olduğu bulunmuştur. Araştırmacılar sistemik lidokainin barsak düz kaslarındaki eksitator etkisi (direkt etki), ağrı ve opioid tüketiminin azalması (indirekt etki), sempatik reflekslerin blokajı, katekolaminin üretimini azaltması ve antienflamatuvar etkiyi içeren beş farklı mekanizma ile ileusun ve barsak fonksiyonunun iyileşmesine katkısı olduğunu belirtmişlerdir (26). Çalışmamızda da lidokain infüzyon yapılan gruplarda postoperatif 2.saat bulantı kontrol grubuna kıyasla daha az görülse de istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Ancak postoperatif 6-10 ve 14. saat bulantı lidokain infüzyonu yapılan gruplarda anlamlı olarak daha az bulundu ($p<0,05$).

Erken mobilizasyon, pulmoner fonksiyonları artırır pulmoner atelektaziyi önler, tromboembolik komplikasyonları azaltır. Erken mobilizasyonla birlikte erken cerrahi iyileşme sağlanır ve ileus oluşumu engellenir, beslenme desteğiyle birlikte kas gücü kaybı da önlenir dolayısıyla hastanede kalış süresi kısalmır (27). Zengin ve ark.'nın elektif laparotomi yapılan hastalarda yaptıkları 80 hastalık bir çalışmada hastalara 2 mg/kg lidokain infüzyonu, peroperatif oral pregabalın, pregabalın ve lidokain infüzyonu ve salin infüzyonu yapılmış. Lidokain alan gruplarda mobilizasyon süresi anlamlı olarak kısa bulunmuştur (28). Çalışmamızda gruplar arasında hastaların ilk mobilizasyon zamanlarında anlamlı bir fark bulunmadı. Bu durumun kadın hastalıkları ve doğum servisinde TAH-BSO olan hastaların 6 saatten önce mobilize edilmediğinden olabileceği düşünüldü.

Lidokainin postoperatif VAS skorlarını azaltarak toplam analjezi tüketimini azaltması üzerine yapılan çalışmalar çoğunlukla postoperatif opioid tüketimi üzerinedir. Çalışmamızda postoperatif toplam parasetamol tüketimi incelendi ve gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,21$). Ahn ve ark.'nın laparoskopik kolektomi uygulanan hastalarda yaptığı bir çalışmada fentanil tüketimi lidokain infüzyonu alan grupta salin infüzyonu alan gruba oranla anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Bu çalışmada hastalar 48 saat takip edilmiş ve 12 saate kadar olan tüm ölçümlerde istatistiksel açıdan anlamlı, 12 saat sonrası ölçümlerde istatistiksel anlamlı olmasa da lidokain grubunun daha az fentanil kullandığı bildirilmiştir (29). Terkawi ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise IV lidokain grubunun morfin tüketimi epidural grubundan daha fazla bulunmuştur

(16). Sonuç olarak, sistemik lidokain, anti inflamatuvar, analjezik ve antihiperalejik özelliklerinden dolayı birçok farklı mekanizma ile etkin analjezi oluşmasını sağlayabilir ve postoperatif analjezi tüketimini azaltabilir. Bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Lidokainin karaciğerde hepatik metabolizmaya uğrar (3). Birçok klinik çalışmada lidokainin güvenli bir ilaç olduğundan bahsedilse de yine de terapötik plazma seviyesi (2,5-3,5 ug /ml) özellikle 5 ug /ml üzerinde plazma seviyesinde toksisite belirtileri gelişebilir (4). Plazma konsantrasyonunu hastaya uygulanan doz, hastanın asit-baz durumu, hiperkapni ve hipoksi olup olmaması, düşük plazma protein seviyeleri ve azalmış hepatik veya renal fonksiyon bozukluğu etkileyebilir (3). Groudine ve ark.'nın açık radikal prostatektomi uygulanan hastalarda lidokain ve plasebo (salin) karşılaştırdıkları bir çalışmada lidokain infüzyonunu 1.5 mg/kg bolus takiben operasyon boyunca ve postoperatif 60 dakika olmak üzere 3 mg/dk infüzyon şeklinde vermişler ve bu dozda uygulama sonrası plazma konsantrasyonunun 1.3-3.7 ug/ml yani güvenli aralıkta olduğunu bulmuşlardır (23). Kaba ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada da indüksiyondan sonra başlanan ve postoperatif 24 saat devam eden 2 mg/kg lidokain infüzyonu ile plazma konsantrasyonunun 2.4 ± 0.6 ug / ml olduğu bulunmuştur (30). Çalışmamızda da 1.5 mg/kg/h ve 3 mg/kg/h lidokain infüzyon yapılan hastaların verilerini incelendiğinde hiçbir hastada toksisiteye ait bulguya rastlanmadı.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardı. Bunlardan ilki çalışmamızın retrospektif olmasıdır. Bununla birlikte arşiv belgelerine ulaşmada yaşanan güçlük, epikrizlerin yetersizliği ve anamnez formlarındaki eksiklikler zorluklara neden olmuştur. TAH-BSO operasyonu geçiren hastaların hastanemiz kadın doğum servisinde 6 saatten kısa süre içinde mobilize edilmemesi çalışmamızın diğer kısıtlılığıdır.

TAH-BSO operasyonu geçiren hastalarda, postoperatif analjezi sağlamak için epidural analjezi veya sistemik opioidler birçok protokole göre altın standarttır. Ancak epidural analjezi genellikle artmış IV sıvı uygulaması (hipotansiyon nedeniyle) ve azalmış mobilizasyon ile birliktelik gösterir. Bazı hastalar epidural kateter takılmasını reddedebilecekleri gibi epidural kateter takılması kontrendike olan hastalar da olabilir. Opioid uygulaması da birçok yan etki ile birliktelik gösterir.

Sonuç

Minimal girişimsel yöntemle toplam analjezi ihtiyacını azaltmak böylelikle yan etki insidansını azaltmak aynı

zamanda yeterli analjezi sağlamak için gastrointestinal iyileşmeyi hızlandırıcı, postoperatif stres faktörlerini azaltıcı etkisi de düşünüldüğünde sistemik lidokain infüzyonunun iyi bir alternatif olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamızda 3 mg/kg lidokain infüzyonun postoperatif VAS skorlarını düşürdüğünü ancak bradikardi yapma olasılığının olduğunu, 1.5 mg/kg lidokain infüzyon dozlarının postoperatif analjezik etki sağladığını ve yan etki insidansını da azalttığı sonucuna ulaştık.

Bu araştırma Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri yönetim birimince 4743-TU1-16 no'lu proje numarası ile desteklenmiştir.

Kaynaklar

1. Max MB, Donovan M, Miaskowski CA. American Pain Society Quality of Care Committee: Quality improved guidelines for the treatment of acute pain and cancer pain. JAMA 1995;274: 1874-80.
2. Kehlet H, Dahl JB. The value of multimodal or balanced analgesia in postoperative pain treatment. Anesth Analg 1993;77(5):1048-56.
3. Shankar RS, Wilson JA, Colvin L. Non-opioid-based adjuvant analgesia in perioperative care. Br J Anaesth. 2013;13(5):152-157.
4. De Oliveira CM, Issy AM, Sakata RK. Intraoperative intravenous lidocaine. Rev Bras Anestesiol 2010;60(3):325-33.
5. Kuo CP, Jao SW, Chen KM, Wong CS, Yeh CC, Sheen MC. Comparison of the effects of thoracic epidural analgesia and i.v. infusion with lidocaine on cytokine response, postoperative pain and bowel function in patients undergoing colonicsurgery. Br J Anaesth 2006;97: 640-6.
6. McCarthy C, Sohair A, Achraf S. Impact of intravenous lidocaine infusion on postoperative analgesia and recovery from surgery. Drugs 2010;70(9):1149- 1163.
7. Marret E, Rolin M, Beaussier M, Bonnet F. Meta-analysis of intravenous lidocaine and postoperative recovery after abdominal surgery. Br J Surgery 2008;95(11):1331-1338.
8. Bryson GL, Charapov I, Krolczyk G, Taljaard M, Reid D. Intravenous lidocaine does not reduce length of hospital stay following abdominal hysterectomy. Can J Anaesth. 2010;57(8): 759-66.
9. Wang T, Liu H, Sun JH; Wang L. Efficacy of intravenous lidocaine in improving post-operative nausea, vomiting and early recovery after laparoscopic gynaecological surgery, experimental and therapeutic medicine 2019;17(6):4723-4729.
10. Michael A, Ramsay E. Acute postoperative pain management. BUMC 2000;13:244-224.
11. Mac Intyre P. General Surgery. In: Alman KG, Wilson HI. (Eds.). Oxford Handbook of anaesthesia. New York: Oxford University Press, 2002;277-98.
12. Jin F, Chung F. Multimodal Analgesia for postoperative pain control. J Clin Anesth. 2001; 13:524-39.
13. Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola OA, Rosenberg JM, Bickler S, Brennan T et al. Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia. J of Pain. 2016;17(2): 131-57.
14. Koppert W, Weigand M, Neumann F. Perioperative intravenous lidocaine has preventive effects on postoperative pain and morphine consumption after major abdominal surgery. Anesth Analg 2004;98:1050-1055.
15. Herroeder S, Pecher S, Schönherr E. Systemic lidocaine shor-

- tens length of hospital stay after colorectal surgery. *Ann Surg* 2007;246:192-200.
16. Terkawi AS, Tsang S, Kazemi A, Morton S, Luo R, Sanders DT, et al. A clinical comparison of intravenous and epidural local anesthetic for major abdominal surgery. *Reg Anesth Pain Med* 2016;41:28–36.
 17. Cui W, Li Y, Li S, Wang R, Li J. Systemic administration of lidocaine reduces morphine requirements and postoperative pain of patients undergoing thoracic surgery after propofol-remifentanyl-based anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 2010;27:41–6.
 18. Farag E, Ghobrial M, Sessler DI, Dalton JE, Liu J, Lee JH. Effect of perioperative intravenous lidocaine administration on pain, opioid consumption, and quality of life after complex spine surgery. *Anesthesiology*. 2013;119(4):932-40.
 19. Grigoras A, Lee P, Sattar F, Shorten G. Perioperative intravenous lidocaine decreases the incidence of persistent pain after breast surgery. *Clin J Pain* 2012;28:567–72.
 20. Kayaalp O. *Tıbbi Farmakoloji*. 11. Baskı, Ankara: Hacettepe Taş Kitapçılık,2005;680-693.
 21. Wallin G, Cassuto J, Hogstrom S, Linden I, Faxen A, Rimback G et al. Effects of lidocaine infusion on the sympathetic response to abdominal surgery. *Anesth Analg* 1987;66: 1008-13.
 22. Dogan SD, Ustun FE, Sener EB, Koksall E, Ustun YB, Kaya C, et al. Effects of lidocaine and esmolol infusions on hemodynamic changes analgesic requirement and recovery in laparoscopic cholecystectomy operations. *Braz J Anesthesiol*. 2016;66(2):145-50.
 23. Groudine SB, Fisher HA, Kaufman RP, Hugh A, Ronald I, Manoj K. Intravenous lidocaine speeds the return of bowel function, decreases postoperative pain, and shortens hospital stay in patients undergoing radical retropubic prostatectomy. *Anesth Analg* 1998;86:235–9.
 24. Swenson BR, Gottschalk A, Wells LT, Rowlingson JC, Thompson PW, Barclay M et al. Intravenous lidocaine is as effective as epidural bupivacaine in reducing ileus duration, hospital stay, and pain after open colon resection: A randomized clinical trial. *Reg Anesth Pain Med* 2010;35:370–6.
 25. Yardeni IZ, Beilin B, Mayburd E, Levinson Y, Bessler H. The effect of perioperative intravenous lidocaine on postoperative pain and immune function. *Anesth Analg*. 2009;109(5): 1464-9
 26. Rimbäck G, Cassuto J, Tolleson PO. Treatment of postoperative paralytic ileus by intravenous lidocaine infusion. *Anesth Analg*. 1990;70(4):414-9.
 27. Boitano T, Smith H, Rushton T, Johnston M, Lawson P, Leath C et al. Impact of enhanced recovery after surgery (ERAS) protocol on gastrointestinal function in gynecologic oncology patients undergoing laparotomy. *Gynecologic Oncology*. 2018;151(2):282-286.
 28. Zengin S, Saracoglu A, Eti Z, Umuroglu T, Gogus F. The Effects of Preoperative Oral Pregabalin and Perioperative Intravenous Lidocaine Infusion on Postoperative Morphine Requirement in Patients Undergoing Laparotomy. *Pain Res Manag*. 2015; 20(4):179-82.
 29. Ahn E, Kang H, Choi GJ, Park YH, Yang SY, Kim BG, et al. Intravenous lidocaine for effective pain relief after a laparoscopic colectomy: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Int Surg*. 2015;100(3):394-401.
 30. Kaba A, Laurent SR, Detroz BJ, Sessler DI, Durieux ME, Lamy ML et al. Intravenous lidocaine infusion facilitates acute rehabilitation laparoscopic colectomy. *Anesthesiology* 2007;106: 11–8.

