



e-ISSN: 2687-2781

akdeniz ^{dergisi} tip medical journal

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Organıdır / Official Journal of Akdeniz University Medical School

Cilt / Volume : 8, Sayı / Number : 3, Eylül / September 2022



<https://dergipark.org.tr/tr/pub/akd>

akdeniz^{dergisi}tıp

medicaljournal



Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Organıdır /

Official Journal of Akdeniz University Medical School

Onursal Editörler	Honorary Editors	Prof. Dr. Gültekin SÜLEYMANLAR Prof. Dr. Ömer ÖZKAN	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya
Sahibi	Owner	Prof. Dr. Erol GÜRPINAR	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanı
Editör	Editor	Prof. Dr. Erkan ÇOBAN	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya
Yardımcı Editörler	Assistant Editors	Prof. Dr. Murat TURHAN Prof. Dr. Yıldırım ÇETE	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya
Bölüm Editörleri	Section Editors	Temel Bilimler: Prof. Dr. Çiler ÇELİK ÖZENCI Klinik Bilimler: Prof. Dr. Aslıhan ÜNAL Cerrahi Bilimler: Prof. Dr. İsmail Türker KÖKSAL	Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya
Yayın Editörü	Publication Editor	Prof. Dr. Levent SARIKCIOĞLU	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya
İngilizce Dil Editörü	English Language Editor	Prof. Dr. Ahter Dilşad ŞANLIOĞLU	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya
İstatistik Editörü	Statistics Editor	Doç. Dr. K. Hakan GÜLKESEN	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya

Ulusal / National

Adalet Özçiçek	Erzincan	Ethem Kavukçu	Antalya	M. Faruk Usta	Antalya	Sadi Köksoy	Antalya
Ahmet Yardımcı	Antalya	Eyüp Gencel	Adana	Mustafa Ünal	Antalya	Selen Doğan	Antalya
Ahmet Çevik Tufan	Ankara	Fevzi Ersoy	Antalya	Makbule Ergin	Antalya	Sema Sezgin Göksoy	Antalya
Akın Üzümcügil	Ankara	Figen Işık Esenay	Ankara	Mehmet Sağlam	Izmir	Sema Akman	Antalya
Alihan Gürkan	Antalya	Funda Aydın	Antalya	Metin Yılmaz	Ankara	Sema Demirçin	Antalya
Alper Tunga Derin	Antalya	Gamze Tanrıöver	Antalya	Metin Öztürk	Istanbul	Semir Özdemir	Antalya
Anı Çinpolat	İstanbul	Gültekin Süleymanlar	Antalya	Melike Cengiz	Antalya	Selma Öncel	Antalya
Aslı Süre Adanır,	Antalya	Güngör Karagüzel	Antalya	Mesut Tez	Ankara	Serhat Fındık	Istanbul
Ayşe Akman Karakaş	Antalya	G. Özge Baysan	Antalya	Mehmet Keşkek	Ankara	Şenay Haspolat	Antalya
Aylin Fidan Korcum	Antalya	Hakan Nur	Antalya	Mustafa Ürgüden	Antalya	Şevki Çetinkalp	Izmir
Ayten Türkkani	Ankara	H. Hüseyin Avcı	Antalya	M. Ender Terzioğlu	Antalya	Sinan Özkavukçu	Ankara
Bilge Karslı	Antalya	Hilmi Uysal	Antalya	Mustafa Özdoğan	Antalya	Tamer Tüzüner	Trabzon
Cahit Nacit Arhan	Antalya	Ibrahim Vargel	Ankara	Mustafa Cankurtaran	Ankara	Tayup Şimşek	Antalya
Cengiz Eser	Adana	Ibrahim Keser,	Antalya	N. Utku Doğan	Antalya	Timur Koca	Antalya
Cemal Bes	İstanbul	İ. Öngüç Aycan	Antalya	Nuray Erin	Antalya	Tülay Özdemir	Antalya
C.İbrahim Başsorgun	Antalya	İlkay Boz	Antalya	Ozan Erbasan	Antalya	Tümay Ipeki	Antalya
Diç Dinçer	Antalya	Irem Budakoğlu	Ankara	Ömer Özkan	Antalya	Alanya/Antalya	Antalya
Dursun Aras	Ankara	Kadir Bacakoğlu	Izmir	Ömer Kırmalı	Antalya	Umuttan Doğan	Antalya
Ebru Apaydın Doğan	Antalya	Kemal Dolay	Istanbul	Özlenen Özkan	Antalya	Umut Özsoy	Antalya
Emine Kol	Antalya	Kürşat Er	Antalya	Özhan Eyiğör	Bursa	Yeşim Şenol	Antalya
Engin Dursun	Rize	Levent Ündar	Antalya	Öznur Usta Yeşilbalkan	Izmir	Yıldırım Çete	Antalya
Erkan Alpsoy	Antalya	Levent Altıntaş	İstanbul	Pınar Ülker	Antalya	Yusuf Alper Kılıç	Ankara
Ersoy Konaş	Ankara	M. Levent Özgönül	Antalya	Reha Artan	Antalya	Zumreta Rizvanović	Istanbul
Erdal Karaöz	İstanbul	Mehtap Türkay	Antalya	Recai Tuncer	Antalya		
Erol Gürpınar	Antalya	Murat Canpolat	Antalya	Salih Şanlıoğlu	Antalya		
Ercan Mihçi	Antalya	Murat Yılmaz	Antalya				

Uluslararası / International

Emanuele CIGNA	Pisa, Italy
Hung Chi CHEN	Taichung, Taiwan

Akdeniz Tıp Dergisi (Akd Tıp Derg) / Akdeniz Medical Journal (Akd Med J)

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin Hakemli Yayın Organıdır

The peer-reviewed Journal of the Akdeniz University Faculty of Medicine

Yılda üç kez yayımlanır (Ocak, Mayıs, Eylül)

Akdeniz Medical Journal is published three times per year (January, May, September).

Yayın Türü : Ulusal süreli yayın

Publication type : National periodical

Grafik Tasarım : Özden ÖZ



TÜBİTAK-ULAKBİM

Akdeniz Tıp Dergisi, (www.ulakbim.gov.tr)



TURK MEDLINE

(www.turkmedline.net)



SOBIAD

(www.atif.sobiad.com)

tarafından dizinlenmektedir.

AMAÇ ve KAPSAM

Derginin amacı, sağlık bilimleri ile ilgili alanlarda Akdeniz Tıp Fakültesi ve Türkiye’de yapılan araştırmaları ulusal ve uluslararası bilim çevrelerine sunarak, duyurulması ve paylaşılmasına katkı sağlamak, bu bağlamda Türkiye’nin tanıtılmasına katkıda bulunmaktır. Akdeniz Tıp Dergisi, öncelikle Türkiye ve dünyada konuyla ilgili tüm tıbbi kurum ve bilgi merkezlerine ücretsiz olarak basılı ya da elektronik ortamda dergiye kolayca erişilmeyi sağlamanın yanı sıra, ulusal ve uluslararası dizinlerde de yer almayı hedeflemektedir. Akdeniz Tıp Dergisi, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi’nin bilimsel yayım organı olup, etik ilke ve kurallara bağlı olarak yılda üç kez olmak üzere (Ocak, Mayıs, Eylül) dört ayda bir yayınlanan bilimsel ve hakemli, disiplinlerarası bir tıp dergisidir.

Akdeniz Tıp Dergisinin kısaltması Akd Tıp D / Akd Med J. dir.

Akdeniz Tıp Dergisi, TÜBİTAK-ULAKBİM Türk Tıp Dizini, TürkMedline ve Sobiad tarafından dizinlenmektedir. Derginin amacı, sağlık bilimleri ile ilgili alanlarda Akdeniz Tıp Fakültesi ve Türkiye’de yapılan araştırmaları ulusal ve uluslararası bilim çevrelerine sunarak, duyurulması ve paylaşılmasına katkı sağlamak, bu bağlamda Türkiye’nin tanıtılmasına katkıda bulunmaktır. Akdeniz Tıp Dergisi, öncelikle Türkiye ve dünyada konuyla ilgili tüm tıbbi kurum ve bilgi merkezlerine ücretsiz olarak basılı ya da açık erişim ile elektronik ortamda dergiye kolayca erişilmeyi sağlamanın yanı sıra, ulusal ve uluslararası dizinlerde de yer almayı hedeflemektedir. Bu hedefler doğrultusunda, Akdeniz Tıp Dergisi’nde yayınlanması istenilen makalelerin daha çok özgün araştırmaları (temel, klinik ve epidemiyolojik) içermesi gerekmektedir. Ayrıca editör görüşü, derleme, olgu sunumu, editöre mektup, teknik notlar, tıp eğitimi ile ilgili yazılar, tıp tarihçesi ile ilgili yazılar, biyografi yazıları da kabul edilmektedir. Gönderilen yazıların, daha önce yazılı olarak veya elektronik bir formatta yayınlanmamış veya yayınlanma amacıyla bir başka dergiye veya elektronik ortama gönderilmemiş olması gerekmektedir. Gönderilecek yazılarda, Türk dergilerinde yayınlanmış makalelere de atıf yapılması özellikle aranmaktadır. Daha önceden basılı olarak yayınlanan Akdeniz Tıp Dergisi yayım hayatına elektronik olarak devam ettiğinden daha önceden 1300-1779 olan ISSN numarası 08.08.2019 tarihinden itibaren 2687-2781 şeklinde değişmiştir. Derginin yayım dili Türkçe ve İngilizce’dir. Türkçe yazılarda, Türk dilinin bütünlüğünün korunmasına dikkat edilmeli ve Türk Dil Kurumu’nun güncel baskı Yazım Kılavuzu ve Türkçe Sözlüğü esas alınmalıdır.

Tıp terimlerinin kullanılmasında olabildiğince "Türkçe Bilim Terimleri" nin kullanımına özen gösterilmelidir. Bunun için yazarlar Türk Dil Kurumu’nun "Hekimlik Terimleri Kılavuzu" veya diğer Tıp Terimleri Sözlüklerinden yararlanabilir.

YAYIN POLİTİKASI

Açık Erişim ve Makale İşleme

Akdeniz Tıp Dergisi, bilimsel yayımlara açık erişim sağlar. Yayınlanan sayıya ve içeriğinde yer alan yazıların tam metinlerine ücretsiz ulaşılabilir. Yazar(lar)dan yazıların yayımı için herhangi bir ücret talep edilmez.

Okuyucular dergi içeriğini akademik veya eğitsel kullanım amaçlı olarak ücretsiz indirebilirler. Dergi herkese, ücretsizdir. Bunu sağlayabilmek için dergi Akdeniz Üniversitesi’nin mali kaynaklarından, editörlerin ve hakemlerin süregelen gönüllü çabalarından yararlanmaktadır.

Yazıların tüm bilimsel sorumluluğu yazarlara aittir. Gönderilen yazılarda isim sıralaması ortak verilen bir karar olmalıdır. Sorumlu yazar, yazar sıralamasını “Yazar sorumluluk ve Yayın Hakkı Devir Formu”nu doldurup imzalayarak, tüm yazarlar adına kabul etmiş sayılır. Yazarlık için gerekli ölçütleri karşılamayan, ancak çalışmaya katkısı olan kişiler “Teşekkür” bölümünde sıralanabilir. Yazarlar, yayının özgün bir yazı olduğunu, daha önce herhangi bir yerde yayınlanmadığını ve değerlendirme süreci içerisinde başka herhangi bir yerde yayınlama girişiminde bulunmayacaklarına yönelik imzalı bir beyanda bulunmalıdırlar.

Yazarlar, bilimsel içerikte değişiklik yapılmaması koşuluyla, editörlük tarafından yapılacak değişiklik ve düzeltmeleri önceden kabul etmiş sayı-

lırlar. Gönderilen yazılar yayınlansın veya yayınlansın iade edilmez, yalnız yayınlanmayan resimler ve şekiller istek üzerine yazarına gönderilebilir.

Gönderilen yazıların, dergi kurallarına göre hazırlanmış ve eksiksiz olarak sayfa düzenlemesine hazır duruma getirilmiş olması gerekir. Yayın kuralları yazım kurallarına uymayan yazıları yayınlamamak, düzeltilmek üzere yazara iade etmek ya da şekil açısından yeniden düzenlemek yetkisine sahiptir. Editör ve dil editörleri, yazım dili, imla düzeltmeleri ve kaynakların yazım kurallarına uygunluğunun denetimi ve ilgili diğer konularda değişiklik ve düzeltmelerin yapılmasında tam yetkilidir. Makalede daha önce yayınlanmış alıntı yazı, tablo, resim vb. var ise, makalenin sorumlu yazarı, ilgili yayım hakkı sahibinden ve yazarlarından yazılı izin almak, ayrıca bunu makalede belirtmek zorundadır.

Yayın Süreci ve Makale Değerlendirme Süresi

Akdeniz Tıp Dergisi’ne gönderilen makaleler öncelikle Editörler Kurulu tarafından nesnel bir değerlendirmeye alınarak gözden geçirilir. Editörler yazıları doğrudan doğruya reddetme veya yeniden düzenlenmesi için geri gönderme hakkına sahiptir. Bu aşamada yazının reddini gerektirecek bir neden yoksa, yazı konu ile ilgili iki ayrı danışmana gönderilir. Makale değerlendirmesi için davet edilen hakemlerin azami 7 gün içerisinde daveti kabul etmesi istenir. Alan değerlendirmesinden iki olumlu hakem raporu alan makale yayınlanmaya hak kazanır. Bir olumlu bir olumsuz hakem raporu alan makale, üçüncü bir hakeme gönderilir ve makalenin yayınlanıp yayınlanmaması üçüncü hakemin raporu ve/veya editör kararı doğrultusunda belirlenir. Daveti kabul eden hakemlerin değerlendirme süreleri azami 30 gündür. Hakemlerin değerlendirmeyi kabul etmemesi veya gün sonunda değerlendirme raporunu göndermemesi durumunda makale değerlendirilmek üzere yeni bir hakeme gönderilir. Hakemler, makaleyi değerlendirdikten sonra yorum ve önerilerini içeren değerlendirme formunu editöre gönderirler. Editör tarafından hakem yorum ve önerileri yazarlara iletilerek düzeltilmiş makaleyi tekrar sisteme yüklemeleri istenir. Yazarların düzeltme süresi azami 60 gündür. Hakemler düzeltme sonrası makaleyi tekrar görmek istemişse makale değerlendirilmek üzere hakemlere tekrar gönderilir. Bu süreç hakemlerin makalenin kabulü veya reddi yönünde görüşünü bildirmelerine kadar devam eder. Hakemlerden gelen görüşler, editör/ler tarafından en geç 15 gün içerisinde değerlendirilir. Bu inceleme sonucunda nihai kararını yazar(lar)a iletir.

Son yayım onayı kararını editörler verir. Yapılacak olan sayfa düzenlemeleri ve düzeltildikten sonra, sorumlu yazarlardan son kontrol istenecek ve yazılı olarak “yayım onayı” alınacaktır. Yayına kabul edilen makaleler, kabul tarihi sırasına göre Erken Çevrim İçerik makaleler kısmında yayımlanmaktadır. Bir makalenin erken görünümde olması bir sonraki sayıya dahil edileceğini göstermez. Erken görünüm sırasında yazarların makalelerini gözden geçirmeleri ve dergi yazım kuralları ve mizanpaj açısından düzeltme önerilerini yayım kuruluna bildirmeleri gerekmektedir. Yayınlanmak üzere kabul edilen makalelerin basımı 12-18 ay arasındadır. Bununla birlikte makalenin güncelliği, özgünlüğü, yayım için bekleyen makale sayısı gibi faktörlere bağlı olarak bu süre daha erken veya daha geç olabilmektedir. Dergi yayımlandıktan sonra makalelerde değişiklik yapılamamaktadır.

Yazılar körleme danışmanlık (peer-review) sistemi uyarınca, yazarların isimleri yazı metninden çıkartılarak danışmanlara gönderilir. Yazarlara da, yazının hangi danışmanlara gönderildiği ile ilgili bilgi verilmez. Danışmanlar ve Yayın Kurulu üyeleri, yazıları topluma açık bir şekilde tartışamaz. Bazı durumlarda, danışmanların bir yazıya ait yorumları, aynı yazıyı inceleyen diğer danışmanlara editör tarafından gönderilerek, danışmanların bu süreçte aydınlatılmaları sağlanabilir. Gönderilen yazıyı, verilen süre içerisinde değerlendirmeyen danışmanın yerine, başka bir danışmana da görev verilebilir.

ETİK İLKELER

Akdeniz Tıp Dergisi, yazarlardan araştırma ve yayım etiğine uyumlu olunmasını istemektedir. İnsanlarda veya hayvanlarda gerçekleştirilen araştırmalarda ulusal ve uluslararası etik kılavuzlara uyum ve ilgili etik kurul-

lardan izin esastır. Alınan “Etik Kurul Onayı” çevrimiçi olarak, <https://dergipark.org.tr/tr/pub/akd> adresine gönderilmelidir. Makalelerin etik kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır.

İnsanlar üzerinde yapılan araştırmalar: Dergi, “İnsan” öğesinin içinde bulunduğu tüm çalışmalarda WMA”Helsinki Bildirgesi”, “İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu” ve “İyi Laboratuvar Uygulamaları Kılavuzu”nda belirtilen esaslara ve T.C. Sağlık Bakanlığının ilgili yönetmeliklerine uygunluk ilkesini kabul eder. İnsanlar üzerinde yapılan araştırmalarda, “Klinik Araştırmalar Etik Kurul”undan izin alınması ve ilgili belgenin dergiye gönderilmesi zorunludur. Yazarlar, makalenin Gereç ve Yöntem bölümünde ilgili etik kuruldan ve çalışmaya katılmış insanlardan imzalı “Bilgilendirilmiş onam” (informed consent) belgesini aldıklarını belirtmek zorundadır. Olgu sunumlarında hastanın kimliğinin ortaya çıkmasına bakılmaksızın hastalardan veya gereği durumunda yasal temsilcisinden “Bilgilendirilmiş onam” (informed consent) belgesi alınmalı ve makalenin olgu sunumu başlığı altında yazılı olarak ifade edilmelidir. Hastadan veya yasal temsilcisinden alınan “Bilgilendirilmiş onam” belgesi dergiye yollanmalıdır.

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar: Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalarda, “Deney Hayvanları Etik Kurul”undan izin alınması ve ilgili belgenin bir kopyasının dergiye gönderilmesi zorunludur. Araştırmanın Gereç ve Yöntem bölümünde, deneysel çalışmalarda tüm hayvanların “Laboratuvar Hayvanlarının Bakım ve Kullanımı Kılavuzu”na (**Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, www.nap.edu/catalog/5140.html**) uygun olarak insancıl bir muameleye tabi tutulduğu ve Deney Hayvanları Etik Kurul onay raporu alındığı belirtilmelidir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda ağrı, acı ve rahatsızlık verilmemesi için neler yapıldığı açık bir şekilde belirtilmelidir. Etik Kurul onayının bir kopyasının dergiye gönderilmemesi durumunda yazı yayınlanmayacaktır.

İzinler: Akdeniz Tıp Dergisi, makalelerin Atıf-Gayri Ticari-Aynı Lisansla Paylaş 4.0 Uluslararası (CC BY) lisansına uygun bir şekilde paylaşılmasına izin verir. Buna göre yazarlar ve okurlar; uygun biçimde atıf vermek, materyali ticari amaçlarla kullanmamak ve uyarladıklarını aynı lisansla paylaşmak koşullarına uymaları halinde eserleri kopyalayabilir, çoğaltabilir ve uyarlayabilirler. Dergide yayımlanan yazılar için telif hakkı ödenmez.



Creative Commons Atıf-Gayriticari 4.0 Uluslararası Lisansı

Çıkar çatışmaları: Yazarlar, makaleleriyle ilgili çıkar çatışmalarını (varsa) bildirmelidirler. Eğer makalede dolaylı veya dolaysız ticari bağlantı (istihdam edilme, doğrudan ödemeler, hisse senedine sahip olma, firma danışmanlığı, patent lisans ayarlamaları, veya hizmet bedeli gibi) veya çalışma için maddi destek veren kurum mevcut ise yazarlar; kullanılan ticari ürün, ilaç, firma v.b ile ticari hiçbir ilişkisinin olmadığını ve varsa nasıl bir ilişkisinin olduğunu, editöre sunum sayfasında ve ayrıca makalede kaynaklar bölümünden önce “Çıkar çatışması” başlığı altında bildirmek zorundadır. <http://icmje.org/conflicts-of-interest/>

Yazarlık katkısı: Çok yazarlı makalelerde yazarların araştırmaya katkıları (fikir oluşturma, çalışma tasarımı, deneysel uygulamalar, istatistik, makalenin yazımı, v.b) açıklanmalı ve imzalı olarak editöre (yayın hakkı devir formu kapsamı içinde) sunulmalıdır. Yazarlık katkısı bilgisi, kaynaklar bölümünden önce makalede bildirilmek zorundadır.

Maddi destek: Araştırma için alınmış finansal destek, bağış ve diğer bütün faaliyetler (istatistiksel analiz, İngilizce/Türkçe değerlendirme) ve/veya teknik yardım varsa açıkça makalenin kaynaklar bölümünden önce bildirilmek zorundadır. Ayrıca yazarlar aşağıda belirtilen alanlarda, varsa çalışmaya sponsorluk edenlerin rollerini beyan etmelidirler: 1) Çalışmanın tasarımı, 2) Veri toplanması, analizi ve sonuçların yorumlanması, 3) Raporun yazılması, 4) Yayın için gönderilmesine karar verilmesi.

İntihal: Dergiye gönderilen tüm yazılar, değerlendirme sürecine alınmadan önce iThenticate veya Turnitin programından geçirilerek benzerlik raporu alınır. Benzerlik oranı %20’den fazla olan makaleler intihal ola-

rak kabul edilir ve ret edilir. Akdeniz Tıp Dergisi Yayın Kurulu dergiye gönderilen çalışmalarla ilgili aşırma, atıf manipülasyonu ve veri sahteciliği iddia ve şüpheleri karşısında COPE kurallarına uygun olarak hareket edebilmektedir.

ETİK SORUMLULUKLAR

Bilimsel bir çalışma ortaya koyan tüm paydaşların (yazar, editör ve hakem), bilimin doğru bir şekilde ilerlemesine katkı sağlaması hedeflenir. Bu hedef gereğince hazırlanan bilimsel çalışmalarda bilimsel etik ilkelere uygunluk önemlidir.

Bu ilkeler, tarafımızca kabul edilmiştir ve paydaşlar tarafından da benimsenmesi önerilerek, bir kısmı aşağıda sunulmuştur.

Derginin editörlük ve yayın süreçleri International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), World Association of Medical Editors (WAME), Council of Science Editors (CSE), Committee on Publication Ethics (COPE), European Association of Science Editors (EASE) ve National Information Standards Organization (NISO) yönergelerine uygun olarak şekillenmektedir. Dergi, Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing (doaj.org/bestpractice) ilkelerini benimsemiştir.

Yazarların Etik Sorumlulukları

- Çalışmayla ilişkili verilerin doğruluğundan emin olmak, araştırmasına ilişkin kayıtlarını düzenli tutmak ve olası bir talep üzerine bu verilere erişim verebilmek.
- Gönderdiği makalenin başka bir yerde yayınlanmadığından veya kabul edilmediğinden emin olmak.
- Sunduğu içerik yayınlanmış veya sunulan başka içerikle eşleşirse, bu çakışmayı kabul etmek ve alıntı yapmak. Gerekliğinde, çalışmasıyla ilgili benzer içeriğe sahip olabilecek herhangi bir çalışma varsa bunun bir kopyasını editöre sunmak. Başka kaynaklardan herhangi bir içeriği çoğaltmak ya da kullanmak için izin almak, atıf göstermek.
- İnsan veya hayvan denek içeren tüm çalışmalar için ulusal ve uluslararası yasalara ve yönergelere uygun olmasını sağlamak, (örneğin, WMA Helsinki Bildirgesi, NIH Laboratuvar Hayvanlarının Kullanımına İlişkin Politika, Hayvanların Kullanımına İlişkin AB Direktifi) gerekli onayların alındığını belirtmek, denek mahremiyete saygı göstermek. Çalışmasına dair ilgili etik kurul onaylarını ve araştırma detaylarını çalışmanın “Gereç ve Yöntem” kısmında belirtmek.
- Herhangi bir çıkar çatışması durumunda, makalesiyle ilgili etik bir ihlal tespit ettiğinde bunu editör ve yayıncı ile paylaşmak, hata beyanı, zeyilname, tazminat bildirimini yayınlamak veya gerekli görüldüğü durumlarda çalışmayı geri çekmek.

Editörlerin Etik Görev ve Sorumlulukları

- Yazarların cinsiyet, dinî veya politik inançlar, etnik veya coğrafi kökenleri üzerine ayırım yapılmaksızın görevlerini yerine getirirken dengeli, objektif ve adil bir şekilde hareket etmek.
- Dergiye gönderilen çalışmaları içeriğine göre değerlendirmek, hiçbir yazara ayrıcalık göstermemek.
- Olası çıkar çatışmalarını önlemek adına gerekli önlemleri almak ve varsa mevcut beyanları değerlendirmek.
- Sponsorlu çalışmaları veya özel konulardaki çalışmaları diğer çalışmalarla aynı şekilde ele almak.
- Etik ihlali niteliğinde bir şikâyet olması durumunda, derginin politika ve kurallarına bağlı kalarak gerekli işlemleri uygulamak. Yazarlara, gelen şikâyete cevap vermek için bir fırsat vermek, çalışma kime ait olursa olsun gerekli yaptırımları uygulamaktan kaçınmamak.
- Derginin amaç ve kapsamına uygun olmaması durumunda gelen çalışmayı reddetmek.

