

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
Prof. Dr. İnci Meltem ATAY
Doç. Dr. Yonca SÖNMEZ
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 (Türkiye)
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)
Prof. 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. Olgu 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 ülkelerden yazı gönderen yazarlar için Başlık, Öz, Anahtar Kelimeler ve yazıyla ilgili diğer bazı temel bölümlerin Türkçe olarak gönderilmesi zorunlu değildir. Bu bölümlerin çevirileri, yazarlar tarafından gönderilen özgün İngilizce metinler dikkate alınarak dergi editörlüğü tarafından yapılacaktır.

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

Tüm kaynaklara, tablolara ve şekillere ana metinde atıfta bulunulmalı ve kaynaklar, ana metinde geçen sıraya göre numaralandırılmalıdır. Kullanılan semboller, sembollerin standart 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 authour'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 submit 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

2011-2017 Yılları Arasında Kliniğimizde İkiz Doğum Yapan Türkiye Cumhuriyeti Vatandaşları ve Suriyeli Göçmenlerin Fetal Maternal Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması Mustafa Doğan ÖZÇİL, Arif GÜNGÖREN	421
Hipertansiyon Hastalarında Nötrofil Lenfosit Oranının Regülasyon Belirteci Olarak Kullanılması Gökmen ÖZCEYLAN	429
Klinik Öncesi Tıp Öğrencilerine Kanıta Dayalı Tıp Eğitimi ve Özyeterlik Algularının Değerlendirilmesi S. Ayhan ÇALIŞKAN, Ozan KARACA	437
Glioblastoma Olgularında Hedef Belirlenmesi ve Doz Parametrelerinin Adjuvan Radyoterapi Sonrası Lokal Nüks Paterni Üzerine Etkisi: EORTC ve RTOG Kılavuzlarının Değerlendirilmesi E.Elif ÖZKAN, Z.Arda KAYMAK, İbrahim ÇOBANBAŞ, Şehnaz EVRİMLER, Mustafa KAYAN	447
Ani İdiyopatik Sensorinöral İşitme Kaybında Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksinin Prognostik Açından Değerlendirilmesi Yusuf Çağdaş KUMBUL, Hasan YASAN, Mustafa TÜZ, Erdoğan OKUR, Mehmet Emre SIVRİCE, Bekir BÜYÜKÇELİK	455
Farklı Evrelerde Diz Osteoartriti Olan Hastalarda Ayak ve Ayak Bileği Değerlendirilmesi Merve KARAPINAR, Ferdi BAŞKURT, Zeliha BAŞKURT, A. Meriç ÜNAL	463
Metastatik Kolorektal Kanserde Kurtarma Tedavisi: Regorafenib Havva YEŞİL ÇINKIR	471
Prostat Adenokarsinomlarında İğne Biyopsileri İle Radikal Prostatektomi Materyalleri Arasındaki Gleason Skor Uyumsuzluğu Sefa Alperen ÖZTÜRK, Tayfun ÇİFTECI, Alper ÖZORAK, Arap Sedat SOYUPEK, Taylan OKSAY, Osman ERGÜN, Alim KOŞAR, Murat DEMİR	477
Eroziv Oral Liken Planus'ta Enjekte Edilebilen Trombositten Zengin Fibrin: Çift Kör, Bölünmüş Ağız, Randomize Kontrollü Pilot Çalışma Ebru SAĞLAM, Zeliha Betül ÖZSAĞIR, Tuğba ÜNVER, Ali TOPRAK, Suzan Bayer ALINCA, Mustafa TUNALI	483
Optik Strut Morfometrisi: Radyoanatomik Çalışma Hakan ÖZALP, Barış TEN, Orhan BEGER, Pourya TAGHIPOUR, Salim ÇAKIR, Deniz Ladin ÖZDEMİR, Fatma MÜDÜROĞLU, Vural HAMZAOĞLU, Ahmet DAĞTEKİN, Derya Ümit TALAS	491
Bursa İli İçerisinde Görülen Zehirlenme Vakalarının Demografik ve Etyolojik Açından Değerlendirilmesi; Etken Faktörler Değişiyor Mu? Halil İbrahim ÇIKRIKLAR, Vahide Aslıhan DURAK, Şahin ASLAN, Deniz SİĞİRLİ, Erol ARMAĞAN	497
Pulmoner Tromboemboli Şüphesinde Bt Anjiografinin Verimliliği ve Pulmoner Tromboemboli Dışı Radyolojik Bulguların Analizi Çisel YAZGAN, Hakan ERTÜRK, Ayşenaz TAŞKIN	505
Yaşlı Politravma Hastalarında Mortaliteyi Etkileyen Faktörler Genç Hastalardan Farklı Mıdır? Buket Altun ÖZDEMİR, Güzelali ÖZDEMİR, Niyazi Erdem YAŞAR, Olgun BİNGÖL, Hakan ATAŞ, Bülent ÇOMÇALI	511
İsparta İlinde Adli Geriatrik Ölümler: 2010 - 2018 Verileri Abdulkadir YILDIZ, Erdinç ÇAYLI, Özgür Rıza KAYGUSUZ, Gülsüm Hülya KARA	519
Başparmak Amputasyonlarında Replantasyon Sonuçlarının ve Replante Edilemeyen Olgularda Rekonstrüksiyon Seçeneklerinin Değerlendirilmesi Fuat USLUSOY, Selman Hakkı ALTUNTAŞ, Dudu Dilek YAVUZ, Murat BİLGİN, Mustafa Asım AYDIN	527
Kadın Doğum Uzmanı Hekimlerinin Teratojenite Danışmanlığı Hakkındaki Kişisel Tercih ve Tecrübeleri Mehtap SAVRAN, Mekin SEZİK, Neşe ZAYİM, Halil AŞCI	535
İsparta'daki Okul Çocuklarında Hipertansiyon Prevalansı ve Risk Faktörlerinin Araştırılması İsmail SARIKAN, Kurtuluş ÖNGEL	541
Hematolojik Malignitelere Konvansiyonel Sitogenetik, Moleküler Sitogenetik ve Moleküler Genetik Sonuçlarının Değerlendirilmesi Pınar ASLAN KOŞAR, Muhammet Yusuf TEPEBAŞI, Barbaros YİĞİT, Emine Güçhan ALANOĞLU	547
Olgu Sunumları	
Schwannoma ile Karışan Malign Soliter Fibröz Tümör : Bir Olgu Sunumu Süleyman Emre AKIN, Hıdır ESME, Ferdane Melike DURAN	555
İzole Medial Subtalar Çıkık: Olgu Sunumu ve Güncel Literatürün Gözden Geçirilmesi. Emrah KOVALAK, İbrahim YILDIZ, Tolga ATAY, Salih KORKMAZ, Hüseyin YORGANCIGİL, Hasan Basri PINAR	559
Derlemeler	
Apoptotik Yolaklar ve Hedefe Yönelik Tedaviler Aylin GÖKHAN, Kubilay Doğan KILIÇ, Kanat GÜLLE, Yiğit UYANIKGİL, Türker ÇAVUŞOĞLU	565

Contents

Clinical Investigations

- Comparison Of Fetal Maternal Clinic Feature Of The Turkey Republic People And Syrian" S Immigrant Twin Pregnants Who Gave Birth In Our Clinical Between The Years 2011-2017**
Mustafa Doğan ÖZÇİL, Arif GÜNGÖREN 421
- Using Neutrophil Lymphocyte Ratio As A Regulatory Marker In Hypertensive Patients**
Gökmen ÖZCEYLAN 429
- Evidence-Based Medicine Course For Pre-Clinical Medical Students And Evaluation Of Their Self-Efficacy Perceptions**
S. Ayhan ÇALIŞKAN, Ozan KARACA 437
- Effect Of Target Delineation And Dose Parameters On Local Failure Pattern After Adjuvant Radiotherapy In Glioblastoma: Evaluation Of EORTC And RTOG Guidelines**
E.Elif ÖZKAN, Z.Arda KAYMAK, İbrahim ÇOBANBAŞ, Şehnaz EVRİMLER, Mustafa KAYAN 447
- Prognostic Evaluation Of Systemic Immune Inflammation Index In Sudden Idiopathic Sensorineural Hearing Loss**
Yusuf Çağdaş KUMBUL, Hasan YAŞAN, Mustafa TÜZ, Erdoğan OKUR, Mehmet Emre SIVRİCE, Bekir BÜYÜKÇELİK 455
- Foot And Ankle Assessment In Patients With Different Grades Of Knee Osteoarthritis**
Merve KARAPINAR, Ferdi BAŞKURT, Zeliha BAŞKURT, A. Meriç ÜNAL 463
- Salvage Treatment Option For Metastatic Colorectal Cancer: Regorafenib**
Havva YEŞİL ÇINKIR 471
- Gleason Score Compatibility Between Needle Biopsies And Radical Prostatectomy Materials In Prostate Adenocarcinomas**
Sefa Alperen ÖZTÜRK, Tayfun ÇİFTECI, Alper ÖZORAK, Arap Sedat SOYUPEK, Taylan OKSAY, Osman ERGÜN, Alim KOŞAR, Murat DEMİR 477
- Injectable Platelet Rich Fibrin In Erosive Oral Lichen Planus: A Double-Blind, Split- Mouth, Randomized Controlled Pilot Study**
Ebru SAĞLAM, Zeliha Betül ÖZSAĞIR, Tuğba ÜNVER, Ali TOPRAK, Suzan Bayer ALINCA, Mustafa TUNALI 483
- Optical Strut Morphometry: A Radioanatomical Study**
Hakan ÖZALP, Barış TEN, Orhan BEĞER, Pourya TAGHİPOUR, Salim ÇAKIR, Deniz Ladin ÖZDEMİR, Fatma MÜDÜROĞLU, Vural HAMZAOĞLU, Ahmet DAĞTEKİN, Derya Ümit TALAS 491
- Demographical And Etiological Analysis Of Poisoning Cases In Bursa City; Are The Causes Changing ?**
Halil İbrahim ÇIKRIKLAR ,Vahide Aslihan DURAK, Şahin ASLAN, Deniz SİĞİRLİ, Erol ARMAĞAN 497
- Diagnostic Yield Of Ct Angiography And Analysis Of Alternative Radiologic Findings In Patients With Suspected Pulmonary Embolism**
Çisel YAZGAN, Hakan ERTÜRK, Ayşenaz TAŞKIN 505
- Are The Factors Affecting Mortality In Elderly Polytrauma Patients Different From Those Affecting Younger Patients?**
Buket Altun ÖZDEMİR, Güzelali ÖZDEMİR, Niyazi Erdem YAŞAR, Olgun BİNGÖL, Hakan ATAŞ, Bülent ÇOMÇALI 511
- Forensic Geriatric Deaths In Isparta Province: Data For 2010 - 2018**
Abdulkadir YILDIZ, Erdinç ÇAYLI, Özgür Rıza KAYGUSUZ, Gülsüm Hülya KARA 519
- Evaluation Of Replantation Results In Thumb Amputations And Reconstruction Options In Non-Replantable Cases**
Fuat USLUSOY, Selman Hakkı ALTUNTAŞ, Dudu Dilek YAVUZ, Murat BİLGİN, Mustafa Asım AYDIN 527
- Personal Preference And Experiences Of Obstetrician And Gynaecologists On Counselling About Teratogenity**
Mehtap SAVRAN, Mekin SEZİK, Neşe ZAYİM, Halil AŞCI 535
- Investigation Of Hypertension Prevalance And Risk Factors In School Children In Isparta**
İsmail SARIKAN, Kurtuluş ÖNGEL 541
- Evaluation Of Conventional Cytogenetic, Molecular Cytogenetics And Molecular Genetics Results In Hematological Malignances**
Pınar ASLAN KOŞAR, Muhammet Yusuf TEPEBAŞI, Barbaros Yiğit, Emine Güçhan ALANOĞLU 547
- ### Case Reports
- Malign Solitary Fibrous Tumor Confused With Schwannoma A Case Report**
Süleyman Emre AKIN, Hıdır ESME, Ferdane Melike DURAN 555
- Isolated Medial Subtalar Dislocation: A Case Report And A Review Of The Current Literature.**
Emrah KOVALAK, İbrahim YILDIZ, Tolga ATAY, Salih KORKMAZ, Hüseyin YORGANCIGİL, Hasan Basri PINAR 559
- ### Reviews
- Apoptotic Pathways And Targeted Therapies**
Aylin GÖKHAN, Kubilay Doğan KILIÇ, Kanat GÜLLE, Yiğit UYANIKGİL, Türker ÇAVUŞOĞLU 565

2011-2017 YILLARI ARASINDA KLİNİĞİMİZDE İKİZ DOĞUM YAPAN TÜRKİYE CUMHURİYETİ VATANDAŞLARI VE SURİYELİ GÖÇMENLERİN FETAL MATERNAL KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

COMPARISON OF FETAL MATERNAL CLINIC FEATURE OF THE TURKEY REPUBLIC PEOPLE AND SYRIAN'S İMMIGRANT TWIN PREGNANTS WHO GAVE BIRTH IN OUR CLINICAL BETWEEN THE YEARS 2011-2017

Mustafa Doğan ÖZÇİL¹, Arif GÜNGÖREN¹

¹Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, Hatay

Cite this article as: Özçil MD, Güngören A. Comparison of Fetal Maternal Clinic Feature of the Turkey Republic People and Syrian's İmmigrant Twin Pregnants who gave birth in our clinical between the years 2011-2017. Med J SDU 2020; 27(4): 421-427.

Öz

Amaç

İkiz doğumların uyruklara göre dağılımları ve maternal-fetal sonuçlarını karşılaştırmak.

Gereç ve Yöntem

01.01.2011-31.12.2017 yılları arasında doğum yapmış 5670 gebe retrospektif olarak incelendi. 94 ikiz doğum tespit edildi. Bunların sıklığı, oluşum şekli, anne yaşı, gravida, parite, abortus, doğum şekli, doğum haftası, doğum ağırlığı, APGAR skorları (1.-5. dk), bebek cinsiyeti ile maternal ve fetal komplikasyonlar karşılaştırıldı.

Bulgular

Türkiye Cumhuriyeti (TC) vatandaşı ikiz sayısı 76 (%1.79;1/56), Suriye Cumhuriyeti (SC) vatandaşı ikiz sayısı 18 (%1.26; 1/79) bulundu. TC vatandaşı ikiz gebeliklerin %73.69'sı spontan, %21.05'i IVF, %5.26'sı ovulasyon indüksiyonu ile oluşmuştu. Ancak, SC vatandaşı 18 ikiz gebeliğin hepsi spontan oluşmuştu. SC vatandaşı gebeler daha genç olup (30±5.9/26±5.25, p:0,018), gravida ve pariteleri(3,33±1,80/2,34±1,48,

p:0,040; 2,13±1,51/1,03±1,11, p:0,010) daha yüksekti. Gruplar arasında; abortus, doğum şekli, doğum haftası, doğum ağırlığı, APGAR skorları (1.-5.dk) ve bebek cinsiyeti biri birine benzerdi. Maternal komplikasyonlar açısından gruplar arasında fark yoktu. Düşük doğum ağırlıklı bebek doğumu SC vatandaşlarında daha yüksekti(%72,22, %52,70, p:0,044). Diğer fetal komplikasyonlar birbirine benzerdi.

Sonuç

İkiz gebelik oluşumunda Yardımcı Üreme Teknikleri (YÜT) sadece TC vatandaşlarınca kullanılmıştır. SC vatandaşı olan hastalar daha genç olup gravida ve pariteleri yüksektir. Ancak, daha çok düşük doğum ağırlıklı bebek doğurmuşlardır.

Anahtar Kelimeler: ikiz gebelik; TC vatandaşı; SC vatandaşı; YÜT; komplikasyonlar.

Abstract

Objective

To compare the distribution of twin births according to nationalities and maternal-fetal outcomes.

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: m.d.ozcil@hotmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 08.10.2019 • Kabul tarihi/Accepted Date: 21.01.2020

ORCID IDs of the authors: M.D.Ö. 0000-0003-0819-6733; A.G. 0000-0002-8281-6630

Materials and Methods

5670 pregnant women who gave birth between 01.01.2011-31.12.2017 were retrospectively analyzed. 94 twin births were detected. The frequency, maturation, maternal age, gravida, parity, abortion, delivery type, gestational age, birth weight, APGAR scores (1-5 minutes), infant gender and maternal and fetal complications were compared.

Results

Turkey Republic (TR) 76 Number of twin citizen (1.79%; 1/56), the Syrian Republic (SR), the number of citizens of twin 18 (1:26%; 1/79) found. 73.69% of twin pregnancies with TR citizens were spontaneous, 21.05% with IVF and 5.26% with ovulation induction. However, all 18 twin pregnancies with SR were spontaneous. Pregnant women with SR were younger (30 ± 5.9 / 26 ± 5.25, p: 0.018), gravida and parity (3.33

± 1.80 / 2.34 ± 1.48, p: 0.040; --2,13±1,51/1,03±1,11, p:0,010 respectively). Between the groups; abortion, delivery type, gestational age, birth weight, APGAR scores (1-5 minutes) and infant gender were similar. There was no difference between the groups in terms of maternal complications. Low birth weight infants were higher in SR citizens (72.22%, 52.70%, p: 0.044). Other fetal complications were similar.

Conclusion

ART was used only by Turkish citizens in twin pregnancy. Patients with SR citizens are younger and have higher gravida and parity. However, they mostly gave birth to a low birth weight baby.

Keywords: Twin pregnancy; TR citizen; SR citizen; ART; complications.

Giriş

Çoğul gebelik insidansı %1-3'dür. Infertilite nedeniyle yardımcı üreme tekniklerinin kullanımına bağlı sıklığı zamanla artmıştır. Spontan çoğul gebelik sıklığı ise değişmemiştir. Spontan ikiz gebelik insidansı 1/80, üçüz gebelik insidansı 1/6400 olarak verilmektedir (1-3).

Çoğul gebeliklerin büyük kısmı(%96) ikiz gebeliktir (2). İkiz gebeliklerde tekiz gebeliklere göre; geç doğum ve fetal makrozomi dışında bütün gebelik komplikasyonları daha sık görülür. Maternal komplikasyonlardan gebelik anemisi, gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi ve gestasyonel diyabet sık görülür (3). Maternal komplikasyonlarla koryonisit ve amniosite arasında ilişki bulunamamıştır (4). Sık görülen fetal komplikasyonlar olarak ise erken doğum, gelişme geriliği ve konjenital anomali sayılabilir. Ayrıca, monokoryonik diamnitik, monokoryonik monoamniotik ve yapışık ikizlere özgü fetal komplikasyonlar da bulunmaktadır. Maternal komplikasyonların tersine, fetal komplikasyonlar koryonisit ve amniositeyle yakın ilişkili bulunmuştur (5).

Bölgemiz son 8 yıl içinde Suriye'den ciddi göç almıştır. Bu insanların çok azı ülkesine geri dönmüştür. Ülkemizde kalma ihtimali yüksek olan Suriyelilerin doğum hızının Türkiyelilere göre daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir. Sınırdışı olan iki ülkenin vatandaşlarının ikiz gebelik açısından; gebe kalma yöntemleri ile maternal ve fetal gebelik sonuçlarını bilmek gelecekte bizim açımızdan değerli olacaktır Bu çalışmada kliniğimizde gerçekleşmiş olan ikiz doğumların uyruklara

göre dağılımlarını, gebe kalma yöntemlerini ve gebelik sonuçlarını karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

01.01.2011-31.12.2017 tarihleri arasında, kliniğimizde, 20 haftanın üzerinde doğum yapan 5670 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi. 5670 hastanın 4245'i Türkiye Cumhuriyeti (TC) vatandaşı iken, 1425'inin Türkiye'ye, 2011'den sonra göç eden Suriye Cumhuriyeti (S.C) vatandaşı olduğu görüldü. Bunların arasında, 102 çoğul doğum vakası tespit edildi. 102 çoğul doğumun 94'ü ikiz, 8'i üçüz doğumdu. Üçüz doğumların hepsi T.C. vatandaşıydı. Bu ikizlerin 76'sının T.C, 18'inin S.C vatandaşı olduğu tespit edildi. Çalışmamıza başlamadan önce gerekli Etik Kurul onayı alındı (Prot no:2019/05//05/09/2019).

Hasta dosyalarından klinik ve demografik veriler elde edilip kaydedildi. Genel olarak; doğum yapan hastanın uyruğu, yaşı, çoğul gebeliğin oluşum şekli (spontan, IVF, ovulasyon indüksiyonu), gravida, parite, abortus ve yaşayan çocuk sayısı, son adet tarihi, doğum haftası, doğum ağırlığı, doğum şekli ve APGAR (1.-5. dakika) puanı, maternal komplikasyon olarak; gebeliğin fizyolojik anemisi, preeklampsi ve gestasyonel diyabet, fetal komplikasyon olarak; erken doğum, erken membran rüptürü (EMR), oligo-polihidramnios, düşük doğum ağırlıklı bebek, doğum ağırlığı uyumsuzluğu, fetal anomali varlığı, fetal ölüm durumu araştırılıp kaydedildi.

Canlı doğumun gerçekleştiği çoğul gebelikler çeşitli değerlendirilmelere tabi tutuldu. Dışlanma kriteri olarak

doğum ağırlığı 500 gr. altındaki ve 20. gebelik haftasından önce doğumlar dışlandı. Doğum haftalarına göre: 20-28 hafta arası doğumlar erken preterm doğum, 28-37 hafta arası doğumlar preterm doğum, 37 hafta ve üzerindeki doğumlar miad olarak kabul edildi. Doğum ağırlıklarına göre; 2500 g \leq doğan bebekler normal ağırlıklı, <2500 g doğan bebekler düşük doğum ağırlıklı bebek olarak kabul edildi. Doğum ağırlıkları arasında %25 ve üzeri fark uyumsuzluk olarak kabul edildi.

İstatiksel Analiz

İstatiksel analizler için, SPSS 21 (SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA) Paket Programı kullanıldı. İkiz doğum yapan TC ve SC vatandaşları; klinik, demografik, maternal ve fetal komplikasyonlar açısından karşılaştırıldı. Sürekli değişkenlerin analizi için, Student- T testi uygulandı, sonuçlar ortalama \pm standart sapma şeklinde verildi. Sürekli olmayan değişkenlerin analizi için ki-kare testleri uygulandı, sonuçlar n (%) olarak verildi. P< 0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

01.01.2011-31.12.2017 yılları arasında kliniğimizde gerçekleşen 5670 doğumun 4245'ini (%75) TC, 1425'ini (%25) SC vatandaşları oluşturmaktadır. Bütün gebeler arasında, çoğul gebelik insidansı (102/5670, 1.8/100, 1/56), ikiz gebelik insidansı (94/5670, 1.66/100; 1/60) üçüz gebelik insidansı (8/5670, 1.4/1000, 1/714) olarak tespit edildi, dördüz ve daha fazla çoğul gebeliğe rastlanmadı. Çoğul gebeliklerin %92.2'si ikiz gebelikti. TC vatandaşı ikiz gebelik sayısı 76 (1.79/100, 1/56), SC vatandaşı ikiz

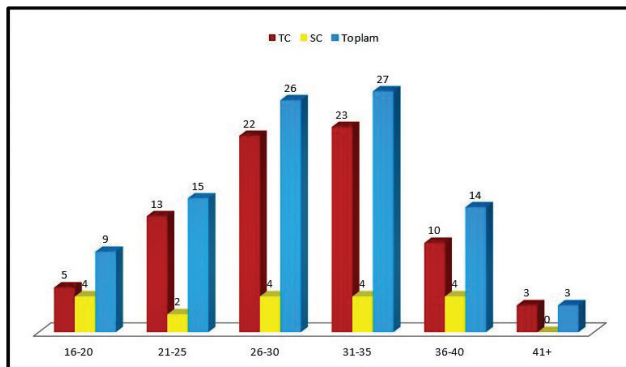
gebelik sayısı 18 (1.26/100; 1/79), üçüz gebelik sayısı 8 (1.4/1000, 1/714) olup hepsi TC vatandaşıydı (Tablo-1).

TC vatandaşı 76 ikiz gebeliğin, 56'sı spontan gebelik (%73.69), 16'sı IVF gebeliği (%21.05), 4'ü ovulasyon indüksiyonuyla (%5.26) oluşan gebelikti. SC vatandaşı 18 ikiz gebeliğin hepsi spontan gebelikti. (Tablo-2).

İkiz gebe annelerde, TC vatandaşlarına göre SC vatandaşları 4 yaş gençti (30 \pm 5.9; 26 \pm 5.25; P* 0,018). \leq 20 yaş altındaki ikiz gebelikler, SC vatandaşları arasında daha fazlayken (%6,6; %22,2), 41 yaş \leq ikiz gebelikler TC vatandaşları arasında daha fazlaydı (%0; %3,95, Tablo-3). İkiz gebe annelerin yaş dağılımı Şekil 1 ve 2'de gösterilmiştir. İkiz gebeliklerin en sık görüldüğü anne yaş grubu 30-35 yaş arasıdır (n: 27;%29, şekil 1,2).

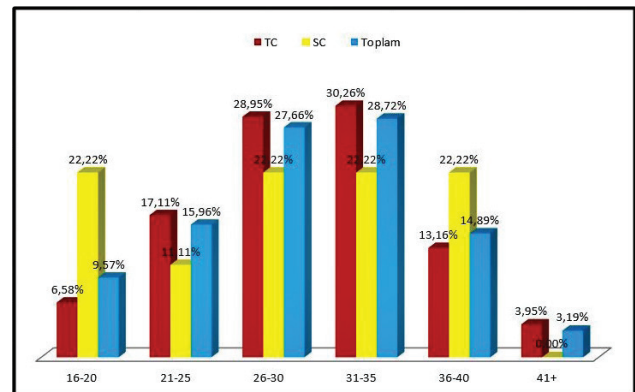
İkizlerde, gravide, parite sayısı SC vatandaşlarında T.C. vatandaşlarına göre yüksek bulundu. Abortus, doğum şekli, doğum haftası, doğum ağırlığı, APGAR skorları (1, ve 5. dk), ve bebek cinsiyeti açısından fark bulunamadı (Tablo 3).

İkiz gebeliklerde maternal komplikasyonlar açısından gruplar arasında fark bulunmadı. Fetal komplikasyon olarak; erken doğum, erken membran rüptürü, oligo-polihidramnios, düşük doğum ağırlığı, doğum ağırlığı uyumsuzluğu, fetal anomali ve mortalite açısından gruplar arasında fark yokken; düşük doğum ağırlıklı bebek doğumu SC vatandaşlarında yüksekti (%72,22, %52,70, p:0,044, Tablo 4).



Şekil 1

TC / SC ikiz doğum yapan annelerin yaş dağılımı



Şekil 2

TC / SC ikiz doğum yapan annelerin yaş dağılım oranı

Tablo 1 Doğumların T.C. ve S.C vatandaşlarına göre dağılımı

	Sayı	İnsidans
T.C.vatandaşı doğumlar	4245	75/100
S.C. vatandaşı doğumlar	1425	25/100
T.C.vatandaşı ikiz doğumlar	76	76/4245,1.79/100, 1/56
T.C.vatandaşı spontan ikiz gebelikler	56	56/4245, 1,32/100,1/76
T.C.vatandaşı YÜT ikiz gebelikler	20	20/4245, 0,47/100,1/212
S.C. vatandaşı ikiz gebelikler	18	18/1425, 1,26/100, 1/79
Toplam spontan ikiz gebelikler	74	74/5670, 1.30/100, 1/77
Tüm ikiz gebelikler	94	94/5670, 1.66/100,1/60
Üçüz gebelikler	8	8/5670, 1,4/1000, 1/709
Tüm çoğul gebelikler	102	102/5670, 1,8/100, 1/56

Tablo 2 Çoğul gebelik oluşumunun T.C. ve S.C. vatandaşlarına göre dağılımı

Uyruğu	Toplam	Spontan	IVF	Ovülasyon İndüksiyonu	Toplam
TC. vatandaşı ikiz gebelikler	76	56(%73.69)	16 (%21.05)	4 (%5.26)	76
SC. vatandaşı ikiz gebelikler	18	18 (%100)	0	0	18
Toplam ikiz gebelikler	94	74	16	4	94
Üçüz gebelikler	8	1(%12,5)	5(%62,5)	2(%25)	8

Tablo 3 İkiz TC. ve SC vatandaşlarının maternal ve fetal klinik ve demografik özellikleri

	T.C. vatandaşı(n:76)	S.C. vatandaşı(n:18)	p değeri
Anne yaşı (yıl)	30,04 ± 5.9	26,08 ±5.25	0.018*
Gravide	2.34±1.48	3,33±1.80	0,040*
Parite	1.03±1.11	2,13±1.51	0,010*
Abortus	0.31±0.68	0,19±0.75	0,197
Sezaryen	65(%85,5)	14(%78)	0,621
Vaginal doğum	11(%14,5)	4(%22)	0,113
Doğum haftası	34,5±4	35,13±4,12	0,569
Doğum ağırlığı (gr)	2264±591	2305±401	0,272
APGAR-1.dakika	6,50±2,22	6,71±1,36	0,826
APGAR-5.dakika	7,93±2,04	8,14±1,04	0,841
Canlı doğum	138(%93,24)	34(%94,44)	0,882
Erkek bebek	61(%44,20)	14(%41,18)	0,726
Kız bebek	77(%55,80)	20(%58,82)	0,792
Ölü doğum	14(%6,76)	2(%5,56)	0,648
Erkek bebek	12(%85,71)	2(%100)	0,546
Kız bebek	2(%20)	0(%0)	0,744

*p< 0,05

Tablo 4

İkiz TC. ve SC vatandaşlarında görülen maternal ve fetal komplikasyonlar

	TC vatandaşı (n:76)	SC vatandaşın (n:18)	p değeri
Maternal Komplikasyonlar			
Fizyolojik anemi	42(%55,26)	12(%66,67)	0,455
Gestasyonel diyabet	14(%18,42)	3(%23,07)	0,234
Preeklampsi-eklampsi	13(%17,10)	5(%27,78)	0,086
Fetal Komplikasyonlar			
Erken Doğum	51(%67,10)	12(%66,6)	0,912
37≤ hafta	22(%28,94)	6(%33,33)	0,745
28-37 hafta arası	47(%61,84)	12(%66,66)	0,934
20-28 hafta arası	4(%5,48)	0(%0)	0,566
Erken membran rüptürü	12(%15,79)	4(%22,22)	0,324
Oligo-Polihidramnios	10(%13,15)	2(%11,11)	0,574
Düşük doğum ağırlığı (2500gr>)	78(%52,70)	26(%72,22)	0,044*
Doğum ağırlığı uyumsuzluğu	12(%15,78)	2(%16,66)	0,774
Fetal anomali	7(%4,60)	2(%5,55)	0,602
Fetal mortalite	14(%9,21)	2(%5,56)	0,116

*p< 0,05

Tartışma

Bu çalışmaya göre şu sonuçlara ulaşılmıştır. İkiz gebelik oluşumunda yardımcı üreme teknikleri (YÜT) sadece TC vatandaşlarında kullanılmıştır. SC vatandaşı olan hastalar daha genç olup gravida ve pariteleleri yüksektir. Gruplar arasında; abortus, doğum şekli, doğum haftası, doğum ağırlığı, APGAR skorları (1.-5. dk) ve bebek cinsiyeti birbirine benzerdi. Maternal komplikasyonlar açısından gruplar arasında fark yoktu. Düşük doğum ağırlıklı bebek doğumu SC vatandaşlarında daha yüksekti (%72,22, %52,70, p:0,044). Diğer fetal komplikasyonlar birbirine benzerdi.

Spontan ikiz gebelik insidansı sabit kalmasına rağmen, teknik ilerlemeler ve evliliğin ileri yaşlara kayması çoğul gebeliğin insidansında artışa neden olmaktadır, çoğul gebeliğe bağlı olarak da maternal fetal komplikasyonlarda belirgin artış olmaktadır (1, 6).

Çalışmalarda, ikiz gebelik sıklığı %1,45 ile %3,4 arasında bildirilmiştir (7-13). Gelişmekte olan ve gelişmiş ülkelerde, gelişmemiş ülkelere nazaran Yardımcı Üreme Tekniklerine bağlı çoğul gebelik sıklığında artış görülmektedir. YÜT çoğul gebeliğe katkısı %10,25 ile %78,75 arasında bildirilmiştir (8, 10-13). Bu çalışmada çoğul gebelik sıklığı ve buna YÜT'ün katkısı ise literatürle uyumlu olarak sırasıyla %1,66 ile %26,31 olarak bulunmuştur.

Çalışmalarda, ikiz doğum yapan annelerin yaş ortalaması 26.7±4.1 ile 30,19±5,59 arasında bildirilmiştir (9-12, 14). Bu çalışmada, TC ve SC vatandaşı ikiz doğum yapan annelerin yaş ortalaması literatürle uyumlu şekilde sırasıyla 30,04±5,90 ile 26,08±5,25 olarak bulunmuştur. Ancak, SC vatandaşları gebeler, TC vatandaşlarına göre daha gençtir. Muhtemelen bunun iki nedeni vardır. Birincisi, TC vatandaşlarında kariyer nedeniyle gebeliğin ötelenmesi, bunun sonucu olarak, infertilite sıklığı artması nedeniyle gebelik daha ileri yaşlarda mümkün olabilmiştir. İkincisi, SC vatandaşlarında TC vatandaşlarına göre evlilik daha erken yaşlarda gerçekleştirilmektedir.

Türkiye'de ikiz gebelerle ilgili yapılan çalışmalarda gravida sayısı 2,35±1,70 ile 2,40±1,90 olarak bildirilmiştir (11-13). Bu çalışmada ise gravida sayısı TC vatandaşları için 2,34±1,48, SC vatandaşları için 3,33±1,80'dir. Gruplar arasında istatistiksel açıdan fark olmamasına rağmen TC vatandaşları için oran Türkiye'de yapılan çalışmalarla benzer iken SC vatandaşlarında yüksektir. Muhtemelen, TC vatandaşlarında YÜT ihtiyacı doğuran infertil hastaların artması gravidite ortalamasının azalmasına yol açarken, SC vatandaşlarında annelerin genç olması ve spontan gebe kalması artışa yol açmıştır.

İkiz gebelik sezaryen doğum oranını artıran bir durum olarak bildirilmiştir (6). Çalışmalarda, ikiz gebelerde

sezaryen oranı %42,6 ile %63 arasında bildirilmiştir (9-12). Bu çalışmada, TC ve SC vatandaşlarında ikiz gebeliklerde sezaryen doğum oranı, aralarında fark olmasa da literatüre göre yüksek bulunmuştur (%85,5 ile %78). Muhtemel neden, çalışmanın yapıldığı merkezin, morbiditeleri olan gebeleri kabul eden tersiyer bir merkez olmasındandır.

Çalışmalarda, ikiz gebelerin doğum haftası ortalaması, $33 \pm 0,2$ ile 35 ± 3 arasında bildirilmiştir (10-14). Bu çalışmada TC ve SC vatandaşlarının doğum haftası, aralarında istatistiksel açıdan fark olmasa da literatürle uyumludur ($34,5 \pm 4$, $35,13 \pm 4,12$). Yelland ve ark.ının yaptıkları meta-analizde, ikiz gebeliklerde 37 haftadan önce preterm doğum oranının %50-79 arasında değiştiğini ve yaklaşık %55 olduğunu bildirmiştir (15). Bu çalışmada, TC ve SC vatandaşları için erken doğum oranı aralarında istatistiksel açıdan fark olmasa da %67,10 ile %66,66 olup literatürle uyumludur.

Çalışmalarda, ikiz gebelerin doğum ağırlıkları 2020 ile 2171 gram arasında bildirilmiştir (10-14). Bu çalışmada, TC ve SC vatandaşı ikiz gebelerin doğum ağırlıkları aralarında fark olmasa da, literatüre göre yüksek bulunmuştur (2264 ± 591 , 2305 ± 401 gr). Muhtemel nedeni diğer çalışmalara göre bu çalışmada spontan ikiz gebelik oranının yüksekliği olabilir.

Literatürde de çoğul gebelikte fetal büyüme ve gelişmenin geri kaldığı sonuçta İUGR, düşük doğum ağırlıklı bebek oranının, preterm doğum oranının yüksek olduğu bildirilmiştir (6, 16, 17). Türkiye'de yapılan çalışmalar da, ikiz gebelerde düşük doğum ağırlığı oranı %61- %63,7 arasında bildirilmiştir (10, 11, 13). Bu çalışmada, TC ve SC vatandaşı ikiz gebelerde düşük doğum ağırlıklı bebek oranı, aralarında istatistiksel açıdan farkla birlikte literatürle uyumludur (%52,70 ile %72,22) SC vatandaşlarında, artmış düşük doğum ağırlığının nedeni, göç nedeniyle daha iyi bir antenatal takip, yeterli beslenme ve hayat koşullarının sağlanamamasına bağlı olabilir. Çalışmalarda doğum ağırlığı uyumsuzluğu %14 ile 41 arasında bildirilmiştir (10, 18, 19). Bu çalışmada TC ve SC vatandaşlarında doğum ağırlığı uyumsuzluğu, aralarında fark olmasa da literatürle uyumludur (%15,78 ile %16,66).

Erkek- kız bebek oranını, Gül ve ark. ile Karlık ve ark.'ı, yaptıkları çalışmalarda (9, 16), bize benzer olarak kızları yüksek bulurken, Yayla ve ark.ı (10, 11) erkekleri yüksek bulmuşlardır. Ancak, fetal ölüm oranını, Özkan ve ark. ile Yumru ve ark.'ı yaptıkları çalışmalarda (20, 21), bize benzer şekilde erkekleri daha yüksek bildirmişlerdir.

İkiz gebelerde maternal komplikasyon olarak, gebe-

liğin fizyolojik anemisi (22) ile preeklampsinin (23, 24) daha sık görülürken gestasyonel diyabetle (25, 26) ilgili bir karara varılamamıştır. Gebeliğin fizyolojik anemisi, tekiz gebeliklere göre plazma hacminin daha çok artmasına bağlanmaktadır (27,28) İkiz gebelik doğumlarında preeklampsisi sıklığının artması, hem maternal hemodinamik hem de plasenta yükünün artmasına bağlanmıştır (24). Gebeliğin fizyolojik anemisi, gestasyonel diyabet ve preeklampsisi sıklığı, TC ve SC vatandaşlarında benzer orandadır (%55,26, %66,27; %18,42, %23,07; %17,10, %27,78). Ancak, kontrol grubu (tekiz gebelik grubu) bulunmadığından, sıklığındaki artışı değerlendirmek mümkün değildir.

İkiz gebelerde fetal komplikasyonların oluşumunda en önemli faktör preterm doğum ve yeni doğanın düşük doğum ağırlığıdır (6). Bu kanıyı destekleyen çalışma bulguları yukarıda tartışılmıştır.

İkiz gebelerde tekiz gebelere göre konjenital anomali sıklığı 2-5 kat yüksek bulunmuştur (28-32). Bu yükseklik, özellikle monozigotik monokoryonik ikiz gebeler için geçerlidir. Bir çalışmada, bu oran monokoryonik ikiz gebelikler için 634/10000, dikoryonik ikiz gebelikler için 344/10000 ve tekiz gebelikler için 238/10000 olarak verilmiştir (31). Bu çalışmada, koryonite ve amniosite verileri bulunmadığından ve örnek sayısı az olduğundan dolayı konjenital anomali sıklığıyla ilgili karar vermek zordur. Ancak, konjenital anomali sıklığı TC ve SC vatandaşları arasında fark olmasa da literatürle uyumlu gibi gözükmektedir (% 4,60 ile %5,55).

150.386 ikiz gebede yapılan bir çalışmada fetal ölüm oranı %6,3 olarak verilmiştir (33).

Bu çalışmada, fetal ölüm oranı TC ve SC vatandaşları arasında fark olmasa bile literatürle uyumlu bulunmuştur (%9,21 ile % 5,56).

Çalışmamızın Kısıtlılıkları

Çalışmamız birçok kısıtlılığa sahiptir. Bunlar arasında, çalışmanın tek merkezli olması, vaka sayısının az olması, kontrol grubunun olmaması (tekiz gebelik grubu), ikiz gebelerin koryonite ve amniositesinin değerlendirilmemesi ve retrospektif olması sayılabilir.

Sonuç

TC vatandaşlarında ikiz gebelik oluşumunda infertil vakaların tedavisinde kullanılan YÜT önemli yer tutmaktadır. SC vatandaşı ikiz gebeler arasında infertilite hastası bulunmamaktadır. SC vatandaşı olan hastalar daha genç olup gravida ve pariteleri yüksektir. TC ve SC vatandaşları ikiz gebeler arasında; doğum şekli,

doğum haftası, doğum ağırlığı, APGAR skorları (1-5. dk) ve bebek cinsiyeti açısından fark bulunamadı. Maternal komplikasyonlar açısından gruplar arasında fark bulunmadı. Fetal komplikasyonlar açısından gruplar birbirine benzerdi. Ancak, SC vatandaşı ikiz gebelerde düşük doğum ağırlıklı bebek doğumu daha yüksektir. Daha fazla sayıda vaka ve kontrol grubunun bulunduğu prospektif yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

- Smits J, Monden C. Twinning across the Developing World. *PLoS One*. 2011;6(9):e25239.
- Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJ, Driscoll AK, Mathews TJ. Births: Final Data for 2015. *Natl Vital Stat Rep*. 2017;66(1):1.
- Santana DS, Cecatti JG, Surita FG, Silveira C, Costa ML, Souza JP, et al. Twin Pregnancy and Severe Maternal Outcomes: The World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. *Obstet Gynecol*. 2016;127(4):631-41.
- Carter EB, Bishop KC, Goetzinger KR, Tuuli MG, Cahill AG. The impact of chorionicity on maternal pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(3):390 e1-7.
- Chauhan SP, Scardo JA, Hayes E, Abuhamad AZ, Berghella V. Twins: prevalence, problems, and preterm births. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;203(4):305-15.
- The ESHRE Capri Workshop Group. Multiple gestation pregnancy. *Hum Reprod*. 2000;15(8):1856-64.
- Wei J, Wu QJ, Zhang TN, Shen ZQ, Liu H, Zheng DM, et al. Complications in multiple gestation pregnancy: A cross-sectional study of ten maternal-fetal medicine centers in China. *OncoTarget*. 2016;7(21):30797-803.
- Bardis N, Maruthini D, Balen AH. Modes of conception and multiple pregnancy: a national survey of babies born during one week in 2003 in the United Kingdom. *Fertil Steril*. 2005;84(6):1727-32.
- Gül T SA, Kara IH, Karaca M, Demir M, Cerden A. . Kliniğimizde Son İki Yılda Doğum Yapan Çoğul Gebeliklerin Değerlendirilmesi. . *Perinatoloji Dergisi*
- Erdemoğlu M KA, Akdeniz N, Yalınkaya A, Özcan Y, Yayla M. . Çoğul Gebeliklerin Retrospektif Analizi. . *Perinatoloji Dergisi* 2005; 13: 213-7.
- Yayla M, Baytur Y. Çok Merkezli Çoğul Gebelik Çalışması 1: Epidemiyoloji. *Perinatoloji Dergisi*. 2008(1):1-8.
- Yayla M, Baytur Y. Multicentric Multiple Pregnancy Study II: Perinatal Mortality İn Twins. . *Perinatal Journal* 2009(17):8-17.
- Artunç Ülkümen B, Pala HG, Çalık E, Koyuncu FM. İkiz Gebeliklerde Fetal Ve Maternal Sonuçların Değerlendirilmesi. Evaluation Of Fetal And Maternal Results İn Twin Pregnancies. *Deü Tıp Fakültesi Dergisi*. 2013;27(3):123-8.
- Güney M, Ora İB, Mungan T, Özbaflar D. Antepartum, İntrapartum And Perinatal Outcome Of Twin Pregnancies After İn Vitro Fertilization. *J Turkish-German Gynecol Assoc* 2006(7):115-9.
- Yelland LN, Schuit E, Zamora J, Middleton PF, Lim AC, Nassar AH, et al. Correlation between neonatal outcomes of twins depends on the outcome: secondary analysis of twelve randomized controlled trials. *BJOG*. 2018;125(11):1406-13.
- Karlık İ KM, Çalışkan K, Koç G, İnan F. Kliniğimizde Doğum Yapan Çoğul Gebeliklerin Degerlendirilmesi. 1996; 4. *Perinatoloji Dergisi*. 1996;4:83-7.
- Kuno A, Akiyama M, Yanagihara T, Hata T. Comparison of fetal growth in singleton, twin, and triplet pregnancies. *Hum Reprod*. 1999;14(5):1352-60.
- Grobman WA, Parilla BV. Positive predictivevalue of suspected growth aberration in twingestations. *Am J Obstet Gynecol*. 1999(181):1139-41.
- Tai J, Grobman WA. The association of crown-rump length discordance in twin gestations with adverse perinatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197(4):369 e1-4.
- Özkan F, SCS, Bilgiç R., Yorgancı C., . On üç yıllık fetal otopsilerimizin geriye dönük olarak irdelenmesi. Retrospective analysis of our fetal autopsies in a period of 13 years. . *Türk Pediatri Arşivi* 2006(41):46-50.
- Yumru AE, Dinçgeç B, Öndeş B, Atalay N. Kliniğimizde Gerçekleşen 11561 Doğumdaki Bebek Cinsiyetinin Makrozomi ve Sezaryen Oranı ile İlişkisi.The Relation Between Gender of Babies, Macrosomia and Cesarean Ratio in 11561 Deliveries in Our Clinic. . *JAREM*. 2011(1):18-20.
- Kametas NA, McAuliffe F, Kramp E, Chambers J, Nicolaides KH. Maternal cardiac function in twin pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2003;102(4):806-15.
- Sibai BM, Hauth J, Caritis S, Lindheimer MD, MacPherson C, Klebanoff M, et al. Hypertensive disorders in twin versus singleton gestations. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. . *Am J Obstet Gynecol* 2000;182(4):938-42.
- Francisco C, Wright D, Benko Z, Syngelaki A, Nicolaides KH. Hidden high rate of pre-eclampsia in twin compared with singleton pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;50(1):88-92.
- Roach VJ, Lau TK, Wilson D, Rogers MS. The incidence of gestational diabetes in multiple pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1998;38(1):56-7.
- Schwartz DB, Daoud Y, Zazula P, Goyert G, Bronsteen R, Wright D, et al. Gestational diabetes mellitus: metabolic and blood glucose parameters in singleton versus twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181(4):912-4.
- Rao A, Sairam S, Shehata H. Obstetric complications of twin pregnancies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004;18(4):557-76.
- Cameron AH, Edwards JH, Derom R, Thiery M, Boelaert R. The value of twin surveys in the study of malformations. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1983;14(5):347-56.
- Sperling L, Kiil C, Larsen LU, Brocks V, Wojdemann KR, Qvist I, et al. Detection of chromosomal abnormalities, congenital abnormalities and transfusion syndrome in twins. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007;29(5):517-26.
- Bahtiyar MO, Dulay AT, Weeks BP, Friedman AH, Copel JA. Prevalence of congenital heart defects in monochorionic/diamniotic twin gestations: a systematic literature review. *J Ultrasound Med*. 2007;26(11):1491-8.
- Glinianaia SV, Rankin J, Wright C. Congenital anomalies in twins: a register-based study. *Hum Reprod* 2008;23(6):1306-11.
- Weber MA, Sebire NJ. Genetics and developmental pathology of twinning. *Semin Fetal Neonatal Med* 2010;15(6):313-8.
- Johnson CD, Zhang J. Survival of other fetuses after a fetal death in twin or triplet pregnancies. *Obstet Gynecol*. 2002;99(5 Pt 1):698-703.

HİPERTANSİYON HASTALARINDA NÖTROFİL LENFOSİT ORANININ REGÜLASYON BELİRTECİ OLARAK KULLANILMASI

USING NEUTROPHIL LYMPHOCYTE RATIO AS A REGULATORY MARKER IN HYPERTENSIVE PATIENTS

Gökmen ÖZCEYLAN

Çorlu İlçe Sağlık Müdürlüğü Reşadiye Aile Sağlığı Merkezi Tekirdağ

Cite this article as: Özceylan G. Using Neutrophil Lymphocyte Ratio as a Regulatory Marker in Hypertensive Patients. Med J SDU 2020; 27(4): 429-435.

Öz

Amaç

İnflamatuar süreçler, hipertansiyonun patogenezinde önemli bir yer tutmaktadır. Bu çalışma da son dönemde sık kullanılan yeni inflamatuvar belirteçlerden olan Nötrofil lenfosit oranının (NLO) hipertansiyon regülasyonunda bir belirteç olarak kullanılıp kullanılmayacağını araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışma, kontrollü deney çalışmasıdır. Aile sağlığı merkezine başvuran 40-65 yaş grubu, ilk tanı hipertansiyon hastaları ek hastalığı yoksa, gönüllü olanlar çalışmaya dâhil edildi. Kan basıncı yüksek iken tam kan sayımı yapıp, NLO belirlendi. Hastalara anti-hipertansif ilaç düzenlenip (ramipril-oral-5mg /gün), kan basıncı takip formu düzenlenerek 7 gün sonra kontrole çağrıldı. Bu hastalardan kontrolde tansiyonu regüle olanlar deney, olmayanlar kontrol grubuna alındı. Kontrol amaçlı tam kan sayımı yapıp NLO oranları hesaplandı.

Bulgular

Çalışmada deney ve kontrol gruplarına göre; sistolik kan basıncı değişme oranı (SKBDO), Diastolik kan basıncı değişme oranı (DKBDO), Nötrofil lenfosit oranının değişme oranı (NLDO) oranlarında, anlamlı

farklılık gözlemlendi ($p=0,000$; $p=0,000$; $p=0,000$). SKBDO, DKBDO ve NLDO deney grubunda daha fazlaydı. NLDO ile SKBDO arasında anlamlı pozitif ilişki vardı ($p<0,01$, $r=0,727$). NLDO ile DKBDO arasında da anlamlı pozitif ilişki vardı. ($p<0,01$, $r=0,704$) Deney ve kontrol grubundaki kan basıncı regülasyonu için bir kesme değeri hesaplandı. Bu değer, %19,42 olarak tespit edildi. NLDO'nun belirleyiciliği (Sensitivite %92, spesifite %90,9) yüksek bulundu. Deney grubunda kan basıncı azaldıkça NLO oranları azalmakta, kan basıncı regüle olduğu zaman ortalama NLO'da %19,42'lik azalma gözlemlendi.

Sonuç

Bu verilerle kan basıncı regülasyonunda NLO takibi yapmak, kontrolde bakılan NLO' da %19'luk azalma, regülasyon takip belirteci olarak kullanılabilirliğini düşünmekteyiz

Anahtar Kelimeler: Hipertansiyon, inflamasyon, nötrofil/lenfosit oranı, tansiyon takibi

Abstract

Objective

Inflammatory processes have an important place in the pathogenesis of hypertension. In this study, we aimed to investigate whether NLO (Neutrophil lym-

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: gokmenozceylan01@hotmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 17.04.2020 • Kabul tarihi/Accepted Date: 09.07.2020

ORCID IDs of the authors: G.Ö. 0000-0002-2388-4158

phocyte ratio), which is one of the most frequently used inflammatory markers recently, can be used as a marker in hypertension regulation.

Materials and Methods

The study is a controlled experimental study. The first diagnosis of hypertension patients in the 40-65 age group who applied to the family health center were included in the study if they did not have additional disease. When blood pressure was high, complete blood count was performed and neutrophil lymphocyte ratio (NLO) was determined. The patients were arranged for antihypertensive medication (ramipril-oral-5mg / day), and a blood pressure follow-up form was prepared and called for control 7 days later. Of these patients, those whose blood pressure was regulated in the control were included in the experiment, and those who were not included in the control group. A complete blood count was made for control purposes and NLO ratios were calculated.

Results

According to experimental and control groups; Significant differences were observed in SKBDO (systolic blood pressure change rate), DKBDO (Diastolic

blood pressure change rate), NLDO (Neutrophil lymphocyte rate change rate) rates ($p < 0.01$; $p < 0.01$; $p < 0.01$). SKBDO, DKBDO and NLDO were more in the experimental group. There was a significant positive relationship between NLDO and SKBDO. ($p < 0.01$, $r = 0,727$) There was also a significant positive relationship between NLDO and DKBDO. ($p < 0.01$, $r = 0.704$) A cut-off value was calculated for blood pressure regulation in the test and control group. This value was determined as 19.42%. NLDO's determination (Sensitivity 92%, specificity 90.9%) was found to be high. As the blood pressure decreased in the experimental group, NLO rates decreased, and when the blood pressure was regulated, a decrease of 19.42% was observed in the average NLO.

Conclusion

With these data, we have determined that it can be used as a follow-up marker for monitoring NLO in blood pressure regulation, a 19% reduction in NLO in control.

Keywords: Hypertension, inflammation, neutrophil / lymphocyte ratio, blood pressure monitoring

Giriş

Hipertansiyon, batı toplumlarının nüfusunun yaklaşık üçte birinin sağlığını tehdit etmektedir. Yetmiş yaşına kadar nüfusun yaklaşık yüzde yetmiş bu hastalığa yakalanmakta ve yaş arttıkça sıklığı da artmaktadır (1). Türkiye'de ise yapılan çalışmalarda hipertansiyonun prevalansı %24 ile %50 arasında değişmektedir (2). Hipertansiyon hastalarının %90-95 sebebi bilinmemektedir. Kişilerde hedef kan basıncı değeri sistolik; 140 mmHg, diastolik 90mmHg'nin altı olarak belirtilmiştir. Kişilerin bu hedef kan basıncına ulaşmasını ve bu değerlerde kalmasını sağlamak sadece ilaç tedavisiyle değil, yaşam alışkanlığı değişiklikleri ve düzenli kan basıncı takiplerinden ve etkili kontrollerini sağlamaktan geçmektedir (3). Antihipertansif ilaç tedavisi altındaki hipertansiyon, hem hastalar hem de takip eden sağlık profesyonelleri tarafından muhtemelen hafife alınmaktadır. Kan basıncı takiplerinde hastaların regülasyon takibi önemlidir. Eğer yeterli regülasyon sağlanamamışsa nefrektomiye giden ciddi böbrek yetmezliği, kardiyovasküler patolojilere ve serebrovasküler olaylara bağlı ölümlere kadar birçok komplikasyona neden olmaktadır (4).

İnflamatuvar süreçler, hipertansiyonun patogenezinde, kardiyovasküler sistem hastalıklarının başlangıcı

ve progresyonunda önemli rol oynar. Histolojik olarak ise hipertansiyonda endotel ve düz kas hücre proliferasyonu, mediyal hipertrofi, inflamasyon ve tromboz gözlenir (5-7). Bu etyopatogenez ve histolojik değişiklikleri göz önüne alarak son zamanlardaki yeni inflamasyon belirteçlerinden periferik kandaki nötrofil lenfosit oranı (NLO) hipertansiyonunda regülasyon takibinde bir belirteç olarak kullanılabilir mi?

Periferik kandaki NLO, sistemik inflamasyonu gösteren ve basit bir tam kan sayımı ile kolayca elde edilen bir belirteç olarak dikkat çekmektedir. Son dönemde bu belirteç ile yapılan çalışmalar ilgi çekmektedir. Bu çalışmalarda yüksek NLO'nun artmış kardiyovasküler risk, bazı malignensilerde de artmış mortalite ve bazı kronik hastalıkların alevlenmeleriyle ilişkili olduğu bildirilmiştir (8).

Bu çalışmada da kullanılan yeni inflamatuvar belirteçlerden olan NLO'nun hipertansiyonun takibinde ve regülasyonunda bir belirteç olarak kullanılıp kullanılmayacağını araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışma, kontrollü deney çalışmasıdır. Aile sağlığı merkezine başvuran, gönüllü, 40-65 yaş grubu ilk

tanı hipertansiyon hastaları çalışmaya dâhil edildi. Kişilerin ek hastalığı ve daha önceden tansiyon ilacı kullanıp kullanmadığı sorgulandı. Çalışmaya katılmayı kabul edenlerden kan basıncı yüksek iken ve kan basıncına müdahale edilmeden önce tam kan sayımı yapıldı. Hemogramda nötrofil sonucu lenfosit değerine bölünerek nötrofil lenfosit oranı (NLO) elde edildi. Hastaların antihipertansif ilacı düzenlenip (ace inhibitörü –ramipril-oral-5mg /gün) kan basıncı takip formu düzenlenerek (evde kan basıncı takibi) 7 gün sonra kontrole çağrıldı. Çalışmada ramipril tercih edilmesinin sebebi ise çalışmanın yapıldığı birinci basamak sağlık kuruluşunda ilk tanı hipertansiyon hastalarında en sık tercih edilen ilaç olmasıydı. Bu hastalardan kontrolde tansiyonu regüle olanlardan yeniden kontrol amaçlı tam kan sayımı yapıldı. NLO oranı hesaplanarak deney grubu oluşturuldu. Kan basıncı bu ilaçla regüle olmayanlar ise kontrol grubuna alındı. Kontrol hemogramlarından NLO hesaplandı ve kaydedildi.

Çalışmaya dâhil edilme kriterleri; 40-65 yaş arasında olmak, ilk tanı hipertansiyon hastası olmak, ek bir kronik hastalığı olmaması, çalışma süresince başka bir hastalık için ilaç kullanmamış olmaktır. Yüksek kan basıncı ile başvuran olgulardan ise ek hastalığı olanlar, kan basıncı regülasyon sürecinde veya çalışma sürecinde başka bir hastalık geçiren ve ilaç kullananlar, Ace inhibitörünün kontrendike olduğu hipertansiyon hastaları ve sigara içenler çalışmaya dahil edilmedi. Kişilerden çalışmaya gönüllü katıldıklarına dair yazılı onamları alındı. Çalışma için il sağlık müdürlüğünden yazılı izin ve Namık Kemal Üniversitesi etik kurulundan etik onay alındı.

Toplanan veriler SPSS (IBM SPSS for Windows, Ver.24) istatistik paket programına yüklendi. Bu çalışmanın örnek genişliğini hesaplamada, her değişken için power (testin gücü) en az 0,80 ve 1. tip hata 0,05 alınarak belirlendi. Deney grubu toplam 50, kontrol grubu 44 kişiden oluşturuldu. Çalışmadaki sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum; kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Çalışmadaki ölçümlerin normal dağılıp dağılmadığına Shapiro-Wilk ($n < 50$) ve Skewness-Kurtosis testleri ile bakıldı ve ölçümlerin normal dağıldığı tespit edildi. Bundan dolayı Parametrik testler uygulandı. Gruplara göre ölçüm ortalamalarını karşılaştırmada Bağımsız (Independent) T-testi kullanıldı. NLO ve Tansiyon Değişim Oranları arasındaki ilişkiyi belirlemede Pearson Korelasyon katsayıları hesaplandı. Grup ile Cinsiyet değişkenleri arasındaki ilişkiyi belirlemede ise Ki-kare testi kullanıldı. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi (α) %5 olarak alındı.

Bulgular

Çalışmaya katılanların genel tanımlayıcı istatistikleri kontrol ve deney grubuna göre Tablo 1’de verilmiştir.

Bu tabloya göre SKBDO, DKBDO ve NLDO ölçümleri için, deney grubunda kontrol grubuna göre daha fazla değişim gözlemlendi ($p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$).

NLO ve kan basıncı değişimlerinin gruplara göre karşılaştırma sonuçları ise Tablo 2’de verilmiştir. Bu karşılaştırmaya göre; “SKBDO” oranında, “Gruplara göre” istatistik olarak anlamlı bir farklılık gözlenmiştir ($p < 0,001$), “SKBDO”, “Deney grubunda” daha yüksek bulunmuştur. Benzer şekilde; “DKBDO” oranında ve “NLDO” oranında da, “Gruplara göre” istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p < 0,001$). “DKBD oranı” ve “NLD oranı” “Deney grubunda” daha fazladır.

Tablo 3’de ise “NLO ve Kan basıncı düşme oranları arasındaki korelasyon (ilişki) katsayıları” verilmiştir. Buna göre deney grubunda, düşme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki (korelasyon) gözlenmemiştir ($p > 0,05$). Her ne kadar anlamlı ilişki gözlenmemiş olsa da NLDO ile SKBDO arasında %15,3 pozitif ilişkiye rastlanmıştır.

Kontrol grubunda, “NLDO ile SKBDO” ve “NLDO ile DKBDO” arasında istatistik olarak anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir ($p > 0,05$).

Buna karşın, tüm veriler dikkate alındığında; “NLDO ile SKBDO” arasında istatistik olarak anlamlı pozitif bir ilişki gözlenmiştir ($p = 0,000$; $r = 0,727$). Benzer şekilde; “NLDO ile DKBDO” arasında istatistik olarak anlamlı pozitif bir ilişki gözlenmiştir ($p = 0,000$; $r = 0,704$).

“Yaş” ile SKBDO, DKBDO, NLDO düşüş oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir ($p > 0,05$).

Tablo 4 ve grafik 1’de, “NLDO” değişkeninin eğri altında kalan alanlarını (AUC) ve Kesim (Cut-off) değerleri verilmiştir. Tabloda, bu değişkenlerin en iyi (optimum) Sensitivite ve Spesifite değerlerini gösteren Cut-off değerleri hesaplanmıştır. Bu değer, “Deney” ve “Kontrol” ayırımını gösteren ayırıcı değerdir. Buna göre; Sensitivite ve Spesifite değerleri; “NLDO” değerinin belirleyiciliği (Sensitivite %92 ve Spesifite %90,9) yüksek bulunmuştur.

Tablo 1

Çalışmaya katılanların genel tanımlayıcı istatistiklerinin deney ve kontrol gruplarına göre dağılımı.

		N	Mean	Std. Dev.	Min.	Max.
Yaş	Deney	50	57,56	6,33	42,00	69,00
	Kontrol	44	55,98	5,70	46,00	68,00
	Total	94	56,82	6,06	42,00	69,00
GSKB	Deney	50	156,50	8,65	140,00	180,00
	Kontrol	44	161,93	10,41	140,00	190,00
	Total	94	159,04	9,84	140,00	190,00
GDKB	Deney	50	100,40	6,61	90,00	120,00
	Kontrol	44	103,29	7,39	90,00	120,00
	Total	94	101,76	7,10	90,00	120,00
NLO	Deney	50	2,87	0,76	1,87	4,61
	Kontrol	44	3,05	0,99	1,67	6,42
	Total	94	2,95	0,88	1,67	6,42
KSKB	Deney	50	117,30	8,93	100,00	140,00
	Kontrol	44	151,71	8,69	140,00	180,00
	Total	94	133,40	19,36	100,00	180,00
KDKB	Deney	50	72,20	7,37	60,00	85,00
	Kontrol	44	101,25	7,08	90,00	120,00
	Total	94	85,80	16,25	60,00	120,00
KNLO	Deney	50	1,60	0,48	0,86	2,62
	Kontrol	44	2,96	0,88	1,46	5,48
	Total	94	2,24	0,97	0,86	5,48
SKBDO	Deney	50	24,88	6,39	12,50	35,29
	Kontrol	44	6,59	4,56	0,00	17,65
	Total	94	16,32	10,74	0,00	35,29
DKBDO	Deney	50	27,82	8,50	5,56	45,45
	Kontrol	44	4,35	6,00	0,00	25,00
	Total	94	16,84	13,90	0,00	45,45
NLDO	Deney	50	41,81	18,24	4,28	70,03
	Kontrol	44	5,85	7,92	0,00	28,42
	Total	94	24,97	23,02	0,00	70,03

Tablo 2

NLO, sistolik kan basıncı ve diastolik kan basıncı değişim oranlarının kontrol ve deney gruplarına göre karşılaştırılması

		N	Mean	Std. Dev.	Min.	Max.	*p.
SKBDO	Deney	50	24,88	6,39	12,50	35,29	<0,001
	Kontrol	44	6,59	4,56	0,00	17,65	
	Total	94	16,32	10,74	0,00	35,29	
DKBDO	Deney	50	27,82	8,50	5,56	45,45	<0,001
	Kontrol	44	4,35	6,00	0,00	25,00	
	Total	94	16,84	13,90	0,00	45,45	
NLDO	Deney	50	41,81	18,24	4,28	70,03	<0,001
	Kontrol	44	5,85	7,92	0,00	28,42	
	Total	94	24,97	23,02	0,00	70,03	

*Bağımsız T-testi sonuçlarına göre anlamlılık düzeyleri

Tablo 3

.NLO ve Kan basıncı düşme oranları arasındaki korelasyon (ilişki) katsayıları (n=50)

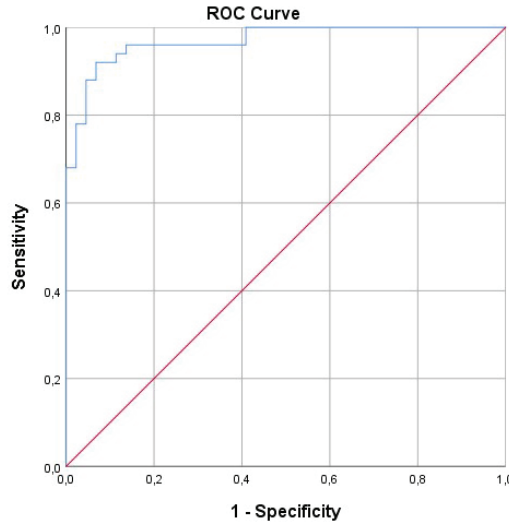
		Deney			Kontrol			Genel		
		NLDO	SKBDO	DKBDO	NLDO	SKBDO	DKBDO	NLDO	SKBDO	DKBDO
SKBDO	r	,153			,290			,727**		
	p	,289			,056			,000		
DKBDO	r	,175	,117		-,067	,336*		,704**	,774**	
	p	,223	,419		,666	,026		,000	,000	
Yaş	r	,121	,130	,140	-,004	,091	,192	,155	,171	,194
	p	,403	,367	,333	,980	,557	,211	,136	,099	,061

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; r: Pearson korelasyon katsayısı

Tablo 4

Nötrofil lenfosit oranının değişme oranının değişkeninin kesim (cut off) değeri

Area Under the Curve						
Test Result Variables	Area (AUC)	Std. Error	p.	Cut-Off	Sensitivity	Specificity
NLDO	,969	,015	,001	19,42	,920	,909



Grafik 1

NLDÖ için Eğri altında kalan alan (ROC Curve)

Tartışma

Sistemik İnflamasyonun belirteçlerinden olan NLO parametresi son dönem yapılan çalışmalarda, özellikle patogenezinde inflamatuvar süreçlerin etkili olduğu hastalıklarda, önemli bir parametre olarak gösterilmektedir. Birçok kronik hastalığın alevlenmesinde takip kriteri olarak kullanılabilirliğine dair çalışmalar mevcuttur (9). Bizim çalışmamızda da hipertansiyon hastalığının kronik bir süreç olması ve patogenezinde damarlarda gelişen inflamatuvar süreçlerin sistemik etkilerinin olması sebebiyle bu belirteç kullanılmıştır. Bulgular göstermektedir ki hem sistolik kan basıncı hem de diastolik kan basıncı düştükçe NLO değerlerinde azalma gözlenmektedir. Bu veriler, bize tansiyon regülasyonu ile NLO azalma oranı arasında pozitif bir ilişki olduğunu göstermektedir.

Kan basıncı regülasyonunun kontrolü için aile hekimleri kan basıncı takip formları (evde kan basıncı ölçümleri), anlık kan basıncı ölçümü (ofisinde kan basıncı ölçümü) ve ambulatuvar kan basıncı takiplerini kullanmaktadır (10). Anlık kan basıncı ölçümlerinde beyaz önlük tansiyonu gibi durumlarda kan basıncının yalancı yüksek çıkması regülasyon açısından yanıltıcı olmakta ve bazı durumlarda gereksiz antihipertansif değişikimine veya yüksek doz antihipertansif kullanımına sebep olup hipotansif komplikasyonlara sebep olabilmektedir (11). NLO gibi bir belirtecin kullanılabilmesi bu durumun önüne geçebilecektir. Evde kan basıncı takibinde ise hastaların sağlık bilinci eğri

düşük ise kan basıncı yanlış ölçülüp ilaç dozları bu hatalardan etkilenebilmektedir (12). Ambulatuvar kan basıncı ölçümü ise birinci basamakta kullanımı ve uygulaması hem pahalı hem de kolay ulaşılabilir değildir (13). Bu çalışmada çıkan sonuçlar dikkate alınırsa basit bir tam kan değeri ile kan basıncı regülasyonunda önemli bir yardımcı parametreye sahip olunabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmanın bir diğer önemli bulgusu ise kan basıncı düşme oranları ile NLO düşme oranları arasındaki anlamlı ilişkidir. Bu ilişkide yaklaşık %15'lik bir düşüşün anlamlı olduğunu göstermektedir. Deney grubu sonuçlarından hareketle şu söylenebilir. Kan basıncı düştükçe NLO oranları düşmekte, kan basıncı regüle olduğu zaman ortalama NLO oranlarında %15'lik bir azalma gözlenmektedir. Aynı veriler kontrol grubunda incelendiğinde ise bu azalma gözlenmemektedir. Buradan çıkan sonuçla kan basıncı regülasyonunda NLO takibi yapmak ve takip sonrası kontrolde bakılan NLO' da yaklaşık %15'lik azalma regülasyon açısından ek bir regülasyon takip belirteci olarak kullanılabilir.

NLO azalma oranı için belli bir cut off değeri önemlidir. Bizim çalışmamızda kontrol ve deney grubu hem sistolik, diastolik kan basınçları değişimleri hem de NLO değişimleri karşılaştırıldığında yaklaşık %19,42'lik bir düşme sensitivite %92 ve spesifite %90,9 olacak şekilde anlamlıdır. Bu cut off değerinin kan basıncı regülasyon takibi için kullanılabilirliğini göstermektedir. Literatürdeki çalışmalar göstermektedir ki; NLO'yu yaş

ve cinsiyetle değişmektedir. Yaş arttıkça NLO oranında artış olurken, cinsiyetle değişimi yaş gruplarıyla beraber değişkenlik göstermektedir (14). Özellikle hipertansiyon hastalarında regülasyon sağlandığı anda NLO oranındaki anlamlı azlama ise Balta ve ark. tarafından gösterilmiştir (15). Bu çalışmada ise sistolik ve diastolik kan basınçlarının düşme oranlarıyla NLO düşme oranının yaş ve cinsiyetten bağımsız olması bu belirtinin tüm yaş grubu ve tüm cinsiyetlerde kullanılabileceğini göstermektedir.

Çalışmanın zayıf noktaları ise kontrol ve deney grubunun sayılarının düşük olması ve NLO değerini etkileyebilecek birçok inflamatuvar sürecin varlığıdır. Bu çalışmada bu etkilerden korunmak için sigara içenler çalışma dışı tutulmuştur. Kan basıncı regülasyon sürecinde araya giren bir ek hastalık da çalışma dışında bırakılmıştır. Çalışmada kullanılan antihipertansif ilacın aynı olması sağlanarak ilaçların NLO etkisi de hariç tutulmuştur. Ancak bildiğimiz gibi hipertansiyon hastalarına eşlik eden kronik hastalık sayısı çok fazladır (15). NLO'nu etkileyen faktörlerde çok fazla olduğu literatürde bildirilmiştir (16). Bu iki durum dikkate alınarak daha geniş tabanlı kontrollü deney çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu düşünüyoruz.

Sonuç

Sonuç olarak hipertansiyon hastalığı toplumun çok önemli bir kesimini etkileyen kronik, maliyeti yüksek ve regülasyon takibi zor bir hastalıktır. Bir çok hastanın yüksek kan basıncının sebebi bilinmemekte ve kan basıncı regülasyonu yeterince sağlanamadığına ise ölümcül veya hayatı kısıtlayan komplikasyonlarla karşılaşılmaktadır. Bu çalışma ile hipertansiyon hastaların takiplerinin daha etkili yapılabileceğini düşünmekteyiz. NLO kullanılarak daha geniş çalışma grupları oluşturularak daha güçlü bir cut off değeri belirlenebilirse özellikle aile hekimlerinin tansiyon takiplerinin daha etkili olacağını düşünüyoruz.

Kullanılan Kısaltmalar:

GSKB: İlk geliş sistolik kan basıncı

GDKB: İlk geliş diastolik kan basıncı

NLO: Nötrofil lenfosit oranı

KSKB: Kontrole gelişteki sistolik kan basıncı

KDKB: Kontrole gelişteki diastolik kan basıncı

KNLO: Kontrole gelişteki nötrofil lenfosit oranı

SKBDO: Sistolik Kan basıncı değişim oranı

DKBDO: Diastolik kan basıncı değişim oranı

NLDO : Nötrofil lenfosit oranının değişim oranı.

Kaynaklar

1. Şengula Ş, Akpolat T, Erdem Y, ve ark. Changes in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control rates in Turkey from 2003 to 2012. *Journal of Hypertension* 2016, 34(6): 1208–1217.

2. Doğan N, Toprak D, Anadolu SD. Hypertension prevalence and risk factors among adult population in Afyonkarahisar region: a cross-sectional research. *Kardiyol Derg* 2012; 12(1) : 47-52.
3. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014; 311(5): 507-20. doi: 10.1001/jama.2013.284427.
4. Belaid L, Bayat-Makoei S, Laguerre B, Vigneau C. Monitoring of hypertension in patients orally treated by angiogenesis inhibitor in daily practice. *Neprol Ther* 2018; 14(2): 99-104. doi: 10.1016/j.nephro.2017.04.006. Epub 2017 Dec 26.
5. Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D, Rogers EK, Eagle KA, Gurm HS. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2008;102: 653-57.
6. Turak O, Ozcan F, Tok D, et al. Serum uric acid, inflammation, and nondipping circadian pattern in essential hypertension. *J Clin Hypertens* 2013; 15: 7-13.
7. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Eng J Med* 1999; 340(2): 115-26.
8. Tsiara S, Elisaf M, Jagroop IA, Mikhailidis DP. Platelets as predictor of vascular risk: is there a practical index of platelet activity? *Clin Appl Thromb Hemost* 2003; 9: 177-90.
9. Ozer İ, Balevi Ş, Ataseven A. Nötrofil/lenfosit Oranı Büllöz Pemfigoid Tanısında Bir Belirteç Olarak Kullanılabilir mi? *Selçuk Med J* 2018; 34(2): 65-69. doi: 10.30733/std.2018.01062
10. TEMD Obezite, Lipid Metabolizması ve Hipertansiyon Çalışma Grubu. Hipertansiyon tanı ve tedavi klavuzu. 1.Baskı, Ankara, TEMD, 2018; 67-68.
11. Bloomfield DA, Park A. Decoding white coat hypertension. *World J Clin Cases*. 2017; 5(3): 82-92. doi: 10.12998/wjcc.v5.i3.82.
12. Geerse C, Van Slobbe C, Van Triet E, Simonse L. Design of a Care Pathway for Preventive Blood Pressure Monitoring: Qualitative Study. *JMIR Cardio*. 2019; 3(1): e13048. doi: 10.2196/13048.
13. Ulusoy Ş, Özkan G, Arıcı M, et al. Which out-of-office measurement technique should be used for diagnosing hypertension in prehypertensives? *J Hum Hypertens*. 2019 Nov 7. doi: 10.1038/s41371-019-0284-x.
14. Aydın İ, Ağıllı M, Aydın FN, ve ark. Farklı yaş gruplarında nötrofil/lenfosit oranı referans aralıkları. *Gülhane Tıp Derg* 2015; 57: 414-18. doi: 10.5455/gulhane.166398
15. Messerli FH, Rimoldi SF, Bangalore S. The transition from hypertension to heart failure: Contemporary update. *JACC Heart Fail*. 2017; 5(8): 543-551. doi: 10.1016/j.jchf.2017.04.012.
16. Forget P, Khalifa C, Defaur JP, Latinne D, Van Pel MC, De Kock M. What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? *BMC Res Notes*. 2017; 10(1): 12. doi: 10.1186/s13104-016-2335-5.

EVIDENCE-BASED MEDICINE COURSE FOR PRE-CLINICAL MEDICAL STUDENTS AND EVALUATION OF THEIR SELF-EFFICACY PERCEPTIONS KLİNİK ÖNCESİ TIP ÖĞRENCİLERİNE KANITA DAYALI TIP EĞİTİMİ VE ÖZYETERLİK ALGILARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

S. Ayhan ÇALIŞKAN¹, Ozan KARACA¹

¹Ege University Faculty of Medicine, Department of Medical Education, İzmir, Turkey

Cite this article as: Çalışkan SA, Karaca O. Evidence-Based Medicine Course For Pre-Clinical Medical Students And Evaluation Of Their Self-Efficacy Perceptions. Med J SDU 2020; 27(4): 437-445.

Öz

Amaç

Bu çalışmada Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde (MCBÜTF) yeniden yapılandırılarak güncellenen Kanıta Dayalı Tıp (KDT) dersinin ilk iki yıl uygulamasına ilişkin sonuçların paylaşılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Kesitsel tarama desenindeki bu araştırmaya MCBÜTF'de 2018-2019 ve 2019-2020 yıllarında Dönem-1'e kayıtlı tüm (n=514) öğrenciler dahil edilmiştir. KDT derslerinin planlamasında genel amaç, yeterlikler ve öğrenme hedefleri belirlenmiştir. Buna göre planlanan dersler, dördü kuramsal, ikisi uygulama olmak üzere toplam 12 saatlik altı oturumda uygulanmıştır. Derslerde kuramsal sunum, küçük gruplarda mobil cihazlar kullanılarak yapılan uygulamalar ve olguya dayalı problem çözümü öğretim yöntemleri kullanılmıştır. KDT dersine ilişkin öğrenci özyeterlik algıları ve geri bildirimleri, Likert tipi ölçekler ile değerlendirilen, yapılandırılmış ve yarı yapılandırılmış maddeler içeren iki ayrı çevrimiçi anket formu ile alınmıştır. KDT ders oturumlarına katılan öğrencilerin yanıtları analiz edilerek raporlanmıştır.

Bulgular

Araştırma anket formlarını Dönem 1 öğrencilerinin %37,94'ü (n=195) yanıtlamıştır. Bu öğrencilerin 172'si (%88,21) KDT ders oturumlarına katıldığını bildirmiştir. Derslere katılan öğrenciler uygulama oturumlarına katılma durumlarına göre kategorize edildiğinde 68 (%39,53) öğrencinin hiçbir uygulama dersine katılmadığı, 104 (%60,47) öğrencinin en az bir uygulama dersine katıldığı belirlenmiştir. Öğrencilerin 91'i (%65,00) derse ayrılan sürenin yeterli olduğunu bildirmiştir. Öğrencilerin KDT dersinin öğrenme hedeflerine ilişkin özyeterlik algısı toplam puan ortalaması 3,41±0,85, en yüksek ortalama değer ise uygulama boyutunda (3,49±1,06) saptanmıştır. Öğrencilerin özyeterlik algılarının uygulama oturumlarına katılan öğrencilerde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır. Öğrencilerin derse ilişkin beğenileri tüm başlıklarda yüksek düzeyde saptanmıştır. Öğrencilerin en yararlı yön olarak bildirdikleri ifadelerden "Dersin kapsamı" en sık dile getirilen yanıt (n=86, %56,20) olarak belirlenmiştir.

Sonuç

Bu çalışmada elde edilen bulgular literatür ile uyumlu olduğu görülmüştür. KDT eğitimlerinin erken dönemde başlaması ve tıp eğitimi boyunca sürdürülmesi

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: ayhan.caliskan@ege.edu.tr

Müracaat tarihi/Application Date: 21.02.2020 • Kabul tarihi/Accepted Date: 27.09.2020

ORCID IDs of the authors: S.A.Ç. 0000-0001-9714-6249; O.K 0000-0001-5431-0942

öğrenme kalıcılığını artıracaktır. Olguya dayalı uygulamalar ve mobil cihazlar kullanılmasının öğrencilerin KDT konusunda kendilerini yeterli hissetmelerine önemli etkisi olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Kanıta Dayalı Tıp, Mezuniyet Öncesi, Tıp Eğitimi, Klinik Öncesi Tıp Öğrencileri,

Abstract

Objective

This study aims to share the results of the two-year implementation phase of the Evidence-Based Medicine (EBM) course, which was restructured and updated at Manisa Celal Bayar University Faculty of Medicine (MCBUFoM).