ÜÇÜNCÜ KRANIAL SİNİR PARALİZİSİ İLE GELEN LEPTOMENİNGEAL METASTAZ OLGUSU

A CASE OF LEPTOMENINGEAL METASTASIS WITH THIRD CRANIAL NERVE PARALYSIS

Fatma ŞİMŞEK¹, Filiz AKTAŞ¹, Alper EREN¹, Gökhan AYDOĞAN¹

¹ Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

Cite this article as: Şimşek F, Aktaş F, Eren A, Aydoğan G. A Case of Leptomeningeal Metastasis with Third Cranial Nerve Paralysis. Med J SDU 2020; 27(2): 242-244.

Öz

Leptomeningeal karsinomatozis nadir görülen nörolojik bir komplikasyondur. Sistemik tümörlerin birçoğunda beyin metastazı görülmesine rağmen leptomeningeal metastaz görülmesi nadirdir. Meme kanserli hastalarda leptomeningeal tutulum oranı düşük olmakla birlikte en sık leptomeningeal metastaza neden olan tümör meme kanseridir. Tanı anında hastaların sistemik hastalıkları çoğunlukla ileri evrededir. Tanı için BOS histopatolojik incelemesi ve dikkatli bir şekilde kontrastlı beyin görüntülemelerinin değerlendirilmesi önemlidir. Bu hastalarda beyin görüntülemeleri tamamen normal olabileceğinden BOS incelemesi ayrı bir öneme sahiptir. Leptomeningeal metastaz gelişen hastalarda yaşam süresi kısa olup, hastalara çoğunlukla palyatif tedavi önerilir. Palyatif tedaviye erken başlanması hastaların yaşam standartlarının daha uzun süre daha iyi seyretmesini sağlayabildiği için leptomeningeal metastazda da erken tanı önemlidir. Bu yazıda, meme kanseri olan ve üçüncü kranial sinir paralizi ile nöroloji kliniğinde takip edilen leptomeningeal metastazlı bir olguyu nadir görülen klinik bir tablo olması nedeni ile sunduk.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri; leptomeningeal karsinomatozis; üçüncü kranial sinir paralizi

Abstract

Leptomeningeal carsinomatozis is a rare neurologic complication. In many of the systemic tumors, in spite of being seen the brain metastasis, being seen leptomeningeal metastasis is rare. In the patients with breast cancer rate of leptomeningeal involvement is low, but the tumor which causes the most common leptomeningeal metastasis is breast cancer. At diagnosis time, the systemic diseases of the patients is usually in the advanced level. Being examined as the histopathological of CSF and evaluated of the contrasty brain imaging carefully are important for diagnosis. Since brain imaging can be completely normal in these patients, CSF examination has a special importance.. The life process is short in the patients developed leptomeningeal metastasis, it is usually suggested the palliative treatment. Early diagnosis is also important in leptomeningeal metastasis as early initiation of palliative treatment may help patients to maintain better life standards for longer. In this report, we presented a case with leptomeningeal metastasis which is breast cancer and is followed with third cranial nerve paralysis at the neurology clinic because of being a clinic table which is seen rarely.

Keywords: Breast cancer; leptomeningeal carcinomatosis; the third cranial nerve palsy

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

Müracaat tarihi/Application Date: 18.04.2019 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 24.05.2019

Available online at <http://dergipark.gov.tr/sdutfd>

Makaleye <http://dergipark.gov.tr/sdutfd> web sayfasından ulaşılabilir.

Giriş

Leptomeningeal karsinomatozis (LK), leptomeninks ve subaraknoid alanların malign hücreler tarafından infiltrate edilmesi ile ortaya çıkan, birçok sistemik tümörde görülebilen nörolojik bir komplikasyondur. Meme kanserinin nadir görülen bir komplikasyonudur ve meme kanserinde görülme oranı %5'dir (1,2). En sık görülen belirtiler kranial sinir felçleri, baş ağrısı, poliradikülopati, inkontinans, konfüzyonel durum, duyu bozukluğu şeklindedir (3,4). LK, kanserli hastaların nörolojik fonksiyonlarında ve becerilerinde ciddi bozulmalara yol açabilmektedir. Leptomeningeal tutulum saptanması kötü prognoza işaret eder ve LK saptanan hastalarda ortalama yaşam süresi 4-6 ay kadardır. Bu hastalara palyatif tedavi uygulanmaktadır. Burada meme kanseri tanısı olup üçüncü kranial sinir paralizisi nedeni ile tetkik edilen ve LK saptanan bir olgu nadir bir tablo olması nedeni ile sunulmuştur. Hastadan yazılı onam alınmıştır.

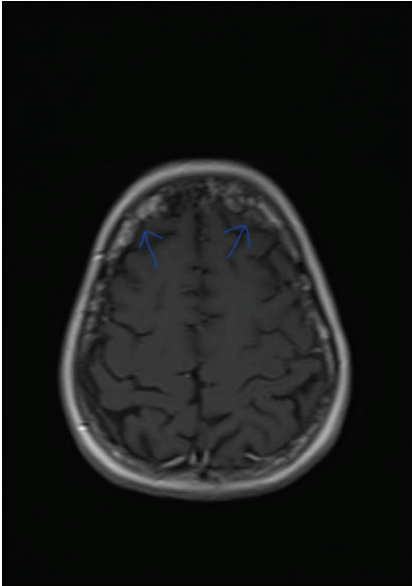
Olgu

Altı ay önce meme kanseri tanısı alan 33 yaşındaki kadın hasta başının sağ tarafında 8-10 saat kadar devam eden şiddetli baş ağrısı ve sonrasında sağ göz kapağında düşme olması nedeni ile nöroloji polikliniğinde değerlendirildi. Hastanın baş ağrısı zonklayıcı karakterde, eforla artış göstermemiş ve bulantı-kusma eşlik etmişti. Daha öncesinde olan benzer baş

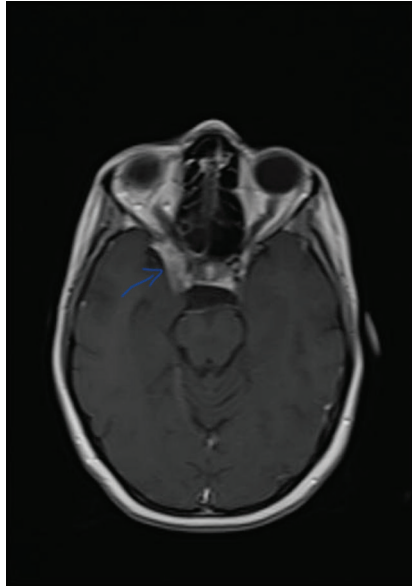
ağrısı şikayeti tarif etmiyordu. Görmede azalma ve gözde kızarıklık yoktu. Özgeçmiş; altı ay önce meme kanseri tanısı alan hastaya iki kür kemoterapi (trastuzumab-paklitaksel) verilmişti. Soğemiş; özellik yoktu. Nörolojik muayene; sağ gözde pitoz, sağ göz yukarı-aşağı ve içe bakışı kısıtlı, sağ pupil midriyatik, sağ gözde direk ve indirek ışık refleksi alınmıyordu. Diğer nörolojik muayenesi normaldi. Tam kan sayımı ve biyokimya parametreleri, sedimentasyon, C-reaktif protein normaldi. Dış merkezli çekilen kranial manyetik rezonans görüntüleme (MRG), difüzyon MRG, MR anjiyografi ve MR venografi normal görünümde idi. Hastanın dış merkezli normal olarak değerlendirilen kontrastlı kranial MRG'leri yeniden incelendiğinde meninks lokalizasyonunda nodüler kalınlaşmalar (resim 1), sağ kavernöz sinüste 2,5x1 cm ebatlı belirgin kontrastlanan leptomeningeal metastatik kitle lezyon görüldü (resim 2, 3). Hastanın üçüncü kranial sinir paralizisinin etiolojisinde meme kanserine bağlı LK tesbit edildi. Çekilen pozitron emisyon tomografide (PET-CT) kemik metastazı saptanan hastaya radyasyon onkoloji tarafından palyatif radyoterapi önerildi.

Tartışma

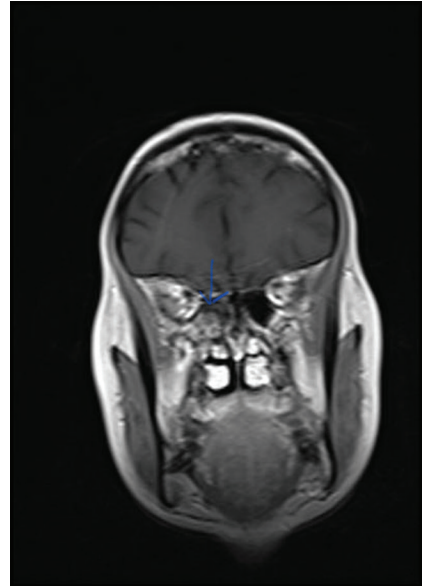
Leptomeningeal karsinomatozis (LK) sistemik tümörlerin nadir görülen bir komplikasyonudur. Kanser hücrelerinin leptomeninkslere yayılımı hematojen veya lenfatik yayılım ile perivasküler, perinöral, endonöral yapılara olabilir. Meme kanserinden kaynaklanan LK,



Resim 1: Postkontrast T1 MRG'de yer yer meninks düzeyinde nodüler kalınlaşmalar görülmektedir (oklar).



Resim 2-3: Postkontrast aksiyel ve koronal kesitlerde T1 MRG'de sağ kavernöz sinüste belirgin kontrastlanan leptomeningeal metastatik kitle lezyon (oklar).



diğer malignitelere sekonder LK ile karşılaştırıldığında en iyi prognoza sahip olmasına rağmen agresif olan bazı hastalarda 4 aya kadar uzayan sağ kalım süresi ile hala kötü prognozudur (5,6).

LK de sık görülen belirti ve bulgular; baş ağrısı, radiküler ağrı, kranial sinir felçleri, görme bozuklukları, işitme kaybı, nöbetler ve kauda ekuina sendromudur. Bazen ani şuur bozukluğu ile karşımıza çıkabilir. Bulantı, kusma, pozisyonel baş ağrısı ve uyku hali obstrüktif hidrosefali ile ilişkili semptomlardır ve BOS akışının zarar görmesinden dolayı LK'lı hastaların yarısından fazlasında ortaya çıkabilir. Hastaların %80'i tanı anında semptomatiktir ve asıl şikayet baş ağrısıdır (7). Hastamızda ilk semptomlar baş ağrısı, bulantı, kusma olup bunu göz kapağında düşüklük ve göz hareketlerinde kısıtlılık şeklinde üçüncü kranial sinir paralizisi takip etmişti. Göz dibi muayenesi normal olup baş ağrısı şiddeti pozisyonla değişmiyordu. Baş ağrısının şiddeti azalınca bulantı-kusma şikayeti rahatlamıştı. Görüntülemelerinde hidrosefali ile uyumlu görüntü yoktu.

LK'de, MRG' nin meningeal tutulumu göstermesi açısından BT'ye üstünlüğü olmakla birlikte her iki görüntüleme tamamen normal olabilir. Meningeal karsinomatozis asıl tanısı BOS' un sitolojik incelemesi ve biyopsi materyalinin histopatolojik incelenmesidir. Hastamızda çekilen kranial kontrastsız MRG normal iken kontrastlı çekimde meningeal nodüler kontrastlanma görülmekteydi. Kontrastlı MRG' sinin dış merkezde normal değerlendirilmesi dikkat edilmezse bu durumun gözden kaçabileceğini göstermektedir. MRG'de nodüler tutulum izlenen ve meme kanseri tanısı olan hastada BOS sitolojik incelemesi yapılmadı. Görüntülemesi normal olan hastalarda kesin tanı için BOS incelemesi yapılması gereklidir.

Sonuç olarak; maligniteli hastalarda tek bir nörolojik semptom görülmesi durumunda bile meningeal karsinomatozis açısından hasta ayrıntılı olarak incelenmelidir. LK'de mortalite oranı çok yüksek olduğu için hızlı bir şekilde BOS sitolojisi ve kontrastlı MRG dikkatli bir şekilde incelenerek tanı erken konmalı ve hasta için uygun tedavi protokolü belirlenmelidir. Hastalarda tanı ne kadar erken konulursa yaşam standartlarında iyileşme o kadar iyi olacağı için erken tanı önemlidir.

Kaynaklar

1. Corbin ZA, Nagpal S., 2016. Leptomeningeal metastases. *JAMA Oncol.* 2016; 2(6): 839
2. Gauthier H, Guillaume MN, Bidard FC, Pierga JY, Girre V, Cottu PH, et al. Survival of breast cancer patients with meningeal carcinomatosis. *Ann Oncol.* 2010;21(11): 2183–87.
3. Boogerd W, Dorresteijn LDA, van Der Sande JJ, De Gast GC, Bruning PF. (2000). Response of leptomeningeal me-

tastases from breast cancer to hormonal therapy. *Neurology* 2000;55(1):117-19.

4. Chamberlain MC. Response of leptomeningeal metastases from breast cancer to hormonal therapy. *Neurology* 2001;56(3):425-26.
5. Chen LY, Ni YB, Lacambra MD, Lee WCK, Ho KKF, Tse GM. Skull bone metastasis with adjacent leptomeningeal involvement from pleomorphic lobular carcinoma of the breast. *Histopathology* 2015; 66(7): 1051–53.
6. Huang Z, Sun B, Wu S, Meng X, Cong Y, Shen G, et al. A nomogram for predicting survival in patients with breast cancer brain metastasis. *Oncol Lett.* 2018;15(5): 7090–96.
7. Le Rhun E, Rudà R, Devos P, Hoang-Xuan K, Brandsma D, Segura PP, et al. (2017). Diagnosis and treatment patterns for patients with leptomeningeal metastasis from solid tumors across Europe. *J Neurooncol* 2017; 133(2):419-27.