Hakemlerin Etik Sorumlulukları

- Editörün karar verme sürecine katkıda bulunmak için makaleyi objektif olarak zamanında incelemek ve sadece uzmanlık alanı ile ilgili çalışma değerlendirmeyi kabul etmek.

- Değerlendirmeyi nesnel bir şekilde sadece çalışmanın içeriği ile ilgili olarak yapmak. Dinî, siyasi ve ekonomik çıkarlar gözetmeden çalışmayı değerlendirmek.
- Yayınlanacak makalenin kalitesini yükseltmeye yardımcı olacak yönlendirmelerde bulunmak ve çalışmayı titizlikle incelemek. Yorumlarını yapıcı ve nazik bir dille yazara iletmek.
- Editör ve yazar tarafından sağlanan bilgilerin gizliliğini korumak, gizlilik ilkesi gereği incelediği çalışmayı değerlendirme sürecinden sonra yok etmek, kör hakemliğe aykırı bir durum varsa editöre bildirmek ve çalışmayı değerlendirmemek.
- Olası çıkar çatışmalarının (mali, kurumsal, işbirlikçi ya da yazarlar arasındaki diğer ilişkiler) farkında olmak ve gerekirse bu yazı için yardımlarını geri çekmek konusunda editörü uyarmak.

Bilimsel araştırma ve yayın etiğine aykırı olduğu düşünülen eylemlerden bazıları:

- İntihal: Başkalarının özgün fikirlerini, metotlarını, verilerini veya eserlerini bilimsel kurallara uygun biçimde atf yapmadan kısmen veya tamamen kendi eseri gibi göstermek.
- Sahtecilik: Bilimsel araştırmalarda gerçekte var olmayan veya tahrif edilmiş verileri kullanmak.
- Çarpıtma: Araştırma kayıtları veya elde edilen verileri tahrif etmek, araştırmada kullanılmayan cihaz veya materyalleri kullanılmış gibi göstermek, destek alınan kişi ve kuruluşların çıkarları doğrultusunda araştırma sonuçlarını tahrif etmek veya şekillendirmek.
- Tekrar yayım: Mükerrer yayınlarını akademik atama ve yükselmelerde ayrı yayınlar olarak sunmak.
- Dilimleme: Bir araştırmanın sonuçlarını, araştırmanın bütünlüğünü bozacak şekilde ve uygun olmayan biçimde parçalara ayırıp birden fazla sayıda yayımlayarak bu yayınları akademik atama ve yükselmelelerde ayrı yayınlar olarak sunmak.
- Haksız yazarlık: Aktif katkısı olmayan kişileri yazarlar arasına dâhil etmek veya olan kişileri dâhil etmemek, yazar sıralamasını gereksiz ve uygun olmayan bir biçimde değiştirmek, aktif katkısı olanların isimlerini sonraki baskılarda eserden çıkartmak, aktif katkısı olmadığı halde nüfuzunu kullanarak ismini yazarlar arasına dâhil ettirmek.
- Destek alınarak yürütülen araştırmalar sonucu yapılan yayınlarda destek veren kişi, kurum veya kuruluşlar ile bunların katkılarını belirtmemek.
- Henüz sunulmamış veya savunularak kabul edilmemiş tez veya çalışmalarını, sahibinin izni olmadan kaynak olarak kullanmak.
- İnsan ve hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalarda etik kurallara uymamak, yayınlarda hasta haklarına saygı göstermemek, hayvan sağlığına ve ekolojik dengeye zarar vermek, gerekli izinleri almamak.
- Bilimsel araştırma için sağlanan veya ayrılan kaynakları, mekânları, imkânları ve cihazları amaç dışı kullanmak.
- Akademik atama ve yükseltmelerde bilimsel araştırma ve yayınlara ilişkin yanlış veya yanıltıcı beyanda bulunmak.

YAZIM KURALLARI

Dergide yayınlanmak üzere editöre gönderilen yazılar A4 sayfasının bir yüzüne 12 punto, çift aralıkla ve kenarlarda 3'er cm boşluk bırakılarak Times Newroman karakterinde yazılmalıdır. Kullanılan kısaltmalar yazı içerisinde ilk geçtikleri yerde, parantez içinde, açık olarak yazılmalı, özel kısaltmalar yapılmamalıdır. Yazı içindeki 1-10 arası sayısal veriler yazıyla (Her iki tedavi grubunda, ikinci gün), 10 ve üstü rakamla belirtilmelidir. Ancak, yanında tanımlayıcı bir takısı olan 1-10 arası sayılar rakamla (.... 1 yıl) cümle başındaki rakamlar da (On beş yaşında bir kız hasta.....) yazıyla yazılmalıdır. Özgün araştırma makaleleri ve derleme yazılarında özel bir kelime sayısı sınırlanması yoktur. Olgu sunumları Öz/Abstract hariç 1000 sözcük ile sınırlanmalı ve en az sayıda şekil, tablo ve kaynak içermelidir. Editöre çeşitli konularda ve dergide yayınla-

nan yazılarla ilgili görüşler yazılabilir ve yazarlarından cevaplandırılması istenebilir. Editöre mektuplar (en fazla 1000 sözcük, tablosuz ve şekilsiz) olmalı ve mektup, tüm yazarlar tarafından imzalanmış olmalıdır. Bunların dergide yayınlanıp yayınlanmaması editörün yetkisindedir. Ayrıca dergide tıp alanındaki bilimsel toplantılar, tarih, konu ve konuşmacıları duyurmak amacı ile yayınlanabilir. Yazılar aşağıda belirtilen sıra izlenerek düzenlenmelidir.

Başlık Sayfası:

Yazının Türkçe ve İngilizce başlığı, yazarların adları, görevleri (akademik unvanları) ve iletişim bilgileri (e-mail, telefon) ile, hangi kuruluştan gönderildiği, varsa çalışmayı destekleyen kurum yazılmalıdır. Tüm yazarların uluslararası geçerliliği bulunan "ORCID" bilgisine yer verilmelidir. Yazı daha önce herhangi bir toplantıda bildiri olarak sunulmuşsa, yeri ve tarihi belirtilmelidir. Ayrıca bu sayfada yazılacak yazarın adı, soyadı, adresi, telefon ve faks numaraları, e-posta adresi açıkça yazılmalıdır.

Öz:

Ayrı bir sayfaya Türkçe ve İngilizce olarak hazırlanmalı, başlıklar dahil her biri 250 sözcüğü aşmamalıdır. Öz, makaleyi yansıtabilecek nitelikte olmalı, önemli sonuçlar verilmeli ve bunların kısaca yorumu yapılmalıdır. Özde açıklanmayan kısaltmalar kullanılmamalı, kaynak gösterilmemelidir. Türkçe ve İngilizce özetler, bölümlü olmalı ve aşağıdaki gibi yapılandırılmalıdır: Amaç/Objective; Gereç ve Yöntem(ler)/Material and Method(s); Bulgular/Results; Sonuç /Conclusion.

Anahtar Sözcükler:

"Index Medicus: Medical Subject Headings" standartlarına uygun Türkçe ve İngilizce anahtar sözcükler verilmelidir. (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/authors.html>) Tüm yazıların Türkçe ve İngilizce özetlerinin altında, 3-10 adet anahtar sözcük yer almalıdır. Anahtar sözcüklerin belgeye erişimde en önemli öge olduğu gözönünde tutulmalıdır.

Bölümler:

Özgün araştırma makalelerinde giriş, gereç ve yöntem (çalışma tasarımı, olguların seçimi ve tanımlanması, teknik bilgi, istatistik vs), bulgular, tartışma ve sonuç bölümleri yer almalı, olgu sunumlarında ise giriş, olgu(ların) sunumu ve tartışma bölümleri yer almalıdır. Bu bölümlerden sonra, varsa araştırmaya veya makalenin hazırlanmasına katkıda bulunanlara "teşekkür" yazılabilir. Teşekkürlere yazının sonunda kaynaklardan önce yer verilir. Bu bölümde kişisel, teknik ve gereç yardımı gibi nedenlerle yapılacak teşekkür ifadeleri yer alır.

Kaynaklar:

Kaynaklar yazının sonunda (Kaynaklar/References) başlığı altında metindeki geçiş sırasına göre numaralandırılıp dizilmelidir. Metin içinde ise parantez içinde yazılmalıdır. Kaynakların listesiyle metin içinde yer alışı sırası arasında bir uyumsuzluk bulunmamalıdır. Aslı görünmeden diğer bir kaynak aracılığı ile bilgi edinilen kaynaklar numaralandırılmaz, zorunlu hallerde parantez içinde verilir. Kaynakların doğruluğundan yazar(lar) sorumludur. Tüm kaynaklar metinde belirtilmelidir. Kaynaklar aşağıdaki örneklerdeki gibi gösterilmelidir. Tüm yazarlar belirtilmeli, "ve ark. - et al." ibaresi kullanılmamalıdır. Dergilerin isimleri Index Medicus'a uygun olarak kısaltılmış biçimde verilir. Index'e girmeyen dergi isimlerinde kısaltma yapılmamalıdır.

Kaynakların Yazımı İçin Örnekler:

Dergiler için

Muzaale AD, Massie AB, Wang MC, Montgomery RA, McBride MA, Wainright JL, Segev DL. Risk of end-stage renal disease following live kidney donation. JAMA 2014; 311:579-86.

Kıtaplar için

Chabner BA, Longo DL. Cancer Chemotherapy and Biotherapy: Principles and Practice, 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2011.

Kıtaplardan alınan bölümler için

Goadsby PJ. Pathophysiology of headache. In: Silberstein SD, Lipton RB,

Dalessio DJ, eds. Wolff's headache and other head pain. 7th ed. Oxford: Oxford University Press, 2001:57-72.

Toplantı bildirileri için

Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editors. Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002:182-91.

Çevrim-içi makaleler için

U.S. Renal Data System.USRDS 2007 annual data report. Bethesda, MD: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, National Institutes of Health, 2007 (<http://www.usrds.org/atlas07.aspx>).

Dergi ekleri için

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int* 2012;24 Suppl 2:1-138.

Index Medicus'ta yer almayan Türkçe kaynaklarda yukardaki örnekler uyulur, ancak dergi isimleri kısaltılmadan yazılır.

Tablolar:

Tablolar, kaynaklar sayfasından sonra gelmeli, her bir tablo ayrı bir sayfada olacak şekilde yazılmalıdır. Tablolar, yazı içinde geçiş sırasına göre Romen rakamları ile numaralandırılmalıdır. Tablo başlıkları kısa, öz olmalı ve bu başlık tablonun üstünde yer almalıdır. Tablo açıklamaları ve kısaltmaları ise, tablonun altında yer almalıdır. Metin içinde her tabloya değinilmelidir.

Şekiller:

Metinden ayrı sayfaya yerleştirilmelidir. Şekiller ya profesyonel olarak çizilmeli ve fotoğraflanmalı ya da fotoğraf kalitesinde dijital olarak gönderilmelidir. Şekillerin basıma uygun versiyonlarının yanı sıra, JPEG ya da GIF gibi elektronik versiyonlarda yüksek çözünürlükte görüntü oluşturacak biçimlerde elektronik dosyaları gönderilmeli ve yazarlar göndermeden önce bu dosyaların görüntü kalitelerini bilgisayar ekranında kontrol etmelidir. Semboller, oklar ya da harfler fonla kontrast oluşturmalıdır. Mikroskopik resimlerde büyüme oranı ve kullanılan boyama tekniği belirtilmelidir. Eğer insan fotoğrafı kullanılacaksa ya bu kişiler fotoğraftan tanınmamalıdır ya da yazılı izin alınmalıdır. (Etik bölümüne bakınız) Şekil ve resimlerin yazıları altta, (1,2,3,...) arabik rakamlar ile birlikte yazılmalıdır. Şekiller metinde geçiş sıralarına göre numaralandırılmalıdır. Şekillerin metin içindeki yerleri belirtilmelidir. Metin içinde her şekle değinilmelidir. Renkli şekiller Editör gerekli gördüğünde ya da sadece yazar ek masrafı karşılırsa basılabilir.

Makalelerin Dergiye Gönderilmesi:

Makaleler, yazının yayınlanmak üzere gönderildiğini ve Akdeniz Tıp Dergisi'nin hangi bölümü (özgün araştırma, olgu sunumu, derleme) için başvurulduğunu belirten bir mektup, yazının elektronik formunu içeren Microsoft Word 2003 ve üzerindeki versiyonları ile yazılmış elektronik dosyası ile tüm yazarların imzaladığı "Telif Hakkı Devri Formu" eklener-ek gönderilmelidir. Yazıların alınmasının ardından yazarlara makalenin alındığı, bir makale numarası ile bildirilecektir. Tüm yazışmalarda bu makale numarası kullanılacaktır. Makalelerde aşağıdaki sıra takip edilmelidir ve her bölüm yeni bir sayfa ile başlamalıdır:

1. Başlık sayfası
2. Öz
3. Metin
4. Teşekkür
5. Kaynaklar
6. Tablo ve Şekiller.

Tüm sayfalar sırayla numaralandırılmalıdır. Akdeniz Tıp Dergisi, kendisine gönderilen yazıları, hem üç nüsha halinde, yazıcı çıktısı olarak ve hem de CD ve/veya E-posta uzantısı olarak elektronik makale gönderisi şeklinde kabul etmektedir. Elektronik gönderi, hem zaman kazandırıp posta ücretinden kurtarmakta, hem de değerlendirme süreci sırasında makalenin elektronik biçimi gönderildiğinden üstünlük sağlamaktadır. Çevrimiçi gönderim (on-line submission) ile birlikte Akdeniz Tıp Dergisi web sitesi (<https://dergipark.org.tr/pub/akd>) nin ilgili kısımlarındaki talimatlarına uyarak da makale gönderilip, hakem süreçleri de bu yolla değerlendirilmektedir. Yazarların makalelerini göndermeden önce bir eksiklik olmadığından emin olmaları için aşağıda bir kontrol listesi bulunmaktadır.

Son Kontrol Listesi:

1. Editöre sunum sayfası; a) Makalenin kategorisi b) Başka bir dergiye gönderilmemiş olduğu bilgisi c) Sponsor veya ticari bir firma ile ilişkisi (varsa belirtiniz) d) İstatistik kontrolünün yapıldığı (araştırma makaleleri için) e) İngilizce yönünden kontrolünün yapıldığı
2. Telif hakları devri formu
3. Daha önce basılmış belge (yazı, resim, tablo) kullanılmış ise izin belgesi
4. İnsan ögesi bulunan çalışmalarda "gereç ve yöntemler" bölümünde HELSİNKİ Deklarasyonu ilkelerine uygunluk, etik kurul onayı ve hastalardan "bilgilendirilmiş olur" alındığının belirtilmesi.
5. Hayvan ögesi kullanılmış ise "gereç ve yöntemler" bölümünde "Guide for the Care and Use of Laboratory Animals" ilkelerine uygunluğunun belirtilmesi.
6. Kapak sayfası a) Makalenin Türkçe ve İngilizce başlığı (tercihen birer satır) b) Yazarlar ve kurumları c) Tüm yazarların yazışma adresi, iş telefonu, GSM numarası, E-posta adresleri (bu bilgiler yalnızca makalenin orijinal nüshasında olmalı, diğer üç kopyada bulunmamalıdır.)
7. Özler: 250 sözcük (Türkçe ve İngilizce)
8. Anahtar sözcükler: 3-10 arası (Türkçe ve İngilizce)
9. Teşekkür
10. Kaynaklar
11. Tablolar – Şekiller

Yazışma Adresi:

Prof. Dr. Erkan ÇOBAN
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Antalya, Türkiye
Tel: (242) 249 35 78
E-posta: ecoban@akdeniz.edu.tr

AIMS and SCOPE

The Akdeniz Medical Journal is the scientific publication of Akdeniz University Faculty of Medicine and is a peer-reviewed, interdisciplinary medical journal published every four months (January, May, September) according to ethical principles and rules.

The abbreviation of Akdeniz Medical Journal is Akd Med J / Akd Tıp D. The Akdeniz Medical Journal is the scientific publication of Akdeniz University Faculty of Medicine and is a peer-reviewed, interdisciplinary medical journal published every four months (January, May, September) according to ethical principles and rules.

The abbreviation of Akdeniz Medical Journal is Akd Med J / Akd Tıp D. The Akdeniz Medical Journal is indexed by Turkish Medical Index of TÜBİTAK-ULAKBİM, TurkMedline, and Sobiad.

The aim of the journal is to present the studies conducted at the Akdeniz Faculty of Medicine and in Turkey in the fields of health sciences and related areas to the national and international science environment and contribute to their announcement and sharing and therefore to the promotion of Turkey in this context. The Akdeniz Medical Journal is targeting to provide free and easy access to the journal in printed or electronic form for all relevant medical institutions and information centers in Turkey and globally and also to be included in national and international indexes.

In line with these objectives, the articles containing original research (basic, clinical and epidemiologic) are preferred for publication in the Akdeniz Medical Journal. Editor reviews, collected studies, case presentations, letters to the editor, technical notes, articles on medical education, articles on medical history, and biographical articles are also accepted. The submitted work should not have been previously published as hard copy or in electronic format or currently sent to another journal or electronic media to be published. Using articles published in Turkish journals as references is especially preferred.

The Akdeniz Medical Journal that has previously been published as hard copy has now become an electronic journal and the ISSN number that used to be 1300-1779 has therefore now been changed to 2687-2781.

The publishing language of the Journal is Turkish and English. Care should be taken to protect the integrity of the Turkish language in Turkish articles and the current edition of the Spelling Guidelines and Turkish Dictionary of the Turkish Language Institution should be used as the basis. Care should be taken to use "Turkish Science Terminology" as much as possible in the use of medical terms. The authors can use the "Medicine Terminology Guide" of the Turkish Language Institution and other Medical Terminology Dictionaries.

PUBLICATION POLICY

Open Access and Article Processing

The Mediterranean Medical Journal provides open access to scientific publications. Access to the published issue and the full text of the articles within is available free of charge. No fee is requested from the author(s) for publication of their articles.

The readers can download the Journal content for free for academic or educational use. The Journal is free for everyone. To ensure this goal, the Journal uses the financial resources of Akdeniz University, and the ongoing voluntary efforts of the editors and referees.

All scientific responsibility for the articles belongs to the authors. The name order of the submitted articles should be a joint decision. The responsible author is considered to accept the author order in the name of all authors by signing the "Author responsibility and Copyright Transfer Form". Anyone who does not meet the criteria for authoring but has contributed to the study can be listed in "Acknowledgements". The authors should declare in writing that the article is an original paper that has not been published before and that they will not attempt to publish it somewhere else during the evaluation process.

The authors are considered to have accepted any changes and corrections made by the editor as long as the scientific content is not changed. The articles sent are not returned whether published or not, and only images and figures that are not published can be returned to the author upon request.

The articles sent should be prepared in accordance with the journal rules and be ready for page layout. The editorial board has the authority not to publish articles that do not comply with the spelling rules, to return the article to the author for correction or to re-edit the article. The editor and language editors have complete authority in making changes and corrections in the writing language and spelling, making sure the references comply with the spelling rules, and other relevant issues. If previously published quoted text, tables, images, etc. are present in the article, the responsible author of the article should obtain the written permission of the related copyright owner and authors and also state it in the article.

The Publication Process and the Article Evaluation Period

The articles sent to the Akdeniz Medical Journal first undergo an objective review by the Editorial Board. The editors have the right to reject the articles directly or to send them back for re-editing. If there is no reason to reject the article in this stage, it is sent to two separate reviewers familiar with the article subject. Referees invited for article evaluation are asked to accept the invitation within a maximum of 7 days. An article that receives two positive referee reports from the field assessment is entitled to be published. An article that receives a positive and a negative referee's report is sent to a third referee, and whether the article is published or not is determined in accordance with the third referee's report and/or the editorial decision. The evaluation period of the referees accepting the invitation is a maximum of 30 days. If the referees do not agree to the evaluation or do not submit the evaluation report at the end of the period, the article is sent to a new referee for evaluation. After evaluating the article, the referees send the evaluation form with their comments and suggestions to the editor. The editor then submits the editor comments and suggestions to the authors and asks them to upload the revised article back to the system. The authors' revision period is a maximum of 60 days. If the referees have asked to see the article again after the revision, the article is sent back to the referees for evaluation. This process continues until the referees provide their opinion as regards the acceptance or rejection of the article. The opinions of the referees are evaluated by the editors within 15 days at the latest. The final decision is declared to the author(s) as a result of this review.

The final decision for publication belongs to the editors. Once the page layout is prepared and corrections are made, the responsible authors will be asked for a final check and "publishing approval" to be provided in writing. Articles accepted for publication are published in the early online articles section in order of the date of acceptance. The presence of an article in early view does not indicate that it will be included in the next issue. During this early view period, the authors are required to review their articles and report their recommendations for revision according to the Journal writing rules and layout to the editorial board. The time to publication of the articles accepted for publication is 12-18 months. However, depending on factors such as the timeliness of the article, its originality, and the number of articles waiting for publication, this period may be shorter or longer. No changes can be made to the articles once the Journal is published.

The articles are sent to the reviewers after the authors' names are removed from the text, in accordance with the peer-review system. Information on which reviewers the article has been sent to is not provided to the authors. Reviewers and Editorial Board members cannot discuss the articles in public. The comments of the reviewers on an article can be sent by the editor to other reviewers reviewing the same article, for clarification. Another reviewer can be assigned to replace a reviewer who cannot evaluate the sent article within the specified period.

ETHICAL PRINCIPLES

The Akdeniz Medical Journal requires the authors to comply with research and publication ethics. Compliance with national and international ethical guidelines and receiving permission from the related ethics committees are essential for studies performed on humans and animals. The “Ethics Committee Approval” should be sent to the <https://dergipark.org.tr/tr/pub/akd> address online. Compliance of articles with ethics rules is the responsibility of the authors.

Researches on humans: The journal accepts the principle of compliance with the principles stated in the WMA “Helsinki Declaration”, “Good Clinical Practice Guide” and “Good Laboratory Practice Guide” and the related regulations of the Republic of Turkey Ministry of Health for all studies where a “Human” factor is included. Obtaining permission from the “Clinical Studies Ethics Committee” and sending the relevant document to the journal is obligatory for studies conducted on humans. The authors should state that they obtained a signed “Informed consent” document from the relevant ethics committee and the study subjects in the Material and Method section of the article.

An “Informed consent” document should be obtained from the patients or if necessary from their legal representatives for case presentations without considering whether the identity of the patient is revealed and this process should be stated in the text under the case presentation part of the article. The “Informed consent” document obtained from the patient or the legal representative should be sent to the journal.

Animal research: Permission should be obtained from the “Experimental Animals Ethics Committee” for research conducted on animals and a copy of the relevant document should be sent to the journal. The Material and Method section of all animal research studies should state that all animals were treated humanely and in accordance with the *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals* (www.nap.edu/catalog/5140.html) and that consent was obtained from the Experimental Animals Ethics Committee. The measures taken to prevent pain and distress of the animals should be clearly stated in such studies. The article will not be published if a copy of the Ethics Committee consent is not sent to the journal.

Permissions: The Mediterranean Journal of Medicine allows articles to be shared according to the Creative Commons Attribution-Noncommercial-ShareAlike 4.0 (CC BY) International license. Accordingly, the authors and readers may copy, reproduce and adapt the works if they comply with the terms of appropriate attribution, not using the material for commercial purposes, and sharing what they have adapted with the same license. No royalties are paid for articles published in the Journal.



Creative Commons Attribution-Noncommercial-ShareAlike 4.0

Conflicts of interest: The authors should report any conflicts of interest related to the article. If any direct or indirect commercial connections (such as employment, direct payments, owning shares, company consultancy, patent licensing arrangements, or a service fee) or an institution providing financial support for the study is present, the authors should state that they do not have any commercial relationship with the commercial product or drug used, the company, etc. or explain the relationship if any in the cover letter and also under the title of “Conflict of interest” before the references section of the article. <http://icmje.org/conflicts-of-interest/>

Authoring contribution: The contributions of the authors (constitution of an opinion, study design, experimental practices, statistics, writing of the article, etc.) in articles with multiple authors should be explained and submitted to the editor with a signed form (within the scope of the copyright transfer form). Authoring contribution information should be reported in the article before the references.

Financial Support: Financial support, donations and all other activities (statistical analysis, English/Turkish evaluation) and/or technical help

should be clearly stated if present before the references part of the article. The authors should also declare the roles of the sponsors of the study, if any, in the following areas: (1) Design of the study; (2) Data collection, analysis and the interpretation of the results; (3) Writing of the report; (4) Deciding to send the article for publication.

Plagiarism: All articles sent to the Journal go through the iThenticate or Turnitin software and a similarity report is obtained before being accepted to the evaluation process. Articles with a similarity rate of more than 20% are considered to represent plagiarism and are rejected.

The editorial board of the Mediterranean Medical Journal can act in accordance with COPE’s rules in case of allegations and suspicions of theft, citation manipulation, and data forgery related to the studies submitted to the Journal.

ETHICAL RESPONSIBILITIES

The aim is to have all stakeholders (authors, editors and reviewers) who put forward a scientific study to contribute to the appropriate advancement of science. Compliance with the scientific ethical principles is important in scientific studies prepared in accordance with this goal.

These principles have been adopted by us and their adoption has also been proposed by various stakeholders, some of which are presented below.