Materials and Methods

All (n = 514) students enrolled in Year-1 at MCBUFoM in the academic years of 2018-2019 and 2019-2020 were included in this cross-sectional study. Course goal, competencies and learning objectives were determined and sessions were developed accordingly. This restructured 12-hour course was given in six sessions, four of which were theoretical and two were practical. Lectures, practical exercises using mobile devices in small groups and case-based problem-solving activities were used as instruction methods. Students' self-efficacy perceptions and their feedback regarding the EBM course were collected via two separate online questionnaire forms containing structured and semi-structured items. The responses of the students who attended the EBM course sessions were analyzed and reported.

Results

A total of 195 Year-1 students (37.94%) responded to the survey questionnaires. One hundred seventy-two of these students (88.21%) reported that they attended EBM course sessions. Based on their participation, 68 (39.53%) students have not attended any practical sessions, and 104 (60.47%) students have attended at least one practical session. Ninety-one (65.00%) of the students stated that the time allocated to the course was sufficient. It was revealed that the mean total score of students' self-efficacy perceptions regarding the learning objectives of the EBM course was 3.41 ± 0.85 , and the highest mean value was found in application dimension (3.49 ± 1.06). Students' self-efficacy perceptions were found to be significantly higher for the students who attended the practical sessions. Students' level of satisfaction regarding the course was high for all evaluation domains. "The scope of the course" was most frequently (n = 86, 56.20%) reported response as the "most beneficial aspect of the course" by the students.

Conclusions

The findings obtained in this study were found to be compatible with the data reported in the literature. Starting the EBM training early, and continuing them throughout the medical education will increase the permanence of the knowledge acquired. Utilizing case-based clinical problems and mobile devices will have a significant positive impact on students' perception of self-efficacy concerning EBM.

Keywords: Evidence Based Medicine, Undergraduate, Medical Education, Preclinical Medical Students,

Introduction

Evidence-based medicine (EBM) is a systematic approach to ensure that the best evidence available is combined with the clinical experience of a physician as well as with the patient's preferences in a clear, rigorous and logical way, in making decisions about the care of individual patients (1).

The interest in the EBM approach has grown incrementally since it was first developed and promoted by a group of researchers led by Gordon Guyatt from the McMaster University of Canada in 1992 (2,3).

Medical practices prior to the EBM approach can be defined as opinion-based medicine. The opinion-based medical approach is mainly carried out with

the use of basic resources as well as a subject-focused literature review, without making a critical evaluation. The clinical decision is made by the group's most experienced physician and is based on the physician's personal experience, clinical intuition, and anecdotal information. On the other hand, a new kind of approach is introduced with the EBM developed in the 1990s. This approach is presented as a form of clinical decision-making procedure that does not emphasize intuition, non-systematic clinical experience, and pathophysiological rationale; but instead, it prioritizes the examination and evaluation of the evidence obtained from clinical researches. EBM approach involves the critical evaluation of the evidence obtained through a literature review that is focusing on a specific problem and is mostly conducted electronically (4).

The full implementation of the EBM approach consists of five stages:

1. To transform the required information (prevention, diagnosis, prognosis, treatment, causality, etc.) into an answerable question,
2. To find the best evidence to answer this question,
3. To critically appraise the obtained evidence in terms of validity (closeness to reality), impact (magnitude of impact) and applicability (usefulness for our clinical practice),
4. To integrate this critical assessment with clinical expertise and the patient's unique (distinctive) biology, values and conditions,
5. To evaluate the effectiveness and efficiency of the steps above, and to look for ways to improve both for the next time (3).

Each stage of the EBM also appears as the knowledge and skills that physicians should acquire or that should be obtained by physicians with an educational perspective. Numerous and various educational activities (lectures, workshops, elective courses, etc.) were included in both undergraduate and postgraduate education programs in order to bring this knowledge and skills to the physicians (5,6).

The concept of EBM has been included in the curricula of many national and international medical schools since its introduction (5). The "Evidence-Based Medicine and Critical Thinking" program was carried out for the first time in Turkey by Ankara University Faculty of Medicine in the 2002-2003 academic years in order to ensure that EBM is used in the clinical decision-making process in Turkish medical schools (7). Besides, while mostly carried out as an elective course in undergraduate programs, some medical schools included EBM training in their curriculum as a compulsory course (5).

Manisa Celal Bayar University Faculty of Medicine began its undergraduate education in the academic year of 1995-1996. The main goal of the MCBUFoM is to train physicians who are equipped with the knowledge, skills, and attitudes that can reduce the health problems in Turkey, by carrying out a high standard curriculum. The first three years of the six year program are pre-clinical period, the next two years are the clerkships, and the last year is the internship period (8).

One of the learning objectives of MCBUFoM curriculum was defined as "acquiring the ability to evaluate, interpret and apply the results of scientific research based on evidence" (8). For this purpose, the EBM course has been included in the first year's Medical Sciences I and II courses since the 2000-2001 academic years. Recently, MCBUFoM has decided to update and improve the format and the content of the EBM course. Thus, it has been restructured and implemented with a student-centered and practice-oriented approach since the 2018-2019 academic years. The aim of this paper is to present the restructuring of the EBM course and the results of the two-year implementation phase.

Materials and Methods

Research Design And Sampling

In this study with cross-sectional research design, sampling was not applied and all the students (n = 514) enrolled in Year 1 in the academic years of 2018-2019 (n = 258) and 2019-2020 (n = 256) were included in the study.

Planning And Implementing The EBM Course

In the planning phase of the EBM course; course goal, competencies and learning objectives were determined, and the flow of the sessions was shaped accordingly. The main competency of the course was determined as "s/he can decide to apply evidence-based medicine when necessary and go through its steps". Learning objectives in line with this competency were written using Krathwohl's (9) Revised Bloom's Taxonomy. According to this two-dimensional (knowledge dimension and cognitive process dimension) taxonomy; four remember (factual knowledge), three understand (conceptual knowledge) and five apply (operational knowledge) outcomes were defined (Table 2).

Course sessions were organized in order to achieve these learning objectives. A total of 12-hours course was delivered in six sessions. The first four of the sessions were devoted to the lectures with some practical exercises, and the last two sessions were devoted to the case-based problem-solving applications (Table 1).

Restructured EBM course was held in October-November in the 2018-2019 and 2019-2020 academic years in large groups. Lectures, large group discussions, individual exercises, small groups practical exercises using computer, tablet or smartphones, as well as case-based problem-solving activities are included as instruction methods in the sessions (Figure 1).

Table 1 Course schedule with content and instruction methods.

	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Week 5	Week 6
Sessions	Evidence-Based Medicine (EBM) (Introduction)	Evidence Pyramid	Formulating Research Question	Access to Information	Access to Medical Evidence	
	Theoretical				Practical	
Content	EBM: definition, components, application steps.	Evidence pyramid: definition, research methods, levels of evidence.	PICOT: definition, components, define and create questions / problems according to PICOT criteria	Search operators, sources of information, definition of Medical Subject Headings (MeSH), PubMed database search with keywords and MeSH	Formulating research questions through clinical scenarios, deciding on the type of evidence, determining appropriate MeSH and keywords, accessing medical evidence.	
Instruction methods	- Lecture - Large group discussions - Individual exercises	- Lecture - Large group discussions - Individual exercises	- Lecture - Large group discussions - Case-based discussions	- Lecture - Large group discussions - Case-based discussions - Access to information via mobile devices	- Large group discussions - Case-based problem-solving - Database search via mobile devices	



	<p>Mrs. F. C.</p>	<p>What is the effect of long-term dual antiplatelet therapy (DAPT) compared to short-term on mortality and morbidity in MI patients treated with stents?</p> <p>P - MI patients treated with stent</p> <p>I - Long-term dual antiplatelet therapy</p> <p>C - Short-term dual antiplatelet therapy</p> <p>O - Effect on mortality and morbidity</p> <p>T - RCT - Meta-analysis</p>	<p>Exercise</p> <p>Conduct a PubMed search using appropriate MeSH topics in line with Mrs. F. C.'s case.</p> 
---	--------------------------	--	---

Figure 1
Example of a case-based problem-solving activity.

Table 2

Classification of Learning Objectives (and students' Self-Efficacy Perception Domains) based on two-dimensional taxonomy and descriptive values of students' perception scores (1: Strongly disagree - 5: Strongly agree).

Learning Objectives (Self-Efficacy Perception Domain)	Cognitive Process Dimension	Knowledge Dimension	Mean	±Standard Deviation
I can define the concept of EBM. I can list all components of EBM. I can express the meaning of PICOT. I can list two of the Medical Libraries on the Internet.	Remember	Factual knowledge	3.67	1.01
			3.00	1.14
			3.42	1.02
			3.21	1.37
Remember Dimension Mean Score			3.39	1.07
I can place research/study types on the Evidence Pyramid correctly. I can express which research/study types in the evidence pyramid are included in which categories (observational/experimental/critical evaluation). I can state the intended use of MeSH cataloging.	Comprehension	Conceptual knowledge	3.32	1.06
			3.32	1.06
			3.87	1.34
Comprehension Dimension Mean Score			3.31	0.86
I can formulate a research question in line with PICOT for a given case. I can do a simple search about a case on PubMed. I can use basic Boolean search operators (AND-OR-NOT) correctly while searching on PubMed. I can narrow down the search results on PubMed using the filters (age, gender, and type of research, etc.). I can search for appropriate MeSH topics for the research question on PubMed.	Application	Operational knowledge	3.45	1.50
			3.43	1.39
			3.78	1.21
			3.30	1.38
			3.19	1.48
Application Dimension Mean Score			3.49	1.06
EBM Course Self-Efficacy Perception Mean Score			3.41	0.85

Table 3

T-test results comparing students' self-efficacy perception scores regarding cognitive process dimensions on participation in the EBM course practical sessions.

Self-efficacy Perception in Cognitive Process Dimensions	Participation in the practical sessions	f	\bar{x}	ss	sd	t	p	η^2
Remember	No	68	2,92	0.84	170	-5.70	< .001	0.16
	Yes	104	3.70	0.90				
Understand	No	68	3.03	0.81	170	-3.50	< .001	0.07
	Yes	104	3.49	0.84				
Apply	No	68	2.85	1.13	109.165	-6.77	< .001	0.24
	Yes	104	3.91	0.79				
Total	No	68	2.92	0.81	170	-6.96	< .001	0.22
	Yes	104	3.73	0.71				

Table 4

Mean and standard deviations of students' (n = 140) evaluations about EBM course. (1: Strongly disagree - 5: Strongly agree).

Evaluation domain	Mean	±Standard Deviation
Sessions were well organized.	4.26	0.83
The initial briefing about the course was sufficient.	4.14	0.99
The instructors were highly motivated.	4.59	0.71
Cases presented in the class helped me learn.	4.24	0.87
Examples solved by the instructors helped me learn.	4.36	0.82
Practice exercises in the class helped me learn.	4.21	1.01
The support provided by instructors was sufficient.	4.27	1.02
Using my phone for the exercises helped me learn.	4.26	1.01
Using my portable computer or having a computer close to me for the exercises helped me learn.	3.66	1.33
I think what I learned in this course will be useful during my medical education.	4.07	1.05
I will utilize what I learned in this course in my professional life.	4.06	0.98
My overall evaluation for EBM course is ... (1: very bad - 10: very good)	7.95	1.63

Data Collection and Analysis

Students were asked to fill out two separate online survey questionnaires to evaluate the EBM course. In the first questionnaire (Form-1), students' identity details, gender, and course participation status were inquired. In addition, students were asked to evaluate their self-efficacy perceptions regarding the learning objectives of the EBM course through a Likert type scale (1: Strongly disagree - 5: Strongly agree).

The satisfaction level of the students regarding the EBM course was evaluated anonymously with the second questionnaire (Form-2). This form consists three parts: a) gender and course participation status of the students, b) 14 structured items that seek students' level of satisfaction on; course organization, duration, instructors, cases and practical exercises, and electronic materials and c) three semi-structured open-ended questions to gather participants' opinions. Structured items were asked to be evaluated via Likert-type scales (1: Strongly disagree - 5: Strongly agree, Sufficient-Insufficient-Undecided, 1:Very bad / Useless - 10:Very good / Useful).

The Microsoft Excel program included in Microsoft Office Professional Plus 2010 package, and IBM Statistics SPSS Version 21 were used in data analysis. The responses of the students (n = 172) who reported that they attended the EBM course sessions were analyzed and reported.

The quantitative data are presented with descriptive tables and graphics. Percentage distributions were used for categorical variables, and mean \pm standard deviation calculations were used for numerical variables. Levene's Test of Equality of Variances was used to assess the assumption of homogeneity of variance and independent samples t-test is applied for the comparisons. The confidence interval was accepted as 99% and $p < .01$ was considered statistically significant. A thematic analysis is applied to the qualitative data. First, responses from the participants were classified to the themes independently by two researchers, and then researchers discuss the themes and reach to a consensus.

Results

At the end of the courses, 37.94% (n = 195) of Year-1 students, where 105 (53.85%) females and 90 (46.15%) males, responded to Form-1. A total of 172 (88.21%) of these students reported that they attended the EBM course sessions, while 23 (11.79%) of them reported they did not. Among students that have attended the classes, it was revealed that 68 (39.53%) students did not attend any practical sessions, while 104 (60.47%) students attended at least one practical session. Out of 140 respondents, 65.00% (n=91) of the students stated that the time allocated to the course was sufficient, while 10.00% (n = 14) stated that it was insufficient, and 25.00% (n = 35) reported that they are indecisive.

On the evaluations of the students' self-efficacy perceptions; the highest mean score was found on "I can explain the intended use of MeSH cataloging." (3.87 ± 1.34) and the lowest mean score was found on "I can list all components of Evidence-Based Medicine." (3.00 ± 1.14). In addition, the highest taxonomy-dimension mean score of the EBM course was found in the application dimension (3.49 ± 1.06) (Table 2).

An independent samples t-test was conducted to compare the students' self-efficacy perceptions regarding EBM course for taxonomy dimensions and participation in the practical courses. There was a significant difference in students' self-efficacy perceptions total scores ($t_{(170)} = -6.96$; $p < 0.001$; $\eta^2 = 0.22$), and remember dimension scores ($t_{(170)} = -5.70$; $p < 0.001$; $\eta^2 = 0.16$), and comprehension dimension scores ($t_{(170)} = -3.50$; $p < 0.001$; $\eta^2 = 0.07$), and application dimension scores ($t_{(109,165)} = -6.77$; $p < 0.001$; $\eta^2 = 0.24$) for participation in the practical sessions or not (Table 3).

The effect sizes of these differences are medium for comprehension dimension and high for all other variables.

A total of 163 (31.71%) students, where 82 (50.31%) females and 81 (49.69%) males, responded to the second questionnaire. One hundred forty of these students (85.89%) reported that they attended EBM courses, whereas 23 (14.11%) of them reported they did not. Students' evaluations regarding the EBM course are given in Table 4.

In the students' evaluations regarding the design and implementation of the course, it was revealed that the highest score was received by the phrase "The instructors were highly motivated." (4.59 ± 0.71), while the lowest score was received by "Using my portable computer or having a computer close to me for the exercises helped me learn." (3.66 ± 1.33) (Table 4).

A total of 153 responses were given by the students to the item "What are the most productive-most useful aspects of the course?". These responses were gathered under four categories which are "Scope of the course" ($n = 86$, 56.21%), "Instruction methods" ($n = 40$, 26.14%), "Professional usability" ($n = 20$, 13.07%) and "Other" ($n = 7$, 4.58%). Among the 133 responses given to the question "What are the most inefficient-most useless aspects of the course?", the most frequent response was "No inefficient aspect" ($n = 76$, 57.14%); while the second most frequent responses ($n = 10$, 7.52%) were classified as the

theme "external factors", since it consisted of the expressions written outside the scope of the course.

Discussion

In this study, students' self-efficacy perceptions regarding the EBM course, as well as their evaluations on the overall content and design of the course, were investigated.

With the help of self-assessment, the person can better evaluate his/her acquisitions or changes, compared to an external observer (10). In addition, self-assessment affects the learning styles to be used in the future, enabling the individual to determine the impact and contribution of the methods s/he has followed in the learning process (11). It was determined that self-efficacy perceptions regarding EBM which were revealed via students' self-evaluations were above the mean value, and this perception was significantly higher for the students who participated in the practical sessions. It is also in line with the expectations that the students were highly satisfied with the course. Students stated the scope of the course as the most efficient-most useful feature of the course.

In the literature, some studies have shown that the EBM training given in the first three years of undergraduate medical education has positive effects on the students in terms of knowledge, skills, and attitudes; and that the students were pleased with it. It was shown that the 16-hour EBM training given by Bennett et al. (12) to the small groups during early years of medical education improved students' critical assessment skills, compared to the control group. In the study conducted in 1994, Landry gave two interactive seminars on EBM to students during the core clerkships and observed that students' knowledge and attitudes had improved, while the use of medical literature in their written assignments had not. Similarly, Dragan Ilic et al. (13) reported that teaching EBM-related skills in pre-clinical years and reinforcing them in the clinical years would make it easier for students to use their EBM skills in their clinical practice, as well as increasing students' confidence. In our study, EBM training was successfully applied in the pre-clinical period of the medical school curriculum, and students' reactions were positive. Moreover, Yogesh Acharya et al. (14) reported that the introduction of EBM in the pre-clinical years had a positive effect on students, and equipped them with the ability to critically comprehend and appraise new researches and innovations in the field of medicine.

Ghali (15) demonstrated that the four-session interactive, case-discussing, EBM mini-course with a concurrent evidence-access application given to third-year medical students further improved students' self-efficacy perceptions regarding their skills and attitudes; compared to the didactic EBM course of the same amount of time. Similarly, in our study, the students stated that the duration of EBM education applied with a similar structure was sufficient and the scope of the course was the most beneficial aspect of the course. In the study of the e-learning approach regarding the effective review of MEDLINE, Schilling et al. (16) showed that students' self-confidence with regards to making literature review in accordance with the EBM practice criteria, and to accessing information has increased. These findings were found to be consistent with our study in which the students who participated in the practical sessions reported statistically significantly high self-efficacy perception. This can be interpreted as that the case-based problem-solving practices increase students' self efficacy perception.

In a study conducted by Davis, Crabb, Rogers, Zamora, and Khan (17), it was shown that a computer-based EBM session led to a similar knowledge and attitude acquisition, compared to a presentation based session. In this study, it is also argued that providing EBM education via information technologies can be effective in helping medical students achieve their learning goals. In our study, students appreciated the use of mobile devices in practical sessions. It is believed that it contributes positively to the students' degree of learning and knowledge. West et al. (18) reported that the longitudinal EBM training program contributed to a significant increase in the students' level of knowledge. Nieman et. al. (19) also reported that learning about the EBM process made the students more aware and more realistic about their self-efficacy. Similarly, in our study, students reported that their levels of self-efficacy regarding their learning goals were above average.

Srinivasan et al. (20) showed that the majority of the medical students had liked the EBM classes given in the 1st-year curriculum, and had thought that it had been related to the clinical practice. Sastre et al. (21) reported that 3rd-year medical students have given positive feedback to EBM training. Moreover, Mustafa İlhan et al. (22) reported that the evaluations of the students regarding the duration, content and overall ratings of the EBM practical were positive and these increased as they progressed from Year-1 to Year-4. In our study, students level of satisfaction regarding the course was found to be high for all evaluation

domains. In addition, the reports of students presented in the study of Sastre et al. (21) stating that they found it useful to learn EBM and felt that they would use the skills they acquired in their clinical practice were also found in our study.

Conclusion

Evidence-Based Medicine is essential for providing information to the medical students with regards to formulating appropriate research questions, recognizing different research types and reviewing the literature, as well as for motivating them for deep learning. Providing the EBM training in the early period – as of the first year of medical education– and integrate it vertically will increase the permanence of learning. The enrichment of the course with case-based exercises will contribute greatly to the ability of the students to integrate the clinical sciences with their current knowledge. The use of up-to-date technologies and mobile devices in practical sessions will make an important contribution to the students' self-efficacy perception with regards to reaching the course objectives. All these suggestions will make a significant contribution to the students in terms of both being prepared for professional life, and increasing their willingness and ability to access information and use it in their professional practices.

References

1. Sackett DL, Rosenberg WMC, Gray JAM, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* [Internet]. 1996 [cited 2019 Feb 6];312(7023):71 LP - 72. Available from: <http://www.bmj.com/content/312/7023/71.abstract>
2. Guyatt G, Cairns J, Churchill D, Cook D, Haynes B, Hirsh J, et al. Evidence-Based Medicine. *JAMA* [Internet]. 1992 [cited 2019 Feb 6];268(17):2420. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.1992.03490170092032>
3. Straus SE, Sackett DL. Evidence-based medicine: how to practice and teach EBM. 2005.
4. Yılmaz E, Çöl M. Evidence Based Medicine. *J Clin Anal Med* [Internet]. 2014 [cited 2019 Feb 7];5(6):537–79. Available from: <http://www.jcam.com.tr/files/KATD-1847.pdf>
5. Finkel ML, Brown H-A, Gerber LM, Supino PG. Teaching evidence-based medicine to medical students. *Med Teach* [Internet]. 2003 [cited 2019 Feb 6];25(2):202–4. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/014215903100092634>
6. Kahveci R, Özyiğit F. Training Methods to Improve Evidence-Based Medicine Skills. *TAF Prev Med Bull.* 2010;9(3):245–54.
7. Saygılı M, Kaya S, Sonğur C, Özer Ö. Family physician's evidence based medicine applications and information searching behaviours. *SDÜ Sağlık Bilim Enstitüsü Dergisi* [Internet]. 2013 [cited 2019 Feb 7];4(13):104–10. Available from: <http://dergipark.gov.tr/download/article-file/196025>
8. Manisa Celal Bayar Üniversitesi. Tıp Fakültesi Eğitim Öğretim Rehberi [Internet]. [cited 2019 Feb 7]. Available from: <http://tip.mcbu.edu.tr/mezuniyet-oncesi-egitim/egitim-ogretim-rehberi.156.tr.html>

9. Krathwohl DR. A revision of bloom's taxonomy: An overview [Internet]. Theory into Practice. 2002 [cited 2020 Jan 11];41:212–8. Available from: <https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=htip20>
10. Shrauger JS, Osberg TM. The relative accuracy of self-predictions and judgments by others in psychological assessment. *Psychol Bull.* 1981;90(2):322.
11. Dochy FJRC, McDowell L. Introduction: Assessment as a Tool for Learning. *Stud Educ Eval.* 1997;23(4):279–98.
12. Bennett KJ, Sackett DL, Haynes RB, Neufeld VR, Tugwell P, Roberts R. A Controlled Trial of Teaching Critical Appraisal of the Clinical Literature to Medical Students. *JAMA J Am Med Assoc.* 1987;257(18):2451–4.
13. Ilic D, Maloney S. Methods of teaching medical trainees evidence-based medicine: a systematic review. *Med Educ* [Internet]. 2014 Feb 1 [cited 2019 Feb 6];48(2):124–35. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/medu.12288>
14. Acharya Y, Raghavendra Rao M V, Arja S. Evidence-based medicine in pre-clinical years: a study of early introduction and usefulness. *J Adv Med Educ Prof* [Internet]. 2017;5(3):95–100. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28761882> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5522909>
15. Ghali WA, Saitz R, Eskew AH, Gupta M, Quan H, Hershman WY. Successful teaching in evidence-based medicine. *Med Educ* [Internet]. 2000 [cited 2020 Jan 31];34(1):18–22. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1365-2923.2000.00402.x>
16. Schilling K, Wiecha J, Polineni D, Khalil S. An Interactive Web-based Curriculum on Evidence-based Medicine: Design and Effectiveness [Internet]. 2006 [cited 2020 Jan 31]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16450235/>
17. Davis J, Crabb S, Rogers E, Zamora J, Khan K. Computer-based teaching is as good as face to face lecture-based teaching of evidence based medicine: a randomized controlled trial. 2008 [cited 2020 Jan 31];30:302–7. Available from: <https://doi.org/10.1080/01421590701784349>
18. West CP, Jaeger TM, McDonald FS. Extended evaluation of a longitudinal medical school evidence-based medicine curriculum. *J Gen Intern Med.* 2011;26(6):611–5.
19. Nieman LZ, Cheng L, Foxhall LE. Teaching first-year medical students to apply evidence-based practices to patient care. *Fam Med.* 2009;41(5):332-336.
20. Srinivasan M, Weiner M, Breitfeld PP, Brahmi F, Dickerson KL, Weiner G. Early Introduction of an Evidence-based Medicine Course to. *Intern Med* [Internet]. 2000 [cited 2019 Jan 11]:58–65. Available from: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1046%2Fj.1525-1497.2002.10121.x.pdf>
21. Sastre EA, Denny JC, McCoy JA, McCoy AB, Spickard A. Teaching evidence-based medicine: Impact on students' literature use and inpatient clinical documentation. *Med Teach* [Internet]. 2011 [cited 2020 Feb 21];33(6):306-12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21609166>
22. İlhan M, Maral I, Güney Z, Haznedaroğlu Ş, Çakır N, Tunaoğlu F, Sözen S, Dursun A. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesinde Kanıta Dayalı Tıp Eğitimi: İlk Yıl Deneyimi. *Tıp Eğitimi Dünyası.* 2007; 50-46.

EFFECT OF TARGET DELINEATION AND DOSE PARAMETERS ON LOCAL FAILURE PATTERN AFTER ADJUVANT RADIOTHERAPY IN GLIOBLASTOMA: EVALUATION OF EORTC AND RTOG GUIDELINES

GLİOBLASTOMA OLGULARINDA HEDEF BELİRLENMESİ VE DOZ PARAMETRELERİNİN ADJUVAN RADYOTERAPİ SONRASI LOKAL NÜKS PATERNİ ÜZERİNE ETKİSİ: EORTC VE RTOG KILAVUZLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

E.Elif ÖZKAN¹, Z.Arda KAYMAK¹, İbrahim ÇOBANBAŞI¹, Şehnaz EVRİMLER², Mustafa KAYAN²

¹Suleyman Demirel University, Department of Radiation Oncology

²Suleyman Demirel University, Department of Radiology

Cite this article as: Özkan EE, Kaymak ZA, Çobanbaş İ, Evrimler Ş, Kayan M. Effect of Target Delineation and Dose Parameters on Local Failure Pattern after Adjuvant Radiotherapy in Glioblastoma: Evaluation of EORTC and RTOG Guidelines. Med J SDU 2020; 27(4): 447-454.

Öz

Amaç

Çalışmamızın amacı glioblastoma (GBM) tanısı ile adjuvan radyoterapi (RT) eş zamanlı temozolamid uygulanmış olan hastalarda nüks paterninin doz dağılımı ile ilişkisinin değerlendirilmesidir. Buna ek olarak çalışma sonuçlarının ışığında GBM olgularında RT hedef belirlenmesinde kullanılan European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) ve Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) kılavuzları tartışılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Kliniğimizde, biyopsi veya cerrahi eksizyon sonrası GBM tanısı almış ve Ekim 2011 – Haziran 2018 tarihleri arasında adjuvan RT eş zamanlı temozolamid uygulanmış 31 hasta çalışmaya alındı. Radyoterapi 22 hastaya 3 boyutlu konformal, 9 hastaya ise yoğunluk ayarlı RT tekniği ile 46 Gy (Faz I) sonrası 14 Gy boost (Faz II) olmak üzere toplam 60 Gy şeklinde uygulandı. Tüm hastalar RT eş zamanlı 75 mg /m²/gün temozolamid aldı. Hastaların radyoterapi öncesi iki hafta içerisinde çekilmiş olan MR görüntüleri baz

olarak alındı. Radyoterapi sonrası 2-3. ay veya sonrasında kontrol T1 MR görüntülerinde operasyon kavitesi veya postoperatif rezidüel lezyonun kontrast tutulumunda artış, kontrast tutan volümde artış, T2/FLAIR görüntülerde ödemde artış olan hastalar progresyon olarak değerlendirilirken operasyon kavitesi veya postoperatif rezidüel lezyondan ayrı, yeni gelişen lezyonlar nüks olarak kabul edildi. Nüks lezyonlar uzman radyolog tarafından MR spektroskopisi görüntüleri üzerine konturlandı. Bu görüntüler planlama CT görüntüleri ile füzyon yapılarak nüks lezyon alanının retrospektif dozimetrik değerlendirilmesi yapıldı. Dozimetrik incelemede nüks lezyon alanının maksimum, minimum ve ortalama dozları, D95(%95 inin aldığı doz), D50 (%50 sinin aldığı doz), V%95 (planlanan dozun %95 ini alan volüm) değerlendirildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan 31 hastanın ortalama yaşı 59 yıl (28 -78) olup median takip süresi 17 (5 -64) aydır. Median genel sağkalım 17 (5 - 66) ay olarak bulundu. Operasyon 19 hastada GTR, 10 hastada STR şeklinde olup 2 hasta biyopsi ile tanı almış idi. Bir hasta hariç tüm hastalarda postoperatif MR görüntülerinde rezidü

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

Müracaat tarihi/Application Date: 08.01.2020 • Kabul tarihi/Accepted Date: 24.04.2020

ORCID IDs of the authors: E.E.Ö. 0000-0001-9168-3756; Z.A.K. 0000-0002-7284-008X;

İ.Ç. 0000-0003-0813-628X; Ş.E. 0000-0002-9907-0011; M.K. 0000-0001-5255-7132

mevcut idi. Takip süresinde 1 hastada progresyon, 14 hastada nüks saptanırken 16 hastanın stabil olduğu gözlemlendi. Nüks olan 12 hastada lezyon %100 oranında PTV60 içinde yer almakta iken kalan iki hastada bu oran sırasıyla %98.7 ve 61.8 idi. Ortalama nüks volümü 11.14 (0.7 – 48) cc olarak bulundu. Nüks lezyonların ortalama maksimum, minimum ve mean dozları, D95, D50, V%95 sırasıyla 6246 cGy (6043 – 6439), 5805 cGy (3574 – 6098), 6106 cGy (5906 – 6223), 5941 cGy (4588 – 6162), 6123 cGy (6009 – 6217), 11,04 cc (0.7 – 48.37) idi.

Sonuç

Çalışmamızda rekürren lezyonların % 95 oranında PTV 60 içerisinde olduğu görüldü. Bu sonuç baz alındığında, ödem alanını içeren hedef volüme faz I olarak 46 Gy uygulanmasının katkısı tartışmalıdır. Özellikle operasyon kavitesi ve rezidü boyutu büyük olan ve normal doku toksistesininin yüksek olacağı öngörülen hastalarda tek fazlı tedavi tercih edilebilir.

Anahtar Kelimeler: Glioblastoma, hedef belirleme, lokal nüks özellikleri.

Abstract

Objective

We aimed to investigate the correlation between dose distribution and relapse pattern in glioblastoma patients who underwent adjuvant radiotherapy (RT) and to discuss European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) and Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) guidelines commonly used for target volume delineation.

Materials and Method

Thirty-one consecutive glioblastoma patients who underwent adjuvant concomitant chemoradiotherapy (temozolamide) after biopsy or surgical resection in our clinic between October 2011 and June 2018 were enrolled. Total dose of 60 Gy with 14 Gy boost after 46 Gy RT was given with 3 dimensional conformal (3DCRT) in 22 patients and intensity modulated technique (IMRT) in 9 patients. All patients were ad-

ministered concomitant temozolamide 75 mg/m²/day. The MR images taken within 2 weeks before RT is considered as basal investigation. Recurrent lesions in control MR spectroscopy images within 2-3 months after RT were retrospectively contoured by a radiologist and fused with planning CT images. Increase in contrast enhancement and enhanced volume in T1 MR sequences or increase in edema in T2/FLAIR sequences is reported as progression. Recurrence is defined as new emerged lesions apart from resection cavity or known postoperative residual lesion. The fused images are evaluated dosimetrically to calculate D95 (Dose of %95 volume), D50 (Dose of %50 volume), V%95 (volume receiving % 95 of planned dose) of recurrent area.

Results

Median age of patients was 59 (28 -78) years with a median survival of 17 (5 - 66) months in 17 (5 -64) months of median follow up. Median overall survival was found to be 17 (5 - 66) months. GTR, subtotal resection (STR) and biopsy were performed in 19, 10 and 2 patients respectively. All but one patient had residual mass in the postoperative images. During follow up 1 patient progressed whereas 16 patient was stable. Recurrence was detected in 14 patients. Whole volume of recurred lesions was in PTV60 in 12 patients. In the remaining 2 patients, volume of recurrent lesion in PTV60 were 98.7 and 61.8 % respectively. Mean recurrent volume was found 11.14 (0.7 – 48) cc. The mean of maximum, minimum and mean doses were 6246 cGy (6043 – 6439), 5805 cGy (3574 – 6098) and 6106 cGy (5906 – 6223) respectively.

Conclusion

In our study 95% of the recurrent lesions were in PTV 60. In our opinion, the contribution of 46 Gy to edema, especially for patients with a large operation cavity and residual lesion which could cause high normal tissue toxicity is controversial. Therefore, single phase treatment is reasonable in these patients.

Keywords: Glioblastoma, target delineation, local failure pattern

Introduction

Glioblastoma (GBM) is the most aggressive diffuse glioma of astrocytic lineage and is considered as grade IV based on the WHO classification (1) almost always with poor prognosis (2). Current standard of care is gross total resection (GTR) of the contrast enhancing tumor followed by concurrent chemora-

diotherapy (CRT) with temozolomide continued with adjuvant temozolomide (3-5). Nevertheless, median survival raised to 15–16 months from 9-12 months with abovementioned standard of care (6,7), and reported 5-year survival rate is about 10.8% (8). A maximal safe resection of the enhancing tumor is the preferred surgery however, in patients with predicted high risk of major functional impairment, an open or

stereotactic biopsy is compulsory (9). Whole-brain radiotherapy (WBRT) with or without tumor directed boost to improve local control have been used to treat GBM patients in the past (10). However, close proximity to radiosensitive organs at risk (OARs) and proven detrimental effect of high dose RT on cognitive functions necessitated new developments on radiotherapy treatment planning and fractionation such as stereotactic radiosurgery, hypofractionation and hippocampal avoidance (11-13). For this purpose, two phase partial brain irradiation was defined as a first step. Consequently, sophisticated focal radiotherapy techniques such as 3D-CRT, intensity modulated radiotherapy (IMRT) and volumetric intensity modulated arc therapy (VMAT) were introduced. With the increasing utilization of computerized tomography (CT) for radiotherapy planning, and technological improvement, an accurate target volume delineation for more conformal Planning Target Volume (PTV) has come into prominence. Plenty of studies aiming to define the optimal treatment volume for the malignant gliomas are reported (2, 14, 15). Consequently, two major guidelines exist in parallel. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) recommend including the surgical resection cavity and any residual enhancing tumor defined on post-contrast T1 weighted MRI scans plus a 2 cm margin in clinical target volume (CTV) up to a total RT dose of 60 Gy in 30 fractions (5,16). On the other hand, Radiotherapy and Oncology Group (RTOG) recommends a 2-phase approach including an initial field prescribed to 46 Gy which is peritumoral edema defined on T2-weighted or Fluid Attenuated Inversion Recovery (FLAIR) scans added to the resection cavity and any residual enhancing tumor plus a 2 cm margin followed by an additional boost prescribed to GTV + 2.5 cm a to total dose of 60 Gy all in 2 Gy fractions (17-20). ESTRO Advisory Committee on Radiation Oncology Practice (ESTRO-ACROP) suggested another delineation allowing adaption of previously defined CTV per EORTC to include the adjacent FLAIR hyper intensities in some cases (19). Although the relation between peritumoral edema and local recurrence pattern is not clearly proven yet, including peritumoral edema in the initial phase volume is mainly based on the belief that these areas contain high concentrations of tumor cells largely defined by postmortem histological findings and tumor recurrence analyses (21-23). For instance, 80% or 95% of recurrences were reported to be within 2 - 3 cm around the resection cavity (21,24,25). According to some investigators peritumoral edema is directly caused by infiltrating tumors cells, where some others believe that this is just a spatial coincidence of peritumoral edema and infiltrating tumor cells. The most important drawback of this approach is larger

radiation treatment fields which means larger volume of normal brain tissue exposed to high dose radiation (24, 26-29). Noteworthy that, tumor cells were found in a large brain volume infiltrating via white matter tracks (21, 30).

In this study we aimed to evaluate the impact of target volume delineation and dose distribution parameters on recurrence pattern in glioblastoma patients underwent adjuvant radiotherapy. Additionally, we discussed the EORTC and RTOG suggestions for target volume delineation in these patients on the basis of our results.

Materials and Methods

Thirty-one consecutive patients who underwent adjuvant concomitant chemoradiotherapy (temozolomide) for GBM in our clinic between October 2011 – June 2018 were enrolled. Due to the time period of our study patients treated before 2016 when WHO proposed a new classification (1) were pathologically recorded as glioblastoma multiforme. According to the WHO classification for CNS tumors on 2016, GBM is divided into the following groups: (a) GBM, IDH-wild type (about 90% of cases) which is most frequently defined as primary or de novo GBM and predominantly seen over 55 years, (b) GBM, IDH-mutant (about 10% of cases) mostly seen as GBM secondary to prior or lower grade diffuse glioma and occurring in younger patients. (c) GBM, NOS, used for tumors which full IDH evaluation cannot be performed. (1,31,32).

All patients were given temozolamide 75 mg/m²/day concomitantly. The study was approved by the Scientific Research Ethics Committee of Medical Faculty of University (protocol code, 2019/48). All procedures performed in terms of the ethical standards of the institutional research committee in alliance with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments. Informed consent was waived owing to the retrospective nature of the study.

Radiotherapy

All patients were treated according to ESTRO-ACROP consensus guidelines (19). Planning tomography was performed via GE Bright Speed Excel Select 4 CT simulator with 2.5 mm slice thickness. A thermoplastic mask was done for immobilization to all patients before planning tomography. Eclipse Version 10, (Varian Medical System, Palo Alto, CA) was used for treatment planning. Magnetic resonance (MR) images transferred from image archive of our hospital via Picture Archiving Communication Systems (PACS) of our hospital were fused with planning tomography im-

ages. Radiation treatment was given with 3DCRT (22 patients) or IMRT (9 patients) to phase I volume as 46 Gy and an additional 14 Gy boost (phase II) to a total dose of 60 Gy. 6 MV and/or 18-MV photon energy was chosen according to dose distribution, target volume and localization parameters.

Target volumes were defined as;

Phase I: Gross tumor volume (GTV)1: Residual volume apparent in T1 contrast enhanced MR images + postsurgical cavity + edema seen in T2/ FLAIR images

CTV1: GTV + 2 cm

Planning target volume (PTV) 1: CTV + 0.5 cm

Phase II (Boost): GTV2: Residual volume apparent in T1 contrast enhanced MR images + postsurgical cavity

CTV2: GTV + 2 cm

PTV2: CTV + 0.5 cm, according to RTOG suggestion. Target volumes are shown as schematic diagrams in Figure 1.

The hyperintensity region in FLAIR sequences was included in the CTV if it was out of CTV expansion. And CTVs were manually adapted to anatomic structures per ESTRO-ACROP consensus guidelines (19).

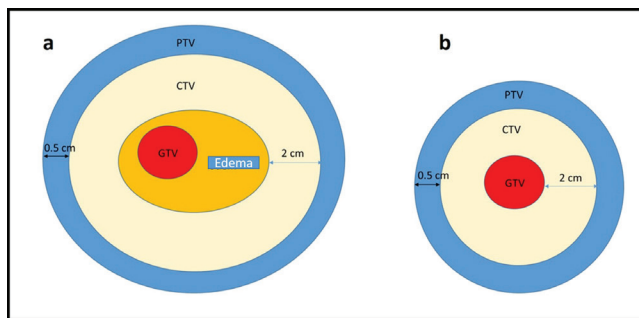
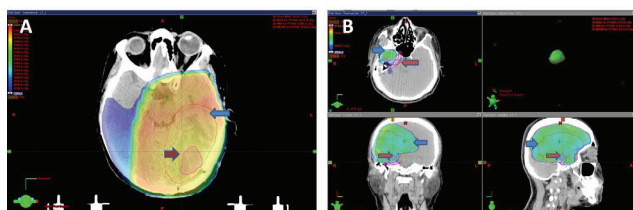


Figure 1 Phase I (a) and II (b) target volume definitions according to RTOG 97-10 protocol.



Radiologic evaluation of recurrence

Postoperative MR images taken within 2 weeks before radiation treatment was regarded as basic exam for further comparative evaluations. These images were compared with T2, FLAIR, contrast enhanced T1, diffusion weighted, MR spectroscopy and perfusion images done 2-3 months after radiotherapy or later by 2 radiology specialists. Areas defined as recurrence are contoured in axial and coronal plans of T1 and T2 contrast enhanced images by the same radiologists. Retrospective dosimetric evaluation of recurrent area was performed on the fusion images of contoured MR and planning tomography (Figure 2). Parameters calculated in dosimetric evaluation were maximum, minimum and mean doses, D95(dose in 95% volume), D50(dose in 50% volume), V%95 (volume exposed to 95% of prescribed dose) in recurrent area. Subvolumes were defined for further dosimetric analysis. These volumes are shown as schematic diagrams in Figure 3. Recurrence was defined as central in cases where more than 95% of recurrent area is in PTV 60, in-field if 80–95% is intersecting with PTV 60, marginal when this ratio is 20–80% and distant when it is <20% (25).

Statistics

Statistical analysis was performed using SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 22.0 for Windows. Overall survival analysis was calculated via Kaplan-Meier method.

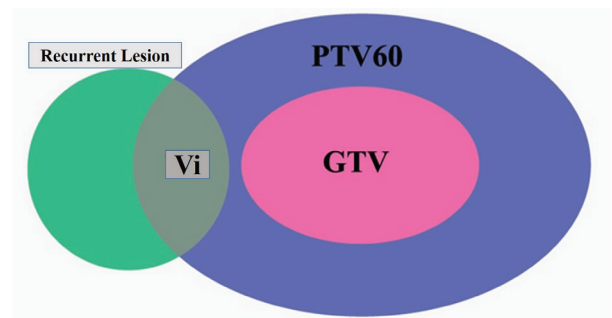


Figure 3 PTV60: Target volume for Phase II/60 Gy, Vi: Intersecting volume between PTV 60 and recurrent lesion

Figure 2

Recurrent lesion (red arrow) totally in maximum phase II dose region (60 Gy/blue arrow), central recurrence (A), recurrent lesion (red arrow) 68% in phase II dose region (60 Gy/blue arrow), in-field recurrence (B).

Table 1 Maximum, minimum and mean doses, D95, D50, V%95 values in recurrent area

	Mean (Min – Max)
Recurrent volume	11.14 (0.7 – 48) cc.
Maximum	6246 cGy (6043 – 6439)
Minimum	5805 cGy (3574 – 6098)
Mean	6106 cGy (5906 – 6223)
D95	5941 cGy (4588 – 6162)
D50	6123 cGy (6009 – 6217)
V 95%	11,04 cc (07 – 48,37)

Results

Median age of whole group was 59 (28 -78) years. Median overall survival (OS) was found 17 (5 - 66) months in a 17 (5 -64) months' follow up. Tumors were located in right frontal, right parietal, left frontal, left parietal and left occipital lobes in 6,11,1,9 and 4 patients respectively.

GTR was achieved in 19 patients where 10 patients underwent subtotal resection (STR) and remaining 2 had biopsy only. All but one patient had residual tumor in postoperative MR images. On follow up 1 patient had progression, 14 patients had recurrence and 16 patients were regarded as stabile disease. Recurrences were central, in-field and marginal in 12,1 and 1 patients respectively. Volume of recurrent lesion intersecting with PTV 60 in 2 latter patients were 98.7 and 61.8 % respectively. Mean recurrent volume was 11.14 (0.7 – 48) cc.

Maximum, minimum and mean doses, D95, D50, V%95 in recurrent area are shown in Table 1.

Discussion:

With the increasing utilization of CT for radiotherapy planning, plenty of studies aiming to define the optimal treatment volume for the malignant gliomas are reported (2,14,15).

According to the ESTRO-ACROP guidelines the GTV consists of the surgical cavity and any residual contrast enhancement on T1-weighted MRI (19). To include microscopic disease, the GTV is isotropically expanded by 2 cm to obtain CTV. The CTV is then adapted manually to anatomical barriers. This target delineation algorithm seems to be general approach seems appropriate considering that 80% of the recur-

rences are central and 95% within the radiation field (33,34). However, this method has some insufficiencies particularly in certain subgroups whose non-central recurrences can be up to 40% (34,35) and accurate prediction of recurrence localization (also within the 2 cm margin) is still impossible due to the heterogeneity of this disease.

Hyperintense area around the tumor in T2 MR images consists of tumoral infiltration and vasogenic edema which is called "peritumoral edema" (36). Especially peritumoral edema seen in high grade gliomas is attributed to damaged blood brain barrier (BBB). Inclusion of peritumoral edema within the CTV is still a matter of debate in adjuvant radiotherapy planning for glioblastoma. In the previous and current protocols of RTOG it is suggested to include peritumoral edema in the CTV (18), however, some other reference centers such as MD Anderson (37) do not include edema in glioblastoma target volume in their daily practice. Herein, we investigated the impact of peritumoral edema on local recurrence pattern and necessity of including peritumoral edema in CTV.

The investigators supporting to include edema, based on a theory of atypical cells exceeding the peritumoral edema region (21, 38,39). Opposing researchers speculate that the proximity to the gross tumor is the main factor creating recurrence pattern in malignant gliomas (28, 40). Hochberg and Pruitt (27), reported that 80% of glioblastoma patients recurred within 2 cm of the margin of the primary tumor bed by analyzing CT data after whole-brain radiotherapy which was confirmed with the similar results in the studies by Wallner et al (24) and Liang et al (26). Another study (40) with 36 high grade astrocytoma patients reported 89% central or in-field recurrence. In a related investigation by the same group, radiotherapy dose increased to 90 Gy and 91% of recurrences were cen-

tral or in-field (41,42). Chang et al. (37), formed a virtual plan for 48 recurrent glioblastoma cases in their study which they redefined the target volumes according to RTOG. No correlation was found between recurrence localization and peritumoral edema volume via linear regression model [$r^2=0.0007$; $p=0.3$]. In the same study, normal brain tissue exposed to 46 Gy was significantly larger in patients with edema volume >75 cm³ (38% vs. 31%; $p=0.003$). Recurrence pattern (40 central, 3 in-field, 2 distant) was similar in both plans. Conclusively, especially in patients with large peritumoral edema volume CTV formed with 2 cm margins to GTV is suggested as an adequate and less toxic approach. Similarly, in our study, treatment plan is reevaluated in terms of dose to recurrent area and recurrence pattern was seen as 12 central, 1 in-field and 1 marginal.

RT planning studies showed major differences in GTV definition depending on MRI technique (19,43,44). Whole Brain Spectroscopy may assess tumor infiltration related to GBM tumor cell density (45) and the CTV is adjusted using estimated tumor cell density by a mathematical modeling of tumor growth (46). Several alternative imaging approaches have also been advocated to optimize target delineation in GBM radiotherapy planning. A tumor growth model using (18) F-fluoro-ethyl-tyrosine PET biological tumor volumes is demonstrated (47). Amino acid-based positron emission tomography (PET) uptake can be used to assess the cancerous metabolism and improve post-operative gross tumor assessment (48,49).

In high grade gliomas, an increase in tumor size, contrast enhancement determined in control images but not in concordance with clinical status which is seen soon after radiochemotherapy so called "pseudoprogression" can be easily mixed with recurrence. The differential diagnosis is important to guide treatment strategy but unfortunately conventional imaging techniques and sequences are mostly inadequate. In case of progression, contrast enhancement features and enlargement persist in 6 months' control images (50,51). Corpus callosum invasion, lesion crossing midline, multiple contrast enhanced lesions not crossing midline or subependymal invasion are also strong signs of progression. Some special modalities such as SWI sequence sensitive to microvasculature, hemorrhagic inclusion and iron inclusion of the tumor (52,53), DWI sensitive to thermal energy and random movements of water molecules and diffusion coefficient (ADC) can provide higher accuracy in detection of recurrence (54). Decreasing ADC in DWI, increasing choline/creatinine or choline/NAA ratios in spectroscopy, increasing rCBV in perfusion may usually

support recurrence.

Another important entity of differential diagnosis is radionecrosis which is frequently seen after high doses of adjuvant radiotherapy in high grade gliomas. Radionecrosis can be seen as an edema or mass effect in T2/FLAIR in early phase and as a volume defect in late control images.

Single or multiple nodular or curvilinear cavitory areas with irregular peripheral contrast enhancement in contrast enhanced T1 images resembling "soap bubble" or "Swedish cheese" sign also indicates radionecrosis (55).

The most important limitation of our study is the small sample size despite relatively long follow up time. The other important handicap is the lack of pathologic proof of recurrent lesions which was usually avoided due to poor performance status of the patient or ethical considerations.

Conclusion

In target delineation for glioblastoma patients, mostly used EORTC and RTOG guidelines have different suggestions. Taking the increasing probability of consequential neurological dysfunctions into consideration, the contribution of prescribing initial 46 Gy to phase I target volume including edema is controversial. Confirming the adequacy EORTC suggestions, in our study we found that all the recurrent lesions were in or very close to PTV 60. Therefore, we suggest single phase treatment especially in patients with large operation cavity or residual tumor who have increased risk of late complications due to large treatment volumes.

References

1. Louis N, Perry A, Reifenberger RG, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: A summary. *Acta Neuropathol.* 2016;131:803–20. doi:10.1007/s00401-016-1545-1
2. Trip AK, Jensen MB, Kallehauge JF, Lukacova S. Individualizing the radiotherapy target volume for glioblastoma using DTI-MRI: a phase 0 study on coverage of recurrences. *Acta Oncol.* 2019;58(10):1532-1535. doi: 10.1080/0284186X.2019.1637018.
3. Tamimi AF, Juweid M. Epidemiology and Outcome of Glioblastoma. In: Steven De Vleeschouwer. *Glioblastoma* (1st Ed). Brisbane, Codon Publications 2017; 143-54
4. Johnston A, Creighton N, Parkinson J, Koh ES, Wheeler H, Hovey E, et al. Ongoing improvements in postoperative survival of glioblastoma in the temozolomide era: a population-based data linkage study. *Neurooncol Pract.* 2020;7(1):22-30. doi: 10.1093/nop/npz021.
5. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant

- temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005;352:987–96. Doi:10.1056/NEJMoa043330.
6. Bi WL, Beroukhi R. Beating the odds: extreme long-term survival with glioblastoma. *Neuro Oncol.* 2014;16(9):1159-60. doi: 10.1093/neuonc/nou166.
 7. Johnson DR, Omuro AMP, Ravelo A, Sommer N, Guerin A, Ionescu-Iltu R, et al. Overall survival in patients with glioblastoma before and after bevacizumab approval. *Curr Med Res Opin.* 2018;34(5):813-820. doi: 10.1080/03007995.2017.1392294.
 8. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, Taphoorn MJ, Janzer RC, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTCNCIC trial. *Lancet Oncol* 2009;10:459–66. doi:10.1016/S1470-2045 (09)70025-7.
 9. Stupp R, Brada M, van den Bent MJ, Tonn JC, Pentheroudakis G. High-grade glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Ann Oncol* 2014;25:93–101. doi: 10.1093/annonc/mdu050
 10. Walker MD, Green SB, Byar DP, Alexander E Jr, Batzdorf U, Brooks WH, et al. Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant glioma after surgery. *N Engl J Med* 1980;303:1323–9. Doi: 10.1056/NEJM198012043032303
 11. Shah JL, Li G, Shaffer JL, Azoulay MI, Gibbs IC, Nagpal S, et al. Stereotactic Radiosurgery and Hypofractionated Radiotherapy for Glioblastoma. *Neurosurgery.* 2018;82(1):24-34. doi: 10.1093/neuros/nyx115.
 12. Thippu Jayaprakash K, Wildschut K, Jena R. Feasibility of Hippocampal Avoidance Radiotherapy for Glioblastoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2017;29(11):748-752. doi: 10.1016/j.clon.2017.06.010.
 13. Azoulay M, Shah J, Pollom E, Soltys SG. New Hypofractionation Radiation Strategies for Glioblastoma. *Curr Oncol Rep.* 2017 ;19(9):58. doi: 10.1007/s11912-017-0616-3.
 14. Hou Y, Zhang Y, Liu Z, Yv L, Liu K, Tian X, et al. Intensity-modulated radiotherapy, coplanar volumetric-modulated arc, therapy, and noncoplanar volumetric-modulated arc therapy in glioblastoma: A dosimetric comparison. *Clin Neurol Neurosurg.* 2019;187:105573. doi: 10.1016/j.clineuro.2019.105573.
 15. Peeken JC, Molina-Romero M, Diehl C, Menze BH, Straube C, Meyer B, et al. Deep learning derived tumor infiltration maps for personalized target definition in Glioblastoma radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2019;138:166-172. doi: 10.1016/j.radonc.2019.06.031.
 16. Dhermain F. Radiotherapy of high-grade gliomas: current standards and new concepts, innovations in imaging and radiotherapy, and new therapeutic approaches. *Chin J Cancer.* 2014;33(1):16-24. doi: 10.5732/cjc.013.10217.
 17. Nelson DF, Curran WJ Jr, Scott C, Nelson JS, Weinstein AS, Ahmad K, et al. Hyperfractionated radiation therapy and bis-chlorethyl nitrosourea in the treatment of malignant glioma—possible advantage observed at 72.0 Gy in 1.2 Gy B.I.D. fractions: Report of the Radiation Therapy Oncology Group Protocol 8302. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;25:193–207.
 18. Urtasun RC, Kinsella TJ, Farnan N, DelRowe JD, Lester SG, Fulton DS. Survival improvement in anaplastic astrocytoma, combining external radiation with halogenated pyrimidines: Final report of RTOG 86-12, Phase I-II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;36:1163–1167. doi: 10.1016/s0360-3016(96)00429-4
 19. Niyazi M, Brada M, Chalmers AJ, Combs SE, Erridge SC, Fiorentino A, et al. ESTRO-ACROP guideline "target delineation of glioblastomas". *Radiother Oncol.* 2016;118 (1):35-42. doi: 10.1016/j.radonc.2015.12.003
 20. Gilbert MR, Wang M, Aldape KD, et al. Dose-dense temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: a randomized phase III clinical trial. *J Clin Oncol* 2013;31:4085–91. Doi:10.1200/JCO.2013.49.6968.
 21. Halperin EC, Bentel G, Heinz ER, Burger PC. Radiation therapy treatment planning in supratentorial glioblastoma multiforme: An analysis based on post mortem topographic anatomy with CT correlations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17:1347–1350.n;118(1):35-42. doi: 10.1016/j.radonc.2015.12.003
 22. Bashir R, Hochberg F, Oot R. Regrowth patterns of glioblastoma multiforme related to planning of interstitial brachytherapy radiation fields. *Neurosurgery* 1988;23:27–30. doi:10.1227/00006123-198807000-00006.
 23. Bette S, Barz M, Huber T, Straube C, Schmidt-Graf F, Combs SE, et al. Retrospective analysis of radiological recurrence patterns in glioblastoma, their prognostic value and association to postoperative infarct volume. *Sci Rep* 2018;8:1–12. Doi:10.1038/s41598-018-22697-9.
 24. Wallner KE, Galicich JH, Krol G, Arbit E, Malkin MG. Patterns of failure following treatment for glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma. *Int J Radiat Oncol* 1989;16:1405–9. Doi:10.1016/0360-3016(89)90941-3.
 25. Aydin H, Sillenberg I, von Lieven H. Patterns of failure following CT-based 3-D irradiation for malignant glioma. *Strahlenther Onkol* 2001;177:424–31. Doi:10.1007/PL00002424.
 26. Liang BC, Thornton AF Jr, Sandler HM, Greenberg HS. Malignant astrocytomas: Focal tumor recurrence after focal external beam radiation therapy. *J Neurosurg* 1991;75:559–563.
 27. Hochberg FH, Pruitt A. Assumptions in the radiotherapy of glioblastoma. *Neurology* 1980;30:907–911.
 28. Hess CF, Schaaf JC, Kortmann RD, Schabet M, Bamberg M. Malignant glioma: Patterns of failure following individually tailored limited volume irradiation. *Radiother Oncol* 1994;30:146–149.
 29. Massey V, Wallner KE. Patterns of second recurrence of malignant astrocytomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 18:395–398.
 30. Capper D. Addressing diffuse glioma as a systemic brain disease with single cell analysis. *Arch Neurol* 2012;69:523. Doi:10.1001/archneurol.2011.2910.
 31. Kleihues P, Ohgaki H. Primary and secondary glioblastomas: From concept to clinical diagnosis. *Neuro Oncol.* 1999;1:44–51. Doi:10.1215/15228517-1-1-44.
 32. Ohgaki H, Kleihues P. The definition of primary and secondary glioblastoma. *Clin Cancer Res.* 2013;19:764–72. Doi:10.1158/1078-0432.CCR-12-3002.
 33. Syed M, Liermann J, Verma V, Bernhardt D, Bougatf N, Paul A, et al. Survival and recurrence patterns of multifocal glioblastoma after radiation therapy. *Cancer Manag Res.* 2018;10:4229–4235. doi: 10.2147/CMAR.S165956.
 34. Minniti G, Amelio D, Amichetti M, Salvati M, Muni R, Bozzao A, et al. Patterns of failure and comparison of different target volume delineations in patients with glioblastoma treated with conformal radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide. *Radiother Oncol.* 2010;97: 377–381. doi: 10.1016/j.radonc.2010.08.020.
 35. Choi SH, Kim JW, Chang JS, Cho JH, Kim SH, Chang JH, et al. Impact of including peritumoral edema in radiotherapy target volume on patterns of failure in glioblastoma following temozolomide-based chemoradiotherapy. *Sci Rep.* 2017;7:42148. doi: 10.1038/srep42148.
 36. Barajas RF Jr, Hess CP, Phillips JJ, Von Morze CJ, Yu JP, Chang SM, et al. Super-resolution track density imaging of glioblastoma: histopathologic correlation. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013; 34: 1319-25. doi: 10.3174/ajnr.A3400.
 37. Chang EL, Akyurek S, Avalos T, Rebuena N, Spicer C, Garcia J et al. Evaluation of peritumoral edema in the delineation of radiotherapy clinical target volumes for glioblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;68(1):144-50. Doi: 10.1016/j.ijrobp.2006.12.009
 38. Burger PC, Heinz ER, Shibata T, Kleihues P. Topographic anatomy and CT correlations in the untreated glioblastoma multiforme. *J Neurosurg* 1988;68:698–704.

39. Kelly PJ, Dumas-Duport C, Scheithauer BW, Kall BA, Kispert DB. Stereotactic histologic correlations of computed tomography and magnetic resonance imaging-defined abnormalities in patients with glial neoplasms. *Mayo Clin Proc* 1987;62: 450 – 459.
40. Lee SW, Fraass BA, Marsh LH, Herbort K, Gebarski SS, Martel MK, et al. Patterns of failure following high-dose 3-D conformal radiotherapy for highgrade astrocytomas: A quantitative dosimetric study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:79–88. Doi: 10.1016/s0360-3016(98)00266-1
41. Chan JL, Lee SW, Fraass BA, Normolle DP, Greenberg HS, Junck LR, et al. Survival and failure patterns of high-grade gliomas after three-dimensional conformal radiotherapy. *J Clin Oncol* 2002;20:1635–1642. Doi: 10.1200/JCO.2002.20.6.1635
42. Straube C, Elpula G, Gempt J, Gerhardt J, Bette S, Zimmer C, et al. Re-irradiation after gross total resection of recurrent glioblastoma : Spatial pattern of recurrence and a review of the literature as a basis for target volume definition. *Strahlenther Onkol.* 2017;193(11):897-909. doi: 10.1007/s00066-017-1161-6.
43. Grosu AL, Weber WA, Astner ST, Adam M, Krause BJ, Schwabiger M, et al. 11C-methionine PET improves the target volume delineation of meningiomas treated with stereotactic fractionated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:339–44. Doi:10.1016/j.ijrobp.2006.02.047.
44. Harat M, Małkowski B, Makarewicz R. Pre-irradiation tumour volumes defined by MRI and dual time-point FET-PET for the prediction of glioblastoma multiforme recurrence: a prospective study. *Radiother Oncol* 2016;120:241–7. Doi:10.1016/j.radonc.2016.06.004.
45. Cordova JS, Shu HKG, Liang Z, et al. Whole-brain spectroscopic MRI biomarkers identify infiltrating margins in glioblastoma patients. *Neuro Oncol* 2016;18:1180–9. Doi:10.1093/neuonc/now036.
46. Unkelbach J, Menze BH, Konukoglu E, Dittmann F, Le M, Ayache N, et al. Radiotherapy planning for glioblastoma based on a tumor growth model: improving target volume delineation. *Phys Med Biol* 2014;59:747. Doi:10.1088/0031-9155/59/3/771.
47. Lipkova J, Angelikopoulos P, Wu S, Alberts E, Wiestler B, Diehl C, et al. Personalized radiotherapy design for glioblastoma: integrating mathematical tumor models, multimodal scans and bayesian inference. *IEEE Trans Med Imaging* 2019;1. Doi:10.1109/TMI.2019.2902044.
48. Pyka T, Gempt J, Hiob D, Ringel F, Schlegel J, Bette S, et al. Textural analysis of pre-therapeutic [18F]-FETPET and its correlation with tumor grade and patient survival in high-grade gliomas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:133–41. Doi:10.1007/s00259-015-3140-4.
49. Poulsen SH, Urup T, Grunnet K, Christensen IJ, Larsen VA, Jensen ML, et al. The prognostic value of FET PET at radiotherapy planning in newly diagnosed glioblastoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;1–9. Doi:10.1007/s00259-016-3494-2.
50. Zikou A, Sioka C, Alexiou GA, Fotopoulos A, Voulgaris S, Argyropoulou MI. Radiation Necrosis, Pseudoprogression, Pseudoresponse, and Tumor Recurrence: Imaging Challenges for the Evaluation of Treated Gliomas. *Contrast Media Mol Imaging.* 2018;2018:6828396. doi: 10.1155/2018/6828396.
51. Delgado-López PD, Riñones-Mena E, Corrales-García EM. Treatment-related changes in glioblastoma: a review on the controversies in response assessment criteria and the concepts of true progression, pseudoprogression, pseudoresponse and radionecrosis. *Clin Transl Oncol.* 2018;20(8):939-953. doi: 10.1007/s12094-017-1816-x.
52. Aydin O, Buyukkaya R, Hakyemez B. Susceptibility Imaging in Glial Tumor Grading; Using 3 Tesla Magnetic Resonance (MR) System and 32 Channel Head Coil. *Pol J Radiol.* 2017 Apr 1;82:179-187. doi: 10.12659/PJR.900374.
53. Hsu CC, Watkins TW, Kwan GN, Haacke EM. Susceptibility-Weighted Imaging of Glioma: Update on Current Imaging Status and Future Directions. *J Neuroimaging.* 2016;26(4):383-90. doi: 10.1111/jon.12360.
54. Yazol M, Öner A.Y. Beyin Gliomlarında Manyetik Rezonans Görüntüleme Trd Sem 2016; 4: xx
55. Taylor JS, Langston JW, Reddick WE, Kingsley PB, Ogg RJ, Pui MH, et al. Clinical value of proton magnetic resonance spectroscopy for differentiating recurrent or residual brain tumor from delayed cerebral necrosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36: 1251-61. Doi: 10.1016/s0360-3016(96)00376-8

PROGNOSTIC EVALUATION OF SYSTEMIC IMMUNE INFLAMMATION INDEX IN SUDDEN IDIOPATHIC SENSORINEURAL HEARING LOSS

ANİ İDİYOPATİK SENSORİNÖRAL İŞİTME KAYBINDA SİSTEMİK İMMÜN İNFLAMASYON İNDEKSİNİN PROGNOTİK AÇIDAN DEĞERLENDİRİLMESİ

Yusuf Çağdaş KUMBUL¹, Hasan YASAN¹, Mustafa TÜZ¹, Erdoğan OKUR¹, Mehmet Emre SİVRİCE¹, Bekir BÜYÜKÇELİK¹

¹Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Suleyman Demirel University, Research and Training Hospital Isparta/Turkey

Cite this article as: Kumbul YÇ, Yasan H, Tüz M, Okur E, Sivrice ME, Büyükçelik B. Prognostic Evaluation of Systemic Immune Inflammation Index in Sudden Idiopathic Sensorineural Hearing Loss. Med J SDU 2020; 27(4): 455-461.

Öz

Amaç

Bu çalışma, ani idiyopatik sensorinöral işitme kaybında (AİSNİK) sistemik immün inflamasyon indeksinin (SII) prognostik değerini araştırmayı hedeflemiştir.

Gereç ve Yöntem

AİSNİK tanısı almış 86 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar hastaneye yatırıldığında tam kan sayımından SII hesaplandı. Hastalar rutin AİSNİK protokolüne göre tedavi edildi. İşitmenin iyileşmesi Siegel kriterlerine göre değerlendirildi ve iki ana grup oluşturuldu (tam ve tam olmayan iyileşme grupları). Kontrol grubu işitme muayenesi için kliniğimize başvuran hastalardan oluşmaktaydı. Üç grup arasında SII'lar istatistiksel olarak analiz edildi (kontrol, tam iyileşme ve tam olmayan iyileşme grupları).

Bulgular

Üç grubun SII ortalamaları anlamlı olarak farklıydı ($p = 0.002$). Kontrol grubu diğer iki gruptan anlamlı olarak farklıydı (tam iyileşme grubu: $p = 0.023$, tam olmayan iyileşme grubu: $p = 0.048$). Tam iyileşme grubu ile tam olmayan iyileşme grubu arasında anlamlı fark yoktu ($p = 0.950$).

Sonuç

AİSNİK tanısı alan hastalarda SII'nin prognostik değeri yoktu. Bununla birlikte, SII'lar AİSNİK tanısı alan hasta gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti. Bu bulgu AİSNİK'de SII'nin prediktif değerini desteklemektedir. AİSNİK'de SII'nin prediktif değerini göstermek için daha fazla katılımcının olduğu çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Ani İşitme Kaybı; Biyomarkerlar; Prognoz; Etiyoloji; İnflamasyon

Abstract

Objective

This study aimed to investigate the prognostic value of systemic immune inflammation index (SII) in sudden idiopathic sensorineural hearing loss (SISNHL).

Materials and Methods

Eighty-nine patients diagnosed with SISNHL were included in this study. SII was calculated from the complete blood count when the patients were hospitalized. The patients were treated in accordance with our routine SISNHL protocol. Hearing recovery was evaluated in accordance with Siegel's criteria, and

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: cagdast1061@hotmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 27.05.2020 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 02.06.2020

ORCID IDs of the authors: Y.Ç.K. 0000-0002-0713-2933; H.Y. 0000-0002-5470-6784;

M.T. 0000-0002-7680-7105; E.O. 0000-0003-4384-840X; M.E.S. 0000-0002-2396-6794;

B.B. 0000-0002-3620-2443

two main groups were created (complete and incomplete recovery groups). The control group consisted of patients who were admitted to our clinic for hearing examination. SII were statistically analysed amongst these three groups (control, complete recovery and incomplete recovery groups).

Results

The mean SII of the three groups significantly differed ($p=0.002$). The control group significantly differed from the two other groups (complete recovery group: $p=0.023$, incomplete recovery group: $p=0.048$). The complete recovery group did not significantly differ from the incomplete recovery group ($p=0.950$).

Introduction

Sudden idiopathic sensorineural hearing loss (SISNHL) refers to the sensorineural hearing loss of at least 30 dB at three consecutive frequencies within 3 days without a clearly identified cause (1). The incidence of SISNHL is about 5–20 per 100,000 individuals (2). Although this disease is idiopathic, some aetiological factors are identified in clinical studies. These factors are viral infections, vascular insufficiency, vascular obstructions, inflammation and autoimmune and immunological diseases (3).

Some studies have demonstrated the association of SISNHL with chronic inflammation (4). Chronic inflammation has been shown to be an important risk factor in the development of microvascular damage and atherogenesis (5). Cochlear hair cells are highly sensitive to circulatory changes because of their high oxygen consumption and low tolerance to hypoxia. Vascular wall damage due to chronic inflammation is important in organs supplied from a single artery, such as the cochlea (6). Some rates of neutrophil, lymphocyte, monocyte and platelet counts (neutrophil lymphocyte ratio [NLR], platelet lymphocyte ratio [PLR], monocyte lymphocyte ratio [MLR] and lymphocyte monocyte ratio [LMR]) are widely used to predict the prognosis of diseases caused by chronic inflammation. Systemic immune inflammation index (SII) is an inflammatory marker ($SII = N \times P / L$) calculated using neutrophil, lymphocyte and platelet counts. In 2014, Hu et al. developed SII to estimate the prognosis of patients after the curative resection of hepatocellular carcinoma (7). High SIIs are associated with poor prognosis in some cancer types. For example, hepatocellular carcinoma (7), oesophageal squamous cell cancer (8), nasopharyngeal cancer (9) and oral cavity cancer (10). Our study aimed to investigate the prog-

Conclusion

SII had no prognostic value in patients diagnosed with SISNHL. However, SIIs were significantly higher in the patient groups diagnosed with SISNHL than those in the control group. This finding supports the predictive value of SII in SISNHL. Studies with more participants are needed to demonstrate the predictive value of SII in SISNHL.

Keywords: Sudden Hearing Loss; Biomarkers; Prognosis; Aetiology; Inflammation

nostic value of SII in SISNHL.

Materials and Methods

Patient Selection: The ethical committee of the institution approved the study protocol (date:25/06/2019, number:198) and the study was adhered to the Declaration of Helsinki. Informed consent was obtained from all participants. This retrospective study included patients aged between 18 and 65 years. The patients diagnosed with SISNHL and hospitalised in our clinic from June 2015 to June 2019 were analysed. SISNHL was diagnosed in accordance with the following criteria: sensorineural hearing loss of at least 30 dB at three consecutive frequencies within 3 days. Patients with any otological disease (chronic otitis media, Meniere's disease, barotrauma, etc.), patients with comorbidities (HT, DM, etc.), patients who used continuous medication for any disease, patients who did not come for a follow-up after treatment, patients with abnormal magnetic resonance findings were excluded from the study. The control group was created from patients who were admitted to the ENT outpatient clinic for hearing examination, whose hearing was within normal limits (pure tone average: 0–25 dB), who did not have any systemic diseases, who had no active infection and who did not use medications.

Evaluation, Treatment and Assessment

After otoscopic examination, pure tone audiometry (AC 40; Interacoustics, Middelfart, Denmark) was performed. Hearing thresholds were measured at 0.25, 0.5, 1, 2, 4 and 8 kHz frequencies in pure tone audiometry. Patients with normal otoscopic examination and diagnosed with SISNHL in accordance with pure tone audiometry were hospitalised and treated with standard treatment protocol. Intravenous methyl prednisolone sodium succinate was administered at 1

mg/kg for 3 days, and treatment was discontinued by reducing 10 mg of methyl prednisolone sodium succinate daily. The final pure tone audiometry was performed at least 4 weeks after diagnosis.

Pure tone averages at four frequencies (0.5, 1, 2 and 4 kHz) were used to determine treatment outcomes, which were assessed in accordance with Siegel's criteria (Table 1) (11). The following definitions were used: 'complete recovery' as the final hearing level of <25 dB, 'partial recovery' as the final hearing level of 25–45 dB with a hearing gain of ≥ 15 dB, 'slight recovery' as the final hearing of >45 dB with a hearing gain of ≥ 15 dB and 'no recovery' as the final hearing level of >75 dB with a hearing gain of <15 dB. For the statistical analysis 'partial recovery', 'slight recovery' and 'no recovery' groups were combined into an 'incomplete recovery' group. Two patients and one control group were obtained.

On day 1, the venous blood samples of patients with SISNHL were performed before the treatment started. The venous blood samples of the control group were performed when the patients were admitted to the outpatient clinic. Subsequently, neutrophil, platelet and lymphocyte counts were noted and SII was calculated on the basis of the complete blood count (CBC) of the groups with the following formula: $N \times P/L$, where N, P and L represent the number of neutrophils, platelets and lymphocytes (The machine responsible for the CBC was the Beckman Coulter UniCel DxH 800 hematology analyser (Beckman Coulter, Brea, ABD)). Age, gender, side of hearing loss, pure tone averages before and after treatment, accompanying vestibular symptoms (tinnitus, fullness of the ear and dizziness), responses to treatment and SII means of the groups were analysed in this study.

Statistical Analysis

In descriptive findings, categorical variables were presented with percentage, and continuous variables

were presented as mean \pm standard deviation. Chi-square test was conducted on the basis of gender to determine the relationship between SISNHL and control groups. Parametric tests were performed to evaluate the mean of continuous variables between the groups because the number of people in each group was 30 and above. Therefore, the mean age of the patients in the SISNHL and control groups was evaluated with an independent sample t-test.

One-way ANOVA test was carried out to evaluate the difference between the means of the SII of complete recovery, incomplete recovery and control groups. Post hoc tests were performed to determine the group that caused the difference. Dunnett T3 test was chosen as the post hoc test because the variances were not homogeneous between groups. $p < 0.05$ was accepted as significant. Data analysis was performed using SPSS 24.0.

Results

In our study, 89 patients (50.9%) were in the SISNHL group, and 86 patients (49.1%) were in the control group. The SISNHL group comprised 35 female (39.3%) and 54 male (60.7%). The control group had 29 female (33.7%) and 57 male (66.3%). When the groups were compared in terms of age, the mean age of those diagnosed with SISNHL was 43.66 ± 14.14 years, and the mean age of the control group was 42.43 ± 13.59 years. The groups did not significantly differ in terms of gender and age ($p = 0.442$ and 0.558 , respectively).

In the complete recovery group, the mean pure tone was found to be 33.82 ± 11.83 dB before treatment and 11.51 ± 6.52 dB after treatment. In the incomplete recovery group, the mean pure tones were 64.43 ± 23.30 dB before treatment and 53.06 ± 24.35 dB after treatment. In the SISNHL group, the right ear of 42 (47.2%) patients and the left ear of 47 (52.8%)

Table 1

Defining Siegel's criteria and dividing the SISNHL group into two main groups

Evaluation	Explanation	Group
Complete recovery	Final hearing level* is 25 dB or better regardless of the amount of gain	Complete recovery
Partial recovery	More than 15 dB hearing gain, and the final hearing is between 25 and 45 dB	Incomplete recovery
Slight recovery	More than 15 dB hearing gain, and the final hearing is 45 dB or worse	
No recovery	<15 dB hearing gain, and the final hearing is poorer than 75 dB	

*: Final hearing level: 0.5, 1, 2 and 4 kHz arithmetic mean

patients were affected. When the patients with SISNHL (89 patients) were evaluated in terms of vestibular symptoms, ear fullness was present in 10 patients, dizziness was observed in 9 patients, and tinnitus was detected in 45 patients (Table 2).

The means ($10^3/\mu\text{L}$) of neutrophils, platelets and lymphocytes in the control group were 4.41 ± 1.41 , 247.96 ± 61.72 , 2.26 ± 0.72 , respectively. According to these values, the mean SII of the control group was 529.81 ± 307.22 . Of the 89 patients in the SISNHL group, 48

(53.9%) and 41 (46.1%) were in the complete and incomplete recovery groups, respectively. The means ($10^3/\mu\text{L}$) of neutrophils, platelets and lymphocytes in the complete recovery group were 6.08 ± 3.49 , 258.43 ± 65.79 and 2.09 ± 0.75 , respectively. According to these values, the mean SII of the complete recovery group was 905.23 ± 908.71 . The means ($10^3/\mu\text{L}$) of neutrophils, platelets and lymphocytes in the incomplete recovery group were 5.45 ± 2.62 , 246.73 ± 63.52 and 1.91 ± 0.60 , respectively. These values indicated that the mean SII of the incomplete recovery

Table 2 Descriptive characteristics of SISNHL and control groups

Variable	SISNHL (n:89)	Control (n:86)	p value
Gender			0.442
Female	35 (39.3%)	29 (33.7%)	
Male	54 (60.7%)	57 (66.3%)	
Age			0.558
Mean±SD	43.66±14.14	42.43±13.59	
Min.	18	18	
Max.	65	65	
Affected ear			
Right	42 (47.2%)		
Left	47 (52.8%)		
Vestibular symptoms			
Tinnitus	45 (50.6%)		
Fullness in the ear	10 (11.2%)		
Dizziness	9 (10.1%)		
Pure tone average	Complete recovery (n: 48)*	Incomplete recovery (n: 41)*	
Before treatment (dB±SD)	33.82±11.83	64.43±23.30	
After treatment (dB±SD)	11.51±6.52	53.06±24.35	

* The SISNHL group was divided into two main groups in accordance with Siegel's criteria. $p < 0.05$ was accepted as significant.

Table 3 Neutrophil, platelet, lymphocyte and SII means of the groups

CBC parameters (Mean±SD)	SISNHL (n: 89)		Control (n:86)	p value
	Complete recovery (n: 48)	Incomplete recovery (n: 41)		
Neutrophil ($10^3/\mu\text{L}$)	6.08±3.49	5.45±2.62	4.41±1.41	
Platelet ($10^3/\mu\text{L}$)	258.43±65.79	246.73±63.52	247.96±61.72	
Lymphocyte ($10^3/\mu\text{L}$)	2.09±0.75	1.91±0.60	2.26±0.72	
SII	905.23±908.71 ^{*,†}	822.45±722.15 ^{*,‡}	529.81±307.22 ^{†,‡}	0.002

* , † , ‡ : Specifies comparison of each group pairs * : statistically insignificant † , ‡ : statistically significant $p < 0.05$ was accepted as significant.

group was 822.45 ± 722.15 . When the mean SII of the control group, the complete and incomplete recovery groups were compared, the results revealed statistically significant differences ($p= 0.002$). The control group was compared separately with the complete and incomplete recovery groups to find the difference between the groups, and the recovery groups differed from the control group ($p= 0.023, 0.048$, respectively). No statistically significant difference was found between the complete and incomplete recovery groups ($p= 0.950$; Table 3).

Discussion

SISNHL is one of the mysterious issues in ENT practice, so it has been widely explored. The most interesting issue is that whether a patient will benefit from treatments. Various studies have been conducted to determine the prognostic indicators and biomarkers of SISNHL. The use of clinics and findings of patients in these studies are common features. For example, parameters such as vertigo, hypertension, hyperlipidemia, DM, metabolic syndrome, advanced age, delayed treatment, vasculopathy, alcohol consumption and high-frequency hearing loss negatively affect prognosis (12-16). Young age and the presence of tinnitus positively influence the prognosis (17).

Studies on indices calculated using haematological parameters have been widely performed. These indices are used to predict prognosis of several diseases. They are important because they are calculated on the basis of the CBC of almost every patient. These indices are calculated with a simple, inexpensive and easy methods without any other intervention. SII was first used by Hu et al. to determine the prognosis of patients undergoing curative resection for hepatocellular cancer. Hu et al. set the cutoff value as 330 to distinguish between patients with good and poor prognosis. They found that values greater than 330 are associated with poor prognosis, and they showed that this new index can be used reliably and independently (7). In subsequent studies, Fest et al. claimed that SII is a strong and independent marker of a solid tumour that may occur in patients (18). Meng et al. compared the indices calculated from the CBC (NLR, PLR, MLR, LMR and SII) in healthy people. They showed that SII and PLR are not related with age and gender however NLR, LMR, MLR can be affected by age and gender. This study showed that SII is more reliable than other indices (19).

SII has been used in ENT studies, but almost all of these studies have been performed in malignancies. Deveci et al. studied NLR, MLR and SII biomarkers

in patients diagnosed with laryngeal carcinoma. They found that all three biomarkers are higher in the laryngeal cancer group than in the control group. They also compared the same biomarker levels in laryngeal cancers at early and advanced stages; as a result, they observed a strong difference in SII ($p<0.001$). They reported that SII is a sensitive biomarker of perineural invasion and lymphatic involvement (20). Jiang et al. showed that SII is a more potent biomarker in nasopharyngeal cancer than NLR and MLR (9). Geng et al. showed that SII is an effective prognostic biomarker in oesophageal cancer (8). On the contrary, studies on SII associated with benign pathologies are limited. Fang et al. demonstrated that SII is effective in identifying the risk of developing osteoporotic fractures in postmenopausal patients (21). SII has been shown to be an effective indicator of the acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in patients with pulmonary hypertension (22).