A RARE CASE REPORT: PENILE METASTASIS OF RECTUM CANCER

NADİR BİR OLGU SUNUMU: REKTUM KANSERİNİN PENİSE METASTAZI

Çağatay ÖZSOY¹, Ekrem İSLAMOĞLU¹, Kamil SARAÇ¹, Kadir BALABAN², Mutlu ATEŞ¹, Murat SAVAŞ³

¹Department of Urology, University of Health Sciences Antalya Training and Research Hospital, Antalya, Turkey

²Department of Pathology, University of Health Sciences Antalya Training and Research Hospital, Antalya, Turkey

³Department of Urology, Antalya Medical Park Hospital, Antalya, Turkey

Cite this article as: Özsoy Ç, İslamoğlu E, Saraç K, Balaban K, Ateş M, Savaş M. A Rare Case Report: Penile Metastasis of Rectum Cancer. Med J SDU 2020; 27(2): 246-249.

Öz

Rektum kanserinin penise metastazı oldukça az görülen bir olgudur. Biz bu olgu sunumunda çok nadir görülen ve literatürde sınırlı sayıda bildirilmiş olan rektum kanserinin penise metastazı vakamızı sunmayı hedefledik. 70 yaşında erkek hasta tarafımıza akut üriner retansiyon ve penis üzerinde ağrılı ülser lezyonlar ile başvurdu. Hastanın 3 sene önce rektum kanseri nedeniyle neoadjuvan kemoterapi ve ardından aşağı anterior rezeksiyon ameliyatı geçirdiği öğrenildi. Çekilen PET BT' de pelvik bölgede nüks ve penis üzerinde metastatik nodüller görüldü. Penis gövdesindeki lezyonlardan alınan eksizyonel biyopsi materyallerinin histopatolojik inceleme sonucu rektum kanserinin penis metastazı olarak değerlendirildi. Zengin kanlanmasına ve pelvik organlara yakınlığına rağmen, penis metastazı çok nadir görülür. Penise metastatik yayılımın mekanizması tam anlaşılamıştır. Penis metastazları oldukça kötü prognozudur ve literatürde tedavisi için yeterli veri bulunmamaktadır. Tedavisinde sağ kalım faydaları gözetilmeksizin palyatif tedaviler düşünülmelidir.

Anahtar Kelimeler: Penis kanseri, metastaz, rektum kanseri

Abstract

Penile metastasis of rectum cancer is very rare. In this case report, we aimed to present a case of penile metastasis of rectum cancer which is very rare in the literature. Our case is a 70 years old patient who presented with urinary retention and painful ulcerated nodules on the penis. He had undergone low anterior resection for rectum cancer after neoadjuvant chemotherapy 3 years previously. We performed an 18F-labeled fluoro-2-deoxyglucose Positron Emission Tomography (18F-FDG PET/CT). It revealed that there was recurrence at pelvic area and metastasis on the penis. Biopsy of the nodules showed penile metastasis of rectum cancer. Despite its rich blood supply and closeness to the pelvic organs, penile metastasis is very rare. Metastatic spreading mechanism is not well established. Penile metastasis has a very poor prognosis and there is insufficient data for the treatment of penile metastasis in the literature. Palliative treatments should be considered with or without survival benefits.

Keywords: Penile, metastasis, rectum, cancer

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: cagatayozsoy89@gmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 23.04.2019 • Kabul tarihi/Accepted Date: 02.07.2019

Available online at <http://dergipark.gov.tr/sdutfd>

Makaleye <http://dergipark.gov.tr/sdutfd> web sayfasından ulaşılabilir.

Introduction

The first case report about penile metastasis of a cancer was published in 1870 by Eberth (1). There are approximately 470 additional cases that have been reported in the literature. But in only 40 of them, the primary site was the rectum. Rectum cancer commonly metastasizes to regional lymph nodes, the liver, the lungs and the bone but rarely to the penis. The most common primary sites for penile metastasis are the cancers of bladder (33%), prostate (30%), colon (17%) and kidneys (7%) (2). Patients can present with penile nodules, masses, ulceration, priapism, lower urinary tract symptoms and hematuria (3). Here we report, a case with penile metastasis of rectum cancer in a 70 years old patient.

Case Presentation

A 70 years old patient with urinary retention was referred to the urology clinic. Clinical examination revealed 4 painful ulcerated nodules on the glans and shaft of the penis (Figure 1). Urethral catheter trials failed and retention was relieved with suprapubic cystostomy. Patients records were retrospectively scanned. He was diagnosed with rectum cancer on colonoscopy without distant metastasis (cT3N1) in 2015. Biopsy revealed adenocarcinoma with high Ki-67 proliferation. He underwent neoadjuvant chemoradiotherapy with a total

dose of 5040 cGy radiotherapy and 4-week chemotherapy (2000 mg 5-fluorouracil for a week). After neo-adjuvant chemoradiotherapy, a low anterior resection was performed. In the operative findings the tumor had invaded the prostate and surgeons sharply dissected the tumor from prostate. The final pathology report resulted in a pT3N1 adenocarcinoma and 1 of 13 lymph nodes was positive. The surgical margins were negative. After surgery adjuvant chemotherapy initiated with oxaliplatin, 5-fluorouracil and calcium folinate for 12 weekly. No sign of recurrence was observed for 2 years. He was out of follow up last year. We performed an FDG PET/CT. It revealed that there was recurrence at pelvic area. Relapsing mass has invaded the bladder and extended to anal canal and external genital organs (Figure 2). There were multiple metastases at the pelvic bones and left femur. A biopsy of ulcerated penile nodules revealed metastases of the adenocarcinoma. The tumor cells were immunohistochemically Cytokeratin 7 negative, but Cytokeratin 20, CDX2 and CEA positive supporting the diagnosis of metastatic rectal adenocarcinoma (Figure 3). A palliative penectomy was planned but the patient refused surgery. In multidisciplinary meeting it was concluded that his health status was not suitable for chemotherapy or radiotherapy. He was consulted to algology for his pain and was discharged with narcotic painkillers. He survived only 2 months.

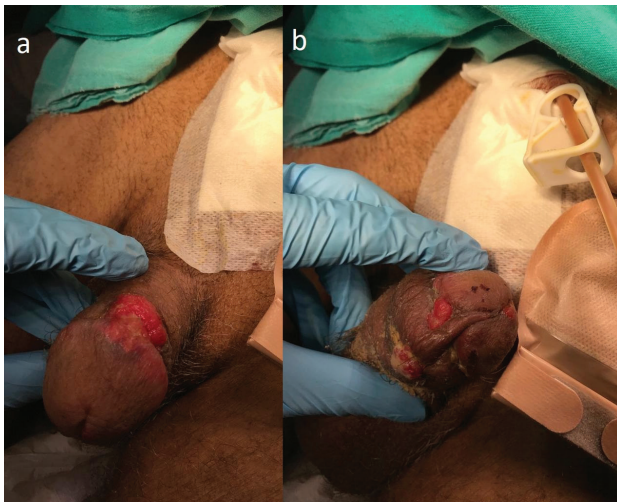


Figure 1: a. Ulcerated nodule on the dorsal side of the penis b. Ulcerated nodules on the ventral side of the penis

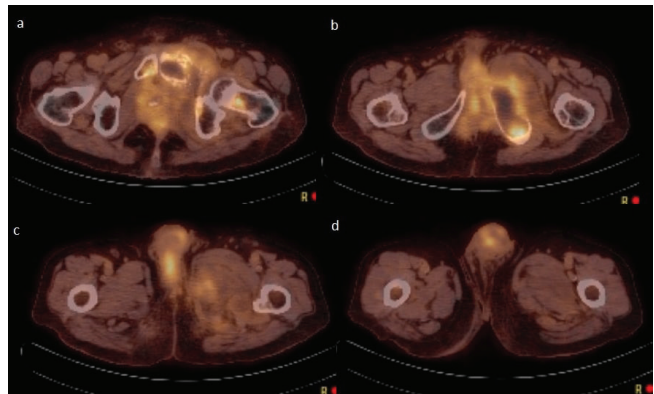


Figure 2: FDG PET CT indicates that the rectum carcinoma metastasizes to the bones and soft tissues. a. Recurrence at pelvic area and destruction at pelvic bones. b. The relapsing mass extended to the anal canal. c. Metastasis at the root of the penis. d. Metastasis at the shaft of the penis.

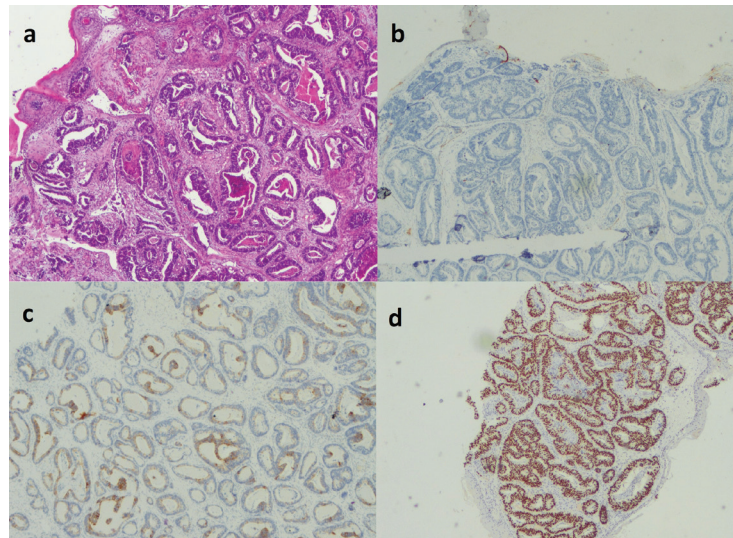


Figure 3: a. Biopsy from a nodule of glans penis showing tumoral glands invading squamous epithelium. ($\times 40$) b. Immunohistochemically the malignant cells were negative for cytokeratin 7. ($\times 40$) c. Immunohistochemically the malignant cells were positive for cytokeratin 20. ($\times 40$) d. Immunohistochemically the malignant cells were positive for CDX2. ($\times 40$)

Discussion

Secondary penile neoplasms are uncommon. Most of the reported cases had presented with metachronous metastasis and had a history of primary tumors (4, 5). The most common clinical presentations are palpable nodule, ulceration, priapism, haematuria and lower urinary tract symptoms (6). In our case, the patient presented with urinary retention and painful ulcerated nodules. In a review, Kuliavas et al found an average of 37 months interval between primary rectum cancer and secondary penile tumor (6). Similarly, it was 36 months in our case either.

Metastatic spreading mechanism to the penis is not well established. Despite its rich blood supply and closeness to the pelvic organs, penile metastasis is very rare. Possible metastasis pathways are retrograde venous transportation, retrograde lymphatic transportation, direct metastatic infiltration, arterial transportation, and instrumentation. Most investigators suggest that retrograde venous spread is the main pathway for penile metastasis (4). There is a connection between the dorsal venous system of the penis and the venous plexus system of the pelvis. This connection may allow the tumor to spread. When we performed an FDG PET/CT there was recurrence at pelvic area, destruction at pelvic bones, invasion at the bladder and there were multiple metastases at the penis from root to glans. Due to the aggressiveness of

the primary tumor also direct spreading may be the main reason in our case. Direct or indirect obstruction of the urethra is conceivable to explain the possible pathways of the urinary retention. Direct obstruction with corpus spongiosum invasion may have occurred. Corpus cavernosum invasion may have obstructed urethra indirectly with external compression.

In the differential diagnosis primary benign tumors, squamous cell carcinoma, melanoma, sarcoma, syphilitic chancre, tuberculosis, candidiasis, cavernositis, sclerosing lipogranuloma, and Peyronie's disease should be considered (7,8). Magnetic resonance imaging, computed tomography scan, ultrasonography and cavernosonography are useful methods for evaluation of lesions (4,5). Penile metastasis usually related to widely disseminated disease (6). Therefore we performed an FDG PET/CT for whole body scan for our case and it revealed all of the metastatic areas. Biopsy confirms the accurate diagnosis of secondary penile neoplasms, thus facilitates the direction of treatment.

Penile metastases have a very poor prognosis. In a review, it was found that overall cancer-specific survival for penile metastases was 14.5 months (3). In another review, it was 7 months for rectum cancer metastases to the penis (6). In our case, the patient survived 2 months after the diagnosis of penile metastasis.

Treatment options for penile metastasis include total penectomy, chemotherapy, radiotherapy or symptomatic management. There is insufficient data on which treatment is superior in the literature. Only a few cases are available for comparison. A case who underwent adjuvant chemotherapy with total penectomy for localized penile metastasis was still alive for 2 years and there was no evidence of disease (9). It has been suggested that radiotherapy may increase survival in an average of 8 months for penile metastasis (10). Having limited treatment options in the literature may remind the fact that penis metastasis is generally related to widely disseminated diseases. Only a small group of patients may have localized penile metastasis and the patients who benefit from treatment might be this small group. Palliative treatments should be considered with or without survival benefits. Local excision of the metastatic mass, total penectomy or radiotherapy to reduce the size of the lesion might be useful for pain control. A penile dorsal nerve block and narcotic painkillers may be of some benefit to symptomatic treatment.