The editorial and publication processes of the Journal have been developed according to the directives of the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), World Association of Medical Editors (WAME), Council of Science Editors (CSE), Committee on Publication Ethics (COPE), European Association of Science Editors (EASE) and the National Information Standards Organization (NISO). The Journal has adopted the Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing (doaj.org/bestpractice).

Ethical Responsibilities of the Authors

- To ensure the accuracy of data related to the study, to keep regular records of the research, and to be able to provide access to this data upon a possible request.
- Make sure that the article submitted is not published or accepted elsewhere.
- If the content presented matches any other content published or submitted elsewhere, to acknowledge this match and provide a reference. If necessary, to provide to the editor a copy of any other study that may have similar content related to the work. To obtain permission to reproduce or use any content from other sources, and to provide references.
- For all studies involving human or animal subjects, to ensure compliance with national and international laws and guidelines (for example, the WMA Declaration of Helsinki, NIH Policy on the Use of Laboratory Animals, the EU Directive on the Use of Animals) and indicate that the necessary approvals have been obtained, and to respect the subject’s privacy. To specify the relevant ethics committee approvals and research details in the “Materials and Methods” section of the study.
- In case of any conflict of interest, or when an ethical violation related to the article is detected, to share this with the editor and publisher and to publish a statement of error; addendum, or notice of compensation, or to withdraw the work if deemed necessary.

Ethical Duties and Responsibilities of the Editors

- To act in a balanced, objective, and fair manner when performing the duties without discrimination regarding the gender, religious or political beliefs, or the ethnic or geographical origin of the authors.
- To evaluate the work submitted to the Journal according to its content and not act favorably towards any author.
- To take the necessary measures to prevent possible conflicts of interest and evaluate any existing relevant declarations.

- To treat sponsored work or any work on special subjects in the same way as other work.
- To apply the necessary procedures while adhering to the policies and rules of the Journal in case of a complaint related to ethical violation. To provide the authors an opportunity to respond to a received complaint, and not to refrain from enforcing the necessary sanctions no matter who owns the work.
- To refuse received work if it does not meet the purpose and scope of the Journal.

Ethical Responsibilities of the Referees

- To objectively review the article in a timely manner to contribute to the editor's decision-making process and to agree to evaluate only the work related to the field of specialization.
- To make the assessment objectively and only in relation to the content of the study. To evaluate the work without regard to religious, political and economic interests.
- To make recommendations that will help improve the quality of the article to be published and to carefully evaluate the work. To communicate any comments to the author with a constructive and polite style.
- To protect the confidentiality of the information provided by the editor and the author, to destroy in accordance with the privacy principle after the evaluation process the work that has been evaluated, to notify the editor and not evaluate the work if there is anything preventing blind arbitration.
- To be aware of possible conflicts of interest (financial, corporate, collaborative, or other relationships between the authors) and warn the editor to withdraw assistance for this article if necessary.

Some actions considered to violate scientific research and publication ethical principles:

- Plagiarism: Claiming the original ideas, methods, data or work of others as one's own work in part or in whole without providing a reference to them in accordance with scientific rules.
- Forgery: Using data that does not actually exist or is falsified in Scientific Research.
- Distortion: Falsifying research records or the data obtained, making it appear as though devices or materials not used in the research were actually used, falsifying or reshaping research results in the interests of the persons and organizations providing support.
- Republication: Presenting duplicate work as separate publications for academic appointments and promotions.
- Slicing: To present the results of a study as separate publications by improperly dividing them into multiple pieces in a way that violates the integrity of the research and creates several derivatives for academic appointments and promotions.
- Unfair authorship: Including those without an active contribution in the authors list or omitting those with an active contribution, changing the author order in an improper manner and without rationale, removing the names of those with an active contribution in the later revisions, forcing the inclusion of one's name through influence although there is no active contribution.
- Not specifying the person, institution or organizations providing their support and contributions in publications created as a result of research conducted with support.
- To use dissertations or works that have not yet been submitted or defended in front of a jury as sources without the permission of the owner.
- Not complying with ethical rules during research on humans and animals, not respecting the rights of patients in publications, harming animal health and the ecological balance, not obtaining the necessary permissions.
- To use for unrelated purposes the resources, space, facilities and devices provided or allocated for scientific research.

- To make false or misleading statements regarding scientific research and publications for academic appointments and promotions.

MANUSCRIPT STYLE RULES

The articles submitted for publication in the journal should be written double-spaced with 12-point Times New Roman font, leaving a 3-cm margin at the edges, and printed on single sides of A4 pages. Abbreviations should be written clearly, followed by an explanation in parentheses when they are first mentioned. Unconventional abbreviations should not be used. Numerical data between 1 and 10 in the article should be written as text (... after five days) while 10 and higher numbers should be written as numbers. However, numbers between 1 and 10 with a descriptive should be written as numbers (e.g., 1 year) while numbers at the beginning of sentences (Fifteen years ago) should be written as text. There is no special limit to the number of words in original research and review articles. Case presentations should be limited to 1000 words not including the Abstract and should contain a minimum number of figures, tables and references. Views on various topics or the articles published in the journal can be written and a reply can be requested from the authors. Letters to the editor should contain a maximum of 1000 words with no tables or figures and should be signed by all the authors. The editor makes the decision on whether they are published in the journal. The date, subject and speakers of medical scientific meetings can be announced in the journal. Articles should be arranged in the order listed below.

Title Page:

The Turkish and English title of the article, the authors' names, functions (academic titles) and contact information (e-mail, telephone) and also the sending institution and supporting institution, if any, should be specified. The "ORCID" information with international validity should be provided for all authors. The location and date should be declared if the text has previously been presented at a meeting. The name, surname, address, telephone and fax numbers and e-mail address of the corresponding author must also be clearly stated on this page.

Abstract:

The abstracts should be prepared in Turkish and English on a separate page and each should not exceed 250 words including the titles for each language. The abstract should be designed to reflect the article and briefly provide significant results and a short analysis. All abbreviations should be explained and references must not be used in the abstract. Turkish and English abstracts should be in sections structured as follows: Amaç/Objective;Yöntem(ler)/Method(s); Bulgular/Results; Sonuç(lar)/Conclusion(s).

Key Words:

Turkish and English key words should be provided in accordance with the "Index Medicus: Medical Subject Headings" standards. (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/authors.html>) 3 to 10 key words should be included under the Turkish and English abstracts of all articles. It should be kept in mind that key words are the most important element in finding a document.

Sections:

Introduction, material and method (design of the study, selection and identification of the cases, technical information, statistics, etc.), results, discussion and conclusion sections should be present in original research articles and introduction, case presentation and discussion sections should be present in case reports. Following these sections, "acknowledgements" can be added for those contributing to the preparation of the study or the article. Acknowledgements should be placed at the end of the article before the references. Statements of gratitude for personal, technical and equipment help are included in this section.

References:

The references should be numbered and listed under the title References at the end of the article according to their order in the text. They should be written in parentheses inside the text. No inconsistency should be

present between the list of references and their order in the text. References that are used through another reference without the original are not numbered and given in parentheses if necessary. The author(s) are responsible for the accuracy of the references. All references should be stated in the text. References should be given as in the following examples. All authors should be stated and “et al.” should not be used. The names of the journals should be in abbreviated form in accordance with Index Medicus. Abbreviation should not be used for journal names not included in Index Medicus.

Examples for Writing of References:

For Journals

Muzaale AD, Massie AB, Wang MC, Montgomery RA, McBride MA, Wainright JL, Segev DL. Risk of end-stage renal disease following live kidney donation. *JAMA* 2014; 311:579-86.

For Books

Chabner ba, Longo DL: Cancer Chemotherapy and Biotherapy: Principles and Practice, 5th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2011.

For chapters taken from books

Goadsby PJ. Pathophysiology of headache. In: Silberstein SD, Lipton RB, Dalessio DJ, eds. *Wolff's headache and other head pain*. 7th ed. Oxford, England: Oxford University Press, 2001:57-72.

For conference papers

Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editors. *Genetic programming, EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming*; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. p. 182-91.

For online articles

U.S. Renal Data System. *USRDS 2007 annual data report*. Bethesda, MD: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, National Institutes of Health, 2007 (<http://www.usrds.org/atlas07.aspx>).

For journal annexes

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. *KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury*. *Kidney Int Suppl* 2012;2:1-138.

The above-mentioned examples are used for Turkish references not included in the Index Medicus, but the journal names are written without abbreviation.

Tables:

Tables should come after references and each table should be on a separate page. Tables should be numbered with Roman numerals according to their order in the text. Table titles should be short and simple and the title should be placed at the top of the table. Table details and abbreviations should be included at the bottom of the table. Each table must be referred to in the text.

Figures:

Should be placed on a page separate from the text. The figures should either be drawn or photographed professionally or sent digitally in photo quality. In addition to the versions of the figures suitable for printing, the electronic files should be sent as a high-resolution electronic image such as JPEG or GIF and the authors should check the image quality of these files on the computer screen before sending. Symbols, arrows, and letters should contrast with the background. The magnification and staining techniques used in microscopy images must be specified. If a human image is used, either the person should not be recognized in the picture or written permission should be obtained. (See ethics section) The figure and image legends should be placed at the bottom together with Arabic numerals (1,2,3,...). The figures should be numbered according to their order in the text. The location of the figures should be specified in the text. Each figure should be referred to in the text. Colored figures can

be printed if deemed necessary by the Editor or if the author meets the additional cost.

Sending Articles to the Journal:

The articles should be sent as an electronic file written in Microsoft Word 2003 and above versions together with the “Copyright Transfer Form” and a cover letter stating that the article is sent for publication and specifying the relevant Akdeniz Medical Journal section (original research, case presentation, collected studies). The author will be notified of the receipt of the article with an article number. This article number will be used in all correspondence. The following order should be used in the articles and each part should start with a new page:

- | | |
|---------------|------------------------|
| 1. Title page | 4. Acknowledgements |
| 2. Abstract | 5. References |
| 3. Text | 6. Tables and Figures. |

All pages should be numbered consecutively. The Akdeniz Medical Journal accepts articles sent as three printed copies or in the form of an electronic article on a CD and/or as an e-mail attachment. Electronic mail saves time and postal fees and the electronic form of the article provides advantages during the evaluation process. The articles should be sent online according to the instructions in the related parts of the Akdeniz Medical Journal website (<https://dergipark.org.tr/pub/akd>) and the peer-review procedure will proceed as specified. A checklist is provided below for authors to make sure that there everything is complete before sending their articles.

Final Checklist:

- Cover letter to editor; a) Category of the article, b) Statement specifying that the article has not been sent to another journal, c) Any relationship with a sponsor or commercial company (specify if present), d) A statement specifying that a statistical check was performed (for research articles), e) That the text of the article was checked for any language-related errors
- Copyright transfer form
- Permission statement if any previously published document (text, figure, table) is used
- If a human factor is used, the “material and methods” section should include statements on compliance with the HELSINKI Declaration principles and should mention that ethics committee approval and “informed consent” from the patients have been obtained.
- If an animal factor is used, compliance with the “*Guide for the Care and Use of Laboratory Animals*” principles should be stated in the “material and methods” section.
- Cover page including a) Turkish and English title of the article (preferably a single line) b) The authors and their institutions c) Correspondence address of all authors, work phone number, mobile phone number, E-mail addresses (this information should only be in the original copy of the article and not in the other three copies.)
- Abstracts: 250 words (Turkish and English)
- Key words: 3 to 10 in number (Turkish and English)
- Acknowledgements
- References
- Tables – Figures

Correspondence Address:

Prof. Dr. Erkan Çoban
 Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi,
 İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
 Antalya, Turkey
 Phone: (242) 2493578
 E-mail: ecoban@akdeniz.edu.tr

- 236** Farklı Tiplerdeki Kök Kanal Yıkama Solüsyonlarının İnsan Osteoblastik Hücre Canlılığı Üzerine Etkileri
Effects of Different Types of Root Canal Irrigation Solutions on the Viability of the Human Osteoblastic Cell Line
Hatice BÜYÜKÖZER ÖZKAN - Ayşe Canan Tutku ÇELİK - Hayriye Esra ÜLKER
- 244** Travmatik Vertebra Fraktürü Nedeniyle Yapılan Vertebra Cerrahilerinde Allojenik Kan Transfüzyonları
Allogeneic Blood Transfusions in Traumatic Vertebral Fracture Surgery
Gülsüm Merve ÜNAL- Nesil COŞKUNFIRAT - Zekiye BİGAT - İlker ÖNGÜÇ AYCAN - Yeşim ÇETİNTAŞ
- 251** YouTube Videolarının Retina Dekolmanı Hakkındaki İçerik Kalitesinin Değerlendirilmesi
Quality Assessment Of Information On Retinal Detachment On YouTube Videos
Aslı ÇETİNKAYA YAPRAK - Emine Hazal AKTAŞ
- 257** Association Of ABO And Rh Blood Groups And COVID-19 Susceptibility And Disease Severity In Turkish Population – A Retrospective Case-Control Study
Türk Popülasyonunda ABO ve Rh Kan Grupları ve COVID-19 Duyarlılığı ve Hastalık Şiddeti İlişkisi - Retrospektif Bir Vaka Kontrol Çalışması
Faruk KARANDERE - Hakan KOÇOĞLU - Ramazan KORKUSUZ - Betül ERİŞİMİŞ - Mehmet HURŞİTOĞLU - Kadriye KART YAŞAR
- 263** Bir Üniversite Hastanesi Sağlık Çalışanlarının Çocuk İstismarına Yaklaşımları ve Çocuk İzlem Merkezleri Hakkındaki Farkındalıklarının Değerlendirilmesi
Evaluation Of Health Professionals' Approach To Child Abuse And Awareness Of Child Monitoring Centers In A University Hospital
Hatice İKİŞİK - Alpaslan ARI - Merve KIRLANGIÇ - Tuğçe YENİ - Melike KORKUT - Mustafa TAŞDEMİR - Işıl MARAL
- 270** Farklı Radyoterapi Teknikleri İle Meme Işınlamalarında Alan Dışı Dozların TLD İle Dozimetrik Olarak İncelenmesi
Dosimetric Examination of Out-of-Field Doses with TLD in Breast Irradiation with Different Radiotherapy Techniques
Hamit BAŞARAN - Osman Vefa GÜL - Gökçen İNAN
- 276** Mide Kanserinin Operabilite ve Anrezehtabilitesini Belirlemede Tümör Belirteçleri
Tumor Markers in Determining Operability and Unresectability of Gastric Cancer
Sertaç Ata GÜLER - Alican GÜREŞİN - Turgay ŞİMŞEK - Neşet Nuri GÖNÜLLÜ - Nihat Zafer UTKAN - Nuh Zafer CANTÜRK
- 281** Acil Servise Başvuran Hastalarda Pulmoner Bt Anjiyografi Tetkikinin Tanı Verimliliğinin Değerlendirilmesi
Evaluation of the Diagnostic Efficiency of Pulmonary Ct Angiography Examination at Emergency Department
Şenay Bengin ERTEM - Nilüfer AYLANÇ - Murat DAŞ - Okan BARDAKÇI
- 291** Covid-19 Döneminde Yetişkin Bireylerde Yeme Bozukluğu, Duygusal Yeme, İnternet ve Sosyal Medya Bağımlılığı
Eating Disorders, Emotional Eating, Internet and Social Media Addiction in Adult Individuals in Covid-19 Period
Özgül İNAL
- 298** Meme Kanseri Nedeni ile Meme Koruyucu Cerrahi Uygulanan Hastalarda Re-eksizyon Uygulanmasını Etkileyen Faktörler
Factors Influencing The Practice of Re-excision in Patients Who Underwent Breast Conserving Surgery for Breast Cancer
Demet SARIDEMİR ÜNAL - Mustafa SARAÇOĞLU - Volkan DOĞRU - Veli VURAL - Muhittin YAPRAK - Ayhan MESCİ
Cumhur ARICI - Ahmet Nezih OYGÜR

- 306** Akut Transvers Miyelit Olgularının Klinik, Radyolojik ve Etiyolojik Spektrumu: Tek Merkez Deneyimi ve Literatürün Gözden Geçirilmesi
Clinical, Radiological and Etiological Spectrum of Acute Transverse Myelitis Cases: A Single Center Experience and Review of the Literature
Onur AKAN - Canan EMİR - Serap ÜÇLER
- 313** Anterior Maksiller Duvar ve Lakrimal Kanal İlişkisinin BT ile Analizi
CT Analysis of The Relationship Between The Anterior Maxillary Wall and The Lacrimal Duct
Veysel KAPLANOĞLU - Hatice KAPLANOĞLU
- 319** Evaluation of Herbal Medicine Use in Chronic Kidney Disease
Kronik Böbrek Hastalığında Bitkisel İlaç Kullanımının Değerlendirilmesi
FeYZa BORA - Emine ASAR - Esin AVŞAR - Hasan SÖZEL - Fatih YILMAZ
- 326** Ekstrahepatik Kolanjiokarsinomalı Hastalarda Safra Sıvısında Tespit Edilen P53 Gen Mutasyonunun Tanı ve Prognozu Belirlemedeki Rolü
The Role of P53 Gene Mutation Detected in Bile Fluid in the Diagnosis and Determining Prognosis of Patients with Extrahepatic Cholangiocarcinoma
Arzu DENLER KILIÇ - Muhammed Cem KOÇKAR - Mete AKIN - Pınar ASLAN KOŞAR - Nilüfer ŞAHİN CALAPOĞLU
- 333** Evre 3-5 Kronik Böbrek Hastalarında Hematopoetik Hücrelerdeki Vitamin D Reseptör Düzeyi İle İnflamasyon Belirteçlerinin Değerlendirilmesi
Evaluation Of Vitamin D Receptor Level In Hematopoetic Cells And Inflammatory Markers In Stage 3-5 Chronic Renal Patients
Onur Yazdan BALÇIK - FeYZa BORA - Sadi KÖKSOY - Fettah Fevzi ERSOY
- 342** Examination Of Cone-Beam Computed Tomography Request Reasons In Patients Admitted To Akdeniz University Faculty Of Dentistry
Akdeniz Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi' ne Başvuran Hastalarda Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi İstem Nedenlerinin İncelenmesi
HümeYra TERCANLI ALKIŞ

DERLEME Review

- 347** Meme Kanseri Cerrahisi Geçiren Kadınlarda Psikolojik Dayanıklılık
Resilience in Women who Underwent Breast Cancer Surgery
Hatice BALCI - Şule BALCI ŞENER
- 354** Besin Bağımlılığı ve Obezite İlişkisi
Association Between Food Addiction and Obesity
Büşra DEMİRER - Aylin AÇIKGÖZ PINAR

OLGU SUNUMU Case Report

- 360** Levetirasetam Kullanan Gebede Fetal Sol El Yokluğu: Olgu Sunumu
Fetal Left Acheiria in Levetiracetam Use During Pregnancy: A Case Report
Hülya KANDEMİR - Cem Yaşar SANHAL - Mehmet SAKINCI



akdeniz^{dergisi}**tip**
medicaljournal

<https://dergipark.org.tr/tr/pub/akd>

Yazışma Adresi
Correspondence Address

Hatice BÜYÜKÖZER ÖZKAN
Alanya Alaaddin Keykubat
Üniversitesi,
Diş Hekimliği Fakültesi,
Endodonti Anabilim Dalı,
Alanya, Antalya, Türkiye.
hatice.ozkan@alanya.edu.tr

Geliş Tarihi : Nisan 10, 2021
Received

Kabul Tarihi : Kasım 02, 2021
Accepted

E Yayın Tarihi : Eylül 01, 2022
Online published

Bu makalede yapılacak atıf

Cite this article as
Büyüközer Özkan H,
Çelik ACT, Ülker HE.
Farklı Tiplerdeki Kök Kanal Yıkama
Solüsyonlarının İnsan Osteoblastik
Hücre Canlılığı Üzerine Etkileri

Akd Tıp D 2022; 8(3): 236-243

Hatice BÜYÜKÖZER ÖZKAN
Alanya Alaaddin Keykubat
Üniversitesi,
Diş Hekimliği Fakültesi,
Endodonti Anabilim Dalı,
Alanya, Antalya, Türkiye.

ORCID ID: 0000-0003-4419-1518

Ayşe Canan Tutku ÇELİK
Özel Çelik Diş Polikliniği,
Uzman Diş Hekimi,
İstanbul, Türkiye

ORCID ID: 0000-0001-6680-0236

Hayriye Esra ÜLKER
Selçuk Üniversitesi,
Diş Hekimliği Fakültesi,
Restoratif Diş Tedavisi AD.
Konya, Türkiye.

ORCID ID: 0000-0002-2967-5680

Farklı Tiplerdeki Kök Kanal Yıkama Solüsyonlarının İnsan Osteoblastik Hücre Canlılığı Üzerine Etkileri

Effects of Different Types of Root Canal Irrigation Solutions on the Viability of the Human Osteoblastic Cell Line

ÖZ

Amaç:

Kök kanallarının yıkanması, kanal tedavisinin başarılı olabilmesi için uygulanan en önemli basamaklardan biridir. Uygulanan bu işlem sırasında kök dentini ve dişin periapikal dokuları yıkama solüsyonlarıyla sürekli temas halindedirler. Bu solüsyonların içindeki ajanların ideal olarak oral dokulara zarar vermeyerek pulpal dokuları uzaklaştırması gerekmektedir. Bu çalışmanın amacı, 7 farklı yıkama solüsyonunun (Rocanal, BioPure MTAD, SmearClear, klorheksidin glukonat, EDTA, hidrojen peroksit, NaOCl) insan osteoblastik hücre dizisinin (SaOS-2) canlılıkları üzerine etkilerini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntemler:

Test edilen solüsyonlar kültür ortamı ile seyreltilerek 6 farklı konsantrasyonda (1:2, 1:4, 1:8, 1:16 ve 1:32) hazırlandı. SaOS-2 hücreleri yıkama solüsyonlarının tüm konsantrasyonlarına sırasıyla maruz bırakıldı (n = 12). Kontrol grubu olarak test materyali içermeyen hücre kültür ortamı kullanıldı. Hücre canlılığı MTT sitotoksikite testi ile değerlendirildi. Kontrol grubunun hücre canlılığı %100'e eşitlendi, veriler istatistiksel olarak One-way ANOVA ve post-hoc Tukey's HSD testleri ile değerlendirildi.

Bulgular:

Test edilen yıkama solüsyonlarının tüm konsantrasyonlarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında SaOS-2 hücreleri üzerine sitotoksik etkileri olduğu gözlenmiştir (p <0.05). Materyallerin hücre canlılık değerleri arasında yüzdesel olarak anlamlı bir fark olduğu görülmüştür (p <0.05). Smear-Clear ve klorheksidin glukonat grupları arasında istatistiksel olarak bir fark gözlenmemiştir. Ancak, bu gruplar ile diğer gruplar (Rocanal, BioPure MTAD, hidrojen peroksit, EDTA ve NaOCl) arasındaki fark önemli bulunmuştur. BioPure MTAD, hidrojen peroksit, EDTA gruplarında farklı konsantrasyonlarda grup içi farklılıklar tespit edilmiştir.

Sonuç:

Bu çalışmanın sonuçlarına göre test edilen yıkama solüsyonlarının hepsi seçilen hücre kültürü üzerinde sitotoksik etki göstermiştir.

Anahtar Sözcükler:

Biyouyumluluk, Yıkama solüsyonları, Sitotoksikite, Osteoblastik hücre

ABSTRACT**Objective:**

Root canal irrigation is very important for successful root canal treatment. During this procedure, root dentin and periapical tissues are in contact with irrigation solutions. These solutions should ideally remove pulpal tissues without damaging the oral tissues. The aim of this study was to evaluate the effects of 7 different irrigation solutions (Rocanal, BioPure MTAD, SmearClear, chlorhexidine gluconate, EDTA, hydrogen peroxide, NaOCl) on the viability of human osteoblastic cell lines (SaOS-2).

Material and Methods:

The tested solutions were diluted with culture medium and prepared in 6 different concentrations (1:2, 1:4, 1:8, 1:16, and 1:32). SaOS-2 cells were exposed to all concentrations of irrigation solutions, respectively (n = 12). Cell culture medium without test material was used as a control group. Cell viability was evaluated with the MTT cytotoxicity test. The cell viability of the control group was equal to 100%, and the data were statistically evaluated by One-way ANOVA and post-hoc Tukey's HSD tests.

Results:

All tested solutions had cytotoxic effects on SaOS-2 cells at all concentrations (p < 0.05). There was difference in percentage between the cell viability values of the materials (p < 0.05). There was no statistical difference between SmearClear and chlorhexidine gluconate groups. However, the difference between these groups and other groups (Rocanal, BioPure MTAD, hydrogen peroxide, EDTA, and NaOCl) was found to be significant. In group differences were detected in BioPure MTAD, hydrogen peroxide, EDTA groups at different concentrations.

Conclusion:

According to the results of this study, all the tested solutions showed a cytotoxic effect on the selected cell culture.

Key Words:

Biocompatibility, Irrigation solutions, Cytotoxicity, Osteoblastic cell

GİRİŞ

Radiküler mikrobiyal biyofilmlerin periapikal hastalıklar için ana etiyolojik faktör olduğu bilinmektedir (1). Başarılı bir endodontik tedavi için kök kanallarının mikroorganizmalardan, enfekte organik ve inorganik dokulardan temizlenmesi gereklidir. Bu hedefi gerçekleştirmek için çeşitli yıkama solüsyonları, farklı şekillendirme teknikleri, yıkama solüsyonlarının aktivasyonu ve farklı kanal içi medikamentler kullanılmaktadır.