Qiao et al. focused on the relationship between chronic inflammation and SISNHL. Chronic inflammation induced by bacteria or viruses causes microvascular damage and atherosclerosis. Hence, the risk of cochlear ischaemia increases. Chronic inflammation causes cochlear damage by inducing endocochlear immune responses, and this process ends with hearing loss. Therefore, increased NLR levels in patients with SISNHL suggest the chronic inflammation of the labyrinth artery (23). In recent studies, PLR is strongly correlated with peripheral arterial occlusion diseases, such as atherosclerosis and arterial thrombosis (24,25). High NLR and PLR are attributed to the low number of lymphocytes because of lymphocyte apoptosis in the early stage of inflammation (26). A high NLR indicates a high inflammation degree, whereas a high PLR indicates atherosclerosis (24). Conversely, NLR is affected by many factors, such as exercise, dehydration, age and gender (27). A SII biomarker covers NLR and PLR. Therefore, SII strongly demonstrates the presence of chronic inflammation and atherosclerosis. It is also not affected by some factors, such as NLR.

NLR, PLR and MLR are indices that have been widely studied in SISNHL. Özler found that NLR level is higher in patients with SISNHL than in control patients (28). Seo et al. showed that both NLR and PLR are higher in patients with SISNHL than in the control group (24). Qiao et al. demonstrated that NLR and PLR are appropriate, reliable and inexpensive prognostic indicators in SISNHL (23). Koçak et al. and Ulu et al. recommended the use of NLR and PLR indices in assessing the prognosis of SISNHL. They further reported that the use of these indices give more

meaningful results than their individual use. NLR and PLR represent two different immune pathways (29,30). SII can be reasonably used to simultaneously evaluate these two different immune pathways. In our study, when evaluating the prognosis of SISNHL, we decided to use SII, which simultaneously represents two different immune pathways. We believed that SII is a comprehensive and reliable parameter. We compared that SII biomarker values that were not previously studied in SISNHL in patient and control groups. We evaluated the prognostic feature of SII at different levels of hearing loss. In our study, the mean SIIs were 905.23 in patients with the complete recovery of SISNHL and 822.45 in patients with the incomplete recovery of SISNHL. The mean SII of our control group was 529.81. The mean SII of patients with SISNHL is higher than that of healthy individuals. However, when the SII means were compared in terms of the level of hearing improvement, SII had no prognostic significance.

Conclusion

We could not find any prognostic significance of SII, but SII was higher in patients with SISNHL than in the healthy group. This finding confirms the particular role of inflammation in the pathogenesis of SISNHL and supports the predictive value of SII in SISNHL. Studies with more participants are needed to demonstrate the predictive value of SII in SISNHL.

Acknowledgment: The authors wishes to thank Dr. Hanım Kumbul for her help with the statistical analysis.

References

- Schreiber BE, Agrup C, Haskard DO, Luxon LM. Sudden sensorineural hearing loss. *Lancet* 2010;375:1203–11. doi:10.1016/S0140-6736(09)62071-7.
- Byl FM. Sudden hearing loss: eight years' experience and suggested prognostic table. *Laryngoscope* 1984;94:647–61.
- O'Malley MR, Haynes DS. Sudden hearing loss. *Otolaryngol Clin North Am* 2008;41(3):633-49. doi: 10.1016/j.otc.2008.01.009.
- Hiramatsu M, Teranishi M, Uchida Y, Nishio N, Suzuki H, Kato K, et al. Polymorphisms in genes involved in inflammatory pathways in patients with sudden sensorineural hearing loss. *J Neurogenet* 2012; 26(3-4):387-96. doi: 10.3109/01677063.2011.652266.
- M. Hoffman, A. Blum, R. Baruch, E. Kaplan, M. Benjamin. Leukocytes and coronary heart disease. *Atherosclerosis* 2004;172(1):1-6. doi: 10.1016/S0021-9150(03)00164-3.
- Chen, L., Zhang, G., Zhang, Z., Wang, Y., Hu, L., Wu, J. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts diagnosis and prognosis of idiopathic sudden sensorineural hearing loss: a systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2018; 97(38):e12492. doi: 10.1097/MD.00000000000012492.
- Hu B, Yang XR, Xu Y, Sun YF, Sun C, Guo W, et al. Systemic immuneinflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2014; 20(23):6212-22. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0442.
- Geng Y, Shao Y, Zhu D, Zheng X, Zhou Q, Zhou W, et al. Systemic Immune-Inflammation Index Predicts Prognosis of Patients with Esophageal Squamous Cell Carcinoma: A Propensity Score-matched Analysis. *Sci Rep* 2016;6:39482. doi: 10.1038/srep39482.
- Jiang W, Chen Y, Huang J, Xi D, Chen J, Shao Y, et al. Systemic immune-inflammation index predicts the clinical outcome in patients with nasopharyngeal carcinoma: a propensity score-matched analysis. *Oncotarget* 2017; 8(39):66075-86. doi: 10.18632/oncotarget.19796.
- Eltohami YI, Kao HK, Lao WW, Huang Y, Abdelrahman M, Liao CT, et al. The Prediction Value of the Systemic Inflammation Score for Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2018; 158(6):1042-50. doi: 10.1177/0194599817751678.
- L. Siegel. The treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Otolaryngol Clin North Am* 1975; 8(2):467-73.
- Pecorari G, Riva G, Naqe N, Bruno G, Nardo M, Albero R. Long-term Audiometric Outcomes in Unilateral Sudden Sensorineural Hearing Loss without Recurrence. *J Int Adv Otol* 2019; 15(1):56-61. doi: 10.5152/iao.2019.6670.
- Huafeng Y, Hongqin W, Wenna Z, Yuan L, Peng X. Clinical characteristics and prognosis of elderly patients with idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Acta Otolaryngol* 2019; 139(10):866-9. doi: 10.1080/00016489.2019.1641218.
- Zhang Y, Jiang Q, Wu X, Xie S, Feng Y, Sun H. The Influence of Metabolic Syndrome on the Prognosis of Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss. *Otol Neurotol* 2019;40(8):994-7. doi: 10.1097/MAO.0000000000002352.
- Chen C, Wang M, Wang H, Xiong W, Dai Q, Wang B, et al. Impact of hyperlipidemia as a coexisting factor on the prognosis of idiopathic sudden sensorineural hearing loss: A propensity score matching analysis. *Clin Otolaryngol* 2020; 45(1):2-11. doi: 10.1111/coa.13421.
- Toroslu T, Erdoğan H, Çağlar Ö, Güçlü O, Dereköy FS. Comparison of Different Treatment Methods for Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss. *Turk Arch Otorhinolaryngol* 2018;56(4):226-32. doi: 10.5152/tao.2017.2337.
- Chung JH, Cho SH, Jeong JH, Park CW, Lee SH. Multivariate analysis of prognostic factors for idiopathic sudden sensorineural hearing loss in children. *Laryngoscope* 2015;125(9):2209-15. doi: 10.1002/lary.25196.
- Fest J, Ruiters R, Mulder M, Groot Koerkamp B, Ikram MA, Stricker BH, et al. The systemic immune-inflammation index is associated with an increased risk of incident cancer-A population-based cohort study. *Int J Cancer* 2020;146(3):692-8. doi: 10.1002/ijc.32303.
- Meng X, Chang Q, Liu Y, Chen L, Wei G, Yang J, et al. Determinant roles of gender and age on SII, PLR, NLR, LMR and MLR and their reference intervals defining in Henan, China: A posteriori and big-data-based. *J Clin Lab Anal* 2018;32(2). doi: 10.1002/jcla.22228.
- Deveci I, Sürmeli M, Onder S, Karabulut B, Deveci HS, Oysu C. Correlation of Histopathological Findings in Laryngeal Squamous Cell Carcinoma with Inflammatory Biomarkers. *ENT Updates* 2019;9(1), 44-52. doi: 10.32448/entupdates.541148.
- Fang H, Zhang H, Wang Z, Zhou Z, Li Y, Lu L. Systemic immune-inflammation index acts as a novel diagnostic biomarker for postmenopausal osteoporosis and could predict the risk of osteoporotic fracture. *J Clin Lab Anal* 2020;34(1):e23016. doi: 10.1002/jcla.23016.
- Zuo H, Xie X, Peng J, Wang L, Zhu R. Predictive Value of Novel Inflammation-Based Biomarkers for Pulmonary Hypertension in the Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Anal Cell Pathol (Amst)*. 2019:5189165. doi: 10.1155/2019/5189165.

23. Qiao XF, Li X, Wang GP, Bai YH, Zheng W, Li TL. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio in Patients with Sudden Sensorineural Hearing Loss. *Med Princ Pract* 2019;28(1):23-7. doi: 10.1159/000494556.
24. Seo YJ, Jeong JH, Choi JY, Moon IS. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio: novel markers for diagnosis and prognosis in patients with idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Dis Markers* 2014;702807. doi: 10.1155/2014/702807.
25. Gary T, Pichler M, Belaj K, Hafner F, Gerger A, Froehlich H, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio: a novel marker for critical limb ischemia in peripheral arterial occlusive disease patients. *PLoS One* 2013; 8(7):e67688. doi: 10.1371/journal.pone.0067688.
26. Moodley D, Mody GM, Chaturgoon AA. Initiation but no execution-modulation of peripheral blood lymphocyte apoptosis in rheumatoid arthritis-a potential role for heat shock protein 70. *J Inflamm (Lond)* 2011; 8(1):30. doi: 10.1186/1476-9255-8-30.
27. Demir F, Karadeniz C, Özdemir R, Yozgat Y, Çelegen K, Karaslan U, et al. Usefulness of Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Prediction of Coronary Artery Lesions in Patients with Kawasaki Disease *Balkan Med J* 2015;32(4):371-6. doi: 10.5152/balkanmedj.2015.151108.
28. Özler GS. Increased neutrophil-lymphocyte ratio in patients with idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *J Craniofac Surg* 2014;25(3):e260-3. doi: 10.1097/SCS.0000000000000565.
29. Koçak HE, Elbistanlı MS, Acıpayam H, Alakras WME, Kiral MN, Kayhan FT. Are neutrophil/ lymphocyte and platelet/lymphocyte ratios related with formation of sudden hearing loss and its prognosis? *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2017;134(6):383-6. doi: 10.1016/j.anorl.2016.06.005.
30. Ulu S, Ulu MS, Bucak A, Ahsen A, Yuçedag 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. *Otol Neurotol* 2013;34(8):1400-4. doi: 10.1097/MAO.0b013e31829b57df.

FARKLI EVRELERDE DİZ OSTEOARTRİTİ OLAN HASTALARDA AYAK VE AYAK BİLEĞİ DEĞERLENDİRİLMESİ

FOOT AND ANKLE ASSESSMENT IN PATIENTS WITH DIFFERENT GRADES OF KNEE OSTEOARTHRITIS

Merve KARAPINAR¹, Ferdi BAŞKURT¹, Zeliha BAŞKURT¹, A. Meriç ÜNAL²

¹Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Isparta/Türkiye

²Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Spor Hekimliği Anabilim Dalı, Isparta/Türkiye

Cite this article as: Karapınar M, Başkurt F, Başkurt Z, Ünal M. Foot And Ankle Assessment In Patients With Different Grades Of Knee Osteoarthritis. Med J SDU 2020; 27(4): 463-470.

Öz

Amaç

Ayak ve ayak bileği profili alt ekstremitenin mekanik dizilimini ve dinamik fonksiyonunu, özellikle diz ekleme mekaniğini değiştirmektedir. Farklı derecelerde diz osteoartriti (OA) olan hastalarda; ayak ve ayak bileği duruşundaki değişiklikleri belirlemek tedavi yaklaşımları açısından oldukça önemlidir. Bu çalışmanın amacı, Kellgren-Lawrence (K-L) 'a göre farklı derecelerde medial kompartman diz OA olan hastaların ayak ve ayak bileği profilindeki değişiklikleri ve etkilenimleri değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem

Bu kesitsel çalışmaya dahil olan tüm hastaların OA evresi, ağırlık taşıyarak çekilen ön-arka ve yan diz radyografilerine göre K-L derecelendirme sistemi kullanılarak belirlendi. Western Ontario ve Mc Master Üniversitesi Osteoartrit İndeksi, hastaların osteoartrite bağlı ağrıları ve fonksiyonel durumlarını değerlendirmek için kullanıldı. Ayak ve ayak bileği profilinin ve fonksiyonelliklerinin belirlenmesinde Ayak Postür İndeksi ve Amerikan Ortopedik Ayak ve Ayak Bileği Derneği Ayak Bileği (AOFAS)-Arka Ayak ve Orta Ayak ölçekleri kullanıldı. Hastaların ayak ağrısı şiddeti görsel analog skalası, ayağa özgü sağlıklı ilişkili yaşam kalitesi ise Manchester-Oxford Ayak Anketi kullanılarak değerlendirildi.

Bulgular

Çalışmamıza yaş ortalaması 57,12±12,2 yıl olan toplam 112 hasta dahil edildi. Diz OA şiddetine göre sınıflandırılan hastaların %24'ü Evre 0-1, %24'ü Evre 2, %29'u Evre 3 ve %23'ü Evre 4 grubunu oluşturdu. Hastaların ayak değerlendirmesinde kullanılan API sonuçlarına göre hastaların %18,4'ü supinasyonda, %42,5'i nötralde ve %39,1'i pronasyonda olarak değerlendirildi. Ayrıca hastaların radyolojik olarak OA şiddeti arttıkça ayak pronasyonunun da arttığı görüldü (p <0,005). Diz OA şiddeti Evre 0-1 ve 2 olan hastaların; AOFAS-Arka Ayak, Orta Ayak skorları ve ayak ağırları diz OA Evre 3 ve 4 olan hastalara göre yüksek bulunurken MOAA puanları daha düşük bulundu (p <0,001).

Sonuç

Çalışmamız farklı evrelerde medial kompartman diz OA şiddeti olan hastaların ayak ve ayak bileği profilinin farklı derecelerde etkilendiğini göstermektedir. Bu yüzden hastalığın ilerlemesindeki risk faktörleri ve uygun tedavi yaklaşımlarının belirlenmesinde mutlaka ayak-ayak bileğinin kapsamlı değerlendirilmesi yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Ayak, Ayak Bileği, Diz Osteoartriti

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: mervekarapinar1306@gmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 17.03.2020 • Kabul tarihi/Accepted Date: 20.05.2020

ORCID IDs of the authors: M. K. 0000-0003-2751-5744; F.B. 0000-0002-8997-4172;

Z.B. 0000-0001-7488-9242; M.Ü. 0000-0001-9576-5994

Abstract

Objective

The foot and ankle profile change the mechanical alignment and dynamic function of the lower limbs, especially the knee joint mechanics. Identifying changes in foot and ankle postures is very important in terms of treatment approaches in patients with different degrees of knee osteoarthritis (OA). The aim of this study was to assess the changes and effects on the foot and ankle profile of patients with different grades of medial compartment knee OA as a Kellgren-Lawrence (K-L).

Materials and Methods

All patients included in this cross-sectional study were divided into four groups for medial compartment OA severity by using the K-L grading system of knee OA on weight bearing lateral and anterior-posterior knee radiographies. The Western Ontario and Mc Master University Osteoarthritis Index (WOMAC) questionnaire was performed to assess the pain and the functional status of the patients. Structural foot profile was assessed by the Foot Posture Index (FPI) system and American Orthopaedic Foot and Ankle Society (AOFAS) Ankle-Hindfoot and Midfoot scales. Also, the severity of foot pain of the patients was evaluated with a visual analogue scale and foot-specific

health related quality of life of the patients was measured using the Manchester-Oxford Foot Questionnaire (MOFQ).

Results

The study included 112 patients with mean age 57.12±12.2 years. In terms of severity of knee OA groups; percentages for grade 0-1,2,3 and 4 were 24%, 24%, 29%, 23% respectively. According to assessment of patients' the Foot Posture Index used in foot assessment of patients 18.4% were evaluated in supination, 42.5% in neutral and 39.1% in pronation, respectively. Besides, foot pronation was also increased as the severity of osteoarthritis increased ($p<0.005$). In the grade 0-1 and grade 2; AOFAS hindfoot, midfoot scores and foot pain were higher while MOXFQ scores were lower compared to severe OA (grade 3 and 4) ($p<0.001$).

Conclusion

The study indicates that differences of the severity of OA have effects on the foot and ankle profile in different degrees. Therefore, it is clinically important a comprehensive assessment of the foot-ankle should be made in determining the risk factors and appropriate treatment approaches for disease progression.

Keywords: Foot, Ankle, Knee osteoarthritis,

Giriş

Diz osteoartriti (OA) en yaygın kas-iskelet sistemi rahatsızlıklarından birisidir. Ciddi ağrı ve sağlık problemlerine neden olmaktadır. Etiyolojisi oldukça karmaşık olan diz OA gelişimi, sadece biyokimyasal faktörler ile değil aynı zamanda mekanik etkenler ile tetiklenen eklemde yıkım ve onarımın bir arada olduğu dinamik süreçtir. Klinik semptomlar ve radyolojik değişiklikler zamanla ilerlemektedir. Kişilerin OA'ya bağlı olarak ağrısı, fiziksel fonksiyonlarındaki yetersizliği artmakta ve yaşam kalitesi kötüleşmektedir. Bu duruma bağlı olarak ileri evre diz OA olan kişilerin tedavi maliyeti erken evre diz OA olan kişilere göre iki kat daha yüksektir (1). Bu yüzden diz OA gelişmesi ve ilerlemesi ile ilişkili risk faktörleri çok detaylı bir şekilde incelenmelidir.

Ayak postürünün alt ekstremitte dizilimini etkilediği ve alt ekstremitede çeşitli kas-iskelet sistemi problemlerinin gelişimine katkıda bulunduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (2-4). Ayak postürü ve diz eklemi arasındaki ilişki biyomekaniksel bir bakış açısı ile incelendiğinde; arka ayağın tibia ile arasındaki rotasyonel bağlantısından dolayı ayak postürünün diz eklemi

doğrudan etkilediği görülmektedir (5). Simüle edilmiş bir genu varum deformitesi, yürüyüşün temas ve itme fazında subtalar pronasyon momentini artırırken; genu valgum deformitesi ise yürüyüşün itme fazının başında subtalar pronasyon momentini azaltmakta, yürüyüşün temas fazı sırasında ise subtalar pronasyon momentini artırmaktadır (6). Yürüyüş sırasında diz ekleminden geçen yer reaksiyon kuvveti medial kompartmanı lateral kompartmana göre daha çok etkilemektedir. Bundan dolayı diz OA'nin gelişiminin medial kompartmanda görülme yüzdesi daha fazladır. Özellikle diz adduksiyonu oluşturan kuvvetler medial kompartmandaki diz OA gelişimine ve ilerlemesine daha fazla katkıda bulunmaktadır (7).

Reily ve ark. (8), diz OA olan ve olmayan kişiler arasında Ayak Postür İndeksi puanlarını karşılaştırmış, diz OA olan hastaların ayaklarının daha pronasyonda olduğunu yüksek bir medyan skoru (7'ye karşı 1) ile göstermişlerdir. Abourazzak ve ark. (3) da diz OA olan hastaların ayaklarının sağlıklı kontrol grubuna göre daha pronasyonda olduğunu bildirmiştir. Diz OA'lı hastalarda diz eklemi ile ayak postürü arasındaki biyomekanik bağlantının varlığı birçok çalışmada ortaya

koyulmasına rağmen, farklı evrelerdeki özellikle başlangıç evresindeki diz OA olan hastalarda ayak postürü ve ayak-ayak bileği etkilenimleri hakkında bilgiler oldukça yetersizdir. Diz OA olan hastalarda ayak-ayak bileği karakteristiklerinin araştırıldığı birçok çalışmaya Kellgren-Lawrence (K-L) evrelemesine göre 3. ve 4. evre OA olan hastalar dahil edilmiş olup (9,10) başlangıç seviyesinde diz OA olan hastaların ayak postürleri ve ayak-ayak bileği etkilenimleri ile ilgili literatürde yeterli bilgi mevcut değildir.

Diz OA ilerlemesinde olası risk faktörlerinin tanımlanmasında ayak postürünün tek başına değerlendirilmesi yetersiz kalmakta, ayak ağrısı gibi semptomlar ile birlikte ayağın fonksiyonel durumunun incelenmesi gerekmektedir. Ayak ağrısı olmayanlarla karşılaştırıldığında, ayak ağrısı ve diz OA olan hastaların günlük yaşam aktiviteleri, yürüyüş ve transferler sırasında dengelerini sağlama performanslarının daha kötü olduğu gösterilmiştir (11). Bu nedenle, diz OA'lı kişilerde eş zamanlı ayak ağrısı, sadece diz OA'nın varlığından daha fazla özürüllüğe ve semptom şiddetini daha da artırma potansiyeline sahiptir (12).

Farklı evrelerde diz OA olan hastaların ayak ağrısı varlığı ile ayak-ayak bileği etkilenimlerini çok boyutlu anlamak; diz OA gelişimi ile ilişkili olası risk faktörlerini belirlemede ve hastalığın yönetiminde doğru ve uygun ayakkabı destekleri, ortez önerileri gibi tedavi yöntemlerinin belirlenmesi göz önüne alındığında oldukça önemli olabilir. Çalışmamızın amacı, radyolojik olarak farklı evrelerdeki medial kompartman diz OA olan hastaların her evreye göre ayak-ayak bileği kompleksini çok boyutlu değerlendirerek etkilenimlerini saptamaktır.

Gereç ve Yöntem

Şubat-Aralık 2019 tarihleri arasında yapılan bu keşitsel araştırma Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne başvuran hastalar ile yapıldı. Araştırmaya Amerikan Romatoloji Koleji Osteoartrit kriterlerine göre en az altı ay önce medial kompartman diz OA tanısı almış olan, iletişim problemi olmayan ve çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar dahil edildi. Çalışmanın etik onayı Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi, Cerrahi ve İlaç Araştırmaları Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 05.02.2019 tarihli 41 sayılı karar ile alındı.

Çalışmaya dahil edilen 112 katılımcı Kellgren-Lawrence(K-L) radyolojik sınıflandırmasına göre gruplandırıldı. Bilateral diz OA olan hastalar için ise OA'nın en şiddetli evresine sahip tarafı dikkate alındı. Alt ekstremitte cerrahisi, majör travma öyküsü bulunan tendinopati,

bursit, bağ ve menüsküs yaralanmaları, ayak bileği instabilitesi, plantar fasiit gibi ortopedik diz ve ayak-ayak bileği yaralanmaları veya nörolojik bir hastalığı olan hastalar çalışmadan dışlandı.

Ayak Postür İndeksi: Katılımcıların ayak postürünü değerlendirmek için Redmond ve ark. (13) tarafından geliştirilen Ayak Postür İndeksi(API) kullanıldı. Ayağın duruşunu çoklu düzlemlerde değerlendiren bu yöntemin geçerliliği kanıtlanmış olup klinikte hızlı ve kolay uygulanabilmektedir. Kişi ayakta ve rahat pozisyonda iken ön ve arka ayakla ilgili altı kriter üzerinde değerlendirmeler yapılmaktadır. Kriterlerin her biri -2 ve +2 arasında puan almaktadır. 0 ile +5 arasındaki toplam puanlar normal/nötr ayak duruşu, $\geq +6$ değerleri pronasyona alınmış ayak olarak kabul edilirken, 0'ın altındaki değerler supinasyon pozisyonunda kabul edilir (14).

Ayak Ağrısı Şiddeti: Hastaların ayak ağrısı şiddetinin değerlendirilmesinde Görsel Analog Skala kullanıldı. Bireylerin ayak ağrısı şiddetleri 0/Hiç ağrı Yok-100/Dayanılmaz Ağrı arasında puanlanmıştır (15).

Amerikan Ortopedik Ayak ve Ayak Bileği Derneği Arka Ayak ve Orta Ayak Klinik Değerlendirme Sistemi (American Orthopaedic Foot and Ankle Society-AOFAS) : Hastaların ayak düzgünlüğü ve fonksiyonel durumlarını değerlendirmek için AOFAS-arka ayak ve orta ayak klinik değerlendirme sistemi kullanıldı. AOFAS-arka ayak ve AOFAS-orta ayak değerlendirme yöntemi; Amerikan Ayak ve Ayak Bileği Ortopedi Cemiyeti tarafından geliştirilen Türkçe formunun da geçerli ve güvenilirliği olan puanlama sistemidir (16). Ağrı alt ölçeği toplam 40 puan, fonksiyon alt ölçeği toplam 50 puan ve ayak dizilimi alt ölçeği toplam 10 puan üzerinden değerlendirilir. Yüksek puanlar daha iyi bir durumu işaret etmektedir (17).

Manchester-Oxford Ayak Anketi (MOAA): Hastaların ayak-ayak bileği etkilenimlerini tanımlayan bu ölçek 16 sorudan oluşmaktadır. Her cevap beş puanlık likert skala (0-4 arasında) ile değerlendirilmektedir. Değerlendirme yürüme-ayakta durma problemleri, ayak ağrısı ve sosyal etkileşim ile ilgili konuları içine alan alt bölümlerden oluşur. Her ölçek puanları daha sonra her biri 0'dan 100'e kadar bir metriğe dönüştürülür ve yüksek puanlar şiddetli etkilenim anlamına gelmektedir. Türkçe formunun geçerlik ve güvenilirlik çalışması Bek ve ark. (18) tarafından yapılmıştır.

Western Ontario ve McMaster Üniversiteleri Osteoartrit İndeksi (WOMAC): Hastaların diz osteoartriti ile ilişkili olarak ağrı, tutukluk ve fiziksel fonksiyonlarının değerlendirilmesi için WOMAC kullanıldı. Tüzün ve

arkadaşları tarafından Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği yapılan bu ölçek 24 sorudan oluşmaktadır. Yüksek puanlar ağrı ve sertlikte artışı, fiziksel fonksiyonda bozulmayı göstermektedir (19).

İstatistiksel Analiz

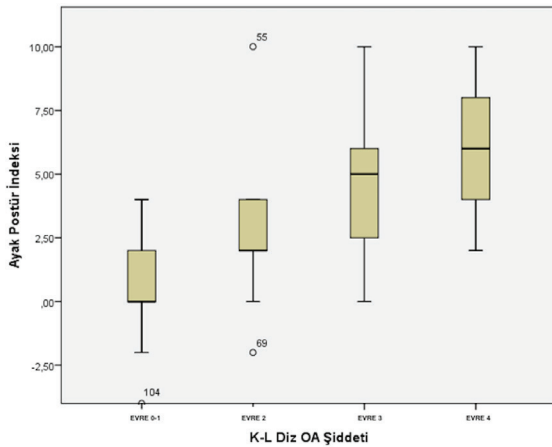
Hastaların sağ ve sol dizleri arasındaki benzerliklerden kaynaklanan önyargıları en aza indirmek için, hasta başına sadece bir diz ve bir ayak-ayak bileği analiz edildi. Hastaların en ağrılı dizi ve aynı taraf ayak-ayak bileği değerlendirildi. Her iki dizinde radyolojik ve klinik olarak eşit derecede ağrılı hastaların analiz edilen tarafı bilgisayar tarafından oluşturulan blok randomizasyonu kullanılarak rastgele seçildi (20). İstatistiksel analizler SPSS versiyon 17 yazılımı kullanılarak (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/ Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelendi. Tanımlayıcı analizlerde normal dağılan değişkenler için ortalama ve standart sapma, normal dağılmayan değişkenler için ortanca ve ÇAA (çeyrekler arası aralık 25-75 Percentil) kullanılarak verildi. Katılımcılar K-L değerlendirme sistemine göre 4 alt gruba ayrılmıştır (Evre 0-1, 2, 3, 4). APİ, AOFAS arka ve orta ayak değerlendirme skorlarının normal dağılım göstermediği belirlendiğinden, ordinal diz OA evrelerine göre bu parametrelerin değişkenleri Kruskal-Wallis testi kullanılarak karşılaştırıldı. Gruplar arası fark bulunduğu durumlarda, farkın hangi gruptan kaynaklandığının bulunması için Mann-Whitney U testi kullanıldı. İstatistiksel sonuçlar Bonferroni düzeltmesi ile değerlendirildi. Mann-Whitney U testi ile gruplar arası farklılık test edilirken istatistiksel anlamlılık için $p<0,0083$ olarak kabul edildi. Diğer tüm analizlerde istatistiksel

anlamlılık değeri $p<0,05$ olarak kabul edildi. En az biri normal dağılmayan değişkenler arası ilişkiler için korelasyon katsayıları ve istatistiksel anlamlılıklar Spearman Korelasyon Analizi ile hesaplandı. Rho değerleri 0-0,25 arası zayıf, 0,25-0,50 orta şiddette, 0,50-0,75 arası kuvvetli, 0,75 ve üzeri ise çok kuvvetli korelasyon olarak ifade edildi.

Bulgular

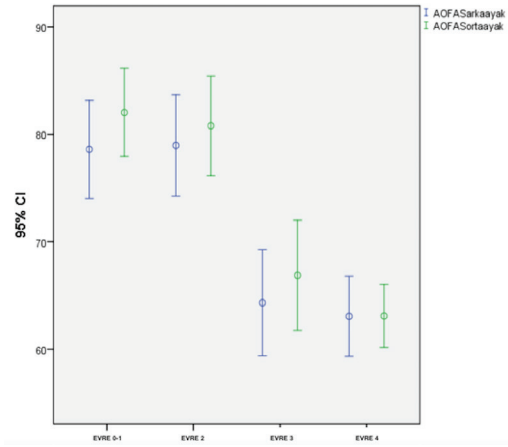
Çalışmaya dahil edilen, K-L'in radyolojik sınıflandırmasına göre OA tanısı konan toplam 112 hastanın %24'ü Evre 0-1, %24'ü Evre 2, %29'sı Evre 3 ve %23'ü Evre 4 grubunu oluşturmuştur. Hastaların fiziksel özellikleri arasında (boy, kilo ve VKİ değerleri) anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Çalışmaya katılan bireylerin demografik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Hastaların ayak değerlendirilmesinde kullanılan APİ'ye göre hastaların ayak duruşu sırasıyla %18,4'u supinasyonda (APİ<0) %42,5'ü nötralde (APİ: 0 ve +5) ve %39,1'si pronasyonda (APİ≥6) olarak değerlendirilmiştir. K-L diz OA sınıflandırmasına göre APİ (Şekil 1), AOFAS-Arka ve AOFAS-Orta ayak (Şekil 2) değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında önemli farklılıklar saptanmıştır ($p<0,005$). APİ, AOFAS-Arka ve AOFAS-Orta Ayak değerlerindeki farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığı ise Bonferroni düzeltmesi kullanılarak Mann Whitney U testi ile ikili karşılaştırmalar yapılarak belirlenmiştir. Buna göre K-L sınıflandırmasına göre APİ, AOFAS-Arka ayak ve AOFAS-Orta ayak değerlerindeki farklılıkların Evre 4-1, Evre 2-4, Evre 3-4, Evre 3-1, Evre 3-2, ve Evre 1-2 arasında olduğu görülmüştür ($p<0,0083$). Bu bulgulara göre değerlendirmeler arasındaki farklılıkların özellikle Evre 3



Şekil 1

K-L Diz OA Şiddetine göre Ayak Postür İndeksi Puanları Dağılımı



Şekil 2

K-L Diz OA Şiddetine göre AOFAS-Arka ve Orta Ayak Değerlendirme Puanları Dağılımı

ve Evre 4 diz OA olan hastalardan kaynaklandığı görülmüştür.

Ayak-ayak bileği etkilenimlerinin MOAA ile sorgulandığı çalışmamızda K-L diz OA şiddeti fazla olan hastaların ayak-ayak bileği etkileniminin daha fazla olduğu görülmüştür (Tablo 2). MOAA ile WOMAC arasındaki

ilişki incelendiğinde ise; MOAA ile WOMAC Ağrı, Sertlik ve Fonksiyon alt grupları sonuçları arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($r=0,55$ $p=0,001$; $r=0,57$ $p<0,001$; $r=0,69$ $p=0,001$). Başlangıç evresinde (Evre 0-1 ve Evre 2) diz OA olan hastalara göre ileri evre (Evre 3, Evre 4) diz OA olan hastaların ayak ağırları da daha fazla bulunmuştur ($p<0,05$).

Tablo 1 Olguların Demografik Özellikleri

Parametre	K-L Sınıflandırması				p ^{&} Değeri
	Evre 0-1 (n: 27)	Evre 2 (n:27)	Evre 3 (n: 32)	Evre 4 (n:26)	
Yaş, yıl (ort±SS)	55,7±10,5	54,8±7,9	62,1± 8,8	61,2±7,1	0,37
Kadın, n(%)	16(54,5)	14(60)	20(54,5)	17(58,3)	0,16
Erkek, n(%)	11(46,5)	13(60)	10(46,5)	9(41,7)	0,18
Boy, (cm)(ort±SS)	164,7±7,5	165,4±11,3	162,2±8,4	160,4± 14,1	0,25
Vücut ağırlığı (kg)(ort±SS)	80,3±10,3	82,2±16,9	70,7±11,1	78,9± 15,1	0,14
VKİ (kg/m ²)(ort±SS)	29,5± 2,8	29,9±4,1	31,2±62	29,4±4,7	0,37

n; kişi sayısı, VKİ; Vücut Kütle İndeksi; Ort; ortalama, SS; Standart Sapma, &; Kruskal-Wallis Testi Kruskal-Wallis Test

Tablo 2 K-L Sınıflandırmasına Göre Ayak-Ayak Bileği Değerlendirmesi

Parametre	K-L Sınıflandırması				X ²	df	p ^{&} Değeri
	Evre 0-1 (n: 27)	Evre 2 (n:27)	Evre 3 (n: 32)	Evre 4 (n:26)			
APİ*	0(0-2)	2(2-4)	6(2-6)	6(4-8)	2,87	3	0,05
Ayak Ağrısı (VAS)*	0(0-23)	20(0-34)	20(0-27)	23(15-34)	7,81	3	0,001
AOFAS-Arka Ayak*	80(74-88)	85(69-91.25)	55(48-74)	59.5(55-66)	18,6	3	0.001
Ağrı*	40(30-40)	40(30-40)	30(20-40)	30(20-30)	25,2	3	0.001
Fonksiyon*	33(39-38)	35(32-41)	28(23-34)	24,5(23-37)	12,4	3	0.001
Ayak dizilimi*	10(10-10)	10(10-10)	10(5-10)	5(5-5)	37,4	3	0.001
AOFAS-Orta Ayak*	88(72-91)	85(79-87.75)	57(52-79)	59(54-66.5)	19,28	3	0.001
Ağrı*	40(30-40)	40(30-40)	30(20-30)	30(20-30)	21,3	3	0.001
Fonksiyon*	38(32-39)	38(30-38)	32(20-34)	32(23-32)	10,34	3	0.001
Ayak dizilimi*	10(10-10)	10(10-10)	10(5-10)	5(5-5)	43,4	3	0.001
MOAA*	9,3(4,6-14)	9,3(3,1-28,1)	21,8(15,6-31,25)	29,6(21,8-34,3)	23,9	3	0,001
WOMAC *	12(7-15)	14(12.5-21)	31(14-40)	33(28-45)	28,32	3	0.001
Ağrı*	2(2-8)	6(3-12)	6(5-9)	10(6-15)	6,58	3	0,001
Sertlik*	0(0-2)	1(0-3)	2(0-3)	4(2-4)	3,12	3	0,000
Fiziksel fonksiyon*	10(6-20)	18(10-28)	20(14-26)	26(20-32)	20,12	3	0,001

APİ; Ayak Postür İndeksi, VAS; Vizüel Analog Skala, AOFAS; Amerikan Ortopedik Ayak ve Ayak Bileği Derneği Klinik Değerlendirme Sistemi; MOAA; Manchester-Oxford Ayak Anketi, WOMAC; Western Ontario ve McMaster Üniversiteleri Osteoartrit İndeksi, *,median(ÇAA) ÇAA;Çeyrekler Arası Aralık, &;Kruskal-Wallis Test,

Tartışma

Diz OA, özellikle elli yaşın üzerindeki insanlarda oldukça yaygın olarak görülen kas-iskelet sistemi problemi- dir. Bu problemin uzun dönem dikkatle takip ve tedavi edilmesi gerekmektedir. OA'nın tüm evrelerindeki ayak-ayak bileği ile ilgili semptomların araştırılması ise en doğru tedavi yaklaşımlarının belirlenmesi açısından oldukça önemlidir. Medial kompartman tutulumlu diz OA olan hastaların ayak postürlerini, ayak ağrılarını ve ayak-ayak bileği etkilenimlerini, K-L'in radyolojik sınıflandırmasına göre her grup için ayrı ayrı araştırdığımız çalışmamızda, ileri evre diz OA olan hastaların başlangıç evresindeki diz OA olan hastalara kıyasla daha pronasyonlu bir ayak tipine sahip olduğu görülmüştür. Ayrıca radyolojik olarak OA şiddeti arttıkça hastaların ayak ağrılarının da arttığı ve ayak fonksiyonelliklerinin azaldığı saptanmıştır.

Sadbhawna ve ark. (21) yaptığı çalışmada Evre 3 ve Evre 4 diz OA olan hastaların ayaklarının daha pronasyonda iken Evre 0-1 ve Evre 2 diz OA olan hastaların ayaklarının nötrale yakın olduğunu bildirmiştir. Sabdhawna ve ark.nın çalışmasına benzer olarak bizim çalışmamızda da diz OA daha şiddetli olan kişilerin pronasyon derecesi fazla iken başlangıç evresindeki hastaların ayaklarının nötrale daha yakın olduğu bulunmuştur. Al-Bayati ve ark. (4) ise radyolojik ve klinik olarak ileri derece diz OA olan kişilerin ayak postürlerinin daha supinasyonda, varus dizilimi olan diz OA hastaların ayaklarının ise daha pronasyonda olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda ayak pronasyonuna bağlı olarak diz OA şiddeti mi daha fazla yoksa diz OA şiddetine bağlı olarak ayak pronasyonu mu daha fazla olduğu tam olarak belirlenememiştir. Pronasyon yönünde ayak duruşu olan hastaların medial kompartman diz OA'sı için bir risk faktörü veya sonucu olup olmadığını belirlemek kesitsel çalışmalar ile zor olabilir. Ancak Paterson ve ark. (22) dört yıl boyunca takip ettikleri diz OA olan hastaların unilateral veya bilateral ayak-ayak bileği semptomlarının diz OA gelişiminde bir risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir.

Çalışmamızda ayak ağrıları fazla olan hastaların diz OA şiddetinin ve ağrısının daha fazla olduğu bulunmuştur. Ayak ağrısı ve diz ağrısının birbiri ile olan ilişkisi birden fazla sebepten kaynaklanıyor olabilir. Bu sebeplerden biri; Mickle ve ark. (11)'nin belirttiği gibi, kronik ayak ağrısı olan hastaların bu duruma bağlı olarak yürüyüş paternini değiştirmesi olabilir. Değişen yürüme paterni diz OA gelişmesine ve diz ağrılarına sebep olabilir. Ancak diz ağrısına bağlı olarak yürüyüş paterninin değişmesi ile ayak problemlerinin gelişebileceği de unutulmamalıdır. Bu doğrultuda semptomatik diz OA olan hastalarda teorik olarak diz ağrısı ve

ayak ağrısı birbiri ile bağlantılıdır fakat bu bağlantının yönü net değildir. Bu bağlantının yönünün tanımlanabilmesi için ağrı lokalizasyonu ve ağrının başlangıç zamanının kayıt edilmesi klinik tablonun netleştirilmesinde yararlı olacaktır. İkinci olarak; düz taban veya pes planovalgus gibi ağırlı ayak profillerinde tibiofemoral eklemdaki rotasyon stresi artmıştır (23). Artan bu anormal stres diz ekleminde yük taşıyan dokulara zarar verebilir buna bağlı olarak diz çevresinde ağrıya ve yapısal hasara neden olabilir. Ancak bazı çalışmalar (9,23) artan ayak pronasyonunun medial tibiofemoral eklem kartilajında bozulmalara sebep olduğunu gösterirken, diğer çalışmalar ise ayak ve ayak bileğindeki pronasyonun artmasının diz eklemine binen yükün ve ağrının azalması için tasarlanmış kompensatuar bir mekanizma olduğunu bildirmiştir (24,25). Üçüncü sebep olarak, diz eklemi ve ayak bileğindeki yaygın ağrı profilinin oligoartriküler ve poliartriküler OA formunu yansıtabileceği unutulmamalıdır.

MOAA; hastaların ayak problemlerine bağlı ağrı, hareketlilik ve sosyal etkileşimlerdeki değişiklikleri tespit eden hassas bir değerlendirme yöntemidir (26) Ayrıca MOAA'nın hastaların ayak ağrıları ile ilişkili yaşam kalitelerini değerlendirmek için kullanılan spesifik bir yaşam kalitesi değerlendirme parametresi olduğu da bildirilmiştir (27). Bizim çalışmamızda da WOMAC değerlendirmesinde yüksek puan alan Evre-3 ve 4 diz OA hastaların MOAA puanlarının da daha yüksek olduğu gösterilmiştir.

Çeşitli evrelerde diz OA olan hastaların ayaklarının düz tabanlılık açısından sıklıkla incelenmesine rağmen (28,29) ayağın anatomik olarak üç ana bölümde (arka-orta-ön) biyomekanik etkilenimlerini araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda Evre 3 ve Evre 4 diz OA olan hastaların arka ve orta ayaklarındaki biyomekaniksel ve fonksiyonel değişiklikler görülürken Evre 0-1 ve Evre 2 deki hastaların orta ve arka ayaklarında bu değişiklikler gözlenmemiştir. İleriki çalışmalarda ise ön ayak değerlendirmelerinin de araştırmalara dahil edilmesi ile birlikte tüm ayak profilinin ve sonuçların bildirilmesi biyomekanik değişikliklerin ve tedavi yaklaşımlarının daha net tanımlanması açısından yararlı olabilir.

Çalışmamızda OA şiddetine göre sınıflandırılmış her grupta hemen hemen eşit sayıda hasta bulunmaktadır. Her gruptaki hastaların yaşları, cinsiyetleri ve VKİ de birbirine benzerdir. Grupların homojen olması çalışmanın güçlü yönlerindedir. Ayrıca diğer çalışmalardan farklı olarak çalışmamızda ayak etkilenimlerinin değerlendirmesinde sadece APİ kullanılmamış olup ayak-ayak bileğindeki değişikliklerin ayağın anatomik bölümlerine göre ayrı ayrı ağrı, fonksiyon ve dizilimleri

değerlendirilmiştir. Bu yönü ile çalışmamız öncü bir çalışma olup medial kompartman diz OA olan hastaların orta ve arka ayak etkilenimleri ayrıntılı olarak sunulmuştur. Böylece diz OA evrelerine göre tedavide kullanılacak olan eksternal desteklerin tasarımı, egzersiz yaklaşımların güncellenmesi ve çeşitlendirilmesi açısından sonuçlarımız önemli olabilir.

Çalışmamızda bazı limitasyonlar bulunmaktadır. Ayak-ayak bileği kompleksini iki ana bölümde inceleyerek AOFAS ile değerlendirdik. Bu değerlendirmelerin her evrede diz OA olan hasta için laboratuvar ortamında yapılması ayakta meydana gelen yapısal değişikliklerin daha net ortaya koyulmasını sağlayabilirdi. Diz eklemi fonksiyonelliği kötü olan hastaların ayak problemleri ve ayak ağırları tanımlaması diz OA'nın sadece lokal problemlere neden olmadığını göstermektedir. Kişilerin kalça, bel gibi alt ekstremitelere ilgili diğer bölgelerindeki ağrı varlığı sorgulamasının da yapılması tüm alt ekstremitelere biyomekaniğinin kapsamlı analizinin yapılması açısından önemli olabilirdi. İleriki çalışmalarda hastaların diz OA şiddetine göre farklı derecelerde olan ayak-ayak bileğindeki değişikliklere uygun olacak şekilde ortez tasarımlarının yapılması ve etkinlikleri araştırılabilir. Ayrıca ayak-ayak bileğinde görülen ağrı ve diğer semptomlara yönelik uygulanan egzersiz ve rehabilitasyon yaklaşımlarının diz OA tedavisi başarısına olan katkıları da araştırılmalıdır.

Sonuç

Bu çalışma ile medial diz OA olan hastaların OA şiddeti arttıkça ayaklarının daha pronasyonda, özellikle Evre 3 ve Evre 4 diz OA olan hastaların arka ile orta ayak değişikliklerinin ve ayak ağırlarının daha fazla olduğu gözlemlenmiştir. Hastalığın ilerlemesindeki risk faktörlerinin belirlenmesinde mutlaka ayak-ayak bileğinin çok yönlü ve kapsamlı değerlendirmeleri yapılmalıdır. Bununla birlikte erken evre diz OA olan hastaların olması ayak-ayak bileği etkilenimleri için koruyucu yaklaşım önerilerinde bulunulmalıdır.

Kaynaklar

1. Bitton R. The economic burden of osteoarthritis. *The American journal of managed care*. 2009;15(8 Suppl):S230-235.
2. Gross KD, Felson DT, Niu J, Hunter DJ, Guermazi A, Roemer FW, et al. Association of flat feet with knee pain and cartilage damage in older adults. *Arthritis Care & Research*. 2011;63(7):937-944
3. Abourazzak F, Kadi N, Azzouzi H, Lazrak F, Najdi A, Nejari C, et al. A positive association between foot posture index and medial compartment knee osteoarthritis in moroccan people. *The Open rheumatology Journal*. 2014;8:96.
4. Al-Bayati Z, Benlidayi IC, Gokcen N. Posture of the foot: Don't keep it out of sight, out of mind in knee osteoarthritis. *Gait & Posture*. 2018;66:130-134.
5. Souza TR, Pinto RZ, Trede RG, Kirkwood RN, Fonseca ST. Temporal couplings between rearfoot-shank complex and hip joint during walking. *Clinical Biomechanics*. 2010;25(7):745-748.
6. Van Gheluwe B, Kirby KA, Hagman F. Effects of simulated genu valgum and genu varum on ground reaction forces and subtalar joint function during gait. *Journal of the American Podiatric Medical Association*. 2005;95(6):531-541.
7. Erhart JC, Mündermann A, Elspas B, Giori NJ, Andriacchi TP. A variable-stiffness shoe lowers the knee adduction moment in subjects with symptoms of medial compartment knee osteoarthritis. *Journal of biomechanics*. 2008;41(12):2720-2725.
8. Reilly K, Barker K, Shamley D, Newman M, Oskrochi G, Sandall S. The role of foot and ankle assessment of patients with lower limb osteoarthritis. *Physiotherapy*. 2009;95(3):164-169.
9. Iijima, H, Ohi, H, Isho, T, Aoyama, T, Fukutani N, Kaneda E, Matsuda S. Association of bilateral flat feet with knee pain and disability in patients with knee osteoarthritis: A cross-sectional study. *Journal of Orthopaedic Research*. 2017; 35(11); 2490-2498.
10. Ohi H, Iijima H, Aoyama T, Kaneda E, Ohi K, Abe K. Association of frontal plane knee alignment with foot posture in patients with medial knee osteoarthritis. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2017;18(1):246
11. Mickle KJ, Munro BJ, Lord SR, Menz HB, Steele JR. Cross-sectional analysis of foot function, functional ability, and health-related quality of life in older people with disabling foot pain. *Arthritis Care & Research*. 2011;63(11):1592-1598.
12. Paterson KL, Hinman RS, Hunter DJ, Wrigley TV, Bennell KL. Concurrent foot pain is common in people with knee osteoarthritis and impacts health and functional status: data from the Osteoarthritis Initiative. *Arthritis Care & Research*. 2015;67(7):989
13. Redmond AC, Crosbie J, Ouvrier RA. Development and validation of a novel rating system for scoring standing foot posture: the Foot Posture Index. *Clinical Biomechanics*. 2006;21(1):89-98.
14. Redmond AC, Crane YZ, Menz HB. Normative values for the foot posture index. *Journal of Foot and Ankle Research*. 2008;1(1):6.
15. Stüber, J., Zech, S., Bay, R., Qazzaz, A., & Richter, M. Normative data of the Visual Analogue Scale Foot and Ankle for pathological conditions. *Foot and Ankle Surgery*. 2011;17(3):166-172
16. Akbaba YA, Celik D, Oğut RT. Translation, cross-cultural adaptation, reliability, and validity of Turkish version of the American Orthopaedic Foot and Ankle Society Ankle-Hindfoot Scale. *The Journal of Foot and Ankle Surgery*. 2016;55(6):1139-1142.
17. SooHoo NF, Shuler M, Fleming LL. Evaluation of the validity of the AOFAS Clinical Rating Systems by correlation to the SF-36. *Foot & Ankle International*. 2003;24(1):50-55.
18. Talu B, Bayramlar K, Bek N, Yakut Y. Validity and reliability of the Turkish version of the Manchester-Oxford Foot Questionnaire for hallux valgus deformity evaluation. *Acta Orthop Traumatol Turc*. 2016;50(2):207-213.
19. Tüzün EH, Eker L, Aytar A, Daşkapan A, Bayramoğlu M. Acceptability, reliability, validity and responsiveness of the Turkish version of WOMAC osteoarthritis index. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2005;13(1):28-33.
20. Zhang Y, Glynn R, Felson D. Musculoskeletal disease research: should we analyze the joint or the person? *The Journal of Rheumatology*. 1996;23(7):1130-1134.
21. Sadbhawna D, Sonia S. Influence of Different Grades of Knee Osteoarthritis on Foot Posture. *Indian Journal of Physiotherapy and Occupational Therapy*. 2014;8(1):14.
22. Paterson KL, Kasza J, Hunter DJ, Hinman RS, Menz HB, Peat G, et al. The relationship between foot and ankle symptoms and risk of developing knee osteoarthritis: data from the osteoarthritis initiative. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2017;25(5):639-646.
23. Menz HB, Dufour AB, Riskowski JL, Hillstrom HJ, Hannan MT.

- Association of planus foot posture and pronated foot function with foot pain: the Framingham foot study. *Arthritis Care & Research*. 2013;65(12):1991-1999.
24. Paterson KL, Kasza J, Hunter DJ, Hinman RS, Menz HB, Peat G, et al. Longitudinal association between foot and ankle symptoms and worsening of symptomatic radiographic knee osteoarthritis: data from the osteoarthritis initiative. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2017;25(9):1407-1413.
 25. Anzai E, Yamashita K, Matsunaga Y, Sato M, Menz H, Ohta Y. Foot posture and dynamic foot function in people with and without knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2017;25:S131-S2.
 26. Maher AJ, Kilmartin TE. An analysis of Euroqol EQ-5D and Manchester Oxford Foot Questionnaire scores six months following podiatric surgery. *Journal of Foot and Ankle Research*. 2012;5(1):17.
 27. Dawson J, Boller I, Doll H, Lavis G, Sharp R, Cooke P, et al. Responsiveness of the Manchester–Oxford foot questionnaire compared with AOFAS, SF-36 and EQ-5D assessments following foot or ankle surgery. *The Journal of Bone and Joint Surgery British volume*. 2012;94(2):215-221.
 28. Hatfield GL, Cochrane CK, Takacs J, Krowchuk NM, Chang R, Hinman RS, et al. Knee and ankle biomechanics with lateral wedges with and without a custom arch support in those with medial knee osteoarthritis and flat feet. *Journal of Orthopaedic Research*. 2016;34(9):1597-1605.
 29. Gross KD, Felson DT, Niu J, Hunter DJ, Guermazi A, Roemer FW, et al. Flat feet are associated with knee pain and cartilage damage in older adults. *Arthritis Care & Research*. 2011;63(7)

SALVAGE TREATMENT OPTION FOR METASTATIC COLORECTAL CANCER: REGORAFENIB

METASTATİK KOLOREKTAL KANSERDE KURTARMA TEDAVİSİ: REGORAFENİB

Havva YEŞİL ÇINKIR

Gaziantep University Faculty of Medicine, Department of Medical Oncology, Gaziantep

Cite this article as: Yeşil Çinkir H. Salvage Treatment Option for Metastatic Colorectal Cancer: Regorafenib. Med J SDU 2020; 27(4): 471-476.

Öz

Giriş

Kolorektal kanser (KRK), kanser ölümünün önde gelen nedenlerinden biridir. Bu çalışmanın amacı, metastatik KRK hastalarında regorafenib tedavisinin etkinlik ve toksisite profilini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada tek merkezde takip edilen 25 mKRK hastasının retrospektif verileri incelendi. Tüm hastalarda biyolojik ajanlar olan anti-epidermal büyüme faktörü reseptörü (anti-EGFR) ve anti-vasküler endotelial büyüme faktörü (anti-VEGF) ile kombine olarak veya olmaksızın 5-fluorourasil, irinotekan ve okzalipatin ile progresyon saptanmıştır.

Bulgular

Ortanca yaş 58 (dağılım 27-84) idi, ve 14 erkek ve 11 kadın vardı. Hastalar regorafenib başlangıcından önce ortanca 3 sıra sistemik tedavi aldı. En sık görülen 3. veya 4. derece toksisiteler yorgunluk %20, daire %16 ve mukozit %16 idi. Ortanca PFS 2.07 ay (0.43-5.13) ve ortanca OS 4.14 ay (0.62-19.88) idi. Tek değişkenli analizde hiçbir faktör PFS ve OS ile ilişkili bulunmadı.

Sonuç

Regorafenib, standart tedavilerdeki başarısızlıktan sonra başka tedavi seçeneği bulunmayan metastatik KRK hastalarında küçük fakat önemli bir sağkalım ya-

rarı göstermektedir. Prediktif faktörlerin olmamasıyla birlikte toksisite profili klinik uygulamada kullanılmadan önce dikkatli bir değerlendirme yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Kolorektal kanser, regorafenib, yan etki

Abstract

Objective

Colorectal cancer (CRC) is an important cause of cancer-related deaths. The aim of this study was to evaluate the efficacy and toxicity profile of regorafenib treatment in metastatic CRC patients.

Materials and Methods

This was a retrospective study of 25 mCRC patients from a single center. All patients had previously progressed fluorouracil, irinotecan, and oxaliplatin with or without biologic agents such as epidermal growth factor receptor (anti-EGFR) or vascular endothelial growth factor receptor (anti-VEGF).

Results

The median age was 58 years (range, 27 to 84 years), and there were 14 males and 11 females. Patients had received a median of 3 lines of systemic therapy before regorafenib initiation. The most common grade 3 or 4 toxicities were fatigue 20%, daire 16% and mucositis 16%. Median PFS was 2.07 months (0.43-5.13) and median OS was 4.14 months (0.62-19.88).

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: drhavva1982@gmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 22.06.2019 • Kabul tarihi/Accepted Date: 02.10.2019

ORCID IDs of the authors: H.Y.Ç. 0000-0002-7870-8741

No factors were significantly associated with PFS and OS in the univariate analysis.

Conclusion

Regorafenib shows a small but significant survival benefit in patients with metastatic CRC who do not have any further treatment options after the failure over

standard therapies. Its toxicity profile along with the absence of predictive factors suggest a careful evaluation before its use in clinical practice.

Keywords: Colorectal cancer, regorafenib, toxicity

Introduction

Colorectal cancer is an important cause of cancer-related deaths (1). 20-30% of patients have synchronous metastasis at the presentation and more than half of them eventually developing metastatic disease (2). Chemotherapy is important in the treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC) patients. After the introduction of chemotherapeutic agents such as fluoropyrimidines, oxaliplatin, and irinotecan along with vascular endothelial growth factor (VEGF) or epidermal growth factor receptor (EGFR) pathway inhibitors, median overall survival duration of mCRC patients has reached approximately 30 months over the last 20 years (3). Until September 2012, there was no standard treatment except for these agents and thus, regorafenib was approved by the Food and Drug Administration (FDA) as salvage treatment for mCRC according to the results of the international multicenter phase 3 CORRECT study (4). Regorafenib is a potent inhibitory activity against vascular endothelial growth factor receptors 1-3 (VEGFR1-3), platelet-derived growth factor receptor- β (PDGFR- β), fibroblast growth factor receptor 1 (FGFR1) and the mutant oncogenic kinases such as BRAF, KIT and RET (5). Anti-tumor effect and survival benefit of regorafenib were previously shown in two studies, CORRECT (4) and CONCUR (6), which were performed in mCRC patients progressing on standard therapies. In this study, evaluating the efficacy and toxicity profile of regorafenib treatment in mCRC patients was aimed.

Materials and Methods

Study Design and Patient Characteristics

Totally, 25 patients receiving regorafenib monotherapy for refractory mCRC between October 2015 and November 2018 at the Gaziantep University Faculty of Medicine, Oncology Department enrolled in this study. The study was approved by the Ethics and Clinical Research Committees of Gaziantep University (Decision No: 2019/108, 13.03.2019). Therapy was given upon informed consent. The inclusion criteria were: (1) confirmed by pathologically of colon and rectum adenocarcinoma, (2) patients received

and demonstrated radiologically progression with or unacceptable toxicity to standard systemic therapies, which include fluoropyrimidine, oxaliplatin, irinotecan, bevacizumab and anti-EGFR therapy (cetuximab and panitumumab, only for RAS wild tumors). After the failure of standard therapies, regorafenib was initiated as a monotherapy at 160 mg daily dose for 21 days with a 28-day repeating cycle. Dose reduction was performed in cases of intolerable adverse events (AEs). Evaluation of treatment responses was performed every 2-3 months by positron emission tomography (PET-CT) or computed tomography (CT) using the Response Evaluation Criteria in Solid Tumor (RECIST) version 1.1. Adverse events (AE) were graded by Common Terminology Criteria of Adverse events version 4.0. The treatment was given until disease progression, occurring of unacceptable AE or patient's refused of therapy.

Statistical Analysis

Descriptive statistics were shown as percentage and median. The outcomes of treatment were progression-free survival (PFS), overall survival (OS), response rates and toxicities. OS was described as the time interval between regorafenib initiation and death of any cause. PFS was defined as the time interval from regorafenib initiation to disease progression or death due to any reason. Survival analysis was performed with the Kaplan-Meier Method and was compared by Log-rank statistics. P value less than 0.05 was defined as statistically significant. Statistical Package for Social Sciences version 22.0 for Windows (SPSS, Inc. Chicago, IL, USA) was performed for all statistical analyzes.

Results

Regorafenib was offered to 34 patients and in this, 25 (73.5%) patients were started treatment. Reasons for not starting regorafenib were patient's request (n=7, 77.7%) and unknown (n=2, 22.2%). Patients who did not receive regorafenib therapy were not reported. Patient's baseline characteristics were shown in Table 1. The median age was 58 years (range, 27-84 years). 14 patients were male and 11 were female.

Table 1 Baseline characteristics of patients (n:25)

	Number (%)
Age-Median (range)	58 (27-84)
Gender	
Female	11(44)
Male	14(56)
ECOG PS	
0-1	23(92)
>1	2 (8)
Co-morbidity	
Yes	7 (28)
No	18 (72)
Tumor sidedness	
Right	7(28)
Left	15(72)
Palliative surgery	
Yes	4(16)
No	21(84)
Metastasectomy	
Yes	2(8)
No	23(92)
Number of organs involved	
1	5(20)
>1	20 (80)
Metastatic Region	
Liver	17(68)
Lung	18(72)
Lymph nodes	4(16)
Bone	3(12)
Peritoneum	4(16)
RAS mutation status	
Wild-type	11 (44)
Mutant	14(56)
Prior bevacizumab	
Yes	25 (100)
No	0
Prior anti-EGFR agents	
Cetuximab	9(36)
Paitumumab	2 (8)
No	14 (56)
Dose reduction	
Yes	10 (40)
No	15 (60)
Treatment line	
3	10 (40)
4	11(44)
≥ 5	4 (16)
Response to Regorafenib	
Stable	1(4)
Progression	24 (96)

The median performance score according to Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) was 1 (range, 0 to 2). The primary site was colon in the majority of patients (60%). The primary tumor was located on the left side (left colon and rectum) in 18 patients (72%). In terms of metastasis localization, 80% of the patients had >1 metastatic site and the most common sites of metastasis were lung (72%), liver (68%), lymph nodes (16%) and peritoneum (16%). The number of patients who underwent palliative surgery and metastasectomy was four (16%) and two (8%), respectively.

The rates of RAS wild-type and RAS mutated tumor were 11 (44%) and 14 (56%), respectively. B-raf mutation results of patients were unknown. Of the RAS wild-type patients, 2 were treated with panitumumab and 9 were treated with cetuximab. All of them patients were treated with bevacizumab.

Before regorafenib treatment, patients received a median of 3 lines of systemic therapy. The initial dose was 160 mg in all patients. Dose reduction was performed in 15 (60%) patients due to grade 3-4 side effects. The median number of treatment cycles was 3 (1-5). The most common reasons for termination of regorafenib therapy were progression of the disease (84%) and toxicity (12%). The treatment of one patient was still ongoing.

The most common AE of any grade were fatigue 80%, hand and foot skin reaction (HFSR) 72%, diare 60% and mucositis 60%. The most common grade 3 or 4 AE were fatigue 20%, daire 16% and mucositis

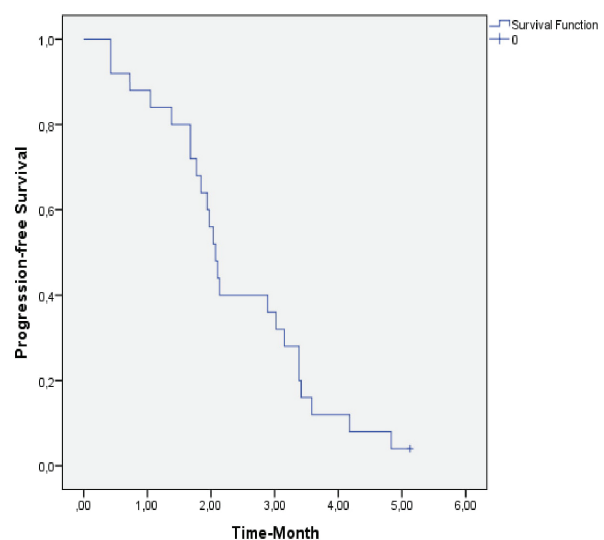
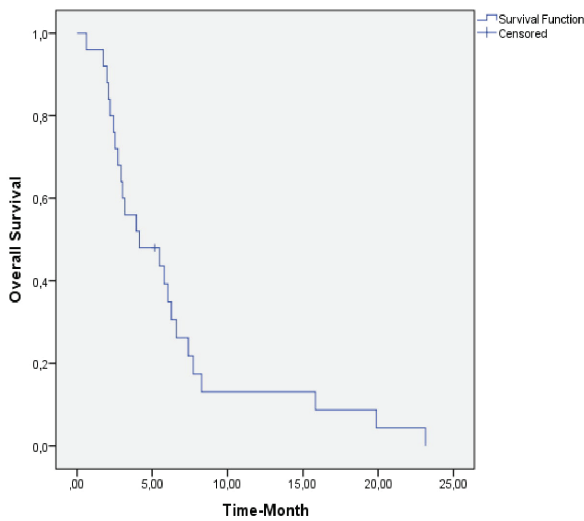


Figure 1: Kaplan-Meier curve of progression-free survival (Median 2.07 month, 0.43 to 5.13)



16% (Table 2). None of the patients had a complete response and a partial response. The best treatment response was stable disease in 1 patients; 96% experienced progression.

Regarding survival, median PFS was 2.07 months (0.43 to 5.13) and median OS was 4.14 months (0.62 to 19.88) for regorafenib therapy. PFS and OS curves were shown in figure 1 and figure 2 in patients receiving regorafenib treatment. The OS was 41.88 months (10.38 to 133.98 months). According to univariate analysis, none of the factors were associated with PFS and OS (Table 3).

Figure 2: Kaplan-Meier curve of overall survival (Median OS 4.14 month, 0.62 to 19.88)

Table 2 Adverse events

	Any grade (Number)	Grade 3-4 (Number)
Fatigue	20	1
Hand foot skin reaction	18	5
Diare	15	4
Mucositis	15	4
Hypertension	3	0
Trombocytopenia	4	1

Table 3 Univariate analysis of progression-free survival (PFS) and overall survival (OS)

Parameters	N(%)	PFS	p	OS	p
Age					
<65	15 (60)	2.07	0.748	3.18	0.056
≥65	10 (40)	2.03		6.04	
Gender					
Female	11 (44)	3.02	0.070	5.78	0.831
Male	14 (56)	1.93		2.92	
Co-morbidity					
Yes	7 (28)	2.03	0.570	2.53	0.820
No	18 (72)	2.07		4.14	
Tumor sidedness					
Right	6 (24)	1.97	0.321	2.53	0.506
Left	19(76)	2.07		5.48	
RAS status					
Wild	10 (40)	2.13	0.629	3.18	0.774
Mutant	15 (60)	1.84		5.78	
Metastasis at diagnosis					
Yes	12 (48)	2.07	0.743	3.18	0.549
No	13 (52)	2.03		5.48	

Discussion

The most patients with colorectal cancer develop resistance to standart treatments and as a result progression of the disease occurs. Some of the patients who have progressed after cytotoxic chemotherapy and/or biological agent treatments have good performance and need new treatment. Unluckily, therapy options of patients who do not respond to treatment are limited. Several pathways exist in colorectal cancer progression, and the tyrosine kinase signaling pathway is one of them. Regorafenib, a small multikinase inhibitor molecule, blocks protein kinase activities (7).

Here, it was aimed to assess the efficacy and safety of this new kinase inhibitor, although it did not include a representative sample. The median OS and PFS in our study were 4.14 and 2.07 months, respectively. These findings were comparable to those reported in previous randomized studies. In the CORRECT and CONCUR studies, it was reported that regorafenib remarkably extended the duration of survival in intensively pretreated mCRC patients as against to placebo. In the CORRECT study, the median OS was 6.4 months in the regorafenib group versus 5.0 months in the placebo (4). Subsequently, CONCUR trial revealed that OS was better with regorafenib (median OS was 8.8 months versus 6.3 months in favor of regorafenib) (6). In our experience, the OS time was shorter in our patients than was reported in the CORRECT and CONCUR trials. Median PFS durations for CORRECT and CONCUR trial were 1.9 and 3.2 months in the regorafenib arm, gaining only 0.2 and 1.5 months, respectively, compared to placebo group. The median PFS in our study was similar to that reported in CORRECT trial and lower than in the CONCUR trial. Survival and response to treatment are highly related to patient compliance (8,9). A recent study of mCRC reported that compliance rate was < 80% with chemotherapy regimens (10). Multiple studies have shown that cancer patients prefer oral treatment rather than intravenous treatment because of low incidence of hospital admission, applicable in home environment and problems about intravenous administration (11). In our study, the treatment compliance of our patients was poor compared to previous publications. They were perceived as a feeling of hopelessness and an end to end feeling if oral treatment was started after intravenous therapy. After than, they disrupted the treatment and did not receive adequate therapy. The decrease in OS and PFS values was thought to be due to this situation. Therefore, the physicians should inform patient and patient's relatives about the importance of treatment when starting oral treatment.

The characteristics of intensively pretreated patients in daily practice differ from in clinical trials. In CONCUR (6) study, the mean age was 57.5 (range 50 to 66), and in CORRECT (4) study was 61 (range 54 to 67). In our study, although the average age was similar, there were younger patients, such as 27, and older age, 84 years. This could have affected the treatment toxicity and survival outcomes.

The biological rationale of anti-VEGF therapy post-progression on prior the same pathway in mCRC is a largely unexplored arena. A close look at the CORRECT (4) study reveals that 100% of patients had previously received bevacizumab, while only sixty percent received bevacizumab in the CONCUR (6) study. In our study, all of the patients received bevacizumab. Whether such lower use of prior bevacizumab resulted in slightly improved PFS in the CONCUR study compared with CORRECT study is a point of debate (3.2 vs 1.9 months) (4,6). Such hypothesis brings to focus the possibility of using regorafenib earlier in the treatment sequencing of mCRC as it has also been postulated in the REVERCE study with cetuximab (12).

The toxicity profile of regorafenib may be severe. It affects predominantly the skin (with hand-foot skin reaction(HFSR) and rash), patient's general status (fatigue and loss of appetite) and the gastrointestinal (diarrhea) and cardiovascular systems, needing both prevention and close management in everyday clinical practice (13,14). The characteristic of these side effects is to occur mainly during cycles 1 and 2 and to decrease over following cycles, requesting a frequent and close monitoring especially during the 2 months (15). The most common side effects of any grade in our cohort were fatigue (80%), HFSR (72%), diare (60%) and mucositis (60%). HFSR, diarrhea and mucositis were the most common grade 3-4 toxicities. This toxicity profile is substantially consistent with the adverse events reported in the REBECCA real-world cohort (16). The rate of therapy related adverse events of any grade was lower in REBACCA (80 %). This rate was 97% in CORRECT and 93% in CONCUR study.

None of factors with predictive of PFS or OS were founded in our patients. Analysis of the REBECCA study demonstrated several factors associated with shorter OS: low performans status, a shorter time between the initial diagnosis and metastasis, low initial dose of regorafenib compared to standart dose, detection of RAS mutation, presence of more than 3 metastatic sites and presence of liver metastasis (16).

Caused by the small number of patients, these findings were not supported in our study.

There were some restrictive aspects of the study. First, retrospective design of the study was a disadvantage. It was difficult to control the factors affecting mortality. Therefore, it might have caused a bias in the study. The data about toxicity profile might have missing information and for this reason there was an incomplete identification of adverse events. Secondly, this study was developed at a single center and the number of patients was small. This might be a problem to adapt the results to all colorectal cancer patients.

Conclusion

In patients with mCRC, palliative chemotherapy improves survival, regression of symptoms and improves quality of life. In case of progression to standard therapy, oncologists should be careful about the side effect profile and degree of treatment when planning treatment. Regorafenib shows a small but significant survival benefit in patients with mCRC who do not have any further treatment options after the failure over standard therapies. Its toxicity profile along with the absence of predictive factors suggest a careful evaluation before its use in clinical practice.

References

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016;66(1):7-30
2. Abrahao ABK, Ko YJ, Berry S, Chan KKW. A Comparison of regorafenib and TAS-102 for metastatic colorectal cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Clin Colorectal Cancer* 2018; 17: 113-20
3. Garcia-Alfonso P, Feliu J, Garcia-Carbonero R, Gravalos C, Guillen-Ponce C, Sastre J, et al. Is regorafenib providing clinically meaningful benefits to pretreated patients with metastatic colorectal cancer? *Clin Transl Oncol* 2016; 18: 1072-81
4. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013; 381: 303-12
5. Kim ST, Kim TW, Kim KP, Kim TY, Han SW, Lee SH et al. Regorafenib as Salvage Treatment in Korean Patients with Refractory Metastatic Colorectal Cancer. *Cancer Res Treat*. 2015 Oct; 47(4): 790-795
6. Li J, Qin S, Xu R, Yau TC, Ma B, Pan H, et al. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 619-29
7. Sartore-Bianchi A, Zeppellini A, Amatu A, Ricotta R, Bencardino K, Siena S. Regorafenib in metastatic colorectal cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2014;14:255-65
8. Ganesan P, Sagar TG, Dubashi B, Rajendranath R, Kannan K, Cyriac S, et al. Nonadherence to imatinib adversely affects event free survival in chronic phase chronic myeloid leukemia. *Am J Hematol* 2011;86:471-4
9. Hershman DL, Shao T, Kushi LH, Buono D, Tsai WY, Fehrenbacher L, et al. Early discontinuation and non-adherence to adjuvant hormonal therapy are associated with increased mortality in women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2011;126:529-37
10. Seal BS, Anderson S, Shermock KM. Factors associated with adherence rates for oral and intravenous anticancer therapy in commercially insured patients with metastatic colon cancer. *J Manag Care Spec Pharm* 2016;22:227-35
11. Liu G, Franssen E, Fitch M, Warner E. Patient preferences for oral versus intravenous palliative chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997;15:110-5
12. Shitara K, Yamanaka T, Denda T, Tsuji Y, Shinozaki K, Komatsu Y, et al. REVERCE: a randomized phase II study of regorafenib followed by cetuximab versus the reverse sequence for previously treated metastatic colorectal cancer patients. *Ann Oncol* 2019;30(2):259-265
13. De Wit M, Boers-Doets CB, Saettini A, Vermeersch K, de Juan CR, Ouwkerk J, et al. Prevention and management of adverse events related to regorafenib. *Supportive Care Cancer* 22(3), 837-846 (2014)
14. Grothey A, George S, van Cutsem E, Blay JY, Sobrero A, Demetri GD. Optimizing treatment outcomes with regorafenib: personalized dosing and other strategies to support patient care. *Oncologist* 2014;19(6), 669-680
15. Khan G, Moss RA, Braiteh F, Saltzman M. Proactive strategies for regorafenib in metastatic colorectal cancer: implications for optimal patient management. *Cancer Manag Res* 2014. 6, 93-103
16. Adenis A, de la Fouchardiere C, Paule B, Burtin P, Tougeron D, Wallet J, et al. Survival, safety, and prognostic factors for outcome with Regorafenib in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard therapies: results from a multicenter study (REBECCA) nested within a compassionate use program. *BMC Cancer* 2016; 16: 412

PROSTAT ADENOKARSİNOMLARINDA İĞNE BİYOPSİLERİ İLE RADİKAL PROSTATEKTOMİ MATERYALLERİ ARASINDAKİ GLEASON SKOR UYUMSUZLUĞU

GLEASON SCORE COMPATIBILITY BETWEEN NEEDLE BIOPSIES AND RADICAL PROSTATECTOMY MATERIALS IN PROSTATE ADENOCARCINOMAS

Sefa Alperen ÖZTÜRK, Tayfun ÇİFTECI, Alper ÖZORAK, Arap Sedat SOYUPEK, Taylan OKSAY, Osman ERGÜN, Alim KOŞAR, Murat DEMİR

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Ana Bilim Dalı Isparta

Cite this article as: Öztürk SA, Çifteci T, Özorak A, Soyupek AS, Oksay T, Ergün O, Koşar A, Demir M. Gleason Score Compatibility Between Needle Biopsies And Radical Prostatectomy Materials In Prostate Adenocarcinomas. Med J SDU 2020; 27(4): 477-481.

Öz

Amaç

Prostat kanseri erkeklerde en sık görülen kanserdir. Gleason skorlaması (GS), transrektal ya da transperitoneal yoldan alınan biyopsi materyallerindeki glandüler yapıların diferansiyasyon derecesinin 1 ile 5 arasında puanlandırılması ile elde edilir. Transrektal iğne biyopsisi ve radikal prostatektomi spesmeni arasındaki GS uyumu önemlidir. Literatürde bu uyumun düşük olduğu gösterilmiştir. Çalışmadaki amacımız prostat adenokarsinom (PCA) tanısı alan hastaların transrektal ultrason (TRUS) biyopsi ve radikal retropubik prostatektomi (RRP) sonrası GS'leri arasındaki uyumu değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem

SDÜ Üroloji Kliniği'nde 2015 - 2018 yılları arasında prostat spesifik antijen (PSA) yüksekliği (>2.5 ng/ml) veya anormal dijital rektal muayene bulguları nedeni ile TRUS biyopsi yapılmış, PCA tanısı almış ve sonrasında RRP operasyonu olan 182 hastanın patoloji sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular

12 kor TRUS biyopsi sonrasında PCA tanısı alan ve RRP yapılan 182 hastanın kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların ortalama yaşı 67 (49-85) yıl, preoperatif total PSA median değeri 8.28 ng/ml (2,6-40,43) olarak saptandı. Hastaların ortalama prostat hacimleri 70 cc (40-130 cc) olarak değerlendirildi. Biyopsi ve RRP sonrası elde edilen GS skorunun 100(%54,6) hastada uyumlu olduğu gözlenmiştir.

Sonuç

TRUS biyopsi ve RRP sonrası elde edilen GS arasında uyum sorunu devam etmektedir. Her ne kadar verilerimiz literatür ile uyumlu olsa da PCA tanı ve tedavisinde alternatif biyopsi değerlendirme yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Prostat kanseri, gleason skoru, biyopsi

Abstract

Objective

Prostate cancer is the most common cancer in men.

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: drtayfun.1417@hotmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 20.06.2019 • Kabul tarihi/Accepted Date: 01.12.2019

ORCID IDs of the authors:S.A.Ö. 0000-0003-4586-9298; T.Ç. 0000-0002-7719-5753 ;

A.Ö. 0000-0003-0926-4216; A.S.S. 0000-0002-7345-3452; T.O. 0000-0001-9860-5910;

O.E. 0000-0001-7611-0933; A.K. 0000-0002-9779-9271 ; M.D. 0000-0003-4944-959X

Gleason score (GS) is the system obtained by scoring 1 to 5 degrees of differentiation of glandular structures in transrectal or transperitoneal biopsy materials. GS compliance between transrectal needle biopsy and radical prostatectomy specimen is important and it has been shown that this compliance is low in many studies. Our goal was evaluating the compliance of the GS between transrectal ultrasound (TRUS) biopsy and radical retropubic prostatectomy (RRP) in patients with prostate adenocarcinoma (PCA) diagnosis.

Material and Methods

The pathology results of 182 patients who had PCA diagnosis after TRUS biopsy due to PSA elevation > 2,5 ng / ml or abnormal digital rectal examination findings and then went RRP between 2015-2018, were evaluated retrospectively.

Giriş

Prostat adenokarsinomu (PCA) erkeklerde en sık görülen kanser olup, akciğer kanserinden sonra kanser kaynaklı ölümlerin ikinci nedenidir (1). 2012 yılında dünya çapında toplam 1,1 milyon PCA hastası bildirilirken, bu sayı tüm kanser hastalarının %15'ini oluşturmaktadır (2). Prostat dokusundan salgılanan, tarama testi olarak kullanılan prostat spesifik antijen (PSA) değerleri yüksek tespit edilen ve/veya digital rektal muayene (DRM) bulguları pozitif hastalarda tanı amacıyla transrektal ya da transperitoneal yoldan prostat biyopsisi yapılmaktadır.

Alınan biyopsi materyallerindeki glandüler yapıların diferansiyasyon derecesinin 1 ile 5 arasında puanlandırılması ile elde edilen sisteme Gleason skorlaması (GS)' denir (3). Bu skorlama sistemi tanı konulmasının yanında tümörün agresifliği, prognozu ve tedavi seçenekleri hakkında karar vermemizi sağlar (4).

Her ne kadar PCA değerlendirilmesinde GS önemli yere sahip olsa da iğne biyopsileri ile radikal prostatektomi (RRP) materyalleri arasındaki uyum son derece azdır (5). Literatürde yapılan çalışmalarda bu uyumsuzluk % 41 -43 arasındadır (6). GS, kanserin doğasını yansıttığından tutarsız sonuçlar hastaların gereksiz tedavi almalarına ya da cerrahi tedaviden kür sağlayabileceklerin bu şansını kaybetmelerine neden olabilmektedir.

Bu çalışmada Süleyman Demirel üniversitesi (SDÜ) Tıp Fakültesi Üroloji Kliniğimizde 2015-2018 yılları arasında transrektal ultrason (TRUS) eşliğinde alınan prostat biyopsi GS 'si ile RRP GS 'si arasındaki uyumun değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Results

The records of 182 patients who had PCA diagnosis after TRUS biopsy and had undergone RRP were evaluated retrospectively. The median age of the patients was 67 (49-85) years, the total preoperative PSA median value was 8.28 ng/ml(2,6-40.43 ng/ml). The mean prostate volume was 70 cc (40-130 cc). The GS that obtained after biopsy and RRP was compatible in 100 (54,6%) patients.

Conclusion

The compliance problem between TRUS biopsy and RRP GS still continues. Although our data are consistent with the literature, it is seen that we need alternative biopsy evaluation methods.

Keywords: Prostate cancer, gleason score, biopsy

Gereç ve Yöntem

SDÜ Üroloji Kliniğinde 2015 - 2018 yılları arasında PSA >2.5 ng/ml veya anormal DRM bulguları olan ve biyopsi sonrası PCA tanısı alıp; RRP yapılmış 182 hastanın patoloji sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. Biyopsi işlemi sırasında 18 G 30 cm biyopsi iğnesi, otomatik prostat biyopsi tabancası kullanılarak ultrasonografi eşliğinde standart 12 kor TRUS biyopsi yapıldı. GS birinci ve ikinci değerler (gleason 3+3=6) toplanarak hesaplanmıştır. PCA ile ilgili neoadjuvan hormonoterapi tedavi alanlar değerlendirme dışı bırakıldı. Tüm hastalara RRP operasyonu yapıldı. GS karşılaştırması International Society of Urological Pathology (ISUP)'nin 2014 yılı primer ve sekonder Gleason paternine göre belirlediği 5 Gleason grup sistemi doğrultusunda değerlendirildi (7).