In conclusion, penile metastasis of rectum cancer is extremely rare and only 40 cases have been reported. It usually related to widely disseminated disease. There is limited data in the literature for treatment algorithms of penile metastasis. The overall result is poor in most patients. Treatment options generally include palliative or supportive treatment.

References

1. Eberth CJ. Krebsmetastasen des corpus cavernosum penis. *Virch Arch* 1870;74:145.
2. Ketata S, Boulaire JL, Soulimane B, Bargain A. Metachronous metastasis to the penis. *Clin Colorectal Cancer* 2007;6:657-659.
3. Cocci A, Hakenberg OW, Cai T, Nesi G, Livi L, Detti B, et al. Prognosis of men with penile metastasis and malignant priapism: a systematic review. *Oncotarget* 2018;9(2):2923-2930.
4. Cherian J, Rajan S, Thwaini A, Elmasry Y, Shah T, Puri R. Secondary penile tumours revisited. *Int Semin Surg Oncol* 2006;3:33.
5. Chaux A, Amin M, Cubilla AL, Young RH. Metastatic tumors to the penis: a report of 17 cases and review of the literature. *Int J Surg Pathol* 2011;19(5):597-606.
6. Kuliavas J, Dulskas A., Drachneris J, Miseikyte-Kaubriene E, Samalavicius NE. Penile Metastasis from Rectal Carcinoma: Case Report and Review of the Literature. *Visc Med* 2018;34(5):389-392
7. Zhang K, Da J, Yao HJ, Zheng DC, Cai ZK, Jiang YQ, et al. Metastatic tumors of the penis: a report of 8 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(1):132.
8. Zheng FF, Zhang ZY, Dai YP, Liang YY, Deng CH, Tao Y. Metastasis to the penis in a patient with adenocarcinoma of lung, case report and literature review. *Med Oncol* 2009;26:228-232.
9. Kimura Y, Shida D, Nasu K, Matsunaga H, Warabi M, Inoue S. Metachronous penile metastasis from rectal cancer after total pelvic exenteration. *World J Gastroenterol* 2012;18:5476-5478.
10. Ben-Yosef R, Kapp DS. Cancer metastatic to the penis: treatment with hyperthermia and radiation therapy and review of the literature. *J Urol* 1992;148:67-71.

RÜPTÜRE ENDOMETRİOMA SONRASI GELİŞEN TUBO-OVARIAN APSE; VİRGİN KADINLARDA NADİR GÖRÜLEN BİR OLGU SUNUMU VE LİTERATÜR ARAŞTIRMASI

TUBO-OVARIAN ABSCESS AFTER RUPTURED ENDOMETRİOMA; A RARE CASE REPORT IN VIRGIN WOMEN AND LITERATURE REVIEW

Onur GÜNALDI¹, Hakan PEKER², Berna HALİLOĞLU PEKER¹

¹ Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul

² Nişantaşı Üniversitesi Meslek Yüksekokulu, İstanbul

Cite this article as: Günaldı O, Peker H, Haliloğlu Peker B. Tubo-ovarian abscess after ruptured endometrioma; A rare case report in virgin women and literature review. Med J SDU 2020; 27(2): 250-253.

Öz

Virgin kadınlarda, endometrioma kist rüptürü ile birlikte bulunan tubo-ovarian apse, akut batin etyolojisinde çok nadir karşılaşılan bir durumdur. Acil polikliniğimize şiddetli karın ağrısı nedeniyle başvuran hasta, endometrioma kist rüptürü ve tubo-ovarian apse tanısı ile yatırılarak intravenöz antibiyotik tedavisi başlandı. Şikayetleri devam eden hastaya laparoskopi yapıldı. Akut batin tablosuyla gelen kadınlarda hangi yaş grubunda olursa olsun ayırıcı tanılar arasında mutlaka tubo-ovarian apse bulunmalı ve hızlı bir şekilde tanı konularak tedavi yapılmalıdır. Aksi takdirde, morbidite ve mortalite oranları hızlı bir şekilde artar.

Anahtar Kelimeler: Virgin, Tubo-ovarian apse, Endometrioma, Akut batin, Laparoskopi

Abstract

Tubo-ovarian abscess associated with endometrioma cyst rupture is a very rare condition in the etiology of acute abdomen in virgin women. The patient was admitted to our emergency clinic with severe abdominal pain. She was hospitalized with endometrioma cyst rupture and tubo-ovarian abscess and intravenous antibiotic treatment was administered. Because of persistent abdominal pain and fever, laparoscopy was performed. Tubo-ovarian abscesses should be included in the differential diagnosis of women with acute abdominal pain, regardless of age, and should be diagnosed and treated rapidly. Otherwise, mortality and morbidity rates increase rapidly.

Keywords: Virginal, tubo-ovarian abscess, Endometrioma, Acute abdomen, Laparoscopy

Giriş

Genellikle tubo-ovarian apse (TOA), pelvik inflamatuvar hastalığın (PID) bir komplikasyonu olarak ortaya çıkmaktadır. Diğer yandan, PID geçiren kadınların yaklaşık olarak %18-34'ü TOA'ye ilerlemektedir. PID,

uterus, tuba uterinalar ve komşu pelvik yapıları kapsayan üst genital yol enfeksiyonudur. Genellikle vajina ve serviksten kaynaklanan bakterilerin üst genital yola doğru ilerlemesi ile ortaya çıkar. Bu nedenle hiç cinsel ilişki yaşamamış ve henüz menstrual siklusları başlamamış kadınlarda PID'a pek raslanmaz(1). Bu durum virgin kadınlarda neredeyse hiç TOA'nin görülmemesi

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: onur.gunaldi@maltepe.edu.tr

Müracaat tarihi/Application Date: 24.05.2019 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 12.09.2019

Available online at <http://dergipark.gov.tr/sdutfd>

Makaleye <http://dergipark.gov.tr/sdutfd> web sayfasından ulaşılabilir.

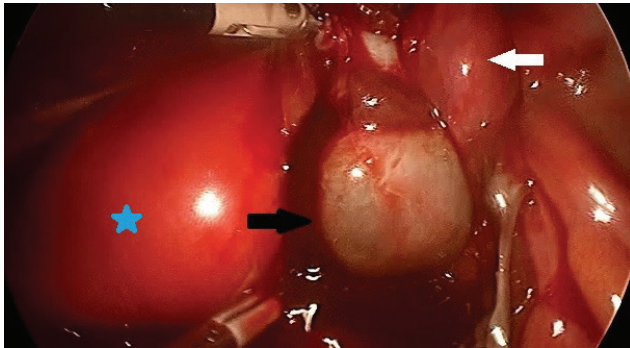
sini açıklamaktadır(2). PID, seksüel aktivitesi olan reproduktif dönemdeki kadınlarda daha sık görülür(3). Diğer yandan PID, jinekolojik problemlerden dolayı en sık hastaneye yatış nedenidir(4). PID ve TOA'nin erken dönemde tanısının konularak tedavi altına alınması, kronik pelvik ağrı, ektopik gebelik ve infertilite gibi ciddi sekelleri önemli oranda azalmaktadır(5).

Endometriozis ise, endometrial gland ve stromanın uterus kavite dışında ektopik olarak bulunması olarak tanımlanır. Endometriozis reproduktif dönemdeki kadınların yaklaşık olarak %7'sinde görülen yaygın bir hastalıktır(6). En yaygın yerleşim yeri overlerdir ve overlerde meydana getirdiği kistik oluşumlar endometrioma adını alır. Bu kistler, reproduktif dönemin herhangi bir zamanında rüptüre olabilir. Rüptür sonrası batin içerisine yayılan çikolata benzeri sıvı kimyasal peritonite yol açar ve değişik derecelerde akut pelvik veya abdominal ağrıya neden olur. Bunun sonucunda hastada inflamasyona ait semptom ve işaretler olan ateş, lökositoz ve C-reaktif protein yüksekliği gibi bulgular görülür(7).

Bu bağlamda, akut batin nedeni ile kliniğimize gelen virgin hastamızda rüptüre endometriomaya sekonder olarak gelişen tubo-ovarian apse olgusundaki teşhis, ayırıcı tanı ve tedavi yaklaşımımızı paylaşmayı, çok nadir olarak görülen bu durumun literatür araştırmasını yaparak tartışmayı ve böyle vakalarda hızlı şekilde ayırıcı tanıya gidilerek tedavi yapılmasının önemini vurgulamayı amaçladık.

Olgu

34 yaşında bir hasta şiddetli karın ve kasık ağrısı şikayetiyle acil polikliniğimize başvurdu. Hasta, 1 ay önce dış merkezde endometrioma kist rüptürü tanısıyla yatırılarak takip edilmiş ve devam eden süreçte günde 1 defa oral Dienogest (Visanne 2 mg 28 tablet)



Resim 1: Sağ overde yaklaşık 6 cm çapındaki endometrioma kisti, rüptüre kist içeriği ve sağ hidrotuba görünümü (Yıldız: Uterus, Siyah ok: Sağ endometrioma kisti, Beyaz ok: Sağ hidrotuba)

kullanmıştı. Hiç seksüel ilişki yaşamadığını ifade eden hastanın, alkol ve sigara kullanmadığı öğrenildi.

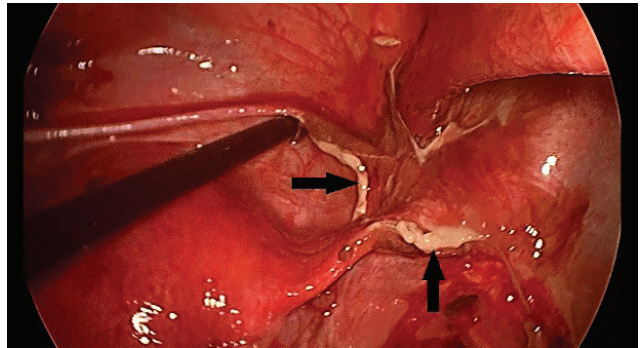
Genel durumu hafif bozulmuş ancak şuuru açık ve koopere olan hastanın, tansiyon arteriyel 100/60 mmHg, ateş 38,7 °C, nabız dakika sayısı 102 idi. Yapılan batin muayenesinde alt abdominal bölgede bilateral defans ve rebound pozitifliği.

Hasta virgin olduğu için jinekolojik muayene yapılmadı ve pelvik muayene ile değerlendirildi. Pelvik ultrasonografide; Uterus ve sol over normal boyut ve görünümde izlenirken sağ overde 54x47mm boyutlarında düzensiz sınırlı, heterojen ve hipoekoik yapıda kist ile beraber sağ paraovarian ve douglas yerleşimli minimal sıvı koleksiyonu görüntülendi.

Laboratuvar tetkikleri; Hemoglobin 14,4d/dL, Hematokrit 41%, Trombosit 213000/mm³, Lökosit 13020/mm³, Nötrofil 77,9%, Nötrofil mutlak sayısı 10140/mm³ olarak geldi. Hastanın kalp, akciğer, karaciğer ve böbrek fonksiyonları normaldi. Ayrıca, CRP düzeyi, elektrolitler ve koagülasyon testleri normal sınırlardaydı. Yapılan B-hCG testinin sonucu negatif geldi.

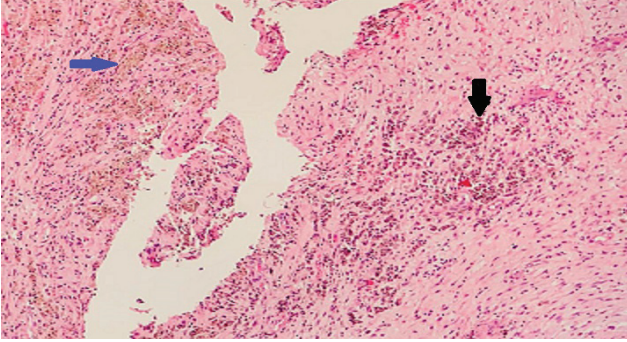
Hasta, endometrioma kist rüptürü ve TOA ön tanısıyla servise yatırılarak IV sıvı replasmanı ve antibiyotik tedavisi (Cefazol 1 gr flk 2x1) başlandı. Tedaviye rağmen ateşi düşmeyen ve ağrıları hafiflemeyen hastaya yatışından 16 saat sonra laparoskopi yapıldı.

Operasyonda uterus ve sol over normal, sol tuba ise hidropik izlendi. Sağ overde apse formasyonu gösteren 6 cm çapında rüptüre endometrioma kisti izlendi. (Resim-1) Ayrıca periton üzerinde PID'den kaynaklanan lokalize beyaz plaklar halinde inflamatuvar reaksiyon alanları izlendi(Resim-2). Batin içerisindeki yaygın yapışıklıklara adezyolizis yapıldıktan sonra sağ overdeki endometrioma kisti ve apse içeriği dre-



Resim 2: Pelvik enfeksiyona sekonder gelişen inflamatuvar peritoneal reaksiyonlar (Siyah okların gösterdiği lokalize beyaz alanlar)

ne edilerek kapsülüyle birlikte çıkarıldı. Batın içerisi kanama kontrolü sonrası serum fizyolojik ile yıkandı. Postoperatif antibiyotik tedavisi devam eden hastanın şikayetleri düzeldi ve lökosit $9100/mm^3$ seviyesine düştü. Postoperatif 2.gününde hasta taburcu edildi. Hastanın patoloji sonucu, endometrioma kisti ile birlikte gösteren aktif enfeksiyon olarak geldi(Resim-3).