Karmaşık yapıdaki kök kanal sisteminin mekanik olarak temizlenmesi ile bakteriler, organik ve inorganik dokular bu sistemden tamamen uzaklaştırılmamaktadır. Yapılan çalışmalarda sadece mekanik şekillendirme ile kök kanallarının tamamen temizlenemediği gösterilmiş ve kök kanal

duvarlarında mekanik şekillendirme ile hiç dokunulmamış alanların kaldığı ve yıkama işleminin son derece önemli olduğu bildirilmiştir (2-6).

Kök kanallarının yıkanması için şimdiye kadar çok farklı solüsyonlar kullanılmıştır. Serum fizyolojik, sodyum hipoklorit (NaOCl), klorheksidin glukonat (KHG), BioPure MTAD, TetraClean, hidrojen peroksit (H₂O₂), doksisisiklin, klorindioksit, morinda citrifolia, çeşitli şelasyon ajanları (Rocanal, EDTA, QMix, RC-Prep, SmearClear), anesteziik solüsyonlar, bazı bitki özleri, asitler ve lubrikantlar bunlar arasında sayılabilir (7-11).

NaOCl, EDTA ve KHG endodontik tedavide kullanılması önerilen ve etkinlikleri kanıtlanmış kök kanal yıkama solüsyonlarıdır (7,12,13). H₂O₂ ise bakteriyel biyofilm-in inaktivasyonu için fotodinamik terapide kullanılmasının önerilmesi ile kullanımı son yıllarda yeniden gündeme gelmiş endodontide uzun yıllardır bilinen bir yıkama solüsyonudur (14).

BioPure MTAD (Dentsply, Oklahoma, ABD), Torabinejad ve ark. (15,16) tarafından dentini dezenfekte edip smear tabakasını çıkarabilme özelliklerinin olduğu iddiası ile geliştirilmiş bir kök kanalı yıkama solüsyonudur. İçeriğinde doksisisiklin, sitrik asit ve yüzey aktif deterjan (Tween-80) bulunmaktadır ve pH derecesi 2,15 civarındadır.

SmearClear (SybronEndo, Kaliforniya, ABD), smear tabakasını kaldırmak için kullanılan şelasyon ajanlarıdır. %17'lik EDTA içerisine yüzey gerilimini düşürmek amacıyla katyonik (setrimit) ve anyonik yüzey aktif maddelerin ilave edildiği bir EDTA preparatıdır ve NaOCl ile birlikte kullanılmak için üretilmiştir (17,18). Yine bir EDTA preparatı olan REDTA'ya oranla SmearClear, daha fazla antibakteriyel özellik göstermektedir. Bunu da araştırmacılar içerisinde bulunan yüzey aktif madde olan ve bakterisid ve fungusid özellikteki setrimitten kaynaklandığını ileri sürmüşlerdir (19).

Rocanal (La Maison, Dentaire SA, Balzers, İsviçre), benzetonyum klorür, fenoksietanol ve EDTA ihtiva eden hidro alkolik bir yıkama solüsyonu olup kök kanallarının yıkama ve preparasyonu için üretilmiş bir üründür. Üretici firma tarafından kök kanallarının dezenfeksiyonunu sağladığı, lubrikasyon özelliğinin bulunduğu, tek aşamada dezenfeksiyon, temizleme, kayganlaştırma ve durulama özelliğinde olduğu iddia edilmektedir. Üretici firma, ürünün düşük yüzey gerilimi olan bu ürünün fungusidal, bakterisidal, deterjan, organik kalıntıların varlığında bile etkili olduğunu, oral mukozaya zararsız ve renklenmeye sebep olmadığını iddia etmektedir. Ancak, literatürde bu solüsyonun iddia edilen bu özelliklerini kanıtlayan bilimsel bir araştırmaya rastlanamamıştır.

Endodontik tedavi sırasında, yıkama solüsyonları pulpal ve periapikal dokularla temas halinde olacaktır. Kemomekanik şekillendirme sırasında oluşan debrisler ve yıkama solüsyonları da apikalin ötesine itilebilir ve periapikal bölgede irritasyonlara komplikasyonlara sebep olabilir (20). Bu sebeplerle, endodontik tedavide kullanılan malzemelerin toksisitesi kesin bir endişe kaynağıdır, çünkü hasar veya tahriş periapikal dokunun dejenerasyonuna ve gecikmiş yara iyileşmesine neden olabilir.

Bu çalışmanın amacı, endodontik tedavi sırasında kullanılan farklı tipteki yıkama solüsyonlarının (Rocanal, BioPure MTAD, SmearClear, KHG, EDTA, H₂O₂, NaOCl) insan osteoblastik hücre dizisi (SaOS-2) üzerindeki sitotoksik etkilerini MTT sitotoksikite testi ile incelemektir. Bu çalışmanın sıfır hipotezi, endodontik tedavi sırasında kullanılan farklı tipteki yıkama solüsyonlarının SaOS-2 hücreleri üzerine sitotoksik etkilerinin olmadığıdır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu çalışmada seçilen endodontik yıkama solüsyonlarının isimleri, içerikleri ve üretim numaraları Tablo I’de gösterilmiştir. Test materyallerinden EDTA Şen ve ark. (21) tarafından belirtildiği şekilde hazırlanmıştır. Çalışma hücre kültürü çalışması olduğundan herhangi bir canlıya zarar verilmemiştir. Bu sebeple etik kurul kararı alınmamıştır.

Tablo I: Test edilen yıkama solüsyonlarının içerikleri ve üretim numaraları.

Ürün/Üretici	İçerikleri
Rocanal La Maison, Dentaire SA, Balzers, İsviçre	Fenoksietanol, benzetonyum klorür, EDTA
BioPure MTAD Dentsply Tulsa, Oklahoma, ABD	Doksisiklin, sitrik asit, Tween 80
SmearClear SybronEndo, Kaliforniya, ABD	%17 EDTA, setrimid, sülfaktan
KHG Drogsan, Ankara, Türkiye	%2 Klorheksidin glukonat
Hidrojen Peroksit Kimpa, İstanbul, Türkiye	%3 Hidrojen peroksit
EDTA Laboratuvarında hazırlandı	%17 EDTA tuzu, distile su, NaOH
NaOCl Çağlayan Kimya San., Konya, Türkiye	%5,25 Sodyum Hipoklorit

Test Materyallerinin Hazırlanması

Çalışmamızda 7 farklı yıkama solüsyonu (Rocanal, BioPure MTAD, SmearClear, KHG, EDTA, H₂O₂, NaOCl) biyolojik kontaminasyon riskini önlemek için aseptik koşullar altında test edilmek üzere; 10 mL Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM; Biochrom, Berlin, Almanya) solüsyonuna 5 mL yıkama materyali çözeltisi ilave edildi ve çözeltinin difüzyonunu sağlamak için vorteks ile homojenize edildi. Böylece 1:1’lik orijinal konsantrasyon hazırlandı. Orijinal konsantrasyon 1:2, 1:4, 1:8, 1:16 ve 1:32’lik olacak şekilde DMEM solüsyonu ile seyreltilip 6 farklı konsantrasyon hazırlandı.

Hücre Kültürü

SaOS-2 hücreleri %10 Fetal Bovine Serum (FBS; GibcoInvitrogen, Karlsruhe, Almanya) ve 100 mg/mL penisilin/streptomisin (GibcoInvitrogen) içeren DMEM kültür ortamında 37 °C’de ve %5’lik CO₂ içeren nemli havada kültüre edildi. Konfluense ulaşmış ekspanansiyel büyüme fazındaki hücreler %0,25’lik tripsin ile ayrılarak 96 kuyucuklu plakanın her kuyucuğuna 25 x 103 yoğunlukta olacak şekilde hücre ekimi yapıldı ve 24 saat boyunca 37 °C’de inkübe edildi. Her bir kuyucuğa 24 saat inkübasyondan sonra, kültür ortamı uzaklaştırılarak 200 µL materyal ekstraktı eklendi. Negatif

kontrol grubu olarak test materyali içermeyen hücre kültür ortamı kullanıldı.

MTT Sitotoksikite Testi

Materyal ekstraktlarına maruz kalan hücrelerin canlılığı süksinik dehidrojenaz aktivitesi ölçülerek belirlendi. Süksinik dehidrojenaz aktivitesi, hücre içindeki mitokondriyal aktiviteyle hücre sayısı ve aktivitesinin belirlenmesini sağlar. Kuyucuklardaki kültür ortamı uzaklaştırılarak PBS (Phosphate buffered saline) ile yıkandı. Ardından her bir kuyucuğa 500 µL taze hazırlanmış 3-[4,5-dimetiltiyazol-2-il]-2,5-difeniltetrazolyum bromür (MTT) boya çözeltisinden (Sigma, Taufkirchen, Almanya) eklenerek 2 saat boyunca 37 °C’de inkübe edildi. Hücre içi depolanan MTT formazan 200 µL DMSO (dimetil sülfoksit) eklenerek 30 dak. boyunca oda sıcaklığında çözdürüldü. Spektrofotometre cihazı ile (Epoch, BioTek Instruments, ABD) 540 nm dalga boyunda ölçüm yapıldı. Her deneyde bir materyal konsantrasyonu için 12 kuyucuk kullanıldı (n = 12). Deneyler 2 kez tekrar edildi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS 20.0 yazılımı (IBM SPSS Inc, Chicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı. Shapiro-Wilk testi ile verilerin homojenitesi değerlendirildi. Negatif kontrol grubunun canlılık yüzdesi %100’e eşitlendi. Deney grupları ile kontrol grubu canlılık yüzdeleri arasındaki farklar One-way ANOVA ve post hoc Tukey’s HSD testleri ile istatistiksel olarak değerlendirildi. Bonferroni düzeltmesi yapıldı.

BULGULAR

Her grubun altı farklı konsantrasyondaki hücre canlılık değeri ortalamaları ve standart sapma değerleri Tablo II’de gösterilmiştir.

Tablo II: İrrigasyon solüsyonlarının 1:1,1:2,1:4,1:8,1:16,1:32’lik konsantrasyonlardaki Saos-2 hücrelerinin canlılık değeri ortalamaları.

Gruplar	1:1	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	P Değeri
Rocanal	54,31 ^A	53,40	54,23	61,58	66,98 ^A	67,80	>0.05
BioPure MTAD	53,17 ^{Aa}	56,62 ^a	59,33 ^a	66,68 ^a	76,28 ^{Ab}	75,91 ^b	0.000
SmearClear	70,85 ^{Bb}	69,29	65,67	64,51	68,00 ^A	70,59	>0.05
KHG	70,28 ^{Bb}	69,65	70,04	71,74	67,48 ^A	78,26	>0.05
Hidrojen peroksit	48,32 ^{Ab}	50,10 ^a	50,71 ^a	67,92 ^b	71,65 ^{Ab}	57,82 ^a	0.003
EDTA	45,75 ^{Ab}	43,96 ^a	45,30 ^a	50,09 ^a	48,36 ^{Ba}	63,93 ^b	0.004
NaOCl	48,52 ^A	49,24	50,10	56,24	58,97 ^A	60,52	>0.05
P Değeri**	0.013	>0.05	>0.05	>0.05	0.032	>0.05	

Grup içi* ve gruplar arası** farklar üst karakterler ile belirtilmiştir. p değeri *. İrrigasyon solüsyonlarının konsantrasyonlar arası karşılaştırması; p değeri **. İrrigasyon solüsyonlarının gruplar arası karşılaştırması; a. (Bonferroni) İrrigasyon solüsyon konsantrasyonlarının hücre canlılığına etkisinin grup içi farklılıkları; A. (Bonferroni) İrrigasyon solüsyon konsantrasyonlarının hücre canlılığına etkisinin gruplar arası farklılıkları belirtmektedir.

Test edilen yıkama solüsyonlarının tüm konsantrasyonlarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında SaOS-2 hücreleri üzerine sitotoksik etkileri olduğu gözlenmiştir (p <0.05). Materyallerin hücre canlılık değerleri arasında yüzdesel olarak anlamlı bir fark olduğu görülmüştür (p <0.05).

klorürün balık larvalarında nörotoksositeye sebep olduğunu bildirmiştir. Bu bilgiler ışığında Rocanal solüsyonunun tüm konsantrasyonlarda toksik etki göstermesinin sebebi olarak içeriğindeki toksik olduğu bilinen fenoksietanol, benzetonyum klorür ve EDTA bileşikler gösterilebilir.

BioPure MTAD önemli bir medikament olarak kabul edilebilecek şekilde dentinden emilir ve yavaş yavaş salınır. Endodontide kullanılan bazı materyallerin L929 fare fibroblast hücreleri üzerine sitotoksik özellikleri karşılaştırılmış ve BioPure MTAD'nin %5,25 NaOCl, öjenol, %3 H₂O₂, Peridex, Ca(OH)₂ ve EDTA'dan daha az toksik olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak %2,63, %1,31 ve %0,66 NaOCl'den daha fazla sitotoksik olduğu bulunmuştur (36). Pappen ve ark. (47) farklı şelasyon ajanlarının (BioPure MTAD, Tetraclean, EDTA ve SmearClear) fare peritoneal makrofajları ile teması sonrasında salınan nitritoksit konsantrasyonu ölçümüyle belirledikleri pro-inflamatuar etki değerlendirmesinde, BioPure MTAD en düşük olmak üzere daha sonra sırasıyla Tetraclean, EDTA ve SmearClear'in pro-inflamatuar özellik gösterdiğini tespit etmişlerdir. Zhang ve ark. (48) yaptıkları bir çalışmada, L929 fare fibroblast hücreleri üzerine BioPure MTAD ile 4 farklı konsantrasyondaki %3'lük H₂O₂, %17 EDTA ve %5,25'lik NaOCl'nin sitotoksitesini karşılaştırmışlardır. Sonuçta BioPure MTAD, %5,25 NaOCl, %17 EDTA ve %3 H₂O₂'den daha az sitotoksik etki gösterirken %0,66, %1,31, %2,6'lık NaOCl'den ise daha sitotoksik bulunmuştur. Yasuda ve ark. (49) BioPure MTAD'nin MC3T3 ve periodontal ligament hücreleri üzerinde H₂O₂, NaOCl, EDTA ve KHG'a kıyasla daha az toksik özellikte olduğunu bildirmişlerdir. Karkehabadi ve ark. (50) yaptıkları in vitro çalışmada BioPure MTAD, EDTA, KHG ve Qmix'in insan periodontal ligament hücreleri üzerinde toksitesini değerlendirdikleri araştırmada BioPure MTAD'nin en düşük sitotoksik özellik gösterdiğini bildirmişlerdir. Çalışmamızda farklı olarak SmearClear ve KHG solüsyonları BioPure MTAD'den daha yüksek hücre canlılık değerleri göstermişlerdir.

H₂O₂, endodontide uzun zamandır yıkama solüsyonu olarak kullanılan bir başka dezenfektandır. Çalışmamızın sonuçlarına göre önemli derecede sitotoksik etki gösterdiği belirlenmiş olan H₂O₂'nin; bakteri, virüs ve mayalara karşı etkili olduğu ancak antibakteriyel etkinliği zayıf olduğu bilinmektedir (51). Son dönemlerde sonoliz, fotoliz ve ultrason gibi yöntemler ile düşük dozlu H₂O₂'nin içerisindeki hidroksil radikallerini açığa çıkarılarak antibakteriyel özelliği geliştirilmeye çalışılmaktadır (52,53). Bu çalışmanın sonuçlarına göre her ne kadar konsantrasyonu düşürülse de toksik özelliğini koruduğu söylenebilir.

KHG pH derecesi 5,5-7,0 civarında olan ve yavaş salınan, toksitesisi düşük ve geniş spektrumlu antimikrobiyal katyonik bir moleküldür. Çoğunlukla glukonat, diglukonat, asetat ve hidroklorat formları kullanılmaktadır çünkü stabil hali tuzdur (54-56). KHG molekülü mantarlar, fakültatif anaerob ve aeroblar, gram (-) ve gram (+) organizmalar, lipofilik virüsler, bakteriyel sporlar ve dermatofitler üzerinde oldukça etkilidir (54,57). KHG'ın aktivitesi organik madde varlığında azalmaktadır (58). Bu molekül iyi bir antiviral değildir ve

sadece yağ kaplı zarları olan virüslere karşı etkilidir (59). KHG aynı zamanda hidroksiapatite ve yumuşak dokulara bağlanabilmekte ve böylece, bu dokuların elektriksel alanlarını bakteri tutunmasını önleyecek şekilde değişime uğratmaktadır (60). Endodontik tedavide yıkama solüsyonu olarak KHG'ın dezavantajı, pulpa dokusunu çözmemesidir (61). Yapılan bir çalışmanın sonuçlarına göre KHG'ın insan dişeti hücreleri üzerine toksik potansiyelinin içeriğine, maruz bırakma dozu ve süresine bağlı olduğu görülmüştür (62). KHG uygulandığı doku üstünde uzun dönemli toksik etkilere yol açmamış fakat inflamatuvar cevaba yol açmıştır. Çalışmamızda KHG grubunun sonuçları değerlendirildiğinde konsantrasyona göre toksik etkinin değişmediği, tüm konsantrasyonların kontrol grubuna göre toksik etki gösterdiği ancak en düşük hücre canlılığını %67 olduğu diğer materyallere göre daha az toksik etki gösterdiği bulunmuştur. İstatistiksel olarak değerlendirildiğinde CHX grubu, SmearClear grubu ile benzer iken diğer tüm gruplardan farklıdır.

SONUÇLAR

Bu çalışmanın sonuçlarına göre, tüm yıkama solüsyonları farklı derecelerde sitotoksik etkiler göstermiştir. En düşük hücre canlılığı H₂O₂, EDTA ve NaOCl gruplarında tespit edilmiştir. Antibakteriyel etkisi olan bu yıkama solüsyonlarının vücut dokuları için tamamen inert olması beklenemez ancak en az konsantrasyonda en kısa sürede yeterli antibakteriyel etki gösteren materyallerin tercih edilmesi önemlidir.

Etik Komite Onayı:

Çalışma hücre kültürü çalışması olduğundan herhangi bir canlıya zarar verilmemiştir. Bu sebeple etik kurul kararı ve hasta onamı alınmamıştır.

Yazar Katkıları:

Fikir- H.E.Ü., H.B.Ö.; Tasarım – H.E.Ü.; Denetleme – H.B.Ö., A.C.T.Ç.; Kaynaklar – H.B.Ö.; Malzemeler – H.B.Ö.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi- H.E.Ü., A.C.T.Ç.; Analiz ve/veya Yorum- H.E.Ü., H.B.Ö.; Literatür Taraması – H.B.Ö., H.E.Ü., A.C.T.Ç.; Yazıyı Yazan – H.B.Ö., A.C.T.Ç., H.E.Ü.; Eleştirel İnceleme – H.B.Ö., A.C.T.Ç., H.E.Ü.

Çıkar Çatışması:

Yazarların beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek:

Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

1. Ricucci D, Siqueira JF. Biofilms and apical periodontitis: study of prevalence and association with clinical and histopathologic findings. *J Endod* 2010; 36(8): 1277-88.
2. Bystrom A, Sundqvist G. Bacteriologic evaluation of the efficacy of mechanical root-canal instrumentation in endodontic therapy. *Scand J Dent Res* 1981; 89(4): 321-28.
3. Abou-Rass M, Piccinino MV. The effectiveness of four clinical irrigation methods on the removal of root canal debris. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1982; 54(3):323-8.
4. Peters LB, Wesselink PR, Buijs JF, van Winkelhoff AJ. Viable bacteria in root dentinal tubules of teeth with apical periodontitis. *J Endod*. 2001; 27(2):76-81.
5. Nair PN, Henry S, Cano V, Vera J. Microbial status of apical root canal system of human mandibular first molars with primary apical periodontitis after "one-visit" endodontic treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2005; 99(2): 231-52.
6. Mohammadi Z, Abbott PV. The properties and applications of chlorhexidine in endodontics. *Int Endod J*. 2009; 42(4): 288-302.
7. Zehnder M. Root canal irrigants. *J Endod*. 2006 ;32(5): 389-98.
8. Murray PE, Farber RM, Namerow KN, Kuttler S, Garcia-Godoy F. Evaluation of *Morinda citrifolia* as an endodontic irrigant. *J Endod*. 2008; 34(1): 66-70.
9. Eddy RS, Joyce AP, Roberts S, Buxton TB, Liewehr F. An in vitro evaluation of the antibacterial efficacy of chlorine dioxide on *E. faecalis* in bovine incisors. *J Endod*. 2005; 31(9): 672-5.
10. Dunavant TR, Regan JD, Glickman GN, Solomon ES, Honeyman AL. Comparative evaluation of endodontic irrigants against *Enterococcus faecalis* biofilms. *J Endod*. 2006; 32(6):527-31.
11. Vahabi S, Najafi E, Alizadeh S. In vitro antimicrobial effects of some herbal essences against oral pathogens. *J Med Plants Res*, 2011; 5(19): 4870-8.
12. Pinheiro ET, Karygianni L, Attin T, Thurnheer T. Antibacterial Effect of Sodium Hypochlorite and EDTA in Combination with High-Purity Nisin on an Endodontic-like Biofilm Model. *Antibiotics*. 2021; 10(9):1141.
13. Dioguardi M, Gioia GD, Illuzzi G, Laneve E, Cocco A, Troiano G. Endodontic irrigants: Different methods to improve efficacy and related problems. *Eur J Dent*. 2018;12(3):459-66.
14. Garcez AS, Hamblin MR. Methylene Blue and Hydrogen Peroxide for Photodynamic Inactivation in Root Canal- A New Protocol for Use in Endodontics. *Eur Endod J*. 2017;20;2(1):1-7.
15. Torabinejad M, Khademi AA, Babagoli J, Cho Y, Johnson WB, Bozhilov K, Kim J, Shabahang S. A new solution for the removal of the smear layer. *J Endod*. 2003 ;29(3):170-5.
16. Torabinejad M, Cho Y, Khademi AA, Bakland LK, Shabahang S. The effect of various concentrations of sodium hypochlorite on the ability of MTAD to remove the smear layer. *J Endod*. 2003; 29(4):233-9.
17. Lui JN, Kuah HG, Chen NN. Effect of EDTA with and without surfactants or ultrasonics on removal of smear layer. *J Endod*. 2007; 33(4):472-5.
18. Khedmat S, Shokouhinejad N. Comparison of the efficacy of three chelating agents in smear layer removal. *J Endod*. 2008; 34(5):599-602.
19. Gainor BJ, Hockman DE, Anglen JO, Christensen G, Simpson WA. Benzalkonium chloride: a potential disinfecting irrigation solution. *J Orthop Trauma*. 1997; 11(2):121-5.
20. Perotti S, Bin P, Cecchi R. Hypochlorite accident during endodontic therapy with nerve damage - A case report. *Acta Biomed*. 2018; 89(1):104-8.
21. Sen BH, Akdeniz BG, Denizci AA. The effect of ethylenediamine-tetraacetic acid on *Candida albicans*. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2000; 90(5):651-5.
22. Schmalz G. Concepts in biocompatibility testing of dental restorative materials. *Clin Oral Invest*. 1997; 1:154-62.
23. Schmalz G. Use of cell cultures for toxicity testing of dental materials-advantages and limitations. *J Dent*. 1994; 22 Suppl 2: S6-11.
24. Wataha JC, Hanks CT, Sun Z. Effect of cell line on in vitro metal ion cytotoxicity. *Dent Mater*. 1994; 10:156-61.