- Grup 1 (Gleason grade 3+3)
- Grup 2 (Gleason grade 3+4)
- Grup 3 (Gleason grade 4+3)
- Grup 4 (Gleason grade 4+4, 3+5 veya 5+3)
- Grup 5 (Gleason grade 4+5, 5+4 veya 5+5)

Tüm hastalara TRUS biyopsiyi takiben 4-8 hafta içerisinde RRP yapıldı. Bir prognostik gruptan diğerine geçiş değerlendirildi. İstatistiksel yöntem olarak ortalama ve ortanca değerler kullanıldı.

Bulgular

12 kor TRUS biyopsi sonrasında PCA tanısı konulan ve RRP yapılan 182 hastanın kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların ortalama yaşı 67 (49-85), preoperatif PSA ortanca değeri 8.28 ng/ml (2,6-40.43 ng/dl) olarak saptandı. Ortalama prostat

hacmi 70 cc (40-130 cc) olarak ölçüldü.

Biyopsi GS ile RRP GS arasındaki uyuma bakıldığında 104 (%57,1) hastanın preoperatif belirlenen GS skoru ile RRP skorunun uyumlu olduğu gözlemlendi. Biyopsi GS; grup 1 olarak evrelendirilen 112 hastadan 38'inin (%33,6) RRP sonrası grup 2'ye, 6'sının (%5,3) grup 3'e yükseldiği saptandı. Biyopsi GS grup 1 olan 68 (%60,1) hastanın prognostik grubunda değişiklik olmadı.

Biyopsi GS'si grup 2 olan 36 hastanın RRP sonrası GS' sinin, 5 (%13,8) 'inde grup 1, 7 (%19,4) hastada grup 3, 1 (%2,3) hastada grup 4 olarak değişiklik gösterdiği tespit edildi. 23 (%63,8) hastanın ise preoperatif ve posteoperatif gruplaması arasında fark gözlenmedi.

Grup 3 olarak preoperatif GS belirlenen 18 hastanın RRP sonrası GS 'lerine bakıldığında, bir (%5,5) hasta grup 1, 5 (%27,7) hasta grup 2, 2 (%11,1) hasta grup 4, 3 (%16,6) hasta grup 5 olarak değişiklik gösterdi. Biyopsi GS grup 3 olan 7 (%38,8) hastanın gruplamasında değişiklik olmadı.

Biyopsi GS grup 4 olan 12 hastanın RRP sonrası GS'si 5 (%41,6) hastada grup 3, 1 (%8,3) hastada grup 2, 2 (%16,6) hastada grup 5 olarak değişiklik gösterdi. Hastaların 4 (%33,3)'nün grubu aynı kaldı.

Son olarak preoperatif GS grup 5 olarak belirlenen 4 hastadan 2 (%50) 'sinin RRP sonrası GS'sinin değişmediği, 2 (%50) hastanın ise grup 3 olarak değiştiği belirlendi.

Bu sonuçlara göre grup 1 hastalarda RRP sonrası GS uyumunun %60,1 ile en yüksek, grup 4 hastalarda ise % 33,3 ile en düşük olduğu görüldü. 59 (%32,2) hastada preoperatif GS' nin RRP sonrası GS' den düşük, 19 (%10,3) hastada ise biyopsi GS' nin yüksek olarak gruplandırıldığı tespit edildi. (Tablo.1)

Tüm gruplar arasında biyopsi GS ile PSA değerleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde 59 (%32,2) hastanın RRP sonrası GS'sinin yükseldiği belirlendi. Postoperatif GS değişikliği gösteren 10 (%16,9) hastanın en az iki ISUP grubu birden yükseldiği gözlemlendi. Bu hastalarda PSA ortalaması 7,42 ng/dl 'dir. PSA'sı bu değerin üstündeki hastaların GS değişiklikleri daha agresif seyir göstermektedir. (Tablo.2)

Biyopsi GS ile prostat boyutları arasındaki ilişkiye bakıldığında, ortalama prostat hacmi 50 cc ve üzerinde olan hastaların RRP sonrası GS'sinin daha üst grupta sınıflandığı gözlemlendi (Tablo.3). RRP sonrası GS düşüş gösteren 19 (%10,3) hastanın ortalama prostat hacmi 80 cc olarak hesaplandı. Bu veriler literatürle uyumlu olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo.4)

Tablo 1

Biyopsi ile RRP GS arasındaki değişim: GS: gleason skoru; RRP: radikal prostatektomi

	BİYOPSİ GS	RRP GS				
		GRUP 1	GRUP 2	GRUP 3	GRUP 4	GRUP 5
GRUP 1	112	68	38	6		
GRUP 2	36	5	23	7	1	
GRUP 3	18	1	5	7	2	3
GRUP 4	12		1	5	4	2
GRUP 5	4			2		2

Tablo 2

Biyopsi GS ile RRP GS arasında >1 ISUP farkı olan hasta sayıları

GRUP 1	⇒⇒⇒⇒⇒⇒⇒⇒⇒⇒⇒⇒⇒⇒⇒	GRUP 3
GRUP 2	⇒⇒⇒⇒⇒⇒⇒⇒⇒⇒⇒⇒⇒⇒⇒	GRUP 4
GRUP 3	⇒⇒⇒⇒⇒⇒⇒⇒⇒⇒⇒⇒⇒⇒⇒	GRUP 5

Tablo 3 ISUP artışı gösteren hastaların gruplara göre ortalama prostat hacimleri

BİYOPSİ GS	PROSTAT HACİMLERİ ORTALAMA	RRP GS DEĞİŞİMİ HASTA SAYISI (n)
GRUP 1	40 cc	44
GRUP 2	48 cc	8
GRUP 3	55 cc	5
GRUP 4	80 cc	2
TOTAL	50 cc	59

Tablo 4 ISUP azalışı gösteren hastaların gruplara göre ortalama prostat hacimleri

BİYOPSİ GS	PROSTAT HACİMLERİ ORTALAMA	RRP GS DEĞİŞİMİ HASTA SAYISI (n)
GRUP 2	30 cc	5
GRUP 3	44 cc	6
GRUP 4	70 cc	6
GRUP 5	110 cc	2
TOTAL	80 cc	19

Tartışma

PCA tedavi kararı ve prognozün öngörülmesinde GS en yaygın kullanılan yöntemdir (8). Bu nedenle TRUS biyopsiler ile belirlenen GS' nin tam ve hatasız olması gerekmektedir. Buna rağmen biyopsiler ile RRP sonrası GS'leri arasında uyumsuzluk olduğunu gösteren çok sayıda yayın mevcuttur (9). Literatürde biyopsi ile RRP GS uyumsuzluğu %24-50 arasında bildirilmiştir (10-11).

Biyopsilerde düşük GS belirleme yüksek GS belirlemeye göre daha sık rastlanan bir durumdur. Yapılan çalışmaların sonuçlarına göre RRP sonrası evre artışı %36-%48 arasında bildirilmiştir (12, 15). Diğer açıdan literatürde prostat biyopsisi sonrası patolojik değerlendirilmede evre düşüşü ise %15-17 olarak rapor edilmiştir (13). Bizim verilerimize bakıldığında sonuçlarımız evre artışında % 32,2 (182 hastanın 59 'u), evre düşüşünde % 10,3 (19 hasta) ile literatürden daha iyidir.

Biyopsi ile RRP arasındaki GS artışı ileri yaş, yüksek PSA, düşük prostat hacmi gibi pek çok parametre ile ilişkilendirilmiştir. Yüksek PSA değeri ile GS artışı arasında anlamlı ilişki olduğunu gösteren ve ya aksini belirten pek çok çalışma vardır (16). Prostat hacmi ile GS artışı arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda küçük hacimli prostatlarda tümörün daha agresif ve

yüksek dereceli olduğu rapor edilmiştir (17-18). 20 cc ve altında olan prostatlarda agresif seyrin 50 cc ve üzerinde olan prostatlara göre daha fazla olduğu belirtilmiştir (21).

Bizim çalışmamızda GS artış gösteren hastaların ortalama prostat hacmi 50 cc olarak ölçüldü. Tersine GS düşüş gösterenlerin ise ortalama hacmi 80 cc olarak ölçüldü. Prostat hacmi ile agresiflik ve gleason derecesi arasında istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi.

TRUS biyopsi ile RRP GS arasında farka sebep olan bir diğer faktör de patoloğun deneyimidir. Yapılan bir çalışmada farklı patoloğlar tarafından yeniden değerlendirilen RRP materyallerinin %50' sinde GS artışı görülmüştür (19). Merkezimizde prostat dokusu incelemeleri deneyimli üropatoloğlar tarafından yapılmaktadır.

PSA ile GS arasındaki uyum çalışmaları arasında farklılık göstermektedir. Bazı çalışmalarda yüksek PSA değeri ile GS artışı arasında ilişki varken; aksini gösteren analizlerde söz konusudur (15). Bizim çalışmamızda PSA 7,42 ng/ dl ve üzerindeki hastalarda GS artışının daha fazla olduğu değerlendirilmiştir.

Divrik ve ark, biyopsi kor sayısı arttırılmasının GS artışına olan etkisini araştırdıkları bir çalışmada daha fazla kor sayısının evreleme hatasını önleyebileceğini

bildirmiştir (20). Bizim çalışmamızda TRUS biyopsi ile RRP GS arasında %45.4 uyumsuzluk olup bu veri literatür ile uyumlu olarak gözlenmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalarda standart olarak TRUS eşliğinde 12 kor biyopsi alınmıştır. Kliniğimizde biyopsi kor sayısı, endikasyon dahilinde re-biyopsi kararı alınan hastalarda arttırılmaktadır. Her ne kadar verilerimiz literatür ile uyumlu görünse de alınan kor sayısının artırılması veya son yıllarda oldukça popülerlik kazanan multiparametrik prostat MRI ile tümörlü dokunun belirlenmesi sonrasında spesifik olarak bu alana odaklanması gibi alternatiflerin kliniğimizde değerlendirilmesi gerekmektedir. Yine prostat MR-targeted biyopsi ile düşük riskli hastalarda gereksiz tanı ve tedavinin önüne geçebileceği bildirilmektedir (22).

Sonuç

Prostat biyopsisi, gerek MRI eşliğinde gerekse ultra-son eşliğinde, halen PCA tanısı konulmasında altın standarttır. Alınan biyopsi materyallerinde GS doğru yapılarak PCA'nın evresinin net olarak belirlenebilmesi hastaların tedavi planlarını yönetecek temel unsurlardan biridir.

Kaynaklar

- Hanno P, Malkowicz SB and Wein AJ: Clinical Manual of Urology. 3rd edition. McGraw Hill, New York, NY, pp 519, 2001.
- Ferlay, J. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer, 2015. 136: E359.
- Bostwick DG. Grading prostate cancer. Am J Clin Pathol 1994; 102: 38-56.
- Epstein JI, Partin AW, Sauvageot J, Walsh PC. Prediction of progression following radical prostatectomy. A multivariate analysis of 721 men with long-term followup. Am J Surg Pathol 1996;20:286-92.
- Moussa AS, Li J, Soriano M, Klein EA, Dong F, Jones JS. Prostate biopsy clinical and pathological variables that predict significant grading changes in patients with intermediate and high grade prostate cancer. BJU Int 2009;103:43-8.
- King CR. Patterns of prostate cancer biopsy grading: Trends and clinical implications. IJC 2000; 90(6):305-11.
- Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD: A contemporary prostate cancer grading system: a validated alternative to the Gleason score. Eur Urol 2016; 69: 428.
- Altay B, Kefi A, Nazli O, Killi R, Semerci B, Akar I. Comparison of Gleason scores from sextant prostate biopsies and radical prostatectomy specimens. Urol Int 2001;67:14-8.
- Carlson GD, Calvanese CB, Kahane H, Epstein JI. Accuracy of biopsy Gleason scores from A large uropathology laboratory: use of a diagnostic protocol to minimize observer variability. Urology 1998;51:525-9.
- Patel AR, Jones JS. Optimal biopsy strategies for the diagnosis and staging of prostate cancer. Curr Opin Urol 2009; 19: 232-7.
- Dong F, Jones JS, Stephenson AJ, Magi-Galluzzi C, Reuther AM, Klein EA. Prostate cancer volume at biopsy predicts clinically significant upgrading. J Urol 2008;179: 896- 900.
- Amin MB, Grignon DJ, Humphrey PA, Srigley JR. Gleason grading of prostate cancer. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
- Humphrey PA. Prostate pathology. Chicago: ASCP Press; 2003.
- Sarici H, Telli O, Yigitbasi O: Predictors of Gleason score upgrading in patients With prostate biopsy Gleason score ≤6. Can Urol Assoc J 2014; 8: E342-6.
- Epstein JI, Feng Z, Trock BJ, Pierorazio PM. Upgrading and downgrading of prostate cancer from biopsy to radical prostatectomy: Incidence and predictive factors using modified Gleason grading system and factoring in tertiary grades. Eur Urol 2012;61:1019-24.
- Wolff JM, Boeckmann W, Mattelaer P, Handt S, Adam G, Jakse G. Determination of prostate gland volume by transrectal ultrasound: correlation with radical prostatectomy specimens. Eur Urol 1995;28:10-2.
- Sved PD, Gomez P, Manoharan M, Kim SS, Soloway MS. Limitations of biopsy Gleason grade: implications for counseling patients with biopsy Gleason score 6 prostate cancer. J Urol 2004;172:98-102.
- Fukagai T, Namiki T, Namiki H, Carlile RG, Shimada M, Yoshida H. Discrepancies between Gleason scores of needle biopsy and radical prostatectomy specimens. Pathol Int. 2001;51:36 - 70.
- Gleason DF. Histologic grading of prostate cancer: a perspective. Hum Pathol 1992; 23(3):273-79.
- Divrik RT, Eroğlu, A, Şahin A, ZorluF, Özen H. Increasing the number of biopsies increases the concordance of Gleason scores of needle biopsies and prostatectomy specimens. 2007; 25(5):376-82.
- Turley RS, Hamilton RJ, Terris MK. Small transrectal ultrasound volume predicts clinically significant Gleason score upgrading after radical prostatectomy: results from the SEARCH database. J Urol 2008; 179: 523- 527.
- Rosenkrantz, A. B., & Taneja, S. S. (2015). Prostate Reduce Overdiagnosis And Overtreatment of Prostate Cancer. Academic Radiology,

EROZİV ORAL LİKEN PLANUS'TA ENJEKTE EDİLEBİLEN TROMBOSİTEN ZENGİN FİBRİN: ÇİFT KÖR, BÖLÜNMÜŞ AĞIZ, RANDOMİZE KONTROLLÜ PİLOT ÇALIŞMA*

INJECTABLE PLATELET RICH FIBRIN IN EROSIIVE ORAL LICHEN PLANUS: A DOUBLE-BLIND, SPLIT- MOUTH, RANDOMIZED CONTROLLED PILOT STUDY

Ebru SAĞLAM¹, Zeliha Betül ÖZSAĞIR², Tuğba ÜNVER³, Ali TOPRAK⁴, Suzan Bayer ALINCA⁵, Mustafa TUNALI²

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

² Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³ Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi A.D., İstanbul, Türkiye

⁴ Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁵ Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Uzmanı, Özel Sektör, İstanbul, Türkiye

Cite this article as: Sağlam E, Özsağır ZB, Ünver T, Toprak A, Alınca SB, Tunali M. Injectable Platelet Rich Fibrin in Erosive Oral Lichen Planus: A Double-Blind, Split-Mouth, Randomized Controlled Pilot Study. Med J SDU 2020; 27(4): 483-490.

Öz

Amaç

Bu çalışmanın amacı, enjekte edilebilen trombosit zengin fibrinin (i-PRF) eroziv oral liken planus (EOLP) lezyonları üzerindeki klinik etkisini değerlendirmek ve kortikosteroid tedavisi ile karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Yanak mukozasında çift taraflı EOLP bulunan 13 sistemik sağlıklı hastanın yanak mukozalarının bir tarafına i-PRF, diğer tarafına intralezyonel kortikosteroid enjeksiyonu yapılmıştır. Enjeksiyonlar 15 gün araya 4 seans tekrarlanmıştır. Sübjektif değerlendirme belirteci olarak görsel analog skala (VAS), objektif değerlendirme belirteci olarak Thongprasom skorları kullanılmıştır. Skorlamalar tedaviden önce, son enjeksiyon seansından hemen sonra, tedavi sonrası 1. ay ve tedavi sonrası 2. ay kontrol seanslarında yapılmıştır.

Bulgular

Gruplar arası karşılaştırmada, başlangıç ve kontrol seanslarında VAS-Ağrı, VAS-Memnuniyet ve Thon-

gprasom skorlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Grup içi karşılaştırmalarda, başlangıç ve 2. ay kontrol seansları karşılaştırıldığında hem i-PRF grubunda hem de kortikosteroid grubunda VAS-Ağrı ve Thongprasom skorlarının ortalama değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş görüldükçe ($p<0,001$), VAS-Memnuniyet skorlarının ortalamasında istatistiksel olarak anlamlı bir artış ($p<0,001$) gözlenmiştir.

Sonuç

Bu pilot çalışma, i-PRF enjeksiyonunun EOLP lezyonlarının tedavisinde altın standart kabul edilen kortikosteroid enjeksiyonuna benzer derecede etkili olabileceğini göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Kortikosteroid, Liken Planus, Mukoza, Trombosit Zengin Fibrin

Abstract

Objective

The purpose of this study was to evaluate the clinical

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: saglam.ebru@yahoo.com

Müracaat tarihi/Application Date: 31.07.2019 • Kabul tarihi/Accepted Date: 29.11.2019

ORCID IDs of the authors: E.S. 0000-0002-7329-8085; Z.B.Ö. 0000-0001-7067-5263;

T.Ü. 0000-0002-5208-0319;A.T. 0000-0003-4471-2790; S.B.A. 0000-0002-0982-2743;

M.T. 0000-0002-1251-3431

effect of injectable platelet-rich fibrin (i-PRF) at erosive oral lichen planus (EOLP) lesions and compare with corticosteroid therapy.

Material and Methods

In 13 systemically healthy patients with bilateral EOLP in the buccal mucosa, i-PRF was injected on one side of the buccal mucosa and intralesional corticosteroid injection on the other side. The injections were repeated 4 sessions with 15 days interval. Visual analog scale (VAS) was used as subjective evaluation marker and Thongprasom scale were used as objective evaluation marker. Scores were performed before the treatment, immediately after the last injection session, at 1st month post-treatment and at 2nd months post-treatment control sessions.

Results

In the comparison between the groups, no statistically significant difference was found in the VAS-Pain,

VAS-Satisfaction and Thongprasom scores at the baseline and control sessions. In intragroup comparisons between the baseline and 2nd months post-treatment control sessions, a statistically significant were showed decrease in the mean values of VAS-Pain and Thongprasom scores ($p<0,001$), while a statistically significant increase was observed in the mean VAS-Satisfaction scores ($p<0,001$) in both groups

Conclusion

This pilot study showed that i-PRF infection could be as effective as corticosteroid injection, the gold standard in the treatment of EOLP lesions.

Keywords: Corticosteroid, Lichen Planus, Mucosa, Platelet Rich Fibrine

*Bu çalışma, Europerio9 Rai, Amsterdam kongresinde poster sunumu olarak sunulmuştur.'

Giriş

Liken planus, popülasyonun % 0,1 ila % 4'ünü etkileyen kronik inflamatuvar mukokutanöz bir hastalıktır (1). Kutanöz lezyonlu hastaların % 70 ila % 77'sinde oral lezyonlar görülmektedir (2). Oral liken planuslu (OLP) hastaların çoğunda tipik olarak bukkal/ lingual mukoza veya dişetinde asemptomatik beyaz lekeler vardır. Bununla birlikte, çok sayıda hastada yeme, konuşma, yutma ve diş temizliği gibi fonksiyonlar esnasında ağrılı semptomlara yol açan eroziv veya ülseratif lezyonlar bulunmaktadır (3, 4). OLP'un eroziv formlarında amaç, hastanın ağrısını hafifletmek ve lezyonları ortadan kaldırmaktır (5, 6). Kortikosteroidler, immünsüpresifler (siklosporin ve takrolimus), topikal veya sistemik retinoidler, antifungal ilaçlar ve oral metronidazol tedavisi amacıyla kullanılmaktadır (5, 6). Farmakolojik tedavi yöntemlerine ek olarak; diyet lazer ile biyostimülasyon, metilen mavisi esaslı fotodinamik terapi, fotokemoterapi tedavi şekli olan PUVA (psolaren ve ultraviyole A) terapisi de yapılabilmektedir (7, 8). OLP tedavisinde geniş bir topikal ve sistemik tedavi yelpazesi bulunmaktadır (9). Ancak, inatçı lezyonların varlığında altın standart tedavi protokolü olarak lezyon içi ve/veya sistemik kortikosteroid (prednizolon, deflazacort) uygulamaları tercih edilmektedir. Güvenli bir uygulama olmasına karşın intralezyonel kortikosteroid enjeksiyonunun atrofi, hipopigmentasyon, ağrı, kanama, ülserasyon, sekonder enfeksiyon, perilezyonel lineer atrofi ve hipopigmentasyon, alerjik reaksiyon, kalsifikasyon ve granülom oluşumu gibi yan etkileri bulunmaktadır (10).

Cam içermeyen tüpe alınan venöz kanın 700 rpm' de 3 dk santrifüjüyle PRF'nin enjekte edilebilir şekli elde edilmiştir (11). Düşük hızlı santrifüjleme konseptinin yara iyileşmesinde ana rolleri olan lökositleri, trombositleri ve büyüme faktörlerini artırarak ve rejenerasyon sürecini iyileştirerek hücre-hücre iletişimini etkilediği bildirilmiştir (12). Düşük hızlı santrifüjleme konseptine göre hazırlanmış olan i-PRF'nin trombositler, lökositler ve büyüme faktörlerince zengin olması rejenerasyon ve yara iyileşme süreci için önemli bir avantaj sağlayabilir (13).

Çalışmamızın amacı, inatçı bilateral eroziv oral liken planus (EOLP) bulunan bireylerde kortikosteroidlere alternatif bir tedavi yöntemi olarak, i-PRF'nin etkisinin değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamıza Haziran 2017-2018 yılları arasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Perodontoloji Anabilim Dalı kliniğine başvuran, histopatolojik olarak eroziv oral liken planus tanısı konmuş 13 hasta dahil edilmiştir. Çalışmamız, revize edilmiş Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak yapılmış ve bilimsel etik uygunluğu Bezmialem Vakıf Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı'nın 2017-48 sayılı kararıyla onaylanmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastalara çalışmanın önemi, amacı ve nasıl yapılacağı hakkında yazılı ve sözlü bilgi verilerek, imzalı gönüllü onam formları alınmıştır.

Sistemik hastalığı olmayan (diabet, epilepsi, cushing sendromu vb.), pıhtılaşma bozuklukları bulunmayan, periodontal durumu etkileyen ilaç kullanmamış, gebelik ya da emzirme durumu olmayan, sigara içmeyen, kan yoluyla bulaşabilecek hastalığı bulunmayan, insizyonel biyopsi sonucunda çift taraflı EOLP tanısı almış bireyler çalışmaya dahil edilmiştir. Uyum problemi olan, 18 yaş altı bireyler, kan sulandırıcı ilaç kullanan, psikiyatrik problemleri olan (manik depresyon gibi), histolojik sonucu displazi içeren, likenoid reaksiyona neden olan ilaç kullanmış hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Bütün işlemlerden önce her hastadan için 20 ml'lik enjektöre tek seferde venöz kan alınmış, zaman kaybetmeden içerisinde pıhtılaştırıcı ve aktivatör olmayan iki adet i-PRF tüpüne 10'ar ml olacak şekilde ayrılmış ve 700 rpm'de 3 dakika santrifüj (Choukroun PRF Duo Centrifuge Process for PRF, Nice, France) edilmiştir. Elde edilen i-PRF'ler 21 gauge'luk enjektör iğnelerinin yardımıyla 2.5 cc'lik dental enjektörlere çekilmiştir. i-PRF çekilen dental enjektörlerdeki 21 gauge'luk uçlar çıkarılıp, 27 gauge büyüklüğündeki dental enjektör iğne uçları takılarak, i-PRF'ler kullanıma hazır hale getirilmiştir.

Araştırmamız bölünmüş ağız olarak dizayn edilmiş randomize kontrollü çift kör prospektif bir pilot çalışmadır. Hastaların eroziv liken planus bölgesine işleme başlamadan %20 benzokain içeren topikal anestezi (VISION Pat Gel, Anadolu Diş Deposu) uygulanmıştır.

i-PRF Grubu: İşlemden hemen önce hazırlanan i-PRF lezyon çevresinde dört farklı noktadan submukozaya enjekte edildi.

Kortikosteroid Grubu: Her seansta 0.2 cc depo-kortikosteroid metilprednizolon asetat (40 mg Depo-medrol flakon, Eczacıbaşı) lezyonlu bölgenin dört farklı noktasından yardımıyla submukozaya enjekte edildi. EOLP lezyonu olan bölgede dört farklı noktadan enjeksiyon Pinax ve ark.'nın belirttiği şekilde yapılmıştır (14). Hastalarımıza 15 gün arayla toplam 4 seans i-PRF ve kortikosteroid enjeksiyonu uygulanmıştır. Tedaviye verilen cevap lezyon büyüklüğüne ve ağrı bulgusuna göre ölçülmüştür.

Objektif değerlendirme için Thongprasom sınıflandırması, sübjektif değerlendirme için VAS tercih edilmiştir. Objektif değerlendirme tedaviye başlamadan hemen önce ve son enjeksiyondan sonra 2. ay kontrolünde, sübjektif değerlendirmeler tedaviye başlamadan hemen önce, son enjeksiyon seansından hemen sonra, 1. ay kontrol seansında ve 2. ay kontrol seansında yapıldı.

Liken planus lezyonlarını türüne ve büyüklüğüne göre sınıflandırmak amacıyla Thongprasom ve ark.'nın belirlediği sınıflama kullanılmıştır (15).

Skor 0: Lezyon yok

Skor 1: Sadece beyaz çizgi

Skor 2: 1 cm²'den küçük eritamatöz alanlı beyaz çizgi

Skor 3: 1 cm²'den büyük eritamatöz alanlı beyaz çizgi

Skor 4: 1 cm²'den küçük eroziv alanlı beyaz çizgi

Skor 5: 1 cm²'den büyük eroziv alanlı beyaz çizgi

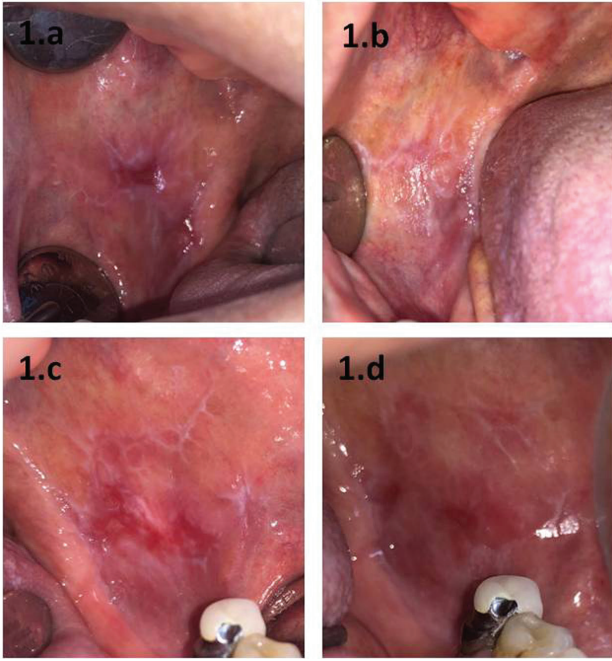
Hastaların ağrılarının ve memnuniyetlerinin değerlendirilmesinde görsel analog skala (VAS) kullanıldı. Ağrı skalasının (16) 0 ucunda hiç şikayetin olmadığı, 100 ucunda olabilecek en şiddetli şikayet yazarken; memnuniyet skalasının 0 ucunda hiç memnuniyetin olmadığı, 100 ucunda ise mükemmel yazan skalalar kullanılmıştır. 100 birimlik bir çizelge üzerinde hastanın şikayetini ve memnuniyet derecesini kendisinin değerlendirmesi istenmiştir.(17)

Sağ ve sol tarafta her iki işlemin de aynı sayıda olabilmesi için sıralı numaralandırılmış opak zarflar aracılığıyla kapalı bir randomizasyon kullanılmıştır (18). Bilgisayar tarafından oluşturulmuş bir rastgele liste aracılığıyla tahsis dizisi yaratıldı ve uygulamaları (kortikosteroid sağ taraf ve kortikosteroid sol taraf) içeren kapalı opak bir zarf her hasta için bağımsız bir araştırıcı (TÜ) tarafından bilgisayar destekli randomizasyon tablosu kullanılarak (www.randomizer.org/ Copyright © 1997–2011 by Geoffrey C. Urbaniak and Scott Plous) rastgele iki gruba ayrılmıştır. İlk tedavi seansına kadar tedaviyi yapan (ZBÖ)'den, tüm çalışma boyunca objektif ve sübjektif değerleri kaydeden hekimden (ES), tedavi ve kontrol seansları süresince de hastalardan gizlenmiştir.

Sürekli değişkenleri tanımlamak için tanımlayıcı istatistikler kullanılmıştır. Bağımsız ve normal dağılıma uygunluk göstermeyen iki değişkenin karşılaştırması Mann Whitney U testi ile yapılmıştır. Bağımlı ve normal dağılıma uygunluk göstermeyen ikiden fazla değişkenin karşılaştırması Friedman testi ile yapılmıştır. Friedman sonrası anlamlı çıkan kıyaslamalarla ikili kıyaslamalar için Dunn testi uygulanmıştır. Bağımlı ve normal dağılıma uygunluk göstermeyen iki değişkenin karşılaştırması Wilcoxon Signed Ranks testi ile yapılmıştır. p <0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Analizler IBM SPSS statistics 22.0 paket programı ile yapılmıştır.

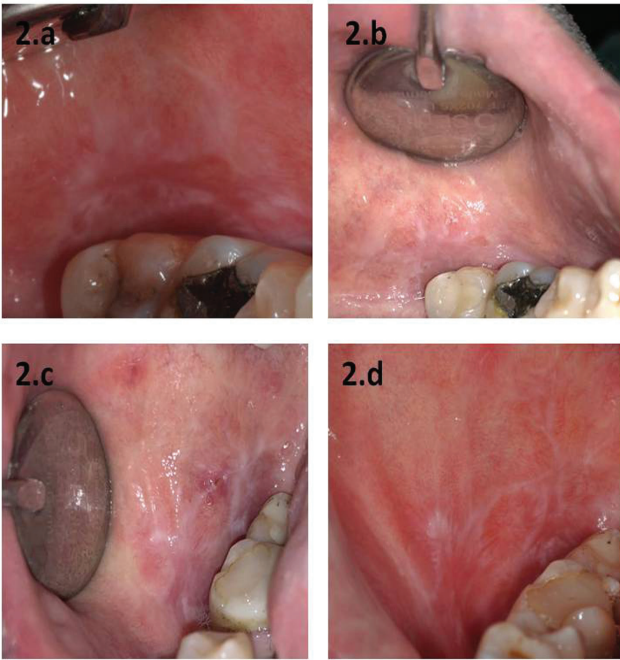
Bulgular

Çalışmamız 34-66 yaşları arasında (ortalama yaş: 49,2) 9'u kadın, 4'ü erkek olmak üzere toplam 13 has-

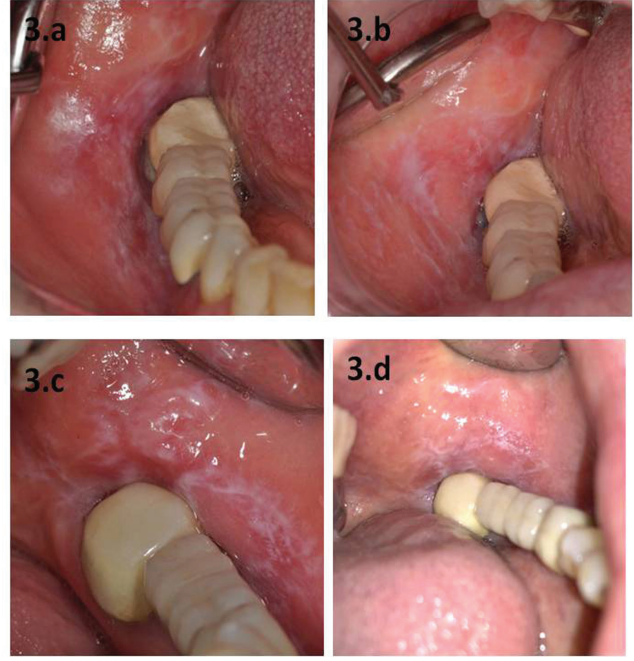
**Resim 1**

Vaka 1

- a. i-PRF uygulanan bölge başlangıç seansı klinik görünümü
 b. i-PRF uygulanan bölge 2. ay kontrol seansı klinik görünümü
 c. Kortikosteroid uygulanan bölge başlangıç seansı klinik görünümü
 d. Kortikosteroid uygulanan bölge 2. ay kontrol seansı klinik görünümü

**Resim 2**

Vaka 2

**Resim 3**

Vaka 3

ta ile gerçekleştirilmiştir. Tedavi sürecinde ve kontrol seanslarında herhangi bir fungal enfeksiyon görülmemiştir.

i-PRF grubunda 13 hastadan 7 tanesi ağrı şikayetlerinin tamamen ortadan kalktığını, 6 hasta ise ağrı şiddetinin azaldığını bildirmiştir. Kortikosteroid grubunda ise 13 hastadan 4 tanesinde şikayetler kaybolurken 9 tanesinde şikayetlerin azaldığı belirlenmiştir. Çalışmanın başlangıcında, uygulama sonrasında, 1. ay ve 2. ay kontrol seanslarında VAS- Ağrı ve VAS-Memnuniyet değerleri gruplar arasında değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır (Mann-Whitney U $p > 0,05$) (Tablo-1 ve Tablo-2).

i-PRF ve Kortikosteroid gruplarında VAS-Ağrı ve VAS-Memnuniyet değerleri açısından grup içi istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı farklılık vardır (Tablo-1 ve Tablo-2). VAS-Ağrı, VAS-Memnuniyet için Friedman testi kullanılmıştır, i-PRF ve Kortikosteroid gruplarında $p < 0,001$ bulunmuştur (Tablo-1 ve Tablo-2).

VAS-Ağrı değerlerinin başlangıca göre hem 1. ayda i-PRF (Dunn testi, $p < 0,05$) ve hem de kortikosteroid (Dunn testi, $p < 0,001$) grubunda istatistiksel olarak daha düşük olduğu görülmüştür. 2. ay'da ise her iki grubun başlangıca (Dunn testi, $p < 0,001$) ve 1. ay'a (Dunn testi, $p < 0,05$) göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu bulunmuştur (Tablo-1).

VAS-Memnuniyet değerlerinin başlangıca göre 1. ayda her iki grupta da istatistiksel olarak daha yüksek olduğu görülmüştür (Dunn testi, $p < 0,001$). 2. ay'da ise yine her iki grupta ki ortalama değerlerin başlangıca (Dunn testi, $p < 0,001$) ve 1. ay'a (Dunn testi, $p < 0,05$) göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur (Tablo-2).

Çalışmanın başlangıcında ve 2. ay kontrol seansında Thongprasom skorlaması gruplar arasında değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bu-

lunmamaktadır (Mann-Whitney U $p > 0,05$) (Tablo-1). Thongprasom skorlamasının grup içi değerlendirilmesinde hem i-PRF hem de kortikosteroid gruplarında çalışmanın başlangıcı ile 2. ay arasında değişkenleri açısından grup içi istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bir azalma tespit edilmiştir (Wilcoxon testi, $p < 0,001$) (Tablo-3).

i-PRF ve kortikosteroid enjeksiyonu yapılan EOLP lezyonlarının uygulama öncesi ve uygulama sonrası 2. ay ağız içi klinik görüntüleri Şekil-1,2 ve 3'te sunulmuştur.

Tablo 1 VAS-Ağrı Değerlerinin Karşılaştırılması

VAS-Ağrı	Başlangıç	Uygulama sonrası	1. ay	2. ay	p*
i-PRF Med. (Min.-Maks.)	90(50-100)	50(10-100)	20(0-50) §	0(0-0,25) ††	<0,001
Kortikosteroid Med. (Min.-Maks.)	90(50-100)	50(10-100)	20(0-50) ‡	10(0-50) ††	<0,001
p¹	>0,05	0,960	0,920	0,614	

p*Friedman (Grup içi), p1Mann-Whitney U (Gruplar arası), Dunn testi (İkili karşılaştırmalar)

† 1. ay'a göre anlamlı $p < 0,05$

‡ Başlangıca göre anlamlı $p < 0,001$

§ Başlangıca göre anlamlı $p < 0,05$

Tablo 2 VAS-Memnuniyet Değerlerinin Karşılaştırılması

VAS-Memnuniyet	Başlangıç	Uygulama Sonrası	1. ay	2. ay	p*
i-PRF Med. (Min.-Maks.)	25(0-70)	50(20-90)	70(40-100) ‡	90(70-100) ††	<0,001
Kortikosteroid Med. (Min.-Maks.)	25(0-70)	50(20-90)	70(40-100) ‡	80(50-100) ††	<0,001
p¹	>0,05	0,920	0,801	0,687	

p* Friedman testi (Grup içi), p1Mann-Whitney U testi (Gruplar arası), Dunn testi (İkili karşılaştırmalar)

† 1.ay'a göre anlamlı $p < 0,05$

‡ Başlangıca göre anlamlı $p < 0,001$

Tablo 3 Thongrasom Skorlamasının Karşılaştırılması

Thongrasom Skorlaması	Başlangıç	2. ay	p*
i-PRF Med. (Min.-Maks.)	5(4-5)	2(0-3)	<0,001
Kortikosteroid Med. (Min.-Maks.)	5(4-5)	3(0-3)	<0,001
p¹	0,186	>0,05	

p *Wilcoxon Signed Ranks Test (Grup içi), p¹ Mann-Whitney U (Gruplar arası)

Tartışma

Kronik bir hastalık olan OLP'un özellikle eroziv şeklinin tedavisinde amaç yan etki ve nüks oluşumunu azaltarak semptomların gerilemesi sağlamaktır (19, 20). Kortikosteroidler OLP tedavisinin temelini oluşturmakla birlikte bazı hastalarda olumlu cevap alınmamaktadır (21). OLP tedavisinde kortikosteroid kullanımına bağlı bazı komplikasyonlar kandidiyozis (22), pigmentasyon (23) ve iritasyon (24) olarak tanımlanmıştır. Kullanılan kortikosteroidin kuvveti arttıkça ve tedavi süresi uzadıkça kandida enfeksiyon riskinin arttığı rapor edilmiştir (25). Çalışmamız OLP lezyonlarında i-PRF'in kullanıldığı ilk çalışma olması açısından önem arz etmektedir.

OLP tedavi yöntemlerinden en önemlileri topikal, lezyon içi ve sistemik kortikosteroid uygulamalarıdır (3, 15, 22, 25-30). İnatçı ve şiddetli eroziv OLP tedavisinde sistemik kortikosteroid uygulaması gerektiği bildirilmiştir (31). Ancak sistemik kortikosteroid kullanımında hipertansiyon, hiperglisemi, sıvı retansiyonu, adrenokortikal yetmezlik, gastrointestinal iritasyon gibi komplikasyonlar gelişebilmektedir (3, 27, 32). McCreary ve ark.'ı sistemik ve topikal kortikosteroidler kombine olarak sıklıkla OLP tedavisinde kullanılmasına rağmen sistemik kortikosteroid tedavi sonuçlarının topikal kortikosteroid tedavi sonuçlarından daha olumsuz olduğunu bildirmişlerdir (28). OLP'de topikal kortikosteroid uygulamalarının etkinliğini optimal düzeyde gösterebilmesi için beş ila on uygulama yapılması gerekmektedir. OLP lezyonlarının hepsinde topikal kortikosteroid ile iyileşme görülmediği ve uygulama sıklığının hastanın tedaviye uyumunu zorlaştırdığı bildirilmiştir (25, 26, 28, 30).

Kortikosteroidler; antiproliferatif, vazokonstrüktif ve antienflamatuvar özelliklerinden ötürü otoimmün hastalıklarda kullanılmaktadır. OLP tedavisinde kullanılan kortikosteroidlerin en önemli etki mekanizması antienflamatuvar özellikleridir. OLP tedavisinde uzun süreli etkisinden dolayı depo kortikosteroidlerin lezyon içi enjeksiyonunun başarılı sonuçlar sağladığı bildirilmiştir (33-35). Triamsinolon asetat ve metilprednizolon literatürde OLP tedavisinde intralezyonel enjeksiyon için kullanılan depokortikosteroidlerdir. Antienflamatuvar etkisi sırasıyla triamsinolon asetat'ın 3, metilprednizolonun 5 (36) olması sebebiyle çalışmamızda intralezyonel uygulanacak kortikosteroid, antienflamatuvar etkinliği daha yüksek olan metilprednizolon olarak seçilmiştir.

Eroziv ve atrofik OLP tedavisine yönelik çalışmalarda tedavi sonucu sübjektif olarak veya tedavi sonrası alınan biyopsi sonuçlarına göre değerlendirilmiştir (3,

15, 22, 25-30, 33-35, 37, 38). OLP kronik inflamatuvar ve nükseden bir otoimmün rahatsızlık olması sebebi ile tedavi sonrası alınacak biyopsi yeni eroziv lezyonların oluşmasına neden olacağından (3, 28) tedavi sonrasında biyopsi alınmamıştır. Bu sebeplerden dolayı tedavinin sonucu sübjektif olarak VAS ile objektif olarak Thongprasom skorlamasına göre değerlendirilmiştir.

Çalışmada ağrının ve memnuniyetin değerlendirilmesi görsel skala (VAS) ile yapılmıştır. Ağrı skorlarında hem i-PRF hem de kortikosteroid grubunda 1. ay ve 2. ay kontrollerinde ağrı skorlarında azalma olmuştur ve başlangıç ağrı skoruna göre istatistiksel olarak anlamlıdır. Kortikosteroid bölgesindeki VAS-Ağrı değerindeki azalmalar daha önce yapılmış çalışmalarla paralellik göstermektedir (15, 22, 29, 30). Kortikosteroid bölgesinde ağrının azalmasının kortikosteroidin hücreler üzerindeki antienflamatuvar etkisine bağlı olabileceği düşünülmektedir (39).

Kortikosteroid ve i-PRF gruplarında Thongprasom skorlarında uygulama sonrası 2. ayda başlangıca göre hem istatistiksel hem de klinik olarak önemli bir düşüş gözlenmiştir. OLP tedavisinde kortikosteroid kullanımının Thongprasom skorlarını düşürmesi, kortikosteroidin lökosit eksüdasyonlarında azalma, fagositozun inhibisyonu, granülositlerden lizozom salınımı ve hidrolitik enzim içeren lizozomların membranlarının stabilize etme özelliklerinden ötürü olabileceği bildirilmiştir (39). Kortikosteroid uygulanan bölgedeki Thongprasom skorlarında azalmalar daha önce yapılmış çalışmalarla uyumluluk göstermektedir (20, 40).

Çalışmamızda her iki çalışma grubunda da hastaların memnuniyet değerlendirilmesi VAS-Memnuniyet uygulama sonrası 1.ay ve 2.ay kontrol seanslarında başlangıca göre istatistiksel anlamlı bir artış elde edilmiştir. Hastalar her iki uygulama yapılan bölgede de sadece hafif bir yanma hissinden yakındıklarını ifade etmişlerdir. Benzer şekilde, literatürde OLP tedavisi sırasında yanma hissini destekleyen çalışmalar (19, 20) olduğu gibi, tedavi sonrası herhangi bir olumsuzluk bildirmeyen çalışmalar (7, 41) da mevcuttur.

Kortikosteroid ve i-PRF gruplarında; uygulama sonrası başlangıca göre; 1. ay ve 2. ay kontrol seanslarında VAS-Ağrı değerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma, VAS-Memnuniyet değerinde anlamlı bir artma, Thongprasom skorunda ise sadece 2. ay kontrol değerlerinde anlamlı bir azalma görülmüştür. Fakat EOLP tedavisinde i-PRF kortikosteroid tedavisiyle benzer iyileşme göstermiştir. Bu sonuçlar i-PRF'in rejenerasyonu desteklemesinden kaynaklanabilir. Çalışmamız oral lezyonlarda i-PRF'in kullanıldığı ilk

çalışma olmasından dolayı oral lezyonlarda birinci jenerasyon trombosit kaynaklı kan ürünleri kullanılan çalışmalarla karşılaştırılabilir. Trombositten zengin plazmanın OLP'den başka bir ülseröz patoloji türü olan pemfigus vulgaris'te kullanılmasının trombosit kaynaklı büyüme faktörü, transforme büyüme faktörü- β , epitel büyüme faktörü, fibronektin ve vasküler endotel büyüme faktörü gibi büyüme faktörleri yoluyla etkilenen dokunun yenilenmesini desteklediği bildirilmiştir (42). Kortikosteroid tedavisine dirençli ülseratif OLP hastalarında plazmadan zengin büyüme faktörlerinin kullanıldığı vaka serisinde, plazmadan zengin büyüme faktörlerinin atrofik-eroziv lezyonların tedavisinde etkili olduğu bildirilmiştir (14). Plazmadan zengin büyüme faktörlerinin dönüştürücü büyüme faktörü-beta gibi faktörlerin salınımı ile T lenfositleri üzerine etkisi olabileceğini veya interlökin-1b, interlökin-6 ve tümör nekrotizan faktör- α gibi sitokinlerinin salınımı ile oral keratinositlerin farklılaşması, proliferasyonu, enflamasyonu ve apatozisi üzerine etkisi olabileceğini belirtmişlerdir (14). i-PRF ile plazmadan zengin büyüme faktörlerinden farklı olarak aktivatör (Trisodyum sülfat) gibi yabancı materyal içermeyen, büyüme faktörü ve sitokin salınımı yaparak benzer mekanizmayla etki gösteren tamamen otojen yapı elde edilebilmektedir (43). Çalışmamızın sonucunda i-PRF'in OLP lezyonlarında etkili olarak Thongprasom skorunu, VAS-Ağrı skorunu düşürmesi ve VAS-Memnuniyet skorunu yükseltmesindeki mekanizmanın plazmadan zengin büyüme faktörleriyle benzer olduğu düşünülmektedir.

Ağrı eşiği ve memnuniyet algısı bireyler arasında farklılık gösterdiğinden çalışmamız bölünmüş ağız olarak planlanmış olsa da, i-PRF ve kortikosteroid enjeksiyonunun muhtemel sistemik etkileri sonuçlara dolaylı da olsa yansımış olabilir. Ayrıca iyileşme sürecinde histolojik örnek alınmaması sebebi ile iyileşme paternlerinin karşılaştırılmaması ve hasta sayısının az olması da çalışmamızın limitasyonları arasındadır.

Sonuç

Pilot çalışmanın sınırları dahilinde eroziv oral liken planusun semptomatik tedavisi VAS-Ağrı, VAS-Memnuniyet ve Thongprasom skorlarıyla değerlendirildiğinde, trombosit kaynaklı otojen i-PRF enjeksiyonunun altın standart olarak kabul edilen kortikosteroid tedavisine benzer derecede olumlu sonuçlar sağlayabileceği ve alternatif bir tedavi yöntemi olarak önerilebileceği düşünülmektedir.

Kaynaklar

1. Axell T, Rundquist L. Oral lichen planus--a demographic study. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1987;15(1):52-6.

2. Altman J, Perry HO. The variations and course of lichen planus. *Arch Dermatol.* 1961;84:179-91.
3. Carrozzo M, Gandolfo S. The management of oral lichen planus. *Oral Dis.* 1999;5(3):196-205.
4. Holmstrup P, Schiøtz AW, Westergaard J. Effect of dental plaque control on gingival lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1990;69(5):585-90.
5. Sivolella S, Berengo M, Cernuschi S, Valente M. Diode laser treatment is effective for plaque-like lichen planus of the tongue: a case report. *Lasers Med Sci.* 2012;27(2):521-4.
6. Neville JA, Hancox JG, Williford PM, Yosipovitch G. Treatment of severe cutaneous ulcerative lichen planus with low molecular weight heparin in a patient with hepatitis C. *Cutis.* 2007;79(1):37-40.
7. Sadaksharam J, Nayaki KP, Selvam NP. Treatment of oral lichen planus with methylene blue mediated photodynamic therapy--a clinical study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2012;28(2):97-101.
8. Lavanya N, Jayanthi P, Rao UK, Ranganathan K. Oral lichen planus: An update on pathogenesis and treatment. *J Oral and Maxillofac Pathol.* 2011;15(2):127.
9. Chan ES, Thornhill M, Zakrzewska JJ. Interventions for treating oral lichen planus. *Cochrane Database of Syst Rev.* 1999(2).
10. Bayramgürler D, Aktürk AŞ. İntralezyonel Kortikosteroid Tedavisi. *Türk J Dermatol.* 2014;8(4).
11. Fujioka-Kobayashi M, Miron RJ. Biological components of platelet rich fibrin: Growth factor release and cellular activity. In: Miron RJ, Choukroun J. *Platelet Rich Fibrin in Regenerative Dentistry: Biological Background and Clinical Indications*: Hoboken NJ, John Wiley & Sons; 2017;15-29.
12. Gurtner GC, Werner S, Barrandon Y, Longaker MT. Wound repair and regeneration. *Nature.* 2008;453(7193):314-21.
13. Choukroun J, Ghanaati S. Reduction of relative centrifugation force within injectable platelet-rich-fibrin (PRF) concentrates advances patients' own inflammatory cells, platelets and growth factors: the first introduction to the low speed centrifugation concept. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2018;44(1):87-95.
14. Piñas L, Alkhraisat MH, Fernández RS, Anitua E. Biological Therapy of Refractory Ulcerative Oral Lichen Planus with Plasma Rich in Growth Factors. *Am J Clin Dermatol.* 2017;18(3):429-33.
15. Thongprasom K, Luengvisut P, Wongwatanakij A, Boonjatturus C. Clinical evaluation in treatment of oral lichen planus with topical fluocinonone acetone: a 2-year follow-up. *J Oral Pathol Med.* 2003;32(6):315-22.
16. Trehan M, Taylor CR. Low-dose excimer 308-nm laser for the treatment of oral lichen planus. *Arch Dermatol.* 2004;140(4):415-20.
17. Clementini M, Discepoli N, Danesi C, de Sanctis M. Biologically guided flap stability: the role of flap thickness including periosteum retention on the performance of the coronally advanced flap--A double-blind randomized clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2018;45(10):1238-46.
18. Cairo F, Barbato L, Tonelli P, Batalocco G, Pagavino G, Nieri M. Xenogeneic collagen matrix versus connective tissue graft for buccal soft tissue augmentation at implant site. A randomized, controlled clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2017;44(7):769-76.
19. Aghahosseini F, Arbabi-Kalati F, Fashtami LA, Fateh M, Djavid GE. Treatment of oral lichen planus with photodynamic therapy mediated methylene blue: a case report. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal (Internet).* 2006;11(2):126-9.
20. Mostafa D, Moussa E, Alnuaem M. Evaluation of photodynamic therapy in treatment of oral erosive lichen planus in comparison with topically applied corticosteroids. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2017;19:56-66.
21. Xia J, Li C, Hong Y, Yang L, Huang Y, Cheng B. Short-term clinical evaluation of intralesional triamcinolone acetonide injection for ulcerative oral lichen planus. *J Oral Pathol Med.* 2006;35(6):327-31.

22. Thongprasom K, Luangjarmekorn L, Sererat T, Taweessap W. Relative efficacy of fluocinonone acetone compared with triamcinolone acetone in treatment of oral lichen planus. *J Oral Pathol Med*. 1992;21(10):456-8.
23. Fricain JC, Sibaud V, Campana F, Lepreux S, Taieb A. Mucosal pigmentation after oral lichen planus treatment with topical tacrolimus. *Dermatology*. 2005;210(3):229-32.
24. Byrd JA, Davis MD, Bruce AJ, Drage LA, Rogers RS. Response of oral lichen planus to topical tacrolimus in 37 patients. *Arch Dermatol*. 2004;140(12):1508-12.
25. Lozada-Nur F, Miranda C, Maliksi R. Double-blind clinical trial of 0.05% clobetasol propionate (corrected from propionate) ointment in orabase and 0.05% fluocinonide ointment in orabase in the treatment of patients with oral vesiculoerosive diseases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1994;77(6):598-604.
26. Lozada-Nur F, Huang MZ, Zhou GA. Open preliminary clinical trial of clobetasol propionate ointment in adhesive paste for treatment of chronic oral vesiculoerosive diseases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1991;71(3):283-7.
27. Lozada F, Silverman JS, Migliorati C. Adverse side effects associated with prednisone in the treatment of patients with oral inflammatory ulcerative diseases. *J Am Dent Assoc*. 1984;109(2):269-70.
28. McCreary CE, McCartan BE. Clinical management of oral lichen planus. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 1999;37(5):338-43.
29. Silverman S, Jr., Gorsky M, Lozada-Nur F, Giannotti K. A prospective study of findings and management in 214 patients with oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1991;72(6):665-70.
30. Silverman S, Jr., Gorsky M, Lozada-Nur F. A prospective follow-up study of 570 patients with oral lichen planus: persistence, remission, and malignant association. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1985;60(1):30-4.
31. Silverman S, Jr., Lozada-Nur F, Migliorati C. Clinical efficacy of prednisone in the treatment of patients with oral inflammatory ulcerative diseases: a study of fifty-five patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1985;59(4):360-3.
32. Lozada-Nur F, Luangjarmekorn L, Silverman S, Jr., Karam J. Assessment of plasma glucose in 99 patients with oral lichen planus. *J Oral Med*. 1985;40(2):60-1.
33. Zegarelli DJ. Topical and intralesional steroid therapy of oral lichen planus. *N Y State Dent J*. 1980;46(7):432, 4-6.
34. Zegarelli DJ. Multimodality steroid therapy of erosive and ulcerative oral lichen planus. *J Oral Med*. 1983;38(3):127-30.
35. Zegarelli DJ. Ulcerative and erosive lichen planus. Treated by modified topical steroid and injection steroid therapy. *N Y State Dent J*. 1987;53(3):23-4.
36. Roitberg-Tambur A, Friedmann A, Korn S, Markitziu A, Pisanti S, Satirman C, et al. Serologic and molecular analysis of the HLA system in Israeli Jewish patients with oral erosive lichen planus. *Tissue Antigens*. 1994;43(4):219-23.
37. Wadia R. Lichen planus and oral health-related quality of life. *Br Dent J*. 2019;227(1):37.
38. Wadia R. Role of plaque control in gingival oral lichen planus. *Br Dent J*. 2019;227(1):37.
39. Sahebamee M, Bakhshi MAM. Efficacy of topical retinoic acid compared with topical triamcinolone acetone in the treatment of oral lichen planus. *Acta Med Iran*. 2004:108-13.
40. Chainani-Wu N, Silverman S, Jr., Lozada-Nur F, Mayer P, Watson JJ. Oral lichen planus: patient profile, disease progression and treatment responses. *J Am Dent Assoc*. 2001;132(7):901-9.
41. Sobaniec S, Bernaczyk P, Pietruski J, Cholewa M, Skurska A, Dolińska E, et al. Clinical assessment of the efficacy of photodynamic therapy in the treatment of oral lichen planus. *Lasers Med Sci*. 2013;28(1):311-6.
42. EL-Komy MHM, Hassan AS, Raheem HMA, Doss SS, EL-Kaliouby M, Saleh NA, et al. Platelet-rich plasma for resistant oral erosions of pemphigus vulgaris: A pilot study. *Wound Repair Regen*. 2015;23(6):953-5.
43. Miron RJ, Fujioka-Kobayashi M, Hernandez M, Kandalam U, Zhang Y, Ghanaati S, et al. Injectable platelet rich fibrin (i-PRF): opportunities in regenerative dentistry? *Clin Oral Investig*. 2017;21(8):2619-27.

OPTİK STRUT MORFOMETRİSİ: RADYOANATOMİK ÇALIŞMA

OPTICAL STRUT MORPHOMETRY: A RADIOANATOMICAL STUDY

Hakan ÖZALP¹, Barış TEN², Orhan BEGER³, Pourya TAGHİPOUR⁴, Salim ÇAKIR⁴, Deniz Ladin ÖZDEMİR⁵, Fatma MÜDÜROĞLU⁶, Vural HAMZAOĞLU¹, Ahmet DAĞTEKİN¹, Derya Ümit TALAS⁷

¹ Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Mersin, Turkey

² Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı, Mersin, Turkey

³ Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı, Mersin, Turkey

⁴ Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mersin, Turkey

⁵ İstanbul Okan Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul, Turkey

⁶ İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul, Turkey

⁷ Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak, Burun ve Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, Mersin, Turkey

Cite this article as: Özalp H, Ten B, Beger O, Taghipour P, Çakır S, Özdemir DL, Müdüroğlu F, Hamzaoglu V, Dağtekin A, Talas DÜ. Optical Strut Morphometry: A Radioanatomical Study. Med J SDU 2020; 27(4): 491-495.

Öz

Amaç

Bu radyo-anatomik çalışmada, optik sinir cerrahisi açısından önemli bir referans noktası olması nedeni ile optik strut'ın morfolometrik özellikleri ile ilgili veri elde edilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı envanterinde bulunan 7 adet erişkin insan kuru kafatası bu çalışmaya dahil edildi. Direkt anatomik ölçümler dijital kumpas ve radyolojik ölçümler bilgisayarlı tomografi yardımı ile elde edildi. Prekiazmatik sulkusa göre optik strut'ın konumu değerlendirildi.

Bulgular

Direkt anatomik ölçümlerde optik strut'ın uzunluğu ve genişliği $4,53 \pm 0,74$ mm ve $4,83 \pm 1,34$ mm olarak bulundu. Bilgisayarlı tomografide ise optik strut'ın uzunluk ve genişliği $4,13 \pm 1,27$ mm ve $4,31 \pm 0,82$ mm olarak tespit edildi. Direkt anatomik ölçüm ve bilgisayarlı tomografide iki strut arası mesafe $16,83 \pm 2,56$ mm ve $15,91 \pm 1,81$ mm olarak bulundu. Bilgisayarlı tomogra-

fi ve direkt anatomik değerlendirmede optik strut'ın 4 kuru kafada sulkal, 2 kuru kafada postsulkal ve 1 kuru kafada asimetrik olduğu belirlendi.

Sonuç

Optik strut'ın cerrahlar açısından bir referans noktası olması ve anteriyor klinoid proses rezeksiyonu sırasında hasarlanabileceği dikkate alındığında, sayısal verilerimiz optik sinir çevresinde yapılan cerrahi müdahaleler sırasında faydalı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Optik strut, Optik kanal, Optik sinir, Kuru kafa

Abstract

Objective

In this radioanatomical study, we aimed to obtain data on the morphometric properties of the optic strut as it is an important reference point for optic nerve surgery.

Material and Methods

Seven adult human dry skulls, present in the inventory of Faculty of Medicine Department of Anatomy

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

Müracaat tarihi/Application Date: 05.08.2019 • Kabul tarihi/Accepted Date: 13.11.2019

ORCID IDs of the authors: H.Ö. 0000-0002-8234-8013; B.T. 0000-0001-6536-2780; O.B. 0000-0002-4932-8758; P.T. 0000-0002-3442-4096; S.Ç. 0000-0001-6882-2578; D.L.Ö. 0000-0002-5644-5717; F.M. 0000-0002-9853-1779; V.H. 0000-0003-0249-7711; A.D. 0000-0001-7368-6937; D.Ü.T. 0000-0002-3402-9259

were included in this study. Direct anatomical measurements were obtained with a digital caliper and radiological measurements with computed tomography. The position of the optic strut was evaluated according to the preciasmatic sulcus.

Results

The length and width of the optic strut were 4.53 ± 0.74 mm and 4.83 ± 1.34 mm in direct anatomic measurements. On computed tomography, the length and width of the optic strut were 4.13 ± 1.27 mm and 4.31 ± 0.82 mm. The distance between the two struts was 16.83 ± 2.56 mm and 15.91 ± 1.81 mm in direct anatomic measurements and computed tomography, res-

pectively. Computed tomography and direct anatomic evaluation revealed that the optic strut was sulcal in 4 dry skulls, postsulcal in 2 dry skulls, and asymmetric in 1 dry skull.

Conclusion

Considering the fact that optical strut is a landmark for surgeons and may be damaged during anterior clinoid process resection, our numerical data may be useful during surgical applications around the optic nerve.

Keywords: Optic strut, Optic canal, Optic nerve, Dry skulls

Giriş

Kraniyal ve kafa tabanı cerrahi yaklaşımlarında ilgili bölgenin anatomik referans noktalarının iyi bilinmesi morbidite ve mortalite oranlarının düşük olmasında önemli bir faktördür (1-4). Son yıllarda ameliyatlarda yüksek teknoloji çok daha yoğun olarak kullanılmasına rağmen, anatomik bilgi ve cerrahi tecrübe önemini kaybetmemiştir (3). Radyolojik değerlendirme metodlarının gelişmesi, mikroskop ve endoskop gibi teknolojilerin yaygın olarak cerrahi müdahalelerde kullanılmaya başlanması, mikro-cerrahi tekniklerin geliştirilmesi ile beraber bir bölgeye farklı cerrahi yaklaşım metodları doğmuştur (2, 4-10). Kafa tabanı çok önemli anatomik yapıları barındırması nedeniyle yüksek cerrahi riske haiz bir bölgedir. Bölge lezyonlarının tedavisinde son yıllarda kabul gören yaklaşım minimal invazif tekniklerin kullanılmasıdır (6). Bu bakımdan, lezyona yaklaşımda en az sayıda nöral ve vasküler yapıyı çaprazlayan cerrahi koridorların kullanılması amaçlanmalıdır.

Optik sinir gerek anteryor trans-nazal/ trans-sfenoidal endoskopik yaklaşımlarda ve gerekse de lateral kafa tabanı yaklaşımlarında dikkat edilmesi gereken önemli bir nöral yapıdır (3). Aynı zamanda önemli bir referans noktası olan optik kanal ve optik strut, optik sinirin korunabilmesi ve/veya optik sinire müdahalelerde bilinmesi gereken kemik yapılarıdır (4, 5, 7-10). Dolayısıyla, bu yapıların radyolojik olarak iyi değerlendirilebilmesi ve anatomik olarak varyasyonlarının bilinmesi cerrahi başarıda önem arz etmektedir (4-10). Optik strut, optik sinirin inferolateral duvarını oluşturmaktadır ve prekiyazmatik sulkusa göre konumu göz önüne alındığında dört farklı tipi (presulcal, sulcal, postsulcal ve asimetric) olduğu bildirilmiştir (3, 4, 10, 11). Çalışmamızda optik kanal ve onun yapıtaşı

olan optik strut morfometrisinin radyolojik ve anatomik olarak incelenmesi ve bulguların karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

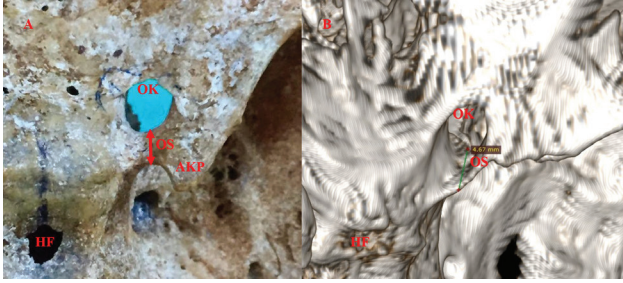
Bu çalışmada Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalında bulunan 25 kurukafa incelendi ve tamamen sağlam olarak değerlendirilen 7 kurukafa çalışmaya dahil edildi. Çalışmada kullanılan kurukafaların yaş, cinsiyet, ırk ve ölüm nedenleri ile ilgili veri bulunmamaktadır. Ölçülen parametreler aşağıdadır (Resim 1-5).

- Optik strut uzunluğu
- Optik strut genişliği
- Optik strutün prekiyazmatik sulkusa göre konumu (presulcal, sulcal, postsulcal, asimetric)
- Optik kanal intrakraniyal açıklığının uzunluğu
- Optik kanal intrakraniyal açıklığının genişliği
- Optik kanal intraorbital açıklığının uzunluğu
- Optik kanal intraorbital açıklığının genişliği
- Optik kanallar arası mesafe (iki strut arası mesafe)

Uzunluk ve genişlik gibi direkt anatomik ölçümlerde 0,01 mm hassasiyetinde dijital kumpas kullanıldı. Radyolojik değerlendirme için kurukafalar 64 kesitli tomografi cihazı (Aquillion 64, Toshiba Medical Systems Tokyo, Japonya) ile tarandı. Kalınlığı 0,5 mm olan kesitler, aksiyel, koronal ve sagittal düzlemde yeniden biçimlendirildi. Radiant Dicom Viewer görüntüleme programı sayesinde 3 boyutlu görüntüler elde edildi. Shapiro-Wilk testi ile sayısal verilerin normal dağılıp dağılmadığı kontrol edildi. Levene testi kullanılarak varyans homojenliği test edildi. Direkt anatomik ve radyolojik ölçümler, t-testi kullanılarak karşılaştırıldı. İstatistiksel anlamlılık için eşik değeri $p < 0,05$ olarak belirlendi.

Bulgular

- Direkt anatomik ölçümler ve bilgisayarlı tomografi den alınan veriler normal dağılıyordu.
- Direkt anatomik ölçümler ile bilgisayarlı tomografi ölçümleri arasında istatistiksel olarak farklılık bulunmadı ($p>0,05$).
- Direkt anatomik ölçümlerde optik strut'un uzunluğu ve genişliği sırası ile $4,53\pm0,74$ mm ve $4,83\pm1,34$ mm olarak bulundu. Bilgisayarlı tomografide ise optik strut'un uzunluk ve genişliği sırası ile $4,13\pm1,27$ mm ve $4,31\pm0,82$ mm olarak tespit edildi.
- Direkt anatomik ölçüm ve bilgisayarlı tomografide iki strut arası mesafe sırası ile $16,83\pm2,56$ mm ve $15,91\pm1,81$ mm olarak bulundu.
- Direkt anatomik ölçümlerde optik kanal intrakrani-



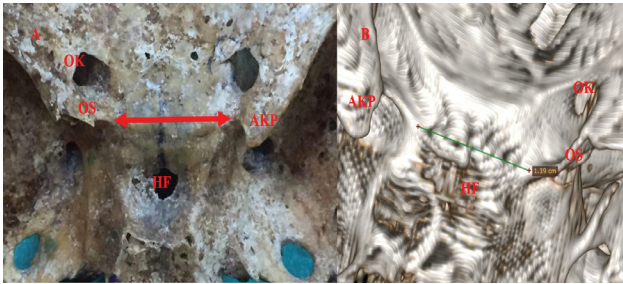
Resim 1

Optik strut'un anatomik (A) ve radyolojik (B) uzunluğu. OK: Optik kanal, OS: Optik strut, AKP: Anterior klinoid proses, HF: Hipofiz fossası



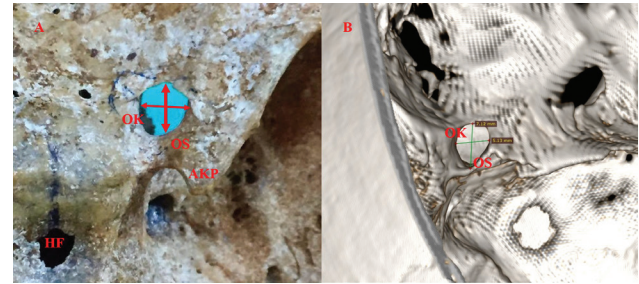
Resim 2

Optik strut'un anatomik (A) ve radyolojik (B) genişliği. OK: Optik kanal, OS: Optik strut, AKP: Anterior klinoid proses, HF: Hipofiz fossası



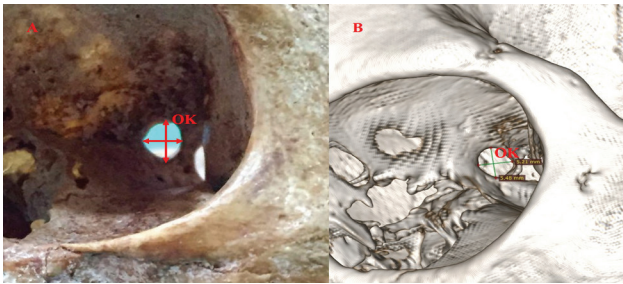
Resim 3

İki optik strut arası anatomik (A) ve radyolojik (B) mesafe. OK: Optik kanal, OS: Optik strut, AKP: Anterior klinoid proses, HF: Hipofiz fossası



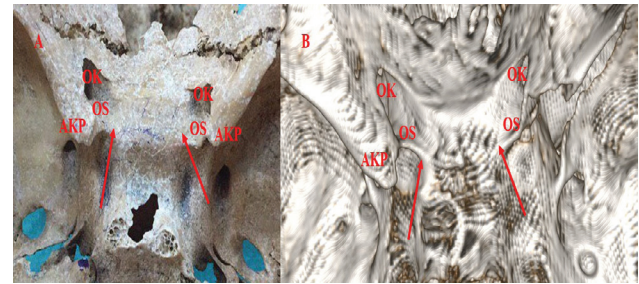
Resim 4

Optik kanal intrakraniyal anatomik (A) ve radyolojik (B) uzunluk ve genişliği. OK: Optik kanal, OS: Optik strut, AKP: Anterior klinoid proses, HF: Hipofiz fossası



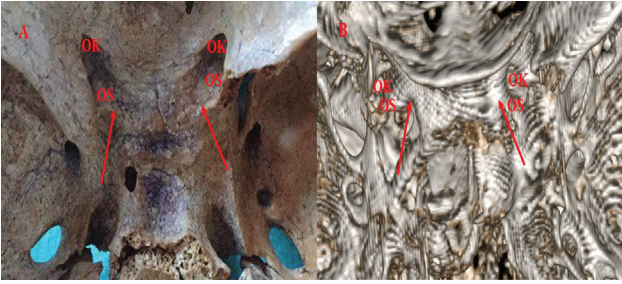
Resim 5

Optik kanal intraorbital anatomik (A) ve radyolojik (B) uzunluk ve genişliği. OK: Optik kanal



Resim 6

Postsulkal optik strut anatomik (A) ve radyolojik (B) görüntüsü. OK: Optik kanal, OS: Optik strut, AKP: Anterior klinoid proses

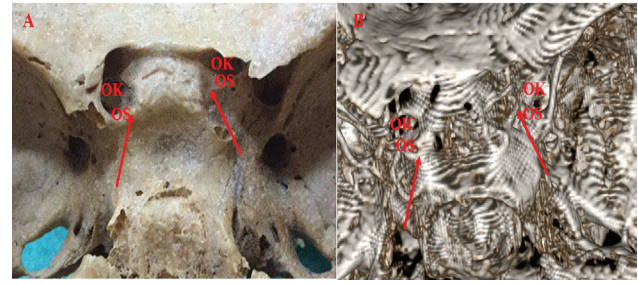
**Resim 7**

Sulkal optik strut anatomik (A) ve radyolojik (B) görüntüsü. OK: Optik kanal, OS: Optik strut

Tartışma

Sfenoid kemiğin ala minor'unun medial ucunda bulunan anterior klinoid proses, kavernoöz sinüs'ün tavanının ön kısmına yerleşmiştir (11-13). Şekli ve uzunluğu bireysel farklılıklar gösteren bu çıkıntının rezeksiyonu, karotid ve oftalmik anevrizmalara yaklaşımda iyi bir cerrahi görüş alanı sağlar (11, 14-17). Ayrıca, bu çıkıntının tabanından sfenoid kemiğin korpusuna uzanan ve optik strut olarak isimlendirilen kemik köprünün büyük bir bölümü rezekte edilmeden, intrakavernöz internal karotid arter anevrizmalarına müdahale etmek mümkün değildir (11, 13, 18). Öte yandan, optik strut ile karşılaştırıldığında bu bölgedeki diğer cerrahi anatomik referans noktalarının (örneğin, anterior klinoid proses veya oftalmik arter orijini) daha az güvenilir olduğu bildirilmektedir (3, 8, 19). Tüm bunlar dikkate alındığında optik strut ile ilgili daha fazla morfolojik çalışmaya ihtiyaç olduğu açıktır.

Optik strut, prekiazmatik sulkusa olan konumuna göre presulkal, sulkal, postsulkal ve asimetric olmak üzere dört gruba ayrılmaktadır. Kerr ve arkadaşları (4), 84 kurukafada yaptıkları radyo-anatomik çalışmada, optik strut'ın vakaların %11,9'unda presulkal, %44'ünde sulkal, %29,8'inde postsulkal ve %14,3'ünde asimetric olduğunu bildirmektedir. Suprasanna ve arkadaşlarının (10), 95 hastada yaptıkları radyolojik çalışmada, vakaların %5,26'sında presulkal, %54,74'ünde sulkal, %28,42'sinde postsulkal ve %11,57'sinde asimetric olduğunu tespit etmişlerdir. Kanellopoulou ve arkadaşlarının (3) 84 kurukafada yaptığı bir diğer çalışmada, optik strut'ın, prekiazmatik sulkusa göre konumunun, vakaların %8,3'ünde presulkal, %31'inde sulkal, %41,7'sinde postsulkal ve %19'ünde asimetric olduğu belirlenmiştir. Bizim çalışmamızda ise vakaların %57,14'ünde sulkal, %28,57'sinde postsulkal ve %14,28'inde asimetric olduğu radyoanatomik değerlendirme sonucunda tespit edilmiştir. Literatür ile uyumlu olarak vakalarımızın büyük çoğunluğunun sulkal ve postsulkal çıktığı görüldü.

**Resim 8**

Asimetric optik strut anatomik (A) ve radyolojik (B) görüntüsü. OK: Optik kanal, OS: Optik strut

Kavernöz sinüs içindeki internal karotid arter anevrizmalarına yaklaşımda rezekte edilmesi nedeni ile optik strut'ın uzunluk ve genişlik gibi morfometrik özelliklerinin literatürde incelendiği görülmektedir (4). Kerr ve arkadaşları (4), optik strut'ın uzunluğunu ve genişliğini sırası ile $6,54 \pm 1,69$ mm ve $4,23 \pm 0,67$ mm olarak tespit etmişlerdir. Parkinson (9), optik strut'ın uzunluğunu 4-8 mm aralığında ve genişliğini 2,5-4 mm aralığında vermektedir. Bu çalışmada, direkt anatomik ölçümlerde optik strut'ın uzunluğu ve genişliği sırası ile $4,53 \pm 0,74$ mm ve $4,83 \pm 1,34$ mm olarak bulunurken, bilgisayarlı tomografide sırası ile $4,13 \pm 1,27$ mm ve $4,31 \pm 0,82$ mm olarak bulundu. Optik strut'ın genişliği ile ilgili çalışmamızdaki bulguların literatür ile uyumlu olduğu belirlendi. Fakat, optik strut'ın uzunluğunun daha kısa olduğu tespit edildi.

Sonuç

Optik strut'ın cerrahlar açısından bir referans noktası olması ve anterior klinoid proses rezeksiyonu sırasında hasarlanabileceği dikkate alındığında, optik strut'ın konumu ve boyutları ile ilgili çalışmamızdaki bulguların beyin ve sinir cerrahları ile radyologlar açısından faydalı olacağı düşüncesindeyiz.

Kaynaklar

- Guthikonda B, Tobler WD, Froelich SC, Leach JL, Zimmer LA, Theodosopoulos PV, Tew JM, Keller JT. Anatomic study of the prechiasmatic sulcus and its surgical implications. *Clin Anat* 2010; 23(6): 622-8.
- Hashimoto K, Nozaki K, Hashimoto N. Optic strut as a radiographic landmark in evaluating neck location of a paraclinoid aneurysm. *Neurosurgery* 2006;59(4):880-95.
- Kanellopoulou V, Efthymiou E, Thanopoulou V, Kozompoli D, Mytilinaios D, Piagkou M, Johnson EO. Prechiasmatic sulcus and optic strut: an anatomic study in dry skulls. *Acta Neurochir (Wien)*. 2017;159(4):665-76.
- Kerr RG, Tobler WD, Leach JL, Theodosopoulos PV, Kocaeli H, Zimmer LA, Keller JT. Anatomic variation of the optic strut: classification schema, radiologic evaluation, and surgical relevance. *J Neurol Surg B Skull Base* 2012;73(6):424-9.
- Cares H, Bakay L. The clinical significance of the optic strut. *J Neurosurg* 1971;34(3):355-64.

6. Dagtekin A, Avcı E, Uzmanse D, Kurtoglu Z, Kara E, Uluc K, Akture E, Baskaya M. Microsurgical anatomy and variations of the anterior clinoid process. *Turk Neurosurg* 2014;24(4):484–93.
7. Lee HY, Chung IH, Choi BY, Lee KS. Anterior clinoid process and optic strut in Koreans. *Yonsei Med J* 1997;38(3):151–4.
8. Liao CH, Lin CJ, Lin CF, Huang HY, Chen MH, Hsu SP, Shih YH. Comparison of the effectiveness of using the optic strut and tuberculum sellae as radiological landmarks in diagnosing paraclinoid aneurysms with CT angiography. *J Neurosurg* 2016;125(2): 275–82.
9. Parkinson D. Optic strut: posterior root of sphenoid. *Clin Anat* 1989;2(2):87–92.
10. Suprasanna K, Ravikiran SR, Kumar A, Chavadi C, Pulastya S. Optic strut and para-clinoid region—assessment by multidetector computed tomography with multiplanar and 3 dimensional reconstructions. *J Clin Diagn Res* 2015;9(10):6–9
11. Bozkurt MC, Tağıl SM. Processus clinoides anterior ve optic strut'in morfolometri. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*. 2000;53(4);227-30.
12. Inoue T, Rhoton AL, Theele D, Barry ME. Surgical approaches to the cavernous sinus: a microsurgical study. *Neurosurg* 1990;26(6):903-32.
13. Seoane E, Rhoton AL, Oliveira E. Microsurgical anatomy of the dural collar (carotid collar) and rings around the clinoid segment of the internal carotid artery. *Neurosurg* 1998;42(4):869-86.
14. Guidetti B, La Torre E. Management of carotid-ophthalmic aneurysms. *J Neurosurg* 1975; 42(4):438-42.
15. Heros RC, Nelson PB, Ojemann RC, Crowell RM, DeBrun G. Large and giant paraclinoid aneurysms: surgical techniques, complications, and results. *Neurosurg* 1983;12(2):153-63.
16. Nutik S. Carotid paraclinoid aneurysms with intradural origin and intracavernous location. *J Neurosurg* 1978;48(4):526-33.
17. Nutik S. Removal of the anterior clinoid process for exposure of the proximal intracranial carotid artery. *J Neurosurg* 1988;69(4):529-34.
18. Ohmoto T, Nagao S, Mino S, Ito T, Honma Y, Fujiwara T. Exposure of the intracavernous carotid artery in aneurysm surgery. *Neurosurg* 1991;28(2):317-24.
19. Gonzalez LF, Walker MT, Zabramski JM, Partovi S, Wallace RC, Spetzler RF. Distinction between paraclinoid and cavernous sinus aneurysms with computed tomographic angiography. *Neurosurgery* 2003;52(5):1131–7.

DEMOGRAPHICAL AND ETIOLOGICAL ANALYSIS OF POISONING CASES IN BURSA CITY; ARE THE CAUSES CHANGING ?

BURSA İLİ İÇERİSİNDE GÖRÜLEN ZEHİRLENME VAKALARININ DEMOGRAFİK VE ETYOLOJİK AÇIDAN DEĞERLENDİRİLMESİ; ETKEN FAKTÖRLER DEĞİŞİYOR MU?

Halil İbrahim ÇIKRIKLAR¹, Vahide Aslıhan DURAK¹, Şahin ASLAN¹, Deniz SİĞİRLİ², Erol ARMAĞAN¹

¹Department of Emergency Medicine, Uludağ University, School of Medicine, Bursa, Turkey.