Resim 3: Epiteli dökülmüş kist lümen kesitinin histolojik değerlendirmesine ait görüntü (Mavi ok: hemosiderin yüklü histiositleri, Siyah ok: aktif inflamasyonu göstermektedir)

Tartışma

Kadınlarda akut batın tablosuna yol açan çok sayıda etyolojik neden vardır. Daha hızlı ayırıcı tanıya gitmek için akut batın olgularını, jinekolojik ve non-jinekolojik olarak gruplandırmak, tedavi sürecinde zaman kaybetmemek için ciddi avantaj sağlayacaktır.

Murao ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, jinekolojik orjinli akut batın nedenleri arasında PID oranını %34,5 olarak bulurken, ektopik gebeliği %30,8 , ovarian hemorajiyi %20,7 , adneksiyal torsiyonu %9,3 ve endometrioma kist rüptürünü %4,6 oranında bulmuşlardır. Hem TOA hem de rüptüre endometrioma kistinin genellikle akut başlangıçlı pelvik ağrı, ateş ve lökositoz bulguları gösterdiğini belirtmişlerdir(8). Diğer yandan Rapkin ve arkadaşları, adneksiyal torsiyon ve ovarian hemorajide ateş ile birlikte lökositozun nadir görüldüğünü bildirmişlerdir(9).

Suzuki ve arkadaşları, hem TOA hem de endometrioma kist rüptürünün güçlü peritoneal yapışıklıklara yol açtığını bildirmişler ve bu durumu, her iki hastalıktada yapışıklıklara neden olan fizyo-patolojik mekanizmaların benzer olması ile açıklamışlardır(10).

Kubota ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, endometrioma varlığının TOA gelişimi için risk oluşturduğunu ileri sürmüşlerdir. Bu çalışmaya göre TOA insidansı, endometrioma kisti olan hastalarda %2,3 , olmayan hastalarda ise %0,2 olarak bulunmuştur(11).

Bizim olgumuzda da benzer şekilde endometrioma kist rüptürüne sekonder olarak TOA geliştiğini düşünmekteyiz. Endometrioma kistinin enfekte olduktan sonra TOA'ye yol açarak akut batına neden olabileceğini Lin ve arkadaşları yayınladıkları bir çalışmada bildirmişlerdir(12). Benzer şekilde 2015 yılında Shenichii ve arkadaşlarının bildirdiği bir olgu sunumunda da endometrioma ve TOA arasındaki ilişkiye vurgu yapılmıştır(13). Bu bağlamda Mei-Jou Chen ve arkadaşları yaptıkları bir çalışma ile, endometrioma kistinin TOA'ye yatkınlığı artırdığını açıklamak üç farklı teori ileri sürmüşlerdir. Birinci teori, endometriozisli kadınların pelvis boşluğunda lokal immünitesinin bozulmuş olması nedeniyle enfeksiyonlara yatkınlık artmaktadır. İkinci teori, sağlıklı over epitelinin aksine endometrioma kist duvarı daha zayıftır ve bu durum bakteriyel invazyonu kolaylaştırmaktadır. Son olarak, endometrioma kistinin kanlı içeriği kültür ortamı gibi davranarak enfeksiyonun yayılması için uygun bir zemin hazırlamaktadır(14).

Konuyla ilgili Elizur ve arkadaşları, PID ve TOA nedeniyle hastaneye yatırılan 148 kadın hastada yaptıkları retrospektif bir çalışmada, yatan hastaları endometriozisli olan ve olmayan olarak 2 gruba ayırmışlardır. Sonuç olarak endometriozis ile birlikte görülen PID olgularının daha ağır klinik bulgulara sahip olduğu ve antibiyotik tedavisine daha dirençli oldukları tespit edilmiştir(15).

Claire ve arkadaşları tarafından yapılan farklı bir çalışmada, endometrioma kisti olan ve yardımcı üreme teknolojiler uygulanan kadınlarda, sporadik olarak endometriozis hastalığı bulunanlara göre TOA insidansının daha yüksek olduğu ortaya çıkmış ve IV antibiyotik tedavisi ile birlikte erken dönemde cerrahi drenaj yapılmasının en iyi tedavi yöntemi olduğunu vurgulamışlardır(16).

Bahsettiğimiz tüm bu araştırmalar PID, TOA ve endometriozis arasındaki ilişkiyi araştırmaya, etyolojik faktörleri değerlendirmeye, erken tanı ve tedavinin önemine yönelik olarak yapıldığı için literatüre önemli katkılar sunmuştur. Ancak 2017 yılında Hyun-Wong ve arkadaşları, virjin kadınlarda görülen PID ve TOA'yi yaptıkları bir araştırma ile analiz etmişlerdir. Araştırmanın sonucunda, virjin kadınlarda PID ve TOA'nin nadir görüldüğünü ancak cinsel ilişki öyküsü olmasa bile abdominal ağrı şikayeti ile gelen tüm kadınların ayırıcı tanısında düşünülmesi gerektiğini ifade etmişlerdir(17). Goodwin ve arkadaşlarının yayınladığı bir olgu sunumunda ise, adolesan dönemde akut batın tablosu nedeniyle acil laparotomi yapılan bir hastada intraoperatif olarak ince bağırsak perforasyonuna sekonder TOA tespit ettiklerini bildirmişler-

dir. Bu olguda TOA etyolojisinde, perforasyon sonrası *Escherichia Coli* kontaminasyonunun olduğu ileri sürülmüştür(18). Diğer yandan Hartmann ve arkadaşları 2 tane virjin adolesan TOA olgusunu sundukları bir makalede, ilk olgunun etyolojisinde crohn hastalığına bağlı hematojen yayılımı, ikincisinde ise obezite ve kötü genital hijyene bağlı asendan yayılımı sorumlu tutmuşlardır(19).

Literatürde yayınlanmış çalışmalara ve olgu sunumlarına baktığımızda cinsel ilişki yaşamış kadınlarda akut batin etyolojisinde, TOA ve endometriozis birlikteliğini görmemiz bizlere şaşırtıcı bir durum olarak gelmektedir. Ancak, virjin bir kadında böyle bir birlikteliğin görülmesi dikkat çeken bir durumdur. Yaptığımız literatürde taramasında bildirilmiş benzer bir olgu bulunmamaktadır.

Virjin kadınlarda özellikle TOA için, inflamatuvar bağırsak hastalıkları (Crohn gibi), kötü genital hijyen, obezite, tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonları, perforo apandisit, bağırsak perforasyonu ve genital sistem maligniteleri gibi etyolojik nedenlerden bahsedilmiştir. Bizim olgumuzu diğerlerinden farklı kılan, virjin bir kadında TOA etyolojisinde rüptüre endometrioma kistin bulunması olmuştur.

Sonuç

Tubo-ovarian apse, pelvik inflamatuvar hastalığı olan kadınlarda yaygın görülen bir komplikasyondur. Ancak adolesan ve virjin kadınlarda da nadiren görülebilir. Endometriozis veya endometrioma kisti olan kadınlar, batin içi enfeksiyon ve tubo-ovarian apse gelişimine daha fazla meyillidirler. Ayrıca apse gelişimi endometrioma kistinin ciddi ve şiddetli bir komplikasyondur. Virjin kadınlarda, akut batin ayırıcı tanısında TOA kesinlikle unutulmamalıdır. Böyle olgularda sepsis çok ve mortalite riski arttığı için, hızlı bir şekilde tanı konarak hospitalize edilmeli ve IV antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Klinik, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri apse varlığını gösteriyorsa, kesin tedavi için zaman kaybetmeden cerrahi drenaj yapılmalıdır.

Kaynaklar

1. Dewitt J, Reining A, Allsworth JE, et al: Tuboovarian abscesses: is size associated with duration of hospitalization and complications? *Obstet Gynecol Int* 2010; 2010: 847041
2. K.A. Hartmann MD, S.J. Lerand MD, MPH and M.S. Jay MD. Tubo-ovarian Abscess in Virginal Adolescents: Exposure of the Underlying Etiology. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology* 2009; 22: 13-16
3. Lareau SM, Beigi RH: Pelvic inflammatory disease and tubo-ovarian abscess. *Infect Dis Clin North Am* 2008; 22: 693
4. Mollen CJ, Pletcher JR, Bellah RD, et al: Prevalence of tubo-ovarian abscess in adolescents diagnosed with pelvic inflammatory disease in a pediatric emergency department. *Pediatr*

- Emerg Care 2006; 22: 621
5. Rein DB, Kassler WJ, Irwin KL, et al: Direct medical cost of pelvic inflammatory disease and its sequelae: decreasing, but still substantial. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 397
6. D'Hooghe T.M., and Hill J.A.: Endometriosis. In Berek , and Novak's (eds): *Gynecology*, 14th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006. pp. 1137-1184
7. Dean T.: Abdominal emergencies from spontaneous rupture of endometrial cysts. *Lancet* 1951; 1: pp. 1380-1383
8. Murao H., Miura K., Ohata N., Kinjo K., Nakamoto S., and Hashiguchi M.: A clinical study of 70 cases of ruptured ovarian endometrial cysts. *Acta Obstet Gynaecol Jpn* 2001; 53: pp. 1850-1853
9. Rapkin A.J., and Howe C.N.: Pelvic pain and dysmenorrhea. In Berek , and Novak's (eds): *Gynecology*, 14th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006. pp. 505-540
10. Shigeru Suzuki, Mayumi Yasumoto, Reiko Matsumoto and Akihiko Andoh. MR findings of ruptured endometrial cyst: Comparison with tubo-ovarian abscess. *European Journal of Radiology*, 2012; 81: pp. 3631-37
11. Kubota T., Ishi K., and Takeuchi H.: A study of tubo-ovarian and ovarian abscesses, with a focus on cases with endometrioma. *J Obstet Gynaecol Res* 1997; 23: pp. 421-426
12. Lin Y.H., Hwang J.L., Seow K.M., et al: Tubo-ovarian abscess with septic shock in a case of endometrioma following diagnostic hysteroscopy. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2010; 49: pp. 359-360
13. Shinichi Togami MD, PhD, Hiroaki Kobayashi MD, PhD, Maki Haruyama MD, Yuji Orita MD, Masaki Kamio MD, PhD and Tsutomu Douchi MD, PhD. A Very Rare Case of Endometriosis Presenting With Massive Hemoperitoneum. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, The, 2015; 22: pp.691-93
14. Chen MJ, Yang JH, Ho HN, et al: Increased occurrence of tubo-ovarian abscesses in women with stage III and IV endometriosis. *Fertil Steril* 2004; 82: 498-499
15. Elizur SE, Lebovitz O, Weintraub AY, et al. Pelvic inflammatory disease in women with endometriosis is more severe than in those without. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2014;54:162-5.
16. Claire Villette, Antoine Bourret, Pietro Santulli, Vanessa Gayet, Charles Chapron and Dominique de Ziegler. Risks of tubo-ovarian abscess in cases of endometrioma and assisted reproductive technologies are both under- and overreported. *Fertility and Sterility*, 2016; 106: pp 410-15
17. Hyun-Woong Cho , Yu-Jin Koo , Kyung-Jin Min , Jin-Hwa Hong and Jae-Kwan Lee. Pelvic Inflammatory Disease in Virginal Women With Tubo-ovarian Abscess: A Single-Center Experience and Literature Review. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*, 2017; 30: pp. 203-08
18. K. Goodwin , N. Fleming and T. Dumont . Tubo-ovarian Abscess in Virginal Adolescent Females: A Case Report and Review of the Literature. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*, 2013; 26: pp. 99-102
19. K.A. Hartmann , S.J. Lerand , MPH and M.S. Jay . Tubo-ovarian Abscess in Virginal Adolescents: Exposure of the Underlying Etiology. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*, 2009; 22: pp. 13-16

PRENATAL TARAMA TESTLERİ VE HÜCRE DEN BAĞIMSIZ FETAL DNA

PRENATAL SCREENING TESTS AND CELL FREE FETAL DNA

Fevziye Burcu ŞİRİN¹

¹ Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı, Çünür, Isparta, Türkiye

Cite this article as: Şirin FB. Prenatal Screening Tests and Cell Free Fetal DNA. Med J SDU 2020; 27(2): 254-260.

Öz

Kromozomal anomaliler tüm gebeliklerin % 0,4'ünü etkilemektedir. Bunun % 50'sini Trizomi 21 oluştururken, % 15'ini Trizomi 18, % 5'ini Trizomi 13 oluşturmaktadır. Prenatal tarama testlerinin temel kullanım amacı gebeliğin erken haftalarında kromozomal anöplöidi açısından yüksek risk taşıyan gebelerin tesbit edilmesi ve her gebenin mevcut riskleri ve tercihleri göz önünde bulundurularak bilgilendirilmesidir. Son yıllarda prenatal tarama testleri geleneksel prenatal tarama testleri ve hücreden bağımsız fetal DNA (cffDNA, fetal DNA, NIPT) testi olarak ikiye ayrılmaktadır. Maternal kandan biyobelirteçlerin ölçülüp ultrasonografik bulgularla kombine edildiği geleneksel prenatal tarama testleri halen birinci tercih olarak önerilmektedir. cffDNA ile gebeliğin 10. haftasından itibaren maternal kanda yeni nesil sekanslama teknikleri kullanılarak fetal DNA fragmanları analiz edilmektedir. cffDNA testinin hangi popülasyona önerileceği, klinik kullanımda faydası, maliyet etkinliği, limitasyonları ve avantajları güncel olarak tartışılan konulardır.