25. Geurtsen W, Lehmann F, Spahl W, Leyhausen G. Cytotoxicity of 35 dental resin composite monomers/additives in permanent 3T3 and three human primary fibroblast cultures. *J Biomed Mater Res.* 1998; 41:474-80.
26. Van Meerloo J, Kaspers GJ, Cloos J. Cell sensitivity assays: the MTT assay. *Methods Mol Biol.* 2011; 731:237-45.
27. Parboosing R, Mzobe G, Chonco L, Moodley I. Cell-based Assays for Assessing Toxicity: A Basic Guide. *Med Chem.* 2016;13(1):13-21.
28. Sundqvist G, Figdor D. Endodontic treatment of apical periodontitis. *Essential endodontology.* Oxford: Blackwell, 1998: 242-69.
29. Alaçam T. Endodonti, 2. Baskı: Ankara, Barış Yayınları Fakülteler Kitabevi, 2000.
30. Wesselink P, Bergenholtz G. Treatment of the necrotic pulp. In: Bergenholtz G, Reit C, eds. *Textbook of Endodontology.* Wiley, 2003: 352.
31. Ruksakiet K, Hanák L, Farkas N, Hegyi P, Sadaeng W, Czumbel LM, Sang-Ngoen T, Garami A, Mikó A, Varga G, Lohinai Z. Antimicrobial Efficacy of Chlorhexidine and Sodium Hypochlorite in Root Canal Disinfection: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *J Endod.* 2020; 46(8):1032-1041.e7.
32. Sassone LM, Fidel R, Fidel S, Vieira M, Hirata R Jr. The influence of organic load on the antimicrobial activity of different concentrations of NaOCl and chlorhexidine in vitro. *Int Endod J.* 2003; 36(12):848-52.
33. Haapasalo M, Endal U, Zandi H, Coil JM. Eradication of endodontic infection by instrumentation and irrigation solutions. *Endodontic Topics.* 2005; 10(1): 77-102.
34. Wong DT, Cheung GS. Extension of bactericidal effect of sodium hypochlorite into dentinal tubules. *J Endod.* 2014; 40(6):825-9.
35. Rôças IN, Siqueira JF Jr. Identification of bacteria enduring endodontic treatment procedures by a combined reverse transcriptase-polymerase chain reaction and reverse-capture checkerboard approach. *J Endod.* 2010; 36(1):45-52.
36. Zhang W, Torabinejad M, Li Y. Evaluation of cytotoxicity of MTAD using the MTT-tetrazolium method. *J Endod.* 2003; 29(10):654-7.
37. Ercan E, Ozekinci T, Atakul F, Gül K. Antibacterial activity of 2% chlorhexidine gluconate and 5.25% sodium hypochlorite in infected root canal: in vivo study. *J Endod.* 2004; 30(2):84-7.
38. Slaughter RJ, Watts M, Vale JA, Grieve JR, Schep LJ. The clinical toxicology of sodium hypochlorite. *Clin Toxicol (Phila).* 2019; 57(5):303-311.
39. Türkün M, Gökay N, Özdemir N. Farklı Endodontik Yıkama Solüsyonlarının Toksik ve Nekrotik Doku Çözücü Etkilerinin Karşılaştırmalı Olarak İncelenmesi-Comparative Investigation of the Toxic and Necrotic Tissue-Dissolving Effects of Different Endodontic Irrigants. *İ Ü Diş Hek Fak Der.* 1998; 32(2):87-94.
40. Hülsmann M, Hahn W. Complications during root canal irrigation--literature review and case reports. *Int Endod J.* 2000; 33(3):186-93.
41. de Arruda JAA, Schuch LF, Pereira A, Monteiro JLGC, Melo-Juinor PMR, Mesquita RA, Moreno A, Callou G. Investigation of different sodium hypochlorite volumes, concentrations and times of irrigation in endodontic therapy: a systematic review. *Arch Health Invest.* 2019; 8(4): 185-91.
42. Martin DE, De Almeida JF, Henry MA, Khaing ZZ, Schmidt CE, Teixeira FB, Diogenes A. Concentration-dependent effect of sodium hypochlorite on stem cells of apical papilla survival and differentiation. *J Endod.* 2014; 40(1):51-5.
43. Serper A, Calt S, Dogan AL, Guc D, Özçelik B, Kuraner T. Comparison of the cytotoxic effects and smear layer removing capacity of oxidative potential water, NaOCl and EDTA. *J Oral Sci.* 2001; 43(4):233-8.
44. Aldemir AB. Farklı irrigasyon solüsyonlarının sitotoksitelerinin hücre kültürü yöntemi ile karşılaştırılması olarak incelenmesi. Doktora tezi. Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Endodonti Anabilim Dalı. 2009
45. Tanaka T, Masako O, Masayuki O. The relationship between the preservative efficacy and cytotoxicity of two common preservatives used in cosmetics. *J Oral Tissue Engin.* 2018; 15(3): 186-92.
46. Sreevidya VS, Lenz KA, Svoboda KR, Ma H. Benzalkonium chloride, benzethonium chloride, and chloroxyleneol - Three replacement antimicrobials are more toxic than triclosan and triclocarban in two model organisms. *Environ Pollut.* 2018; 235:814-24.

47. Pappen FG, Souza EM, Giardino L, Carlos IZ, Leonardo MR, de Toledo Leonardo R. Endodontic chelators induce nitric oxide expression by murine-cultured macrophages. *J Endod.* 2009; 35(6):824-8.
48. Zhang W, Torabinejad M, Li Y. Evaluation of cytotoxicity of MTAD using the MTT-tetrazolium method. *J Endod.* 2003; 29(10):654-7.
49. Yasuda Y, Tatematsu Y, Fujii S, Maeda H, Akamine A, Torabinejad M, Saito T. Effect of MTAD on the differentiation of osteoblast-like cells. *J Endod.* 2010; 36(2):260-3.
50. Karkehabadi H, Yousefifakhr H, Zadsirjan S. Cytotoxicity of Endodontic Irrigants on Human Periodontal Ligament Cells. *Iran Endod J.* 2018; 13(3):390-4.
51. Ozkan HB, Cobankara FK, Sayin Z, Ozer F. Evaluation of the Antibacterial Effects of Single and Combined use of Different Irrigation Solutions Against Intracanal Enterococcus Faecalis. *Acta Stomatol Croat.* 2020; 54(3):250-62.
52. Ibi H, Hayashi M, Yoshino F, Tamura M, Yoshida A, Kobayashi Y, Shimizu K, Lee MC, Imai K, Ogiso B. Bactericidal effect of hydroxyl radicals generated by the sonolysis and photolysis of hydrogen peroxide for endodontic applications. *Microb Pathog.* 2017; 103:65-70.
53. Kobayashi Y, Hayashi M, Yoshino F, Tamura M, Yoshida A, Ibi H, Lee MC, Ochiai K, Ogiso B. Bactericidal effect of hydroxyl radicals generated from a low concentration hydrogen peroxide with ultrasound in endodontic treatment. *J Clin Biochem Nutr.* 2014; 54(3):161-5.
54. Fardal O, Turnbull RS. A review of the literature on use of chlorhexidine in dentistry. *J Am Dent Assoc.* 1986; 112(6):863-9.
55. Leonardo MR, Tanomaru Filho M, Silva LA, Nelson Filho P, Bonifácio KC, Ito IY. In vivo antimicrobial activity of 2% chlorhexidine used as a root canal irrigating solution. *J Endod.* 1999; 25(3):167-71.
56. Hauman CH, Love RM. Biocompatibility of dental materials used in contemporary endodontic therapy: a review. Part 1. Intracanal drugs and substances. *Int Endod J.* 2003; 36(2):75-85.
57. Vahdaty A, Pitt Ford TR, Wilson RF. Efficacy of chlorhexidine in disinfecting dentinal tubules in vitro. *Endod Dent Traumatol.* 1993; 9(6):243-8.
58. Portenier I, Waltimo T, Ørstavik D, Haapasalo M. Killing of Enterococcus faecalis by MTAD and chlorhexidine digluconate with or without cetrimide in the presence or absence of dentine powder or BSA. *J Endod.* 2006; 32(2):138-41.
59. Park JB, Park NH. Effect of chlorhexidine on the in vitro and in vivo herpes simplex virus infection. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1989; 67(2):149-53.
60. Heling I, Chandler NP. Antimicrobial effect of irrigant combinations within dentinal tubules. *Int Endod J.* 1998 ;31(1):8-14.
61. Okino LA, Siqueira EL, Santos M, Bombana AC, Figueiredo JA. Dissolution of pulp tissue by aqueous solution of chlorhexidine digluconate and chlorhexidine digluconate gel. *Int Endod J.* 2004; 37(1):38-41.
62. Mohammadi Z, Abbott PV. The properties and applications of chlorhexidine in endodontics. *Int Endod J.* 2009; 42(4):288-302.

Yazışma Adresi
Correspondence Address

Gülsüm Merve ÜNAL
Akdeniz Üniversitesi,
Diş Hekimliği Fakültesi,
Ağız Diş Çene Cerrahisi AD,
Antalya, Türkiye
gmerveunal@hotmail.com

Geliş Tarihi : Mart 18, 2021
Received
Kabul Tarihi : Eylül 28, 2021
Accepted
E Yayın Tarihi : Eylül 01, 2022
Online published

Bu makalede yapılacak atıf
Cite this article as
Ünal GM, Coşkunfirat N, Bigat Z,
Öngüç Aycan İ, Çetintaş Y.
Travmatik Vertebra
Fraktürü Nedeniyle Yapılan
Vertebra Cerrahilerinde
Allojenik Kan Transfüzyonları
Akd Tıp D 2022; 8(3): 244 - 250

Gülsüm Merve ÜNAL
Akdeniz Üniversitesi,
Diş Hekimliği Fakültesi,
Ağız Diş Çene Cerrahisi AD,
Antalya, Türkiye
ORCID ID: 0000-0001-6759-9669

Nesil COŞKUNFIRAT
Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD,
Antalya, Türkiye
ORCID ID: 0000-0003-0179-0043

Zekiye BİGAT
Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD,
Antalya, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-2191-4595

İlker ÖNGÜÇ AYCAN
Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD,
Antalya, Türkiye
ORCID ID: 0000-0001-8159-5680

Yeşim ÇETİNTAŞ
Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD,
Antalya, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-1742-9204

Travmatik Vertebra Fraktürü Nedeniyle Yapılan Vertebra Cerrahilerinde Allojenik Kan Transfüzyonları

Allogeneic Blood Transfusions in Traumatic Vertebral Fracture Surgery

ÖZ

Amaç:

Travmatik vertebra cerrahisi (TVC); intraoperatif kan kaybının en önemli sebeplerinden biridir ve genellikle allojenik kan transfüzyonu gereklidir. Biz bu çalışmada intraoperatif allojenik kan transfüzyonlarını (IOAKT) etkileyen faktörleri belirlemek ve IOAKT' nin kısa vadeli postoperatif sonuçlar üzerindeki etkilerini gözlemek istedik.

Gereç ve Yöntemler:

Bu retrospektif çalışmada TVC uygulanan 203 hasta belirlenmiştir ve verileri eksik olan 58 hasta çalışma dışı bırakılmıştır. Preoperatif ve intraoperatif değişkenlerin IOAKT insidansı üzerine etkilerini, IOAKT ile postoperatif mekanik ventilasyon (MV) süreleri, Yoğun Bakım Ünitesi (YBÜ) kalış süreleri ve taburculuk süreleri arasındaki ilişki değerlendirilmiştir.

Bulgular:

145 hasta değerlendirildi. İOAKT+(n=25) ve İOAKT-(n=120) olan iki grup arasında yaş (p=0,171), cinsiyet (p=0,471), ASA sınıflaması, cerrahi yapılan segment sayısı (p=0,068), cerrahi yaklaşım şekli arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Preoperatif hemoglobin düzeyleri sırasıyla $12,25 \pm 1,78$ g/dL ve $12,97 \pm 1,84$ g/dL idi (p = 0,076). İOAKT+ grubun ortalama operasyon süresi anlamlı derecede uzun bulunmuştur (p < 0,022). İOAKT+ grubun hastaneden taburculuk süresi anlamlı derecede uzun bulunmuştur (14 ve 9 gün). İki grup arasında YBÜ' de kalma süreleri (p=0,624) ve MV süreleri (p=0,555) arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Sonuç:

Allojenik kan transfüzyonu, hastaların preoperatif hemoglobin seviyeleri ve ameliyatın büyüklüğünden bağımsız olarak; daha uzun hastanede yatış süresi için bağımsız bir risk faktörü olabilir. Kan kaybını ve kan transfüzyonunu önleme stratejileri, maliyetlerin düşmesi ile sonuçlanabilir.

Anahtar Kelimeler:

Transfüzyon, Komplikasyon, Spinal Kord, Vertebra Cerrahisi

Sunulduğu Kongre:

9-12 Mayıs 2018'de Gaziantep'de yapılmış olan Balkan Anestezi Günleri 5-ARUD (Anesteziyoloji ve Reanimasyon Uzmanları Derneği) sözlü bildiri olarak sunulmuştur (OP-76 olarak bildiri kitabında yer almıştır.)

ABSTRACT**Objective:**

Intraoperative blood loss is one of the most important problems in traumatic vertebral surgery(TVS) and usually allogenic blood transfusion is needed. In this study, we aimed to determine the factors that affect intraoperative allogeneic blood transfusions(IOABT) and the effects of IOABT on the short-term postoperative outcome.

Material and Methods:

In this retrospective study 203 patients that underwent TVS were determined and 58 with missing data were excluded. The effects of pre and intraoperative variables on the incidence of IOABTs and the relation of IOABT and postoperative mechanical ventilation times, length of Intensive Care Unit(ICU) stay and discharge times were evaluated.

Results:

145 patients were evaluated. There was no significant difference between IOABT+ (n=25) and IOABT- (n=120) patients regarding age (p =0.171), gender (p=0.471), ASA status, operated vertebral segment levels(p=0.068) and surgical approach. Preoperative hemoglobin levels were 12.25 ±SD 1.78 g/dl and 12.97 SD±1.84 g/dL respectively (p=0.076). IOABT+ patients had significantly long operation times (p < 0.022). IOABT+ group had significantly longer (14 vs 9 days, (p<0.001) discharge times while, MV times(p=0.555) and ICU stay (p=0.624) were not significantly different between groups.

Conclusion(s):

Allogenic blood transfusion may be an independent risk factor for a longer hospital stay that is not related to preoperative hemoglobin levels and the invasivity of the operation. Strategies to prevent blood loss and blood transfusions may result in decreased costs.

Key Words:

Transfusion, Complications, Spinal Cord, Vertebral Surgery

GİRİŞ VE AMAÇ

Kan transfüzyonunun birçok cerrahi prosedürde postoperatif dönemde mortalite ve morbiditeyi arttırdığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (1). Spinal cerrahiler; transfüzyon gerektirecek kadar büyük kanamalara neden olabilmektedir. Ne yazık ki çok seviyeli ve rekonstrüktif cerrahiler intraoperatif dönemde kanama nedeniyle komplike hale gelebilmektedir (2). Amerika da kapanmış tıbbi davaları inceleyen retrospektif bir çalışmada spinal cerrahi nedenli kanamalar tüm cerrahi prosedürlere bağlı kanamaların %14'ünü oluşturduğu gösterilmiştir (3). Bununla beraber allojenik kan transfüzyonu stratejileri; postoperatif enfeksiyonlar, immünojenik reaksiyonlar, transfüzyon sırasında yapılan hatalar nedeniyle giderek daha sıkı bir şekilde düzenlenmektedir (4,5). Spinal cerrahilerde sıklıkla (%20-%36 oranında) transfüzyon yapılmaktadır (6,7). Hastanın yaşı, eşlik eden komorbid hastalıklar, opere edilen segment sayısı, operasyonun

kompleks olması, preoperatif Hg değerleri ve cerrahinin süresi gibi faktörler perioperatif dönemde yapılan kan transfüzyon miktarını etkilemektedir (8,9). Akut normovolemik hemodilüzyon, antifibrinolitikler ve daha düşük transfüzyon eşik değerleri ile transfüzyon gereksinimleri azaltılmaya çalışılmaktadır (10). Ancak bu tekniklerin kendine özgü riskleri bulunmakta ve transfüzyon gereksinimini tamamen giderememektedir. Çalışmamızın amacı travmatik vertebra cerrahilerinde intraoperatif ve postoperatif dönemde yapılan kan transfüzyonlarının sıklığının, postoperatif dönemde karşılaşılan komplikasyonlara olan etkisinin değerlendirilmesidir. Ayrıca transfüzyon kararını etkileyebilecek olan; hastaların komorbid hastalıkları, ek travmaları, cerrahi yapılan vertebra segmenti seviyeleri de incelenmiştir.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu araştırma ilgili tüm ulusal düzenlemelere, kurumsal politikalara, Araştırma ve Yayın Etiğine ve Helsinki Bildirgesi'nin ilkelerine uygundur. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (10.06.2015 tarih- karar no:274). 'Travmatik Vertebra Fraktürü Nedeniyle Yapılan Vertebra Cerrahilerinde Intraoperatif ve Postoperatif Dönemde Yapılan Allojenik Kan Transfüzyonlarının Yönetimi' adıyla Kasım 2016' da uzmanlık tezi olarak basılmış olup, çalışmanın yapıldığı ilgili kurumdan izin alınmıştır.

Çalışmamızda 01.01.2011 - 01.06.2015 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde travmatik vertebra fraktürü nedeniyle beyin cerrahisi ve ortopedi klinikleri tarafından opere edilen toplam 203 hastanın verileri değerlendirilmiştir. Başlangıçta 203 hasta belirlenmiş ancak retrospektif olarak verilerine ulaşılamayan 58 hasta çalışma dışı bırakılmıştır.

Hasta verileri retrospektif olarak incelenmiştir. Veriler hasta dosyalarından, hastane bilgisayar veri tabanı sisteminden, anestezi preoperatif poliklinik değerlendirme formları, anestezi intraoperatif kayıt formları, Anestezi Sonrası Bakım Ünitesi (ASBÜ) ve Yoğun Bakım Ünitesi (YBÜ) takip formlarından elde edilmiştir. Hastaların yaşı, cinsiyeti, anestezi özellikleri, yandaş hastalıkları, hemogram değerleri ve operasyon süreleri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastaların almış oldukları kan ürünlerinin cinsi ve miktarları incelenmiştir. İntraoperatif dönemde hastaya inotrop / vazopressör verilme ihtiyacı, hastada gelişen major komplikasyonlar, hastanın postoperatif çıkmış olduğu klinik ve hastanın yoğun bakımda kalma süresi de tespit edilerek kaydedilmiştir.

İntraoperatif dönemde yapılan allojenik kan transfüzyonunun hastaların pre ve postoperatif dönemdeki hemoglobin değerleri üzerine olan etkisi araştırılmıştır. Ayrıca intraoperatif allojenik kan transfüzyonu ile operasyon süresi, opere edilen segment sayısı, postoperatif hastanede yatış süresi ve YBÜ/ASBÜ' de kalış süreleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Vertebra travmasına ek olarak başka travmalarının olup olmaması, cerrahi teknik, hastaların komorbid hastalıkları ve ASA durumunun; kan transfüzyonu, yoğun bakım ve mekanik ventilasyon ihtiyacına etkisi de araştırılmıştır.

İstatistiksel Analiz

Kategorik değişkenler arasında bulunan ilişkiler değerlendirilirken Pearson ki-kare testi veya Fisher's Exact Testi kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler; yüzde, frekans, standart sapma, ortalama, minimum, maksimum, medyan değerleriyle belirtilmiştir. Normallik testinde ise gruplarda örneklem sayısı 50'den küçük ise Shapiro Wilks, büyük ise Kolmogorov-Smirnov ile değerlendirilmiştir. Grupların ölçüm değerleri arasındaki fark değerlendirilirken, verilerin normal dağılıma uyduğu durumlarda Bağımsız İki Örneklem t testi (Independent Samples t Test), verilerin normal dağılıma uymadığı durumlarda ise Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Normal dağılım varsayımı sağlanmış ise üç grubun karşılaştırılırken Tek Yönlü ANOVA testi (Analysis of Variance) kullanılmıştır. İkili karşılaştırmalar için Bonferroni testi kullanılmıştır.

Preoperatif ve servis hemoglobin değerleri arasındaki farklar analiz edilirken Wilcoxon Eş Testinden yararlanılmıştır. İstatistiksel olarak; p değeri 0,05'den küçük ise anlamlı olarak değerlendirilmiştir. Analizlerde SPSS 22.0 paket programı kullanılmıştır.

BULGULAR

Hastaların demografik özellikleri Tablo I'de gösterilmiştir.

Tablo I:Hastaların Demografik Özellikleri.

	İOAKT - (n=120)	İOAKT + (n=25)	p
Yaş	Median 42 (Min:10 -Max 80)	Median 32 (Min 14 -Max 75)	0,171
Cinsiyet			
Ekek	81(%84,4)	15 (%15,6)	0,471
Kadın	39 (%79,6)	10 (%20,4)	
ASA Sınıflaması			
1 (%86,2)	104 (%83,6)	21 (%16,4)	0,342
2 (10,3)	12	3	
3 (%3,4)	4	1	
Ek Travma			
Yok	82(%90,1)	9(%9,9)	P = 0,002
Var	38 (%70,4)	16 (%29,6)	
Batın Travması	1	0	
Toraks Travması	10 (%71,4)	4 (%28,8)	
Kafa Travması	5	0	
Ekstremitte Kırıkları	22 (%67,7)	12 (%35,3)	
İOAKT - : İnter Operatif Allojenik Kan Transfüzyonu yapılmayan			
İOAKT+ : İnteroperatif Allojenik Kan Transfüzyonu yapılan			
ASA: American Society of Anesthesiologist			

Buna göre intraoperatif dönemde allojenik kan transfüzyonu yapılan (İOAKT+) ve intraoperatif dönemde allojenik kan transfüzyonu yapılmayan (İOAKT-) 2 grup arasında yaş (p= 0,171) , cinsiyet (p =0,471), ASA sınıflaması, cerrahi yapılan segment sayısı (p=0,068), cerrahi yaklaşım şekli arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Her iki grup arasında preoperatif Hg değerleri arasında fark saptanmamıştır (p =0,076) (Tablo III). İOAKT- grubun postoperatif ortalama Hg değeri 10,65(SD±1,97) gr/dL; İOAKT+ grubun postoperatif Hg değeri 8,82(SD±1,74) gr/dl olup

istatistiksel olarak anlamlı ölçüde fark vardır (p<0,001) (Tablo III). İOAKT+ grubun ortalama operasyon süresi 240 dk; İOAKT- grubun ortalama operasyon süresi 210 dk olup bu iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmıştır (p< 0,022). Her iki grubun uyandırılma-yoğun bakıma çıkarılma ve yoğun bakımda kalma süreleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo II). İOAKT- grubun taburculuk süresi median 9 gün, İOAKT+ grubun ise median 15 gün olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p< 0,001).

Tablo II : Cerrahi ile İlgili Özellikler.

	İOBT -	İOBT+	p
Cerrahi Klinik			
Ortopedi	37 (%77,1)	11 (%22,9)	0,203
Beyin Cerrahi	83 (%85,6)	14 (%14,1)	
Opere edilen vertebra segment sayısı			
Tek segment	9 (%75)	3 (%25)	0,068
2-4 segment	111 (%83,5)	22 (%16,5)	
Cerrahi yaklaşım şekli			
Posterior yaklaşım	94 (%83,2)	19 (%16,8)	0,798
Anterior yaklaşım	26 (%81,3)	6 (%18,8)	
Osteotomi yapılmış	9 (%64,3)	5 (%37,7)	0,068
Osteotomi yapılmamış	111 (%84,7)	20 (%15,3)	
Operasyon süresi(dakika)	Min :90 max :510 Median:210	Min :150 max:540 Median: 240	0,022
Postoperatif Yatış Servisi			
ASBU/YB	48 (%73,8)	17 (% 26,15)	0,016
Servis	72 (%90)	8 (%10)	
Hastane yatış/toplam gün	Min:2 max:142 Median 9	Min :6 max:45 Median:15	< 0,001

İOAKT - : İnter Operatif Allojenik Kan Transfüzyonu yapılmayan
İOAKT+ : İnteroperatif Allojenik Kan Transfüzyonu yapılan
ASA: American Society of Anesthesiologist
ASBU: Anestezi Sonrası Bakım Ünitesi
YBU: Yoğun Bakım Ünitesi

TARTIŞMA

Çalışmamızda kadın/erkek oranı diğer epidemiyolojik çalışmalara benzerdir (11-14). Yaş ortalaması serimizde 42 yıl (18-80 yıl) idi. Yerli ve yabancı serilerde torakal ve lomber omurga kırıkları genellikle ikinci dekat sonu- üçüncü dekat başında sık görülmekte olup, serimizde de bu gözlenmiştir. İnteroperatif dönemde İOAKT+ (n=25) ve İOAKT- (n=120) hastalar kadın ve erkek oranları açısından incelendiğinde; kan transfüzyonu yapılma oranları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür (p=0,471). Aksine Karlsson ve ark. on-pump CABG yapılan hastalarda kadın cinsiyette transfüzyon riskinin arttığını bulmuşlardır (13). Çalışmamızda örneklem büyüklüğünün görece az olması (n=145), acil cerrahi geçiren hastaların seçilmiş olması, travma hastalarının on-pump CABG geçiren hastalara göre daha genç yaşta olması iki çalışma sonunda alınan sonuçların farklı olmasına sebep olmuş olabilir. Hemen tüm serilerde vertebra fraktürleri ile birlikte en sık görülen yaralanmalar kosta fraktürleri sonucu gelişen hemopnomotoraks ve alt ekstremitelerde daha fazla olmak üzere

ekstremitte fraktürleridir (12). Çalışmamızda ekstremitte fraktürü görülen 34 hasta (%23,4), multipl kosta kırıkları ve hemopnomotoraks görülen 14 hasta (%9,7) ile bulgularımız diğer çalışmalar ile benzerdir. 91 olgumuzda (%62) ise vertebra fraktürüne eşlik eden ek yaralanmalar yoktur (Tablo I). Vertebra fraktürlerinin sıklıkla trafik kazaları ve yüksekten düşme sonucu oluşması ek yaralanmaların sık görülmesini açıklar. ASBÜ/YB çıkma oranlarına bakıldığında İOAKT+ grubun ASBÜ/YBÜ çıkma oranının daha fazla olduğunu gördük ($p=0,016$ -Tablo II). Dolayısı ile hastalara transfüzyon yapılmasının; hastaların postoperatif dönemde uyandırılma oranlarını ve YB'a çıkma oranlarını etkilediğini söyleyebiliriz. Buna rağmen her iki grubun, YB 'a çıktıkları zaman kaldıkları süreler ortalama bir gün olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır. Bu yüzden kliniğimizde hastaların YBÜ/ASBÜ' ne postoperatif dönemde çıkış kararı tek başına kan transfüzyonu ve bunun hasta üzerinde yarattığı etkiler olmayıp; multifaktöriyel olduğunu söyleyebiliriz. (Uzamış operasyon süresi, etkili ağrı kontrolü, eşlik eden travmalar gibi). Hastaneden taburculuk süresinin ise ortalama İOAKT+ grupta median 15 gün, İOAKT- grupta median 9 gündür ($p<0,001$). Dolayısıyla kan transfüzyonu uygulamalarının hastanede kalış süresini uzattığını söyleyebiliriz.