²Department of Biostatistics, Uludağ University, School Of Medicine, Bursa, Turkey.

Cite this article as: Çıkırlık Hİ, Durak VA, Aslan Ş, Sığırlı D, Armağan E. Demographical And Etiological Analysis Of Poisoning Cases In Bursa City; Are The Causes Changing ?. Med J SDU 2020; 27(4): 497-503.

Öz

Amaç

Zehirlenmeler dünya çapında önemli bir tıbbi, sosyal ve ekonomik problemdir. Gelişmiş ülkelerde intihar amaçlı ve kaza ile olan zehirlenmelerin yıllık insidansı %0.02-0.93 arasında değişmektedir ve dünyada her yıl artmaya devam etmektedir. Bu çalışmanın amacı intoksikasyon nedeniyle acil servislere başvuran hastaların demografik özellikleri, etyolojisi ve prognozunu incelemek; zehirlenme etkenlerinin yıllara göre değişimini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

2010-2018 tarihleri arasında Bursa ilinde, akut zehirlenme nedeniyle acil servislere başvuran ve İl Sağlık Müdürlüğüne "18/C Zehirlenme Vaka Bildirim Formları" kullanılarak toplanan verilerin analizi yapıldı.

Bulgular

Çalışmada yer alan 28281 hastanın %56,31'i (n=15927) kadın, %43,69'u (n=12354) erkekti. En sık gözlenen zehirlenme nedeninin terapotik ilaçlara bağlı olduğu gözlenmiştir (n=11243, %39,75). İkinci sırada karbon monoksit (CO) zehirlenmesi (n=7043, %24,90) ve üçüncü sırada ise besin zehirlenmesi (n=4953, %17,51) yer almaktadır. Başvuru sıklığı yıllar içinde anlamlı değişim gösteren etkenler incelen-

diğinde terapötik ilaçlarla zehirlenme (p<0,001), ev kimyasallarıyla zehirlenme (p<0,001), bağımlılık yapan madde zehirlenmesi (p<0,001) ve hidrokarbonlu bileşiklere bağlı zehirlenme (p<0,001) oranlarındaki yıllara göre değişim incelendiğinde; diğer zehirlenme türlerine göre anlamlı artış görülmüştür. Karbon monoksit zehirlenmesi (p<0,001), besin zehirlenmesi (p<0,001), mantar zehirlenmesi (p<0,001) ve zehirli hayvan ısırma, sokma, vb. bağlı zehirlenme (p=0,003) oranlarındaki yıllara göre değişim incelendiğinde ise; diğer zehirlenme türlerine göre anlamlı azalış olduğu görülmüştür.

Sonuç

Karbonmonoksit, besin, mantar ve zehirli hayvan ısırmasına bağlı zehirlenme oranları azalırken; terapötik ilaçlar, ev kimyasalları, bağımlılık yapan madde, hidrokarbonlu bileşiklere bağlı zehirlenme oranları artmıştır.

Anahtar Kelimeler: Acil Servis, Zehirlenme, Toksikite

Abstract

Objectives

Cases of poisoning constitute a globally significant medical, social and economic problem. The annual incidence of poisoning cases in developed countries

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

Müracaat tarihi/Application Date: 03.05.2019 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 21.08.2019

ORCID IDs of the authors: H.İ.Ç. 0000-0002-8073-6207; V.A.D. 0000-0003-0836-7862;

Ş.A. 0000-0001-7327-4342; D.S. 0000-0002-4006-3263; E.A. 0000-0002-4641-9873

with suicidal purposes or accidental intake varies in the range of 0.02-0.93%, and it continues to increase each year. The purpose of this study is to investigate the demographic characteristics, etiology and prognosis of patients who visit emergency department due to intoxication and examine the changes in the factors of intoxication based on years.

Materials and Methods

This study investigated data collected in the period of 2010-2018 in Bursa city by the Provincial Directorate of Health by using "18/C Intoxication Case Reporting Forms" on patients who visited the emergency departments due to acute toxicity.

Results

The most frequently encountered cause of poisoning was therapeutic medication (n=11243, 39.75%). Secondly carbon monoxide (CO) poisoning (n = 7043, 24.90%) and thirdly food poisoning (n = 4953, 17.51%) were found. Among the factors with significant changes in frequency through the years, it was seen that

poisoning by therapeutic drugs ($p<0.001$), poisoning by household chemicals ($p<0.001$), addictive substance poisoning ($p<0.001$) and poisoning related to hydrocarbon compounds ($p<0.001$) increased significantly in comparison to other types of poisoning. On the other hand, there were significant decreases in comparison to other types in poisoning cases related to carbon monoxide (CO) ($p<0.001$), food poisoning ($p<0.001$), mushroom poisoning ($p<0.001$) and being stung / bitten by poisonous/venomous animals ($p=0.003$).

Conclusions

While the rates of poisoning cases related to CO, food, mushrooms and poisonous/venomous animals decreased, the rates of poisoning cases related to therapeutic drugs, household chemicals, addictive substances and hydrocarbon compounds increased.

Keywords: Emergency department, Poisoning, Toxicity

Introduction

Cases of poisoning constitute a globally significant medical, social and economic problem(1). The annual incidence of poisoning cases in developed countries with suicidal purposes or accidental intake varies in the range of 0.02-0.93%, and it continues to increase each year (2). Epidemiological studies in our country revealed that 0.38-5.0% of all admissions to emergency departments consist of cases of poisoning (3-6).

Medication-relating poisonings usually occur as a result of attempted suicide by overdose in addition to their usage for treatment purposes (7, 8). With the explanation provided by Paracelsus for the first time as a definition "all substances may be poisonous, the thing that distinguishes a drug from poison is its dosage," it is understood that several substances may act like poison (9).

Early and appropriate intervention is the main issue in all cases of poisoning. It was shown that cases of poisoning have different patterns at different centers in different countries. The purpose of this study is to investigate the demographic characteristics, etiology and prognosis of patients who visit emergency departments due to intoxication and examine the changes in the factors of intoxication based on years.

Materials And Methods

This is a retrospective study and investigated data collected in the period of 2010-2018 in Bursa city by the Provincial Directorate of Health by using "18/C Intoxication Case Reporting Forms" on patients who visited the emergency departments due to acute toxicity. Data were obtained on the annual distributions of factors of poisoning, age intervals, sex and prognosis-related information. Chi-square trend test was performed to test the linear trend in the proportions. Significance level was taken as $\alpha=0.05$. IBM SPSS Statistics 23. 0 was used for statistical analysis.

Results

Among the 28281 patients included in the study, 56.31% (n=15927) were female, and 43.69% (n=12354) were male.

Table-1 shows the distribution of the total cases and cases with mortality based on causes of poisoning. Accordingly, the most frequently encountered cause of poisoning was therapeutic medication (n=11243, 39.75%). This was followed by carbon monoxide toxicity (n=7043, 24.90%) and food poisoning (n=4953, 17.51%).

Whether or not each type of poisoning changed based on years in comparison to other types was investi-

gated (Table-2). Among the factors with significant changes in frequency through the years, it was seen that poisoning by therapeutic drugs ($p<0.001$), poisoning by household chemicals ($p<0.001$), addictive substance poisoning ($p<0.001$) and poisoning related to hydrocarbon compounds ($p<0.001$) increased significantly in comparison to other types of poisoning. On the other hand, there were significant decreases in comparison to other types in poisoning cases related to carbon monoxide ($p<0.001$), food poisoning ($p<0.001$), mushroom poisoning ($p<0.001$) and being stung / bitten by poisonous/venomous animals ($p=0.003$) (Table-2).

Although there was a decreasing trend in the rates of poisoning related to addictive substances from 2016 to 2018, considering these in comparison to the reference year of 2010, there was an increase in general. In 2014, there were 202 cases of poisoning related to heavy metals. However, the analysis was repeated by extracting 202 outlier values that were obtained in 2014 due to an unnatural course of events. These events were not included in the study due to their unnatural status. Accordingly, after these values were removed, no significant change was found through

the years in the rates of poisoning cases related to heavy metals ($p=0.055$).

Mortality was reported for a total of 100 cases among the 28281 cases of poisoning examined in the study. The mortality rates showed a trend of significant decrease throughout the years ($p<0.001$) (Table-3, Figure-1).

Among all cases of poisoning, the mortality rate was 0.35% ($n=100$). Among the total deaths, the most frequently encountered cases were carbon monoxide poisonings ($n=80$, 80%), while all other deaths were caused by other types of poisoning ($n=20$, 20%). Based on the comparisons of the mortality rates within the types of poisoning, the highest rate of mortality was found in cases of bottled gas poisoning ($n=2$, 2.67%), followed by carbon monoxide poisoning ($n=80$, 1.14%) (Table-1).

There were mortalities in 80 of the 7043 carbon monoxide poisoning cases in the study. The mortality rates related to carbon monoxide poisoning had a significant tendency to decrease through the years ($p=0.002$) (Table-4, Figure-2).

Table 1

Frequencies of poisoning and mortality based on types of poisoning

Type of Poisoning	Total Cases n (%)	Deceased Cases n (% in total mortalities / % in total poisonings / % based on type of poisoning)
Therapeutic drugs	11243 (39.75)	6 (6.00 / 0.02 / 0.05)
Carbon monoxide poisoning	7043 (24.90)	80 (80.00 / 0.28 / 1.14)
Food poisoning	4953 (17.51)	2 (2.00 / 0.01 / 0.04)
Household chemicals	1853 (6.55)	1 (1.00 / 0.003 / 0.05)
Mushroom poisoning	870 (3.08)	0 (0.00 / 0.00 / 0.00)
Addictive substances	712 (2.52)	4 (4.00 / 0.01 / 0.56)
Hydrocarbon compounds	485 (1.71)	1 (1.00 / 0.003 / 0.21)
Pesticides and insecticides	434 (1.53)	3 (3.00 / 0.01 / 0.69)
Heavy metals	236 (0.83)	0 (0.00 / 0.00 / 0.00)
Alcohols	196 (0.69)	1 (1.00 / 0.59 / 0.51)
Poisonous / venomous animal bite / sting	134 (0.47)	0 (0.00 / 0.00 / 0.00)
Gas poisoning	75 (0.27)	2 (2.00 / 0.01 / 2.67)
Plants	44 (0.20)	0 (0.00 / 0.00 / 0.00)
Botulism	3 (0.01)	0 (0.00 / 0.00 / 0.00)
Total	28281 (100.0)	100 (100.00 / 0.35 / -)

Table 2 Comparison of poisoning rates for each type of poisoning based on years

Type of Poisoning		2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	p value
Therapeutic drugs	n (%)	1116 (29.28)	1358 (39.59)	1203 (33.75)	1329 (42.93)	1335 (38.66)	1408 (41.68)	1248 (43.03)	932 (46.39)	1314 (49.77)	<0.001
	OR	1.000	1.583	1.230	1.816	1.522	1.726	1.824	2.090	2.393	
Carbon monoxide	N (%)	1185 (31.09)	984 (28.69)	1116 (31.31)	834 (26.94)	747 (21.63)	723 (21.40)	561 (19.34)	385 (19.16)	508 (19.16)	<0.001
	OR	1.000	0.891	1.010	0.817	0.612	0.603	0.532	0.525	0.528	
Food	n (%)	1013 (26.58)	785 (22.89)	835 (23.43)	473 (15.28)	410 (11.87)	581 (17.20)	421 (14.52)	176 (8.76)	259 (9.81)	<0.001
	OR	1.000	0.820	0.845	0.498	0.372	0.574	0.469	0.265	0.300	
Household chemicals	n (%)	94 (2.47)	110 (3.21)	134 (3.76)	221 (7.14)	195 (5.65)	178 (5.27)	316 (10.90)	308 (15.33)	297 (11.25)	<0.001
	OR	1.000	1.310	1.545	3.040	2.367	2.200	4.836	7.160	5.012	
Mushrooms	n (%)	256 (6.72)	52 (1.52)	101 (2.83)	66 (2.13)	169 (4.89)	83 (2.46)	34 (1.17)	30 (1.49)	79 (2.99)	<0.001
	OR	1.000	0.214	0.405	0.302	0.715	0.350	0.165	0.211	0.428	
Addictive substances	n (%)	6 (0.16)	9 (0.26)	9 (0.25)	29 (0.94)	197 (5.71)	197 (5.83)	157 (5.41)	60 (2.99)	48 (1.82)	<0.001
	OR	1.000	1.668	1.605	5.996	38.369	39.274	36.298	19.523	11.744	
Poisonous/venomous animals	n (%)	35 (0.92)	11 (0.32)	20 (0.56)	9 (0.29)	30 (0.87)	13 (0.38)	9 (0.31)	4 (0.20)	3 (0.11)	<0.001
	OR	1.000	0.347	0.609	0.315	0.946	0.417	0.336	0.215	0.123	
Hydrocarbon compounds	n (%)	28 (0.73)	52 (1.52)	55 (1.54)	53 (1.71)	42 (1.22)	93 (2.75)	60 (2.07)	49 (2.44)	53 (2.01)	<0.001
	OR	1.000	2.080	2.118	2.353	1.664	3.825	2.854	3.378	2.768	
Pesticides and insecticides	n (%)	51 (1.34)	38 (1.11)	52 (1.46)	50 (1.61)	56 (1.62)	57 (1.69)	61 (2.10)	39 (1.94)	30 (1.14)	0.063
	OR	1.000	0.826	1.092	1.210	1.215	1.265	1.584	1.460	0.847	
Heavy metals	n (%)	5 (0.13)	7 (0.20)	5 (0.14)	2 (0.06)	202 (5.85)	2 (0.06)	3 (0.10)	4 (0.20)	6 (0.23)	0.055*
	OR	1.000	1.557	1.069	0.492	47.297	0.451	0.788	1.519	1.734	

*Calculated by extracting the data for 2014.
OR: Odds ratio

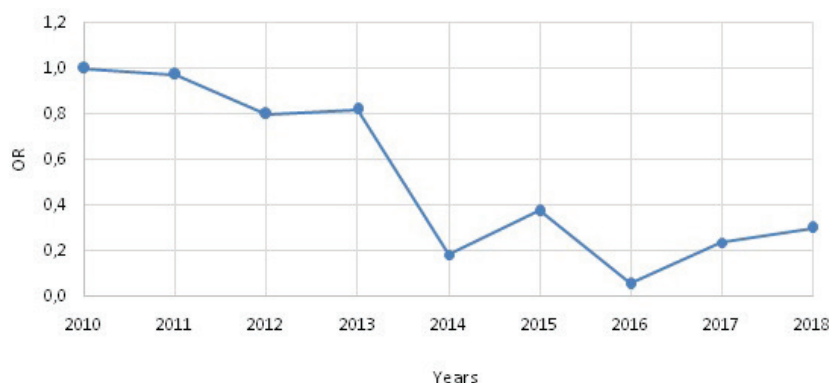


Figure 1: Plot of the odds ratios obtained as a result of comparison of mortality rates based on years (OR:odds ratio)

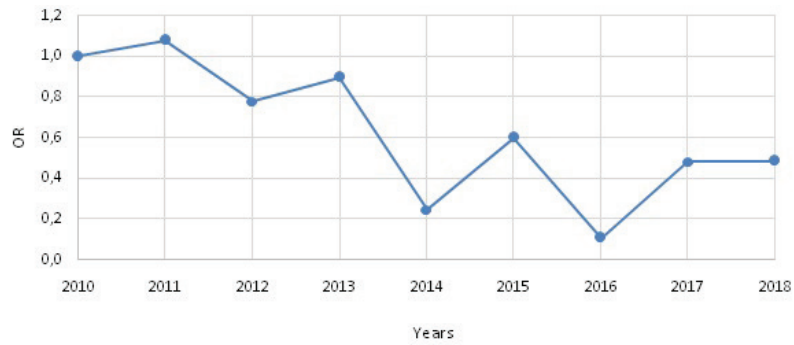


Figure 2: Plot of the odds ratios obtained as a result of comparison of mortality rates in cases reported as carbon monoxide poisoning based on years (OR:odds ratio)

Table 3 Comparison of mortality rates based on years

Years	Deceased	Living	OR
2010	24 (0.63)	3787 (99.37)	1.000
2011	21 (0.61)	3409 (99.39)	0.972
2012	18 (0.51)	3546 (99.49)	0.801
2013	16 (0.52)	3080 (99.48)	0.820
2014	4 (0.12)	3449 (99.88)	0.183
2015	8 (0.24)	3370 (99.76)	0.375
2016	1 (0.03)	2899 (99.97)	0.054
2017	3 (0.15)	2006 (99.85)	0.236
2018	5 (0.19)	2635 (99.81)	0.299

The data are expressed in the form of n (%).
OR: odds ratio

Table 4 Comparison of mortality rates in cases reported as carbon monoxide poisoning based on years

Years	Deceased	Living	OR
2010	19 (1.60)	1166 (98.40)	1.000
2011	17 (1.73)	967 (98.27)	1.079
2012	14 (1.25)	1102 (98.75)	0.780
2013	12 (1.44)	822 (98.56)	0.896
2014	3 (0.40)	744 (99.60)	0.247
2015	7 (0.97)	716 (99.03)	0.600
2016	1 (0.18)	560 (99.82)	0.110
2017	3 (0.78)	382 (99.22)	0.482
2018	4 (0.79)	504 (99.21)	0.487

The data are expressed in the form of n (%).
OR: odds ratio

Discussion

Poisoning is responsible for deaths in especially in low-income countries. Incidence of poisoning varies and clinical outcome of these patients is not well reported. Although it is considered as a global burden, the nature of poisoning may vary in different areas across the world (10,11)

Previous studies found the rate of women among all cases admitted to emergency departments for poisoning to be higher (5). In agreement with the literature, the rate of women among the 28281 cases that were examined in this study was 56.41% (n=15927), while the rate of men was 43.59% (n=12354).

The etiology of poisoning may vary based on regional differences. Various previous studies investigated the factors of poisoning and reported that drug-related poisoning had the highest rate (12, 13). Our study also found that poisoning cases related to therapeutic drugs were the most frequent ones (n=11243, 39.75%). Additionally, in our study where the data on a period of 8 years were analyzed, it was found that the rates of poisoning cases related to therapeutic drugs increased significantly in comparison to other types of poisoning cases through the years (p<0.001).

Among the other factors, carbon monoxide had the second highest rate (n=7043, 24.90%), while food poisoning had the third place (n=4953, 17.51%). In a study by Özköse et al., the most frequently encountered factors for poisoning were in the order of drugs, CO inhalation and foods, which was a similar result to that in our study (5).

Where there was a general increase in the rates of poisoning by addictive substances through the years, this increase was more noticeable in 2013. It is believed that the reason for this increase in these years was synthetic cannabinoids with increased usage in our country as in the world after 2011 (14). Emergency service visits related to usage of synthetic chemicals (SC) has increased in many countries since the year 2010 (15-17). As SC are easily accessible and inexpensive, their popularity and frequency of usage have increased (18). Likewise, according to our findings, there was a tendency for a decrease in SC usage starting with the year 2016. It is believed that the legal regulation on the topic in 2015 was effective on this decrease (19).

The study by Mert et al. reported the incidence of poisoning-related mortality as 2.5% (3). The mortality rate in the 28281 cases of poisoning in our study was

found as 0.35% (n=100). In our study, where the data on eight years were examined, it was observed that the mortality rates decreased throughout the years. Among the total deaths in our study (n=100), the most frequently encountered cause was carbon monoxide poisoning (n=80, 80%), while the mortality rate among the cases who were admitted due to CO poisoning was 1.14%.

Conclusion

It is considered to be a positive development that the rates of poisoning cases related to CO, foods, mushrooms and poisonous/venomous animals and the mortality rates in all cases of poisoning have decreased. This can be related with the educational factors especially in media about the poisoning mushrooms taken from mountains and the increasing consciousness for wild animal bites. Nevertheless, there were significant increases in cases of poisoning related to therapeutic drugs, household chemicals, addictive substances and hydrocarbon compounds. In our opinion many factors contribute to this aspect such as the psychological problems of people and the increasing demand for addictive substances. We believe that this study will contribute to determination of healthcare policies by attracting attention to the changes in the etiologies of cases of poisoning.

Limitations

The data collected by the Provincial Directorate of Health by "18/C Intoxication Case Reporting Forms" from patients who visited emergency departments were obtained from this institution and analyzed. As the unreported patients and those with missing data due to failure in record-keeping were excluded from the study, the number of patients that were examined in the study was lower than the number of all cases of poisoning in the same period.

Declaration of conflicting interests

The author(s) declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

Funding

The author(s) received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article. Availability of data and materials

All materials taken from other sources (including our own published writing) were clearly cited.

Informed consent

Written informed consent was not needed for the col-

lected data as no personal information was mentioned in the text.

Ethical approval

This study was initiated in the emergency department of a university hospital following the Provincial Directorate of Health approval.

Human rights

Ourworkdoes not infringe on anyrights of others, includingprivacyrights, andintellectualpropertyrights. There is nohumanrightsviolation in thestudy.

References

1. Koylu R, Dundar ZD, Koylu O, Akinci E, Akilli NB, Gonen MO, et al. The experiences in a toxicology unit: A review of 623 cases. *J Clin Med Res.* 2014;6(1):59–65.
2. Litovitz TL, Klein-Schwartz W, Dyer KS, Shannon M, Lee S, Powers M. 1997 annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med.* 1998 Sep;16(5):443-97.
3. Mert E, Bilgin NG. Demographical, etiological and clinical characteristics of poisonings in Mersin, Turkey. *Hum Exp Toxicol* 2006;25: 217–23.
4. Göksu S, Yıldırım C, Kocaoğlu H, Tutak A, Öner U. Characteristics of acute adult poisoning in Gaziantep, Turkey. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002; 40: 833-7.
5. Ozkose Z, Ayoglu F. Etiological and demographical characteristics of acute adult poisoning in Ankara, Turkey. *Hum Exp Toxicol.* 1999;18(10):614-8.
6. Pinar A, Fowler J, Bond GR. Acute poisoning in Izmir, Turkey A pilot epidemiologic study. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1993;31: 593-601.
7. Buffoni L, Reboa E, Galletti A, De Santis L, Tarateta A. Epidemiological aspects of poisoning in children observed over a 10-year period. *Clin Toxicol.* 1981 Oct;18(10):1149-56.
8. Park GD, Spector R, Goldberg MJ, Johnson GF. Expanded role of charcoal therapy in the poisoned and overdosed patient. *Arch. Intern. Med.*1986;146: 969-73.
9. Rendell M, McGrane D, Cuesta M. Fatal compulsive water drinking. *JAMA.* 1978; 240:2557-9.
10. Mishra P, Kulkarni R, Sane M, Deshpande A, Kushwah M. Prospects of poisoning – A multi facet study. *Archiwum Medycyny Sądowej Kryminologii/Archives of Forensic Medicine and Criminology.* 2017;66(4):235-43.
11. Parekh U, Gupta S. Epidemio-toxicological profile of poisoning cases - A five years retrospective study. *J Forensic Leg Med.* 2019 Jul;65:124-32.
12. Guloglu C, Kara IH. Acute poisoning cases admitted to a university hospital emergency department in Diyarbakir, Turkey. *Hum Exp Toxicol,* 2005;24: 49–54.
13. Akkose S, Bulut M, Armagan E, Cebicci H, Fedakar R. Acute poisoning in adults in the years 1996-2001 treated in the Uludağ University Hospital, Marmara Region, Turkey. *Clin Toxicol,* 2005;43:105–9.
14. 2014 Türkiye Uyuşturucu Raporu. Türkiye Uyuşturucu Ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi, 2014;22-43.
15. Salani DA, Zdanowicz MM. Synthetic cannabinoids: The dangers of spicing it up. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv.* 2015;53(5):36-43.
16. Wood KE. Exposure to bath salts and synthetic tetrahydrocannabinol from 2009 to 2012 in the United States. *J. Pediatr.* 2013;163:213–6.
17. Barratt MJ, Cacic V, Lenton S. Patterns of synthetic cannabinoid use in Australia. *Drug Alcohol Rev.* 2013; 32:141–6.
18. Benford DM, Caplan JP. Psychiatric sequelae of spice, K2, and Synthetic cannabinoid receptor agonists. *Psychosomatics.*2011; 52:295.
19. Resmi Gazete. Bakanlar Kurulu Kararı, 29259 Sayı;6 Şubat 2015.

PULMONER TROMBOEMBOLİ ŞÜPHESİNDE BT ANJİOGRAFİNİN VERİMLİLİĞİ VE PULMONER TROMBOEMBOLİ DIŞI RADYOLOJİK BULGULARIN ANALİZİ

DIAGNOSTIC YIELD OF CT ANGIOGRAPHY AND ANALYSIS OF ALTERNATIVE RADIOLOGIC FINDINGS IN PATIENTS WITH SUSPECTED PULMONARY EMBOLISM

Çișel YAZGAN¹, Hakan ERTÜRK², Ayşenaz TAŞKIN³,

¹Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji AD, 06100 Ankara/TÜRKİYE

² Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eđt. ve Arş. Hast., Radyoloji Bölümü, Ankara, Türkiye.

³ Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eđt. ve Arş. Hast., Göğüs Hastalıkları Bölümü, Ankara, Türkiye.

Cite this article as: Yazgan C, Ertürk H, Taşkin A. Diagnostic Yield of CT Angiography and Analysis of Alternative Radiologic Findings in Patients with Suspected Pulmonary Embolism. Med J SDU 2020; 27(4): 505-510.

Öz

Amaç

Bu çalışmada amacımız pulmoner tromboemboli (PTE) şüphesiyle pulmoner BT anjiografi yapılan hastalarda PTE pozitiflik oranını araştırmaktır. Ayrıca BT anjiografide saptanan alternatif tanıların sıklığını ve alternatif tanıların saptanmasında akciğer grafisinin rolünü belirlemektir.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Ocak 2018- Mayıs 2018 tarihleri arasında acil servise başvuran ve PTE şüphesiyle pulmoner BT anjiografi yapılan hastalar dahil edildi. Radyolojik rapor bazında PTE negatif, PTE pozitif ve şüpheli olmak üzere hastalar üç gruba ayrıldı. PTE negatif grupta BT anjiografi incelemeleri alternatif tanılar yönünden iki radyolog tarafından gözden geçirildi. Alternatif tanılar konsolidasyon, kitle ve amfizem gibi hastaların klinik ve semptomlarını açıklayan bulgular olarak tanımlandı. Akciğer grafileri alternatif tanıların saptanabilirliği yönünden değerlendirildi. Başvuru anındaki semptomlar, klinik bulgular ve laboratuvar bulguları kaydedildi.

Bulgular

Ocak 2018-Mayıs 2018 tarihleri arasında toplam 683 hastaya PTE şüphesiyle pulmoner BT anjiografi yapılmıştı. Hastaların %6,4'ünde PTE pozitifti. PTE saptanmayan hastaların %65'inde klinik bulgular ve semptomları açıklayabilecek alternatif tanılar mevcuttu. En sık alternatif tanılar konsolidasyon, atelektazi, amfizem ve bronşektazydi. Bu alternatif tanıların %72'si hastaların akciğer grafilerinde de izlendi. Hastaların %15'inde semptomlarla ilişkisiz insidental bulgular saptandı.

Sonuç

Çalışmamızın sonucunda PTE şüphesiyle uygulanan pulmoner BT anjiografi incelemelerinde alternatif tanıların PTE tanısından çok daha yüksek bir oranda saptandığını ve bu alternatif tanıların büyük çoğunluğunun ise BT'ye gerek kalmadan akciğer grafisi ile tespit edilebileceğini ortaya koyduk.

Anahtar Kelimeler: Pulmoner tromboemboli, BT anjiografi, akciğer grafisi

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

Müracaat tarihi/Application Date: 27.06.2020- Kabul tarihi/Accepted Date: 21.10.2020

ORCID IDs of the authors: C.Y. 0000-0003-2804-7321; H.E. 0000-0002-5730-9215;

A.T. 0000-0003-3288-5678

Abstract

Objective

The aim of this study was to assess diagnostic yield of pulmonary CT angiography and analyze alternative diagnoses in patients who underwent CT angiography with suspected pulmonary thromboembolism (PTE). It was also to determine the role of chest X-ray in the detection of alternative diagnoses.

Materials and Methods

Patients who underwent pulmonary CT angiography with suspicion PTE between January 2018-May 2018 were included in this study. On the basis of radiological report, patients were divided into three groups as PTE negative, PTE positive and suspicious. Pulmonary CT angiography images in the PTE negative group were reviewed by two radiologists for alternative diagnoses. Alternative diagnoses were defined as findings related to the clinical and symptoms of patients such as consolidation, tumor, and emphysema. Chest X-rays were evaluated for the detectability of alternative diagnoses. Symptoms, clinical, and laboratory findings were recorded.

Results

A total of 683 patients underwent pulmonary CT angiography. PTE was detected 6,4% of our patients. Of the patients without PTE, 65% had alternative diagnoses based on imaging. The most common alternative diagnoses were consolidation, atelectasis, emphysema, and bronchiectasis. 72% of these alternative diagnoses were also observed in patients' chest X-rays. Incidental findings unrelated to symptoms were detected in 15% of the patients.

Conclusion

As a result of our study, we revealed that alternative diagnoses in patients with suspected PTE were detected at a much higher rate than PTE in pulmonary CT angiography, and the majority of these alternative diagnoses could be detected by chest X-ray without the need for CT.

Keywords: Pulmonary embolism, CT angiography, chest X-ray

Giriş

Pulmoner tromboemboli (PTE) mortalitesi yüksek, sık karşılaşılan acil bir klinik tablodur. Kardiyovasküler hastalıklar içinde miyokard enfarktüsü ve inmeden sonra üçüncü en sık ölüm nedenidir. Semptom ve klinik bulguların nonspesifik olması ve birçok kardiyopulmoner hastalığı taklit edebilmesi tanı ve tedaviyi geciktirmektedir. Oysa erken tanı ve tedaviyle mortalite belirgin olarak azalmaktadır. PTE'nin dışlanması ve ileri tanı yöntemlerinin gereksiz uygulanmasını önlemek amacıyla Wells, Modifiye Geneva gibi birçok klinik olasılık skorları kullanılmaktadır. Her ne kadar geleneksel pulmoner anjiyografi tanısasal olarak uzun yıllar altın standart olarak kabul edildiyse de son yıllarda gelişen teknolojiyle birlikte yerini bilgisayarlı tomografi (BT) anjiyografiye bırakmıştır. Yöntemin PTE tanısında duyarlılığı ve özgüllüğü literatürde sırasıyla %83 ve %96 olarak bildirilmiştir (1). Pulmoner BT anjiyografi ile sadece pulmoner vasküler yapılar değil aynı zamanda parankim, mediastinal yapılar ve plevral mesafeleri de detaylı bir şekilde değerlendirmek mümkündür. Bu yüzden pulmoner BT anjiyografi son yıllarda sadece PTE tanısını doğrulamak ya da dışlamak için değil PTE açısından düşük olasılıklı grupta alternatif tanılarının saptanabilmesi için de sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır. Bunun yanı sıra her bir pulmoner BT anjiyografi incelemesi için radyasyona bağlı yaşam boyu

malignite gelişme riski %2,76, kontrast maddeye bağlı nefropati gelişme olasılığı ise %14 olarak bildirilmiştir (2,3). Bu sebeple çalışmamızda acil serviste akut PTE şüphesiyle pulmoner BT anjiyografi yapılan hastalarda PTE pozitiflik oranının belirlenmesi amaçlandı. Ayrıca pulmoner BT anjiyografi ile saptanan alternatif tanılarının sıklığı ve alternatif tanılarının saptanmasında akciğer grafisinin rolü araştırıldı.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamız retrospektif bir çalışmaydı ve çalışmaya başlamadan önce yerel etik kuruldan (Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi) gerekli izinler alındı (27.06.2018 tarih ve 2012- KAEK-15/1666 no'lu karar). Çalışma Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yapıldı.

Çalışma Grubu

Ocak 2018- Mayıs 2018 tarihleri arasında Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi acil servisine başvuran ve PTE şüphesiyle pulmoner BT anjiyografi incelemesi yapılan hastaların kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Hastane otomasyon sisteminden elde edilen bilgiler veri kayıt formuna işlendi. Resmi radyoloji raporları bazında hastalar PTE varlığı açısından (dolum defekti ya da trombüs) PTE pozitif, PTE negatif ve PTE şüp-

heli olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Radyoloji raporlarında kronik PTE tespit edilenler, hareket artefaktı ya da vasküler yapılarda yetersiz kontrast madde nedeniyle değerlendirilemeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Klinik bulgular, başvuru sırasındaki semptomlar, yaş ve cinsiyet bilgileri elektronik tıbbi kayıtlardan elde edildi.

Radyolojik Değerlendirme

PTE negatif olan grubun radyoloji görüntüleri iki radyolog tarafından geriye dönük olarak ayrı ayrı değerlendirildi. Radyologlardan birinin 17 yıl, diğerinin 19 yıl deneyimi vardı. Tüm BT anjiyografi görüntüleri iş istasyonu üzerinde alternatif tanıları açısından gözden geçirildi. Birden fazla incelemesi bulunan hastalarda ilk başvuru sırasında elde edilen pulmoner BT anjiyografiler çalışmaya dahil edildi. Alternatif tanıları bu çalışma için klinik bulgular ve semptomları açıklayacak BT bulguları olarak tanımlandı. Konsolidasyon, kitle, amfizem, plevral -perikardiyal efüzyon, bronşektazi, ateletazi, kemik fraktürleri alternatif tanıları olarak belirlendi. Akciğer parankimi, mediasten, plevra ve kemiklerde saptanan alternatif tanıları her bir hasta için not edildi. Alternatif tanı bulunan hastalarda Akciğer grafileri alternatif tanıların saptanabilirliği yönünden gözden geçirildi. Alternatif tanı saptanmayan grupta hiçbir radyolojik bulgu yoksa normal kabul edildi.

Pulmoner nodül, hiler-mediastinal lenfadenopati (> 1 cm), tiroid nodülü ise insidental bulgular olarak her bir hasta için kaydedildi. Malignite saptanan hastalarda izlenen lenfadenopatiler insidental bulgu olarak kabul edilmedi.

İki gözlemci arasındaki uyumsuzluklar tartışılarak uzlaşmayla çözüldü.

Görüntüleme Tekniği

Tüm hastaların BT anjiyografi tetkikleri 16 detektörlü BT cihazı (Alexion 16, Toshiba Medical Systems, Japan) ile supin pozisyonunda gerçekleştirildi. Nefes tutturularak akciğer apeksinden diafragmanın altına kadar tarama yapıldı. 100-120 ml kontrast madde 3-4ml/sn infüzyon hızıyla otomatik enjektörle verildi. Kesit kalınlığı 1-2 mm, rekonstrüksiyon intervali 1 mm, pitch değeri 1.43 ve rotasyon süresi 0,75 sn idi.

D-dimer Analizi

D-dimer düzeyi SYSMEX-2500 cihazı ile turbidimetrik yöntemle ölçüldü ve eşik değeri 0,5 mg/l olarak kabul edildi.

İstatistiksel Analiz

Sayısal değişkenler ortalama \pm standart sapma şeklinde ifade edildi. Kategorik değişkenler yüzde (%) olarak belirtildi. İstatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics version 20 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) istatistik programı kullanıldı.

Bulgular

Ocak 2018-Mayıs 2018 tarihleri arasında çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan 683 hasta çalışma grubunu oluşturdu. Hastaların yaş ortalaması $46 \pm 14,7$ yıl idi. Çalışma grubumuzun %56'sı kadın, %44'ü erkekti. Başvuru esnasındaki ana semptomlar nefes darlığı, göğüs ağrısı, öksürük şeklindeydi. Demografik bilgiler ve hastaların başvuru anındaki klinik özellikleri Tablo 1'de sunulmuştur.

683 pulmoner BT anjiyografi incelemesinin %6,4'ünde (44/683) PTE pozitif, %93,6'sında (446/683) PTE negatifti. PTE saptanmayan pulmoner BT anjiyografi incelemelerinin %65'inde (291/446) hastaların semp-

Tablo 1 Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Yaş (ortalama\pmSD)	46 \pm 14,7
Cinsiyet, n (%)	
K	382 (56)
E	301 (44)
Semptomlar, n (%)	
Göğüs ağrısı	355 (52)
Nefes darlığı	280 (41)
Öksürük	27 (4)
Diğer	21 (3)
D-Dimer \uparrow, n (%)	620 (96)

tom ve şikayetlerini açıklayabilir alternatif tanılar tespit edildi. En sık alternatif tanılar sırasıyla konsolidasyon, plevral efüzyon, amfizem ve bronşektaziydi. Pulmoner BT anjiyografi ile alternatif tanı saptanan 291 hastanın %72'sinde bu alternatif tanılar akciğer grafisinde izlendi. Hastaların ancak %6'sında alternatif tanılar tedavi ile sonuçlandı. Hastaların BT anjiyografi ve akciğer grafilerinde saptanan bulgular Tablo 2'de sunulmuştur.

Akciğer grafisinde saptanmayan ancak pulmoner BT anjiyografide izlenebilen bulgular sırasıyla perikardiyal efüzyon, sağ atriumda trombüs, pulmoner hipertansiyon şeklindeydi.

Hastaların %20'sinde (89/446) negatif PTE ile birlikte mediastende, parankimde, plevrada ve kemiklerde hiçbir bulgu saptanmadı. %15'inde (67/446) saptanan bulgular semptomlarla ilişkisiz insidental bulguları. Pulmoner BT anjiyografide saptanan insidental bulgular Tablo 3'de sunulmuştur.

Tartışma

Son yıllarda gelişen BT teknolojiyle birlikte PTE tanısında pulmoner BT anjiyografi primer görüntüleme yöntemi olarak sıklıkla kullanılmaktadır. Ventilasyon/

perfüzyon sintigrafisi, pulmoner anjiyografi gibi referans standart yöntemlerle karşılaştırıldığında BT anjiyografinin hızı ve yaygınlığı yanı sıra PTE tanısında yüksek tanısal doğruluk gibi avantajları bilinmektedir (4). Ancak son yıllarda tekniğin giderek artan sayıda kullanımı sağlık giderlerinin artması, hastaların radyasyona maruziyeti ve kontrast maddeye bağlı yan etkiler gibi sorunları da beraberinde getirmektedir. Literatürde pulmoner BT anjiyografinin verimini yani PTE için pozitiflik oranını ve bu oranı etkileyen faktörleri analiz eden çeşitli çalışmalar yer almaktadır (5,6). Venkatesh ve ark. tarafından yapılan çalışmada dokuz yıllık periyotta PTE şüphesi için BT anjiyografi kullanımında sürekli artış, buna karşın tanısal verimde azalma gösterilmiştir (7). Araştırmacılar aynı zamanda tetkik için karar veren klinisyenin tecrübesini de değerlendirmişler ve BT anjiyografi kullanım sıklığı ve tanısal verimlilik üzerine etkisini vurgulamışlardır. Pulmoner BT anjiyografinin tanısal verimliliği için belirlenmiş kabul edilebilir bir alt sınır olmamakla birlikte PTE pozitiflik oranı %10' un altındaysa bir tanısal test olmaktan çok tarama testi gibi kullanıldığı yönünde endişeler bildirilmiştir (8-10).

Çalışmamızda pulmoner BT anjiyografilerin %6,4'ünde PTE pozitifliği. Bu oran literatürde %6-25 olarak rapor edilmiştir (7,10-12). Van ES ve ark. akademik bir

Tablo 2 BT anjiyografi incelemesinde saptanan PTE dışındaki bulguların sıklığı

Alternatif Tanılar (n=291)	n	Yüzde (%)
İnfiltrasyon-konsolidasyon	92	31,6
Atelektazi	75	25,7
Amfizem	38	13
Bronşektazi	32	10,9
Plevral efüzyon	28	9,6
Perikardiyal efüzyon, hiatal herni, kot fraktürü	26	8,9

BT:Bilgisayarlı Tomografi, PTE:Pulmoner Tromboemboli

Tablo 3 BT anjiyografide saptanan insidental bulgular

İnsidental bulgular (n=67)	n	Yüzde (%)
Pulmoner nodül	36	54
Mediastinal-hiler LAP	21	31
Tiroid nodülü	10	15

BT:Bilgisayarlı Tomografi, PTE:Pulmoner Tromboemboli

merkezde gerçekleştirdikleri çalışmada bu oranı %19 olarak bildirmişlerdir (13). Başka bir çalışmada ise PTE pozitiflik oranı %13,6 olarak bildirilmiş ve araştırmacılar bu düşük oranı pulmoner BT anjiografinin non-selektif kullanımına bağlamışlardır (14). Klinik olasılık skorlarının kullanılmasıyla bu oranın yükseldiğini gösteren çalışmalar vardır (10,15). Richardson ve ark.'ın 7367 BT anjiyografi ile yaptıkları retrospektif çalışmada bu skorların kullanımıyla PTE pozitiflik oranı %38 artmıştır (15). Bizim çalışmamızda PTE pozitiflik oranı literatürde belirtilen aralıkta yer almasına rağmen göreceli olarak bazı çalışmalardan düşüktü. Bu durum klinik olasılık testlerinin merkezimizde yaygın olarak kullanılmaması ile açıklanabilir. Ayrıca ülkemizde giderek artan defansif yaklaşıma bağlı özellikle acil servislerde radyoloji kullanımının artması da bir diğer etken olabilir. Ancak klinisyen arasındaki farkları, acil servis yoğunluğunu ve hastaya ait komorbidite gibi birden fazla etkeni değerlendiren ileriye dönük çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu çalışmada PTE negatif grupta semptom ve klinik bulguları açıklayacak radyolojik bulgular da araştırıldı ve pulmoner BT anjiyografide %65 oranında alternatif tanı saptandı. Yapılan çalışmalarda bu oran %25-66,7 olarak rapor edilmiştir (8,16,17). Van Es ve ark.'ın 203 hastayla yaptığı prospektif çalışmada alternatif tanı oranı %43 olarak bulunmuştur (13). Araştırmacılar BT anjiografinin alternatif tanı saptamak için değil yüksek olasılıklı grupta PTE tanısını doğrulamak ya da dışlamak için kullanılmasını önermişlerdir. Bizim çalışmamızda bu oran belirgin şekilde daha yüksekti. Ancak bu çalışmadan farklı olarak mediasten ve parenkime ait bulgularla birlikte kemiğe ait patolojiler, semptom ve şikayetleri açıklıyorsa bizim çalışmamızda alternatif bulgu olarak kabul edildi. Yine bahsedilen çalışmada küçük infiltrasyon alanları saptanan hastalarda klinik tablo detaylı bir şekilde yeniden değerlendirilmiş ve bir kısmı alternatif bulgu olarak kabul edilmemişti. Sonuçlar arasındaki farklılık çalışmaların kurgusuyla açıklanabilir.

Çalışmamızda PTE negatif grupta en sık rastlanılan radyoloji bazındaki alternatif tanı konsolidasyonda ve bunu sırasıyla atelektazi, amfizem takip etmekteydi. Alternatif tanıların dağılımı literatürle uyumlu oldu (8,16). Alternatif tanıların büyük bir kısmı pulmoner BT anjiyografi öncesinde klinik ve akciğer grafisi ile tanı konulabilen bulgulardı. Bununla birlikte çalışmamızda PTE negatifliğinin yanı sıra hiçbir patolojik bulguya rastlanmayan hastalar vardı. Sharma ve ark. da çalışmamıza benzer şekilde %16,7 oranında BT anjiyografide hiçbir patolojik bulguya rastlamamışlardı (8). Bu da ileri bir görüntüleme yöntemine karar vermeden önce akciğer grafisine yeterli önemin verilmesi gerektiğini

düşündürmektedir.

Pulmoner BT anjiografinin PTE açısından düşük riskli hastalarda bile yaygın kullanımı bu hastalarda insidental bulguların saptanma oranını arttırmıştır (14). İnsidental bulgular retrospektif çalışmalarda %15-30 oranında rapor edilmiştir (9,18). Çalışmamızda da literatürle benzer oranlarda insidental bulgu saptandı. İnsidental bulgular nadiren klinik öneme sahiptir ve düşük riskli pulmoner nodüllerin bile gereksiz takibine yol açmaktadır. İnsidental bulguların takip sonuçları araştırılarak ancak %8,6'sının maligniteye dönüştüğü ortaya koyulmuştur (14). İnsidental bulgular pulmoner BT anjiografinin aşırı kullanımının yol açtığı bir diğer sorundur. Ancak bu çalışmanın kapsamında insidental bulguların takibi ve sonuçları değerlendirilememiştir.

Çalışmamızın kısıtlamaları ise şöyle sıralanabilir. İlk olarak çalışmamızın retrospektif kurgusu sebebiyle klinik bilgi ve semptomlar hastane kayıt sisteminden elde edilenlerle sınırlı kalmıştır. Kayıtlardaki eksiklik nedeniyle hastaların klinik olasılık skorlarının hesaplanması mümkün olmamıştır. İkincisi, pulmoner BT anjiyografi kararını etkileyen hekim tecrübesi, istem saati, acil servis yoğunluğu gibi değişkenleri değerlendirme imkânı olmamıştır. İleriye dönük olarak planlanmış yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Bir diğer kısıtlılık raporlarda şüpheli dolun defekti şeklinde belirtilen PTE pozitiflik oranını etkileyebilecek hastalardır. Bu hastaların BT anjiyografi incelemeleri yeniden değerlendirilememiştir. Ancak geniş bir çalışma grubunda hem tüm hastaların akciğer grafilerine ulaşılabilmesi hem de radyolojik görüntülerin deneyimli iki radyolog tarafından yeniden gözden geçirilmesi çalışmamızın güçlü yönünü oluşturmaktadır.

Sonuç

Sonuç olarak PTE şüphesinde pulmoner BT anjiyografi pratikte çok sık uygulanmasına rağmen vakaların çok azında PTE pozitifdir. Bununla birlikte alternatif tanıları çok daha sık rastlanmaktadır ki bunların çoğuna akciğer grafisi ile tanı koymak mümkündür. Klinik olasılık skorlarının yaygın olarak kullanımı ve BT anjiyografi gibi ileri tetkiklere karar vermeden önce akciğer grafisine gereken önemin verilmesi radyasyon maruziyeti, kontrast madde nefropatisi ve maliyet gibi sorunları azaltacaktır.

Kaynaklar

1. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. N Engl J Med. 2006;354(22):2317-27.
2. Niemann T, Zbinden I, Roser HW, Bremerich J, Remy-Jardin M, Bongartz G. Computed tomography for pulmonary embolism:

- assessment of a 1-year cohort and estimated cancer risk associated with diagnostic irradiation. *Acta Radiol.* 2013;54(7):778-84.
3. Mitchell AM, Jones AE, Tumlin JA, Kline JA. Prospective study of the incidence of contrast-induced nephropathy among patients evaluated for pulmonary embolism by contrast-enhanced computed tomography. *Acad Emerg Med.* 2012;19(6):618-25.
 4. Stein PD, Woodard PK, Weg JG, Wakefield TW, Tapson VF, Sostman HD, et al. Diagnostic pathways in acute pulmonary embolism: recommendations of the PIOPED II investigators. *Am J Med.* 2006;119(12):1048-55.
 5. Kindermann DR, McCarthy ML, Ding R, Frohna WJ, Hansen J, Maloy K, et al. Emergency department variation in utilization and diagnostic yield of advanced radiography in diagnosis of pulmonary embolus. *J Emerg Med.* 2014;46(6):791-9.
 6. Chen YA, Gray BG, Bandiera G, MacKinnon D, Deva DP. Variation in the utilization and positivity rates of CT pulmonary angiography among emergency physicians at a tertiary academic emergency department. *Emerg Radiol.* 2015;22(3):221-9.
 7. Venkatesh AK, Agha L, Abaluck J, Rothenberg C, Kabrhel C, Raja AS. Trends and variation in the utilization and diagnostic yield of chest imaging for medicare patients with suspected pulmonary embolism in the emergency department. *AJR Am J Roentgenol.* 2018;210(3):572-7.
 8. Sharma S, Lucas CD. Increasing use of CTPA for the investigation of suspected pulmonary embolism. *Postgrad Med.* 2017;129(2):193-7.
 9. Costa AF, Basseri H, Sheikh A, Stiell I, Dennie C. The yield of CT pulmonary angiograms to exclude acute pulmonary embolism. *Emerg Radiol.* 2014;21(2):133-41.
 10. Costantino MM, Randall G, Gosselin M, Brandt M, Spinning K, Vegas CD. CT angiography in the evaluation of acute pulmonary embolus. *AJR Am J Roentgenol.* 2008;191(2):471-4.
 11. Shahriar Z, Stephan R, Shweta M, Arun S, Mathew T, Brijal P, et al. Could the number of CT angiograms be reduced in emergency department patients suspected of pulmonary embolism? *World J Emerg Med.* 2012;3(3):172-6.
 12. Mountain D, Keijzers G, Chu K, Joseph A, Read C, Blecher G, et al. RESPECT-ED: Rates of pulmonary emboli (PE) and sub-segmental PE with modern computed tomographic pulmonary angiograms in emergency departments: a multi-center observational study finds significant yield variation, uncorrelated with use or small PE rates. *PLoS ONE.* 2016;11(12): e0166483.
 13. Van Es J, Douma RA, Schreuder SM, Middeldorp S, Kamp-huisen PW, Gerdes VEA, et al. Clinical impact of findings supporting an alternative diagnosis on CT pulmonary angiography in patients with suspected pulmonary embolism. *Chest.* 2013;144(6):1893-9.
 14. Anjum O, Bleeker H, Ohle R. Computed tomography for suspected pulmonary embolism results in a large number of non-significant incidental findings and follow-up investigations. *Emerg Radiol.* 2019;26:29-35.
 15. Richardson S, Cohen S, Khan S, Zhang M, Qiu G, Oppenheim MI, et al. Higher imaging yield when clinical decision support is used. *J Am Coll Radiol.* 2020;17(4):496-503.
 16. Ozakin E, Kaya FB, Acar N, Cevik AA. An analysis of patients that underwent computed tomography pulmonary angiography with the prediagnosis of pulmonary embolism in the emergency department. *ScientificWorldJournal.* 2014;2014:470358.
 17. Ferreira EV, Gazzana MB, Sarmiento MB, Guazzelli PA, Hoffmeister MC, Guerra VA, et al. Alternative diagnoses based on CT angiography of the chest in patients with suspected pulmonary thromboembolism. *J Bras Pneumol.* 2016;42(1):35-41.
 18. Hall W, Truitt S, Scheunemann L. The prevalence of clinically relevant incidental findings on chest computed tomographic angiograms ordered to diagnose pulmonary embolism. *Arch Intern Med.* 2009;169(21):1961-5.

ARE THE FACTORS AFFECTING MORTALITY IN ELDERLY POLYTRAUMA PATIENTS DIFFERENT FROM THOSE AFFECTING YOUNGER PATIENTS?

YAŞLI POLİTRAVMA HASTALARINDA MORTALİTEYİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER GENÇ HASTALARDAN FARKLI MIDIR?

Buket Altun ÖZDEMİR¹, Güzelali ÖZDEMİR², Niyazi Erdem YAŞAR², Olgun BİNGÖL², Hakan ATAŞ¹, Bülent ÇOMÇALI¹

¹Ankara City Hospital, General Surgery Clinic, Cankaya, Ankara, Turkey

²Ankara City Hospital, Orthopaedics and Traumatology Clinic, Cankaya, Ankara, Turkey

Cite this article as: Ozdemir BA, Ozdemir G, Yasar NE, Bingol O, Atas H, Comcali B. Are the Factors Affecting Mortality in Elderly Polytrauma Patients Different from Those Affecting Younger Patients?. Med J SDU 2020; 27(4): 511-517.

Öz

Amaç

Bu çalışmanın amacı, genç ve yaşlı politravma hastaları arasındaki mortalite farklılıklarını değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada Ocak 2014-Aralık 2018 tarihleri arasında hastanemizde tedavi edilen politravma hastalarının tümü retrospektif olarak incelendi. 65 yaşından küçük hastalar Grup I (n = 60), 65 yaş ve üstü hastalar Grup II (n = 60) olarak sınıflandırıldı. Yaş, cinsiyet, yaralanma mekanizması, yaralanma süresi, yaralanma ciddiyeti skoru (YCS), klinik öncesi hemodinami, hastaneye yatış, operatif tedavi, entübasyon oranı, yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) tedavi ve 1 yıllık mortalite analiz edildi. Nötrofil-lenfosit oranı, monosit-lenfosit oranı ve sistemik inflamasyon yanıt indeksi hesaplandı.

Bulgular

Grup I'de yaş ortalaması $36,6 \pm 13,0$ (18-64), Grup II'de $73,5 \pm 7,4$ (56-91) idi. Gruplar arasında mortalite oranları arasında fark yoktu. Yaşlı politravma hastaları genellikle yaz aylarında kadın, daha düşük YCS,

daha yüksek kan basıncı ve düşük enerjili yaralanma tipinde olma eğilimindedir. Grup I ve Grup II'de mortalite ve YCS skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir pozitif korelasyon bulundu. Nötrofil-lenfosit oranı, monosit-lenfosit oranı ve sistemik inflamasyon yanıt indeksi skorları açısından yaşlı ve genç politravma hastaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Sonuç

Yaşlı politravma hastaları ile genç hastalar arasında çeşitli farklılıklar vardır. Yaşlı hasta grubundaki mortalitenin birçok sistem yaralanmasından etkilendiği bulunmuştur. Bununla birlikte, bu çalışma genç ve yaşlı politravma hastaları arasında mortalite oranlarında hiçbir farklılık göstermemektedir.

Anahtar Kelimeler: Yaşlı, mortalite, politravma

Abstract

Objective

The purpose of this study was to evaluate the differences in mortality between young and elderly polytrauma patients.

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

Müracaat tarihi/Application Date: 26.06.2020 • Kabul tarihi/Accepted Date: 16.07.2020

ORCID IDs of the authors: B.A.O. 0000-0002-1043-8108; G.O. 0000-0003-4279-0955;

N.E.Y. 0000-0002-6740-6422; O.B. 0000-0003-1720-1709; H.A. 0000-0003-4144-417X;

B.C. 0000-0002-2111-1477

Materials and Methods

In the present study, all consecutive polytrauma patients treated at our hospital between January 2014 and December 2018 were reviewed retrospectively. Patients younger than 65 years old were classified as Group I (n = 60), and patients aged 65 years and older were classified as Group II (n = 60). Age, gender, mechanism of injury, time of injury, injury severity score (ISS), preclinical hemodynamics, hospitalization, operative treatment, intubation rate, intensive care unit (ICU) treatment, and 1-year mortality were analyzed. The neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), monocyte-to-lymphocyte ratio (MLR), and systemic inflammation response index (SIRI) were calculated.

Results

The mean age was 36.6 ± 13.0 (18–64) years in Group I and 73.5 ± 7.4 (56–91) years in Group II. There was no difference in mortality rates between

groups. Elderly polytrauma patients tend to be female, and lower ISS and higher blood pressure, as well as low-energy injury types, typically in the summer. A statistically significant positive correlation was found between mortality and ISS scores in both Group I and Group II. There was no statistically significant difference found between elderly and younger polytrauma patients in terms of NLR, MLR, and SIRI scores.

Conclusion

There are several differences between elderly polytrauma patients and their younger counterparts. It was found that mortality in the elderly patient group was affected by many system injuries. However, the current study presents no differences in mortality rates between young and elderly polytrauma patients.

Keywords: Elderly, mortality, polytrauma

Introduction

Polytrauma has always been considered a challenge for surgeons because of difficulties that may be encountered during decision making, the high complication rates, and the high mortality rates (1).

Traffic accidents are considered to be the most common cause of polytrauma. In younger patients, polytrauma is mostly seen after high-energy injuries. However, in the elderly minor falls (<2m, <3m) are a more common cause of polytrauma. Although injury mechanisms are different, they are an important cause of morbidity and mortality in both age groups (2).

The mortality of elderly polytrauma patients is known to be higher than that of younger polytrauma patients (3–5). However, relatively few studies have examined the factors that predict mortality in elderly polytrauma patients. The majority of these studies have found only standard predictors, such as demographic factors, injury characteristics, pre-existing medical conditions, and physiological state on admission to hospital (3,6–9).

In the treatment of polytraumatized patients, however, it is important to identify those who have a high risk of mortality. Recently, some parameters, originating from routine complete blood count (CBC), have been identified. Among these hematology parameters, neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), monocyte-to-lymphocyte ratio (MLR), and systemic inflammation response index (SIRI) are frequently preferred parameters. However, there is no consensus regarding hematological parameters in the literature about the

injured patients (10).

We hypothesized that, the factors affecting mortality in elderly polytrauma patients are different from younger patients. The purpose of this study, therefore, was to evaluate the differences in mortality between young and elderly polytrauma patients.

Materials and Methods

In the present study, all consecutive patients with polytrauma treated at Ankara Numune Training and Research Hospital between January 2014 and December 2018 were reviewed retrospectively. After Institutional Review Board approval (E-18-2454) we searched the hospital database for patients who had a history of polytrauma.

Patients with polytrauma were included in the study. Patients with incomplete data and those who presented with no signs of life or who died in the emergency department after presentation were excluded from the study.

Polytrauma was defined as an injury severity score (ISS) of 16 or higher. The patients were divided into two groups according to their ages. Patients younger than 65 years old were classified as Group I (n = 60), and patients aged 65 years and older were classified as Group II (n = 60).

Age, gender, mechanism of injury, time of injury, ISS, hemodynamics at the presentation, hospitalization, operative treatment, intubation rate, intensive care

unit (ICU) treatment, and 1-year mortality were analyzed. Parameters originated from routine CBC on arrival; neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), and monocyte-to-lymphocyte ratio (MLR) were calculated as ratios of lymphocyte, monocyte, and neutrophil counts. The systemic inflammation response index (SIRI) was calculated according to the following formula: SIRI = monocyte x neutrophil/lymphocyte. Normal ranges for lymphocyte, monocyte, and neutrophil were 0.9–5.2 x10⁹/L, 0.0–1.0 x10⁹/L, and 1.9–8.0 x10⁹/L respectively.

Statistical Analysis

Statistical analyses were performed using SPSS software, version 22. The variables were investigated using the Kolmogorov-Smirnov analytical method to determine whether they were normally distributed. Descriptive analyses were presented using mean and standard deviations for normally distributed variables, medians for non-normally distributed data, and frequency tables for ordinal variables. The Mann-Whitney U test was used to compare parametric non-normally distributed variables for between-group comparisons. The Chi-square test or Fisher's exact test was used to compare these proportions in different groups. The Spearman correlation coefficient was used to investigate the correlation between the ordinal data and the non-normally distributed variables. A p-value of less

than 0.05 was considered to indicate a statistically significant result.

Results

A total of 120 patients were included in the current study. According to their age, the patients were divided into 2 groups: Group I (n = 60, under 65 years of age) and Group II (n = 60, over 65 years of age). The mean age of the patients was 36.6 ± 13.0 (18–64) years in Group I and 73.5 ± 7.4 (65–91) years in Group II. The demographic and clinical variable results are summarized in Table 1. Younger polytrauma patients tended to be male, and this was statistically significantly different from the elderly polytrauma patients (p = 0.001). However, no statistically significant correlation was found between gender and mortality in Group II compared to the Group I (respectively: p = 0.238, p = 0.357).

A statistically significant weak positive correlation was found between mortality and ISS scores in the group I, and a statistically significant moderately positive correlation was found between mortality and ISS scores in the group II (respectively: p = 0.005, r = 0.36; p = 0.000, r = 0.59; see Table-1).

There was a statistically significant difference be-

Table 1 Demographic and clinical variables

	Group I (n=60)	Group II (n=60)	P value
Age (years)	36.6 ± 13 (18-64)	73.5 ± 7.4 (56-91)	0.000*
Gender Male/Female	54 (90%) / 6 (10%)	38 (63.3%) / 22 (36.7%)	0.001*
Time of the injury:			
Season (Winter)	33 (55%)	12 (20%)	0.000*
Season (Summer)	5 (8.3%)	18 (30%)	0.003*
Injury Severity Scale Median (IQR)	32 (21)	24.5 (16)	0.002*
Exitus	7 (11.7%)	10 (16.7%)	0.432
Systolic blood pressure (mm/Hg)	110 (29.5)	120 (26.25)	0.015*
Mechanism of the injury:			
Low Energy /High Energy	0 / 60 (100%)	15 (25%) / 45 (75%)	0.000*
Intubation status	17 (28.3%)	15 (25%)	0.680
Operation status	32 (53.3%)	8 (13.3%)	0.000*
Transfusion status	15 (25%)	10 (16.7%)	0.261
Intensive Care Unit (Day)	0.00 (4)	0.00 (26.25)	0.028*
Length of stay (Day)	6 (9.75)	1 (11.25)	0.000*

*p<0.05: statically significant different

tween the groups in terms of time of injury. When the time of injury variable for Group I patients was evaluated, it was seen that injuries in this group occurred mostly in the winter season. However, the injuries in Group II were found to be statistically significantly in the summer season. (Table-1).

In the comparison between the groups, a statistically significant difference was observed in the Group I for chest and abdominal injuries. (Table-2). In our study, chest, external injury showed a statistically significant positive correlation with mortality in the Group I. In the elderly group, face, head, neck, chest, abdomen

Table 2 Inter-group Injury Severity Score Comparison

	Group I Median (min-max)	Group II Median (min-max)	P value
Face	0 (0-9)	0 (0-16)	0.137
Head-Neck	9 (0-25)	9 (0-25)	0.369
Thorax	9 (0-25)	4 (0-36)	0.000*
Abdomen	4 (0-25)	1 (0-16)	0.001*
External	0 (0-16)	0 (0-9)	0.288
Extremity	9 (0-25)	9 (0-25)	0.658

*p<0.05: statically significant different

Table 3 Relationship between Injury Severity Score and mortality

		Face	Head-Neck	Thorax	Abdomen	External	Extremity
Mortality	Group I	r=-0.097 p=0.461	r=0.042 p=0.749	r=0.301* p=0.019	r=0.070 p=0.597	r=0.587* p=0.000	r=0.146 p=0.267
	Group II	r=0.318* p=0.013	r=0.296* p=0.021	r=0.260* p=0.045	r=0.309* p=0.016	r=0.058 p=0.661	r=0.291* p=0.024

*p<0.05: statically significant different

Table 4 The parameters which were originated from routine complete blood count

	Group I (n=60)	Group II (n=60)	P
Hemoglobin level (g/dl)	14.4 (2.18)	12.6 (2.97)	0.000*
Hematocyte level (%)	41.9 (5.73)	38.7 (6.50)	0.001*
Neutrophil level (10 ³ /µl)	9 (7.85)	7.2 (5.88)	0.041*
Lymphocyte level (10 ³ /µl)	3.6 (3.45)	2.7 (1.90)	0.002*
Monocyte level (10 ³ /µl)	0.85 (0.58)	0.7 (0.5)	0.077
Neutrophyl Lymphocyte Ratio	2.28 (3.34)	2.95 (3.30)	0.342
Monocyte Lymphocyte Ratio	0.21 (0.25)	0.28 (0.31)	0.104
Systemic Inflammation Response Index	2.15 (3.21)	2.47 (3.22)	0.826

*p<0.05: statically significant different

and extremity injuries showed a statistically significant positive correlation with mortality. (Table-3).

Mean hemoglobin, hematocrit, neutrophil, and lymphocyte values were statistically significantly lower in Group 2 than in Group 1 (respectively; $p=0.000$, $p=0.001$, $p=0.041$, $p=0.002$). However, there were no statistically significant differences in mean monocyte, NLR, MLR, and SIRI values between groups I and II (respectively; $p=0.077$, $p=0.342$, $p=0.104$, $p=0.826$). The parameters which originated from routine complete blood count, were summarized in Table-4. (Table-4).

Discussion

The current study presents no differences in mortality rates between young and elderly polytrauma patients. In this study found that elderly polytrauma patients had lower ISS, lower hemoglobin level, and higher systolic blood pressure than their younger counterparts.

Population age is increasing globally, though trauma in older patients is becoming a major health issue worldwide (8). Researchers suggest that polytrauma in the elderly is increasing (11,12). However, the affecting mortality of elderly polytrauma patients were not well understood (8). Relatively few studies have examined the factors that predict mortality in elderly polytrauma patients. The majority of them have found standard predictors; such as demographic factors, injury characteristics, pre-existing medical conditions, and physiological state on admission to hospital (3,6–9). There is no clear agreement on the relative impact of these diverse factors on mortality in elderly polytrauma patients (8).

In contrast to younger counterparts elderly polytrauma patients have higher mortality rates (3,13,14). The meta-analysis studies demonstrated that, patients older than 74 years experiencing traumatic injuries were at a higher risk of mortality than the younger geriatric group (7,8). Contrary to the literature, in the present study there was no statistically significant difference between younger and elderly polytrauma patients regarding mortality rates ($p=0.432$). We believe that this situation is closely related to the occurrence of low energy trauma in the elderly causing to polytrauma unlike younger patients. Not all polytraumas in the elderly occur with high energy mechanisms. Also, in another study model that will be done by excluding low energy injuries, these results may be change.

The studies that investigated the impact of gender on mortality in older trauma patients found that; male sex

was correlated with significantly higher mortality rate than female sex (8,15). In the present study younger polytrauma patients tended to be male, and this was statistically significantly different from the elderly ($p=0.001$). However, no statistically significant correlation was found between gender and mortality in the elderly and young groups (respectively; $p=0.238$, $p=0.357$).

Some studies reported that the mortality correlates closely with ISS in elderly polytrauma patients (6–8,14). On the other hand, some investigators suggested that ISS did not predict survival (13). In the present study the mean ISS value of the younger polytrauma patients was statistically significantly higher than the elderly ($p=0.002$). Although ISS was higher in younger patients than in elderly patients, the correlation of ISS with mortality rate was more prominent in elderly patients. In addition, some of the polytrauma in elderly patients was seen to be caused by low energy trauma, unlike younger polytrauma patients.

Some authors reported differences in mortality of elderly polytrauma patients for different injury patterns. Upper limb injuries showed reduced mortality risk than lower limb injuries in elderly polytrauma patients (16). The leading cause of the mortality was considered as severe brain injuries in younger and elderly polytrauma patients (4). Extremity injuries showed reduced mortality risk compared to head injuries in elderly polytrauma patients (17). In the present study; face, head-neck, chest, abdomen and extremity injuries in the elderly group showed a statistically significant positive correlation with mortality. It was found that mortality in the elderly patient group was affected by many systems. However, when this situation was evaluated for the young patient population it was found that chest and external injury were especially prominent in mortality.

Lower hemoglobin level was correlated with mortality of elderly polytrauma patients (13). At the present study mean hemoglobin and hematocrit values were statistically significantly lower in elderly polytrauma patients than their younger counterparts (respectively; $p=0.000$, $p=0.001$).

Elderly polytrauma patients initially presented a higher rate of hemodynamic instability (3). Low systolic blood pressure on presentation has been defined as a significant risk factor for mortality in elderly trauma patients (7–9). In the present study, mean systolic blood pressure was statistically significantly higher in elderly polytrauma patients than their younger counterparts ($p=0.015$). This could be due to the higher incidence

of hypertension in the elderly population (18). However, in our study, we could not access these data, and this is a limitation of our study

Elderly patients had to be ventilated longer (3). However, in the present study there was no statistically significant difference in intubation status between elderly and younger polytrauma patients ($p=0.680$).

The time of the injury is another issue, which has not been completely discussed in the literature. There was a statistically significant difference between the groups in terms of time of the injury. Polytrauma was seen mostly in winter season in young patients. However, it was seen mostly in the summer season in elderly patients. According to literature review, this has not been mentioned before.

NLR and MLR are novel indicators of baseline inflammatory response. Several authors were found NLR as an independent predictor of mortality in critically ill ICU patients, after emergency abdominal surgery in the elderly, after major cardiac and vascular surgery (19–24). In the present study, there were no statistically significant differences in mean NLR and MLR values between elderly and younger polytrauma patients (respectively; $p=0.041$, $p=0.077$).

Recently, SIRI has been determined to be a reliable prognostic factor in a variety of cancers (25–28). SIRI was considered to be better than MLR and NLR in terms of predictive accuracy in patients with pancreatic cancer and clear cell renal cell cancer (25,26). In the present study, there was no statistically significant difference between mean SIRI value in the elderly and younger polytrauma patients ($p=0.826$).

The limitation of this study was the use of data obtained from retrospective screening, lack of comorbidities, and that it was conducted in a single center. In addition, comparing the study with patients of different age ranges causes limitations in evaluating the results. The strength of the study is that hematological data of elderly and younger polytrauma patients were compared for the first time in the literature.

Conclusion

Elderly polytrauma patients are not just older adults, and there are several differences between them and their younger counterparts. This study showed that elderly polytrauma patients tend to be female, with lower ISS, higher blood pressure, low energy injuries which occur in the summer season.

In the present study; face, head-neck, chest, abdomen and extremity injuries in the elderly group showed a statistically significant positive correlation with mortality. It was found that mortality in the elderly patient group was affected by many system injuries.

However, the current study presents no differences in mortality rates between young and elderly polytrauma patients. Also, there is no statistically significant difference was found between elderly and younger polytrauma patients in terms of NLR, MLR and SIRI scores.

The existing differences in the treatment of elderly polytrauma patients need to be considered during decision making.

References

- Braun BJ, Holstein J, Fritz T, Veith NT, Herath S, Mörsdorf P, et al. Polytrauma in the elderly: a review. *EFORT open Rev.* 2016;1(5):146–51.
- de Vries R, Reininga IHF, Pieske O, Lefering R, El Moumni M, Wendt K. Injury mechanisms, patterns and outcomes of older polytrauma patients—An analysis of the Dutch Trauma Registry. *PLoS One.* 2018;13(1):e0190587.
- Aldrian S, Nau T, Koenig F, Vecsei V. Geriatric polytrauma. *Wien Klin Wochenschr.* 2005 Feb;117(4):145–9.
- van der Sluis CK, Klasen HJ, Eisma WH, ten Duis HJ. Major trauma in young and old: what is the difference? *J Trauma.* 1996 Jan;40(1):78–82.
- Giannoudis P V, Harwood PJ, Court-Brown C, Pape HC. Severe and multiple trauma in older patients; incidence and mortality. *Injury.* 2009 Apr;40(4):362–7.
- Tornetta P 3rd, Mostafavi H, Riina J, Turen C, Reimer B, Levine R, et al. Morbidity and mortality in elderly trauma patients. *J Trauma.* 1999 Apr;46(4):702–6.
- Hashmi A, Ibrahim-Zada I, Rhee P, Aziz H, Fain MJ, Friese RS, et al. Predictors of mortality in geriatric trauma patients: a systematic review and meta-analysis. *J Trauma Acute Care Surg.* 2014 Mar;76(3):894–901.
- Sammy I, Lecky F, Sutton A, Leaviss J, O’Cathain A. Factors affecting mortality in older trauma patients-A systematic review and meta-analysis. *Injury.* 2016 Jun;47(6):1170–83.
- Zietlow SP, Capizzi PJ, Bannon MP, Farnell MB. Multisystem geriatric trauma. *J Trauma.* 1994 Dec;37(6):985–8.
- Djordjevic D, Rondovic G, Surbatovic M, Stanojevic I, Udovicic I, Andjelic T, et al. Ratio , Platelet-to-Lymphocyte Ratio , and Mean Platelet Volume- to-Platelet Count Ratio as Biomarkers in Critically Ill and Injured Patients : Which Ratio to Choose to Predict Outcome and Nature of Bacteremia ? 2018;2018.
- Demetriades D, Murray J, Sinz B, Myles D, Chan L, Sathya-ragiswaran L, et al. Epidemiology of major trauma and trauma deaths in Los Angeles County. *J Am Coll Surg.* 1998 Oct;187(4):373–83.
- Champion HR, Copes WS, Buyer D, Flanagan ME, Bain L, Sacco WJ. Major trauma in geriatric patients. *Am J Public Health.* 1989 Sep;79(9):1278–82.
- Horst HM, Obeid FN, Sorensen VJ, Bivins BA. Factors influencing survival of elderly trauma patients. *Crit Care Med.* 1986 Aug;14(8):681–4.
- Rupprecht H, Heppner HJ, Wohlfart K, Turkoglu A. The geriatric polytrauma: Risk profile and prognostic factors. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2017 Mar;23(2):156–62.

15. Bouamra O, Wrotchford A, Hollis S, Vail A, Woodford M, Lecky F. A new approach to outcome prediction in trauma: A comparison with the TRISS model. *J Trauma*. 2006 Sep;61(3):701–10.
16. Aitken LM, Burmeister E, Lang J, Chaboyer W, Richmond TS. Characteristics and outcomes of injured older adults after hospital admission. *J Am Geriatr Soc*. 2010 Mar;58(3):442–9.
17. Richmond TS, Kauder D, Strumpf N, Meredith T. Characteristics and outcomes of serious traumatic injury in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2002 Feb;50(2):215–22.
18. Lionakis N, Mendrinou D, Sanidas E, Favatas G, Georgopoulou M. Hypertension in the elderly. *World J Cardiol*. 2012 May;4(5):135–47.
19. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy*. 2001;102(1):5–14.
20. Vaughan-Shaw PG, Rees JRE, King AT. Neutrophil lymphocyte ratio in outcome prediction after emergency abdominal surgery in the elderly. *Int J Surg*. 2012;10(3):157–62.
21. Tan TP, Arekapudi A, Metha J, Prasad A, Venkatraghavan L. Neutrophil-lymphocyte ratio as predictor of mortality and morbidity in cardiovascular surgery: a systematic review. *ANZ J Surg*. 2015 Jun;85(6):414–9.
22. Templeton AJ, McNamara MG, Šeruga B, Vera-Badillo FE, Aneja P, Ocaña A, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2014 Jun;106(6):dju124.
23. Paramanathan A, Saxena A, Morris DL. A systematic review and meta-analysis on the impact of pre-operative neutrophil lymphocyte ratio on long term outcomes after curative intent resection of solid tumours. *Surg Oncol*. 2014 Mar;23(1):31–9.
24. Malietzis G, Giacometti M, Kennedy RH, Athanasiou T, Aziz O, Jenkins JT. The emerging role of neutrophil to lymphocyte ratio in determining colorectal cancer treatment outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2014 Nov;21(12):3938–46.
25. Qi Q, Zhuang L, Shen Y, Geng Y, Yu S, Chen H, et al. A novel systemic inflammation response index (SIRI) for predicting the survival of patients with pancreatic cancer after chemotherapy. *Cancer*. 2016 Jul;122(14):2158–67.
26. Chen Z, Wang K, Lu H, Xue D, Fan M, Zhuang Q, et al. Systemic inflammation response index predicts prognosis in patients with clear cell renal cell carcinoma: a propensity score-matched analysis. *Cancer Manag Res*. 2019;11:909–19.
27. Xu L, Yu S, Zhuang L, Wang P, Shen Y, Lin J, et al. Systemic inflammation response index (SIRI) predicts prognosis in hepatocellular carcinoma patients. *Oncotarget*. 2017 May;8(21):34954–60.
28. Li S, Xu H, Wang W, Gao H, Li H, Zhang S, et al. The systemic inflammation response index predicts survival and recurrence in patients with resectable pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer Manag Res*. 2019;11:3327.

ISPARTA İLİNDE ADLİ GERİATRİK ÖLÜMLER: 2010 - 2018 VERİLERİ

FORENSIC GERIATRIC DEATHS IN ISPARTA PROVINCE: DATA FOR 2010 - 2018

Abdulkadir YILDIZ¹, Erdinç ÇAYLI², Özgür Rıza KAYGUSUZ³, Gülsüm Hülya KARA¹

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

²Adli Tıp Kurumu Isparta Adli Tıp Şube Müdürlüğü, Isparta, Türkiye

³Adli Tıp Kurumu Kahramanmaraş Adli Tıp Şube Müdürlüğü, Kahramanmaraş, Türkiye

Cite this article as: Yıldız A, Çaylı E, Kaygusuz ÖR, Kara GH. Isparta İlinde Adli Geriatrik Ölümler: 2010 - 2018 Verileri. Med J SDU 2020; 27(4): 519-526.

Öz

Amaç

Isparta'da postmortem inceleme yapılan 65 yaş ve üzeri adli geriatrik ölümlerin ölüm orijini, nedeni ve mekanizmalarını belirleyerek geriatrik ölüm olgularında adli otopsinin önemi ile yaşlı nüfusun sağlık ve sosyal sorunlarına dikkat çekmek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalında 01.01.2010 – 31.12.2018 tarihleri arasında adli ölü muayene ve otopsi yapılan 65 yaş ve üzeri 265 olgunun otopsi tutanakları retrospektif incelenerek istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular

Adli ölü muayenesi ve otopsi uygulanmış toplam 1172 olgudan %22,6'sının 65 yaş ve üzeri kişilerden oluştuğu saptandı. Yaş ortalaması 76,71±7,33 olarak saptanan olguların %68,7'si erkekti. Olguların %41,1'inin erken yaşlılık (65-74 yaş), %42,3'ünün orta yaşlılık döneminde (75-84 yaş) olduğu belirlendi. %27,5'inin doğal orijinli, %72,5'inin ise zorlamalı ölümler olduğu, doğal orijinli ölüm nedenleri arasında ilk sırayı %65,8 ile kardiyovasküler hastalıkların aldığı, zorlamalı ölümlerin %88'inin kaza, %6,8'inin intihar, %3,1'inin cinayet, %2,1'inin hayvan saldırısı orijinli olduğu tes-

pit edildi. Olguların %22,6'sında ölü bulunma öyküsü olduğu belirlendi.

Sonuç

Yaşlıların ölüm orijinlerinin, nedenlerinin ve mekanizmalarının belirlenmesi, önüne geçilmesi mümkün olan nedenlere yönelik sosyal ve sağlık tedbirlerinin alınmasını sağlayabilir. Kazalara bağlı ölüm oranlarının yüksekliği dikkate alındığında yaşlılıkla birlikte ölümle sonuçlanan kazaların engellenmesi için trafikte ve evde özel önlemler alınması gerekmektedir. Yine sosyal izolasyonun önüne geçilmesi ile intihara bağlı ve bakım eksikliği sonucu meydana gelebilecek doğal ölümlerin önüne geçilmesi de mümkün olabilecektir.

Anahtar Kelimeler: Otopsi, yaşlılık, yaşlı ölümleri, adli tıp

Abstract

Objective

It was aimed to draw attention to the importance of forensic autopsy and the health and social problems of the elderly population by determining the origin, cause and mechanism of death of forensic geriatric deaths aged 65 years and over which performed post-mortem examination in Isparta.

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: kadiryildiz05@yahoo.com

Müracaat tarihi/Application Date: 10.10.2019 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 29.12.2019

ORCID IDs of the authors: A.Y. 0000-0002-4247-8462; E.Ç. 0000-0002-8646-736X;

Ö.R.K. 0000-0003-3168-8293; G.H.K. 0000-0003-0854-8591

Material and Methods

The autopsy records of 265 cases aged 65 and over who underwent post-mortem external examination and autopsy between 01.01.2010 - 31.12.2018 in the Forensic Medicine Department of Süleyman Demirel University Faculty of Medicine were examined retrospectively.

Results

It was found that 22.6% of 1172 cases who underwent post-mortem external examination and autopsy were 65 years and older. The mean age of the cases was 76.71 ± 7.33 years and 68.7% of them were male. It was determined that 41.1% of the cases were young old (65-74 years), 42.3% were middle old (75-84 years). Origin of death was determined as natural in 27.5% and unnatural in 72.5% of the cases. It was found that among the natural causes of death, cardiovascular diseases were on the first rank with 65.8%

and the unnatural origin of death 88% were accidents, 6.8% were suicide, 3.1% were homicide, 2.1% were animal attacks. It was determined that 22.6% of the cases had a history of found dead.

Conclusion

Identifying the origins, causes and mechanisms of elderly deaths can help in determining social and health policies to preventable causes of death. Considering the high mortality rates due to accidents at geriatric age group, special precautions should be taken for them in traffic and at home in order to prevent accidents resulting with death due to loss of movement, balance and attention. By preventing social isolation, it will be possible to prevent suicides and also natural deaths that may occur as a result of lack of care.