Anahtar Kelimeler: Prenatal tarama testleri, fetal DNA, cffDNA

Abstract

Chromosomal abnormalities effect 0.4 % of pregnancies. 50 % of these abnormalities are Trisomy 21, 15% Trisomy 18, 5% Trisomy 13 respectively. The

major purpose of using prenatal screening tests is; to determine the pregnant women at high risk for chromosomal aneuploidy at early gestational weeks and to give information about the risks associated with each pregnant woman. In recent years, prenatal screening tests are divided into two as traditional prenatal screening tests and cell free fetal DNA (cffDNA, fetal DNA, NIPT). The traditional prenatal screening tests which use certain maternal serum biomarkers that is combined with ultrasonographic findings are used as first line screening test. From the beginning of 10th week of pregnancy, fetal DNA fragments in maternal blood are analyzed using new generation sequencing techniques. In which population fetal DNA would be recommended, its usefulness in clinical use, and its cost effectivity, limitations and advantages are still controversial.

Keywords: Prenatal screening test, fetal DNA, cffDNA

Giriş

Tarama testleri sağlıklı görünen toplumda belirli bir hastalık için riske sahip bireyleri belirlemek amacıyla yapılır. Tarama testi sonucunun pozitif olması durumunda bireyin yönlendirilebileceği bir tanı testi olmalı ve hastalığı erken tesbit etmenin kişiye faydası olmalıdır. Bir tarama testinin ucuz ve kolay uygulanabilir olması geniş kitleleri tarama imkanı sağlar (1,2). Gebelik döneminde de aynı ilkeler doğrultusunda prenatal tarama testleri sıklıkla kullanılmaktadır

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

Müracaat tarihi/Application Date: 16.08.2019 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 25.10.2019

Available online at <http://dergipark.gov.tr/sdutfd>

Makaleye <http://dergipark.gov.tr/sdutfd> web sayfasından ulaşılabilir.

Kromozomal anomaliler tüm gebeliklerin % 0,4'ünü etkilemektedir. Bunun % 50'sini Trizomi 21 (Down sendromu) oluştururken, % 15'ini Trizomi 18 (Edward's sendromu), % 5'ini Trizomi 13 (Patau sendromu) oluşturmaktadır (3). Down sendromu toplumda en sık görülen kromozomal anomali olup (1:500 gebelikte, 1:740 canlı doğumda) en önemli mental retardasyon nedenidir. Diğer trizomilere göre canlı doğum ihtimali (Trizomi 18; 1:2000 gebelikte-1:6600 canlı doğumda, Trizomi 13; 1:5000 gebelikte-1:12000 canlı doğumda) ve yaşam beklentisi yüksek olması nedeniyle Down sendromu prenatal tarama testlerinin odağındadır (4,5). Trizomi dışında seks kromozom anomali, anöplöidi olmayan (poliploidi, delesyon, duplikasyon vb) kromozom anomalileri de görülebilmektedir (6).

Maternal yaş artışı ile (özellikle 35 yaş sonrası) trizomi 21 riskinin arttığı bilinmektedir. Yaklaşık otuz yıl öncesine kadar 35 yaş ve üzerindeki gebelik prevalansı yaklaşık % 5 iken, günümüzde % 15'in üzerindedir (7). Amerikan Jinekoloji ve Obstetrik Derneği (The American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG) ve Maternal-Fetal Tıp Derneği (The Society for Maternal-Fetal Medicine, SMFM)'nin 2015 yılında ortak yayınladığı 640 sayılı Komite Görüşü'nde 'Maternal yaşa bakılmaksızın tüm gebelere tarama testi ve tanılabilir test seçenekleri (test yapmama seçeneği de dahil olmak üzere) sunulmalı, kısıtlılıkları ve faydaları anlatılmalı' olarak vurgulanmıştır (8). Prenatal tarama testlerinin kullanma amacı; erken gebelik haftalarında kromozomal anöplöidi açısından yüksek risk taşıyan gebelerin tesbit edilmesidir. Her gebeye kendine ait riskleriyle birlikte kişisel tercihleri göz önünde bulundurularak bilgi verilmesi gebenin gebelik sürecindeki yol haritasının erken dönemde belirlenmesini sağlar.

Prenatal Tarama Testlerinin Gelişim Süreci

Prenatal tarama testlerinin kullanımı 1970'lerde maternal kanda alfa fetoprotein (AFP) düzeyinin yüksekliğinin nöral tüp defekti ile ilişkilendirilmesiyle başlamıştır (9). Maternal serumda düşük AFP (9) yüksek insan koryonik gonadotropin (hCG) (10) ve düşük ankonjuge östriol (uE3) (11) düzeyleri Down sendromu ile ilişkilendirilmiştir ve 1980'lerde ikinci trimester testi olan üçlü test kullanıma girmiştir (12). 1990'larda ise maternal serumda ölçülen gebelikle ilişkili plazma protein A (pregnancy-associated plasma protein A/PAPP-A) ve serbest beta hCG düzeyleri ile birlikte ultrasonografik bir belirteç olan fetal ense kalınlığının (NT) Down Sendromu ile ilişkilendirilmesi birinci trimester kombine testin kullanıma girmesini sağlamıştır (13). Üçlü test parametrelerine maternal serum dimerik inhibin A düzeyi de eklenerek dördümlü test (14) tanımlanmıştır. Diğer yandan 1997 yılında maternal plazmada fetal DNA varlığı saptanmış (15) ve sonrasında 2011 yılın-

dan itibaren fetal DNA testi (NIPT: non invazif prenatal tarama) klinik kullanıma geçmiştir (16, 17).

Günümüzde Prenatal Tarama Test Seçenekleri

Son dönemde çıkan yayınlarda birinci ve ikinci trimester testlerine 'geleneksel'/ 'konvansiyonel' testler denilmektedir. Bu tanım hücre dışı fetal DNA (cell free fetal DNA:cffDNA) ile yapılan tarama testi ile alışılagelmiş prenatal tarama testlerini ayırt etmek için kullanılmaktadır. Geleneksel testler ile maternal kandan hormon düzeyi ölçülürken, diğerinde DNA fragmanları tesbit edilerek genetik analiz yapılmaktadır (8).

Geleneksel Prenatal Tarama Testleri

-Birinci trimester tarama (kombine) testi (NT+hCG+PAPP-A)

-İkinci trimester tarama testi (üçlü-dördümlü test) (AFP+hCG+uE3±Inhibin A)

Geleneksel prenatal tarama testlerinin saptama oranlarına bakıldığında sırasıyla üçlü test % 69, dördümlü test % 81, kombine test % 85 iken, kombine test ve dördümlü testin tek raporda birleştirildiği entegre testin DS saptama oranı % 96'yı bulmaktadır (% 5'lik yanlış pozitiflikle). Amaç, çoklu belirteçlerin kullanımı ile saptama oranını artırırken, yanlış pozitiflik oranını düşürmek ve tanı amaçlı girişimsel işlemi azaltmaktır. Bununla birlikte en yüksek saptama oranı % 99 ile hücre dışı fetal DNA ile yapılan prenatal taramaya aittir (18). Ancak obstetrisyenler tarafından geleneksel tarama metodlarının uygulanması halen birincil seçenek olarak yer almaktadır (8). Günümüzde prenatal taramada kullanılmak üzere yeni biyokimyasal belirteçler tanımlamak için araştırmalar devam etmektedir. Birinci trimester serum parametreleri arasına AFP ve PIGF (plasental growth faktör) eklenmesi önerilmektedir (19,20).

Birinci Trimester Tarama Testi- Kombine Test (Serum Belirteçleri + NT)

Maternal serum Total/Serbest hCG, PAPP-A düzeylerine ultrasonografi ile ölçümü yapılan fetal ense kalınlığı (NT) değeri dahil edilerek risk hesaplaması yapılır. Bu testin 11+1 - 13+6 hafta aralığında uygulanması nedeniyle gebeliğin erken döneminde fetüs hakkında bilgi edinilmesi en önemli avantajıdır.

NT ölçümü CRL (baş-popo mesafesi) değerinin 38/45-80 mm olduğu 11+1 -13+6 hafta arasında ölçülür ve 2.5 mm'den küçük olması normal olarak değerlendirilir. İlk olarak Nicolaidis tarafından yüksek NT değeri anöplöidi ile ilişkilendirilmiştir ve tek başına NT ölçümünün Down Sendromu saptama oranının % 5'lik yanlış pozitiflikle % 70 olduğu belirtilmiştir (21). NT değeri anöplöidi olmadan konjenital kalp defekti, diyafram hernisi, abdominal duvar defekti gibi konje-

nital fetal defektlerde ve diğer kromozomal anomalilerde de artabilmektedir (22). NT ölçümünde görünümünün midsagittal olması zorunlu olup; deneyimli, NT ölçümü sertifikalı uzman tarafından ultrasonografik ölçüm yapılmalıdır. NT ölçümü sertifikasyonu veren organizasyonlar 'Fetal Medicine Foundation ve Nuchal Translucency Quality Review Programı'dır (23). Fetal Medicine Foundation (FMF) aynı zamanda birinci trimester tarama testi sertifikasyon programına sahip olup, bu program şu an için sadece AutoDELFIA (PerkinElmer) ve BRAHMS Kryptor (Thermo Scientific) cihazlarında çalışılan serum belirteçlerini (serbest β -hCG + PAPP-A) kabul etmektedir. Adı geçen cihazlarda serum belirteçleri için; üç seviye iç kalite kontrol beraberinde dış kalite kontrol (UKNEQAS dış kalite programına en az 6 aylık üyelik olması) sonuçlarının var olmasını ve ultrasonografi yapan kişinin NT sertifikasyonunun varyasyon katsayısının % 10'u geçmesini istemektedir (24).

Son yıllarda klinisyenler tarafından uygun haftada başvuran gebelere birinci trimester prenatal tarama testi yapılması tercih edilmektedir. Birinci trimesterde yapılan ultrasonografi ile erken dönemde yapısal anomalilerin tesbit edilebilirken ek olarak olası gebelik komplikasyonları (preeklampsi, gelişme geriliği vb) hakkında erken bilgi edinilebilir (25).

Birinci Trimester Taramada Serbest Ya da Total Beta hCG'nin Kullanımı

Serbest beta hCG'nin erken haftada kullanımının daha ayırt edici olduğu ifade edilmiş olsa da Klinik Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI) Maternal Serum Tarama ile ilgili yayınladığı güncel standart I/LA25-A2; serbest ya da total hCG'nin birbirinin yerine kullanılabileceğini belirtmektedir (23). Serbest beta hCG Avrupa ülkelerinde sıklıkla kullanılırken, total beta hCG ise Amerika'da daha sıklıkla kullanılmaktadır. Bu durum daha çok patent kaynaklı bir problem

gibi görünmektedir. Bununla birlikte alanda çıkan ilk yayınların serbest beta hCG ile olması, bu nedenle daha çok veri birikmesi ve sertifikasyon programlarında serbest beta hCG'nin yer alması da serbest beta hCG'nin kullanımını daha yaygın kılmıştır.

İkinci Trimester Tarama Testi

Gebeliğin 15.-22. haftaları arasında uygulanmaktadır. 16-18 hafta aralığında yapılması idealdir. Trizomi 21 ve Trizomi 18'in yanı sıra nöral tüp defekti için risk hesabı yapılabilmesi bu testin avantajıdır. Üçlü testin (AFP+hCG+uE3) Down sendromu saptama oranı % 69 iken, dördü testin (AFP+hCG+uE3+inhibin A) % 81'dir (18).

Down sendromu saptanan gebeliklerde AFP ve östriol değerleri % 25-30 azalırken (~0.7 MoM), inhibin A ve hCG değerleri yaklaşık 2 kat (~2 MoM) artmaktadır. Trizomi 18 varlığında ise AFP-hCG-Östriol'ün üçü de düşük değerlerde (~<0,5 MoM) gözlenmiştir (23). İzole düşük östriol seviyeleri ile birlikte olduğu gösterilen Smith Lemli Opitz sendromu (SLOS) bazı risk hesaplama programlarında mevcuttur ve istenildiği takdirde raporlanabilmektedir.

İkinci trimester testi yapılmayan gebe nöral tüp defekti açısından 16-18. haftada maternal serum AFP ölçümü ve / veya 18-22. haftada detaylı ultrasonografi ile incelenmelidir (23). Gebeliğin 17. haftasında maternal serum AFP MoM değeri 2.5 iken open spida bifida saptama oranı % 86 (yanlış pozitiflik oranı % 0.3) 'dir (26).

Birinci Trimester ve İkinci Trimester Tarama Testinde Risk Hesaplaması

Risk hesaplaması yapılırken ticari yazılım programları kullanılır. Tablo 1'de tıbbi cihaz, test parametreleri, risk hesaplama programı seçenekleri özetlenmiştir.