Laurant ve ark.; 10100 hastayı retrospektif olarak transfüzyon açısından değerlendirdikleri çalışmalarında; kan transfüzyonlarının 30 günlük morbiditeyi artırdığını gözlemlemişlerdir. Bu çalışmada allojenik kan transfüzyonu yapılan hastalarda pulmoner, septik, tromboemboli gibi komplikasyonlar da artış görülmüştür (14). Çalışmamızda hastalar komplikasyonlar yönünden incelenmemiş olup örneklem büyüklüğümüz küçük ($n=145$) ve sadece iki cerrahi klinik çalışmaya dahil edilmiştir. Yine de çalışmamızda hastaların serviste kaldıkları toplam gün sayısı uzamıştır.

Carabini ve ark.; posterior spinal füzyon cerrahisi sırasında major transfüzyonun belirteçleri ile ilgili yaptıkları çalışmalarında; 4 üniteden fazla eritrosit süspansiyonu verilen hastaların operasyon sürelerini uzun bulmuşlardır (15). Benzer olarak biz de çalışmamızda İOAKT+ hastaların operasyon süresini uzun bulduk ($p=0,022$) (Tablo II). Vertebra cerrahisi gibi major kan kaybı ile ilişkili operasyonlarda kan kaybını doğru ölçmek zordur. Ayrıca kan kaybı değişken olup total kan kaybının en azından 1/3'ü postoperatif dönemde olmaktadır. Füzyon yapılan segment seviyesinin kan kaybıyla korele olduğu daha önceki çalışmalarda ortaya konmuştur(16). Çalışmamızda hastaları opere edilen cerrahi segment seviyesine göre karşılaştırdık. Vertebra segment seviyelerini; tek seviye ($n=12$) ve birden fazla seviye olarak iki grupta inceledik. Bu iki grup arasında transfüzyon yapılma oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0,435$) (Tablo II).

Opere edilen seviye sayısı; pek çok literatürde kan transfüzyonu ile oldukça ilişkili bulunduğundan, çalışmamızda da beklentimiz bu yöneydi.

Spinal cerrahilerde kan transfüzyonunun ne zaman yapılması gerektiği ile ilgili hemodinamik parametrelere dayanan çeşitli çalışmalar bulunmaktadır (17,18). Bizim kliniğimizde kan transfüzyonuna başlama endikasyonu açısından tanımlı

keskin kriterler bulunmamakta; hemodinamik parametreler(hipotansiyon, taşikardi) cerrahi kanama miktarının gözlemi, bakılabilmiş ise arter kan gazı tetkiki ve anestezistin deneyimine göre kan transfüzyonu uygulanmaktadır. Çalışmamızda kan kaybı ile ilgili herhangi bir veriyi dahil etmedik çünkü çalışmamız retrospektif bir çalışma olup, intraoperatif kan kaybı ile ilgili operasyonda kullanılan spanç miktarları ve aspirasyon torbasındaki sıvının miktarı kaydedilmemişti. Bu durum çalışmamızın eksik yönlerinden birini oluşturmaktadır. Tahminler spançların tartılması ve aspirasyon torbasındaki sıvının hematokriti ölçülerek geliştirilebilir. Ama bu durum cerrahi örtülerdeki ve yerde bulunan kan kayıplarını hesaplayamaz. Birçok çalışma yazarların füzyon seviyeleri, ağırlık veya kan volümü yüzdesi ile ilgili olarak kan kaybını tanımlayan tercihlerini göstermektedir (19). Modi ve ark.; skolyoz cerrahisinin farklı aşamalarında intraoperatif kan kaybı ile ilgili yaptıkları prospektif bir çalışmada beklenen kan kaybı miktarını aspirasyon torbasındaki kan miktarının ve kuru ve kanlı spançlar arasındaki tartı farkının hesaplanmasına göre tahmin etmeye çalışmışlardır (20).

Tablo III:Transfüzyon ile ilgili değerler.

	İOAKT -	İOAKT +	p
Preoperatif Hg değerleri	12,97 (SD±1,84) g/dL	12,25 (±SD 1,78) g/dl	0,076
Postoperatif Hg değerleri	10,65(SD±1,97) gr/dL	8,82(SD±1,74)gr/dl	<0,001
Preoperatif Kan Transfüzyonu			
Yapılmayan	112	22	0,403
Yapılan	8	3	
İntraoperatif verilen kristalloid miktar	3000 ml	4000 ml	0,001
İOAKT - : İnter Operatif Allojenik Kan Transfüzyonu yapılmayan İOAKT+ : İnteroperatif Allojenik Kan Transfüzyonu yapılan			

Kan transfüzyonu cerrahi kanamanın bir göstergesi olabilir. Cerrahi kanamanın kendisi de kötü klinik sonuçlar ile ilişkili olabilir (21). Çalışmamızda hastaların transfüzyon öncesi Hg değerlerine kayıtlar tutulmadığı için ulaşılamamıştır. Bu yüzden transfüzyonun ne kadarı cerrahi kanamaya, ne kadarı hastanın komorbit hastalıklarına bağlı olarak gelişen klinik semptomlara bağlı olduğunu (vazopressör ihtiyacı gerektiren hipotansiyon gibi) belirlemek zordur.

Transfüzyonun non-kardiak cerrahi geçiren anemik hastalar-daki etkisi tam olarak bilinmemektedir. Carson ve ark.; “ kan transfüzyonu; genel durumu kötü hastalara daha fazla yapılmakta ve bu hastalar da daha fazla oranda enfeksiyon ve ölüm görülmemektedir.” demişlerdir (21). Sonuç olarak cerrahi sırasında daha fazla kanayan hastalara daha fazla kan transfüzyonu yapılmakta, bu durum da hastaların klinikte takip edildiği gün sayısını arttırmaktadır diyebiliriz.

Çalışmamızdaki vakaların izole elektif vertebra cerrahisine alınan hastalar olmadığı, ek travmaları olan, acil cerrahiye alınmış, 18-80 yaş gibi geniş bir yaş aralığı ve ilave komorbit hastalıkları da bulunan hastalar olması; gerek kan kaybını, gerekse kan transfüzyonu ihtiyacını etkileyen faktörler olmuştur. Dolayısıyla YB ve MV ihtiyacını da etkileyen bu ilave durumlar nedeniyle çalışmamızdaki vakaların YB ve MV ihtiyaçları ve taburculuk sürelerini sadece kan trans-

füzyonu yapılmış olmasına bağlayamayız.

Kan transfüzyonunun fizyolojik anormallikleri düzelterek hastaların kliniklerini düzelttiği kabul edilmektedir. Ancak kan transfüzyonunun; sonuçları iyileştirmediği hatta sonuçları kötüleştirebileceğine dair kanıtlar giderek artmaktadır (22-24). Travmatik vertebra cerrahileri hem cerrahi nedenli kanama meydana gelebilmesi hem de hastaların beraberinde bulunan ek travmaları nedeniyle kan transfüzyonu yapılma riski olan cerrahilerdir. Bu durum hastayı allojenik kan transfüzyonunun riskleri ile karşı karşıya getirmektedir ve transfüzyon riski ve maliyetleri önemli bir kaygı nedeni olmaya devam etmektedir. Bu nedenlerle bu hasta gruplarında kanamayı artırıcı nedenlerin ve transfüzyon ihtimalinin tespit edilmesi şu anda mevcut olan kan kaybı miktarlarını azaltmaya yönelik tedbirlerin geliştirilmesinde önemli bir ilk adım olacaktır.

SONUÇ

Çalışmamızda kliniğimizde 5 yıllık süreçte travma nedenli vertebra cerrahisi geçiren 145 hastanın sonuçları incelendiğinde İOAKT+ hastalarda erken postoperatif sonuçların negatif olarak etkilendiği görülmüştür. İOAKT+ hastalarda hastaneden taburculuk süreleri İOAKT- olan gruba göre anlamlı olarak artmıştır. Sonuçlar cinsiyetten, opere edilen vertebra segment sayısından ve osteotomi varlığından etkilenmemiştir. Çalışmamızdaki iki cerrahi klinik arasında da kan transfüzyonu ve yoğun bakımda kaldığı süreler de benzer bulunmuştur. Bu durum maliyeti arttıracaktır. Ancak yapılan transfüzyonun hastanın ek travmaları, hastanın yandaş hastalıkları ve cerrahi kanama ile olan ilişkisi için daha kapsamlı analizlere ihtiyaç vardır.

Etik Kurul Onayı:

Bu araştırma ilgili tüm ulusal düzenlemelere, kurumsal politikalara, araştırma ve yayın etiğine ve Helsinki Bildirgesi'nin ilkelerine uygundur. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (10.06.2015 tarih- karar no:274). Travmatik Vertebra Fraktürü Nedeniyle Yapılan Vertebra Cerrahilerinde İntraoperatif ve Postoperatif Dönemde Yapılan Allojenik Kan Transfüzyonlarının Yönetimi adıyla Kasım 2016'da uzmanlık tezi olarak basılmıştır.

Hasta Onamı:

Hasta verileri geçmişe dönük olarak bilgisayar ortamında tarandığı için (retrospektif çalışma) hasta onamı alınmamıştır.

Yazar katkıları:

Fikir: G.M.Ü. – Z.B, Tasarım: G.M.Ü. - Z.B,

Denetleme: G.M.Ü.- N.C. - Z.B.

Veri Toplama ve/veya İşleme: G.M.Ü. – Z.B Analiz/ Yorum: G.M.Ü. – Z.B. – N.C.- İ.Ö.A.- Y.Ç

Literatür Taraması: G.M.Ü.

Makalenin Yazımı: G.M.Ü. – Z.B. – N.C.- İ.Ö.A.- Y.Ç

Eleştirel İnceleme: Z.B. – N.C

Kaynaklar ve Fon Sağlama: G.M.Ü. – Z.B

Malzemeler: G.M.Ü. – Z.B

Çıkar Çatışması:

Yazarların beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

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

1. Shander A, Hofmann A, Ozawa S. Activity-based costs of blood transfusions in surgical patients at four hospitals. *Transfusion* 2010;50:753–65.
2. Willner D, Spennati V, Stohl S, Tosti G, Aloisio S, Bilotta F. Spine Surgery and Blood Loss: Systematic Review of Clinical Evidence. *Anesth Analg*. 2016; 123: 1307-15.
3. Kumar R, Lim J, Mekary RA, Rattani A, Dewan MC, Sharif SY, OsorioFonseca E, Park KB. World Traumatic Spinal Injury: Global Epidemiology and Worldwide Volume . *World Neurosurg* 113:e345–e363, 2018.
4. Rohde JM, Dimcheff DE, Blumberg N, Saint S, Langa KM, Kuhn L, Health Care-Associated Infection After Red Bloodcell Transfusion: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2014;311:1317–26.
5. Carson JL, Grossman BJ, Kleinman S, Timmuth AT, Marques MB, Fung MK . Red Bloodcell Transfusion: A Clinical Practice Guideline from the AABB*. *Ann Intern Med* 2012;157:49–58.
6. Berenholtz SM, Pronovost PJ, Mullany D, Garrett E, Ness PM, Dorman T. Predictors of Transfusion for Spinal Surgery in Maryland, 1997 to 2000. *Transfusion* 2002;42:183–9.
7. Nuttall GA, Horlocker TT, Santrach PJ, Oliver WC Jr, Dekutoski MB, Bryant S. Predictors of blood transfusions in spinal instrumentation and fusion surgery. *Spine* 2000;25:596–601.
8. Cabanas JG, Manning JE, Cairns CB. Fluid and blood resuscitation. In: Tintinalli JE, Stapeczynski JS, Ma OJ, Cline DM, Cydulka RK, Meckler GD, editors. *Tintinalli's Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide*. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2011. pp. 172–7.
9. Pull ter Gunne AF, Skolasky RL, Ross H, van Laarhoven CJ, Cohen DB. Influence of perioperative resuscitation status on postoperative spine surgery complications. *Spine J* 2010;10:129–35.
10. Schwarzkopf R, Chung C, Park JJ, Walsh M, Spivak JM, Steiger D. Effects of perioperative blood product use on surgical site infection following thoracic and lumbar spinal surgery. *Spine* 2010;35:340–6.
11. Yetiş M. Torakolumbal Burst Kırıklarında Posterior Enstrümantasyon ve Füzyon Sonuçlarımız İstanbul Eğitim ve Araştırması Hastanesi Tıpta Uzmanlık Tezi İSTANBUL -2009 (Danışman:Doç .Dr. M. Caniklioğlu)
12. Gökçe A, Özturkmen Y, Beyzadeoğlu T, Caniklioğlu M : ‘Posterior instrumentation of thoracolumbar burst fractures. *World Spine Congress* July 29 – August 1, Istanbul 2007
13. Karlsson M, Ternstrom L, Hyllner M. Plasma brinogen level, bleeding, and transfusion after on-pump coronary artery bypass grafting surgery: a prospective observational study. *Transfusion* 2008; 48: 2152–8.
14. Gance LG, Dick AW, Mukamel DB, Fleming FJ, Zollo RA, Wissler R, Salloum R, Meredith UW, Osler TM. Association between intraoperative blood transfusion and mortality and morbidity in patients undergoing noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2011; 114:283–92.
15. Carabini LM, Zeeni C, Moreland NC, Gould RW, Avram MJ, Hemmer LB, Bebawy JF, Sugrue PA, Koski TR, Koht A, Gupta DK. Development and validation of a generalizable model for predicting major transfusion during spine fusion surgery. *J Neurosurg Anesthesiol* 2014;26:205–15.
16. Guay J, Haig M, Lortie L, Guertin MC, Poitras B. Predicting blood loss in surgery for idiopathic scoliosis. *Can J Anaesth* 1994; 41: 775-81.
17. Nuttall GA, Horlocker TT, Santrach PJ, Oliver WC Jr, Dekutoski MB, Bryant S. Predictors of blood transfusions in spinal instrumentation and fusion surgery. *Spine* 2000; 25: 596-601.
18. Meert K, Kannan S, Mooney JF. Predictors of Red Cell Transfusion in Children and Adolescents Undergoing Spinal Fusion Surgery. *Spine* 2002; 27: 2137–42.
19. Thompson ME, Kohring JM, McFann K, McNair B, Hansen JK, Miller NH. Predicting excessive hemorrhage in adolescent idiopathic scoliosis patients undergoing posterior spinal instrumentation and fusion. *Spine J* 2014; 14(8): 1392-8.
20. Modi HN, Suh SW, Hong JY, Song SH, Yang JH. Intraoperative blood loss during different stages of scoliosis surgery: A prospective study. *Scoliosis* 2010; 5: 16.

21. Carson JL, Reynolds RC, Klein HG. Bad bad blood? *Crit Care Med* 2008; 36: 2707–8.
22. Koch CG, Li L, Duncan AI, Mihaljevic T, Cosgrove DM, Loop FD, Starr NJ, Blackstone EH: Morbidity and mortality risk associated with erythrocytes and blood-component transfusion in isolated coronary artery bypass grafting. *Crit Care Med* 2006; 34:1608–16.
23. Kulier A, Levin J, Moser R, Rumpold-Seitlinger G, Tudor IC, Snyder-Ramos SA, Moehnle P, Mangano DT: Impact of preoperative anemia on outcome in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 2007; 116:471–9.
24. Karkouti K, Wijesundera DN, Beattie WS: Risk associated with preoperative anemia in cardiac surgery: A multicenter cohort study. *Circulation* 2008; 117:478–84.

YouTube Videolarının Retina Dekolmanı Hakkındaki İçerik Kalitesinin Değerlendirilmesi

Quality Assessment Of Information On Retinal Detachment On YouTube Videos

ÖZ

Amaç:

Bu çalışmada, retina dekolmanı ile ilgili YouTube videolarının kalitesi, güvenilirliği ve etkinliği değerlendirildi.

Gereç ve Yöntemler:

Retina dekolmanı anahtar kelimesi kullanılarak YouTube'da çevrimiçi bir arama yapıldı ve ilk 100 video çalışmaya dahil edildi. Tüm videolar, beğeni, beğenmeme, yorum, görüntüleme, günlük görüntüleme oranı, yüklenen kaynak (klinikyenler, kamu/özel kurum, veya sağlık kanalı), yüklendiği ülke, video türü (hasta deneyimi, bilimsel, bilgi içerikli) ve içerik (klinik, tedavi veya her ikisi) olarak değerlendirildi, Journal of the American Medical Association (JAMA), DISCERN, küresel kalite (KKS) ve kullanışlılık puanları iki bağımsız oftalmolog tarafından değerlendirildi.

Bulgular:

İlk 100 videonun 88 videosu kriterleri karşıladı. Ortalama DISCERN, JAMA, KKS ve kullanışlılık puanı sırasıyla $44,1 \pm 14$, $1,66 \pm 0,58$, $2,81 \pm 0,93$ ve $2,05 \pm 1,24$ idi. Elli iki (%59,1) video hekimler tarafından, 36 video (%40,9) hekim olmayanlar tarafından yüklenmişti. Korelasyon analizinde tüm puanlama sistemleri birbirleri ile anlamlı ve güçlü pozitif korelasyon gösterdi ($p < 0,001$). DISCERN, KKS, kullanışlılık puanları, görüntüleme oranı, beğeni, beğenmeme ve yorum sayısı da istatistiksel olarak anlamlı bir pozitif korelasyon gösterdi.

Sonuçlar:

Retina dekolmanı ile ilgili YouTube videolarının içeriği genel olarak kaliteli ve eğitici. Sağlık profesyonelleri tarafından yüklenen videoların geliştirilmesi, videoların kalitesini, güvenilirliğini ve bilgilendirici özelliklerini arttıracaktır.

Anahtar Sözcükler:

DISCERN puanı, Küresel Kalite puanı, Journal of the American Medical Association puanı, Retina dekolmanı, YouTube videoları

ABSTRACT**Objective:**

This study evaluated the quality, reliability and effectiveness of YouTube videos addressing retinal detachment.

Material and Methods:

An online search of YouTube was performed using the keyword retinal detachment and the first 100 videos were included in the study. All videos were evaluated in terms of like and dislike numbers, comments, views, daily viewing rates, uploading sources (physicians, public/private institution, or health channel), country of origin, video type (patient experience, scholarly information), and contents (clinic, treatment or both of them), Journal of the American Medical Association (JAMA), DISCERN, global quality (GQS) and usefulness scores by two independent ophthalmologists.

Results:

Eighty eight videos of the top 100 videos met the criteria. The mean DISCERN, JAMA, GQS and usefulness score were 44.81 ± 14 , 1.66 ± 0.58 , 2.81 ± 0.93 and 2.05 ± 1.24 , respectively. 52 (59.1%) videos were uploded by physicians and 36 (40.9%) videos were uploded by non-physicians. In the correlation analysis, all the scoring systems showed a significant and strong positive correlation with each other ($p < 0.001$). DISCERN, GQS, usefulness scores, viewing rate, number of likes, dislikes and comments also showed a statistically significant positive correlation.

Conclusion:

The content of YouTube videos regarding retinal detachment is of generally good quality and is educational. Improvement of videos uploaded by healthcare professionals will increase the reliability, quality and informativeness of the videos.

Key Words:

DISCERN score, Global Quality score, Journal of the American Medical Association score, Retinal detachment, YouTube videos

GİRİŞ

Nörosensöriyal retina tabakasının retina pigment epitelinden ayrılması retina dekolmanı olarak adlandırılmaktadır. Nörosensöriyal retina tabakası ve retina pigment epiteli arasında gerçek bir anatomik bağlantı yoktur ve bağlanma kuvvetleri zayıftır (1). Retinanın normal fonksiyonunu gösterebilmesi için retina pigment epiteli ile nörosensöriyal retina tabakasının temas halinde olması gerekmektedir, dolayısıyla fovea merkezinde meydana gelen bir ayrışma görme kaybı ile sonuçlanmaktadır (2, 3).

Retina dekolmanının yırtıklı, seröz ve traksiyonel olmak üzere üç ayrı tipi bulunmaktadır. Yırtıklı retina dekolmanı en sık görülendir ve retinada bulunan yırtık nedeniyle subretinal boşluğa geçen sıvı, dokuların ayrışmasına neden olmaktadır (2, 3). Seröz retina dekolmanında altta yatan inflamatuvar, enfeksiyöz, infiltratif, neoplastik, vasküler veya dejenaratif

hadiseler sorumludur (4). Traksiyonel retina dekolman ise travmatik veya altta yatan komorbid hastalıklara bağlı oluşan fibröz dokuların yaptığı çekinti nedeniyle meydana gelmektedir (5). Yırtıklı retina dekolmanın tedavisi kriyoterapi, lazer fotokoagülasyon, skleral çökertme, pnömotik retinopeksi ve pars plana vitrektomi yöntemlerinden uygun olan tercih edilirken, seröz ve traksiyonel retina dekolmanlarında öncelikle altta yatan hadiseye yönelik tedavi uygulanması, sonrasında gerekli olgularda cerrahi müdahale yapılması gerekmektedir (6).

Yapılan çalışmalarda retina dekolmanı görülme sıklığı 1/10.000 olduğu, ayrıca 85 yaşına kadar retina dekolmanı geçirme riski %3 olduğu bildirilmiştir (7, 8). Retina dekolmanı göz acillerindedir ve erken dönemde yapılan tedavinin görsel prognoz üzerine etkisi kanıtlanmıştır (9). Birçok hasta ilk olarak aile hekimleri ve acil servislere başvurduğu için retina dekolmanı tanısı oftalmolog olmayan klinisyenleri de, özellikle medikolegal açıdan, ilgilendirmektedir.

Bilgi edinme ve araştırma amacıyla sosyal medyanın kullanım sıklığı giderek artmaktadır. Global retina dekolmanı insidansı dikkate alındığında, klinik bilgi alma amaçlı sosyal medyayı kullanan geniş bir popülasyon ortaya çıkmaktadır. YouTube ikinci en sık kullanılan, ücretsiz video erişimi sağlayan bir web sitesidir (10). Hastalar, hasta yakınları, klinisyenler tarafından bilgi edinme amacıyla kullanım sıklığı gün geçtikçe artmaktadır. YouTube herkes tarafından kolaylıkla video yüklenebilen ve erişim sağlanabilen bir platformdur. YouTube kullanıcıları video yüklenmeden önce videoların güvenilirliğini ve doğruluğunu gösteren herhangi bir değerlendirmeye tabi tutulmamaktadırlar. Dolayısıyla videoların içeriklerinin araştırılması önem kazanmaktadır (11).

YouTube'da tıbbi hastalıklar ve/veya tedavi seçenekleri ile alakalı bilgi veren çok sayıda video bulunmaktadır. Biz de bu çalışmamızda retina dekolmanı ile alakalı videoların kalitesi, güvenilirliği, etkinliği ve popüleritesini değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada kamuya açık veriler kullanıldığı için gözlemsel niteliktedir ve etik kurul onayından muaf tutulmuştur. Retrospektif ve kesitsel olan bu çalışma, 25 Ekim 2021 tarihinde YouTube (<http://www.youtube.com>) arama çubuğuna 'retinal detachment' ifadesi yazılarak gerçekleştirildi. Videolar kullanıcı girişi yapılmadan arama geçmişi temizlenerek gerçekleştirildi. Standart arama tercihi 'alakaya göre' olarak seçildi. İlk beş sayfadan sonra video erişim oranları önemli miktarda azaldığı için ilk beş sayfadaki toplam 100 videoyu değerlendirmeye aldık (12).

Tüm değerlendirmeler ve puanlamalar çift kör olarak iki oftalmolog (A.Ç.Y. ve E.H.A.) tarafından kaydedildi. Retina dekolmanı ile alakalı İngilizce videolar çalışmaya dahil edildi. İngilizce dışındaki dillerde olan videolar, sesi olmayan videolar, tekrarlayan videolar, reklamlar ve beğen, beğeni

veya yorum bilgisi olmayan videolar çalışma dışı bırakıldı. Videoların görüntüleme, beğeni, beğenmeme ve yorum sayıları, yüklenme tarihinden itibaren geçen zaman (25 Ekim 2021'e kadar), süresi, günlük görüntüleme oranı (gün başına düşen izlenme sayısı), yüklendiği ülke, yükleyen kaynak (hasta, özel veya devlet üniversitesi, klinisyen, sağlık kanalı), video türü (hasta deneyimi, bilimsel içerikli, bilgi içerikli), ve içerik (klinik bilgi, tedavi veya her ikisi) değerlendirildi. Ayrıca izleyici etkileşimi değeri (beğeni sayısı-beğenmeme sayısı) / toplam görüntüleme sayısı x 100 formülü kullanılarak hesaplandı. Tüm videolar kullanışlılık puanları, küresel kalite puanları (KKS), DISCERN ve Journal of the American Medical Association (JAMA) puanları da kaydedildi (13,14).

DISCERN puanlama sistemi üç bölümden oluşmaktadır, her bölüm kendi içinde 1'den 5'e kadar puanlanan 5 soru içermektedir. Puanlama 16-75 arasında ve 5 kategoride sınıflanmaktadır: Mükemmel (63-75 puan), iyi (51-62 puan), orta (39-50 puan), zayıf (27-38 puan), ve çok zayıf (16-26 puan) (13).

JAMA puanlama sistemi 0-1 olarak puanlanan dört kriterin değerlendirildiği (yazarlar, referans ve kaynaklar, finansal destek ve güncellik), 4 puanın en yüksek kaliteyi gösterdiği internetteki sağlık kaynaklarının güvenilirliğini ölçmek için kullanılan bir puanlama sistemidir (14). KKS ise 0-1 olarak puanlanan toplam 5 sorudan oluşan ve 5'in mükemmel kaliteyi gösterdiği videoların eğiticiliği, bilgi akışı, kullanım kolaylığı ve kalitesini değerlendirmek için kullanılmaktadır (14). Benzer şekilde kullanışlılık puanında da tanımı, endikasyonu, ilgili prosedür, komplikasyon ve prognoz-sağkalım değerlendirilmekte ve 0-1 olarak puanlanmaktadır. 4-5 puan alan videolar hastalık hakkında en iyi ve doğru bilgiyi verdiğini göstermektedir (14).