Keywords: Autopsy, elderly, geriatric deaths, forensic medicine

Giriş

Kişinin fiziksel ve zihinsel açıdan, bağımsızlıktan bağımlılığa geçtiği, organizmanın molekül, hücre, doku, organ ve sistemler düzeyinde zamanla meydana gelen geriye dönüşü olmayan yapısal ve fonksiyonel değişikliklerin tümü yaşlılık olarak tanımlanır (1). Yaşlılık ile ilgili ortak kullanılan tanımlar olmasına rağmen, bir insanın yaşlı kabul edildiği yaş sınırı hakkında genel bir fikir birliği bulunmamaktadır. Dünya Sağlık Örgütü ve birçok gelişmiş ülke yaşlılık dönemini 65 yaş ve üzeri olarak kabul ederken, Birleşmiş Milletler yaşlılık ile ilgili çalışmalarında genellikle 60 ve üzeri yaş grubunu temel almaktadır (2, 3). Gerontolojistler kronolojik olarak yaşlılığı 65-74 yaş arası genç yaşlı, 75-84 yaş arasını orta yaşlı ve 85 yaş üzerini ileri yaşlı (ihtiyarlık) dönemleri olarak sınıflandırmışlardır (4).

Birleşmiş Milletlerin dünya nüfusu yaşlanma raporunda 2017 yılında dünya genelindeki yaşlı nüfusunun 1980 yılına göre iki kattan fazla artarak 962 milyon üzerine ulaştığı, 2050 yılında beklenen yaşlı nüfusun ise yeniden ikiye katlanarak 2,1 milyar seviyesine ulaşacağına beklendiği belirtilmiştir (3). Yaşam beklentisindeki artışın sonucu olarak nörolojik ve motor fonksiyonlardaki kayıplar gibi patofizyolojik değişiklikler mortalite ve morbiditede artışa neden olabilir (5). 2015 yılı verilerine göre tüm dünyada kardiyovasküler hastalıklar yaşlı insanlar arasında en büyük ölüm oranını oluşturmaktadır. Kardiyovasküler hastalıkları kronik obstrüktif akciğer hastalığı, alt solunum yolu enfeksiyonları, Alzheimer hastalığı (diğer demanslar

dahil), diabetes mellitus, böbrek hastalıkları ve kanserler izlemektedir (3).

Hızla artan yaşlı nüfusu beraberinde mediko-legal problemlerin artışına da neden olmaktadır. Yaşlanma ile birlikte ortaya çıkan ve dengeyi sağlayan sistemleri etkileyen motor fonksiyonlarda ve dikkatte kayıplar kazalara bağlı ölüm olgularını arttırabilmektedir (6). Yine yaşlılık ile birlikte görülen majör depresyon, fiziksel hastalık, ağrı, sevdikleri insanların kaybı, sosyal izolasyon, gelir ve statü kaybı gibi nedenlerle 65 yaş ve üstü intihar oranlarında da artış görülmektedir (7, 8).

Tüm dünyada yaşlı ölümlerinde medikal otopsi oranları özellikle yakınlarının izin vermemesi nedeniyle oldukça düşüktür (9). Ülkemizde de medikal otopsi oranlarının düşüklüğü dikkate alındığında ölümle ilgili verilere ulaşmakta adli otopsiler önem kazanmaktadır.

Adli ölü muayenesi ve otopsi ani, beklenmedik, şüpheli ve doğal olmayan tüm adli ölümlerde uygulanmaktadır. Bu açıdan yaşlı ölümlerinde adli otopsilerde saptanan ölüm nedenleri ve ölüme yol açan faktörler geriatric yaş grubunda mortalite ve morbidite ile mütadele açısından yarar sağlayabilir (5).

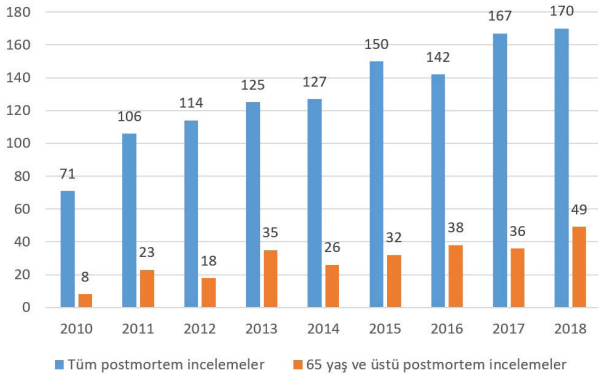
Bu çalışmayla Isparta'da 65 yaş ve üstü yaşlılarda adli ölü muayenesi ve otopsilerde belirlenen bulgular ışığında adli geriatric ölümlerin ölüm orijini, nedeni ve mekanizmalarını belirleyerek adli otopsinin önemine ve yaşlı nüfusun sağlık ve sosyal sorunlarına dikkat çekmek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

1 Ocak 2010 – 31.12.2018 tarihleri arasında Isparta ilinde uygulanan 1172 adli ölü muayene ve otopsi raporlarından 65 yaş ve üzeri 265 olgunun raporları yaş, cinsiyet, ölüm orijini, nedeni, mekanizması, olay yeri ve zamanı açısından retrospektif incelenmiştir. Verilerin analizinde "SPSS for Windows 17.0" paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı özellikler, sürekli değişkenler ortalama \pm standard sapma, kesikli değişkenler sayı ve yüzde olarak verilmiştir. Grup karşılaştırmalarında ise ki-kare testi kullanılmıştır. Çalışmamıza Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığından etik kurul onayı alınmıştır.

Bulgular

01.01.2010 – 31.12.2018 tarihleri arasında 9 yıllık süreçte Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı tarafından adli ölü muayenesi ve otopsi uygulanmış toplam 1172 olgudan %22,6'sının (n=265) 65 yaş üzeri kişilerden oluştuğu saptandı. Adli nitelikli ölüm nedeniyle postmortem inceleme yapılan 265 yaşlı kişinin %44,5'inde ölüm sebebinin adli ölü muayenesi ile belirlenebildiği, %55,5'inde ise otopsi işlemi yapıldığı görülmüştür.



Yıllara göre yapılan postmortem incelemeler içerisinde; 2010 yılında toplam 71 olgunun %11,2'si (8 olgu), 2011 yılında toplam 106 olgunun %21,6'sı (23 olgu), 2012 yılında toplam 114 olgunun %15,7'si (18 olgu), 2013 yılında toplam 125 olgunun %28'i (35 olgu), 2014 yılında toplam 127 olgunun %20,4'ü (26 olgu), 2015 yılında toplam 150 olgunun %21,3'ü (32 olgu), 2016 yılında toplam 142 olgunun %26,7'si (38 olgu), 2017 yılında toplam 167 olgunun %21,5'i (36 olgu), 2018 yılında toplam 170 olgunun %28,8'inin (49 olgu) 65 yaş ve üzeri yaşlı grubunda olduğu belirlenmiştir. Yıllara göre değerlendirildiğinde en az 2010 yılında en fazla 2018 yılında yaşlı grubunda postmortem inceleme yapıldığı görülmekle birlikte oransal bakımdan istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Şekil 1).

Yaş dağılımı 65 – 97 yaş aralığında, yaş ortalaması $76,71 \pm 7,33$ olarak saptanan olguların %68,7'si erkek, %31,3'ü kadındı. Olgular yaş grupları ve cinsiyetlerine göre incelendiğinde %41,1'inin erken yaşlılık döneminde (65 – 74 yaş grubu), %42,3'ünün orta yaşlılık döneminde (75 – 84 yaş grubu), %16,6'sının ileri yaşlılık döneminde (85 yaş üzeri yaş grubu) olduğu ve her üç yaş grubunda da erkek olgu sayısının kadın olgu sayısından fazla olduğu tespit edilmiş ancak yaş gruplarına göre cinsiyet dağılımında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0,05$) (Tablo 1).

Şekil 1

Postmortem incelemelerin yıllara göre dağılımı.

Tablo 1

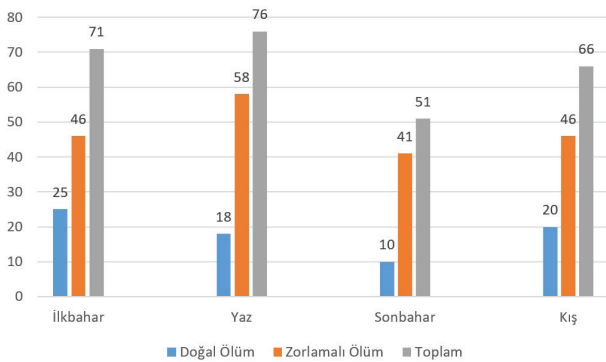
Olguların yaş ve cinsiyete göre dağılımı

	Erkek*		Kadın*		Toplam*	
	n	%	n	%	n	%
65 – 74 yaş	77	42,3	32	38,6	109	41,1
75 – 84 yaş	81	44,5	31	37,3	112	42,3
≥ 85 yaş	24	13,2	20	24,1	44	16,6
Toplam**	182	68,7	83	31,3	265	100

* Sütun yüzdeleri verilmiştir.

** Satır yüzdeleri verilmiştir.

Ölümlere yol açan olayların mevsimsel dağılımı ile ilgili veriler incelendiğinde; cinayet orijinli 1 olgunun olay zamanı belirlenememiştir. Kalan 264 olgu arasında doğal orijinli ölümler ve zorlamalı ölümlerin mevsimsel dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (Şekil 2). Ancak kaza şekli ile mevsimsel dağılım açısından bakıldığında trafik kazalarına bağlı ölümlerin %65,6 gibi bir oranla ilkbahar ve yaz aylarında, kazaya bağlı zehirlenmelere bağlı ölümlerin %70 gibi bir oranla sonbahar ve kış aylarında gerçekleştiği görüldü. Olay yeri ile mevsim arasındaki ilişki incelendiğinde ise taşıt yolu ve açık alanda gerçekleşen ölümlerin %58,7'sinin sonbahar ve kış mevsimlerinde meydana geldiği görülmüştür.



Şekil 2

Postmortem incelemelerin orijinlere ve mevsimlere göre dağılımı.

Postmortem incelemeler sonucunda yaşlı ölümlerinin %27,5'inin doğal nedenli ölümler olduğu, %72,5'inin ise kaza (%63,8), intihar (%4,9), cinayet (%2,3), hayvan saldırısı (%1,5) gibi doğal olmayan travmatik nedenli ölümler olduğu saptanmıştır. Yaş gruplarına göre ölüm orijinleri incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0,05$) (Tablo 2). Doğal ölüm nedenleri %56,2 ile en fazla 65-74 yaş grubunda saptanmışken doğal olmayan ölüm nedenleri %46,9 ile en çok 75-84 yaş grubunda saptanmıştır.

Doğal orijinli 73 ölümün nedenleri incelendiğinde ilk sırayı %65,8 ile kardiyovasküler hastalıkların, ikinci ve üçüncü sırayı ise serebrovasküler ve pulmoner hastalıkların aldığı görülmüştür. Üç olguda otopsi bulguları ile ölümün zorlamalı ölüm olmadığını belirlediği ancak ölüm mekanizmasının belirlenemediği anlaşılmıştır (Tablo 3). Ölüm nedenleri ayrıntılı incelendiğinde kardiyovasküler hastalıklar arasında tek başına koroner arter hastalıkları %27,1, koroner arter hastalığı ve kalp yetmezliği %50, tek başına kalp yetmezliği %8,3, aort rüptürü %8,3, myokardit %2,1, kalp rüptürü sonrası kalp tamponadı %4,2, pulmoner hastalıklar arasında; akciğer enfeksiyonu %50, kronik obstrüktif

akciğer hastalığı %50, serebrovasküler hastalıklar arasında; patolojik beyin kanamaları %89, Alzheimer hastalığına bağlı komplikasyonlar %11 olarak saptanmıştır. Kanser nedenli ölüm saptanan 4 olgunun 2'sinin beyin, 1'inin akciğer kanseri olduğu, 1'inde primeri belirlenemeyen metastatik çoklu organ tutulumu gösteren kanser olduğu tespit edilmiştir. Gastrointestinal hastalık nedeni tek ölüm olgusunun siroza bağlı karaciğer yetmezliği olduğu görülmüştür.

192 zorlamalı ölümün kendi içerisindeki dağılımı %88 kaza, %6,8 intihar, %3,1 cinayet, %2,1 intihar orijinli olarak saptandı. Kaza orijinli 169 ölüm arasında %55,0 ile trafik kazaları ilk sırada yer alırken trafik kazasında ölenlerin %41,9'u araç içi trafik kazası, %34,4'ü yaya iken araç çarpması, %15,1'i motosiklet kazası, %8,6'sı traktör kazası sonucu ölmüştür. Kaza orijinli ölümlerde trafik kazalarından sonra %27,8 ile düşmelerin ikinci sırada, %11,8 ile zehirlenmelerin üçüncü sırada, yanma, iş kazası, ev kazası gibi diğer kazaların ise % 5,3 ile dördüncü sırada yer aldığı, kaza orijinli ölümlerin nedenleri ve cinsiyete göre dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığı ($p>0,05$) görülmüştür. İntihar orijinli 13 ölüm arasında %69,2 ile asının ilk sırada, %23,1 ile zehirlenmelerin ikinci sırada yer aldığı, cinayet orijinli 6 ölüm arasında %50 ile künt travmanın ilk sırada, %33,3 ile bağla boğmanın ikinci sırada yer aldığı saptanmıştır (Tablo 4). Kaza orijinli zehirlenmelere bağlı ölen 20 olgunun 16'sinin karbonmonoksit, 2'sinin etil alkol, 1'inin organofosfat ve 1'inin mantar intoksikasyonu nedeniyle, intihar orijinli zehirlenmelere bağlı ölen 3 olgunun 2'sinin koroziv madde, 1'inin ise yüksek miktarda ilaç alımı nedeniyle öldüğü saptandı.

Olayın gerçekleştiği yerlere göre incelendiğinde %47,9 ile olay yerinin en fazla taşıt yolu, sokak, arazi, inşaat, bahçe gibi açık alanlar olduğu, bunu sırasıyla %43,4 ile evin izlediği görülmüştür. Doğal ölümlerin %57,5'inde, intiharların %84,6'sında olay yerinin ev, kazaların ise %63,9'unda olay yerinin açık alan olması dikkat çekicidir (Tablo 5). Ölümün gerçekleştiği yerlerin ise %62,6 ile hastane, %37,4 ile olay yeri olduğu saptanmıştır. Doğal orijinli ölümlerin %45,2'sinin, kaza orijinli ölümlerin %74,6'sının, intihar orijinli ölümlerin %23,1'inin, cinayet orijinli ölümlerin %33,3'ünün hastanede tedavi sırasında öldüğü belirlenmiştir.

Olguların %22,6'sında ölü bulunma öyküsü bulunduğu, ölü bulunan 60 olgunun %75'inin evde ölü bulunduğu, %33,3'ünün otopsi bulgularına ve soruşturma evrakına göre ölümünün üzerinden 1 günden fazla süre geçtikten sonra bulunduğu, %48,3'ünün doğal orijinli ölüm olduğu, %33,3'ünün kaza, %11,7'sinin intihar, %1,1'inin cinayet orijinli ölümler olduğu saptanmıştır.

Tablo 2 Olguların yaş gruplarına ve ölüm orijinlerine göre dağılımı

	Doğal Ölüm*		Doğal Olmayan Ölüm*	
	n	%	n	%
65 – 74 yaş	41	56,2	68	35,4
75 – 84 yaş	22	30,1	90	46,9
≥85 yaş	10	13,7	34	17,7
Toplam**	73	27,5	192	72,5

* Sütun yüzdeleri verilmiştir.

** Satır yüzdeleri verilmiştir.

Tablo 3 Doğal orijinli ölümlerin ölüm nedeni ve cinsiyete göre dağılımı

	Erkek*		Kadın*		Toplam*	
	n	%	n	%	n	%
Kardiyovasküler sistem hastalıkları	36	49,3	12	16,4	48	65,8
Serebrovasküler sistem hastalıkları	6	8,2	3	4,1	9	12,3
Gastrointestinal sistem hastalıkları	-	0	1	1,4	1	1,4
Solunum sistemi hastalıkları	6	8,2	2	2,7	8	11,0
Kanserler	4	5,5	-	0	4	5,5
Belirlenememiş	2	2,7	1	1,4	3	4,1
Toplam**	54	74	19	26	73	100

* Sütun yüzdeleri verilmiştir.

** Satır yüzdeleri verilmiştir.

Tablo 4 Zorlamalı ölümlerin ölüm nedeni ve cinsiyete göre dağılımı

		Erkek*		Kadın*		Toplam*	
		n	%	n	%	n	%
Kaza	Trafik kazası	68	59,6	25	45,5	93	55,0
	Düşme	30	26,3	17	30,9	47	27,8
	Zehirlenme	10	8,8	10	18,2	20	11,8
	Diğer	6	5,3	3	5,5	9	5,3
	Toplam**	114	67,5	55	32,5	169	100
İntihar	Ası	7	87,5	2	40	9	69,2
	Yüksekten Atlama	1	12,5	-	0	1	7,7
	Zehirlenme	-	-	3	60	3	23,1
	Toplam**	8	61,5	5	38,5	13	100
Cinayet	Bağla boğma	-	0	2	66,7	2	33,3
	Ateşli Silah	1	33,3	-	0	1	16,7
	Künt travma	2	66,7	1	33,3	3	50,0
	Toplam**	3	50	3	50	6	100
Hayvan Saldırısı	Toplam**	3	75	1	25	4	100

* Sütun yüzdeleri verilmiştir.

** Satır yüzdeleri verilmiştir.

Tablo 5 Olguların orijinlere göre olay yerlerinin dağılımı

	Doğal*		Kazalar*		İntihar*		Cinayet*		Hayvan Saldırısı*		Toplam*	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Ev	42	57,5	59	34,9	11	84,6	1	16,7	2	50	115	43,4
Açık alan	11	15,1	108	63,9	1	7,7	5	83,3	2	50	127	47,9
Cezaevi	12	16,4	-	0	-	0	-	0	-	0	12	4,5
Diğer	8	11,0	2	1,2	1	7,7	-	0	-	0	11	4,2
Toplam**	73	27,5	169	63,8	13	4,9	6	2,3	4	1,5	265	100

* Sütun yüzdeleri verilmiştir.

** Satır yüzdeleri verilmiştir.

Tartışma

Ülkemizde adli yaşlı ölümlerinde postmortem incelemeler ile ilgili yapılan çalışmalar incelendiğinde 65 yaş ve üzeri yaşlıların toplam incelemelere oranları; Ankara'da 2004-2006 yılları arasında yapılan bir çalışmada %12,40, İzmir'de 2004-2007 yılları arasında yapılan bir çalışmada %15,4, Denizli'de 2005-2009 yılları arasında yapılan bir çalışmada %18,95, Sivas'ta 2006-2009 yılları arasında yapılan bir çalışmada %20,2, Ankara'da 2007-2011 yılları arasında yapılan bir çalışmada %18,8, Erzurum'da 2010-2015 yılları arasında yapılan bir çalışmada %24,5 bulunmuştur (5, 10-14). Bizim çalışmamızda 65 yaş ve üzeri yaşlılara yapılan postmortem incelemelerin oranı %22,6 olarak saptandı. Yurt dışında yaşlı ölümlerine bağlı yapılan postmortem inceleme oranları çalışmamız ve ülkemizde yapılan diğer çalışmalara benzer şekilde Danimarka'da 1996-2005 yılları arasında yapılan bir çalışmada %24,31, Hindistan'da 2008-2012 yılları arasında yapılan bir çalışmada %18,9, Japonya'da 1994-1998 yılları arasında yapılan bir çalışmada %18,73, Amerika'da 1993-2002 yılları arasında yapılan bir çalışmada %18 olarak bildirilmiştir (15-18). Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) verilerine ve nüfus projeksiyonlarına göre 2018 yılında Türkiye nüfusunun yaklaşık 82 milyon olduğu, toplam nüfusun %8,7'sinin 65 yaş ve üzeri kişilerden oluştuğu, 2023 yılında toplam nüfusun 87 milyona yaklaşacağı ve %10,2'sinin 65 yaş ve üzeri kişilerden oluşacağı belirtilmektedir (19). Bu durum dikkate alındığında bu artışın yaşlı otopsi sayıları ve oranlarını da etkilemesi kaçınılmaz olacaktır.

Çalışmamızda postmortem incelemeleri yapılan yaşlı olguların yaş ortalaması 76,7 olarak tespit edilmiş olup ülkemizde çeşitli illerde yapılan farklı çalışmalarda 72,3 ile 74,8 yaş aralıklarında saptanan yaş or-

talamaları ile benzerlik gösterdiği belirlenmiştir (5, 6, 10-12, 14, 20). Çalışmamızda erkek olguların oranı %68,7 olarak saptanmıştır. Adli nitelikli yaşlı ölümlerini inceleyen çalışmalarda erkek olgu oranının %57 ile %81 arasında değiştiği ve kadın olgulardan fazla olduğu görülmektedir (5, 6, 10-17, 20). Bu durum erkeklerin kadınlara oranla toplum içerisinde daha fazla yer almaları, daha fazla riskli davranışlarda bulunmaları ve adli nitelikli olaylara daha fazla karışmaları ile açıklanabilir.

Olguları yaşlılık dönemlerine göre incelediğimizde; %41,1'inin erken yaşlılık döneminde, %42,3'ünün orta yaşlılık döneminde, %16,6'sının ileri yaşlılık döneminde olduğu saptandı. Yaş gruplarına göre ölüm orijinleri incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuş, doğal ölüm nedenleri %56,2 ile en fazla genç yaşlılık döneminde saptanmışken doğal olmayan ölüm nedenleri %46,9 ile en çok orta yaşlılık döneminde saptanmıştır. Çalışmamızın bu bulgusunun dışsal etkenlerle ölümlerin TÜİK verilerinde en fazla orta yaşlılık döneminde görülüyor olması ile uyumlu olduğu görüldü. Ancak doğal ölümlerin de en fazla orta yaşlılık döneminde görülüyor olması ile uyumlu olmadığı saptandı (21). Doğal ölümler ile ilgili bu farkın çalışmamızın adli nitelikli ölümleri kapsamından kaynaklandığı düşünüldü. Doğal olmayan ölümlerin 75-84 yaş grubunda 65-74 yaş grubuna göre daha fazla görülmesi ilerleyen yaşla birlikte ortaya çıkan motor fonksiyonlarda kayıplar, duyu organlarında fonksiyon kaybı, dikkatte azalma gibi nedenlerle kazalara bağlı ölüm olaylarındaki artışla ilgili olabileceği düşünüldü.

Adli nitelikli yaşlı ölümleri ile ilgili yapılan çalışmalarda zorlamalı ölüm oranları %46,5 ile %77,4 arasında, doğal ölüm oranları ise %19 ile %54,4 arasında

bildirilmiştir (5, 6, 10-12, 14, 20, 22). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak olguların %27,5'inin doğal orijinli ölüm, %72,5'inin zorlamalı ölüm olduğu saptandı. Amerika'da 1985-2004 yıllarını kapsayan bir çalışmada ise saptanan doğal ölüm oranı %70,5 gibi bir oranla zorlamalı ölümlerden fazla bulunmuştur (23). Bu farkın yaşlılarda meydana gelen ölüm olgusunun şüpheli olarak algılanmasının düşük olması ve adli biliririm yapılmadan defin izni verilmesi ile doğal ölümün düşük oranlarda saptandığı çalışmaların yapıldığı yerlerde medikal otopsi oranlarının düşük olmasından kaynaklanabileceği değerlendirildi.

Çalışmamızda doğal orijinli ölümler arasında ilk sırayı %65,8 ile kardiyovasküler hastalıkların, ikinci ve üçüncü sırayı ise serebrovasküler ve pulmoner hastalıkların aldığı görülmüştür. Literatürde de tüm dünyada yaşlı ölümleri arasında en sık kardiyovasküler hastalıklar görülmektedir (3, 6, 14, 18, 23). Birçok kaynakta enfeksiyöz ve maligniteler kardiyovasküler hastalıklardan sonra en sık görülen doğal ölümler olarak bildirilmiştir (3, 9, 18, 23). Ancak çalışmamızda ülkemizde yapılan birçok çalışmayla paralel olarak enfeksiyöz ve maligniteye bağlı ölüm oranları düşük görülmektedir (6, 11, 12, 14). Bunun nedeninin ülkemizde medikal otopsi oranlarının düşük olmasının yanında yaşlılarda kanser, sepsis ve ciddi enfeksiyöz hastalıklar bulunması durumunda hekimlerin bu olguları doğal ölüm kapsamında değerlendirerek otopsiye sevk etmeden defin izni vermeleri olduğu düşünüldü.

Zorlamalı ölümler arasında %88 ile en fazla kaza orijinli ölümler olduğu görüldü. Kaza orijinli 169 ölüm arasında %55,0 ile trafik kazaları ilk sırada, %27,8 ile düşmelerin ikinci sırada, %11,8 ile zehirlenmelerin üçüncü sırada, yanma, iş kazası, ev kazası gibi diğer kazaların ise % 5,3 ile dördüncü sırada yer aldığı saptandı. Trafik kazasında ölenlerin %41,9'u araç içi trafik kazası, %34,4'ü yaya iken araç çarpması, %15,1'i motosiklet kazası, %8,6'sı traktör kazası sonucu ölmüştür. Çalışmamızla uyumlu olarak ülkemizde adli geriatrik ölümler ile ilgili yapılan çalışmalarda zorlamalı ölümler arasında ilk sırayı %54,5 ile %82,9 arasında oranlarla kazaların aldığı bildirilmiş olup kazalar arasında trafik kazalarının en sık görülen kazalar olduğu belirtilmiştir (5, 6, 10-12, 14, 20). Yaşlanma ile birlikte motor ve duyu organlarında fonksiyon kayıpları, dikkat azalması gibi nedenlere bağlı olarak trafik kazaları ve düşme başta olmak üzere kazalara bağlı ölümler yaşlılar arasında yüksek oranda görülmektedir. Kaza orijinli ölüm olgularının %9,4'ünün karbonmonoksit intoksikasyonu nedeniyle öldüğü belirlenmiştir. Ankara'da yapılan iki çalışmada bu oran %21,7 ve %24,2 (5, 10), İzmir'de yapılan bir çalışmada %16 (11), Denizli'de yapılan bir çalışmada %7,1 (12), Erzurum'da

yapılan bir çalışmada %6,72 (14) olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda karbonmonoksit intoksikasyonu nedeniyle ölüm oranları Ankara ve İzmir'e göre düşük bulunmuş, Denizli ve Erzurum illeri ile yakın saptanmıştır. Bu farkların illerin nüfus yoğunlukları, iklim koşulları ve soba kullanma alışkanlıkları arasındaki farklardan kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Zorlamalı ölümler arasında kazalardan sonra %6,8 ile en sık intihar orijinli ölümlerin görüldüğü saptandı. İntihar yöntemi olarak %69,2 ile en çok asının kullanıldığı tespit edildi. Adana, Ankara ve İzmir gibi büyükşehirlerde adli geriatrik ölümler ile ilgili çalışmalarda zorlamalı ölümler arasında intihar oranlarının %21,6 ile %27,7 arasında değiştiği (5, 6, 10, 11), yöntem olarak asının %56,6 ile %62,2 arasında kullanıldığı (5, 6, 10), Denizli, Erzurum ve Van'da yapılan çalışmalarda zorlamalı ölümler arasında intihar oranlarının %9,3 ile %13,1 arasında değiştiği, yöntem olarak asının %37,1 ile %87,5 arasında kullanıldığı bildirilmiştir. Çalışmamızda intihar orijinli ölüm oranı Adana, Ankara ve İzmir illerine göre düşük, Denizli, Erzurum ve Van illerindeki oranlara yakın saptanmıştır. Bu farkın büyükşehirlerde nüfusun fazla olması, yaşlıların aileleri ile yaşama oranlarının daha düşük olması, sosyal izolasyonun daha fazla olması gibi nedenlere bağlı olabileceği değerlendirildi. İntihar yöntemi olarak asının literatürle uyumlu olarak en sık görülen yöntem olması ası vasitasına ulaşmanın kolay olmasına ve ölümle sonuçlanma olasılığının çok yüksek olmasına bağlı olduğu değerlendirildi.

Zorlamalı ölümler arasında %3,1 oranında cinayet orijinli ölüm saptanmıştır. Cinayet orijinli 6 ölüm arasında %50 ile künt travmanın ilk sırada, %33,3 ile bağla boğmanın ikinci sırada yer aldığı belirlenmiştir. Literatürde cinayet orijinli ölümlerin zorlamalı ölümlere oranı %10,7 ile %22,6 arasında belirtilmiş çalışmalar arasında sıralama değişmekle birlikte en sık görülen cinayet yöntemleri kesici delici alet, ateşli silah ile künt travmatik yaralanmalar olarak bildirilmiştir (5, 6, 10-12). Çalışmamızda zorlamalı ölüm olgularının %2,1'inin hayvan saldırıları sonucu meydana gelmesi, olgulardan %75'inin 75-84 yaş grubunda olduğunun saptanması, ileri yaşlı kişilerin motor fonksiyonlarındaki kayıplarla fiziksel kısıtlılık yaşamaları nedeniyle kendilerini bedenlen savunmalarında güçlük çektiklerini göstermektedir.

Adli geriatrik ölümlerle ilgili yapılan bazı çalışmalarda ölümlerin yaz mevsiminde daha fazla görüldüğü (11), bazı çalışmalarda ise ilkbahar mevsiminde daha fazla görüldüğü (13, 20) belirtilmişse de çalışmamızda doğal orijinli ölümler ve zorlamalı ölümler arasında mevsimsel dağılım açısından istatistiksel olarak anlamlı

fark saptanmamıştır. Ancak kaza şekli ile mevsimsel dağılım açısından bakıldığında trafik kazalarına bağlı ölümlerin %65,6 gibi bir oranla ilkbahar ve yaz aylarında, kaza orijinli zehirlenmelere bağlı ölümlerin %70 gibi bir oranla sonbahar, kış aylarında gerçekleştiği görüldü. Bu durumun ilkbahar ve yaz mevsiminde hava koşulları nedeniyle bireylerin sosyal yaşama daha çok katılarak dışarıya çıkabilmelerine, sonbahar ve kış mevsiminde daha çok evde zaman geçiriyor olmalarına bağlı olduğu düşünüldü.

Kronik mortalitesi ve morbiditesi yüksek hastalıkların yaşlılıkla birlikte sıklığının artması, yaşlıların aktif hayatlarının azalmasına, evlerine hapsolmuş bireyler haline gelmelerine sebep olmaktadır (11). İzmir ve Sivas'ta yaşlı ölümleri ile ilgili çalışmalarda olay yeri en sık ev olarak saptanmıştır (11, 13). Çalışmamızda doğal orijinli, kaza orijinli zehirlenmelere ve intiharlara bağlı ölümlerin olay yerlerinin en sık ev olarak saptanmasının yaşlıların hastalıklarına ve/veya artan sosyal izolasyona bağlı olduğu değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda tüm olguların %22,6'sında ölü bulunma öyküsü bulunduğu, ölü bulunan 60 olgunun %75'inin evde ölü bulunduğu, %33,3'ünün otopsi bulgularına ve soruşturma belgelerine göre ölümünün üzerinden 1 günden fazla süre geçtikten sonra bulunduğu, %48,3'ünün doğal orijinli ölüm olduğu, %33,3'ünün kaza, %11,7'sinin intihar, %1,1'inin cinayet orijinli ölümler olduğu saptanmıştır. Japonya'da 20 yıl arayla 5'er yıllık adli otopsi kayıtları incelenerek karşılaştırma yapılan bir çalışmada 1989-1993 yıllarını içeren otopsi serisinde cesedin ölümden 3 gün sonra bulunma oranları yalnız yaşayan yaşlılarda %14, aileleri ile yaşayan yaşlılarda %7 iken, 2009-2013 yıllarını içeren otopsi serisinde cesedin ölümden 3 gün sonra bulunma oranları yalnız yaşayan yaşlılarda %48, aileleri ile yaşayan yaşlılarda %19 bulunmuştur. Nomura ve arkadaşları çalışmanın sonucunda yaşlıları izole eden ve ölüm nedenlerini belirleme zorluğunu artıran üç faktörü aile üyeleriyle iletişimin azalması, komşularla veya toplumla iletişimin azalması ve çekirdek ailenin artan prevalansı olarak bildirmişlerdir (22).

Sonuç

Yaşlı ölüm olgularının postmortem incelemelerinde gerektiğinde otopsi de yapılarak sağlanan veriler ışığında yaşlıların ölüm orijinlerinin, nedenlerinin ve mekanizmalarının belirlenmesi, önüne geçilmesi mümkün olan nedenlere yönelik sosyal ve sağlık tedbirlerinin alınması sağlanabilir. Kazalara bağlı ölüm oranlarının yüksekliği dikkate alındığında yaşlılıkla birlikte ortaya çıkan, hareket, denge ve dikkat kaybına bağlı ölümle sonuçlanan kazaların engellenmesi için trafikte ve evde özel önlemler alınması gerekmektedir. Sosyal izolasyonun önüne geçilmesi ile intihara bağlı ve bakım eksikliği sonucu meydana gelebilecek doğal ölümlerin önüne geçilmesi de mümkün olabilecektir.

Kaynaklar

1. Koldaş ZL. Yaşlılık ve kardiyovasküler yaşlanma nedir? Turk Kardiyol Dern Ars. 2017;45(5):1-4.
2. WHO. Proposed working definition of an older person in Africa for the MDS Project [Internet]. 2002 [cited 13 September 2019]. Available from: <https://www.who.int/healthinfo/survey/ageing-defnolder/en/>.
3. UN. 2017 United Nations World Population Ageing Report [Internet]. 2017 [cited 13 September 2019]. Available from: https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WPA2017_Report.pdf.
4. Beğer T, Yavuzer H. Yaşlılık ve yaşlılık epidemiyolojisi. Klinik gelişim. 2012;25(3):1-3.
5. Akar T, Karapirli M, Akçan R, Demirel B, Akduman B, Dursun AZ, et al. Elderly deaths in Ankara, Turkey. Archives of gerontology and geriatrics. 2014;59(2):398-402.
6. Hilal A, Akçan R, Eren A, Turhan A, Arslan M. Forensic geriatric deaths in Adana, Turkey. Archives of gerontology and geriatrics. 2010;50(3):e9-e12.
7. Shah A, De T. Suicide and the elderly. International Journal of Psychiatry in Clinical Practice. 1998;2(1):3-17.
8. Aslan M, Hocaoglu Ç. Yaslılarda İntihar Davranisi/Suicidal Behavior in Elderly. Psikiyatride Guncel Yaklaşımlar. 2014;6(3):294.
9. Leibovitz A, Blumenfeld O, Baumoehl Y, Segal R, Habet B. Postmortem examinations in patients of a geriatric hospital. Aging Clinical and Experimental Research. 2001;13(5):406-9.
10. Cantürk N, Cantürk G, Özdeş T, Dağalp R. Ankara'da 2004-2006 yılları arasında otopsi yapılan yaşlı ölümleri. Turkish Journal of Geriatrics. 2009;12(4):165-70.
11. Kaya A, Şenol E, Bilgin UE, Koçak A, Aktaş EÖ, Ertürk S, et al. İzmir'de yapılan yaşlı otopsi serileri: 2004-2007. Turkish Journal of Geriatrics/Türk Geriatri Dergisi. 2012;15(1):12-8.
12. Kurtuluş A, Acar K, Boz B, Cenger CD. 2005-2009 Yıllarında Denizli'de Meydana Gelen Adli Yaşlı Ölümünün Değerlendirilmesi. Adli Tıp Bülteni. 2010;15(2):59-63.
13. Beyaztaş Y, Bütün C, Özer E, Çelik M. Sivas'ta adli otopsi uygulanan yaşlı ölümlerinin değerlendirilmesi. Turkish Journal of Geriatrics. 2013;16(4):434-8.
14. Timur O, Tasar PT, Ulusoy MG, Irez A, Yildirim F, Binici DN, et al. Autopsies in the elderly: Erzurum study. Journal of forensic and legal medicine. 2017;52:143-7.
15. Larsen ST, Lynnerup N. Medico-legal autopsies in Denmark. Dan Med Bull. 2011;58(3):A4247.
16. Kumar S, Verma A. A study of elderly unnatural deaths in medico-legal autopsies at Lucknow locality. Medicine, Science and the Law. 2014;54(3):127-31.
17. Zhu B-L, Oritani S, Ishida K, Quan L, Sakoda S, Fujita MQ, et al. Child and elderly victims in forensic autopsy during a recent 5 year period in the southern half of Osaka city and surrounding areas. Forensic science international. 2000;113(1-3):215-8.
18. Shokrani B, Fidelia-Lambert MN. Geriatric autopsy findings in the last 10 years: an Urban Teaching Hospital experience. Journal of the National Medical Association. 2005;97(3):390.
19. TÜİK. Senaryolara göre seçilmiş yaş grupları nüfusları, 2018, 2023, 2040, 2060, 2080 [Internet]. [cited 06 October 2019]. Available from: http://www.tuik.gov.tr/PreTablo.do?alt_id=1027
20. Hekimoğlu Y, Kartal E, Etili Y, Gümüş O, Demir U, Aşıröz M. 2010-2014 yılları arasında Van ilinde otopsi yapılmış 65 yaş üstü ölümlerin retrospektif olarak incelenmesi.
21. TÜİK. Yaş grubu ve cinsiyete göre seçilmiş ölüm nedenlerinin dağılımı, 2009-2018 [Internet]. [cited 06 October 2019]. Available from: http://www.tuik.gov.tr/PreTablo.do?alt_id=1083.
22. Nomura M, McLean S, Miyamori D, Kakiuchi Y, Ikegaya H. Isolation and unnatural death of elderly people in the aging Japanese society. Science & Justice. 2016;56(2):80-3.
23. Collins KA, Presnell SE. Elder homicide: A 20-year study. The American journal of forensic medicine and pathology. 2006;27(2):183-7.

BAŞPARMAK AMPUTASYONLARINDA REPLANTASYON SONUÇLARININ VE REPLANTE EDİLEMİYEN OLGULARDA REKONSTRÜKSİYON SEÇENEKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

EVALUATION OF REPLANTATION RESULTS IN THUMB AMPUTATIONS AND RECONSTRUCTION OPTIONS IN NON-REPLANTABLE CASES

Fuat USLUSOY¹, Selman Hakkı ALTUNTAŞ¹, Dudu Dilek YAVUZ¹, Murat BİLGİN¹, Mustafa Asım AYDIN¹

¹Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Ana Bilim Dalı.

Cite this article as: Uslusoy F, Altuntaş SH, Yavuz DD, Bilgin M, Aydın MA. Evaluation Of Replantation Results In Thumb Amputations And Reconstruction Options In Non-Replantable Cases. Med J SDU 2020; 27(4): 527-533.

Öz

Amaç

Başparmak elin fonksiyonel kapasitesinin yaklaşık %50'sini içermesi nedeniyle diğer parmaklara kıyasla başparmağın konjenital veya kazanılmış yokluğunda elin pinç ve opozisyon gibi önemli fonksiyonları yerine getiremediği için ciddi bir fonksiyon kaybı oluşur. Başparmak rekonstrüksiyonunda tedavi algoritmaları seviyelere göre farklılaşmakta olup, bununla ilgili olarak kliniğimizde uygulanan rekonstrüksiyon seçeneklerinin irdelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Kliniğimizde 2010-2020 yılları arasında kazanılmış başparmak defekti olan 50 hasta retrospektif olarak incelendi. Hastalar demografik özellikleri, yaralanma şekli, yaralanma seviyesi, rekonstrüksiyon şekli ve komorbid hastalıklar yönünden değerlendirildi. Elde edilen bulgular tablo haline getirilerek analiz edildi.

Bulgular

Hastaların ortalama yaşı 43,372(82-4) idi. Erkek-kadın oranı 3,54(39-11) idi. Vakaların 49 tanesi(%98) kazanılmış(travmatik), 1 tanesi(%2) maligniteye bağlı

defekt olarak görüldü. Hastaların başparmak amputasyonları, 35'inde Zone1(Distal 1/3), 8'inde Zone 2(Orta 1/3), 7'sinde Zone 3(Proksimal 1/3) seviyesinden idi.

Sonuç

Başparmaktaki defektin anatomik ve klinik sınıflaması göz önünde bulundurulduğunda merkezimizde yapılan rekonstrüksiyonlar literatür ile genel olarak paralellik göstermekte olup komplikasyon oranları benzer görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Başparmak, Amputasyon, Replantasyon, Rekonstrüksiyon

Abstract

Objective

Because of the thumb contains approximately 50% of the functional capacity of the hand, in the congenital or acquired absence of the thumb compared to the other fingers, a serious loss of function is experienced because the important functions such as pinch and positioning of the hand cannot be performed. Treatment algorithms in thumb reconstruction vary accor-

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

Müracaat tarihi/Application Date: 20.10.2020 • Kabul tarihi/Accepted Date: 27.11.2020

ORCID IDs of the authors: F.U. 0000-0003-0552-0139; S.H.A. 0000-0002-9577-7052;

D.D.Y. 0000-0001-9654-0097; M.B. 0000-0002-6381-0348; M.A.A. 0000-0003-1107-5230

ding to their levels, and it is aimed to examine the reconstruction options applied in our clinic.

Materials and Methods

50 patients with acquired thumb defects in our clinic between 2010-2020 were analyzed retrospectively. Patients were evaluated in terms of demographic characteristics, injury type, injury level, reconstruction type and comorbid diseases. The obtained findings were tabulated and analyzed.

Results

The mean age of the patients was 43.372 (82-4). The male to female ratio was 3.54 (39-11). 49 of the ca-

ses (98%) were seen as acquired (traumatic), 1 (2) as malignancy related defect. Thumb amputations of the patients were at the level of Zone 1 (Distal 1/3) in 35, Zone 2 (Middle 1/3) in 8, Zone 3 (Proximal 1/3) in 7 cases.

Conclusion

Considering the anatomical and clinical classification of the thumb defect, the reconstructions performed in our center are generally in line with the literature, and the complication rates were similar.

Keywords: Thumb, Amputation, Replantation, Reconstruction

Giriş

Bağımsız hareket edebilen başparmak, elin fonksiyonlarının yaklaşık %40'ını oluşturur(1). Diğer tüm parmakları karşılayarak temas etmesi (opozisyon) başparmağı el fonksiyonları için eşsiz hale getirir. Bu önem, el cerrahisi tarihsel sürecine de yansımış olup eldeki ilk mikrocerrahi girişim başparmağa yönelik olarak yapılmıştır(2). Konjenital veya kazanılmış olarak eksik olan başparmağın rekonstrüksiyonunda uygun uzunluk, tüm eklemlerde uygun hareket, iyi bir parmak ucu hissi ve kabul edilebilir estetik görünüm kazandırmak cerrahinin temel hedeflerindedir(3). Literatüre bakıldığında başparmak rekonstrüksiyonunda defekt, otörler tarafından anatomik veya klinik olarak sınıflandırılmış olup buna yönelik uygun rekonstrüksiyon seçenekleri tartışılmıştır.

Klinik olarak başparmak amputasyonları Lister sınıflamasına göre 4 gruba ayrılmış ve uygun rekonstrüksiyon seçenekleri belirtilmiştir(4).

Diğer bir anatomik sınıflamada travmatik veya kazanılmış olarak parmak; distal, proksimal falanks ve 1. metakarp baz alınarak 3 bölgeye ayrılmış (Şekil 1) ve bölgeler için uygun cerrahi girişimler belirtilmiştir(5). Distal 1/3 defektler için; sekonder iyileşme, deri grefti, V-Y ilerletme flebi, cross-finger flap, dorsal metakarpal arter bazlı flap, orta 1/3 defektler için; falangizasyon, radial önkol flebi, metakarpal uzatma, osteoplastik rekonstrüksiyon, proksimal 1/3 defektler için; metakarpal uzatma, osteoplastik rekonstrüksiyon, pollisizasyon rekonstrüksiyon seçenekleri olarak sayılabilir.

Anatomik sınıflamada mikrocerrahi girişimler hariç tutularak sadece lokal müdahalelerle yapılan rekon-

strüksiyon sınıflanmıştır. Ayaktan ele parmak nakli tüm seviyelerde uygun vakalarda kullanılabilir.

Bölgemiz tarım ağırlıklı sanayi bölgesidir. Bu nedenle travmatik başparmak yaralanmaları sıklıkla görülmektedir. 2010-2020 yılları arasında hastanemize başvuran ve başparmak rekonstrüksiyonu yapılan 50 vakayı retrospektif olarak inceledik. Çalışmamızın amacı hastanemize başparmak amputasyonu ile veya başvuran ve replantasyon, revaskülarizasyon ve rekonstrüksiyonu yapılan vakaların yaş, etyolojik faktör, seviyelerine göre rekonstrüksiyon seçenekleri açısından değerlendirip sonuçlarını güncel literatür ile karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

2010-2020 yılları arasında hastanemize başvuran travmatik veya kazanılmış başparmak defekti olan ve rekonstrüksiyon yapılan vakalar retrospektif olarak incelendi. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığından 16/04/2020 tarihi ve 111 sayılı kararı ile onay alındı. Hasta bilgilerine arşiv kayıtlarından ulaşıldı. Hastalar yaş, cinsiyet, yaralanma türü, defekt şekli, rekonstrüksiyon şekli ve komorbid hastalıklar yönünden incelendi. (Tablo 1)

Bulgular

Hastaların ortalama yaşı 43,375(4-82) idi. Erkek-kadın oranı 3,54(39-11) idi. Vakaların 49 tanesi(%98) kazanılmış(travmatik), 1 tanesi(%2) maligniteye bağlı defekt olarak görüldü. Hastaların başparmak amputasyonları, 35'inde Zone1(Distal 1/3), 8'inde Zone 2(Orta 1/3), 7'inde Zone 3(Proksimal 1/3) seviyesinden idi. Zone 1 amputasyonların 21'inde replantas-

Tablo 1 Başparmak rekonstrüksiyonu vakalarının yaşlara göre dağılımı.

NO	YAŞ	CİNSİYET	YARALANMA ŞEKLİ	DEFEKT SEVİYESİ	REKONSTRÜKSİYON ŞEKLİ	KOMORBİDİTE
1	63	E	CRUSH	ZONE 1	GÜDÜK	HİPERTROİDİ,HİPERTANSİYON
2	36	E	BIÇAK	ZONE 1	K TELİ+STDG	YOK
3	38	E	SİRAL	ZONE 1	K TELİ +PRİMER ONARIM	YOK
4	57	K	TAHRA	ZONE 1	K TELİ+DİGİTAL ARTER	DM,HT
5	56	E	TAHRA	ZONE1	KOMPOZİT GREFT	YOK
6	66	K	TAHRA	ZONE 1	REPLANTASYON	DM,HT,HİPERLİPIDEMİ,DISRİTMİ
7	50	E	TAHRA	ZONE 1	REPLANTASYON-NEKROZ-CROSS FINGER	YOK
8	38	E	TAHRA	ZONE 1	K TELİ+TENON ONARIMI	YOK
9	32	E	CRUSH	ZONE 1	REPLANTASYON	YOK
10	55	E	TAHRA	ZONE 1	REPLANTASYON	KAH
11	21	E	ZİNCİRE SIKIŞTIRMA	ZONE 1	REPLANTASYON	YOK
12	51	E	ELEKTRİKLİ TESTERE	ZONE 1	REPLANTASYON	DM
13	47	K	DEGLOVİNG	ZONE 1	REPLANTASYON	YOK
14	41	E	TAHRA	ZONE 1	REPLANTASYON	YOK
15	64	K	CRUSH YARALANMA	ZONE 1	K TELİ+REVASKÜLARİZASYON	KAH
16	32	E	İŞ MAKİNESİ	ZONE 1	KOMPOZİT GREFT	YOK
17	26	E	MAKİNE KAZASI	ZONE 1	İLİAK KEMİK GREFT+P.KASIK FLEBİ	YOK
18	25	E	CRUSH	ZONE 1	P. KASIK FLEBİ	YOK
19	26	E	MERMER TELİ KESİSİ	ZONE 1	FTDG	YOK
20	4	K	BAĞ KESME MAKASI	ZONE 1	REPLANTASYON	YOK
21	60	E	BANT MAKİNESİ	ZONE 1	GÜDÜK ONARIM	YOK
22	75	K	BULGUR MAKİNESİ	ZONE 1	REPLANTASYON	HT
23	19	E	MOTORLU TESTERE	ZONE 1	REPLANTASYON	YOK
24	5	E	BİSİKLET ZİNCİRİ	ZONE 1	REPLANTASYON-DEBRİTMAN DORSAL MCA FLEP	YOK
25	56	E	ZİNCİRE SIKIŞTIRMA	ZONE 1	REPASKÜLARİZASYON-CROSS FINGER FLAP	GUATR,HT
26	48	E	MAKİNE EZİLME	ZONE 1	REPLANTASYON,SERBEST KASIK FLEBİ	YOK
27	17	E	BUDAMA MAKASI	ZONE 1	REPLANTASYON	YOK
28	20	E	MOTOSİKLET ZİNCİRİ	ZONE 1	KOMPOZİT GREFT+VY FLEP	YOK
29	41	E	TRAKTÖR KAYIŞI	ZONE 1	REPLANTASYON+P KASIK FLEBİ	YOK
30	64	E	TARIM MAKİNESİ	ZONE 2	GÜDÜK	YOK
31	65	K	TAHRA	ZONE 2	GÜDÜK	YOK
32	9	E	PERVANEYE KAPTIRMA	ZONE 2	REPLANTASYON-DEBRİDMAN,P. KASIK FLEBİ	YOK
33	12	E	KAPIYA SIKIŞTIRMA	ZONE 2	REVASKÜLARİZASYON	YOK
34	45	K	KIYMA MAKİNESİ	ZONE 2	P.KASIK FLEBİ +İLİAK KEMİK GREFTİ	YOK
35	70	E	KÖSTEBEK TABANCASI	ZONE 2	DEBRİDMAN+.P. KASIK FLEBİ	HİPOGLİSEMİ+BPH
36	82	K	KONDROSARKOM	ZONE 3	P KASIK+İLİAK KEMİK	YOK
37	48	E	CRUSH	ZONE 3	OSTEOPLASTİK REKONSTRÜKSİYON	YOK
38	40	E	ELEKTRİK ÇARPMASI	ZONE 3	POLLİSİZASYON	YOK
39	54	K	KIYMA MAKİNESİ	ZONE 3	HETEROTOPIK REPLANTASYON	YOK
40	22	E	AĞAÇ KESME MOTORU	ZONE 3	REPLANTASYON	YOK
41	49	E	EKLEME MAKİNESİ	ZONE 3	HETEROTOPIK REPLANTASYON	YOK
42	22	E	PATOS CİHAZI	ZONE 3	TOE-TO-THUMB	YOK
43	33	E	BIÇAK	ZONE 1	P. KASIK FLEBİ	YOK
44	51	E	SİRAL	ZONE 1	REPLANTASYON	YOK
45	65	K	BIÇAK	ZONE 1	REPLANTASYON	YOK
46	36	E	BUDAMA MAK.	ZONE 1	REPLANTASYON	YOK
47	67	E	SİRAL	ZONE 1	REPLANTASYON	ANKSİYETE,HT
48	65	E	CRUSH	ZONE 1	KOMPOZİT GREFT	YOK
49	55	E	MAKİNE	ZONE 2-3	OSTEOPLASTİK REKONS.	YOK
50	47	E	CRUSH	ZONE 2	OSTEOPLASTİK REKONS.	YOK

yon denendi. Bu replantasyonların 15'i başarılı iken, 6 vakada ise replantasyon başarısız oldu. Başarısız olan vakalarda ise parmak uzunluğunu korumak amacıyla kemik doku korunarak nekroze yumuşak dokular debride edildikten sonra vaskülerize cilt dokuları ile örtü sağlandı. Bu vakalardan biri cross-finger flep ile, biri 1. dorsal metakarpal arter flep(DMA) ile, biri komzotit greft ile, diğer 3'ünde ise deri örtüsü pediküllü kasık flebi ile sağlandı. 8 Zone 2 yaralanmasında 5 vakaya osteoplastik rekonstrüksiyon, 1 vakaya revaskülarizasyon uygulandı. 2 vaka daha sonra rekonstrükte edilmek üzere güdük onarımı yapıldı. Zone 3 çoklu parmak amputasyonu olan 2 va-

kada heterotopik replantasyon yapılarak başparmak rekonstrükte edildi (Resim 1). 1 vakada iliak kemik ile osteoplastik rekonstrüksiyon, 1 vakada replantasyon, 1 vakada pollisizasyon (Resim 2), 1 vakada ayaktan ele parmak nakli (Resim 3), 1 vakada ayak falanks kemiğinden alınan kemik grefti ile osteoplastik rekonstrüksiyon, 1 vakada da pediküllü kasık flebi ile birlikte iliak kemik grefti yapıldı.

Tüm vakalar postoperatif dönemde Fizik Tedavi Kliniğine konsülte edildi ve uygun rehabilitasyonlar erken sürede başlanarak fonksiyonel geri dönüş süresi minimuma indirildi.



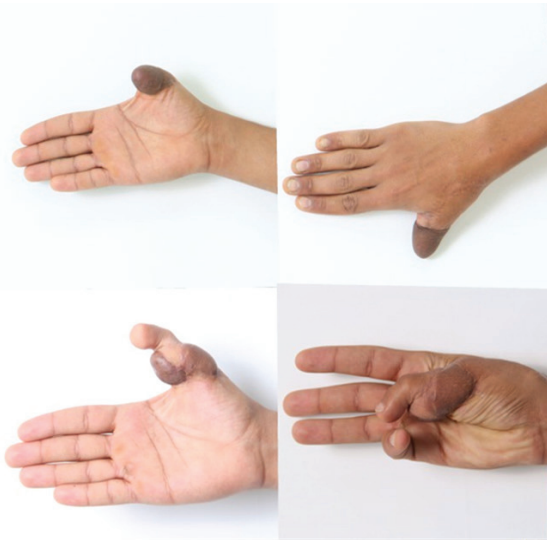
Resim 1 :

54 yaş kadın hasta. Kıyma makinesine kaptırması sonucu el bilek ve MP eklem düzeyinde iki seviyeli ampütasyon. Ampute 3. Parmak ile başparmağın heterotopik replantasyonu. Postoperatif 4. yıl.



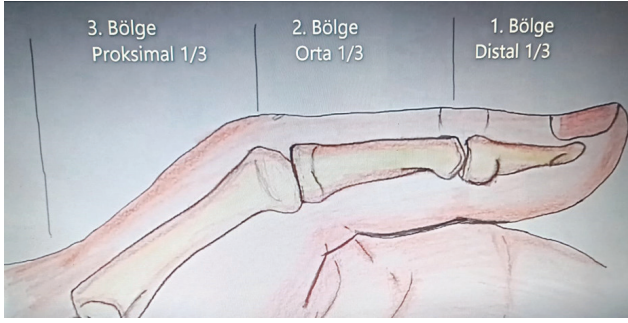
Resim 2 :

40 yaşında erkek hasta. Elektrik çarpması nedeniyle 1. parmak karpometakarpal eklem ve distalinde total nekroz sonrası ampütasyon ve 2. parmak ile pollisizasyon yapıldı. Postoperatif 1. yıl.



Resim 3 :

22 yaşında erkek hasta. Tarım makinesi kazası sonrası sağ el 1. Parmak IP eklem seviyesinden ampütasyonu kasık flebi ile güdük onarımı sonrasında ayak 2. parmaktan el 1. parmağa transfer yapıldı. Postoperatif 1. yıl.



Şekil 1 :
Başparmak rekonstrüksiyon bölgeleri (Dr. Burak Alan)

Sonuç

Elin fonksiyonel olarak en önemli parmağı olan başparmağın rekonstrüksiyonu literatürde genişçe ele alınmıştır. Parmak rekonstrüksiyonunda ilk basamak parmağın doğru konumlandırılması olarak belirtilmiştir(6). Ardından klinik sınıflamaya göre uygun rekonstrüksiyon seçeneği belirlenebilir. Rekonstrüksiyon yapılırken parmağın temel fonksiyonlarından olan uzunluk, hareket, his ve görüntü göz önünde bulundurulmalıdır.

Zhang ve ark. yaptıkları çalışmada pulpa defekti olan hastalarda kullanılan uçurtma(kite) flebine duyu sinir dahil ederek daha iyi iki nokta diskriminasyonu elde etmişlerdir(7). Benzer şekilde genelde IP eklem kontraksiyonuna neden olan Moberg flebi, Mutaf ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada revize edilerek Z plasti ve V-Y ilerletme teknikleri ile kombine edilmiş olup kontraktür görülme oranı azaltılmıştır(8). Kliniğimizde pulpa defekti olan vakalarda sekonder iyileşme, kompozit greft, Atasoy volar V-Y flebi, Kutler lateral V-Y flebi, çapraz parmak flebi, reverse dorsal metakarpal arter flepleri ile rekonstrüksiyon seçenekleri daha çok tercih edilmektedir. Bu tercihlerimizi defektin büyüklüğüne, kemik yapının açıkta olmasına ve donör saha tercihleri bölgelerinde de travma olmasına göre yapmaktayız. Amacımız rekonstrüksiyon tercihimizde minimal ve kabul edilebilir donör saha morbiditesi oluşturmaktır.

Başparmak defektinin en sık nedeni olan travmatik ampütasyonda ilk seçenek parmağın replantasyonudur(9). Replantasyon için daima şartlar zorlanmalı ve ampute parçanın sağkalım süresini uzatmak için tüm müdahaleler yerinde ve zamanında yapılmalıdır. Başparmak replantasyonu, donör alan morbiditesi olmaksızın, belirtilen tüm rekonstrüksiyon hedeflerine ulaşmada üstün sonuçlar sunmaktadır. Avülsiyon yaralanmaları için dahi replantasyon öncelikli olarak tercih edilen rekonstrüksiyon yöntemidir(10). Yaralanma tipi ve cerrahın tercih ve tecrübesine göre

başparmak replantasyon başarı oranları %90'lara ulaşabilmektedir(11). Kliniğimizde başparmağın keskin, travmatik veya avülze ampütasyonlarında öncelikle ve ısrarla replantasyon ile rekonstrüksiyon tercih edilmektedir. Replantasyona uygun değilse diğer rekonstrüksiyon seçenekleri hasta ve travma özelliğine göre belirlenmektedir.

Sekiz makalenin incelendiği bir metaanalizde replantasyon başarı oranlarının; temiz şekilde kesilen parmaklarda %91.4, ezilme yaralanması kaynaklı ampütasyonlarda % 68.4, avülze olan parmaklarda ise %66.3 olarak belirtmektedir(12). Yine bu metaanaliz başparmakların kurtarılmasının diğer parmaklardan daha zor olduğunu öne sürmektedir. Başparmakların replantasyon başarı oranını % 68.1 olarak ifade etmektedir(12). Velanovich ve ark. çalışmalarında başparmak için başarılı replantasyon oranı %72'dir(13). Kliniğimizde ise başparmak zone 1 replantasyonu başarı oranı %71.4 olarak gerçekleşmiştir. Bu oran metaanaliz oranları ile paralellik göstermektedir.

Başparmağın replante edilemediği veya konjenital başparmak gelişim bozukluklarında ayaktan ele parmak nakli uygun donör saha varlığında 2. tercih olabilmektedir. İlk zamanlar sadece erişkinlerde yapılan bu prosedürün çocuklarda da güvenle kullanılacağı vaka serilerinde öne sürülmüştür(14). Bu prosedür her ne kadar genç popülasyonda uygulansa da yaşlılarda da akut rekonstrüksiyonda denenmiştir(15). Tek seansta ayaktan ele parmak nakli ile rekonstrüksiyon yapılan vakalarda kısa hastanede yatış süresi, erken işe ve sosyal hayata dönüş imkanı nedeniyle tercih edilebilecek bir seçenektir(16). Başparmak rekonstrüksiyonunda donör saha morbiditesi göz önünde bulundurulmalıdır. Ayak parmağı transferinden sonra donör saha morbiditesinin boyutu ile ilgili tartışmalar devam etmektedir. Chung ve Wei alt ekstremitte fonksiyon skorlarında bir eksiklik bildirmediler. Lipton ve ark. yürüme analizi üzerine çok az değişiklik bildirdiler(17,18). Sabapathy ve ark., ayak başparmağı transferinden sonra yürüyüşte itmenin azaldığını belirtti(19). Lin ve ark., parmak transfe-

rinden sonra donör saha komplikasyonlarının nasır oluşumu, gecikmiş yara iyileşmesi ve itme güçsüzlüğü içerdiğini bulmuştur. % 80 kadar yüksek nasır oranları ve % 22'ye varan gecikmiş yara iyileşmesi bildirmişlerdir(20). Roger ve ark. ayakta ele parmak nakli yaparken ayak 1. Parmak distal falanksı ile 2. Parmak orta+proksimal falanksı kombine edip donör saha morbiditesini azaltmışlardır(21). Zone 1 defektlerde pediküllü veya serbest radial ön kol osteokutanöz flep ile rekonstrüksiyon bildiren yayınlarda da hedef donör saha morbiditesini azaltmaktır(22). Kliniğimizde ayakta ele parmak nakli tarım makinesi yaralanmasına bağlı 22 yaşında erkek hastanın ampute olan sağ el başparmağına ayak 2. parmağından nakil yapılarak rekonstrükte edilmiştir. Tercih edilen bu prosedürle, minimal donör saha morbiditesi oluşturacak şekilde ve tek seanslı uygulama olduğundan hastanede kalış süresi kısa, işe ve sosyal hayata dönüş erken olmuştur. Hastanın yürüyüşünde itme gücünde herhangi bir azalma ve nasır oluşumu gibi komplikasyonlar görülmemiştir.

Başparmağın osteoplastik rekonstrüksiyonu esas olarak pediküllü kasık flebinden bir deri tüpü oluşturmayı ve stabilize için nonvaskülarize kemik grefti kullanımını içerir. Belirli teknik noktaları takip ederek tatmin edici bir sonuç elde edilebilir. Osteoplastik rekonstrüksiyon, diğer parmakları feda etmeme avantajına sahiptir ve nispeten hızlı bir işlemdir(23). Brunelli, kötü sonuçlar ve birkaç ameliyata ihtiyaç duyulması nedeniyle osteoplastik rekonstrüksiyonun terk edilmesini tavsiye etmiştir(24). Ancak mikrocerrahi tecrübesinin yeterli olmadığı veya ayakta ele parmak nakline ve elin diğer parmaklarından transfer ile başparmak rekonstrüksiyonuna razı olmayan hastaların olması nedeniyle osteoplastik rekonstrüksiyon hala geçerli bir seçenektir. Kliniğimizde de elinden veya ayağından parmak kullanılmasına veya uzun süreli mikrocerrahi operasyonuna rızası olmayan 7 hastaya osteoplastik rekonstrüksiyon yapılmıştır.

Pollisizasyon diğer bir başparmak rekonstrüksiyonu seçeneğidir. Genellikle başparmak amputasyonu varlığında bitişik parmaklarda da yaralanma olur. Yaralı bir işaret parmağının pollisizasyonu başparmağa uzunluk sağlamakla birlikte web alanının da geniş kalmasını sağlar(25). Başparmak ve işaret parmağının yaralanması durumunda orta parmağın pollisizasyonu tarif edilmiştir. Ancak işaret parmağını kullanmak standart ve daha güvenli seçenek olmaya devam etmektedir. Kliniğimizde de literatürle uyumlu olarak, 40 yaşında erkek hastada elektrik çarpması nedeniyle 1. parmak karpometakarpal eklemden itibaren nekroz sonrası amputasyon ve 2. parmak ile pollisizasyon tercih edilmiştir. Hastada uygun ge-

nişlikte web aralığı oluşmuş fleksiyon ve oppozisyon gibi fonksiyonel sonucu oldukça iyidir.

Hastanemizin içinde bulunduğu bölgede tarım faaliyetleri yoğun olarak yapılmaktadır. Tarım aletleri ile yaralanmaların sıklığına bağlı olarak tüm seviyelerde parmak rekonstrüksiyonu tarafımızca yapılmaktadır. Girişte belirtildiği üzere defektin anatomik ve klinik sınıflaması göz önünde bulundurulduğunda merkezimizde yapılan rekonstrüksiyonlar ve elde edilen sonuçlar literatür ile genel olarak paralellik göstermekte olup komplikasyon oranları benzer görülmüştür.

Kaynaklar

1. Segu SS, Athavale SN, Manjunath P, Osteoplastic Reconstruction for posttraumatic thumb amputations around metacarpophalangeal joints. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 2015 Aug, Vol-9(8): PC11-PC13
2. Heitman C, Levin LS. Alternatives to thumb replantation. *Plast. Reconstr Surg* 2002;110(6):1492-503; quiz 1504-5.
3. Veddar NB, Friedrich JB. Thumb Reconstruction. *Nelligan Plastic Surgery (4th edition)* London, New York, Oxford, Philadelphia, St. Luis, Sydney, 2018; V6, P303-305
4. Pet MA, Ko JH, Vedder NB. Reconstruction of the Traumatized Thumb, *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2014;134(6):1235-45.
5. Muzaffar AR, Chao JJ, Friedrich JB, et al. Posttraumatic thumb reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 2005;116:103e-122e.
6. Graham DJ, Venkatramani H, Sabapathy SR, Current reconstruction options for traumatic thumb loss. *J Hand Surg*. 2016;41(12):1159-1169.
7. Zhang X, Shao X, Ren C, Zhang Z, Wen S, Sun J. Reconstruction of thumb pulp defects using a modified kite flap. *J Hand Surg Am*. 2011;36(10):1597-603.
8. Mutaf M, Temel M, Günel E, Işık D. Island volar advancement flap for reconstruction of thumb defects. *Annals of Plastic Surgery*. 2011;68(2):153-7.
9. Namazi H. Reconstruction of the Traumatized Thumb, *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2015;136(1):113e-114e.
10. Gülgönen A, Bayrı O, Ozkan T, Güdemez E. Replantation of thumb avulsion injuries. *Handchir Mikrochir Plast Chir*. 2007;39:231-237
11. Sharma S, Lin S, Panozzo A, Tepper R, Friedman D. Thumb replantation: A retrospective review of 103 cases. *Ann Plast Surg*. 2005;55:352-356.
12. Wojciech BA. A Meta-analysis of Success Rates for Digit Replantation. *Techniques in Hand and Upper Extremity Surgery*. 2006;10-3:124-129
13. Velanovich V, McHugh TP, Smith DJ Jr, et al. Digital replantation and revascularization: factors affecting viability, prognosis, and pattern of injury. *Am Surg*. 1988;54:598-601.
14. Jones NF, Clune JE. Thumb Amputations in Children: Classification and Reconstruction by Microsurgical Toe Transfers. *J Hand Surg Am*. 2019;44(6):519.e1-519.e10
15. Awada T, Facca S, PA L. Successful thumb reconstruction after tumor resection by immediate toe transfer in a 67-year-old patient: Case report and literature review. *Chirurgie de la Main*. 2012;31(2):97-100.
16. Ray EC, Sherman R, Stevanovic M. Immediate Reconstruction of a Nonreplantable Thumb Amputation by Great Toe Transfer. *Plast Reconstr Surg*. 2009;123(1):259-67.
17. Chung KC, Wei F. An outcome study of thumb reconstruction using microvascular toe transfer. *J Hand Surg Am*. 2000;25(4):651e658.

18. Lipton HA, May JW Jr, Simon SR. Preoperative and postoperative gait analyses of patients undergoing great toe-to-thumb transfer. *J Hand Surg Am.* 1987;12(1):66e69.
19. Sabapathy SR, Venkatramani H, Bharathi RR. Functional evaluation of a great toe transfer and the osteoplastic technique for thumb reconstruction in the same individual. *J Hand Surg Br.* 2003;28(5): 405e408.
20. Lin PY, Sebastin SJ, Ono S, Bellfi LT, Chang SW, Chung KC. A systematic review of outcomes of toe-to-thumb transfers for isolated traumatic thumb amputation. *Hand (N Y).* 2011;6(3): 235e243.
21. Roger de Oña I, Villanueva, AG, Studer de Oya A. An Alternative Thumb Reconstruction by Double Microsurgical Transfer From the Great and Second Toe for a Carpometacarpal Amputation. *J Hand Surg Am. J Hand Surg Am.* 2018;43(10):955.e1-955.e9.
22. Yajima H, Kobata Y, Kawamura K, Shigematsu K, Kawate K, Tamai S. Radial forearm flaps for reconstruction in hand surgery. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg.* 2004;38(2):112-7.
23. Graham D, Bhardwaj P, Sabapathy SR, Secondary Thumb Reconstruction in a Mutilated Hand. *Hand Clin.* 2016;32:533-547.
24. Brunelli G, Brunelli G. Reconstruction of traumatic absence of the thumb in the adult by pollicization. *Hand Clin.* 1992;8(1):41-45.
25. Lin CH, Mardini S, Lin CH, et al. Osteoplastic thumb ray restoration with or without secondary toe transfer for reconstruction of opposable basic hand function. *Plast Reconstr Surg* 2008;121:1288-97.

KADIN DOĞUM UZMANI HEKİMLERİNİN TERATOJENİTE DANIŞMANLIĞI HAKKINDAKİ KİŞİSEL TERCİH VE TECRÜBELERİ

PERSONAL PREFERENCE AND EXPERIENCES OF OBSTETRICIAN AND
GYNAECOLOGISTS ON COUNSELLING ABOUT TERATOGENITY

Mehtap SAVRAN¹, Mekin SEZİK², Neşe ZAYİM³, Halil AŞCI¹

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

²Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı, Tıp Fakültesi, Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, Türkiye

³Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Ana Bilim Dalı, Tıp Fakültesi, Akdeniz Üniversitesi, Antalya, Türkiye

Cite this article as: Savran M, Sezik M, Zayim N, Aşci H. Personal Preference and Experiences of Obstetrician and Gynaecologists on Counselling About Teratogenity. Med J SDU 2020; 27(4): 535-540.

Öz

Amaç

Teratojenite Bilgi Servisleri (TBS), gebelik sırasında ilaç maruziyetine bağlı riski değerlendiren birimlerdir. Ancak ülkemizde henüz az sayıda olmaları nedeniyle bu değerlendirme çoğunlukla kadın hastalıkları ve doğum uzmanı hekimler tarafından yapılmaktadır. Bu çalışma, Göller Bölgesi (Burdur, Isparta) ve Antalya'da çalışan kadın hastalıkları ve doğum uzmanlarının teratojenite danışmanlığı konusundaki tercih ve tecrübelerini değerlendirmeyi amaçlamıştır

Gereç ve Yöntem

Göller Bölgesi (Burdur, Isparta) ve Antalya'da çalışan kadın hastalıkları ve doğum uzmanlarına yüz-yüze görüşme tekniği kullanılarak anket uygulanmıştır.

Bulgular

Ankete katılan 103 hekimden soruların tamamını cevaplayan 97 katılımcının anket formları değerlendirilmiştir. Katılımcıların %64'ü kadın olan tüm grubun ortalama yaş ve mesleki deneyimleri sırasıyla 41,1 ± 8,7 ve 14,5 ± 8,5 yıl olarak saptanmıştır. Katılımcıların büyük çoğunluğu kamuya ait üçüncü basamak sağlık kuruluşunda çalışırken (%36,1), kamuya ait ikinci basamakta, özel hastanede ve kendine ait özel polik-

linikte çalışanların oranları sırasıyla %29,9, %30,9 ve %3,1 olarak belirlenmiştir. Hekimlerin %53,6'sı günde 20 ve üzeri gebe muayene ettiğini belirtirken, teratojenite risk danışmanlığı yapma sıklıkları %36,1'inde ayda en az 1, %32'inde her hafta ve %26,8'inde her gün şeklinde ifade edilmiştir. Teratojenite danışmanlığı sırasında kullanılan kaynaklar internet (%77,3), kitaplar (%70,1), meslektaşlar (%34) ve olgu sunumları (%16,5) olarak sıralanmıştır. Hekimlerin %87,4'ü bu kaynakları yılda birkaç kereden fazla, geri kalanı da yılda birkaç kereden az kullandıklarını belirtmiştir. En sık danışmanlık verilen ilaç grupları antibiyotikler (%69,1), analjezikler (%45,4), antidepresanlar (%26,8) ve anti epileptikler (%17,5) olarak ifade edilmiştir. Son 5 yılda teratojenite danışmanlığı ile ilgili eğitim alan hekim sayısı kısıtlıdır (%9,3). Hekimlerin %79,4'u ileri danışmanlık için hastalarını bir perinatale uzmanına yönlendirirken, tıbbi farmakoloji uzmanı veya TBS'ye yönlendirme oranı %14,4 düzeyinde kalmıştır.

Sonuç

Teratojenite danışmanlığı; gebelik ve kullanılan ilaca ait detaylı öyküye hakim olmayı, güncel ve detaylı bir literatür taramasını ve hastanın ilaca bağlı risk artışını tam olarak anladığından emin olmayı gerektiren bir süreçtir. Devam eden gebeliklerin takibi ise, ilaca iliş-

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

Müracaat tarihi/Application Date: 26.10.2020 • Kabul tarihi/Accepted Date: 18.11.2020

ORCID IDs of the authors: M.S. 0000-0002-7933-0453; M.S. 0000-0002-6989-081X;

N. Z. 0000-0003-3133-2692; H. A. 0000-0002-1545-035X

kin önemli epidemiyolojik bilgiler sağlayabilir. Mevcut anket verilerinin nitel yöntemlerle detaylandırılması konuyla ilgili daha kapsamlı bilgi sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Gebelik, ilaç, teratojenite bilgi servisi

Abstract

Objective

Teratogenicity Information Services (TIS) are the units that assess the risk associated with drug exposure during pregnancy. However, since they are not yet common in our country, this evaluation is mostly made by obstetrics and gynaecology specialists. This study aimed to evaluate the preferences and experiences of gynecologists and obstetricians in the Lakes Region (Burdur, Isparta) and Antalya on teratogenicity counseling.

Materials and Methods

A questionnaire was applied to gynecologists and obstetricians working in Lakes Region (Burdur, Isparta) and Antalya via a face-to-face interview technique

Results

Questionnaires of 97 participants who answered all of the questions from 103 physicians that participated the survey were evaluated. The mean age and professional experience of the whole group, of which 64% of the participants were women, were determined as 41.1 ± 8.7 and 14.5 ± 8.5 years, respectively. While the vast majority of the participants work in a public tertiary healthcare facility (36.1%), the rates of those working in public secondary care, private hospitals

and their own private polyclinics are 29.9%, 30.9%, and 3.1%, respectively. While 53.6% of the physicians stated that they examine 20 or more pregnant women per day, the frequency of teratogenicity risk counseling was at least one a month in 36.1%, every week in 32% and every day in 26.8%. The sources used for teratogenicity counseling were listed as internet (77.3%), books (70.1%), colleagues (34%), and case reports (16.5%). 87.4% of the physicians stated that they use these resources more than a few times a year and the rest less than a few times a year. The most frequently counseled drug groups were antibiotics (69.1%), analgesics (45.4%), antidepressants (26.8%), and antiepileptics (17.5%). The number of physicians who received training on teratogenicity counseling in the last 5 years is limited (9.3%). While 79.4% of the physicians referred their patients to a perinatology specialist for further counseling, the rate of referral to medical pharmacology specialists or TIS remained at 14.4%.

Conclusion

Teratogenicity counseling is a process that requires a detailed history of pregnancy and the drug used, an up-to-date and detailed literature review, and making sure that the patient fully understands the drug-related risk increase. The follow-up of ongoing pregnancies can provide important epidemiological information about the drug. Elaborating the current survey data with qualitative methods will provide more comprehensive information on the subject.

Keywords: Pregnancy, drug, teratogenicity information servise

Giriş

Gebelikte ilaç kullanımı ile çoğu kez anne adaylarının gebe olduklarının farkında olmadıkları erken dönemde karşılaşılmaktadır. Bunun yanı sıra vitaminler ve demir ilaçları gibi gebeliğin gerektirdiği ilaçlar, gebelik sırasında yeni ortaya çıkan tıbbi durumların ya da gebelik öncesi mevcut kronik hastalıkların tedavisi için kullanılan ilaçlar da bu özel dönemde ilaca bağlı teratojenite riski oluşturmaktadır (1). Dolayısıyla, gebelik sırasında hem anne adayı hem de gebeyi takip eden hekim açısından en önemli konulardan birisi, bu dönemde kullanılan ilaçların güvenliliğidir (2). Yenidoğan konjenital anomalilerinin sadece %1'inin gebelikte kullanılan ilaçlara maruz kalma sonucu oluştuğu tahmin edilmektedir (3). Son yıllarda hem

gebelik döneminde ilaç kullanım oranları hem de gebelikte kullanılan ortalama ilaç sayısında genel bir artış söz konusudur (4, 5). Bu artışa bağlı olarak, hekimler de daha fazla teratojenite risk danışmanlığı vermek durumundadır.

Günümüzde, teratojenite danışmanlığında kullanılan risk kategorizasyon sistemlerinin, risk değerlendirmesinde tek başına yetersiz kaldığı konusunda bir görüş birliği oluşmuştur (6). Aynı ilacın farklı kategorizasyon sistemlerinde farklı risk gruplarında değerlendirilmesi, ilaçların alınan dozuna ve/veya ilaca maruz kalınan gebelik yaşına göre teratojen etki gösterip göstermemesi gibi faktörler, teratojenite danışmanlığının sadece etken molekül düzeyinde bir değerlendirmeden fazlasına ihtiyaç olduğunu ortaya

koymaktadır (2). Bu amaçla oluşturulan Teratojenite Bilgi Servisleri (TBS), Amerika ve Avrupa'daki örneklerine benzer şekilde ülkemizde de hizmet vermeye başlamıştır. Bu birimlerde tıbbi farmakoloji uzmanı hekimler tarafından gebelere veya hekimlere yönelik verilen danışmanlık, ilaç ve gebelik öyküsünün detaylarına hakim olmayı, detaylı ve güncel bir literatür taramasını ve gebenin anlatılanı tam olarak anlayacağı bir risk iletişimini gerektirmektedir (6). Ancak, ülkemizde hizmet veren TBS'lerin henüz az sayıda olması, bu alanda yetişmiş tıbbi farmakoloji uzmanı hekimlerin daha çok büyükşehirlerdeki merkezlerde bulunması gibi nedenlerle, teratojenite danışmanlığı, Türkiye'de büyük oranda kadın hastalıkları ve doğum uzmanları tarafından verilmektedir.

Türkiye'de teratojenite danışmanlığındaki mevcut durumun anlaşılması ve bu danışmanlığı veren sahadaki hekimlerin tercih ve görüşlerinin belirlenmesinin bu konudaki düzenleme ve iyileştirmelerin planlanmasına katkı sağlayacağı düşünülmektedir. Mevcut kesitsel anket çalışması da bu bağlamda planlanmış ve çalışma kapsamında Göller Bölgesi (Burdur, Isparta) ve Antalya ilinde görev yapan kadın hastalıkları ve doğum uzmanlarının teratojenite danışmanlığı hakkındaki kişisel tecrübe ve tercihlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Süleyman Demirel Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alan (16.08.2017/140) mevcut çalışma bir anket ve bu anketin sonuçları doğrultusunda hazırlanan yüz yüze görüşme soruları ile yapılacak nitel çalışma kısımlarını içeren iki bölüm halinde tasarlanmıştır. Mevcut makalede çalışmanın ilk kısmını oluşturan kesitsel anketin sonuçları sunulmuştur.

Çalışma evreni Burdur, Isparta ve Antalya illerinde çalışan kadın hastalıkları ve doğum uzmanı hekimler olarak belirlenmiştir. Çalışma için bir örneklem seçilmeyip bu bölgedeki hekimlerin hepsine ulaşılmaya çalışılmıştır. İki aylık dönemde (1 Şubat 2018 - 31 Mart 2018) kartopu tekniği kullanılarak mümkün olan en fazla sayıda katılımcıya ulaşılmaya hedeflenmiştir. Anket yardımı ile veri toplanmasına iki aylık süre sonunda son verilmiş olup katılımcı sayısının belirlenmesinde süre temelli yaklaşım kullanılmıştır. Anket öncesinde hekimlere konuyla ilgili yüz yüze görüşme ile kısa bilgilendirme yapılmış ve verilerin sadece araştırma amaçlı kullanılacağı belirtilmiştir. Katılım için onay veren hekimlerden, anketi de kapsayan veri toplama formunu eksiksiz şekilde doldurup kapalı zarf içinde teslim etmesi istenmiştir.