Tablo 1

Geleneksel tarama testleri için tıbbi cihaz, risk analiz programı, serbest/ total hCG kullanımı durumu ve analiz yöntemi

CİHAZ MARKASI	PROGRAM	1.TRİMESTER	2.TRİMESTER	YÖNTEM
Siemens (Immolute)	Prisca	serbest β hCG	Mevcut	Kemilüminesans
Beckman-Coulter	Benetech-PRA	total β hCG	Mevcut	Kemilüminesans
Roche Diagnostics	SsdwLab	serbest β hCG	Yok	Elektrokemilüminesans (ECLIA)
Thermo Scientific (BRAHMS Kryptor)	BRAHMS Fast Screen pre I plus	serbest β hCG	Mevcut	Floresans immunoasay
Perkin Elmer (AutoDELFIA)	LifeCycle	serbest β hCG	Mevcut (serbest β hCG)	Floresans immunoasay

Risk hesaplama programlarında bazal risk olarak maternal yaşa bağlı risk kullanılır. Olabilirlik oranı (LR; likelihood ratio) ile hastaya spesifik risk hesabı yapılır. 'Anne yaşına bağlı risk x LR' formülü kullanılır. Olabilirlik oranı bir popülasyonda taranan bireylerde saptama oranının yanlış pozitif oranına bölünmesi ile bulunur (LR=saptama oranı /yanlış pozitiflik oranı). Bu hesaplama ile pozitif sonuca sahip olanların hastalığa sahip olma ihtimalinin tarama yapılmayanlara göre kaç kat daha fazla olduğu tahmin edilmiş olur (23).

MoM (multiples of median, median katları): Bir testin gebelik haftasına göre medyandan sapma miktarıdır. MoM değerleri belirteçlerin gebelik haftasına göre normalizasyonu için kullanılır (MoM = ölçülen analit değeri / gebelik haftasına ait median değeri). Her laboratuvarın kullandığı belirteçlerin gebelik haftalarına göre kendi MoM değerlerini hesaplaması ve belirli aralıklarla sapmaları takip edip güncellemesi önerilmektedir. Ancak gebelik haftalarının MoM değerlerini hesaplama için her gebelik haftasında en az 200 veri olmalı ve yılda en az bir kere bu değerlendirme yapılmalı, periyodik olarak takip edilmelidir. Eski ve yeni MoM değerleri arasındaki sapma % 10'u geçmemelidir (23).

İrk, etnik köken, vücut ağırlığı artışı (yüksek kan volümünde dilüsyon nedeni), ikiz gebelik (belirteç miktarlarında 2 kat artış nedeni hesaplanan risk psödorisk olarak belirtilir), in vitro fertilizasyon yöntemi ile oluşan gebelik (serbest β hCG \uparrow PAPP-A \downarrow , uE3 \downarrow , hCG \uparrow), sigara içimi (uE3, PAPP-A ve free β hCG \downarrow , AFP \uparrow), Tip 1 Diyabet (AFP % 20 \downarrow) MoM hesabını etkiler. MoM hesabını etkileyen bu faktörler raporda düzeltme yapılan faktörler olarak yer alır (23).

Birinci trimester risk hesaplamasına eklenebilecek ultrasonografi belirteçleri; nazal kemik yokluğu, triküspid kapak yetmezliği, ductus venosus ters akımı, uzun kemiklerin (humerus/femur) kısalığı iken, yeni serum belirteçleri PIGF ve AFP'dir. Böylelikle genişletilmiş geleneksel tarama testi ile düşük yanlış pozitiflik oranı ile oldukça yüksek saptama oranları yakalanabilir. Ek olarak preeklampsi gelişimi için riske sahip gebelikler erken tespit edilebilir (27).

CLSI I/LA25-A2'ye göre maternal serumda ölçülen analitlerin birimleri, MoM değerleri, düzeltilmiş MoM değerleri, kullanılan düzeltme faktörleri ve kullanılan kesme değeri (cut off) laboratuvarından çıkan raporda belirtilmeli ve rapor belirlenen kesme değerine göre düzenlenmeli olarak belirtilmiştir. Bu kılavuza göre Down sendromu için sınır değer kombine test ve üçlü/dörtlü testte 1:250, entegre testte 1:150 iken Trizomi 18 için sınır değer 1:100 kullanımı önerilmektedir.

(23). Fakat klinik kullanımda özellikle birinci trimester tarama testi risk değerlendirilmesinde kesme değeri (cut-off) kullanılmama eğilimi öne çıkmaktadır. Örneğin, 1:250 kesme değeri kullanıldığında 1/240 değerinin riskli olarak ele alınırken, pratikte fazla bir risk azalması içermeyecek olan 1/400 riskinin normal ele alınması gibi sakıncaları mevcut olabilir.

Birinci ve ikinci trimester tarama testlerinin kombinasyonları 'entegre', 'ardışık basamaklı' ve 'ardışık koşullu' olarak adlandırılmaktadır. Entegre test; birinci trimester ve ikinci trimester tarama testlerinin uygun haftada uygulanıp tek bir rapor halinde Down sendromu riskinin verildiği formattır. Bu yöntem ile yanlış pozitiflik oranı % 2-5 iken DS saptama oranı % 90-96'ya yükselmektedir. Fakat teste birinci trimesterde başlanıp sonucun ikinci trimesterde verilmesi nedeniyle sonuç bekleme süresi uzundur. Tarama sonucu pozitif bulunan gebelerde birinci trimesterdeki prenatal tanı seçeneklerinin kullanılamayacak olması yöntemin en önemli kısıtlılığıdır ve pratikte kullanılmamaktadır (18). Ardışık basamaklı olanda birinci trimester tarama testinde risk pozitif ise sonuç rapor edilip hasta girişimsel tanı testine yönlendirilir. Risk yok ise ikinci trimester tarama testi haftasında yapıp sonuç tek rapor olarak verilir. Ardışık koşulluda ise birinci trimester tarama testi yapıp sonuçlar, 'yüksek risk', 'orta risk', 'düşük risk' şeklinde üç gruba ayrılır. Yüksek risk grubu doğrudan girişimsel tanı testine ve orta risk grubu ikinci trimester tarama testine yönlendirilirken, düşük risk grubuna başka test yapılması önerilmez. Ardışık tarama yöntemiyle saptama oranı % 88-94' tür (% 5 yanlış pozitiflik) (18).

Maternal Kanda Hücre Dışı Fetal DNA (cffDNA) İle Prenatal Tarama (Non-İnvazif Prenatal Test-NIPT)

Lo ve ark.'nın 1997'de (15) gebe kadınların plazmasında cfDNA'nın bir kısmının fetal orijinli olduğunu tesbit etmesinin ardından yapılan çok sayıda çalışma neticesinde NIPT 2011'den itibaren klinik kullanıma girmiştir. Bu test 9-10 haftadan itibaren doğuma kadar süreyle yapılabilmektedir (16, 28, 29). Trizomi 21, Trizomi 18, Trizomi 13 ve seks kromozom anöplöidilerin taramasında kullanılmaktadır. Ayrıca fetal cinsiyet belirlemenin önem arz ettiği hastalıklarda (konjenital adrenal hiperplazide erken cinsiyet belirleme ile virilizasyon önleme tedavisi başlanması gibi), Rh grup belirleme (Rh- anne ve Rh+ fetus durumu) ve preeklampsinin erken tanısında da kullanılabilir (30-33). Mikrodelesyonlarla ilgili çok sayıda çalışma olmasına rağmen henüz klinik validasyon yapılamamıştır (8,34). 2015'te yayınlanan komite görüşünde ikiz gebeliklere NIPT testi önerilmez iken (8) yeni yapılan çalışmalar ikiz gebeliklerde de kullanılabileceği

yönünde görüş bildirilmektedir (35).

Gebe bir kadında maternal dolaşımdaki cfDNA maternal ve plasental kaynaklıdır. Maternal cfDNA kaynağı annenin hematopoetik hücreleridir ve daha büyük baz çiftine sahiptir. Plasental kaynaklı cffDNA ise gebeliğin 7. haftasından itibaren (döllenme sonrası 18. gün) plasentanın apoptotik trofoblastlarından anne kanına salınmaya başlayıp, salınımı gebeliğin sonuna kadar devam eder. 10. haftadan itibaren anne kanındaki fetal fraksiyon % 10-15 oranındadır ve 20. haftadan doğuma kadar haftada % 1 artış ile gebeliğin sonunda % 50 civarına ulaşır. Yarı ömrü 2-3 saat olup, doğumdan sonraki 2 gün içinde tüm cffDNA maternal kandan temizlenir. (36-38).

Hücre Dışı Fetal DNA İçin Numune Tipi Ve Hazırlığı

Hücre dışı fetal DNA için plazma numunesi kullanımı tercih edilmektedir. Plazmanın içerdiği ortalama fraksiyonel cffDNA miktarının seruma (% 0,13-1,0) göre daha fazla olduğu tesbit edilmiştir bunun altında yatan neden, pıhtılaşma sırasında seruma maternal beyaz kan hücrelerinden DNA fragmanlarının çıkması ve bunun maternal cfDNA miktarını artırırken fetal yüzdesini düşürmesidir (39). K3EDTA içeren tüpler ya da özel üretilmiş 'Cell free DNA' tüpü numune alımında kullanılabilir. K3EDTA içeren tüplere alınan kan 2-6 saat içinde santrifüj sonrası plazma hemen ayrılıp, -20°/-80°'de saklanmalıdır. Cell free DNA tüpü çekirdekli hücre stabilizasyonu ve nükleaz inhibisyonu ile beyaz kan hücrelerinin lizis olmasını engelleyerek 18°-25°'de 7 gün stabilite sağlamaktadır. Bu da çalışılacak laboratuvara numunenin gönderiminde kolaylık ve stabilite güvencesi sağlamaktadır. Plazma elde etmek için 1. santrifüj maksimum 1200-1600 g'de 10 dakika ve 2. santrifüj 16000 g'de 10 dakika olacak şekilde çift santrifüj yapılması ve hemolizden kaçınılması önerilmektedir (40).

Hücre Dışı Fetal DNA Çalışma Yöntemi

cffDNA çalışma yöntemi olarak yeni nesil dizileme teknolojileri kullanılmaktadır. Anöplöidi saptanması için yeni nesil dizileme temelli üç yaklaşım öne çıkmaktadır: (18,41).

1. Masif paralel dizileme (Massively Parallel Sequencing-MPS) yöntemlerinden sıklıkla Shotgun MPS kullanılır. Maternal plazmadaki büyük miktardaki DNA fragmanlarının tümünün sekanslanması ve elde edilen milyonlarca küçük dizinin kromozomdaki yerinin saptanması esasına dayanır. Beklenen sayımdan düşük ya da yüksek olan bölgeler tesbit edilir.

2. Targeted MPS (t-MPS) ise sadece ilgilenilen kromozom bölgelerinin çoğaltılmasıdır. Fazladan DNA

fragmanlarının sekanslanması önüne geçer.

3. Targeted MPS ile tek nükleotid polimorfizm (SNP) analizi ise kandaki anne ve fetal DNA'ya ait tek nükleotid dizilim değişikliklerini, allelerin dağılımını analiz eder. Referans kromozoma ihtiyaç duymaz. Çalışma için paternal DNA gerekliliği bulunmaktadır. Bu yöntemi kullanan NIPT için babanın da kan vermesi gereklidir (41). Bu üç yöntem dışında metillenmiş DNA ya da RNA bazlı yaklaşımlar da mevcuttur. Tüm bu yöntemler biyoenformatik algoritmalara ihtiyaç duyar (41). Şu an için dünyada MPS yöntemi ile çalışan başlıca ticari firma ve ürünleri Sequenom- MaterniT21/USA, Verinata-Verifi/USA, t-MPS ile Ariosa-Harmony/USA, SNP ile Natera-Panorama/USA'dır.

NIPT Sonuç Raporu ve Değerlendirilmesi

Sonuç raporunda pozitif prediktif değer/negatif prediktif değer ve fetal fraksiyon yüzdesi belirtilmiş olmalıdır (34). Geçerli sonuç elde etmek için cfDNA fetal fraksiyonu en az % 4 olmalıdır (16). Yeterli fetal fraksiyon olmadığında sonuç alınamamaktadır. Fetal fraksiyon azlığının nedeni erken gebelik haftasında (<10 hafta) numune alınması, uygunsuz numune hazırlama-saklama koşulları, maternal obezite, fetal trizomi varlığı olabilir. Raporlarda sonuç 'Pozitif (>% 99)', 'Negatif (<1:10000)', 'Sonuç alınamadı' şeklinde raporlanır. NIPT testinde 'sonuç alınamadı' şeklinde rapor % 1-8 kadardır. Sonuç alınamaması durumunda altta yatan nedenin artmış anöplödi riski olması nedeni genetik danışmanlık, ileri ultrasonografik inceleme ve tanısal test uygulanmalıdır (8). Diğer taraftan Maternal Robertsonian translokasyon, kaybolan ikiz sendromu, plasental mozaiklik, maternal malignite varlığı yanlış pozitiflik nedeni olabilir. Gebeliği sonlandırma kararı tek başına cffDNA prenatal tarama sonucu ile alınmamalı, sonucu pozitif olan hasta mutlaka tanısal teste yönlendirilmelidir (8). Negatif test sonucu fetüste herhangi bir anomali olmadığı anlamına gelmemektedir ve plasental mozaikliğin yanlış negatifliğe de neden olabileceği akılda tutulmalıdır (8,34).