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz, IBM SPSS, versiyon 24.0 (SPSS Inc., IL-USA) yazılımı kullanılarak yapıldı. Örneklemi tanımlamak için tanımlayıcı istatistikler ortalama \pm standart sapma, nitel veriler frekans ve yüzde olarak ifade edildi. Normallik, Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak test edildi; normal dağılım gösteren verilere bağımsız örneklem t testi, normal dağılım göstermeyen verilere Mann-Whitney U testi uygulandı. Değişkenler arasındaki ilişkileri incelemek için Spearman korelasyon katsayısı testi kullanıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirildi ve 0,05'ten küçük tüm p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Tüm sayısal veriler için iki bağımsız yorumcunun değerlendirmelerinin ortalaması alındı ve aralarındaki uyumu değerlendirmek için kappa katsayısı kullanıldı.

BULGULAR

İlk 100 videodan 88 video çalışmaya dahil edildi. İngilizce dışında başka dilde olan ve tekrarlanan toplam 12 video çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dahil edilen 88 video için tanımlayıcı veriler Tablo I de özetlenmiştir.

Tablo I. Videoların tanımlayıcı verileri

	Ortalama \pm SD	Aralık
Görüntüleme (n)	32,050 \pm 58,983	304.22-277.371
Görüntüleme oranı (günlük)	26 \pm 39,34	0,09-166
Video yaşı (gün)	39,85 \pm 30,38	2-116
Beğeni (n)	335,27 \pm 569,88	5-2,400
Beğenmeme (n)	12,06 \pm 22,2	0-91
Yorum (n)	83,61 \pm 191,33	0-756
Süresi (dakika)	15,53 \pm 21,89	1,08-91
İzleyici etkileşim değeri	10,05 \pm 49,9	0,26-287,95
DISCERN puanı	44,81 \pm 14	16-78
JAMA puanı	1,66 \pm 0,58	1-4
Küresel Kalite puanı	2,81 \pm 0,93	1-5
Kullanışlılık puanı	2,05 \pm 1,24	0-5

SD, Standart deviasyon; JAMA, Journal of the American Medical Association.

Değerlendirmeye aldığımız 88 videonun yüklendiği ülkeler; 48 (%54,5) video Amerika Birleşik Devleti, 16 (%18,2) video Hindistan, 6 (%6,8) video Brezilya, 7 (%8) video İngiltere, 3 (%3,4) video Almanya, 8 (%9,1) video diğer ülkelere (Avustralya, İsviçre, Portekiz, Birleşik Arap Emirlikleri, Mısır). Yükleyen kaynaklara baktığımız zaman 36 (%40,9) video sağlık kanalı, 33 (%37,5) video klinisyen ve 19 (%21,6) video özel veya devlet üniversitesi tarafından yüklenmişti. Hastalar tarafından yüklenen herhangi bir video bulunmamaktaydı. Videoların 43 (%48,9) bilgi içerikli, 40 (%45,5) bilimsel içerikli ve 5 (%5,7) hasta deneyimini içermekteydi. Retina dekolmanı tiplerine göre baktığımız zaman 79 (%89,9) videoda yırtıklı retina dekolmanı, 1 (%1,1) videoda traksiyonel retina dekolmanı ve 8 (%9,1) videoda tüm retina dekolmanı tiplerinden bahsetmişti. Sadece eksudatif retina dekolmanı hakkında bilgi veren video bulunmamaktaydı. Ayrıca 26 (%29,5) videoda klinik bilgi, 28 (%31,8) videoda tedavi seçenekleri ve 34 (%38,6) videoda her ikisinden de bahsedildiğini gördük; video içeriklerine göre verilerin analizi Tablo II'de özetlendi. Sadece tedaviden bahseden videolar diğer gruplarla kıyaslandığında görüntüleme sayısı istatistiksel olarak anlamlı düşük bulduk ($p = 0,007$). Hem klinik hem de tedaviden bahseden videolarda ise DISCERN, KKS ve kullanışlılık puanlarının istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğunu gördük ($p < 0,001$).

Tablo II: Videoların içeriklerine göre analizi.

	Klinik (n=26)	Tedavi (n=28)	Her ikisi (n=34)	p
Görüntüleme (n)	43,786 \pm 141,468	7,916 \pm 11,869	46,926 \pm 68,296	0,022
Görüntüleme oranı (günlük)	140,89 \pm 677,46	14,57 \pm 19,38	29,57 \pm 40,27	0,121
Video yaşı (gün)	54,19 \pm 38,57	27,68 \pm 26,03	50,47 \pm 35,78	0,007
Beğeni (n)	332,27 \pm 1,243,04	93,21 \pm 181,14	365,18 \pm 574,49	0,183
Beğenmeme (n)	11 \pm 29,20	5,64 \pm 16,21	13,44 \pm 19,84	0,047
Yorum (n)	52,5 \pm 174,04	30,36 \pm 97,99	74,65 \pm 177,56	0,198
İzleyici etkileşim değeri	0,98 \pm 0,93	11,63 \pm 54,17	1,22 \pm 1,07	0,273
DISCERN puanı	36,12 \pm 5,67	40,14 \pm 12,32	55,29 \pm 13,3	<0,001
JAMA puanı	1,62 \pm 0,5	1,57 \pm 0,57	1,76 \pm 0,65	0,487
Küresel Kalite puanı	2,39 \pm 0,83	2,42 \pm 0,58	3,44 \pm 0,89	<0,001
Kullanışlılık puanı	1,15 \pm 0,54	1,46 \pm 0,84	3,21 \pm 0,98	<0,001

JAMA, Journal of the American Medical Association.

Videoları yorumlayanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir uyum mevcuttu ve yorumcular arasındaki uyum gücü %91,1 (kappa skoru: 0,911) olarak bulundu. Videoları yükleyen kaynaklar klinisyen ve klinisyen olmayan olarak iki ayrı grupta değerlendirildi ve veriler Tablo III’de özetlendi.

Tablo III: Videoların yükleyen kaynağa göre analizi.

	Klinisyen (n=52)	Klinisyen olmayan (n=36)	p
Görüntüleme (n)	25.666 ± 50.360	45.026 ± 125.110	0,973
Görüntüleme oranı (günlük)	18,74 ± 32,99	113,94 ± 574,41	0,476
Video yaşı (gün)	49,27 ± 37,61	37,17 ± 31,20	0,17
Beğeni (n)	239,35 ± 475,12	311,64 ± 1,069,93	0,605
Beğenmeme (n)	9,35 ± 18,79	11,53 ± 26,32	0,565
Yorum (n)	58,81 ± 156,7	47,08 ± 154,16	0,455
İzleyici etkileşim değeri	6,71 ± 39,78	1,22 ± 1,13	0,98
DISCERN puanı	46,63 ± 14,99	42,17 ± 12,15	0,132
JAMA puanı	1,87 ± 0,56	1,36 ± 0,49	<0,001
Küresel Kalite puanı	3 ± 0,97	2,53 ± 0,81	0,026
Kullanışlılık puanı	2,19 ± 1,28	1,83 ± 1,16	0,162

JAMA, Journal of the American Medical Association,

Klinisyenler tarafından yüklenen videoların puanlamaları klinisyen olmayanlarla kıyaslandığında daha yüksekti, JAMA ve KKS de bu yüksekliğin istatistiksel olarak anlamlı olduğunu gördük ($p < 0,001$, $p = 0,026$, sırasıyla). Diğer parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi. Verilerin korelasyon analizi Tablo IV’te gösterildi. Puanlama sistemleri arasında birbiriyle istatistiksel olarak anlamlı güçlü pozitif korelasyon saptandı ($p < 0,001$). DISCERN, KKS, kullanışlılık puanları da benzer şekilde beğeni, beğenmeme, yorum sayıları ve günlük görüntüleme oranı ile istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon gösterdi. Video uzunluğu da tüm puanlama sistemleri ve beğeni sayısı ile istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon gösterdi.

Tablo IV: Puanlama sistemleri ve video parametreleri ile arasındaki korelasyon analizi.

	Beğeni	Beğenmeme	Yorum	DISCERN puanı	JAMA puanı	Küresel Kalite puanı	Kullanışlılık puanı
Görüntüleme oranı	$r = 0,807$ $p < 0,001$	$r = 0,693$ $p < 0,001$	$r = 0,666$ $p < 0,001$	$r = 0,331$ $p = 0,02$	$r = -0,015$ $p = 0,89$	$r = 0,360$ $p = 0,001$	$r = 0,335$ $p = 0,001$
İzleyici etkileşim değeri	$r = 0,181$ $p = 0,092$	$r = -0,13$ $p = 0,226$	$r = 0,073$ $p = 0,497$	$r = 0,173$ $p = 0,107$	$r = 0,084$ $p = 0,438$	$r = 0,172$ $p = 0,108$	$r = 0,107$ $p = 0,323$
Süresi	$r = 0,337$ $p < 0,001$	$r = 0,17$ $p = 0,113$	$r = 0,202$ $p = 0,059$	$r = 0,477$ $p < 0,001$	$r = 0,267$ $p = 0,012$	$r = 0,397$ $p < 0,001$	$r = 0,415$ $p < 0,001$
DISCERN puanı	$r = 0,339$ $p = 0,001$	$r = 0,298$ $p = 0,005$	$r = 0,270$ $p = 0,001$	-	$r = 0,448$ $p < 0,001$	$r = 0,899$ $p < 0,001$	$r = 0,832$ $p < 0,001$
JAMA puanı	$r = 0,080$ $p = 0,461$	$r = 0,111$ $p = 0,302$	$r = -0,082$ $p = 0,450$	-	-	$r = 0,473$ $p < 0,001$	$r = 0,327$ $p = 0,002$
Küresel Kalite puanı	$r = 0,387$ $p < 0,001$	$r = 0,369$ $p < 0,001$	$r = -0,314$ $p = 0,003$	-	-	-	$r = 0,807$ $p < 0,001$
Küresel Kalite puanı	$r = 0,268$ $p = 0,012$	$r = 0,256$ $p = 0,016$	$r = 0,227$ $p = 0,033$	-	-	-	-

JAMA, Journal of the American Medical Association,

TARTIŞMA

Geçmişte, hastaların bilgi alabilecekleri tek kaynak çoğunlukla sağlık profesyonelleriydi. Günümüzde küresel olarak internet kullanımı giderek yaygınlaşmakta; bunun sonucunda sağlık alanındaki bilgilere erişmek için video paylaşım sitelerinin ve sosyal medya platformlarının kullanımı giderek artmaktadır (10, 15, 16). Çevrimiçi bilgi kaynaklarının kullanılması yaygınlaştıkça, içeriklerinin kalitesinin değerlendirilmesinin önemi artmaktadır. YouTube kendini sürekli güncelleyen, kolay erişim sağlayan, kullanıcı sayısı sürekli artan bir ücretsiz video paylaşım platformudur. Bilgi edinme amaçlı YouTube kullanımının artması, videoların kalite ve içeriklerinin değerlendirmesi ihtiyacını doğurmuştur. Literatürde son yıllarda YouTube video içeriklerinin değerlendirildiği birçok çalışma bulunmaktadır.

Daha önce yapılmış çalışmalarda yaş aralığı, etnik köken ve coğrafik duruma bağlı olarak değişimle birlikte retina dekolmanı görülme sıklığı %10,5 (%6,3 - %17,9) olduğu bildirilmiştir. Özellikle yırtıklı retina dekolmanı önemli göz acillerinden biridir. Yırtıklı retina dekolmanında tanı ile tedavi arasında geçen sürenin görsel prognoz üzerine etkisi büyüktür (9). Hastaların büyük bir kısmı birinci basamak sağlık hizmetlerine; aile hekimlerine ve acil servislere başvurmaktadırlar. Dolayısıyla retina dekolmanı sadece oftalmologları değil, birinci basamakta çalışan tüm sağlık çalışanlarının da çalışma alanına girmektedir. Bilgi edinme amaçlı Youtube’u hastaların yanı sıra sağlık çalışanları da kullanmaktadır. Dolayısıyla bu videoların içerikleri ve kalitelerinin önemi artmaktadır. Çalışmamızda videoları yükleyen kaynaklara baktığımız zaman %59,1 oranda klinisyenler tarafından yüklendiğini görmekteyiz, önceki yapılan çalışmalarda da belirtildiği üzere klinisyenler tarafından yüklenen videoların sayısı arttıkça içeriklerin güvenilirliği ve kalitesi artmaktadır (14, 17).

Video içeriklerinin kalitesini ve güvenilirliğini ölçmek için literatürde birçok farklı puanlama sistemi tanımlanmıştır (18, 19). Çalışmamızda DISCERN, JAMA, KKS ve kullanışlılık puanlama sistemlerini kullandık ve ortalama değerleri sırasıyla $44,81 \pm 14$, $1,66 \pm 0,58$, $2,81 \pm 0,93$ ve $2,05 \pm 1,24$ olduğunu gördük. Bu puan değerleri retina dekolmanı videolarının göreceli kaliteli olduğunu göstermektedir. Daha önceki yapılan çalışmalarda da oranlar benzer bulunmuştur (14, 17, 20). Ayrıca verileri videoları yükleyen kaynaklara göre klinisyen ve klinisyen olmayan olarak sınıflandırılarak incelendiğimizde klinisyenler tarafından yüklenen videoların DISCERN, JAMA, KKS ve kullanışlılık puanlarının yüksek olduğunu JAMA ve KKS puanlarındaki bu yüksekliğin istatistiksel bir fark yarattığını da görmekteyiz. Bu yükseklik daha önceki yapılan çalışmalarla da desteklenmektedir (21, 22). İzleyicilerin daha kaliteli ve doğru bilgilere ulaşması için sağlık profesyonellerinin video paylaşım platformlarına video yüklemesi konusunda motive ve teşvik edilmeleri önem arz etmektedir.

Çalışmamızda 26 (%29,5) videoda klinik bilgi, 28 (%31,8) videoda tedavi seçenekleri ve 34 (%38,6) videoda her ikisinden de bahsedildiğini gördük. Sadece tedaviden bahseden videoların görüntüleme sayısı klinik ve her ikisinden bahsed-

en videolara kıyasla çok daha düşüktü. Bu da bize izleyicilerin videoları daha çok klinik hakkında bilgi alma amaçlı izlediklerini düşündürdü. Ayrıca sadece klinik hakkında bilgi veren videoların DISCERN, KKS ve kullanılabilirlik puanları istatistiksel olarak anlamlı düşüktü. Tedaviden bahseden videolar, klinikten bahseden videolara kıyasla daha çok izlenmesine rağmen; içerik kalitesini gösteren puanların daha düşük olduğunu gördük.

Videoların görüntüleme sayıları popülaritesini, günlük görüntüleme oranları ise güncelliğini göstermektedir (23). Bizim çalışmamızda klinisyen olmayanlar tarafından yüklenen videoların görüntüleme, beğeni sayıları ve günlük görüntüleme oranları göreceli yüksek bulundu. Fakat bu parametreler videoları yükleyen kaynaklar tarafından kolaylıkla manipüle edilebilmektedir. Literatürde bu veriler arasında yapılacak olan korelasyon analizinin daha objektif veriler sunabileceği gösterilmiştir (17). Korelasyon analizi incelendiğinde günlük görüntüleme oranları ile beğeni, beğenmeme, yorum sayıları arasında güçlü bir pozitif korelasyon olduğunu gördük.

Bu çalışmanın bazı sınırlamaları mevcuttur. Çalışmada sadece İngilizce videolar değerlendirilmiştir, diğer dillerdeki video sayıları az olmasına rağmen tüm videoların değerlendirilmesi sonuçların daha objektif olmasını sağlayabilir. Youtube interaktif bir video paylaşım platformudur, dolayısıyla yüklenen videoların yeniden düzenlenmesi, silinmesi veya yeni videoların yüklenmesi ile sonuçlar değişebilir. Ayrıca arama anahtar kelimesinin yazılımı ve yazıldığı coğrafik bölgeye, arama yapan kişinin eski arama geçmişi de çıkan videoların sıralamasını etkilemektedir. Tüm bu sınırlamalara rağmen videoların iki farklı oftalmolog tarafından incelenmesi ve aralarındaki istatistiksel olarak anlamlı güçlü bir korelasyon bulunması verileri değerli kılmaktadır. Ayrıca videoları klinik ve cerrahi bilgi içeriğine göre ayrı ayrı değerlendirilmesi bu çalışmanın farklılığıdır.

SONUÇ

Sonuç olarak, YouTube insanların bilgi almak amaçlı yaygın olarak kullandığı önemli bir platformdur. Retina dekolmanıyla alakalı klinik bilgi içeren videoların tedavi seçeneklerini anlatan videolarla karşılaştırıldığı zaman daha popüler olduğunu gördük, ama videoların kaliteleri ve güvenilirlikleri bu popülerlikle korele değildi. Klinisyenler tarafından yüklenen videoların içerikleri ve kaliteleri daha yüksekti. Yanıltıcı bilgilere karşı güvenilir videoların izlenmesi çok önemlidir. Dolayısıyla klinisyenlerin hastalıkların klinik bilgilerini de içeren videoları yüklemeleri konusunda teşvik etmek gerekmektedir. Benzer şekilde izleyicilerin de sağlık profesyonelleri tarafından yüklenen videoları izlemeleri konusunda yönlendirilmeleri gerekmektedir.

Finansman veya Mali Destek:

Herhangi bir finansman veya mali destek kullanılmamıştır.

Çıkar Çatışması:

Herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemektedir.

Yazarların Katkısı:

Çalışmanın konsepti ve dizaynı: A.Ç.Y. Verilerin toplanması ve işlenmesi: E.H.A. Verilerin analizi ve yorumlanması: A.Ç.Y. Literatür araştırması: E.H.A. Makalenin yazımı: A.Ç.Y. Kritik gözden geçirme: A.Ç.Y. Yayınlanacak versiyonun nihai onayı: A.Ç.Y. ; E.H.A. Kaynaklar ve Fon sağlama: E.H.A. ; Malzemeler: E.H.A.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Bu çalışmada kamuya açık veriler kullanıldığı için gözlemsel niteliktedir ve etik kurul onayından muaf tutulmuştur.

1. Steinberg RH, Wood I. Pigment epithelial cell ensheathment of cone outer segments in the retina of the domestic cat. *Proc R Soc Lond B Biol Sci.* 1974;187:461-78.
2. Yanoff M, Duker JJ. *Ophthalmology.* 2nd ed. St Louis, MO: Mosby, 2004:982-9.
3. Kanski JK. *Clinical ophthalmology.* Edinburgh, UK: Butterworth-Heinemann, 2003:349-88.
4. Amer R, Nalcı H, Yalçındağ N. Exudative retinal detachment. *Surv Ophthalmol.* 2017;62:723-69.
5. Yanoff M, Duker JJ. *Ophthalmology.* 2nd ed. St Louis, MO: Mosby, 2004:990.
6. Ghazi NG, Green WR. Pathology and pathogenesis of retinal detachment. *Eye (Lond).* 2002;16:411-21.
7. Go SL, Hoyng CB, Klaver CC. Genetic risk of rhegmatogenous retinal detachment: a familial aggregation study. *Arch Ophthalmol* 2005;123:1237-41.
8. Polkinghorne PJ, Craig JP. Northern New Zealand rhegmatogenous retinal detachment study: epidemiology and risk factors. *Clin Experiment Ophthalmol* 2004;32:159-63.
9. Abouzeid H, Wolfensberger TJ. Macular recovery after retinal detachment. *Acta Ophthalmol Scand* 2006;84:597-605.
10. Erdem MN, Karaca S. Evaluating the Accuracy and Quality of the Information in Kyphosis Videos Shared on YouTube. *Spine (Phila Pa 1976).* 2018;43:E1334-E1339.
11. Singh SK, Liu S, Capasso R, Kern RC, Gouveia CJ. YouTube as a source of information for obstructive sleep apnea. *Am J Otolaryngol.* 2018;39:378-82.
12. Morahan-Martin JM. How internet users find, evaluate, and use online health information: a cross-cultural review. *Cyberpsychol Behav.* 2004;7:497-10.
13. Allam A, Schulz PJ, Krauthammer M. Toward automated assessment of health Web page quality using the DISCERN instrument. *J Am Med Inform Assoc.* 2017;24:481-7.
14. Kalayci M, Cetinkaya E, Suren E, Yigit K, Erol MK. Are YouTube Videos Useful in Informing Patients about Keratoplasty? *Semin Ophthalmol.* 2021;22:1-6.
15. Gokcen HB, Gumussuyu G. A quality analysis of disc herniation videos on YouTube. *World Neurosurg.* 2019;124:e799-e804.
16. Ranade AS, Belthur MV, Oka GA, Malone JD. YouTube as an information source for clubfoot: a quality analysis of video content. *J Pediatr Orthop B.* 2020;29:375-8.
17. Altunel O, Sirakaya E. Evaluation of YouTube videos as sources of information about multifocal intraocular lens. *Semin Ophthalmol.* 2021;18:1-5.
18. Lim Fat MJ, Doja A, Barrowman N, et al. YouTube videos as a teaching tool and patient resource for infantile spasms. *J Child Neurol.* 2011;26:804-9.
19. Sood A, Sarangi S, Pandey A, et al. YouTube as a source of information on kidney stone disease. *Urology.* 2011;77:558-62.
20. Mangan MS, Cakir A, Yurttaser Ocak S, Tekcan H, Balci S, Ozcelik Kose A. Analysis of the quality, reliability, and popularity of information on strabismus on YouTube. *Strabismus.* 2020;28:175-80.
21. Bora K, Das D, Barman B, Borah P. Are internet videos useful sources of information during global public health emergencies? A case study of YouTube videos during the 2015-16 Zika virus pandemic. *Pathog Glob Health.* 2018;112:320-8.
22. Kocuyigit BF, Akaltun MS, Sahin AR. YouTube as a source of information on COVID-19 and rheumatic disease link. *Clin Rheumatol.* 2020;39:2049-54.
23. Gabarron E, Fernandez-Luque L, Armayones M, Lau AY. Identifying Measures Used for Assessing Quality of YouTube Videos with Patient Health Information: A Review of Current Literature. *Interact J Med Res.* 2013;2(1):e6.

ORIGINAL ARTICLE

Özgün Araştırma

Yazışma Adresi
Correspondence Address

Faruk KARANDERE
Bakirkoy Dr. Sadi Konuk Education
and Training Hospital, Department
of Internal Medicine,
İstanbul, Turkey
farukkarandere@gmail.com

Geliş Tarihi : Mayıs 17, 2021
Received

Kabul Tarihi : Tem. 01, 2021
Accepted

E Yayın Tarihi : Eylül 01, 2022
Online published

Bu makalede yapılacak atf
Karandere F, Koçoğlu H,
Korkusuz R, Erişmiş B,
Hursitoğlu M, Kart Yaşar K.
*Association Of ABO And Rh Blood
Groups And COVID-19 Susceptibility
And Disease Severity In Turkish
Population – A Retrospective
Case-Control Study*
Akd Med J 2022; 8(3): 257 - 262

Faruk KARANDERE
Bakirkoy Dr. Sadi Konuk Education
and Training Hospital, Department
of Internal Medicine,
İstanbul, Turkey

ORCID ID: 0000-0002-7423-0170

Hakan KOÇOĞLU
Bakirkoy Dr. Sadi Konuk Education
and Training Hospital, Department
of Internal Medicine,
İstanbul, Turkey

ORCID ID: 0000-0002-9208-2693

Ramazan KORKUSUZ
Bakirkoy Dr. Sadi Konuk Education
and Training Hospital, Department
of Infectious Diseases and Clinical
Microbiology, İstanbul, Turkey

ORCID ID: 0000-0002-9988-9596

Association Of ABO And Rh Blood Groups And COVID-19 Susceptibility And Disease Severity In Turkish Population – A Retrospective Case-Control Study

Türk Popülasyonunda ABO ve Rh Kan Grupları ve COVID-19 Duyarlılığı ve Hastalık Şiddeti İlişkisi - Retrospektif Bir Vaka Kontrol Çalışması

ABSTRACT

Objective:

To determine whether there is a difference in the frequency of blood groups between the general population and COVID –19 patients and whether there is a relationship between blood groups and mortality and severity of computed tomography(CT) involvement at admission in COVID –19 patients.

Materials and Methods:

1546 COVID –19 patients were evaluated. Clinical data including age, sex, comorbidities, complaints at the time of admission, and outcome of the patients were obtained from medical records. In order to determine the normal distribution of the blood groups in the general population, a previous study conducted on Turkish population which consisted of 3,022,883 healthy blood donors of Turkish Red Crescent was identified as a control group.

Results:

There was no significant difference in gender, CT results, duration of hospitalization, and mortality rates between the blood groups ($p > 0.05$ for all). When we compared the frequency of blood groups between the population and the patients, a statistically significant difference was found in regard to the A Rh + blood group rates ($p = 0.026$). Also in our study, the rate of A Rh + was found to be higher in hospitalized COVID –19 patients than the population. Also, the frequency of A Rh+ blood group was higher in patients with severe chest CT involvement compared to the normal population ($p = 0.007$).

Conclusion:

No significant difference was found between the blood groups and gender, severity of CT findings, duration of hospitalization, and mortality rates. But the rate of A Rh + was detected to be significantly higher in hospitalized COVID –19 patients than the population. Also, patients who had severe chest CT findings had higher frequency of A Rh+ blood group when compared to the normal population.