Veri toplama formunun ilk kısmında hekimlerin sosyodemografik özellikleri ve mevcut durumda çalışmakta olduğu kurum (kamu, özel gibi) hakkında veri toplanmıştır. İkinci kısım ise anket sorularından oluşmakta olup kadın hastalıkları ve doğum hekimlerinin teratojenite danışmanlığı konusundaki tercihlerini sorgulayan açık ve kapalı uçlu sorulardan oluşmaktadır. Anket soruları, çalışmacılar tarafından ortak görüşe dayalı olarak oluşturulmuştur. Anketin ilk maddeleri, gebe muayene etme ve teratojenite danışmanlık verme sıklığı gibi sorular içermektedir. Diğer maddelerde ise teratojenite danışmanlığında kullanılan kaynaklar, en sık danışmanlık verilen ilaçlar ve ileri danışmanlık için sevk gibi tercihlerin sorgulanması hedeflenmiştir.

Maddelere verilen cevaplar, frekans (N) ve yüzde (%) olarak ele alınmıştır. Açık uçlu sorulara verilen cevaplar, araştırmacılar tarafından kategorize edilerek analizlere dahil edilmiştir. Yaş ve mesleki deneyim yılı gibi devamlı değişkenler ortalama \pm standart sapma olarak ifade edilmiştir.

Bulgular

İki aylık dönemde toplam 103 kadın hastalıkları ve doğum uzmanına ulaşılmıştır. Ulaşılanların tümü çalışmaya katılıma onay vererek (onay oranı: %100) veri toplama formunu kapalı zarf içinde teslim etmiş ve bunların (n=103) ön verileri değerlendirilmiştir (7). Ön analiz sonrası, beşten fazla anket maddesine cevap vermeyenlerin verileri eksik olarak değerlendirilmiş ve geriye kalan 97 veri formu mevcut analize dahil edilmiştir (%94,2).

Katılımcıların (n=97) sosyodemografik verileri Tablo 1'de verilmiştir. Katılımcıların %64'ünün kadın olduğu ve tüm grubun ortalama yaş ve mesleki deneyimlerinin sırasıyla $41,1 \pm 8,7$ ve $14,5 \pm 8,5$ yıl olduğu saptanmıştır. Anketi cevaplayan hekimlerin büyük çoğunluğu kamuya ait üçüncü basamak sağlık kuruluşunda çalışırken (%36,1), kamuya ait ikinci basamakta, özel hastanede ve kendine ait özel poliklinikte çalışanların oranları %29,9, %30,9 ve %3,1 olarak sıralanmıştır (Tablo 1).

Hekimlerin yarıdan fazlası (%53,6) günde 20 ve üzeri gebe muayene ettiğini belirtirken, teratojenite risk danışmanlığı yapma sıklıkları %36,1'inde ayda en az 1, %32'inde her hafta ve %26,8'inde her gün şeklinde ifade edilmiştir (Tablo 2). Teratojenite danışmanlığına ilişkin tercihler ise Tablo 2'de verilmiştir. Hekimlerin teratojenite danışmanlığı sırasında kullandığı kaynaklar sırasıyla internet (%77,3), kitaplar (%70,1), meslektaşlar (%34) ve olgu sunumları

Tablo 1 Sosyodemografik Verilerin Dağılımı

Sosyodemografik özellikler	%
Cinsiyet	
Kadın (n=62)	%63,9
Erkek (n=35)	%36,1
Çalışılan Kurum	
Kamu 3. basamak hastane (n=35)	%36,1
Kamu 2. basamak hastane (n=29)	%29,9
Özel hastane (n=30)	%30,9
Özel muayenehane (n=3)	%3,1
Ortalama yaş (ort ± SD) = 41,1 ± 8,7 ve	
Ortalama mesleki deneyim/yıl (ort ± SD) = 14,5 ± 8,5 yıl	

Tablo 2 Teratojenite Danışmanlığına İlişkin Tercihler

Anket sorusu	N	%
Gebe muayene etme sıklığı		
Hiç	1	1
Günde 5'den a az	10	1,3
Günde 5-10	13	13,4
Günde 11-19	21	21,6
Günde 20'den fazla	52	53,6
Teratojenite danışmanlığı verme sıklığı		
Hiç	5	5,2
Ayda birkaç gebe	35	36,1
Haftada birkaç gebe	31	32
Günde birkaç gebe	23	23,7
Günde 5 gebe ve fazlası	3	3,1
Son 5 yılda gebelerde ilaç kullanımına ilişkin eğitim alma		
Evet	9	9,3
Hayır	88	90,7
Teratojenite danışmanlığında kullanılan kaynaklar		
İnternet	75	77,3
Kitaplar	68	70,1
Meslektaşlar	33	34,0
Olgu sunumları	16	16,5
Kaynak kullanım sıklığı		
Yılda birkaç kereden fazla	76	78,4
Yılda birkaç kereden az	11	11,3
En sık danışmanlık verilen ilaç grubu		
Antibiyotikler	67	69,1
Analjezikler	44	45,4
Antidepresanlar	26	26,8
Antiepileptikler	17	17,5
İleri danışmanlık için yönlendirme tercihi		
Perinatalog	77	79,4
Tıbbi farmakoloji uzmanı/TBS	14	14,4

TBS: Teratojenite Bilgi Servisi

(%16,5) olarak sıralanmıştır. Hekimlerin %87,4'ü bu kaynakları yılda birkaç kereden fazla, geri kalanı da yılda birkaç kereden az kullandıklarını belirtmiştir. En sık danışmanlık verilen ilaç grupları antibiyotikler (%69,1), analjezikler (%45,4), antidepresanlar (%26,8) ve anti epileptikler (%17,5) olarak ifade edilmiştir. Son 5 yılda teratojenite danışmanlığı ile ilgili eğitim alan hekim sayısı kısıtlıdır (%9,3). Hekimlerin %79,4'u ileri danışmanlık için hastalarını bir perinatoloji uzmanına yönlendirirken, tıbbi farmakoloji uzmanı veya TBS'lere yönlendirme oranı %14,4 düzeyinde kalmıştır (Tablo 2).

Tartışma

İlaçlara ait yan tesirlerin en önemlilerinden birisi teratojenik etkilerdir (8). Bu nedenle, aslında ideal olan gebelik döneminde ilaç kullanımından tamamen kaçınılması olsa da ilaç kullanımının zorunlu olduğu durumlar ile sıklıkla karşılaşılmaktadır. Özellikle üriner sistem enfeksiyonu gibi antibiyotik tedavisi gerektiren bazı enfeksiyon hastalıkları, gebelerde sıklıkla görülmektedir (9). Bu nedenle antibiyotikler, gebelik döneminde en sık kullanılan ilaçlardır (10). Ülkemizde yapılan bir çalışmada da gebelerde en sık kullanılan ilaçlar sırasıyla antibiyotikler, analjezikler ve antidepresanlar olarak sıralanmıştır (11). Bu genel bilgiyi yansıtacak şekilde, anketimize katılan hekimler, günlük pratiklerinde en fazla antibiyotikler, ağrı kesiciler ve antidepresanlar konusunda danışmanlık verdiklerini belirtmiştir.

Kadın hastalıkları ve doğum uzmanlarının (kronik hastalıklar için gerekli ilaçlar da dahil olmak üzere) teratojenite danışmanlığı için kullandıkları kaynaklar sorgulandığında, büyük çoğunluğu kitaplardan ve meslektaşlarının fikirlerinden faydalandığını belirtirken, az bir kısmı olgu sunumlarını da kaynak olarak belirtmiştir. Doğru bilgiye ulaşma açısından en önemli kaynaklardan birisi olan kitaplar güvenilir kaynaklar olmakla birlikte, bu kaynakların yeterince hızlı güncellendiğinden emin olunmalıdır. Gebeler, klinik çalışmalar açısından özellikli grubu oluşturdukları için ilaçlar hakkında detaylı bilgi sağlayacak randomize kontrollü çalışmalar yerine ilaçlara maruz kalmayı değerlendiren epidemiyolojik çalışmalar ve olgu sunumları önemli bilgi kaynağı haline gelmektedir. (12). Ancak, anketimize katılan hekimlerin en az kullandıkları bilgi kaynağı olgu sunumları olarak belirtilmiştir. Bu bulgu, anket sonuçlarından hareketle yapılacak düzenlemeler için önemli olabilir.

Katılımcıların önemli bir kısmı faydalanan kaynaklar arasında interneti de belirtmiştir. Genel olarak teratojenite konusunda çalışan bilimsel toplulukların resmi

internet adresleri ve internet ortamında bilgi alışverişi yaptıkları "mail" grupları mevcuttur (OTIShttp://www.otispregnancy.org ya da http://www.mothertobaby.org, ENTIS (European Network Teratology Information Services), http://www.entis-org.com). Bu adresler aracılığı ile doğru ve güncel bilgiye hızlıca ulaşmak mümkündür. Ancak, çalışmamızın bir kısıtlılığı olarak hekimlere kullandıkları internet kaynaklarının detayları sorulmamıştır. Sanal ortamda erişim sağlanan adreslerin neler olduğu ve bu adreslerdeki bilgilerin doğruluğu ve güncelliği ile ilgili detayların tercihen nitel araştırmalar ile açığa çıkarılması planlanmalıdır.

Kaynak kullanımı ile ilgili bir başka çarpıcı sonuç da hekimlerin yukarıda belirtilen bilgi kaynaklarını ne sıklıkla kullandıklarıdır. Hekimlerin %87'lik kısmı bu kaynakları yılda birkaç kereden fazla, kalan kısmı da yılda birkaç kereden daha az kullandığını belirtmiştir. Bunun nedeni, hekimlerin sıklıkla benzer ilaçlarla karşılaşması ve bu nedenle oluşmuş bir bilgi havuzu olabileceği gibi, anket uygulanan bölgenin nüfus yoğunluğunun çok fazla olmaması ve buna bağlı kısıtlı hasta sayısı ve ilaç çeşitliliği de olabilir. Ayrıca, yukarıda sayılan ilaçlar dışında özellikli ilaç tedavisi gerektiren durumlarda hastaların büyükşehirlerde takip ve tedavi edilme olasılığı da hekimlerin karşı karşıya kaldığı ilaç çeşidinin az olmasının nedeni olabilir. Kaynak kullanım sıklığındaki bu verilere ek olarak, ankete katılan hekimlerden bu konuyla ilgili güncel eğitimi olanların oranının kısıtlı (yaklaşık %9) olması, bilginin hızla değiştiği bu alanda, verilen hizmetin kalitesini etkileyebilir.

Katılımcılara daha detaylı teratojenite danışmanlığı gerektiğinde ne yaptıkları sorulduğunda, büyük çoğunluğu hastalarını bir perinatoloji uzmanına yönlendirdiğini belirtmiştir. Az da olsa bazı hekimlerin tercihi tıbbi farmakoloji uzmanları veya TBS olmuştur. TBS'ler tarafından verilen teratojenite danışmanlığı sadece ilaç etken maddesine dayalı kategorizasyon sistemleri üzerinden ilerlememektedir. Nitekim, en sık kullanılan sistemlerinden birisi olan FDA risk kategorizasyon sistemi 2008 yılında bir değişikliğe gitmiş ve ilaçları A'dan X'e doğru sınıflandırmak yerine, gebelik ve emzirme dönemlerine ilişkin risk özeti, klinik olarak önemli hususlar ve veri kısımlarını içeren yeni ifade şeklini benimsemiştir (13).

İdeal bir teratojenite raporu, ilaca ve gebeliğe ilişkin detaylı bilginin alındığı, kitaplar yanında mutlaka güncel literatür verilerinin detaylıca gözden geçirildiği bir risk değerlendirmesini içerir. Ancak raporun hazırlanması kadar bunun ilgili hekime ve özellikle gebeye doğru şekilde aktarılması, gebenin de anlatılanları doğru şekilde anladığından emin olunması

gerekmektedir. Artık ülkemizde de hizmet vermeye başlayan TBS'ler hem en güncel bilgiye ulaşmak hem de aslında bir risk iletişimi olan bu raporları gebeye doğru şekilde aktarmak açısından yetkin birer merkez halindedir. Bunun yanı sıra danışmanlık hizmeti verilen gebelere ait sonuçların yine bu merkezlerde takibi, çok değerli bir bilgi kaynağının oluşması açısından önem taşımaktadır. Ankete katılan hekimler arasında bu merkezlerin az oranda belirtilmesinin temel sebebi, anketin yapıldığı bölgede hizmet veren bir TBS'nin olmaması olabilir. Ancak, yine de özellikle eğitimini büyükşehir üniversitelerinde tamamlayan hekimlerin gebeleri danışmanlık için daha önceden hizmet kapsamını bildikleri TBS'lere yönlendirmeleri söz konusu olabilir. Nitekim, henüz Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı bünyesinde bir TBS olmamasına rağmen, Isparta ve çevre illerdeki ikinci basamak kamu hastanelerinden ve özel hastanelerden az sayıda da olsa, risk değerlendirmesi için Ana Bilim Dalımıza yönlendirme yapılmıştır.

Mevcut çalışmanın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Araştırmada örneklem yöntemi kullanılmamıştır ve katılımcı sayısı nispeten kısıtlıdır. Çalışmamız nitel veri içermediğinden verilen cevapların derinlemesine sorgulanması mümkün olmamıştır. Elde edilen verilen Türkiye'nin sadece belirli bölgesine yöneliktir ve tüm ülke düzeyini yansıtmayabilir. Araştırma verilerin genişletilmesi için nitel yöntemler de kullanılarak konu hakkındaki sorunların derinlemesine incelenmesi ve önerilerin de kaydedilmesi gerekmektedir.

Sonuç

Teratojenite risk değerlendirmesi multidisipliner bir yaklaşım gerektiren hassas bir konu olup, TBS'lerin daha yaygın hale getirilmesi ve perifer şehirlerdeki gebelerin de bu hizmete kolayca ulaşabilmeleri oldukça önemlidir. Hekimlerin bu servisler hakkında daha fazla bilgi sahibi olması, gerekli durumlarda gebeleri bu merkezlere yönlendirmelerini sağlayacaktır. Teratojenite danışmanlığı sonrası gebeliğin devamına karar verilmesi durumunda, gebelik sonuçlarının takibi ile oluşacak değerli epidemiyolojik bilgiler literatüre önemli katkı sağlayabilir.

Kaynaklar

1. Miral M, Beji. N.H. Gebelikte İlaç Kullanımı ve Danışmanlık. *Arc Health Sci Res* 2017; 4: 142-148.
2. Schaefer C. Arzneimitteltherapiesicherheit in der Schwangerschaft - eine besondere Herausforderung [Drug safety in pregnancy-a particular challenge]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2018 Sep; 61(9): 1129-1138.
3. De Santis M, Carducci B, Cavaliere AF, De Santis L, Straface

- G, Caruso A. Drug-induced congenital defects: strategies to reduce the incidence. *Drug Saf*. 2001; 24(12): 889-901
4. Kaplan Y. C. Can H, Demir Ö, Karadas B, Yılmaz İ, Temiz T. K. İlaçların gebelikte kullanımlarına dair risk iletişiminde yeni dönem: FDA gebelik risk kategorileri değişiyor. *Türk Aile Hek Derg* 2014; 18 (4):195-198
5. Mitchell AA, Gilboa SM, Werler MM, Kelley KE, Louik C, Hernández-Díaz S, et al. National Birth Defects Prevention Study. Medication use during pregnancy, with particular focus on prescription drugs: 1976-2008. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205(1): 51.e1-8
6. Öztürk Z. İlaç Kullanan Gebeye Yaklaşım: Teratojenite Riski ve Danışmanlık Hizmeti. *Sted*. 2014; 23 (5): 1-5
7. Savran M, Sezik M, Zayim N, Asci H. Personal preference and experiences of Turkish obstetrician and gynaecologists on counselling about risks for medication-induced birth defects. 17th World Congress in Fetal Medicine, Athen, Greece; 2018.
8. Kayaalp O. Akılcı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji 1. 13.basımlı, Pelikan Kitabevi; 2018
9. Szveda H, Józwick M. Urinary tract infections during pregnancy-an update doverview. *Dev Period Med*. 2016; 20(4): 263-272
10. Nordeng S, Nordeng H, Høye S. Bruk av antibiotika i svangerskapet [Use of antibiotics during pregnancy]. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2016; 136(4):317-321.
11. Olukman M., Parlar A., Orhan EC, Erol A. Gebelerde ilaç kullanımı: Son bir yıllık deneyim. *Uzmanlık sonrası eğitim ve güncel gelişmeler dergisi*. 2006; 3 (4); 255-261
12. Kaplan Y.C, Kelekçi S, Demir Ö. Gebelikte ilaç maruziyeti sonrasında risk değerlendirmesi, risk iletişimi ve perinatal değerlendirme. *Nobel Medicus* 2015; 11 (1): 14-21
13. Feibus KB. FDA's proposed rule for pregnancy and lactation labeling: improving maternal child health through well-informed medicine use. *J Med Toxicol* 2008; 4: 284-288.

ISPARTA'DAKİ OKUL ÇOCUKLARINDA HİPERTANSİYON PREVALANSI VE RİSK FAKTÖRLERİNİN ARAŞTIRILMASI

INVESTIGATION OF HYPERTENSION PREVALANCE AND RISK FACTORS IN SCHOOL CHILDREN IN ISPARTA

İsmail SARIKAN¹, Kurtuluş ÖNGEL²

¹Alaaddin Keykubat Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı , Alanya

²İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı, İzmir

Cite this article as: Sarikan İ, Öngel K. Investigation of Hypertension Prevalance and Risk Factors in School Children in Isparta. Med J SDU 2020; 27(4): 541-545.

Öz

Amaç

Bu çalışma Isparta'da, sosyoekonomik düzeyi birbirinden farklı olduğu düşünülen ilköğretim ve lise öğrencilerinde; kırsal, kentsel ayrımı yapılarak hipertansiyon prevalansının ve hipertansiyon ile ilgili risk faktörlerinin saptanması amacıyla yapılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışma, kentsel olarak Isparta İl Merkezi'nde bir ilköğretim okulunda ve bir lisede, kırsal olarak da Isparta'nın Atabey ilçesinde bir ilköğretim okulu ile bir lisede, toplam 702 öğrenci ile (%31,2'si erkek (219 kişi), %68,8'i kız (483 kişi)) yürütülmüş olan kesitsel tipte bir araştırmadır. Öğrencilerin tanımlayıcı özellikleri, velilerince veya bizzat kendileri tarafından doldurulan bir anket formundan, antropometrik ve kan basıncı ölçümleri ile kan değerleri ölçümleri ise üç araştırmacı tarafından yapılmıştır. Ölçümlerden elde edilen veriler, SPSS 9.05 paket programına aktarıldıktan sonra istatistiksel analizler yapılmıştır.

Bulgular

Buna göre çalışmaya alınan toplam 483 kız öğrenciden 28'inin (%5,8), çalışmaya alınan toplam 219 erkek

öğrenciden 11'inin (%5) hipertansif olduğu görüldü. Genel Hipertansiyon sıklığı %5,5 (39 öğrenci) olarak bulunmuştur. Çalışmamızda kan basıncı değerlerinin yaş, boy, kilo artışı ile beraber arttığı görülmüştür. Vücut kitle indeksi %85 ve üzeri olan fazla kilolular ile %95 ve üzeri olan obezler birlikte değerlendirilmiş, obezite prevalansı %16,5 olarak tespit edilmiştir.

Sonuç

Araştırmamız sonucu bulduğumuz HT prevalansı %5,5 olup, azımsanamaz düzeydedir. Bu itibarla üç yaşından sonra kan basıncı ölçümleri ile obezite risk faktörlerinin düzenli takibinin yapılması çocuklarda fizik muayenenin bir parçası olmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Çocukluk dönemi, emzirme, hipertansiyon, tuz, obezite

Abstract

Objective

This study was performed to determine the prevalence of hypertension and risk factors between rural and urban areas of the Isparta city, among elementary and high school students whose socioeconomic level is thought to differ from each other.

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: ismail.sarikan@alanya.edu.tr

Müracaat tarihi/Application Date: 30.04.2020 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 27.11.2020

ORCID IDs of the authors: İ.S. 0000-0002-2366-0226; K.Ö. 0000-0002-8846-2810

Materials and Methods

This study is a cross-sectional one that was conducted in a primary school and a high school in Isparta Provincial Center urbanly and in a high school in Atabey district of Isparta in a rural area, with a total of 702 students (31.2% male (219 people), 68.8% of them (483 people). The descriptive features of the students were taken by a questionnaire form filled out by their parents or themselves; and anthropometric and blood pressure measurements and blood values measurements were performed with three researchers. After the data obtained from the measurements were transferred to the SPSS 9.05 package program, statistical analyzes were made.

Results

Accordingly, 28 (5.8%) out of 483 female students included in the study, 11 (5%) out of 219 male students

included in the study were hypertensive. The frequency of general hypertension was found to be 5.5% (39 students). In the study, it was observed that blood pressure values increased with increasing age, height and weight. Overweight people with a body mass index of 85% and above and obese with 95% and above were evaluated together, and the prevalence of obesity was determined as 16.5%.

Conclusion

The prevalence of HT we found as a result of our research is 5.5% and it is considerable. Therefore, following the age of three, regular monitoring of risk factors with obesity should be a part of physical examination in children.

Keywords: Childhood, breastfeeding, hypertension, salt, obesity

Giriş

Dünya genelinde en sık ölüm nedeni, eskiden bulaşıcı hastalıklara bağlı iken, günümüzde 2017 verilerine göre en sık kalp damar hastalıkları (%32,3), ikinci sırada da kanserlere bağlı ölümler (%16,3) gelmektedir (1). Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) 2018 yılı verilerine göre, yaş grubu ve cinsiyete göre ülkemizdeki ölüm nedenlerinin dağılımına bakıldığında en sık ölüm nedeninin dolaşım sistemi hastalıklarından olduğu görülmektedir. Ülkemizde 2018 yılında toplam 421.164 ölüm olayı gerçekleşmiş, bunların en sık nedenini dolaşım sistemi hastalıkları (161.920 kişi, %38,44) ikinci sırada ise kanserlere bağlı ölümler (83.163 kişi, %19,74) oluşturmaktaydı (2).

Aşırı sodyum tüketiminin çocuklarda hipertansiyona neden olan faktörlerden biri olduğu ve kan basıncının düzenlenmesinde diyetle tuz alımının önemli rol oynadığını öne süren kanıtlar artmaktadır (3). Modern toplumlarda sodyum alımı, hemen her zaman homeostaz için gerekenden daha fazladır. Gerçekte, insanlar normal olarak 10-20 mEq/gün sodyum olarak fonksiyon ve canlılıklarını sürdürebilmelerine rağmen, hazır gıdalarla beslenen sanayileşmiş kültürlerin insanlarında ortalama sodyum alımı genel olarak 100-200 mEq/gün arasında değişir. Böylece çoğu insan homeostaz için gerekenden çok daha fazla miktarlarda sodyum almaktadırlar. Genellikle normal üstünde aldığımız sodyumun, hipertansiyon gibi, belli bazı hastalıklara katkıda bulunabileceği belirtilmektedir (4). Çocukluktaki hipertansiyon ve obeziteyi, erişkin yaşlarda görülen kalp damar hastalıkları ile

ilişkilendiren birçok çalışma mevcuttur (5,6,7). Anne sütü ile beslenmenin ise çocukluk çağındaki obeziteyi azalttığına yönelik çalışmalar mevcuttur (8).

Bu çalışma Isparta'da, sosyoekonomik düzeyi birbirinden farklı olduğu düşünülen ilköğretim ve lise öğrencilerinde; kırsal, kentsel ayrımı yapılarak hipertansiyon prevalansının ve hipertansiyon ile ilgili risk faktörlerinin saptanması amacıyla yapılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma, Isparta Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından 1362-TU-06 proje numarası ile desteklenmiştir. Çalışma öncesi Isparta Valilik Makamı ile Isparta İl Millî Eğitim Müdürlüğü'nden gerekli yasal izinler alındıktan sonra, çalışmaya katılma şartlarını taşıyan öğrenci velilerinden ıslak imzalı aydınlatılmış onam formu talep edilmiş, imzalı formu getiremeyen öğrenciler araştırma dışında bırakılmıştır. Çalışma, kesitsel, prospektif ve Isparta İl merkezi ve Atabey İlçe merkezinde ilköğretim ve ortaöğretim çağı çocuklarını yansıtmak üzere planlandı. Örneklem büyüklüğü, %1-9,5 hipertansiyon prevalansı, %0,45 yanılma payı ile $\alpha=0,05$ ve $\beta=0,10$ alınarak, İstatistiksel bilgisayar programı ile hesaplandı ve 740 kişi olarak bulundu. Araştırmaya katılma şartlarını eksiksiz sağlayan toplam 702 öğrenciye ulaşıldı ve araştırma katılım hızı %94 olarak bulundu. Çalışma; Mayıs 2006 ile Ağustos 2007 tarihleri arasında yapılmıştır. Araştırma Isparta İl Merkezi'nde, bir ilköğretim okulunda 194 kişi ve bir lisede 258 kişi; kırsal olarak da Isparta mer-

keze bağlı Atabey ilçesinde bir ilköğretim okulunda 196 kişi ile bir lisede 54 kişi olmak üzere, 7-17 yaş grubu toplam 702 (%31,2'si erkek (219 kişi), %68,8'i kız (483 kişi)) öğrencinin katılımı ile yapılmıştır.

Çalışmadan 1 hafta önce okul yönetimi ile bir saatlik bilgilendirme toplantısı yapıldı. Daha sonra okul yönetiminin önerdiği hafta içi günlerde, ders saatleri içerisinde, kütüphane veya boş olan bir başka odada yapılması kararlaştırıldı. Çalışmanın yapılması için kararlaştırılan günler sınıf öğretmenleri aracılığıyla öğrencilere duyuruldu. Kararlaştırılan günlerde okullara gidilerek araştırmacı tarafından, çalışmanın yapılacağı yer içerisinde ve sınıf öğretmenleri gözetiminde eğitim gören tüm öğrencilere araştırma hakkında kısaca bilgi verildi ve merak edilen sorular cevaplandırıldı. Araştırmanın veri toplama aşaması üç bölümden oluşmaktaydı. Birinci aşamada anket formu uygulanmış olup, ikinci aşamada çocukların boy, kilo, bel çevresi, kalça çevresi ve kan basıncı ölçümleri gerçekleştirildi. Üçüncü ve son aşamada ise yaklaşık 2cc kadar olan venöz kan alındı. Alınan kanlar biyokimya laboratuvarında Abbott Aeroset marka cihazda, bizzat araştırmacı tarafından tek tek HDL, LDL, Total Kolesterol, Trigliserit, AKŞ değerlerine bakıldı. Kanlar çalışmadan önce 4000 devirde en az 5 dakika santrifüj edilmiş, daha sonra üzerinde kalan serum kısmından, Süleyman Demirel Üniversitesi (SDÜ) Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda Abbott Aeroset marka cihazda, yukarıdaki değerler çalışılmıştır. Yine bir gün önceden bilgilendirilen öğrencilerden (bir gün sonra aç gelmesi söylenerek) ikinci gün sabah erkenden (sadece aç gelen ve veli onay formunu dolduran öğrencilerden) kan alınmıştır ve birinci gün kan basınçları ölçülen öğrencilerin tekrar ikinci defa kan basınçları ölçülmüştür. Öğrencilerin kan basınçları 10-15 dk'lık bir dinlenme sonrasında ve oturur pozisyonda yapılmıştır. Ayrıca sağ koldan ve yaşa uygun manşon (boy ve genişliği öğrencinin koluna uygun olan) kullanılmıştır. Çocuk ve ergenlerde yüksek kan basıncı ile ilgili 2004 çalışma grubu raporunun belirlediği ölçütlere göre, çocuklarda HT en az 3 farklı zamanda ölçülmüş ortalama sistolik ve/veya diyastolik kan basıncının yaş, cinsiyet ve boy için 95.persentil ve üzerinde olması şeklinde tanımlanmasına rağmen bu çalışmada en az 2 farklı zamanda ölçülen kan basınçlarının ortalama kullanılmıştır. Antropometrik ölçümlerin alınması aşamasında araştırmacı tarafından 1mm aralıklı çelik şeritmetre kullanılmıştır. Öğrencilerin üzerlerinde yalnızca okul önlükleri kalacak şekilde, ayakları çıplak ve birleşik, baş arkası, sırt, kalça ve ayak topuklarının arkasının düz şeritmetreye değmesi ve hazır ol durumunda durmaları sağlanmıştır. Bu işlemden sonra öğrencilerin başlarının üzerinden tabana ka-

dar olan uzunlukları ölçülerek boy uzunlukları (cm) ve aynı pozisyonda kiloları (kg) tespit edilmiştir.

İstatistiksel İncelemeler

Araştırma sonucunda elde edilen veriler bilgisayar ortamında (SPSS 9.05) istatistik paket programına aktarılmıştır. Bu çalışma için kan basıncı persentillerinin sınıflandırılması her çocuğun yaş, cinsiyet ve boyunu hesaba katan 2004 Ulusal Yüksek Kan Basıncı Eğitim Programı Çocuk ve Ergenler Hipertansiyon Eğitimi Çalışma Grubunun yayınladığı Ulusal Sağlık ve Beslenme İncelemesi Anketi (NHANES) verilerinden elde edilen normatif tablolar kullanılarak belirlenmiştir (12). Her çocuğun yaş, cinsiyet ve boyu için yüksek kan basıncı belirlenmesinde 95.persentil kullanılmıştır. Her bir öğrenci cinsiyet, yaş ve boya göre 95.persentil ve üzeri için sistolik HT, diyastolik HT veya her ikisi birden hipertansif olan olmak üzere karşılaştırılmıştır. Her eş zamanlı değişken ve kan basıncı birlikteliğini değerlendirmek için bağımsız iki değişkeni karşılaştırma testi (t testi) kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0,05$ kabul edilmiştir. Kilolu ve obez tanımları, 2000 yılı "Centres for Disease Control (CDC 2000)" kriterleri esas alınarak yapılmıştır. Çalışmamızda Vücut Kitle İndeksi(BMI) persentil tablolarına göre 85 persentil ve üzeri fazla kilolu ile 95 persentil ve üzeri olanlar obez olarak tanımlanmıştır (13)

Bulgular

Çalışmada Isparta İl Merkezi'nde, Alaybeyoğlu İlköğretim Okulu'nda 194 kişi ve Gülkent Lisesi'nde 258 kişi; kırsal olarak da Isparta merkeze bağlı Atabey ilçesinde, Atatürk İlköğretim Okulu'nda 196 kişi ile Hacı Naciye Kasap Anadolu Ticaret Meslek Lisesi'nde 54 kişi olmak üzere, 7-17 yaş arasında toplam 702 öğrencinin katılımı ile yapılmıştır. Çalışma kapsamında incelenenlerin %31,2'si erkek (219 kişi), %68,8'i kız (483 kişi) öğrencilerden oluşmakta olup, kız: erkek öğrenci oranı ~2,2 olarak bulunmuştur. Buna göre çalışmada kız cinsiyet daha fazla temsil edilmektedir. Nedeni ise merkeze bağlı olan Gülkent Anadolu Lisesi öğrencilerinin büyük kısmının yatılı kız öğrencilerden oluşması idi.

Sunulan çalışmada HT prevalansı %5,5 (39 öğrenci) olarak bulunmuştur. Buna göre çalışmaya alınan toplam 483 kız öğrenciden 28'inin (%5,8), çalışmaya alınan toplam 219 erkek öğrenciden 11'inin (%5) hipertansif olduğu görüldü. Hipertansif öğrenciler daha ayrıntılı incelendiğinde bunların 31 tanesi (%4,41) sadece sistolik HT, 4 tanesi (%0,56) diyastolik HT ve yine 4 tanesinin (%0,56) de hem sistolik hemde diyastolik HT olduğu görülmüştür. Çalışmada kan

basıncı değerlerinin yaş, boy, kilo artışı ile beraber arttığı görülmüştür. Araştırmada obezite prevalansı erkeklerde %15,9 (35 kişi), kızlarda %16,56 (80 kişi) ve genelde %16,38 (115 kişi) olarak tespit edildi. Vücut kitle indeksi %85 ve üzeri olanlar obez kabul edilmiştir. Ayrıca HT sıklığı kırsal ve kentsel olarak incelendiğinde ise; kırsal alanda %1,1 ve kentsel alanda ise %4,4 olarak bulunmuştur. Fisher's Exact Testi'ne göre $p=0,040$ olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p<0,05$)

Obezite sıklığı ise; kırsal alanda %5,7 kentsel alanda %10,8 olarak bulunmuştur. Fisher's Exact Testi'ne göre $p=0,915$ olup, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Yine obezite sıklığı ile sınıflar karşılaştırılmıştır. Sınıflar ilkököl, ortaokul ve lise olarak karşılaştırıldığında; ilkököl öğrencilerinde (ilk 5 sınıf) obezite sıklığı %5, ortaokul öğrencilerinde (6,7,8. sınıflar) %3,4 ve lise öğrencilerinde %8,1 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar üzerinde Pearson Ki Kare Testi uygulanmış ve sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,031$). Yine sınıflar ile HT sıklığı karşılaştırıldığında 1., 2., 3.sınıflarda (%0) hipertansif öğrenci yoktu, 4.sınıfta 2 öğrenci (%0,2), 5.sınıfta 1 öğrenci (%0,1), 6.sınıfta 3 öğrenci (%0,4), 7.sınıfta 4 öğrenci (%0,5), 8.sınıfta 7 öğrenci (%0,9), 9.sınıfta 5 öğrenci (%0,7), 10.sınıfta 6 öğrenci (%0,8) ve 11.sınıfta 11 öğrenci (%1,5) hipertansif olarak değerlendirilmiştir. Bağımsız iki değişkenin ortalamalarının karşılaştırılması testi (t testi)'ne göre sonuç anlamlı olarak değerlendirilmiştir ($p=0,001$). Hipertansif olan ve olmayan öğrencilerin açlık kan şekeri($p=0,99$), total kolesterol($p=0,54$), LDL kolesterol($p=0,68$), HDL kolesterol($p=0,24$) ve Trigliserit($p=0,06$) değerlerinde Fisher's Exact Testi'ne göre $p>0,05$ olup, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Tartışma

Çocukluk hipertansiyonunun nedenleri 12 yaş altında en sık renal parankim hastalıkları iken, 12 yaş üzerinde ise en sık esansiyel hipertansiyon (primer HT) olarak karşımıza çıkmaktadır.(9,10,11). Catipovic-Veselica K. ve arkadaşlarının 1989 yılında Hırvatistan'da yaşları 14 olan 515 okul çocuğunda yaptığı çalışmada sistolik HT prevalansı erkek öğrencilerde %3,4; kız öğrencilerde %3,1 olup, diyastolik HT prevalansı erkek öğrencilerde %2; kız öğrencilerde %4 olarak bulunmuştur (14). Eksen M. ve arkadaşlarının 2004 yılında Muğla merkezde yer alan ilköğretim anasınıfı öğrencilerinde yaptığı bir çalışmada, sistolik HT prevalansı genel olarak %2,5 diyastolik HT prevalansı genel olarak %5,8 olarak bulunmuştur (15). Bertrand ve arkadaşlarının yaşları 11 ile 18 arasında değişen 15.756 zenci Afrikalı okul çocuğunda yaptığı bir çalışmada, sistolik HT sıklığı erkek çocuklarda %4,86; kız çocuklarda %5,09 ve diyastolik HT sıklığı ise erkek çocuklarda %4,20; kız çocuklarda %5,09 olarak, en son olarak da SKB+DKB HT oranı erkek çocuklarda %2,29; kız çocuklarda ise %1,57 olarak bulunmuştur (16). Dişçigil G. ve arkadaşlarının 2005 yılında Aydın il merkezinde 6-11 yaş arası çocuklarda yaptığı çalışmada hipertansiyon prevalansı %17,8 olarak bulunmuştur (17). Edirne il merkezinde 2008 yılında, 6-17 yaş arası 1600 ilköğretim ve lise öğrencisinin katıldığı bir çalışmada da çocuklarda HT prevalansı erkeklerde %1,4, kızlarda %1,2 ve genelde %1,3 olarak bulunmuştur (18).

Prevalans oranlarındaki bu farklılık; genetik, ırk, sosyoekonomik durum, çevresel faktörlerin yanısıra giderek artan obezite, beslenme alışkanlıkları, uzun süre bozulmaya dayanıklı hazır rafine gıdaların aşırı

Tablo 1

Çocuklarda Hipertansiyonun Sınıflandırılması

Normal kan basıncı	Sistolik Kan Basıncı(SKB) ve/veya Diyastolik Kan Basıncı (DKB) 90.Persentilin altında
Pre-Hipertansiyon	SKB ve/veya DKB 90.Persentil dâhil 90-95 Persentil arasında
Hipertansiyon	SKB ve/veya DKB 95.persentil dâhil, 95 Persentilin üzeri.
Evre-1 Hipertansiyon	SKB ve/veya DKB 95.Persentil ve üzerinden, 99.Persentile 5 mmHg ilave değerine kadar
Evre-2 Hipertansiyon	SKB ve/veya DKB 99.Persentile 5 mmHg ilave değer üzerindeki değerler
Not: Persentiller yaş, boy ve kiloya göre yapılmıştır. Kan Basıncıları farklı zamanlarda en az üç kez ölçülmelidir. Sistolik veya diyastolik kan basıncının hangisi yüksekse sınıflandırma ona göre yapılmalıdır. (9,10,11)	

tüketimi ve sedanter yaşam, hipertansiyon prevalansında artışa neden olmuştur. Sunulan çalışmamızda da kan basıncı değerlerinin yaş, boy, kilo artışı ile beraber arttığı görülmüştür.

Sonuç

Özellikle çocukluk döneminde tüm dünyada prevalansı hızla artan obezite ve ilişkili hipertansiyon önemli bir sağlık sorunu olarak karşımızda durmaktadır (19). Çocukların obez ve dolayısıyla hipertansif olmalarını engellemeye yönelik olarak, en azından hayatın ilk 6 ayında anne sütü almaları sağlanmalı ve çocukların beslenme alışkanlıklarının yeniden düzenlenmesi, özellikle tuz yönünden zengin hazır gıdalardan uzak durulması yönünde çocuklara, ailelerine eğitimlerin verilmesi teşvik edilmelidir. Rutin çocuk izlemlerinde, özellikle de birden fazla risk faktörü bulunan (kendisi kilolu olan, ailesinde hipertansiyon, diyabet, obezite, hiperlipidemi ve doğuştan kalp damar hastalığı öyküsü olan) üç yaş üstü her çocukta tansiyon ölçümü, kilo ve boy ölçümünün yapılması, ilerde gelişmesi muhtemel komplikasyonların engellenmesine büyük katkı sunacaktır.

*Bu çalışma Isparta Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından 1362-TU-06 proje numarası ile desteklenmiştir.

Kaynaklar

1. Sağlık Ölçümleri ve Değerleri (IHME; The Institute for Health Metrics and Evaluation), www. bbc.com/turkce/haberler-dunya-47460922, E.T. 22.02.2020
2. Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) 2018 yılı yaş grubu ve cinsiyete göre ölüm nedenlerinin dağılımı istatistik verileri. www.tuik.gov.tr Erişim Tarihi: 22.02.2020
3. Ersu NK, Ersu A, Çavuşoğlu D, İlhan Ö, Yavaşcan Ö, Aksu N, Öngel K. Kötü beslenme ve aşırı tuz tüketimi, akut geçici hipertansiyon: olgu sunumu. İzmir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi 2014;18(2):38-42.
4. Guyton A, Hall J. Ekstrasellüler Osmolarite ve Sodyum Konstrasyonu Düzenlenmesi. Tıbbi Fizyoloji'de. Çavuşoğlu H, 9.Baskı. İstanbul. Alemdar Ofset 1996;349-65
5. Crawford D. Population strategies to prevent obesity. BMJ 2002; 325: 728-9.
6. Sorof JM, Lai D, Turner J, Poffenberger T, Portman RJ. Overweight, ethnicity, and the prevalence of hypertension in school-aged children. Pediatrics 2004; 113: 475-82.
7. Flynn JT, Alderman MH. Characteristics of children with primary hypertension seen at a referral center. Pediatr Nephrol 2005; 20: 961-6.
8. Liang Wang, Candice Collins, Ratliff M, Xie B, et al. Breastfeeding reduces childhood obesity risks. Childhood obesity 2017. DOI: 10.1089/chi.2016.0210
9. Flynn JT. Evaluation and management of hypertension in childhood. Prog Pediatr Cardiol 2001;12:177-88.
10. Bartosh SM, Aronson AJ. Childhood hypertension. An update on etiology, diagnosis, and treatment. Pediatr Clin North Am 1999;46:235-52.
11. Flynn JT. Hypertension in adolescents. Adolesc Med Clin 2005;16:11-29.
12. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. Pediatrics 2004;114(2 suppl 4th report):559-60.
13. Centers for Disease Control and Prevention: National Center for Health Statistics. Health in the United States table 66. Hypertension Among Persons 20 years of age and over according to sex, age, race and Hispanic origin: United States,1988-1994 and 19 nd 1999-2000.
14. Catipovic-Veselica K, Skrinjaric S, Margetic N, Milasinovic G, Mujic N, Vukovic A, Catipovic B, LijecVjesn. 1989, Nov. 111(11):377-81
15. Eksen M, Eksen S, Karakuş A. Muğla merkez ilköğretim okulları anasınıfı öğrencilerinde kan basıncı, kilo, boy, beden kütle indeksi değerleri ile obezite ve hipertansiyon durumlarının incelenmesi. Uluslararası insan bilimleri dergisi ISSN: 1303-5134.
16. Bertrand E, Ravinet L, Coly M.: Arch Mal Coeur Vaiss.1981 Jun;74 Spec No:15-25
17. Dişçigil G, Aydoğdu A, Başak O, Gemalmaz A, Gürel S. Aydın iliindeki ilkökul Çocuklarında Hipertansiyon Prevalansı ve İlişkili Faktörler. Turk Aile Hek Derg 2008; 12(2): 70-74. doi:10.2399/tahd.08.070
18. Doğrusoy Y. Edirne il merkezindeki 6-17 yaş arası çocuklarda Hipertansiyon prevalansının araştırılması ve Hipertansiyon saptanan hastaların yaşam içi kan basıncı izlemi ile doğrulanması.(tıpta uzmanlık tezi) Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı. 2008.
19. Kaçmaz N, Ersü A, Balcı UG, Öngel K. Sağlıklı Yaşam ve Obezite Cerrahisi: Olgu Sunumu. Smyrna Tıp Dergisi 2014;4(1):38-40

EVALUATION OF CONVENTIONAL CYTOGENETIC, MOLECULAR CYTOGENETICS AND MOLECULAR GENETICS RESULTS IN HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES

HEMATOLOJİK MALİGNİTELERDE KONVANSİYONEL SİTOGENETİK, MOLEKÜLER SİTOGENETİK VE MOLEKÜLER GENETİK SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Pınar ASLAN KOŞAR¹, Muhammet Yusuf TEPEBAŞI², Barbaros YİĞİT¹, Emine Güçhan ALANOĞLU³

¹Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı Isparta

²Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı Isparta

³Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Isparta

Cite this article as: Aslan Koşar P, Tepebaşı MY, Yiğit B, Alanoğlu EG. Evaluation of Conventional Cytogenetic, Molecular Cytogenetics and Molecular Genetics Results in Hematological Malignancies. Med J SDU 2020; 27(4): 547-553.

Öz

Amaç

Hematolojik maligniteler, kemik iliği kaynaklı hücrelerin neoplazmlarıdır. Epidemiyolojik ve klinik çalışmalar sonucunda somatik hücrelerde meydana gelen mutasyonların, bu malignitelerin çoğunda sayısal ve yapısal kromozomal anomaliler ile spesifik gen düzeyindeki değişiklikler içerdiğini göstermektedir. Oluşan bu değişikliklerin hematolojik malignensilerin tanı ve takibinde aynı zamanda tedavi seçimi ve prognozu belirlemede kritik role sahip olduğu belirlenmiştir. Çalışmamız, hematolojik maligniteye sahip hasta gruplarında kromozomal ve moleküler olarak meydana gelen bu genetik değişikliklerin neler olduğunu tespit etmeyi amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmaya Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Anabilim Dalı'na hematolojik malignite ön tanısı veya tanısı ile başvuran 110 hasta dahil edildi. Akut Miyeloid Lösemi (AML), Kronik Miyeloid Lösemi (KML), Kronik Lenfoblastik Lösemi (KLL), Mi-

yelodisplastik Sendrom (MDS), Kronik Miyeloproliferatif Neoplazm (KMPN), Multipl Myelom (MM)/Diğer Plazma Hücreli Neoplazmlar (DPHN) ve Lenfoma hastalıklarına sahip yedi grubun kemik iliği kültürleri yapılarak üç farklı analiz yöntemi ile incelendi. Sayısal ve yapısal kromozomal değişiklikler sitogenetik kromozom analizi ve Floresan In Situ Hibridizasyon (FISH) yöntemleri ile ve JAK-2 V617F mutasyonu Real-Time PCR (RT-PCR) ile analiz edildi.

Bulgular

Sitogenetik ve FISH analizleri sonucunda, KML için t(9;22) mutasyonu %30,8 ve %22,6 oranlarında, AML için t(15;17) %7,7 oranında pozitif bulundu. Ayrıca, MDS için del(5q) ve del(7q) değerlendirildi ve delesyon saptanmadı. Hastalar del(13q14) ve del(17p13) açısından değerlendirildiğinde, lenfoma (%28,6 ve %71,4) KLL (%50 ve %62,5) ve MPMN (%50 ve %85,7) hastalarında değişen oranlarda bulundu. Ayrıca RT-PCR sonuçlarına göre JAK-2 V617F mutasyonu, KML hasta grubunda (18.8%) KMPN hasta grubunda ise (81.2%) heterozigot pozitif olarak bulunmuştur.

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

Müracaat tarihi/Application Date: 20.10.2020 • Kabul tarihi/Accepted Date: 09.12.2020

ORCID IDs of the authors: P.A.K. 0000-0003-2602-5145; M.Y.T. 0000-0002-1087-4874;

E.G.A. 0000-0002-8099-9401

Sonuç

Laboratuvarımızda elde ettiğimiz bulgular ışığında, hematolojik maligniteye sahip hastaların rutininde çalışılan mevcut genetik analizlerine ek olarak belirlediğimiz mutasyonlarında incelenmesi ve hasta gruplarının da genişletilerek çalışılmasının hastalığın tanı ve prognozunu değerlendirilmesine katkıda bulunacağını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Hematolojik malignite, konvansiyonel sitogenetik, moleküler sitogenetik, moleküler genetik

Abstract

Objective

Hematological malignancies are neoplasms of bone marrow-derived cells. Epidemiological and clinical studies show that the mutations occurring in somatic cells include numerical and structural chromosomal abnormalities and specific gene-level changes in most of these malignancies. It has been determined that these changes have a critical role in the diagnosis and follow-up of hematological malignancies, as well as in the choice of treatment and determining the prognosis. Our study aims to determine what these genetic changes occur as chromosomal and molecular in patient groups with hematologic malignancy.

Materials and Methods

In this study, 110 patients who were admitted to the Department of Hematology of the Süleyman Demirel University Faculty of Medicine with a pre-diagnosis or diagnosis of Hematologic Malignancy were included. Three different analyses applied to the cultured bone marrow tissue samples of seven groups of hemato-

logy patients who suffered from Acute Myeloid Leukemia (AML), Chronic Myeloid Leukemia (CML), Chronic Lymphoblastic Leukemia (CLL), Myelodysplastic Syndrome (MDS), Chronic Myeloproliferative Neoplasm (CMPN), Malignant Plasma Cell Neoplasm (MPCN) and Lymphoma diseases. Numerical and structural chromosomal changes were examined by cytogenetic chromosome analysis and Fluorescent In Situ Hybridization (FISH) methods and JAK-2 V617F mutation was analyzed by Real-Time PCR (RT-PCR).

Results

As a result of cytogenetic and FISH analyzes, the t(9;22) mutation was found to be 30.8% and 22.6% positive for CML, and t(15;17) was found to be positive at 7.7% for AML. Also, del(5q) and del(7q) were evaluated for MDS and no deletion was detected. When the patients were evaluated in terms of del(13q14) and del(17p13), varying rates were found in lymphoma (28.6% and 71.4%) CLL (50% and 62.5%) and MPHN (50% and 85.7%) patients. Also, according to the results of RT-PCR, the JAK-2 V617F mutation was found as heterozygous positive in the CML patient group (18.8%) and CMPN patient group (81.2%).

Conclusion

In the light of the findings we have obtained in our laboratory, we think that examining patients with hematological malignancies in addition to the existing genetic analyzes that are routinely studied and studying the patient groups by expanding them will contribute to the evaluation of the diagnosis and prognosis of the disease.

Keywords: Hematological malignancies, conventional cytogenetics, molecular cytogenetics, molecular genetic.

Introduction

Hematologic malignancies are neoplasms that occur in cells derived from bone marrow. The malignant cells in many patients with leukemia, lymphoma, or other malignant hematologic disease have acquired clonal chromosomal abnormalities (1, 2). Besides, specific gene levels in hematologic malignancies changes are used to make the diagnosis and to evaluate the prognosis of the disease (3). Karyotype analysis of chromosomes from bone marrow samples, FISH (Fluorescent In Situ Hybridization) and RT-PCR (Real Time-PCR), which are one of the molecular cytogenetic methods, are among the most

frequently used methods in detecting abnormalities in hematological malignancies (4).

Conventional cytogenetic analysis methods allow the analysis of the chromosomal structure in the examined sample without predicting a known genetic change. These methods are superior to FISH and molecular analyzes in that they detect an unfamiliar chromosomal rearrangement and are informed of the entire genome. However, considering the difficulty of obtaining cells from bone marrow, it is more difficult and time-consuming than the other two methods. Also, in case of insufficient combination with other methods is necessary (5).

Fluorescent In Situ Hybridization (FISH) is the most important technique used in cancer genetics because its analysis enables analysis in the interphase nucleus. Besides, it is a faster and more sensitive technique than conventional cytogenetics in terms of working with specific probes suitable for karyotypic rearrangements specific to hematological malignancy type (2). The superiority of the FISH technique is that it is workable in interphase nucleus cells and can yield results from an average of 300 interphase cells. Moreover, FISH permits analysis of proliferating (metaphase cells) and non proliferating (interphase nuclei) cells, and is useful in establishing the percentage of neoplastic cells before and after therapy (minimal residual disease) (6, 7).

Molecular studies on structural and numerical chromosomal abnormalities occurring in hematological malignancies quantitatively detect changes in the target-specific gene region by the RT - PCR method (8, 9). After the first discovery of translocation t(9;22)(q34;q11) which is between the breakpoint cluster region (BCR) gene on chromosome 22 and ABL gene on chromosome 9, many chromosomal aberrations causing fusion genes in cancer have been shown by cytogenetic techniques (10-12). The discovery of molecular techniques has led to the most precise determination of the percentage of cases with certain chromosomal aberrations. Translocation t(9;22) is observed in 95% of CML (chronic myelogenous leukemia) patients, in 2-10% of pediatric AML (acute myeloid leukemia) cases, and in 20-50% of adult ALL (acute lymphoblastic leukemia) cases (13). Chronic myeloproliferative neoplasm (CMPN) is characterized by excessive proliferation of multipotent stem cells in one or more blood cell lines. These diseases include polycythemia vera (PV), essential thrombocythemia (ET), and primary myelofibrosis. The JAK-2 protein acts as a hematopoietic growth factor in the cell. Therefore, it is thought that it may be important in cancer formation, especially in blood cancers (14). In a study conducted in 2006, they found that 96% of polycythemia vera, 60% of essential thrombocythemias and 69% of patients with myelofibrosis were positive for JAK-2 mutation. In another study, the JAK-2 mutation was found to be 77% in Polycythemia Vera, 26% in essential thrombocythemias, and 100% in patients with myelofibrosis (15, 16).

As a result of the tests to be performed in hematologic malignancies, treatment protocols are shaped according to the positivity-negativity of the response to the drug. At the same time, it is possible to know the presence of new mutations and to reduce and increase the number of drugs used accordingly. Or it

can determine the capacity of the disease to transform into other types of malignancy. Also, the most effective treatment protocols can be reached by the clinician in light of these studies.

For these reasons, this study aimed to determine the reliability, accuracy, efficacy, success rate, the applicability of the methods used in the diagnosis of patients with hematological malignancy and to investigate the effectiveness of these methods used in the diagnosis and follow-up of these patients.

Material and Methods

In this study, 110 patients who were admitted to the Department of Hematology of Süleyman Demirel University, Faculty of Medicine, Department of Internal Diseases, who had been diagnosed with hematologic malignancy or who had come with a pre-diagnosis were included. Blood and bone marrow samples were analyzed in the SDU Medical Faculty Medical Genetics Laboratory. A total of 59 patients was classified into leukemia subgroups, including 31 patients in the CML group, 13 patients in the AML group, 8 patients in the CLL group, and 7 patients in the MDS group. Also, 51 people were classified as 30 patients in CMPN, 14 patients in Malignant Plasma Cell Neoplasm, 5 patients in Hodgkin, Non-Hodgkin Lymphoma, and 2 patients in Burkitt Lymphoma. In other words, 98 bone marrow and 12 peripheral blood samples were obtained from 110 patients.

Bone marrow samples taken into heparinized tubes were in vitro cultured for 24-48-72 hours using Hematopoietic Cell Karyotyping Medium (Biological Industries, 944113). Cells were harvested according to routine methods and preparations were prepared by staining the preparations according to the Giemsa-Trypsin method. 20 GTG-banded metaphase sites were analyzed from each patient according to the International System for Human Cytogenetic Nomenclature (ISCN) 2016. When sufficient metaphase was not found, the number of metaphases obtained was analyzed.

Preparations were made with different FISH probes (Cytocell, UK) according to the standard protocol and molecular cytogenetic FISH analyses were performed from the cells prepared for conventional cytogenetics. FISH signals in 100 interphase cells were analyzed for each patient.

As the first for molecular study, DNA was isolated from blood samples taken from EDTA tubes. The obtained DNA samples were lifted to +4°C to study

JAK-2. (DNA Purification kit, Germany, 1212/003). Samples prepared according to the manufacturer's protocol were placed on the RT-PCR device and studied by selecting the appropriate program. Quantitative values at the molecular level were obtained by studying JAK-2 (JAK-2 Mutation Kit, DZJAK) by RT-PCR (ABI Prism 7500).

Statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics 18 program. Data were given as a number, percentage, mean and standard deviation. Comparisons between the groups were analyzed by Fisher exact for categorical variables, Pearson for continuous variables in correlation, and Spearman correlation tests for categorical variables.

Results

The gender distribution of the 110 patients included in our study was 61 males (55.5%) and 49 females (44.5%). When the distribution of the study population by groups is examined; 13 AML (11.8%), 8 CLL (7.3%), 31 CML (28.2%), 30 CMPN (27.3%), 7 Lymphoma (6.4%), 7 MDS (6.4%) and 14 MPCN (12.7%) distribution was observed. In the study population, the distribution of the subgroups in the CMPN (30 patients) and CML (4 patients) groups; 7 ET (20.58%), 12 PV (35.29%) and 4 Myelofibrosis (11.76%) were detected.

The demographic information of the total of 110 patients in the study group is given below under the 7 groups that we grouped our patients. (Table 1).

Cytogenetic Findings of Patients

Cytogenetic analyses were performed by the System International System for Human Cytogenetic No-

menclature (ISCN, 2016) protocols. Cytogenetic examinations were performed by making bone culture for 24-48-72 hours from bone marrow samples and all cytogenetic chromosomal analyzes were obtained from these samples.

The distribution of cytogenetic chromosome analysis regardless of the distribution of the general study population by groups, whether or not anomaly was detected; In 15 patients, 13.6% of the anomalies were detected, while 59 patients (53.6%) could not detect any anomaly. The number of patients who could not obtain metaphase for chromosome analysis was 5 (4.5%) and 31 patients (28.2%) were never studied (due to lack of chromosome analysis in diagnosis and follow-up). Cytogenetic analysis results of patients grouped according to diagnosis were determined (Table 2).

Molecular Cytogenetic (FISH) Findings of Patients

For FISH analysis, FISH probes of the most common chromosomal rearrangements were used according to the clinical picture of patients coming to our department. Distribution according to groups in the general study population; t(4;14) were positive 1 patient (7.1%) in the MPCN patient group We found the t(8;14) translocation positive in the lymphoma patient group (14.3%). t(8;21) was found to be positive only in 1 patient (7.7%) in the AML patient group. t(9;22) were positive in 7 patients (22.6%) in the CML patient group. t(11;14) was positive in 1 patient (28.6%) in the lymphoma patient group. t(14; 18) were studied in 9 patients and no positive results were found. t(15;17) were positive only in 1 AML patients (7.7%). IGH 14 chromosome fracture site probe was positive in 1 patient (12.5%) in CLL patient group and 3 pa-

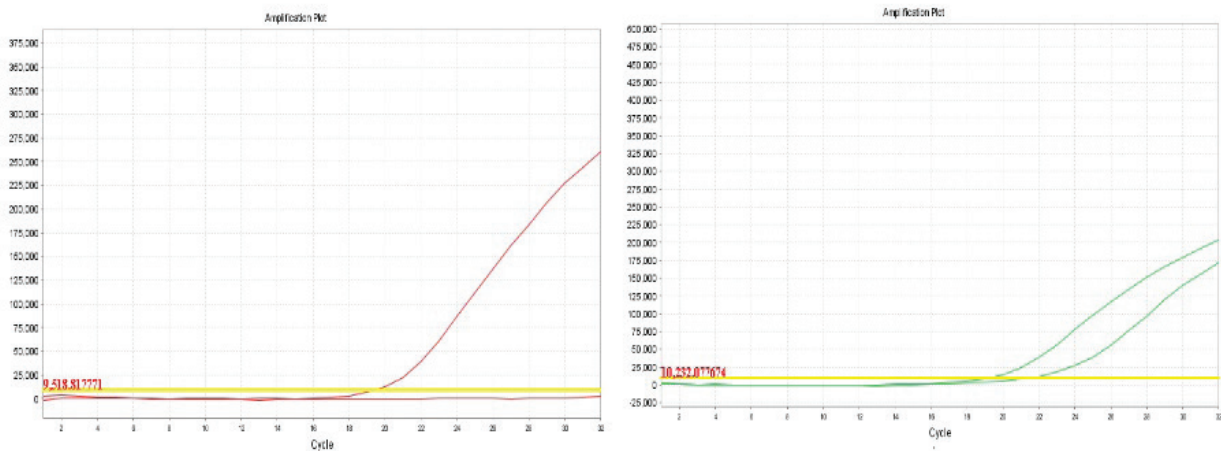


Figure 1
JAK-2 negative and heterozygous positive patient peaks studied by RT-PCR

Table 1

The demographic characteristics of patients divided into seven groups according to their diagnosis

Diagnosis	Number (%)	Age (Mean±SD)	Gender (M/F)	WBC (10 ³ /μl) (Min-Max)	PLT (10 ³ /μl) (Min-Max)
CML	31 (28.2)	57.48± 16.27	20/11	2.8-437	38-1323
AML	13 (11.8)	57.38± 17.37	7/6	2.3-148	29-243
CLL	8 (7.3)	68.63±16.60	4/4	23-135	19-311
CMPN	30 (27.3)	60.86±16.74	14/16	3.9-74	5-1629
Lymphoma	7 (6.4)	59.29±12.34	5/2	1.2-70	8-296
MDS	7 (6.4)	70.00±16.01	3/4	3.1-18	17-527
MPCN	14 (12.7)	62.15±12.27	8/6	1.8-96	19-414

SD: Standard deviation, M: Male, F: Female, WBC: White Blood Cell, PLT: Platelet

Table 2

Cytogenetic analysis results of patients grouped according to diagnosis

Diagnosis	Number of patients	Results
CML	7	46, XY or 46, XX
	3	46, XX, t(9;22)(q34;q11)
	1	46, XY, del(4q?), del(10q?)
	1	46, XY, inv(9)(p11q12)
	1	48, XY, t(9;22)(q34,q11), +8, +19, i(17)(q10)
	18	Not analyzed
AML	6	46, XX or 46, XY
	1	47, XY, +8
	1	47, XX, +1, der(1;7)(q10;p10), +1q, +7q
	3	Not analyzed
	2	Metaphase not found
CLL	5	46, XX or 46, XY
	1	Not analyzed
	1	Metaphase not found
	1	45, X, -Y
CMPN	22	46, XX or 46, XY
	2	Metaphase not found
	3	Not analyzed
	1	46, XX, del(11q23)
	1	46, XY, del(16q22)
	1	46, XX, t(9;22)
Lymphoma	4	46, XX or 46, XY
	1	46, XY, inv(9)(p11q12)
	2	Not analyzed
MDS	4	46, XX or 46, XY
	1	46, XX, inv(9)(p11q12)
	2	Not analyzed
MPCN	10	46, XX or 46, XY
	1	46, XX, inv(9)(p11q12)
	1	45, X, -X
	2	Not analyzed

tients (42.9%) in the lymphoma group. There was no positivity in patients studied with 5q and 7q deletion probes. Del 13q FISH probes; It was found positive in 4 patients (50%) in the CLL patient group, 2 patients (28.6%) in lymphoma, and 7 patients (50%) in the MPCN patient group. 17p deletion was positive in 5 patients (62.5%) in CLL, 5 patients (71.4%) in lymphoma and 12 patients (85.7%) in MPCN. The high rate of 17p deletion in the MPCN patient group was thought to be due to the low number of patients.

In addition to the pathologies mentioned above, some pathological FISH signal images were detected considering the centromeric or locus probes of the probes studied and other clinical features of the patient. In the AML patient group; 4% t(8;21), 12% t(4;14), 24% cmyc amplification and 66% trisomy 8 were positive. We determined 72% trisomy 9, 38% monosomy 9, 5% tetraploid in CML patients (9.7%). Monosomy 9 was found in 5% of the CMPN patient group. 28% tetraploidy was positive in the group with lymphoma (14.3%).

Molecular Findings of Patients

In the general study population, 50 patients underwent JAK-2 analysis using the RT-PCR technique. Heterozygous JAK-2 and negative JAK-2 mutations were evaluated according to integral peaks by RT-PCR technique (Figure 1). While 34 (30.9%) of the patients had a negative JAK-2 mutation, 16 (14.5%) had heterozygous positivity.

AML, CLL, ALL, and MPCN patient groups were studied in 1 patient and no mutation was detected. In the CML patient group, 12(80%) negative and (20%) heterozygous positive JAK-2 were detected. 15 (53.6%) patients with CMPN were identified as JAK-2 negative and 13 (46.4%) patients were identified as JAK-2 heterozygote positive. Four patients were found to be negative in the MDS patient group,

and no heterozygote was detected in any patient. The JAK-2 analysis was not studied in the lymphoma group (Table 3).

Discussion

Conventional Cytogenetics, Fluorescent In Situ Hybridization (FISH), and Real-Time PCR (RT-PCR) techniques; In the diagnosis and follow-up of patients with hematologic malignancies, sometimes 3 techniques are used alone (17). Molecular cytogenetic techniques (FISH) allow the detection of complex, cryptic, and submicroscopic rearrangements that cannot be determined or resolved by conventional cytogenetic analysis (18, 19). Also, conventional cytogenetic analyses help us to know the chromosomal structure of the sample being examined without predicting any known genetic changes. Conventional cytogenetic analysis is accepted as the gold standard in the diagnosis and follow-up of CML patients (20, 21). The main advantage that distinguishes this method from the other two techniques is that the method is not directed.

The fact that we detected trisomy in 47,XY, +8 and 47, XY, +1, der (1;7) (q10; p10), 1q and 7q in 2 patients in the AML patient group in the patient population supports the above explanations. In the patient population, we identified 47, XY, +8 and 47, XY, +1, der (1;7) (q10; p10), 1q and 7q trisomy in 2 patients in the AML patient group. This showed us that different cytogenetic anomalies may exist in different patient groups and that the above explanations are accurate. Bain BJ detected both numerical and structural chromosomal abnormalities in a conventional cytogenetic study in adult AML patients. This rate is 50-70% and in our study, it is 15.4%. (22). Although the results we have found in our studies are similar, the small number of our patients makes it difficult to make comparisons. Trisomy 8 is a very characteris-

Table 3 Distribution of Jak-2 parameter in groups

	Negative	heterozygote positive	Not analyzed	Total
CML	12	3	16	31
AML	1	0	12	13
CLL	1	0	7	8
CMPN	15	13	2	30
MDS	4	0	3	7
MPCN	1	0	13	14

tic numerical anomaly and can be detected by both cytogenetic and FISH techniques. Linenberger et al. found 40.8% trisomy 8 in their study (23). In our study, we found Trisomy 8 structure in cytogenetic analysis and it gives information that the diagnosis of the patient may be AML or chronic myeloproliferative neoplasm. Based on the literature information, numerical chromosomal anomalies must be observed in the rate of AML alone and the most common of these are detected on chromosomes 4, -5, -7, 8, 9, 11, 13, 21, 22, -Y respectively. The presence of chromosomal rearrangements of chromosomes 8 and 7 in 2 patients with anomalies coincides with the literature (24). In our study, chromosome analysis was performed in 6 of 8 CLL patients, and 45, X, -Y was found in 1 patient. Standard chromosome analysis shows cytogenetic abnormalities in approximately half of the cases. The most common disorder is trisomy 12. del(13q) and del(14q) disorders are also common (25).

In our study, in 6 patients in the CML group, We detected chromosomal abnormalities in 46, XY, del(4q?), del(10q?), 46, XY, t(9; 22), 48, XY, t(9; 22)(q34, q11), +8, +19, i(17)(q10), 46, XX, t(9; 22)(q34, q11) and 46, XY, inv(9)(p11q12). As stated in the literature, secondary chromosomal abnormalities develop in 70-80% of CML patients in the blastic phase (2. Ph, trisomy 8, i(17)(q10), +19, and Y loss)(26). Our study is consistent with the literature. 46, XY, inv(9)(p11q12) were found in 1 lymphoma patient. Inv(9) is considered to be a normal polymorphic structure and is not clinically important. Almost all of the cytogenetic anomalies observed in MDS cases are those described in AML. There is no cytogenetic abnormality specific to AML or MDS. In MDS cases del(5q), monosomy 7, trisomy 8, del 8, 20q-, -Y, and del(7q) anomalies are frequently observed (27, 28). The MDS patient group and the MPCN patient group had 46, XX, inv(9)(p11;q12) and 46, XX, inv(9)(p11;q12) chromosomal rearrangements respectively. These are considered to be normal polymorphic structure is not clinically important.

In the study conducted by McNeil et al. reported that both interphase and metaphase cells are a powerful complementary analysis to conventional cytogenetic analysis because of the FISH technique (29). We found that our studies were compatible with the literature.

The classification of chronic myeloid neoplasms was regulated by the WHO in 2008. The diseases in this group of disorders, formerly known as Chronic Myeloproliferative Neoplasm (CMPN), were renamed as

myeloproliferative neoplasms. Along with this classification, CML has been classified as a separate disease with the presence of Philadelphia (Ph) chromosome and bcr/abl translocation and its distinctive clinical features (30). In our study, by this principle, CML patients and (Ph) chromosome-negative Chronic Myeloproliferative Diseases (Polycythemia Vera, Essential Thrombocytosis, Myelofibrosis) were divided into groups. In our study, the JAK-2 V617F mutation was detected in 11 (92%) of 12 patients with a pre-diagnosis of PV. In previous studies, it has been shown that this rate varies between 65-97% on average (31-33). In the first study conducted by Karkucak et al. in 2012, 70 of 148 patients were diagnosed as PV and 80% of the JAK-2 V617F mutations were detected (34). In our study, we found that 43% of JAK-2 mutations were positive in 3 out of 7 patients with the diagnosis of ET and we found that it was consistent with the literature. Also, we found 67% JAK-2 mutations in 2 of 4 patients with a pre-diagnosis of myelofibrosis. In the study of Çetinkaya, 66.7% of JAK-2 mutation were positive in 4 of 6 cases with myelofibrosis (35). Our results are especially similar to the study of Çetinkaya. We also think that increasing the number of patients will improve the quality of evaluation.

As a result, our findings show that indicated mutations should also be added to the routine genetic analyses of patients with hematological malignancies to improve the evaluation of diagnosis and prognosis of these diseases. In addition, as a result of this study, we believe that it will be more beneficial to increase the number of patients in future studies and to evaluate the groups within themselves.

Statement of Ethics

Our study was approved by Isparta Süleyman Demirel University Faculty of Medicine Clinical Research Ethics Committee with decision number 120 dated 05.12.2012.

Disclosure Statement

The authors have no conflicts of interest to declare

Funding Sources

This study was supported by Süleyman Demirel University Scientific Research Projects Management Unit with project number 3460 / YL1-13.

Author Contributions

All authors contributed at every stage.

References

1. Heerema NA. Cytogenetic analysis of hematologic malignant diseases. The AGT Cytogenetics Laboratory Manual. 2017:499-575.
2. Dewald W G. Cytogenetic and FISH studies in myelodysplasia, acute myeloid leukemia, chronic lymphocytic leukemia and lymphoma. *International journal of hematology*. 2002;76:65-74.
3. Sultana TA, Mottalib MA, Islam MS, Khan MA, Choudhury S. rt-PCR method for diagnosis and follow-up of hematological malignancies: first approach in Bangladesh. *Bangladesh Medical Research Council Bulletin*. 2008;34(1):1-11.
4. Hokland P, Pallisgaard N, editors. Integration of molecular methods for detection of balanced translocations in the diagnosis and follow-up of patients with leukemia. *Seminars in hematology*; 2000: Elsevier.
5. Rowley J, Mitelman F. Principles of molecular cell biology of cancer: chromosome abnormalities in human cancer and leukemia. *Cancer: Principles & Practice of Oncology DeVita, VT, Hellman, S, Rosenberg, SA, (Eds), Philadelphia: JB Lippincott Company*. 1993:67-91.
6. Sreekantaiah C. FISH panels for hematologic malignancies. *Cytogenetic and genome research*. 2007;118(2-4):284-96.
7. Dewald GW, Wyatt WA, Juneau AL, Carlson RO, Zinsmeister AR, Jalal SM, et al. Highly sensitive fluorescence in situ hybridization method to detect double BCR/ABL fusion and monitor response to therapy in chronic myeloid leukemia. *Blood*. 1998;91(9):3357-65.
8. Pallisgaard N, Hokland P, Riishøj DC, Pedersen B, Jørgensen P. Multiplex reverse transcription-polymerase chain reaction for simultaneous screening of 29 translocations and chromosomal aberrations in acute leukemia. *Blood*. 1998;92(2):574-88.
9. Hochhaus A, Weisser A, La Rosee P, Emig M, Müller M, Saussele S, et al. Detection and quantification of residual disease in chronic myelogenous leukemia. *Leukemia*. 2000;14(6):998.
10. Hermans A, Heisterkamp N, von Lindern M, van Baal S, Meijer D, van der Plas D, et al. Unique fusion of bcr and c-abl genes in Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia. *Cell*. 1987;51(1):33-40.
11. Rabbitts T. Chromosomal translocations in human cancer. *Nature*. 1994;372(6502):143.
12. Willis T, Zalcborg I, Jadayel D, Coignet L, Stul M, Treleaven J, et al. Molecular cloning of translocation t (1; 14)(q21; q32) defines a novel gene (BCL9) at chromosome 1q21. *Blood*. 1997;90(10):1720-.
13. Barnes DJ, Melo JV. Cytogenetic and molecular genetic aspects of chronic myeloid leukaemia. *Acta haematologica*. 2002;108(4):180-202.
14. Sazawal S, Bajaj J, Chikkara S, Jain S, Bhargava R, Mahapatra M, et al. Prevalence of JAK2 V617F mutation in Indian patients with chronic myeloproliferative disorders. *Indian Journal of Medical Research*. 2010;132(4):423.
15. Murugesan G, Aboudola S, Szpurka H, Verbic MA, Maciejewski JP, Tubbs RR, et al. Identification of the JAK2 V617F mutation in chronic myeloproliferative disorders using FRET probes and melting curve analysis. *American Journal of Clinical Pathology*. 2006;125(4):625-33.
16. Shin M-G, Kim HJ, Kim H-R, Lee S-Y, Lee I-K, Shin J-H, et al. Frequency of the JAK2 mutation and its usefulness as a marker for treatment response and disease progression in Korean patients with chronic myeloproliferative disorders. *Am Soc Hematology*; 2006.
17. Vardiman JW. The World Health Organization (WHO) classification of tumors of the hematopoietic and lymphoid tissues: an overview with emphasis on the myeloid neoplasms. *Chemico-biological interactions*. 2010;184(1-2):16-20.
18. Başaran N. Tıbbi genetik: ders kitabı: Anadolu Üniversitesi; 1984.
19. Miranda RN, Mark H, Medeiros LJ. Fluorescent in situ hybridization in routinely processed bone marrow aspirate clot and core biopsy sections. *The American journal of pathology*. 1994;145(6):1309.
20. Ou J, Vergilio JA, Bagg A. Molecular diagnosis and monitoring in the clinical management of patients with chronic myelogenous leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors. *American journal of hematology*. 2008;83(4):296-302.
21. Kantarjian H, Schiffer C, Jones D, Cortes J. Monitoring the response and course of chronic myeloid leukemia in the modern era of BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors: practical advice on the use and interpretation of monitoring methods. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2008;111(4):1774-80.
22. Bain BJ. Overview. *Best Practice & Research Clinical Haematology*. 2001;14(3):463-77.
23. Linenberger ML, Hong T, Flowers D, Sievers EL, Gooley TA, Bennett JM, et al. Multidrug-resistance phenotype and clinical responses to gemtuzumab ozogamicin. *Blood*. 2001;98(4):988-94.
24. Mitelman F, Heim S. Quantitative acute leukemia cytogenetics. *Genes, Chromosomes and Cancer*. 1992;5(1):57-66.
25. Foon KA, Rai KR, Gale RP. Chronic lymphocytic leukemia: new insights into biology and therapy. *Annals of Internal Medicine*. 1990;113(7):525-39.
26. Choi W, Kim M, Lim J, Han K, Lee S, Lee JW, et al. Four cases of chronic myelogenous leukemia in mixed phenotype blast phase at initial presentation mimicking mixed phenotype acute leukemia with t (9; 22). *Annals of laboratory medicine*. 2014;34(1):60-3.
27. Maciejewski JP, Selleri C. Evolution of clonal cytogenetic abnormalities in aplastic anemia. *Leukemia & lymphoma*. 2004;45(3):433-40.
28. Komrokji RS, Bennett JM. What Is "WHO"? Myelodysplastic Syndromes Classification. *Clinical Leukemia*. 2008;2(1):20-7.
29. Lakatošová M, Holečková B. Fluorescence in situ hybridisation. *Biologia*. 2007;62(3):243-50.
30. Tefferi A, Vardiman J. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: the 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. *Leukemia*. 2008;22(1):14.
31. Levine RL, Pardanani A, Tefferi A, Gilliland DG. Role of JAK2 in the pathogenesis and therapy of myeloproliferative disorders. *Nature reviews cancer*. 2007;7(9):673.
32. James C, Ugo V, Le Couédic J-P, Staerk J, Delhommeau F, Lacout C, et al. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera. *Nature*. 2005;434(7037):1144.
33. Hussein K, Bock O, Seegers A, Flasshove M, Henneke F, Buesche G, et al. Myelofibrosis evolving during imatinib treatment of a chronic myeloproliferative disease with coexisting BCR-ABL translocation and JAK2V617F mutation. *Blood*. 2007;109(9):4106-7.
34. Karkucak M, Yakut T, Ozkocaman V, Ozkalemkas F, Ali R, Bayram M, et al. Evaluation of the JAK2-V617F gene mutation in Turkish patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Molecular biology reports*. 2012;39(9):8663-7.
35. Çetinkaya S. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalına başvuran hastalarda JAK 2 geni nokta mutasyonu ve hastalık ilişkisinin değerlendirilerek fenotip-genotip ilişkisinin kurulması: Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2012.

SCHWANNOMA İLE KARIŞAN MALIGN SOLİTER FİBRÖZ TÜMÖR : BİR OLGU SUNUMU

MALIGN SOLITARY FIBROUS TUMOR CONFUSED WITH SCHWANNOMA A CASE REPORT

Süleyman Emre AKIN¹, Hıdır ESME², Ferdane Melike DURAN²

¹ Yozgat Şehir Hastanesi Göğüs Cerrahisi Kliniği, Yozgat

² SBU Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Konya

Cite this article as: Akın SE, Esmé H, Duran FM. Malign Solitary Fibrous Tumor Confused With Schwannoma-A Case Report. Med J SDU 2020; 27(4): 555-557.

Öz

Plevranın soliter fibröz tümörleri; tüm plevral tümörler içerisinde %5' den az görülür. %10-20 oranında malign olabilen bu tümörler, çoğunlukla semptom vermeyip, toraks içerisinde büyük boyutlara ulaşabilen iyi sınırlı kitlelerdir. Tanı ve tedavide komplet rezeksiyon gereklidir. Nüks ve malign transformasyon riski her zaman bulunmaktadır. Kliniğimizde sol hemitoraksta kitle nedeni ile opere edilen ve postoperatif patolojik tanısı çelişkili, oldukça nadir rastlanan olgumuzu literatür bilgileri eşliğinde sunmak istedik.

Anahtar Kelimeler: Soliter fibröz tümör, plevra.

Abstract

The solitary fibrous tumors of pleura are 5 percent of the whole pleural tumors. These tumors, 10/20 percent of which can be malignant, are usually asymptomatic and are limited solids which can grow to huge dimensions in the thorax. The complete resection of these tumors can be diagnostic and curative. However, there is always a risk of recurrence and malignant transformation. We want to present our case who had a left hemithorax bulk and operated in our clinic with a confusing pathological diagnosis in the view of current literature.

Keywords: Solitary fibrous tumor, pleura

Giriş

Plevranın soliter fibröz tümörü genelde visceral plevradan gelişen, sık görülmeyen bir tümördür(1). Önceden mezotelyomanın bir tipi olarak değerlendirilirken, elektron mikroskopisi ve immünohistokimyasal çalışmalar bu tümörlerin submezotelyal mezenkimal dokudan kaynaklandığını ortaya koymuştur(2). Asemptomatik seyredebileceği gibi nefes darlığı, göğüs ağrısı, ateş, hipoglisemi, hipertrofik osteoartropati gibi farklı semptomlara neden olabilir. %80 viseral plevradan kaynaklanırken; parietal plevra, mediastinum, diyafragma, interloberfissür, pulmoner parankim gibi do-

kularda da yerleşim gösterebilir(3). Tedavisi komplet rezeksiyon olup malign transformasyon ve rekürrens riski nedeni ile ilave sistemik tedavi de gerekebilir. Sol hemitoraksta kitle nedeni ile opere edilen ve operasyon sonrası patolojik tanıda çelişki görülen soliter fibröz tümör olgusunu nadir görülmesi sebebi ile literatür bilgileri ile birlikte sunmak istedik.