Yapılan bir metaanalizde Down sendromu, Trizomi 18 ve Trizomi 13 açısından cffDNA'nın saptama oranı yüksek iken (sırasıyla % 99.7, 97.9, 99) yanlış pozitifliğinin (% 0.04, 0.04, 0.04) düşük olduğu belirtilmiştir (42). Yüksek saptama oranına sahip olması NIPT kullanımının % 0.1-0.2 oranında prosedürel fetal kayıp riski olan girişimsel tanı testlerinin kullanımını azaltabileceği düşünülmektedir (43). Ancak NIPT bir tarama testi olup (44) henüz tanısal bir test değildir (45). Çünkü raporlanamayan sonuçlar olduğu gibi yanlış pozitif, yanlış negatif sonuçlar da olabilmektedir (46, 47). Nöral tüp defekti açısından bu testin bir fikir vermemesi nedeniyle detaylı ultrasonografik değerlendirme ve ek

olarak AFP düzey ölçümleri yapılması gerekliliğini ko- rumaktadır (8). Geleneksel birinci trimester taraması esnasında çok çeşitli fetal defektlerin saptanabilmesi cffDNA'nın geleneksel tarama testlerinin yerini alma- sına engel olmaktadır. Ancak geleneksel tarama ile yüksek riskli olanlara koşullu bir strateji ile cffDNA'nın istenmesinin maliyet etkin bir yaklaşım olabileceği be- lirtilmiştir (25).

Güncel olarak önerilen ilk seçenek prenatal tarama testi olarak 1.trimester kombine test istenmesidir. Kombine test sonucunda Down sendromu açısından yüksek riski (1:50 veya 1:100) olan gebelerin girişim- sel tanı testine yönlendirilmesi, orta risk grubuna cffD- NA önerilmesi, düşük risk grubuna ise (1:1000) ek test yapılmaması gibi bir protokol izlenerek; cffDNA'nın sekonder ya da refleks test olarak koşullu kullanımın- ın daha doğru olacağı belirtilmektedir (27).

Günümüzde Türkiye'de ikili, üçlü, dörtlü testin ve ta- nısal testlerin Sağlık Uygulama Tebliği'nde fiyatlandır- ması mevcuttur. Ancak cffDNA analizi özel ticari labo- ratuvarlar tarafından belirlenen ücretler karşılığında sağlanmaktadır. Yeni nesil dizileme tekniklerinin kul- lanımı ve biyoenformatik sistemlerin gerekliliği cffDNA ile prenatal taramanın pahalı (yaklaşık 550 euro) ve komplike bir test olmasının altında yatan nedenlerdir. NIPT'in birinci tercih tarama veya koşullu tarama testi olma durumunda Down sendromu saptamada mali- yet etkinliğini inceleyen bir çalışma; NIPT kullanımının her iki durumda da geleneksel testlere kuvvetli bir al- ternatif olduğunu fakat bunun ancak fiyatının düşmesi ile gerçekleştirilebileceğini belirtmektedir (48).

Sonuç

cffDNA henüz ileri bir prenatal tarama testidir, pozitif sonuçlar mutlaka tanısal teste yönlendirilmelidir. Gü- venli olması (diğer non invazif tarama testlerine göre saptama oranının yüksek, yanlış pozitifliğin düşük olması) nedeniyle tarama testi olarak kullanımı giri- şimsel işlem sayısını ve fetal kayıp riskini azaltmada faydalıdır. Birincil tarama aracı olarak yaygın kullanı- labilmesi ve tanısal bir test olabilmesi için daha çok veri ve klinik deneyime ihtiyaç bulunmaktadır.

Kaynaklar

- Hayran M. Sağlık Araştırmaları İçin Temel İstatistik. Hayran M, editör. Art Ofset Matbaacılık, Ankara: 2011; 25-29.
- Kanıtı Dayalı Laboratuvar Tıbbı Editörler: Christopher P. Price and Robert H. Christenson Çeviri editörü: Diler Aslan Palme Yayıncılık, 2010 Ankara
- Wellesley D, Dolk H, Boyd PA, Greenlees R, Haeusler M, Ne- len V, et al. Rare chromosome abnormalities, prevalence and prenatal diagnosis rates from population-based congenital ano- maly registers in Europe. *Eur J Hum Genet* 2012;20:521-6.

- Loane M, Morris JK, Addor M, Arriola L, Budd J, Doray B, et al. Twenty-year trends in the prevalence of Down syndrome and other trisomies in Europe: impact of maternal age and prenatal screening. *Eur J Hum Genet* 2013;21:27-33.
- Parker SE, Mai CT, Canfield MA, Rickard R, Wang Y, Meyer RE, et al. Updated national birth prevalence estimates for se- lected birth defects in the United States, 2004-2006. *Birth Defe- cts Res A Clin Mol Teratol* 2010;88:1008-16.
- Dashe JS. Aneuploidy Screening in Pregnancy *Obstetrics & Gynecology*. 2016;128(1):181-94.
- Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJK. Births in the United States, 2014. NCHS Data Brief No. 216. Hyattsville (MD): Nati- onal Center for Health Statistics; 2015.
- Committee opinion no 640: cell-free DNA screening for fetal aneuploidy. *Obstet Gynecol*. 2015;126(3):e31-7
- Merkatz IR, Nitowsky HM, Macri JN, Johnson WE. An asso- ciation between low maternal serum alpha fetoprotein and fetal chromosome abnormalities. *Am J Obstet Gynecol*. 1984;148(7):886-94.
- Bogart MH, Pandian MR, Jones OW. Abnormal maternal serum chorionic gonadotropin levels in pregnancies with fetal chromo- some abnormalities. *Prenat Diagn*. 1987;7(9):623-30
- Jorgensen PI, Trolle D. Low urinary estriol excretion during pregnancy in women giving birth to infants with Down syndro- me. *Lancet*. 1972;2(7781):782-4.
- Canick JA, Knight GJ, Palomaki GE, Haddow JE, Cuckle HS, Wald NJ. Low second trimester maternal serum unconjugated oestrial in pregnancies with Down's syndrome. *Br J Obstet Gy- naecol* 1988;95:330-3
- Nicolades KH, Azar G, Bryne D, Mansur C, Marks K. Fetal nu- chal translucency: ultrasound screening for fetal trisomy in the first trimester of pregnancy. *BMJ* 1992;304:867-9.
- Wallace EM, Swanston IA, Mc Neilly AS, Ashby JP, Blundell G, Calder AA, et al. Second trimester screening for Down syndro- me using maternal serum dimeric inhibin A. *Clin Endocrinol*. 1996;44(1):17-21.
- Lo YM, Corbetta N, Chamberlain PF, Rai V, Sargent IL, Red- man CWG, et al. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. *Lancet* 1997;350:485-7
- Ehrich M, Deciu C, Zwiefelhofer T, Tynan JA, Cagasan L, Tim R, et al. Non-invasive detection of fetal trisomy 21 by sequen- cing of DNA in maternal blood: a study in a clinical setting. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:205.e201-205.e211.
- Palomaki GE, Kloza EM, Lambert-Messerlian GM, Haddow JE, Neveux LM, Ehrich M, et al. DNA sequencing of maternal plas- ma to detect down syndrome an international clinical validation study. *Genet Med*. 2011;13(11):913-20
- Rink BD, Norton NE. Screening for fetal aneuploidy. *Seminars in Perinatology*. 2016;40(1):35-43.
- Wright D, Syngelaki A, Bradbury I, Akolekar R, Nicolaides KH. First-trimester screening for trisomies 21,18 and 13 by ultra- sound and biochemical testing. *Fetal Diagn Ther* 2014;35:118-26.
- Kagan KO, Hoopmann M, Abele H, Alkier R, Lüthgens K. First-trimester combined screening for trisomy 21 with different combinations of placental growth factor, free β -human chorio- nic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012;40:530-5.
- Nicolaides KH. Screening for chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003;21(4):313-21.
- Souka AP, Kaisenberg Von CS, Hyett JA, Sonek JD, Nicolaides KH. Increased nuchal translucency with normal karyotype. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192(4):1005-21.
- CLSI. Maternal Serum Screening; Approved Standard-Second Edition. CLSI document I/LA25-A2.Wayne, PA: Clinical and La- boratory Standards Institute; 2011.
- <https://fetalmedicine.org>
- Sonek JD, Kagan KO, Nicolaides KH. Inverted Pyramid of Care. *Clin Lab Med* 2016;36(2):305-17

26. Wald NJ, Hacksawh A. Neural tube defects. In Wald N, LACK I eds. *Antenatal and Neonatal Screening*. 2nd ed Oxford: Oxford University Press; 2000 p.23-57.
27. Carmichael JB, Liu HP, Janik D, Hallahan TW, Nicolaides KH, Krantz DA. Expanded conventional first trimester screening. *Prenat Diagn*. 2017;37(8):802-7
28. Chiu RW, Akolekar R, Zheng YW, Leung TY, Sun H, Chan KC, et al. Non-invasive prenatal assessment of trisomy 21 by multiplexed maternal plasma DNA sequencing: large scale validity study. *BMJ*. 2011;342:c7401.
29. Sehnert AJ, Rhees B, Comstock D, de Feo E, Heilek G, Burke J, et al. Optimal detection of fetal chromosomal abnormalities by massively parallel DNA sequencing of cell-free fetal DNA from maternal blood. *Clin Chem*. 2011;57(7):1042-9.
30. Zimmermann B, El-Sheikhah A, Nicolaides K, Holzgreve W, Hahn S. Optimized real-time quantitative PCR measurement of male fetal DNA in maternal plasma. *ClinChem*. 2005;51(9):1598-604.
31. Devaney SA, Palomaki GE, Scott JA, Bianchi DW. Noninvasive fetal sex determination using cell-free fetal DNA: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2011;306(6):627-36.
32. Kolialexi A, Tounta G, Mavrou A. Noninvasive fetal Rh D genotyping from maternal blood. *Expert Rev Mol Diagn*. 2010;10(3):285-96.
33. Hahn S, Rusterholz C, Hösli I, Lapaire O. Cell-free nucleic acids as potential markers for preeclampsia. *Placenta*. 2011; 32:17-20
34. Gregg AR, Skotko BG, Benkendorf BL, Monaghan KG, Bajaj K, Best RG et al. Noninvasive prenatal screening for fetal aneuploidy, 2016 update: a position statement of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med*. 2016;18:1056-65
35. Le Conte G, Letourneau A, Jani J, Kleinfinger P, Lohmann L, Costa JM et al. Cell-free fetal DNA analysis in maternal plasma as screening test for trisomies 21, 18 and 13 in twin pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;52(3):318-24.
36. Lo YM, Zhang J, Leung TN, Lau TK, Chang AM, Hjelm NM. Rapid clearance of fetal DNA from maternal plasma *Am J Hum Genet* 1999;64:218–24.
37. Alberry M, Maddocks D, Jones M, Abdel Hadi M, Abdel-Fattah S, Avent N, et al. Free fetal DNA in maternal plasma in anembryonic pregnancies: confirmation that the origin is trophoblast. *Prenat Diagn* 2007;27:415-8
38. Lo YM, Lau TK, Zhang J, Leung TN, Chang AM, Hjelm NM, et al. Increased fetal DNA concentrations in the plasma of pregnant women carrying fetuses with trisomy 21. *Clin Chem*. 1999;45(10):1747-51
39. Lo YM, Tein MS, Lau TK, Haines CJ, Leung TN, Poon PM, et al. Quantitative analysis of fetal DNA in maternal plasma and serum: implications for noninvasive prenatal diagnosis. *Am J Hum Genet* 1998;62:768-75.
40. El Messaoudi S, Rolet F, Mouliere F, Thierry AR. Circulating cell free DNA: Preanalytical considerations. *Clinica Chimica Acta* 2013; 424:222-30.
41. Everett TR, Chitty LS. Cell free fetal DNA: the new tool in fetal medicine. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45:499-507.
42. Gil MM, Accurti V, Santacruz B, Plana MN, Nicolaides KH. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;50:302-14.
43. Akolekar R, Beta J, Picciarelli G, Ogilvie C, D'Antonio F. Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;45:16-26.
44. Benn P, Borrell A, Chiu R, Cuckle H, Dugoff L, Faas B, et al. Position statement from the Chromosome Abnormality Screening Committee on behalf of the Board of the International Society For Prenatal Diagnosis. *Prenat Diagn*. 2015;35:725-34.
45. Norton ME, Jacobsson B, Swamy GK, Laurent LC, Ranzini AC, Brar H, et al. Cell-free DNA analysis for noninvasive examination of trisomy. *N Engl J Med*. 2015;372:1589–97.)
46. Wang Y, Zhu J, Chen Y, Lu S, Chen B, Zhao X, et al. Two cases of placental T21 mosaicism: challenging the detection limits of non-invasive prenatal testing. *Prenat Diagn*. 2013;33:1207–10.
47. Dugo N, Padula F, Mobili L, Brizzi C, D'Emidio L, Cignini P, et al. Six consecutive false positive cases from cell-free fetal DNA testing in a single referring centre. *J Prenat Med*. 2014;8:31–5.
48. Bayon JC, Orruno E, Portillo MI, Asua J. The consequences of implementing non-invasive prenatal testing with cell-free foetal DNA for the detection of Down syndrome in the Spanish National Health Service: a cost-effectiveness analysis. *Cost Eff Resour Alloc* 2019;17:6