Olgu

Son bir senedir nefes darlığı şikayeti ile çeşitli hastanelere başvurup, bronşit tanısı ile takip edilen 38 yaşında bayan hastada sol hemitoraksta kitle tesbit edi-

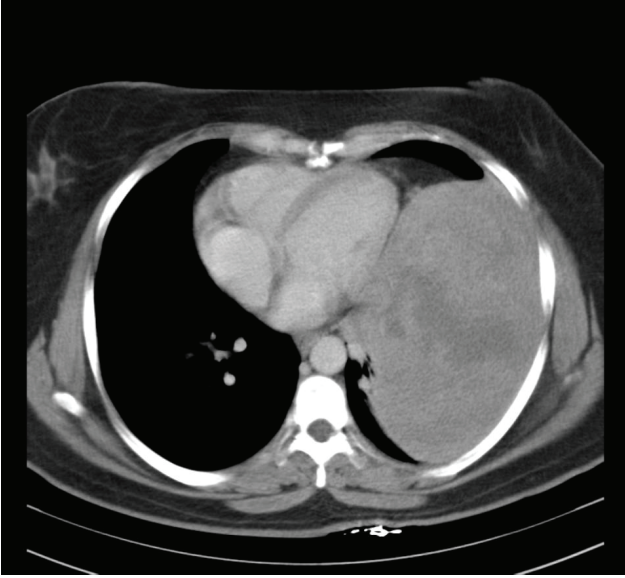
İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: suleymanemreakin@yahoo.com

Müracaat tarihi/Application Date: 13.11.2019 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 17.11.2019

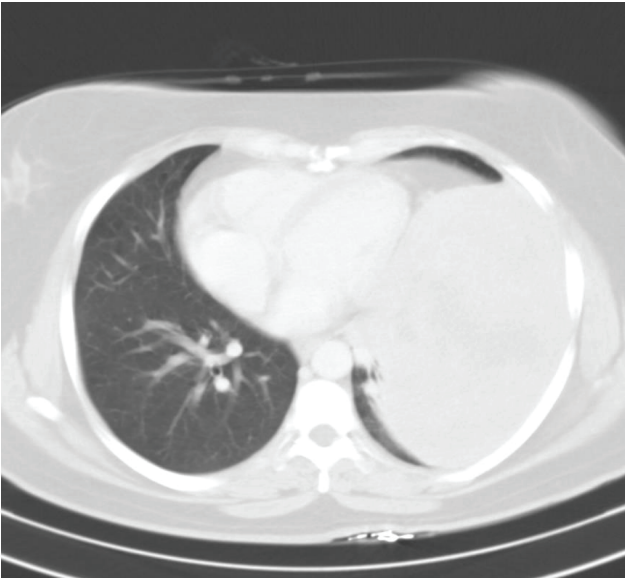
ORCID IDs of the authors: S.E.A. 0000-0002-0641-5229; H.E. 0000-0002-0184-5377;

F.M.D. 0000-0002-2886-7285

lerak kliğimize yatırıldı. Hastanın fizik muayenesinde sol akciğer alt zonlarda matite alınırken sol akciğer solunum sesleri de azalmıştı. Posteroanterior akciğer grafisinde sol hemitoraksta düzgün sınırlı kitle lezyonu izleniyordu. Toraks bilgisayarlı tomografide (BT) sol akciğer lingulada ve alt lobda nisbeten düzgün sınırlı, geniş boyutlu en geniş yerinde 16x11 cm ölçülen heterojen dansitede kitle lezyonu tarif edilmekteydi (-Resim 1 ve 2).



Resim 1: Tariflenen lezyonun toraks tomografisinde mediasten penceresi görüntüsü



Resim 2: Tariflenen lezyonun toraks tomografisinde parankim penceresi görüntüsü

Toraksın manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) kitlenin göğüs duvarına belirgin invazyonun olmadığı, sol ventrikülle yakın komşuluğunun olduğu, yer yer yağlı, planının net seçilemediği rapor edildi. Hastanın görüntüleme eşliğinde transtorasik iğne biyopsi inceleme sonucu soliter fibröz tümör olarak geldi. Hastaya posterolateral torakotomi uygulandı. Sert, kapsüllü, düzgün yüzeyli kitle akciğer dokusundan ayrılırken, belirgin derecede vaskülarize ve yapışık olduğu izlendi. Total olarak çıkarılan kitle histopatolojik inceleme için hastanemiz patoloji bölümüne gönderildi.

Patolojik incelemede makroskopik olarak kapsüle yapıda 20x15x16 cm ölçülerindeki kitlenin tanısı; malign soliter fibroz tümör, mitoz:6/10, nekroz: %30, ve tümör eksizyon alanında devam ettiği şeklindeydi. Yapılan immünohistokimyasal boyamasında vimentin, CD34, bcl-2 pozitif, SMA, S-100, pankeratin ve calretinin negatifti.

Hasta eksizyon alanında tümörün devam etmesi nedeniyle daha sonraki tedavisinin planlanması açısından başka bir merkezin onkoloji bölümüne yönlendirildi. Burada patolojik inceleme yinelenildiğinde schwannoma olarak değerlendirildi ve radyoterapi uygulandı.

Patolojik tanıyı kesinleştirmek amacıyla, patoloji preperatları yeniden incelendiğinde; 10 BBA'da 2-3 mitozun izlendiği, atipik mitozun dikkati çekmediği, ve tanının soliter fibröz tümör olduğu tekrardan teyit edildi. Hasta kemoterapisinin planlanması ve uygulanması açısından hastanemizde takip edilmektedir.

Tartışma

Plevranın soliter fibröz tümörü genellikle viseral plevradan kaynaklanan nadir görülen bir tümördür. Tüm plevral tümörlerin %5' inden azını oluştururken, insidansı 2.8/100000'dir(1,2). Daha önceleri mezotelyomanın bir formu olarak değerlendirilirken, günümüzdeki elektron mikroskopisi ve immünohistokimyasal çalışmalar bu tümörlerin submezotelyal mezenkimal dokudan kaynaklandığını ortaya koymuştur(2,3). Malign plevral mezotelyomadan ayrılan yönleri; prognozun daha iyi olması, hikayede asbest maruziyeti görülmemesi ve tedavideki farklılıklardır(3). Visseral plevradan %80 oranında kaynaklanıp bir pedikülle parankime tutunan tümör, parietal plevra, mediastinum, diyafragma, interlober fissür, pulmoner parankim gibi yerlerden de oluşabilmektedir(3).

Klinik erken dönemde asemptomatikken, büyüdükçe göğüs ağrısı, nefes darlığı, öksürük gibi solunumsal semptomlar ortaya çıkar(5). Sık olmasa da hipoglise-

mi ve hipertrofik osteoartropati saptanabilir(2,6). Hastamızda başvuru bulgusu olarak nefes darlığı mevcuttu.

Göğüs grafisinde çoğunlukla düzgün sınırlı, homojen ve yuvarlak kitle olarak görülür. BT ve MRG özellikle tümör ile çevre dokular arasındaki ilişkiyi ve tümörün çıkartılabilme potansiyelini değerlendirmede önemlidir(5). Vakamızda direkt grafide sol hemitoraksta düzgün sınırlı kitle izleniyordu. Toraks BT'de mezenkimal tümör ön tanısı olarak ifade edilirken, MRG'de kitlenin belirgin invazyonunun olmadığı rapor edilmişti.

Soliter fibröz tümörün kesin tanısı tümörün komplet rezeksiyonuyla konulabilmektedir. Tümörün hiperseleüler ve aselüler komponentlerden oluşması sebebiyle ince iğne aspirasyon materyali genellikle tanı için yeterli değildir(7). Hastamızda yapılan biyopsi sonucu, postoperatif biopsi sonucu ile uyumlu gelmişti.

Makroskopik görünümü; pedikülle plevral yüze bağlı, soliter, iyi sınırlı, yoğun dansiteli, gri-beyaz fibröz, kesitlerde uterin leiomyoma benzeyen kistik ve hemorajik olabilen büyük bir tümördür. Mikroskopik görünümünde fibroblastlar, kollajen ve retiküler lifler belirgin bir yapı oluşturmadan dağınık şekilde ya da hemanjioperistoma benzeri bir yapı oluşturmaktadır(6). Vakamızda tümörün düzensiz demetler oluşturan uzun iğsi karakterde mezenkimal hücrelerden oluştuğu rapor edilmişti.

Soliter fibroz tümörlerin ayırıcı tanısında göğüste kitle yapan hastalıklar yer alır. Lokalizasyona göre posterior paraspinal lokalizasyonda bulunanlar; nörojenik tümör ve raund atelektazi ile, anterior ve medial lokalizasyonda olanlar; timik neoplazmalar, germ hücreli tümörler veya teratomayla ayırıcı tanıya girer. Ayırıcı tanıda mezotelyoma da unutulmamalıdır(4,6). Vakamızda 2. patolojik değerlendirmede schwannom tanısı konulmuştur. Fakat tümörün intratorasik yerleşimi itibarıyla bu tanı çok uyumlu değildi. Bu nedenle tekrar patolojik değerlendirme yapıldı ve soliter fibroz tümör şeklinde raporlandı.

Soliter fibroz tümörlerin çoğu benign olmasına rağmen %10-20 malign karakterde olabilir(5). Ayrıca benign olgularda yıllar sonra malign rekürrens gözlenmiştir. Lokal nüks daha çok görülmekle birlikte uzak metastaz da gelişebilir. Malignite kriterleri; hücre zenginliği, 10 büyük büyütme alanında 4'ten fazla mitoz, sitonükleeratipi, geniş nekroz ve kanama alanları, plevral efüzyon, atipik lokalizasyon ve komşu dokulara invazyon olarak sıralanabilir(4,6). Vakamızın patolojik değerlendirmesinde mitoz: 6/10HP, nekroz %30 ve tümörün eksizyon alanında da devam ettiği bildirilmişti.

Tümör hücreleri immünohistokimyasal olarak vimentin ve CD34 (+)'dir(6). CD 34 primitif mezenkimal hücrelerde bulunmuş bir markerdir. Mezotelyal, sinovyal ve fibröz tümörlerde ise CD34 genellikle (-)'dir. Bizim vakamızda da tümör hücreleri CD34 ve vimentin immünopozitif boyanma gösteriyordu.

Soliter fibröz tümörlerin kesin tedavisi cerrahi rezeksiyondur(2). İlk iki sene içinde nükslere daha sıklıkla rastlanmakla birlikte, onaltı yıl sonra bile rekürrens görülebildiğinden hastaya ilk iki yıl altı ayda bir, sonrasında senelik bilgisayarlı tomografi ile takip yapılmalıdır(6). Hastamızda, patoloji kliniğimizce rapor edilen bilgilerin ışığında öncelikle radyoterapi uygulanmıştır. Kemoterapi planlanan hasta uygulama aşamasındadır.

Sonuç olarak; plevranın soliter fibröz tümörü oldukça az görülür ve invaziv olmayan yöntemlerle tanı şansı düşük olan plevranın genellikle benign özellikler taşıyan tümördür. Tanının şüpheli veya klinikle uyumlu olmaması durumunda mutlaka ileri araştırma yapılarak doğrulanması önem arz eder. Küratif ana tedavi yöntemi, cerrahi olarak kitlenin tamamen çıkartılmasıdır. Ancak düşük oranlarda da olsa, nüks ve malign transformasyon riski nedeniyle hastalar, postoperatif dönemde periyodik olarak takip edilmelidir.

Kaynaklar

1. Türkyılmaz A, Aydın Y, Dostbil A, Eroğlu A. Plevranın dev soliter fibröz tümörü. The Eurasian Journal of Medicine 2007;39:145-47.
2. Sung SH, Chang JW, Kim J, Lee KS, et al. Solitary fibrous tumors of the pleura: Surgical outcome and clinical course. AnnThoracSurg 2005;79:303-7.
3. Cardillo G, Faciolo F, Cavazzana A, Capece G, Gasparri R, Martelli M. Localized (Solitary) fibrous tumors of the pleura: An analysis of 55 patients. AnnThoracSurg 2000;70:1808-12.
4. De Perrot M, Kurt AM, Robert JH, et al. Clinical behavior of solitary fibrous tumors of the pleura. AnnThoracSurg 1999;67:1456-59.
5. Khan JH, Rahman SB, Clary C. Giant solitary fibrous tumor of the pleura. AnnThoracSurg 1998;65:1461-64.
6. De Perrot M, Fischers S, Brundler MA, Sekine Y, Keshavje S. Solitary fibrous tumors of the pleura. AnnThoracSurg 2002;74:285-93.
7. Drachenberg CB, Bouquin PM, Cochran LM, et al. Fine-needle aspiration biopsy of tumors. ActaCytol 1998;42:1013 Abst.
8. Akı H, Durak H, Kaynak K, Demirhan Ö, Öz B. Plevranın soliter fibröz tümörü ile izlediğimiz 3 olgu. Cerrahpaşa J Med 2002;33:127-31.

ISOLATED MEDIAL SUBTALAR DISLOCATION: A CASE REPORT AND A REVIEW OF THE CURRENT LITERATURE

İZOLE MEDİAL SUBTALAR ÇIKIK: OLGU SUNUMU VE GÜNCEL LİTERATÜRÜN GÖZDEN GEÇİRİLMESİ.

Emrah KOVALAK¹, İbrahim YILDIZ¹, Tolga ATAY¹,
Salih KORKMAZ¹, Hüseyin YORGANCIGİL¹, Hasan Basri PINAR¹

¹Süleyman Demirel University Medical School Orthopedics and Traumatology Department / Isparta

Cite this article as: Kovalak E, Yıldız İ, Atay T, Korkmaz S, Yorgancigil H, Pinar HB. Isolated Medial Subtalar Dislocation: A Case Report And A Review Of The Current Literature. Med J SDU 2020; 27(4): 559-563.

Öz

Akut subtalar eklem çıkıkları, talokalkaneal ve talonaviküler eklemlerin eş zamanlı oluşan çıkıkları olup travmatolojinin nadir vakalarıdır. Genellikle yüksek enerjili travmalar neticesinde oluşan bu kırıklara yüksek oranda ayak bileğinde yumuşak doku yaralanması ve kırık eşlik etmektedir. İzole medial subtalar çıkıklar ise kırıklı çıkıklara göre çok daha nadirdir. Bu vaka sunumu ile 32 yaşında yüksekte düşme sonucu acil servise başvuran erkek hastayı sunduk. Yapılan fizik muayene ve radyografik tetkikler neticesinde sol ayak bileğinde izole medial subtalar çıkık tespit edildi. Acil serviste sedasyon altında kapalı redüksiyon yapılarak atelet alındı ve 24 saat dolaşım takibi sonrası taburcu edildi. Üç hafta sonunda rehabilitasyona başlandı. 3 haftalık rehabilitasyon sonrası kısmi yük verildi. Sekiz hafta sonunda tam yüke geçildi. On sekiz ayın sonunda hasta semptomsuz idi. Subtalar çıkıklar travmatolojinin acil vakalarıdır. Medial çıkıklar inversiyondaki ayağın daha instabil olması nedeni ile lateral çıkıklara nazaran daha siktir. Redüksiyon mümkün olan en kısa sürede sağlanmalıdır. Ek kemik ve yumuşak doku patolojilerinin eşlik etmediği, erken redüksiyonun sağlandığı izole medial subtalar çıkıklarda uzun dönem fonksiyonel sonuçları mükemmeldir.

Anahtar Kelimeler: Çıkık; travma; subtalar eklem; talus; talotarsal eklem

Abstract

Acute subtalar joint dislocations are simultaneous dislocations of talocalcaneal and talonavicular joints with a rare incidence in traumatology. These fractures usually occur as a result of high-energy traumas and are accompanied in high numbers by soft tissue injuries and ankle fractures. However, isolated medial sub-dislocations are very rare considering the fracture-dislocations. In this case report, we present a 32-year-old male patient who applied to the emergency service after falling from a height. Physical and radiographic examinations revealed an isolated medial subtalar dislocation in the left ankle. The patient underwent closed reduction under sedation in the emergency service and was discharged after 24 hours of follow-up. Three weeks later, rehabilitation was started. After 3 weeks of rehabilitation, the patient was started with partial weight bearing and switched to full weight bearing after eight weeks. At the end of 18 months, the patient did not present with any symptoms. Subtalar dislocations are emergency cases of traumatology. Medial dislocations are more frequently

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

Müracaat tarihi/Application Date: 30.05.2017 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 22.08.2017

ORCID IDs of the authors: E.K. 0000-0003-0121-9082 ; İ.Y. 0000-0003-4906-0234 ;

T.A. 0000-0002-1429-9109 ; S.K. 0000-0002-6924-4084 ; H.Y. 0000-0002-4431-9043;

H.B.P. 0000-0003-2004-9461

seen due to the instability caused by the inversion of the foot. Reduction should be provided as soon as possible. In the treatment of isolated medial subtalar dislocations, immediate reduction offers excellent long-term functional outcomes particularly in cases

that are not accompanied by additional bone and soft tissue pathologies.

Keywords: Dislocation; trauma; subtalar joint; talus; talotarsal joint

Introduction

Acute subtalar or talotarsal joint dislocations are rare occurrences of traumatology constituting only 1-1.5% of the lower extremity traumas and 1% of all acute traumatic dislocations (1). First described by Du Faur-est in 1811, subtalar dislocations are seen in the form of open dislocations in 3.7-57% of the cases (1-3). Etiology usually involves high-energy traumas (1). Medial subtalar dislocations constitute approximately 80% of these cases and occur four times more often than lateral dislocations (1,3,4). The prevalence of anterior and posterior dislocations presented in the literature ranges from 1% to 2.5% (3). Subtalar dislocations are accompanied by fractures or soft tissue injuries in the feet or ankles at the percentages of 38.8% to 88% (3). Open dislocations constitute 46-83% of all cases and generally have a poor prognosis (3). The treatment of rare cases of isolated medial subtalar dislocations is an immediate closed reduction or, if not possible, an open reduction (3). Thus, correct identification of these dislocations and associated injuries as well as undertaking rapid treatment are crucial for the recovery of the full functions of the extremity.

In this case, within the context of the current literature we discuss the conservative treatment of a patient with a diagnosis of isolated medial subtalar dislocation caused by a fall from a height.

Case Presentation

A 32-year-old male was admitted to the emergency room with the complaints of deformity, limitation of movement and pain in the left foot after a fall from a height. The physical examination showed that the talus head was palpated on the dorsolateral side, and the subtalar joint was medially dislocated. There was no open wound. Peripheral vascular circulation was normal. No motor or sensory deficit was detected. The radiographic examination revealed an isolated medial subtalar dislocation in the left ankle without

accompanying fracture (Figure 1a-b). After an emergency surveillance, 2.5 mg intravenous midazolam (ampoule containing 15 mg / 3 ml iv-im Dormicum solution, Deva Holding Inc., Istanbul) was used to induce conscious sedation. The left knee joint was fixed at a flexion of 90° and reduction was performed through calcaneal traction by exerting force in the opposite direction to the medial dislocation. The physical examination undertaken after this procedure showed that the joint was stable and there was no neurovascular pathology.

After confirmation of the success of the joint reduction through control radiographs, and joint stability via physical examination a below-knee plaster cast was used with the patient's ankle in the neutral position (Figure 2a-b). To exclude a fracture that may have been overlooked in radiographs, computed tomography (CT) was performed on the left ankle. The CT did not reveal any additional osseous pathology (Figure 2c-d). Upon the completion of the examinations, the patient was admitted to the hospital for a 24-hour follow-up assessment of circulation and pain. Then, the patient was discharged in a stable state and asked to return to the outpatient clinic for a follow-up check weekly.

There was no problem with the weekly follow-up of the patient. Circular plaster was not required, and the plaster cast was removed at the end of the third week. Before commencing rehabilitation to increase the range motion of the ankle, the rehabilitation clinic was consulted concerning physical therapy. At the end of the three-week rehabilitation, the patient was mobilized with the amount of partial weight bearing he could tolerate. At the end of two months, since the patient did not have any pain, he was switched to full weight bearing. At the end of 18 months, the patient had a complete range of motion in the ankle and his movements were painless with an AOFAS of 100 (Figure 3a-c).



Figure 1a



Figure 1b



Figure 2a



Figure 2b

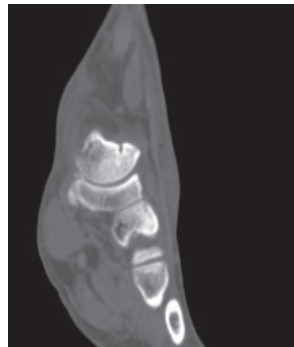


Figure 2c



Figure 2d

Figure 3a



Figure 3b



Figure 3c



Discussion

Subtalar dislocations are rarely seen, but their consequences may be severe (5). Young adults, particularly men (female / male = 1/6), constitute the main group affected by these high-energy injuries such as falls from heights and traffic accidents (6-8). However, in case series, 14-19% of patients have been reported to have subtalar dislocations caused by low-energy traumas such as sports injuries (2,7). In subtalar dislocations, trauma results in simultaneous injury to the talocalcaneal and talonavicular joints but the talus remains in place and the calcaneo-cuboid joint maintains stability (1,3). In 1853, Broca classified dislocations as medial, lateral, and posterior. This classification was modified by Malgaigne and Henkle to include anterior dislocations and is still used in diagnosis (2). Medial dislocations are more common than lateral dislocations due to the greater instability of the subtalar joint with the inversion of the foot (6). Medial subtalar dislocations occur as a result of the rupture of dorsal talonavicular ligaments, followed by that of the interosseous and finally calcaneofibular ligaments due to the forefoot being forced into the equinus position in a fast process of high-energy inversion (6).

Although reduction of the joint is recommended within 6 hours of injury to prevent development of skin and possible talus avascular necrosis, no time interval has been specified (3,5). Reduction can be performed under sedation or general anesthesia (2,7). Medial dislocations can mostly be reduced closed whereas for lateral dislocations, closed reduction is often not possible due to the interposition of the tibialis posterior and flexor digitorum longus tendons (3,5). In medial dislocations, the extensor retinaculum and deep peroneal neurovascular bundle are structures responsible for preventing reduction (3).

There are contradictions in the literature concerning the percentages of open dislocations (9-11). Reported that all of their case series presented with open lateral dislocations whereas Garofalo et al. (9) found this percentage to be 80%. Conversely, Merchan (11) reported open dislocations at percentages of 41% in medial and 20% in lateral cases. In open dislocations, reduction is performed after the effective debridement and washing of the wound (2,7). The following process is mostly the same as in closed fractures. Some authors have also recommended using an external fixator or K-wire in instable dislocations presenting with severe soft tissue or bone damage (5,12,13).

In subtalar dislocations, the incidence of accompanying fractures is considerable high (3) and the most

frequent fractures are of the posterior process of talus, the head of talus, lateral and medial malleoli, and the tubercle on the base of the 5th metatarsal bone (14-16). Furthermore, in 2013, Eisenstein et al. (17) presented the first case report of medial subtalar dislocation accompanied by both posterior talar process and navicular fractures. Due to the greater energy involved, the percentage of osseous injuries accompanying lateral dislocations (78%) is greater than for medial dislocations (7). Intra-articular osteochondral fractures can also accompany dislocations and increase the risk of arthrosis (6). The prevalence of arthrosis has been reported as 40% to 89%; however, one-third of these cases are asymptomatic (2). Early reduction and stable fixation can lower the percentage of late and rare cases of avascular talus to 10% (2,4,6).

The recommended immobilization period after reduction is 3-5 weeks in uncomplicated isolated dislocations and 6-8 weeks in complicated cases (7). In cases accompanied by fractures, prolonged immobilization has long-term adverse effects such as joint stiffness and osteoporosis (6,7). For favorable functional outcomes, rehabilitation should be started immediately after immobilization and the patient should be prescribed weight bearing physiotherapy depending on his/her tolerance and the weight should be gradually increased (7).

Neurovascular injuries associated with subtalar dislocations are relatively rare and are usually seen in lateral dislocations (2,9,18). In their case series, Goldner et al. (18) reported 7 tibial nerve injuries and 5 posterior tibial arterial lacerations accompanying 10 open lateral dislocations, and Garofalo et al. (9) detected one case with posterior tibial artery laceration and another case with saphenous nerve injury. Skin necrosis can be prevented by performing reduction without delay (2).

The present case presented with isolated medial subtalar dislocation caused by a high-energy trauma, treated in the emergency service with closed reduction in the early period supplemented with a plaster cast and followed up for 18 months. At the end of the follow-up period, the patient's AOFAS score was 100 and no pathology was detected in radiography.

Positive outcomes have been reported following the treatment of isolated medial subtalar dislocations without bone and soft tissue injuries (1-4,6). However, while the results reported for dislocations caused by low-energy traumas are excellent with a 100% success rate, this can be reduced to 15% in cases re-

sulting from high-energy traumas (2). Furthermore, it should be noted that although the radiographic findings for some patients may be good, they may still have mild pain, edema, and limitation of movement which do not restrict their daily activities (4).

In conclusion, isolated medial subtalar dislocations are injuries that can be easily diagnosed using radiography. In these cases, it is possible to achieve excellent or near-perfect outcomes by performing immediate and careful reduction without causing osteochondral damage followed by an appropriate duration of immobilization.

References

- Ruhlman F, Paujardieu C, Vernois J, Gayet LE. Isolated acute traumatic subtalar dislocations: Review of 13 cases at a mean follow-up of 6 years and literature review. doi: 10.1053/j.fas.2016.01.044
- Rammelt S, Goronzy J. Subtalar dislocations. *Foot Ankle Clin N Am.* 2015;20: 253-264.
- Prada-Canizares A, Aunon-Martin I, Rico JV, Pretel- Mazzini J. Subtalar dislocation: management and prognosis for an uncommon orthopaedic condition. *International Orthopaedics.* 2016;40: 999-1007.
- Camarda L, Abruzzese A, La Gattula A, Lentini R, D'Arienzo M. Results of closed subtalar dislocations. *Musculoskeletal Surg.* 2016;100: 63-69.
- Hoelscher-Doht S, Frey SP, Kiesel S, Meffert RH, Jansen H. Subtalar dislocation: Long-term follow-up and CT-morphology. *Open Journal of Orthopedics.* 2015;5: 53-59.
- Azarkane M, Boussakri H, Alayyoubi A, Bachiri M, Elibrahimi A, Elmirni A. Closed medial total subtalar joint dislocation without ankle fracture: a case report. *Journal of Medical Case Reports.* 2014;8: 313-316.
- Hoexum F, Heetveld MJ. Subtalar dislocation: two cases requiring surgery and a literature of the last 25 years. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2014;134: 1237-1249.
- Kinik H, Oktay O, Arıkan M, Mergen E. Medial subtalar dislocation. *International Orthopaedics.* 1999;23: 366-367.
- Garofalo R, Moretti B, Ortolano V, Cariola P, Solarino G, Wettstein M, Mouhsine E. Peritalar dislocations: a retrospective study of 18 cases. *J Foot Ankle Surg.* 2004;43: 166-172.
- Ruiz Valdivieso T, de Miguel Vielba JA, Hernandez Garcia C, Castrillo AV, Alvarez Posadas JI, Sanchez Martin MM. Subtalar dislocation. A study of nineteen cases. *Int Orthop.* 1996;20: 83-86.
- Merchan EC. Subtalar dislocations: long-term follow-up of 39 cases. *Injury.*1992;23: 97-100.
- Jungbluth P, Wild M, Hakimi M, Gehrman S, Djuric M, Windolf J, Muhr G, Kälicke T. Isolated subtalar dislocations. *J Bone Joint Surg Am.* 2010; 92:890-894.
- Milenkovic S, Mitkovic M, Bumbasirevic M. External fixation of open subtalar dislocations. *Injury.* 2006; 37:909-13.
- De Lee JC, Curtis R. Subtalar dislocation of the foot. *J Bone Joint Surg Am.* 1982 Mar;64(3):433-7
- Bibbo C, Anderson RB, Davis WH. Injury characteristics and the clinical outcome of subtalar dislocations: a clinical and radiographic analysis of 25 cases. *Foot Ankle Int.* 2003;24:158-163.
- Xue Y, Zhang H, Pei F, Tu C, Song Y, Fang Y, Liu L. Treatment of displaced talar neck fractures using delayed procedure of plate fixation through dual approaches. *Int Orthop.* 2014; 38:149-154.
- Eisenstein N, Hillier D, Ahmad S. Medial subtalar dislocations with navicular and posterior talar process fracture: the first report in the literature. doi: 10.1136/bcr-2012-007763.
- Goldner JL, Poletti SC, Gates HS, Richardson WJ. Severe open subtalar dislocations: long-term results. *J Bone Joint Surg Am.*1995;77A:1075-1079.

APOPTOTİK YOLAKLAR VE HEDEFE YÖNELİK TEDAVİLER

APOPTOTIC PATHWAYS AND TARGETED THERAPIES

Aylin GÖKHAN¹, Kubilay Doğan KILIÇ¹, Kanat GÜLLE², Yiğit UYANIKGİL^{1,3}, Türker ÇAVUŞOĞLU^{1,3}

¹ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye.

² Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye.

³ Ege Üniversitesi Kordon Kanı Hücre-Doku Uygulama ve Araştırma Merkezi, İzmir, Türkiye.

Cite this article as: Gökhan A, Kılıç KD, Güllü K, Uyanıkgil Y, Çavuşoğlu T. Apoptotic Pathways and Targeted Therapies. Med J SDU 2020; 27(4): 565-573.

Öz

Fizyolojik ve patolojik durumlarda, işleyişleri farklı, nekroz ve apoptoz olmak üzere iki ana hücre ölümü meydana gelir. Apoptoz basamaklarındaki disregülasyonun, kanser veya otoimmüniteyi tetiklediği, aşırı apoptozun ise nörodejeneratif hastalıklarla ilişkilendirildiği çalışmalarda bildirilmektedir. Proliferasyon artışıyla karakterize edilen kanserin tedavisi için hücrelerin apoptozdan kaçış yolları araştırılmaktadır. Bununla ilişkili olarak kanser hücrelerinde Bcl-2, Bcl-xL ve Mcl-1 gibi antiapoptotik proteinlerin arttığı, proapoptotik proteinlerin ise azaldığı belirlenmiştir. Hücre ölümünde görev alan birçok protein ve protein kompleksleri arasında bir diğer önemli grubu apoptoz inhibitörü (IAP) protein ailesi oluşturmaktadır. IAP'lar apoptozda hem intrinsik hem de ekstrinsik yolağı basıkılayabilen endojen kaspaz inhibitörleri olarak fonksiyon görmekte olup, apoptoz dışında hücre bölünmesi ve immün regülasyonda da rol almaktadırlar. Bcl-2 ve IAP ailesi üyeleri gibi aşırı ekspresyonu tespit edilen proteinler hem tanı koyma hem de tedavi aşamasında yarar sağlamaktadır. Günümüzde sadece kanser hücrelerini hedefleyen ilaçlar tedavi protokolleri arasına girmiş bulunmaktadır. Derlememizde apoptotik yollara ait moleküler mekanizmalar ve onlarla ilişkili hedefe yönelik yeni tedavi yaklaşımları genel hatlarıyla irdelenmektedir.

Anahtar Kelimeler: Apoptoz, Bcl-2, Apoptoz İnhibitörü Proteinler, Hedefe Yönelik Tedavi

Abstract

In physiological and pathological conditions, two main cell deaths occur with different processes called necrosis and apoptosis. It is stated that dysregulation in apoptosis triggers cancer or autoimmunity and excessive apoptosis is associated with neurodegenerative diseases. The ways of cells escape apoptosis are being investigated for the treatment of cancer characterized by increased proliferation. In relation to this, it has been identified that antiapoptotic proteins such as Bcl-2, Bcl-xL, and Mcl-1 are increased, proapoptotic proteins are decreased in cancer cells. Among the many proteins and protein complexes involved in cell death, another important group is inhibitor of apoptosis (IAP) protein family. IAPs function as endogenous caspase inhibitors capable of suppressing both intrinsic and extrinsic pathways in apoptosis and are involved in cell division and immune regulation besides apoptosis. The proteins that have been shown to be overexpressed, such as Bcl-2 and the members of the IAPs family, are useful in both the diagnostic and the therapeutic formalities. Recently, the drugs targeting only the cancer cells have entered into the treatment protocols. In this review, molecular mechanisms of apoptotic pathways and related new therapeutic approaches are discussed in a concise manner.

Keywords: Apoptosis, Bcl-2, Inhibitor of Apoptosis Proteins, Targeted Therapy

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

Müracaat tarihi/Application Date: 12.09.2019 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 25.12.2019

ORCID IDs of the authors: A.G. 0000-0002-6254-157X; K.D.K. 0000-0002-9484-0777;

K.G. 0000-0002-6337-8962; Y.U. 0000-0002-4016-0522; T.Ç. 0000-0001-2345-6789

Giriş

Vücudumuzda hücre sayısının dengede kalması için yeni oluşan hücrelerin yanında görevini tamamlamış olanların eliminasyonu gerekmektedir. İntrinsik ve ekstrinsik yolların aktivasyonu ile süregelen apoptozun herhangi bir basamağındaki defekt hücre ölümünün azalması ve malign transformasyon ile sonuçlanmaktadır. Konvansiyonel anti-kanser tedavilere direnç gelişimi ile terapötik yaklaşımların detaylandırılmasına ve hedefe yönelik tedavilere ihtiyaç artmaktadır (1). Bu derlemede apoptotik yollara ait moleküler mekanizmalar ve onlarla ilişkili hedefe yönelik yeni tedavi yaklaşımları genel hatlarıyla irdelenmektedir.

Hücre Hasarı ve Apoptoz

Normal hücre homeostazında stres varlığında devreye giren adaptasyon mekanizmaları yetersiz kaldığında hücre hasarı; strese kronik maruziyette ise geri dönüşümsüz hücre hasarı ve ölümü meydana gelir. Hücre ölümü morfolojik veya biyokimyasal olarak çeşitli belirtilerle tanımlanabilir. Fizyolojik ve patolojik durumlarda görünüşü ve işleyişi birbirinden farklı olan iki ana hücre ölüm yolu vardır. Bunlar nekroz ve apoptozdur.

Hücre, patolojik koşullara maruz kaldığında, membran bütünlüğünün korunamadığı dolayısıyla sitoplazmik içeriğin dış ortama sızdığı görülmektedir. Nekroz durumunda, lizozomal litik enzimlerin hücreden sızması ile daha çok sayıda hücre hasar görmekte ve belirgin inflamatuvar cevap ortaya çıkmaktadır. Nekrozla ölen hücreler fagositozla ortadan kaldırılır.

Apoptoz istenmeyen hücrelerin seçici olarak uzaklaştırılmasında olduğu kadar embriyogenezde de hücreler reorganizasyonun temelini oluşturan fizyolojik bir süreç olup bazı hücre hasarlarında patolojik süreç de dahil olabilmektedir. Hücre genomuna direk zarar verebilen hipoksi, radyasyon, kemoterapötikler ve diğer sitotoksik ajanlara maruziyette serbest radikallerin

ve hatalı katlanmış proteinlerin birikmesiyle gelişen endoplazmik retikulum (ER) stresi de hücre hasarını artırır. Bu süreçte kanseröz değişimin önlenmesi hücrenin apoptozla ortadan kaldırılması sayesinde olur. Bazı durumlarda apoptozla başlayan süreç nekrozla devam edebilir. İskeminin erken evresinde apoptozun hakim olduğu daha sonra üzerine nekrozun eklendiğini belirten yayınlar mevcuttur (2).

Tarihsel süreç incelendiğinde, apoptozun çok hücreli organizmalarda evrimsel olarak korunduğu dikkati çekmiş olup 1972 yılında Kerr, Wyllie ve Currie'nin apoptoz terimini kullanmaları mihenk taşları arasında yer almaktadır (3). 2002 yılında bir nematod olan *C. Elegans*'in hücre soyu üzerinde çalışarak ilk defa apoptoz ile ilişkili geni (Nuc-1) bulan Brenner ve ark. Nobel ödülüne layık görülmüşlerdir. Apoptoz disregülasyonunun kanser veya otoimmün hastalık, aşırı apoptozun ise dejeneratif hastalıkların etiopatogenezinde rol alması tanı-tedavi yaklaşımlarında apoptozun önemini vurgulamaktadır (4).

Apoptoz Mekanizması

Bütün apoptotik ölümlerin ortak noktası kaspaz (C) aktivasyonudur. Kaspazlar (caspase: cysteine aspartyl protease), proteinleri aspartik rezidülerinin ardından parçalayan sistein proteazlardır. Zimojen olarak üretilip proteolitik parçalanma ile aktiflenirler. İnflamatuvar cevap, hücre proliferasyonu ve diferansiyasyonu gibi non-apoptotik süreçlerle de ilişkilendirilmiştir (5). Kaspaz ailesi üyelerine ait sınıflandırma tabloda listelenmiştir (6) (Tablo 1). Günümüzde kaspaz aktivasyonu ile sonuçlanan mitokondriyal yolak (intrinsik) ile ölüm reseptörü yolağının (ekstrinsik) birbirleriyle bağlantılı olduğu, bir yolaktaki molekülün diğer yolu etkileyebileceği gösterilmiştir (7).

Apoptotik kaskatlar çok çeşitli yollarla işlemektedir. Bazı kaskatlar intrinsik transkripsiyonel programlar veya ekstrinsik ölüm sinyalleri ile tetiklenirken, bazıla-

Tablo 1

Kaspazların Sınıflandırılması (6)

1.	İnflamatuvar kaspazlar: C1-4-5-11-12-13-14 olup uzun prodomain içerirler ve inflamatuvar süreçlerde görev alırlar.
2.	Başlatıcı kaspazlar (initiator): C2, C8, C9, C10 olup inaktif monodimer olarak sentezlenirler (prokaspaz); aktifleşmesi için dimerizasyon gereklidir (örn: C8'in homodimer yapısı en aktif halidir; cFLIP ile heterodimer oluşturması halinde işlevi değişir.)
3.	İnfazcı Kaspazlar (efektör; executioner, effector): C3, C6, C7 olup başlatıcı kaspazlardan sonraki basamaklarda görev alırlar; inaktif dimer olarak sentezlenip bağlayıcı subunitlerin ayrılması ile aktiflenirler. Bunu genellikle başlatıcı kaspazlar sağlar.

rında ise mitokondriyal sitokrom c salınımı veya proapoptotik faktör birikimi söz konusudur.

İntrinsik Yolun Regülasyonu

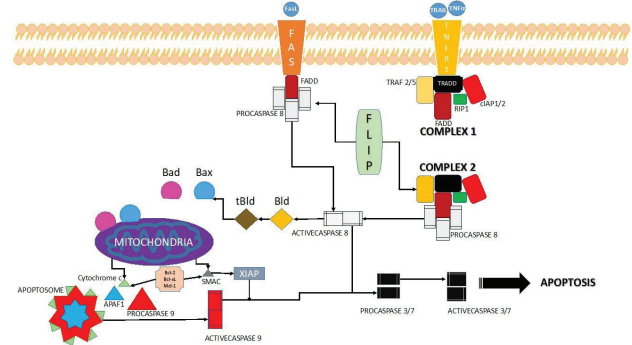
Mitokondriyal yol olarak da bilinen intrinsik yol Bcl-2 (B-cell lymphoma-2) ailesi üyeleri tarafından düzenlenir. İçerdikleri homolog domainlerine göre üç sınıfta incelenmektedirler (8) (Tablo 2). Sağlıklı hücrelerde antiapoptotik Bcl-2 ailesi üyeleri Bax/Bak mekanizmasını baskılar. Bcl-2'nin Bax'a oranı apoptotik uyarının yaşamsal mı ölümcül mü devam edeceğini belirler (9).

Bcl-2 ve Bcl-xL'yi içeren antiapoptotik üyeler, dört BH alanının tamamını (BH1-4) içermektedir. Proapoptotik üyeler, üç veya dört BH alanı içeren alt sınıfa (tanımlanmaya bağlı olarak BH1-3 veya BH1-4) veya yalnızca BH3 alanını içeren alt sınıfa sınıflandırılabilir. Çok çeşitli BH3-proteinleri ve çok-BH domainli proapoptotik proteinleri aynı antiapoptotik hedeflere (örneğin Bcl-2, Bcl-xL, Bcl-w) bağlandığından, yaygın olarak mevcut olan BH3 bölgesinin bağlanma etkileşimlerine aracılık ettiğine inanılmaktadır. Proapoptotik proteinlerin BH3 bölgesinin antiapoptotik Bcl-2 homologlarına bağlanması ve apoptozun başlatılması için gerekli olduğunu çalışmalarla göstermiştir. Çoklu BH alanı proapoptotik üyelerinin aksine, sadece BH3 proteinleri transkripsiyonel düzenleme veya sitoplazmik proteinlere sekestasyon yoluyla kontrol altında tutulur. Yalnızca BH3 üyeleri ve antiapoptotik üyeler arasındaki etkileşimler, apoptozun kontrolünde veya başlatılmasında çok önemli olayları başlatabilirler.

Büyüme faktörleri veya yaşamsal uyarıların eksikliği, hatalı katlanmış protein birikimi veya DNA hasarı gibi apoptotik uyarana yanıt olarak duyarılaştırıcılar, antiapoptotik Bcl-2 ailesi üyelerinden bir veya birkaçına bağlanarak onları inaktive ederler. Bu bağlanmanın ardından aktivatör BH3-proteinleri serbestleşir. Serbestleşen aktivatörler, bağlandıkları Bax/Bak proteinlerinin oligomerizasyonuna neden olurlar. Bu aktivasyonun sonucunda sitozolde lokalize olan Bax/Bak mitokondriye yer değiştirir; mitokondriyal dış memb-

ran permeabilizasyonu (mitochondrial outer membrane permeabilization, MOMP) uyarılır. Antiapoptotik Bcl-2 üyeleri, doğrudan Bax/Bak proteinleri üzerine veya bu proteinlerin BH3-üyeleri ile etkileşimine etki ederek MOMP indüksiyonunu engellerler (8). Ortaya çıkan MOMP sonucu sitokrom c, SMAC/DIABLO (Second Mitochondria-derived Activator of Caspase/ Direct Inhibitor of Apoptosis-Binding protein with Low pI), HtrA2/Omi (High Temperature Requirement protein A2) gibi proapoptotik proteinler porlardan sitozole geçer.

Sitozole geçen sitokrom c, Apaf-1 (apoptotic peptidase activating factor-1) ile birlikte apoptozom olarak bilinen kaspaz-aktive edici kompleksi oluşturur. Bu kompleks, pro-C9'un monomerik yapıdan dimerik yapıya dönüşümünü uyararak aktif C9 oluşumunu sağlar. C9 (ekstrinsik yolda ise C8) bir kere aktif edildiğinde otokatalitik sürece girer ve efektör kaspazları aktive eder. Takip eden süreçte CAD (caspase activated DNase) & iCAD (inhibitor of CAD) birbirinden ayrılır, CAD aracılığıyla DNA, nükleozomal fragmanlara parçalanır. Buna dayanarak jel elektroforezi ve TUNEL yöntemi ile apoptozun varlığını saptamak mümkündür. Bahsi geçen bağlantılar genel hatlarıyla Şekil-1'de şematize edilmiştir (10) (Şekil 1).



Şekil 1

Kompleks 1 ve kompleks 2 ile ilişkili moleküller (10)

Ekstrinsik Yolun Regülasyonu

İstenmeyen veya potansiyel olarak tehlikeli hücrelerin

Tablo 2

Homolog Domainlerine Göre Bcl-2 Ailesi Üyeleri ve Özellikleri (8)

Multidomain Antiapoptotikler (pro-survival): BH1-BH4 domainlerinin hepsini içeren Bcl-2, Bcl-xL, Bcl-w, Mcl-1, A1 (Bfl-1), Bcl-B proteinleridir.

Multidomain Proapoptotik Efektörler (pro-death): BH1-BH3 domainlerini içeren Bax, Bak, Bok proteinleridir.

Sadece-BH3-proteinleri: Kısa BH3 içerir ve proapoptotik davranış sergilerler. İki sub grubu vardır. Duyarılaştırıcılar (sensitizers); Bad, Bik, Bmf, Noxa, Bnip3, Hrk, Blk, Spike, Dp5 gibi transkripsiyonel seviyede veya fosforilasyonla aktive edilirler. Aktivatörler (activators); tBid, Bim, Puma gibi proteinleri içerir

ortadan kaldırılması için, TNFR (tumor necrosis factor receptor) süper ailesine ait hücre yüzey ölüm reseptörleri (death receptors, DR) sürecin başında ölüm ligandlarını tanır. Ölüm ligandları ile ölüm reseptörleri arasındaki etkileşimle oldukça spesifik protein-protein bağlantıları oluşmaktadır. Bu reseptörlerin birbirlerine benzeyen sisteinden zengin hücre dışı bölgeleri ve ölüm bölgesi (death domain, DD) olarak adlandırılan yaklaşık 80 amino asitlik sitoplazmik bir alanı bulunmaktadır. Bu alan, apoptozun indüksiyonu için sinyalin hücre yüzeyinden hücre içine iletilmesinde kritik bir rol oynar (11). Ölüm reseptörleri ve adaptör proteinlerden bazıları tabloda listelenmiştir (Tablo 3).

FAS (CD95/DR2/APO-1) Reseptörü – Hücre ölümü ilişkisi

FAS veya TRAILR1/2 reseptörlerine; FADD adaptör proteini, pro-C8/10, cFLIP (cellular FLICE-like Inhibitory Protein) proteinlerinin bağlanmasıyla proapoptotik DISC yapısı oluşur (12). Bu noktada, pro-C8'in otokatalitik aktivasyonu ile aktif C8 oluşur ve kaskat, apoptoz yönünde hızlıca ilerler. Adaptör protein olarak FADD yanında RIP proteininin de DISC'e bağlandığı gösterilmiştir. Daxx, FAP-1, FLASH, FAF-1, Dap3 gibi alternatif moleküllerin etkilerinin netleştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır (11). DISC formasyonunda yer alan pro-C10 ve cFLIP proteinlerinin hem indüktör hem inhibitör etkileri konusunda çeşitli çalışmalar literatürde mevcuttur (13).

FasL ile indüklenen hücre ölümü, Fas ligasyonuna yanıt veren hücre tipine bağlı olarak iki ayrı moleküler mekanizma ile açıklanmıştır (14).

1. Birinci mekanizma, timositler gibi tip-I hücrelerde yüksek seviyede DISC formasyonu ve buna karşı fazla aktif C8 üretimi ile karakterizedir. Bu durum infazcı kaspazların devreye girmesi için yeterli olmaktadır.
2. İkinci mekanizmada söz konusu olan hepatositler, fibroblastlar ve pankreatik beta hücreleri gibi tip-II hücrelerde daha az DISC oluşumu ve daha az aktif

C8 nedeniyle ek olarak mitokondriyal yolağın amplifiye olma gerekliliğidir (11).

Aktif C8'in mitokondriyal yolağı indüklemeye işleme ise Bid molekülünü tBid (truncated Bid) molekülüne çevirmesiyle olur. tBid, mitokondriye giderek Bcl-2 ailesi üyeleriyle etkileşir ve sitokrom c mitokondriden sitozole salınır (15). Sitokrom c'nin salınması C9'un ve ardından apoptozu tetikleyen infazcı kaspazların aktiflenmesine neden olur.

TNFR1 Reseptörü - Hücre Ölümü ilişkisi

TNF- α 'nın bağlandığı TNFR1 reseptörüne, TRADD, RIP1 ve TRAF2 başta olmak üzere cIAP1/2 eklenmesiyle Kompleks-1 oluşur (16).

Kompleks-1 çekirdek yapısı = TNFR1 + TRADD + TRAF2 + cIAP1/2 + RIP1 \Rightarrow NF κ B aktivasyonu, hücre yaşaması

cIAP varken RIP1 ubiquitinasyonu (posttranskripsiyonel modifikasyon) ve RIP1-IKK etkileşimi ile NF κ B sinyal yolağı işler. NF κ B ile birlikte bir diğer transkripsiyon faktörü olan JNK aktivasyonu hücre bölünmesi-gelişimi, onkogeneze, immün yanıt, inflamasyon, stres cevabında önemli rolleri olan proteinlerin sentezi gerçekleşir (17). Bu proteinler içinde TRAF1, TRAF2, cIAP1, cIAP2 ve FLIP-L (ölüm reseptörüyle indüklenen apoptozun potent inhibitörü) bulunmaktadır. Ölüm reseptörü-ilişkili apoptozu engellediği düşünülen cFLIP proteininin artışı kanserle ilişkilendirilmektedir (18). Ancak son yapılan çalışmalarda cFLIP-L'nin hücrelerdeki etkisinin ekspresyon seviyesine göre değiştiği ve belli seviyede pro-C8 aktivasyonunu sağlayabildiği tespit edilmiştir (19). TNF, kendi apoptotik aktivitesini, NF κ B aktivasyonu yolu ile negatif olarak düzenler ve bu yol engellenmedikçe apoptozu aracılık edemez. Eğer Kompleks-1 tarafından sağlanan cFLIP-L seviyesi yetersiz olursa, Kompleks-2 apoptotik sinyalleri iletir. Burada söz konusu olan C8 ile cFLIP-L heterodimeri muhtemelen sinyal iletmede ye-

Tablo 3 Bazı Ölüm Reseptörleri ve Adaptör Proteinler

Ölüm Reseptörü	Adaptör Protein
TNFR1 (DR1/p55/p60/CD120a)	FADD
FAS (CD95/DR2/APO-1)	TRADD
TRAILR1 (DR4)	RIP
TRAILR2 (DR5/KILLER/TRICK2/APO-2)	TRAF

TNFR: Tümör nekrozis faktör reseptörü; TRAILR: TNF-ilişkili apoptoz indükleyici ligand reseptörü; FADD: Fas ilişkili ölüm domaini; TRADD: TNF ilişkili ölüm domaini; RIP: Reseptörle etkileşen protein; TRAF: TNFR-ilişkili faktör

tersiz kalmakta (çünkü aktivitesi en yüksek olan C8 homodimeridir) ve RIP1'i aktiflemektedir. cFLIP-L'nin fazla ekspresyonu RIP1'in Kompleks-2'ye dahil olmasını sınırlandırıyor gibi görünmektedir. Eğer cFLIP seviyesi düşük dolayısıyla C8 aktivitesi yüksekse, C3 ve/veya Bid yolları üzerinden C8 apoptozu indükler; aynı zamanda RIP1'in aktivasyonu ve nekroptoz engellenir. Bu yapıya, Kompleks-2a denilmektedir (20). Bu kompleksi açıklayıcı başka çalışmalar da yapılmıştır. Genetik silinme veya farmakolojik yöntemlerle cIAP inaktifleştirildiğinde veya RIP1'in deubikitinizasyonu sonrası (21) Kompleks-1'in membrandaki reseptörden ayrıldığı; TRADD, FADD, pro-C8 ve RIP1 bağlanmasıyla Kompleks-2a'nın oluştuğu anlaşılmıştır (16). Kompleks-2'nin RIP1 kompozisyonuna bağlı olarak hücre apoptoza veya nekroptoza yönlendirilir (22).

Kompleks-2a çekirdek yapısı = TRADD + FADD + FLIP + Pro-C8 + RIP1 ⇒ Apoptoz

FADD veya pro-C8 silinmesi, C8 aktivasyonunun inhibe olması ve RIP1 otofosforilasyonu (RIP3 indüksiyonu) sonucu oluşan Kompleks-2b (nekrozom) ile hücre nekroptoza yönlendirilir. NFKB yolu için RIP1 kinaz aktivitesi şart olmasa da, nekroptoz için gereklidir (23).

Kompleks-2b (Nekrozom) çekirdek yapısı = RIP1 + RIP3 + MLKL ⇒ Nekroptoz

Nekrozom kompleksine ek olarak ripoptozom olarak adlandırılan nekroptoz-indükleyici başka bir yapı daha tarif edilmiştir. Kemoterapötik kaynaklı genotoksik stres veya Smac mimetikleri tedavisiyle gelişen IAP antagonizmasıyla spontan oluşabilen RIP1/FADD/C8 kompleksine Ripoptozom denilmiştir (24). Bunun da C8-aracılı apoptozu veya kaspaz-bağımsız nekroptozu tetikleyebildiği düşünülmektedir.

Ripoptozom çekirdek yapısı = RIP1 + FADD + C8

Hücre tipine ve uyarıya göre bu komplekse FLIP ve RIP3'de dâhil edilmektedir. Nitekim cFLIP'in hücre ölümündeki rolünü inceleyen araştırmalar giderek artmaktadır (25).

Apoptotik Yolaklara Yönelik Terapötik Hedefler

Proliferasyon artışıyla karakterize edilen kanserde, hücrelerin apoptozu baskılama şekilleri araştırılmaktadır. Bcl-2, Bcl-xL, Bcl-w ve Mcl-1 gibi antiapoptotik Bcl-2 ailesi proteinlerinin birçok kanserde aşırı üretildiği belirlenmiştir (26). Bcl-2 apoptozu inhibe ederek bu hücrelerin devamlılığında ve ilaç direncinden sorumlu tutulmaktadır. Proapoptotik sadece-BH3-proteinlerinin azalmasının da tümör formasyonu ve progres-

yonuna katkıda bulunduğu gösterilmiştir (27). Birçok kanserde apoptozun indüklenmesi hedefe yönelik tedavinin temel yaklaşımlarından biri olarak karşımıza çıkmaktadır.

Bcl-2 ailesinin farmakolojik regülasyonuna yönelik başarılı girişimlerden biri mRNA kodonunu hedefleyen antisens oligonükleotid G3139 (Oblimersen)'un kullanılmasıdır. Oblimersen'in tümörjenik hücre hatlarında ve farelerde Bcl-2 protein ekspresyonunu azaltma kabiliyeti büyük umut vaat etse de, bazı klinik çalışmalar arzu edilen son noktalarına ulaşamamıştır. Bunun nedeni olarak Oblimersen'in diğer antiapoptotiklere etki etmeden yalnızca Bcl-2'yi hedeflemesi gösterilmektedir. Azalmış Bcl-2 ifadesinin, diğer proteinlerin ekspresyonunu veya aktivitesini artırdığı yönünde görüşler ortaya atılmıştır (27,28).

2007 yılında, sadece Bcl-2 ve Bcl-xL'yi değil, Mcl-1 ve diğer antiapoptotikleri de inhibe etmek için tasarlanan ilk panapoptotik Bcl-2 protein inhibitörü GX15-070 (Obatoclox) yayınlanmıştır. Klinik çalışmalara giren Obatoclox'in hematolojik maligniteli hastalarda iyi tolere edildiği tespit edilmiştir. Ancak nörolojik toksisite gelişmesi doz sınırlayıcı yan etki olarak karşımıza çıkmaktadır (29,30).

Farklı bir yaklaşım olarak antiapoptotik Bcl-2 proteinlerinin BH3 bağlanma noktasına bağlanan BH3 mimetik ajanları geliştirilmiştir (31). Bu ajanlar, BH3 proteinleri ile olan bağlantıyı keserek Bcl-2 inhibisyonuna katkı yaparlar (32). Bu konuda ilk adım olarak geliştirilen küçük organik bileşik HA14-1'in, kemoterapötiklerle kombine edilerek bazı kanserlerde kullanılabileceği yönünde görüşler mevcuttur (33).

Pamuk tohumu kaynaklı Gossypol'de olduğu gibi BH3 mimetikler doğal moleküllerden de elde edilebilmektedir. Tarihsel olarak erkek kontraseptifi olarak kullanılmış olsa da kalıcı infertiliteye sebep olması ve yüksek toksisite raporları nedeniyle kontrasepsiyon bağlamındaki ileri çalışmalar iptal edilmiştir. Bu sonuçlar bazı araştırmacıları kanser üzerindeki potansiyel etkileri incelemeye yöneltmiştir. (-) Gossypol (AT-101), sadece-BH3 proteinlerinden daha zayıf olarak, Bcl-2, Bcl-xL ve Mcl-1'e bağlanarak apoptotik etkiler sergilemiştir. İlerleyen dönemlerde Apogossypol, TM-106 ve TW-37'yi içeren Gossypol türevleri üretilmiştir. AT-101'in küçük hücreli akciğer kanseri hastalarında durdurulan Faz II klinik çalışması olsa da (34); TW-37'nin B hücreli lenfoma, kronik lenfositik lösemi ve multipl miyelom vakalarında apoptoz indüklenmesi ve direncin üstesinden gelinmesinde yarar sağlayacağı öngörülmektedir.

İlk geliştirilen BH3 mimetiklerinden ABT-737; Bcl-2, Bcl-xL ve Bcl-W inhibisyonu yolu ile antineoplastik etki göstermektedir. Güncel bir çalışmada, ABT-737'nin C1 aktivasyonunu baskılaması sayesinde atopik dermatit in vitro ve in vivo kontrol altına alınabilmiş; alerjik inflamatuvar hastalıklarda antikanser ilaçların kullanılabilirliğiyle ilgili önemli bilgiler sunulmuştur (35). ABT-737 ile aynı etkiye sahip oral form ABT-263 (Navitoclax) oldukça potent antineoplastik olarak nitelendirilmekte olup klinikte faz I/II çalışmaları devam etmektedir. Ancak ABT-737/ABT263'ün Mcl-1 inhibisyonu yapmaması ve Bcl-xL inhibisyonu üzerinden doz bağımlı trombositopeniye sebebiyet vermesi başka ilaçların geliştirilmesine duyulan gereksinimi ortaya koymaktadır.

Güçlü BH3 mimetiği üretme girişimlerinin sonucu olarak ortaya çıkan Bcl-xL'ye afinitesi daha düşük, Bcl-2 inhibisyonu daha spesifik ABT-199 (Venetoclax) oldukça olumlu çalışmalara konu olmuştur (36). ABT-199 ile ilgili olarak ileri klinik çalışmalar devam etmekte olup 2016 yılında yayınlanan FDA onayı, 2018 yılında genişletilmiştir. Güncel olarak kronik lenfositik lösemi, küçük lenfositik lenfoma ve akut miyeloid lösemide belli endikasyonlarda Venetoclax kullanılması FDA tarafından onaylanmış durumdadır (37–39). Ek olarak, HIV ile enfekte primer T hücrelerinin klirensine yol açtığını gösteren çalışmalarla immünoterapötik stratejilerde de oldukça umut verici olduğunu göstermektedir (40).

Son yıllarda artmış apoptozla seyreden hastalıkların tedavisinde kaspaz inhibitörleri kullanımı gündeme gelmiştir. Aşırı kaspaz aktivitesi ve artmış apoptoz ile ilişkilendirilen karaciğer ve transplant hasarı; miyokardiyal iskemi; travmatik beyin hasarı veya Alzheimer, Parkinson, Huntington, Amyotrofik Lateral Skleroz (ALS) gibi nörodejeneratif hastalıklar; inflamatuvar kaspazların rol aldığı sepsis ve romatoid artrit, psöriasis gibi otoimmün hastalıkların hayvan modellerinde, kaspaz inhibitörleri kullanımı denenmektedir (41). Yapılan bir çalışmada, Pankaspaz inhibitörü zVAD ile tedavi edilen meme ve akciğer kanser hücrelerinde radyasyona duyarlılığın arttığı gözlenmiştir (42).

Kanser tedavisi çalışmaları geliştikçe, kemoterapötiklerin farklı etki mekanizmaları da ortaya çıkmaktadır. Ripoptozom'un keşfi ve apoptoza dirençli kanser hücrelerini öldürme kabiliyeti, kanser hücrelerinin kaspaz-bağımsız hücre ölümüne itilebildiği mekanizmalara yeni bakış açısı sağlamıştır. 2005 yılında Degterev ve ark. tarafından Necrostatin-1 (Nec-1) adlı molekülün RIP1 kinaz aktivitesinin allosterik inhibitörü olduğu tarif edilmiştir (43). Beyin, kalp, böbrek iskemi-reperfüzyon hasarı, sistemik inflamatuvar cevap sendromu,

sepsis ve retinal hücre ölümü gibi çeşitli deneysel hayvan modellerinde antinekroptotik aktivitesi ile Nec-1 koruyucu ajan olarak denenmektedir (44–46).

İntrinsik ve ekstrinsik yolların ana elemanlarına ek olarak endojen kaspaz inhibisyonu fonksiyonuna sahip apoptoz inhibitörü proteinlerin (IAP) keşfedilmesi terapötik hedeflere farklı bakış açısı sağlamıştır. İlk defa Baculovirüslerde tespit edilen bu proteinlerin (47), 70 amino asitlik çinko parmak bağlı Baculovirüs apoptoz inhibitörü protein tekrarı (BIR) denilen yapısal motife sahip oldukları görülmüştür. İnsan genom projesi kapsamında "HUGO Gene Nomenclature Committee at the European Bioinformatics Institute" tarafından düzenlenen (48) BIRC gen grubu ve ilişkili bazı hastalıklar tabloda listelenmiştir (49) (Tablo 4).

Apoptoz dışında immün cevap, inflamasyon, hücre çoğalması, migrasyon ve hücre bölünmesi mekanizmalarıyla da ilişkilendirilen IAP'ların (50) tümörigenezdeki rolleri hücre tipi ve çevresine göre farklılık gösterebilmektedir. Örneğin, cIAP2 artmış pankreas tümörü olgularında ilaç direncinin daha fazla, sağkalım süresinin ise daha kısa olduğu analiz edilmiştir (51). Ailenin başka bir anahtar üyesi olan XIAP, apoptozu doğrudan başlatıcı C3/7/9'a bağlanarak inhibe etmekte, tümör ilerlemesi sırasında hücrenin hayatta kalmasına katkıda bulunmaktadır. Prometastatik işlev gören XIAP'ın downregülasyonu ile cilt melanomlarında tümöral invazyonun azaldığını (52) ve RHK hücre hatlarında apoptoz duyarlılığının arttığını (53); ayrıca özofagus kanserinde ileri evre tümör ile ilişkilendirilen XIAP ve Survivin'in negatif prognostik marker olarak kullanılabileceğini gösteren çalışmalar (54) ile apoptoz inhibitörlerinin onkogenizdeki rolleri ve bunlara yönelik gen tedavileri oldukça umut vaat etmektedir.

Bilinen tüm IAP'ler arasında Survivin en küçük IAP proteindir. Terminal farklanmış sağlıklı yetişkin dokularında saptanması zordur ancak çoğu kanser hücrelerinde oldukça fazla eksprese edilmektedir. Myelodisplastik sendrom, akut lösemiler ve lenfomalar ile meme, akciğer, pankreas gibi birçok kanserde yüksek seviyede tespit edilen Survivin geninin kanserlerde yeniden aktive olduğu ayrıca prognostik bir faktör olarak kullanılabileceği görüşü hakimdir. Bu durum Survivin'i heyecan verici yeni bir tümör belirteci yapmaktadır (55).

Çeşitli izoformlarının (sitoplazmik, mitokondriyal, nükleer) tespit edilmesi nedeniyle Survivin proteininin farklı fonksiyonlara sahip olduğu düşünülmektedir (56). Sitoplazmik/mitokondriyal izoformun apoptozu baskılayıcı, nükleer izoformun ise hücre bölünmesini düzenleyici rolü ön plana çıkmaktadır. Survivin'in

Tablo 4 HGNC'ye Göre Apoptoz İnhibitörü Protein Ailesi Üyeleri (48) ve Ekspresyonları (49)

HGNC ID (Gen)	Onaylanan		Eski Sembol	Sinonim	Kromozom	Ekspresyon
	Sembol	Ad				
HGNC:7634	NAIP	NLR family apoptosis inhibitory protein	BIRC1	NLRB1	5q13.2	MSS; makrofajlar
HGNC:590	BIRC2	baculoviral IAP repeat containing 2	API1	ciAP1, hiap-2, MIHB, RNF48, c-IAP1	11q22.2	MM; KRK; RHK; SHK; KHDAK
HGNC:591	BIRC3	baculoviral IAP repeat containing 3	API2	ciAP2, hiap-1, MIHC, RNF49, MALT2, c-IAP2	11q22.2	KRK; MM; KLL; Meme, Pankreas, Mesane Kanseri
HGNC:592	XIAP	X-linked inhibitor of apoptosis	API3, BIRC4	hILP, ILP-1	Xq25	AML; DBBHL; RHK; Meme Kanseri; XLP
HGNC:593	BIRC5	baculoviral IAP repeat containing 5	API4	EPR-1, survivin	17q25.3	Akciğer, Karaciğer, Pankreas, Prostat, Kolon, Meme Kanseri; MDS Lösemi Lenfoma
HGNC:13516	BIRC6	baculoviral IAP repeat containing 6		BRUCE	2p22.3	KRK; Nöroblastom; Melanom; Prostat Kanseri
HGNC:13702	BIRC7	baculoviral IAP repeat containing 7		mliap, ML-IAP, KIAP, RNF50	20q13.33	Nöroblastom; Melanom; Akciğer, GIS kanserleri; Osteosarkom
HGNC:14878	BIRC8	baculoviral IAP repeat containing 8		ILP-2, hILP2, RNF136	19q13.42	KLL; Testiküler Malignite

MSS: merkezi sinir sistemi; MM: multiple myelom; KRK: kolorektal kanser; RHK: renal hücreli kanser; SHK: skuamöz hücreli kanser; KHDAK: küçük hücre dışı akciğer kanseri; KLL: kronik lenfositik lösemi; AML: akut miyeloid lösemi; DBBHL: diffüz büyük b hücreli lenfoma; X-LPH: X geçişli lenfoproliferatif sendrom; MDS: myelodisplastik sendrom; GIS: gastrointestinal sistem

VEGF aracılı endotel hücre proliferasyonunu ve tümör anjiyogenezini tetiklediği, primer kanser hücrelerine ek olarak tümöral vasküler endotel hücrelerinde de ilaç direnci gelişimine sebebiyet verdiği varsayılmaktadır (57). Bu nedenle tedavide Survivin'in hedeflenmesi yalnız kanser hücresi ölümünü değil aynı zamanda tümöral vasküler ağın kemoterapötiklere duyarlı hale gelmesini de sağlayacaktır.

Membran kaplı nanoveziküller halinde tümöral dokudan sekrete edilen ve çevre hücrelerce alınan kanser ekzozomlarında cIAP1, cIAP2, XIAP ve Survivin varlığı ortaya konmuştur. Diğer hücrelerce ekstraselüler Survivin'in tanınmasından sonra, radyasyon ve kemo-terapötik ilaçların varlığında bile apoptozda azalma, proliferasyonda artma tespit edilmiştir (58). Ekzozomal Survivin proteinin tümör hücrelerinden sekrete edildiği, salındığı veya hücre lizisi sonucu ortaya çıktığı hususu netlik kazanmamış olsa da, giderek artan kanıtlar doğrultusunda, kanser hücrelerinin kemo-terapötiklere direnç geliştirme mekanizmaları arasında ekzozomal Survivin üretimi de dahil edilmektedir. Plazma ekzozomal Survivin ölçümünün insan prostat kanserinde hem diagnostik hem prognostik marker olarak hatta erken evre kanser ile benign prostat hipertrofisi ayırımında kullanılabileceğini destekleyen yayınlar literatürde mevcuttur (59).

Özofagus, meme, serviks, prostat kanseri ve multiple myelomun da içinde olduğu bazı kanserlerde IAP amplifikasyonunun saptanıyor olması onları tedavi protokollerinde terapötik hedef haline getirmektedir. Apoptoz inhibitörü-bağlayıcı proteinlerden Smac/DIABLO, IAP'lara bağlanarak kaspazların serbestleşmesine neden olur. IAP antagonizması sergileyen Smac mimetiklerinin apoptozu efektif olarak arttırdığı raporlanmıştır. Oral Smac mimetiği AT-406 ve Birinapant, dirençli over kanseri tedavisi için klinik değerlendirmeden geçirilmektedir (40,49). Smac mimetiklerinin kanser hücrelerinin apoptozunu indüklemekle kalmadığı, aynı zamanda onkolitik virüs içeren kanser aşılıları ile kombine kullanımlarında antitümöral etkinliğin arttığı kaydedilmiştir (60).

Sonuç

İntrinsik ve ekstrinsik apoptozun son ortak basamağı olan infazcı kaspazların aktivasyonu sonucu hücrede apoptozu özgü değişimler gerçekleşir. Apoptoz hücre proliferasyonu ile hücre ölümü arasındaki ince sınırı teşkil etmektedir. Bu dengedeki bozukluklar otoimmün hastalıklar, nörodejeneratif hastalıklar ve kanserin gelişimine zemin hazırlarlar. Özellikle kanser olgularında apoptozdaki defektler kemo/radyoterapi gibi konvansiyonel tedavilere direnç gelişimi ile ilişkilendirilmektedir. Mevcut klinik kullanımı olan antikanser ilaçlarının temel etki mekanizması malign hücrelerde apoptozu indüklemeye yöneliktir. Hücrelerde ölümü tetikleyen sinyallerin netleşmesi, hedefe yönelik terapileri geliştirecek, çeşitli hastalıklarda kür şansını arttıracaktır.

Kaynaklar

1. Pfeffer CM, Singh ATK. Apoptosis: a target for anticancer the-

rapy. *Int J Mol Sci.* 2018;19(2):448.

- Müller GJ, Stadelmann C, Bastholm L, Elling F, Lassmann H, Johansen FF. Ischemia Leads to Apoptosis-and Necrosis-like Neuron Death in the Ischemic Rat Hippocampus. *Brain Pathol.* 2006;14(4):415–24.
- Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer.* 1972;26(4):239–57.
- Hassan M, Watari H, AbuAlmaaty A, Ohba Y, Sakuragi N. Apoptosis and molecular targeting therapy in cancer. *Biomed Res Int.* 2014;2014:150845.
- Chowdhury I, Tharakan B, Bhat GK. Caspases — An update. *Comp Biochem Physiol Part B Biochem Mol Biol.* 2008;151(1):10–27.
- Bose K. Proteases in apoptosis: Pathways, protocols and translational advances. *Proteases in Apoptosis: Pathways, Protocols and Translational Advances.* 2015. 1–237 p.
- Igney FH, Krammer PH. Death and anti-death: tumour resistance to apoptosis. *Nat Rev Cancer.* 2002;2(4):277–88.
- Gurzov EN, Eizirik DL. Bcl-2 proteins in diabetes: mitochondrial pathways of β -cell death and dysfunction. *Trends Cell Biol.* 2011;21(7):424–31.
- Oltvai ZN, Millman CL, Korsmeyer SJ. Bcl-2 heterodimerizes in vivo with a conserved homolog, Bax, that accelerates programmed cell death. *Cell.* 1993;74(4):609–19.
- Xu YZ, Kanagaratham C, Youssef M, Radzioch D. New Frontiers in Cancer Chemotherapy — Targeting Cell Death Pathways. In: Kanagaratham C, editor. *Cell Biology - New Insights.* Rijeka: InTech; 2016. p. Ch. 4.
- Peter ME, Krammer PH. The CD95(APO-1/Fas) DISC and beyond. *Cell Death Differ.* 2003;10(1):26–35.
- Yang JK. Death effector domain for the assembly of death-inducing signaling complex. *Apoptosis.* 2015;20(2):235–9.
- Horn S, Hughes MA, Schilling R, Sticht C, Tenev T, Ploesser M, Meier P, et al. Caspase-10 Negatively Regulates Caspase-8-Mediated Cell Death, Switching the Response to CD95L in Favor of NF- κ B Activation and Cell Survival. *Cell Rep.* 2017;19(4):785–97.
- Jost PJ, Grabow S, Gray D, Mckenzie MD, Nachbur U, Huang DCS, Bouillet P, et al. XIAP acts as a switch between type I and type II FAS-induced apoptosis signalling. *Nature.* 2010;
- Shamas-Din A, Bindner S, Zhu W, Zaltsman Y, Campbell C, Gross A, Leber B, et al. tBid undergoes multiple conformational changes at the membrane required for Bax activation. *J Biol Chem.* 2013;288(30):22111–27.
- Micheau O, Tschopp J. Induction of TNF receptor I-mediated apoptosis via two sequential signaling complexes. *Cell.* 2003;114(2):181–90.
- Varfolomeev E, Vucic D. Intracellular regulation of TNF activity in health and disease. *Cytokine.* 2018;101:26–32.
- Safa AR. c-FLIP, a master anti-apoptotic regulator. *Exp Oncol.* 2012;34(3):176–84.
- Micheau O, Thome M, Schneider P, Holler N, Tschopp J, Nicholson DW, Briand C, et al. The long form of FLIP is an activator of caspase-8 at the Fas death-inducing signaling complex. *J Biol Chem.* 2002;277(47):45162–71.
- Murphy JM, Silke J. Ars Moriendi; the art of dying well - new insights into the molecular pathways of necroptotic cell death. *EMBO Rep.* 2014;15(2):155–64.
- Mahoney DJ, Cheung HH, Mrad RL, Plenchette S, Simard C, Enwere E, Arora V, et al. Both cIAP1 and cIAP2 regulate TNF- α -mediated NF- κ B activation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(33):11778–83.
- Amin P, Florez M, Najafov A, Pan H, Geng J, Ofengeim D, Dziezdzić SA, et al. Regulation of a distinct activated RIPK1 intermediate bridging complex I and complex II in TNF α -mediated apoptosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018;115(26):E5944–53.
- He S, Wang L, Miao L, Wang T, Du F, Zhao L, Wang X. Receptor interacting protein kinase-3 determines cellular necrotic

- response to TNF-alpha. *Cell*. 2009;137(6):1100–11.
24. Tenev T, Bianchi K, Darding M, Broemer M, Langlais C, Wallberg F, Zachariou A, et al. The Ripoptosome, a signaling platform that assembles in response to genotoxic stress and loss of IAPs. *Mol Cell*. 2011;43(3):432–48.
 25. Nakano H, Piao X, Shindo R, Komazawa-Sakon S. Cellular FLICE-Inhibitory Protein Regulates Tissue Homeostasis. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2015;403:119–41.
 26. Besbes S, Billard C. First MCL-1-selective BH3 mimetics as potential therapeutics for targeted treatment of cancer. *Cell Death Dis*. 2015;6(7):e1810.
 27. Elkholi R, Floros K V., Chipuk JE. The Role of BH3-Only Proteins in Tumor Cell Development, Signaling, and Treatment. *Genes Cancer*. 2011;2(5):523–37.
 28. Olcher AW, Chi K, Kuhn J, Gleave M, Patnaik A, Takimoto C, Schwartz G, et al. A phase II, pharmacokinetic, and biological correlative study of oblimersen sodium and docetaxel in patients with hormone-refractory prostate cancer. *Clin Cancer Res*. 2005;11(10):3854–61.
 29. Robak T. BCL-2 inhibitors for Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Leuk*. 2015;03(03).
 30. Or C-HR, Chang Y, Lin W-C, Lee W-C, Su H-L, Cheung M-W, Huang C-P, et al. Obatoclax, a Pan-BCL-2 Inhibitor, Targets Cyclin D1 for Degradation to Induce Antiproliferation in Human Colorectal Carcinoma Cells. *Int J Mol Sci*. 2016;18(1):44.
 31. Bhola PD, Letai A. Mitochondria-Judges and Executioners of Cell Death Sentences. *Mol Cell*. 2016;61(5):695–704.
 32. Delbridge ARD, Strasser A. The BCL-2 protein family, BH3-mimetics and cancer therapy. *Cell Death Differ*. 2015;22(7):1071–80.
 33. Chen J, Freeman A, Liu J, Dai Q, Lee R. The Apoptotic Effect of HA14-1, a Bcl-2-interacting Small Molecular Compound, Requires Bax Translocation and Is Enhanced by PK11195-Supported by the Huntsman Cancer Foundation, Howard Hughes Medical Institute Fellow to Faculty Transition Program at the. *Mol Cancer Ther*. 2002;1(12):981–7.
 34. Baggstrom MQ, Qi Y, Koczywas M, Argiris A, Johnson EA, Millward MJ, Murphy SC, et al. A Phase II Study of AT-101 (Gossypol) in Chemotherapy-Sensitive Recurrent Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2011;6(10):1757–60.
 35. Jeong H-J, Ryu K-J, Kim H-M. Anticancer agent ABT-737 possesses anti-atopic dermatitis activity via blockade of caspase-1 in atopic dermatitis in vitro and in vivo models. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2018;40(4):319–26.
 36. Souers AJ, Levenson JD, Boghaert ER, Ackler SL, Catron ND, Chen J, Dayton BD, et al. ABT-199, a potent and selective BCL-2 inhibitor, achieves antitumor activity while sparing platelets. *Nat Med*. 2013;
 37. Montero J, Letai A. Why do BCL-2 inhibitors work and where should we use them in the clinic? *Cell Death Differ*. 2018;25(1):56–64.
 38. Campbell KJ, Tait SWG. Targeting BCL-2 regulated apoptosis in cancer. *Open Biol*. 2018;8(5):180002.
 39. Knight T, Edwards H, Taub JW, Ge Y. Evaluating venetoclax and its potential in treatment-naïve acute myeloid leukemia. *Cancer Manag Res*. 2019;11:3197–213.
 40. Kim Y, Anderson JL, Lewin SR. Getting the “Kill” into “Shock and Kill”: Strategies to Eliminate Latent HIV. *Cell Host Microbe*. 2018;23(1):14–26.
 41. Kudelova J, Fleischmannova J, Adamova E, Matalova E. Pharmacological caspase inhibitors: research towards therapeutic perspectives. *J Physiol Pharmacol*. 2015;66(4):473–82.
 42. Moretti L, Kim KW, Jung DK, Willey CD, Lu B. Radiosensitization of solid tumors by Z-VAD, a pan-caspase inhibitor. *Mol Cancer Ther*. 2009;8(5):1270–9.
 43. Degterev A, Hitomi J, Germscheid M, Ch'en IL, Korkina O, Teng X, Abbott D, et al. Identification of RIP1 kinase as a specific cellular target of necrostatins. *Nat Chem Biol*. 2008;4(5):313–21.
 44. Linkermann A, Bräsen JH, Himmerkus N, Liu S, Huber TB, Kunzendorf U, Krautwald S. Rip1 (receptor-interacting protein kinase 1) mediates necroptosis and contributes to renal ischemia/reperfusion injury. *Kidney Int*. 2012;81(8):751–61.
 45. Trichonas G, Murakami Y, Thanos A, Morizane Y, Kayama M, Deboucq CM, Hisatomi T, et al. Receptor interacting protein kinases mediate retinal detachment-induced photoreceptor necrosis and compensate for inhibition of apoptosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(50):21695–700.
 46. Duprez L, Takahashi N, Van Hauwermeiren F, Vandendriessche B, Goossens V, Vanden Berghe T, Declercq W, et al. RIP kinase-dependent necrosis drives lethal systemic inflammatory response syndrome. *Immunity*. 2011;35(6):908–18.
 47. Clem RJ, Miller LK. Control of programmed cell death by the baculovirus genes p35 and iap. *Mol Cell Biol*. 1994;14(8):5212–22.
 48. HUGO Gene Nomenclature Committee at the European Bioinformatics Institute. Baculoviral IAP repeat containing (BIRC) [Internet]. 2019 [cited 2019 Aug 29]. Available from: <https://www.genenames.org/data/genegroup/#!/group/419>
 49. Rathore R, McCallum JE, Varghese E, Florea A-M, Büsselberg D. Overcoming chemotherapy drug resistance by targeting inhibitors of apoptosis proteins (IAPs). *Apoptosis*. 2017;22(7):898–919.
 50. Sharma S, Kaufmann T, Biswas S. Impact of inhibitor of apoptosis proteins on immune modulation and inflammation. *Immunol Cell Biol*. 2017;95(3):236–43.
 51. Belkacemi L. Exploiting the Extrinsic and the Intrinsic Apoptotic Pathways for Cancer Therapeutics. 2018;(August).
 52. Ayachi O, Barlin M, Broxtermann PN, Kashkar H, Mauch C, Zigrino P. The X-linked inhibitor of apoptosis protein (XIAP) is involved in melanoma invasion by regulating cell migration and survival. *Cell Oncol*. 2019;42(3):319–29.
 53. Yang WZ, Zhou H, Yan Y. XIAP underlies apoptosis resistance of renal cell carcinoma cells. *Mol Med Rep*. 2017;
 54. Dizdar L, Jünemann LM, Werner TA, Verde PE, Baldus SE, Stoecklein NH, Knoefel WT, et al. Clinicopathological and functional implications of the inhibitor of apoptosis proteins survivin and XIAP in esophageal cancer. *Oncol Lett*. 2018;15(3):3779–89.
 55. Johnson ME, Howerth EW. Survivin: a bifunctional inhibitor of apoptosis protein. *Vet Pathol*. 2004;41(6):599–607.
 56. Mahotka C, Liebmann J, Wenzel M, Suschek C V., Schmitt M, Gabbert HE, Gerharz CD. Differential subcellular localization of functionally divergent survivin splice variants. *Cell Death Differ*. 2002;9(12):1334–42.
 57. Chen X, Duan N, Zhang C, Zhang W. Survivin and Tumorigenesis: Molecular Mechanisms and Therapeutic Strategies. *J Cancer*. 2016;7(3):314–23.
 58. Gonda A, Kabagwira J, Senthil GN, Ferguson Bennit HR, Neidigh JW, Khan S, Wall NR. Exosomal survivin facilitates vesicle internalization. *Oncotarget*. 2018;9(79):34919–34.
 59. Khan S, S Jutzy JM, May Valenzuela MA, Turay D, Aspe JR, Ashok A, Mirshahidi S, et al. Plasma-Derived Exosomal Survivin, a Plausible Biomarker for Early Detection of Prostate Cancer. Li J, editor. *PLoS One*. 2012;7(10):e46737.
 60. Achard C, Surendran A, Wedge ME, Ungerechts G, Bell J, Ilkowitz CS. Lighting a Fire in the Tumor Microenvironment Using Oncolytic Immunotherapy. Vol. 31, *EBioMedicine*. Elsevier B.V.; 2018. p. 17–24.