Betül ERİŞİMİŞ
Bakirkoy Dr. Sadi Konuk Education
and Training Hospital, Department
of Internal Medicine,
İstanbul, Turkey

ORCID ID: 0000-0003-2970-2076

Mehmet HURŞİTOĞLU
Bakirkoy Dr. Sadi Konuk Education
and Training Hospital, Department
of Internal Medicine,
İstanbul, Turkey

ORCID ID: 0000-0002-9062-118X

Kadriye KART YAŞAR
Bakirkoy Dr. Sadi Konuk Education
and Training Hospital, Department
of Infectious Diseases and Clinical
Microbiology, İstanbul, Turkey

ORCID ID: 0000-0003-2963-4894

Key Words:

ABO blood groups, Rh groups, COVID-19, Mortality, SARS-CoV-2

ÖZ**Amaç:**

COVID-19 hastalarında genel popülasyon ile COVID-19 hastaları arasında kan gruplarının sıklığında bir fark olup olmadığını ve kan grupları ile mortalite ve göğüs bilgisayarlı tomografi (BT) tutulumunun şiddeti arasında bir ilişki olup olmadığını belirlemek.

Gereç ve Yöntem:

1546 COVID-19 hasta değerlendirildi. Hastaların yaş, cinsiyet, ek hastalıklar, başvuru sırasındaki şikayetleri ve sonuçları gibi klinik veriler tıbbi kayıtlardan elde edildi. Genel popülasyondaki kan gruplarının normal dağılımını belirlemek amacıyla Türk popülasyonu üzerinde yapılan ve Türk Kızılayı'nın 3.022.883 sağlıklı kan donöründen oluşan önceki bir çalışma kontrol grubu olarak belirlenmiştir.

Bulgular:

Kan grupları arasında cinsiyet, BT sonuçları, hastanede kalış süresi ve ölüm oranları açısından anlamlı fark yoktu (tümü için $p>0,05$). Popülasyondaki kan gruplarının sıklığı ve hastalar karşılaştırıldığında, A Rh + kan grubu oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p=0,026$). Çalışmamızda hastanede yatan COVID-19 hastalarında A Rh + oranı popülasyona göre daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca, ciddi göğüs BT tutulumu olan hastalarda A Rh + kan grubu sıklığı normal popülasyona göre daha yüksekti ($p=0,007$).

Sonuç:

Kan grupları ile cinsiyet, BT bulgularının şiddeti, hastanede kalış süresi ve ölüm oranları arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Ancak hastanede yatan COVID-19 hastalarında A Rh + oranının popülasyona göre önemli ölçüde daha yüksek olduğu tespit edildi. Ayrıca, ciddi göğüs BT bulguları olan hastalarda, normal popülasyona göre daha yüksek sıklıkta A Rh + kan grubu vardı.

Anahtar Sözcükler:

ABO kan grupları, Rh grupları, COVID-19, Mortalite, SARS-CoV2

INTRODUCTION

The spread of outbreak of novel coronavirus disease 2019 (coronavirus disease 2019 [COVID –19]) became an international public health emergency and World Health Organization (WHO) declared it as a pandemic on 11 March 2020. As of December 1, 2020, 62,363,527 confirmed cases of COVID –19 have been reported to the WHO, including 1,456,687 deaths (1). Several risk factors for morbidity and mortality for COVID –19 infection are determined till now, including older age, male sex, smoking and a number of chronic conditions such as diabetes mellitus, cardiovascular disease and laboratory findings (2).

ABO blood group system is found to be related to some viral infections, such as norovirus, HBV, HIV, SARS –COV-1, and MERS – COV (3-6). There are some conflicting studies suggesting that there may be a relationship between blood groups and disease severity and mortality in COVID –19 patients (7-9). While almost all of the previous studies examined the relationship between blood group and mortality and morbidity, there is no study that compares the blood groups of COVID –19 patients with the blood group rates in a large population as a control group. In this study, we aimed to determine whether there is a difference in the frequency of blood groups between the general population and COVID –19 patients and whether there is a relationship between blood groups and mortality and severity of chest CT involvement at admission in COVID –19 patients.

MATERIAL and METHODS**Study Design and Patients**

This study is a retrospective cross-sectional study and consisted of 1546 RT –PCR positive COVID –19 patients who were hospitalized at Bakirkoy Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital in Istanbul, Turkey.

Patients were tested for SARS –CoV –2 based on epidemiological and clinical criteria as outlined in the National Guideline for the Diagnosis and Treatment Protocol for SARS CoV –2 Infection that was published and updated by Turkish Ministry of Health. Nasopharyngeal and oropharyngeal specimens were collected once from patients and specimens were tested for SARS –CoV –2 using real-time RT –PCR at our hospital. Informed consent was obtained from each subject prior to the study. The Medical Research Ethics Committee of the Bakirkoy Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital approved the study. We are committed to protecting patient privacy and complying with the Helsinki Declaration. (Ethical approval date:10/08/2020, Approval number: 2020-16-08). Necessary permissions were obtained from the hospital administration for the study. The medical records of 3198 patients were retrospectively analyzed. Patients who were under the age of 18, patients with unknown blood type, patients whose blood group analysis have not been done at our hospital, and patients with unknown survival status were excluded from the study. A total of 1652 patients were excluded and 1546 patients were evaluable for the final statistical analysis. Clinical data including age, sex, comorbidities, complaints at the time of admission, and outcome of the patients were obtained from medical records.

In order to determine the normal distribution of the blood groups in the general population, a previous study conducted on Turkish population which consisted of 3,022,883 healthy blood donors of Turkish Red Crescent was identified as a control group (10).

Microlate (Neo-Immucor ®) grouping method is used for ABO and Rh (D) blood groups in our hospital.

Statistical Analysis

NCSS 2007 (Number Cruncher Statistical System, Kaysville, Utah, USA) program was used for statistical analysis. Descriptive statistical methods (mean, standard deviation,

median, frequency, ratio, minimum, maximum) were used when evaluating the study data. Frequency and percentage values of categorical variables, arithmetic mean and standard deviation values of quantitative variables are presented. The conformity of quantitative data to normal distribution was examined by Shapiro-Wilk test and graphical evaluations. Kruskal Wallis test was used for comparisons of 3 or more groups that did not show normal distribution. Pearson Chi-Square test and Fisher Exact test were used for comparison of qualitative data. Type I error rate was taken as 0.05 in the study.

RESULTS

Our study was conducted on a total of 1546 cases, 46.8% (n = 723) of whom were women and 53.2% (n = 823) were men. The ages of the cases ranged from 18 to 102, with a mean of 58.19 ± 17.11 years.

Of the subjects included in the study, 19.5% (n = 301) had diabetes mellitus, 20.4% (n = 315) had hypertension, 6.6% (n = 102) had chronic obstructive pulmonary disease (COPD), 15.7% (n = 243) had coronary artery disease (CAD), 7.6% (n = 118) had cancer, 6.4% (n = 99) had chronic kidney disease, 4.3% (n = 66) had cerebrovascular disease, 1.0% (n = 15) had chronic liver disease, 1.6% (n = 24) had rheumatological disease, and 3.0% (n = 46) had other diseases.

When we examine the blood groups of the patients; 39.8% (n = 616) were A Rh+, 5.0% (n = 77) were A Rh-, 13.6% (n = 211) were B Rh+, 1.5% (n = 23) were B Rh-, 6.9% (n = 107) were AB Rh+, 0.7% (n = 10) were AB Rh-, 28.5% (n = 440) were O Rh+, 4.0% (n = 62) were O Rh-. Demographic data of the patients was shown in table I.

Table I: Distribution of Descriptive Features of the Patients.

Age (year)	Min-Max (Median)	18-102 (58)	
	Mean ± SD	58.19 ± 17.11	
Sex	Female	723	46.8
	Male	823	53.2
Comorbid disease	Diabetes Mellitus	301	19.5
	Hypertension	315	20.4
	COPD	102	6.6
	CAD	243	15.7
	Cancer	118	7.6
	CKD	99	6.4
	CVD	66	4.3
	Chronic liver disease	15	1.0
	Rheumatological disease	24	1.6
Other diseases	46	3.0	
Blood Group	A Rh+	616	39.8
	A Rh-	77	5.0
	B Rh+	211	13.6
	B Rh-	23	1.5
	AB Rh+	107	6.9
	AB Rh-	10	0.7
	O Rh+	440	28.5
	O Rh-	62	4.0

COPD: Chronic obstructive pulmonary disease, CAD: Coronary artery disease, CKD: Chronic kidney disease, CVD: Cerebrovascular disease,

Admission symptoms of the cases were shown in Table II; 35.7% (n = 552) had shortness of breath, cough in 28.1% (n = 434), fever in 27.5% (n = 425), weakness in 16.1% (n = 249), and loss of appetite in 11.8% (n = 182).

In regard to chest CT results, 7.0% of the cases (n = 108) had atypical findings, and typical findings are observed in 80.0% (n = 1237). When the severity of CT involvement results is examined; 17.9% (n = 222) was normal, 34.8% (n = 430) was mild, 34.9% (n = 432) was moderate and 12.4% (n = 153) were severe.

The length of stay ranges from 1 to 81 days, with an average of 10.38 ± 8.52 days and a median of 8 days. Mortality was seen in 14.6% (n = 226) of the cases. Clinical data of the patients was shown in table II.

Table II: Survival, duration of hospitalisation, and the distribution of patients' characteristics at admission.

		n	%
Admission symptoms	Fever	425	27.5
	Sore throat	150	9.7
	Cough	434	28.1
	Shortness of breath	552	35.7
	Diarrhea	126	8.2
	Headache	81	5.2
	Smell and taste loss	38	2.5
	Myalgia / arthralgia	107	6.9
	Weakness	249	16.1
	Anorexia	182	11.8
	Widespread body pain	59	3.8
	Deterioration of consciousness & other neurological symptoms	42	2.7
	Nausea and vomiting	92	6.0
Other symptoms	8	0.5	
CT Findings	Atypical findings	108	7.0
	Typical findings	1237	80.0
	No CT Scan	201	13.0
CT involvement (n=1237)	Normal	222	17.9
	Mild	430	34.8
	Moderate	432	34.9
	Severe	153	12.4
Duration of hospitalisation (Day)	Min-Max (Median)	1-81 (8)	
	Mean ± SD	10.38±8.52	
Survival	Discharged	1320	85.4
	Exitus	226	14.6

There was no significant difference in gender, CT results, duration of hospitalization, and mortality rates between blood groups (p >0.05 for all) (Table III and IV).

Table III: Association of blood groups and gender, CT findings, and mortality.

		Blood Groups								p
		A Rh+	A Rh-	B Rh+	B Rh-	AB Rh+	AB Rh-	O Rh+	O Rh-	
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Sex	Female	271 (44.0)	43 (55.8)	101 (47.9)	11 (47.8)	43 (40.2)	6 (60.0)	216 (49.1)	32 (51.6)	0.27
	Male	345 (56.0)	34 (44.2)	110 (52.1)	12 (52.2)	64 (59.8)	4 (40.0)	224 (50.9)	30 (48.4)	
CT Findings (n=1345)	Atypical	46 (8.4)	4 (6.2)	13 (7.4)	1 (4.8)	9 (9.8)	0 (0)	28 (7.3)	7 (13.2)	0.76
	Typical	500 (91.6)	61 (93.8)	162 (92.6)	20 (95.2)	83 (90.2)	8 (100)	357 (92.7)	46 (86.8)	
Typical CT Results (n=1237)	Normal	82 (16.4)	14 (23.0)	26 (16.0)	2 (10.0)	15 (18.1)	0 (0)	74 (20.7)	9 (19.6)	0.32
	Mild	174 (34.8)	22 (36.1)	53 (32.7)	6 (30.0)	25 (30.1)	5 (62.5)	128 (35.9)	17 (37)	
	Moderate	171 (34.2)	17 (27.9)	62 (38.3)	11 (55.0)	37 (44.6)	1 (12.5)	119 (33.3)	14 (30.4)	
	Severe	73 (14.6)	8 (13.1)	21 (13.0)	1 (5.0)	6 (7.2)	2 (25)	36 (10.1)	6 (13.0)	
Exitus	No	521 (84.6)	68 (88.3)	185 (87.7)	20 (87)	91 (85)	10 (100)	376 (85.5)	49 (79.0)	0.59
	Yes	95 (15.4)	9 (11.7)	26 (12.3)	3 (13)	16 (15)	0 (0)	64 (14.5)	13 (21.0)	

Pearson chi-square test

Table IV: Evaluation of Duration of Hospitalization According to Blood Groups.

Blood Groups	n	Length of stay (Day)		p
		Min-Max (Median)	Mean ± SD	
A Rh+	590	1-81 (8.5)	10.72±9.06	0.619
A Rh-	72	1-54 (8)	10.13±7.99	
B Rh+	204	1-60 (8)	10.58±8.74	
B Rh-	21	1-28 (7)	12.43±9.08	
AB Rh+	102	1-42 (8)	10.22±8.10	
AB Rh-	9	3-14 (8)	8.44±3.50	
O Rh+	420	1-52 (7)	9.65±7.56	
O Rh-	60	1-57 (8)	11.50±10.11	

Kruskal Wallis Test

When we compared the frequency of blood groups in the population and the patients a statistically significant difference was found in regard to the A Rh + blood group rates (p = 0.026); in our study the rate of A Rh + was found to be higher in hospitalized COVID –19 patients than the population. There was no statistically significant difference in the rates of other blood types (p> 0.05 for all) (Table V).

Table V: Evaluation of the frequency of blood groups detected in our study with the frequency of blood groups in the population.

Blood group	Patients		Population		p
	n	%	n	%	
A Rh+	616	39.8	1121490	37.1	0.026*
A Rh-	77	5.0	154167	5.1	0.831
B Rh+	211	13.6	435295	14.4	0.400
B Rh-	23	1.5	60458	2.0	0.150
AB Rh+	107	6.9	199510	6.6	0.611
AB Rh-	10	0.7	27206	0.9	0.292
O Rh+	440	28.5	894773	29.6	0.326
O Rh-	62	4.0	129984	4.3	0.575
Total	1546	100	3022883	100	

Pearson chi-square test *p<0.05

In our study, while there was no difference in blood group frequencies between the normal population and the patients with normal, mild, and moderate severity of chest CT involvement (p>0.05 for all), the frequency of A Rh+ blood group was higher in patients with severe chest CT involvement compared to the normal population (p = 0.007) (Table VI).

Table VI: Evaluation of the frequency of blood groups detected in patients with severe CT involvement with the frequency of blood groups in the population.

Blood group	Patients with severe CT involvement		Population		p
	n	%	n	%	
A Rh+	171	47.7	1121490	37.1	0.007**
A Rh-	17	5.2	154167	5.1	0.942
B Rh+	62	13.7	435295	14.4	0.812
B Rh-	11	0.7	60458	2.0	0.381
AB Rh+	37	3.9	199510	6.6	0.182
AB Rh-	1	1.3	27206	0.9	0.401
O Rh+	119	23.5	894773	29.6	0.100
O Rh-	14	3.9	129984	4.3	0.818
Total	432	100	3022883	100	

Pearson chi-square test †Fisher Exact test **p<0.01

DISCUSSION

In our study, we did not find a significant difference in gender, CT findings, duration of hospitalization, and mortality rates between blood groups, but the rate of A Rh + was found to be significantly higher in hospitalized COVID –19 patients than the population. Also, the frequency of A Rh+ blood group was higher in patients with severe chest CT involvement compared to the normal population.

Zhao et al. (2020) showed increased susceptibility to COVID –19 infection in AB blood group than other blood groups, whereas another study conducted by Zietz and Tatonetti (2020) found the opposite result and showed a decreased COVID –19 infection rate in patients with AB blood group. In addition, Zhao et al. (2020) detected higher mortality of COVID –19 rate in A blood group, and lower mortality in O blood group, but Zeng et al. (2020) did not find such a relationship between blood type and COVID –19 mortality. The contradictory results between these studies could be due to small sample and control sizes, population heterogeneity, racial-ethnic and regional differences (11-13).

A recently published large, multi-institutional, retrospective study conducted on 1289 patients showed no relationship between ABO blood type and COVID –19 disease severity defined as intubation or death. Also, in this study, Rh + blood was associated with higher rates of testing positive for disease (14).

Another recent study conducted on 187 patients showed an increased risk for infection with SARS –CoV –2 in patients with blood group A and a decreased risk in patients with blood group O. Due to the relatively low number of patients in the study, Rh types of the patients were not examined in

that study (9). Similarly, another study investigating the genome-wide relationship of severe Covid-19 with respiratory failure, consisting of Italian and Spanish patients, found a higher risk in the A blood group and a protective effect in the O blood group compared to other blood groups (15). Another recent study, published by Arac et al. which only aimed to determine the association between the Rh blood group and Covid-19 susceptibility, was shown that the Rh (-) blood group was protective for COVID-19 infection, and the Rh (+) blood group was susceptible to COVID-19 infection (16).

In our study, contrary to the results of some previous studies, we found that the risk of infection of the O blood group with SARS CoV-2 viruses was the same with other blood groups except A Rh+ patients. Similar to our study results, in a study conducted on the Swedish population, it was shown that blood types were not associated with risk of intubation or death in COVID-19 patients and there was no relationship between the O blood group and the risk of infection and mortality. In addition to these results researchers have shown that Rh+ status was associated with higher rates of testing positive. Considering our and previous study results altogether, blood type may have a less but confounded effect on infection prevalence, intubation, and death (14).

There are several molecular level hypotheses for the variable susceptibility to disease and vulnerability to severe disease. Although we did not investigate the mechanism behind the relationship, a previous study conducted by Patrice et al. reported that monoclonal or human natural anti-A antibodies might block the virus receptor interaction, thereby providing protection which could explain why individuals with blood group A were more susceptible to SARS-CoV infection (17).

CONCLUSION

As a result, we did not find a significant difference between the blood groups and gender, severity of CT findings, duration of hospitalization, and mortality rates. But the rate of A Rh+ was detected to be significantly higher in hospitalized COVID-19 patients than the population. Also, patients who had severe chest CT findings had higher frequency of A Rh+ blood group when compared to the normal population.

There are some limitations in our study. Being a retrospective observational study, being performed in a single country, and not being performed blood group subgroup analysis are the leading causes of our limitations. Also, although the major ethnic group in our country (75%) consists of Turks, not studying the genetic data of the patients included in our study in order to determine the ancestry of the patients is another limitation of our study.

Ethics Committee Approval:

This research complies with all the relevant national regulations, institutional policies and is in accordance with the tenets of the Helsinki Declaration, and has been approved by the Ethics Committee of the Bakirkoy Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital (Ethical approval date: 10/08/2020, Approval number: 2020-16-08)

Informed Consent:

All the participants' rights were protected and written informed consents were obtained before the procedures according to the Helsinki Declaration.

Author Contributions:

Concept-HK, FK; Design – HK, FK; Supervision – KKY, MH; Resources – BE, RK; Materials – FK, BE, RK; Data Collection and/or Processing – FK, RK, BE.; Analysis and/ or Interpretation – HK, FK; Literature Search – MH, KKY; Writing Manuscript- FK, HK; Critical Review – MH, KKY

Conflict of Interest:

The authors have no conflict of interest to declare.

Financial Disclosure:

The authors declared that this study has received no financial support

1. World Health Organization. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. available at: <https://covid19.who.int/>. Accessed December 1, 2020
2. Zheng Z, Peng F, Xu B, Zhao J, Liu H, Peng J, Li Q, Jiang C, Zhou Y, Liu S, Ye C, Zhang P, Xing Y, Guo H, Tang W. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J Infect.* 2020;81(2):e16-e25.
3. Miyoshi M, Yoshizumi S, Sato C, Okui T, Ogawa H, Honma H. [Relationship between ABO histo-blood group type and an outbreak of norovirus gastroenteritis among primary and junior high school students: results of questionnaire-based study]. *Kansenshogaku Zasshi.* 2005;79(9):664-71.
4. Batool Z, Durrani SH, Tariq S. Association Of ABO And Rh Blood Group Types To Hepatitis B, Hepatitis C, Hiv And Syphilis Infection, A Five Year' Experience In Healthy Blood Donors In A Tertiary Care Hospital. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2017;29(1):90-2.
5. Cheng Y, Cheng G, Chui CH, Lau FY, Chan PK, Ng MH, Sung JJ, Wong RS. ABO blood group and susceptibility to severe acute respiratory syndrome. *JAMA.* 2005 23;293(12):1450-1. Erratum in: *JAMA.* 2005;294(7):794. Cheng, Yufeng [corrected to Cheng, Yunfeng]. PMID: 15784866.
6. Varughese S, Read JG, Al-Khal A, Abo Salah S, El Deeb Y, Cameron PA. Effectiveness of the Middle East respiratory syndrome-coronavirus protocol in enhancing the function of an Emergency Department in Qatar. *Eur J Emerg Med.* 2015;22(5):316-20.
7. Dzik S, Eliason K, Morris EB, Kaufman RM, North CM. COVID-19 and ABO blood groups. *Transfusion.* 2020;60(8):1883-4.
8. Göker H, Aladağ Karakulak E, Demiroğlu H, Ayaz Ceylan ÇM, Büyükaşık Y, Inkaya AÇ, Aksu S, Sayinalp N, Haznedaroğlu IC, Uzun Ö, Akova M, Özcebe OI, Ünal S. The effects of blood group types on the risk of COVID-19 infection and its clinical outcome. *Turk J Med Sci.* 2020;50(4):679-83.
9. Wu Y, Feng Z, Li P, Yu Q. Relationship between ABO blood group distribution and clinical characteristics in patients with COVID-19. *Clin Chim Acta.* 2020;509:220-3.
10. Urun Y, Utkan G, Cangir AK, Oksuzoglu OB, Ozdemir N, Oztuna DG, et al. Association of ABO blood group and risk of lung cancer in a multicenter study in Turkey. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2013;14(5):2801-3.
11. Zhao J, Yang Y, Huang H, Li D, Gu D, Lu X, Zhang Z, Liu L, Liu T, Liu Y, He Y, Sun B, Wei M, Yang G, Wang X, Zhang L, Zhou X, Xing M, Wang PG. Relationship Between the ABO Blood Group and the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Susceptibility. *Clin Infect Dis.* 2021;73(2):328-31.
12. Zietz, M., Zucker, J. & Tatonetti, N.P. Associations between blood type and COVID-19 infection, intubation, and death. *Nat Commun* 2020; 11(1):5761.
13. Xianfei Zeng, Hongyan Fan, Dongxue Lu, Fang Huang, Xi Meng, Zhuo Li, Mei Tang, Jing Zhang, Nannan Liu, Zhixin Liu, Jingya Zhao, Wen Yin, Qunxing An, Xijing Zhang, Xingbin Hu. Association between ABO blood groups and clinical outcome of coronavirus disease 2019: Evidence from two cohorts. *medRxiv.* April 17,2020.
14. Latz CA, DeCarlo C, Boitano L, Png CYM, Patell R, Conrad MF, Eagleton M, Dua A. Blood type and outcomes in patients with COVID-19. *Ann Hematol.* 2020 ;99(9):2113-8.
15. Severe Covid-19 GWAS Group. Genomewide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory Failure. *N Engl J Med.* 2020;383(16):1522-34.
16. Araç E, Solmaz I, Akkoç H, Dönmezdil S, Karahan Z, Kaya Ş, Mertsoy Y, Yıldırım, MS, Ekin N, Arac S, Demir C. Association Between the Rh Blood Group and the Covid-19 Susceptibility. *UHOD,* 2020; 30:81-6.
17. Guillon P, Clément M, Sébille V, Rivain JG, Chou CF, Ruvoën-Clouet N, Le Pendu J. Inhibition of the interaction between the SARS-CoV spike protein and its cellular receptor by anti-histo-blood group antibodies. *Glycobiology.* 2008;18(12):1085-93.

Yazışma Adresi
Correspondence Address

Hatice İKİŞİK
İstanbul Medeniyet Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı AD.
İstanbul, Türkiye
drhatice.ikişik@gmail.com

Geliş Tarihi : Mart 23, 2021
Received
Kabul Tarihi : Haz 30, 2021
Accepted
E Yayın Tarihi : Eylül 01, 2022
Online published

Bu makalede yapılacak atf
Cite this article as

İkişik H, Arı A, Kırlangıç M, Yeni T, Korkut M, Taşdemir M, Maral I.
Bir Üniversite Hastanesi Sağlık Çalışanlarının Çocuk İstismarına Yaklaşımları ve Çocuk İzlem Merkezleri Hakkındaki Farkındalıklarının Değerlendirilmesi
Akd Tıp D 2022; 8(3): 263 - 269

Hatice İKİŞİK
İstanbul Medeniyet Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı AD.
İstanbul, Türkiye
ORCID ID: 0000-0003-0958-0649

Alpaslan ARI
İstanbul Medeniyet Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı AD.
İstanbul, Türkiye
ORCID ID: 0000-0001-8922-5107

Merve KIRLANGIÇ
İstanbul Medeniyet Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı AD.
İstanbul, Türkiye
ORCID ID: 0000-0001-9012-1700

Bir Üniversite Hastanesi Sağlık Çalışanlarının Çocuk İstismarına Yaklaşımları ve Çocuk İzlem Merkezleri Hakkındaki Farkındalıklarının Değerlendirilmesi

Evaluation Of Health Professionals' Approach To Child Abuse And Awareness Of Child Monitoring Centers In A University Hospital

ÖZ

Amaç:

Günümüzde sıkça görülen çocuğa yönelik istismar olgularının bildirilmesinde önemli bir rol üstlenen sağlık profesyonellerinin çocuk istismarına yaklaşımları ve çocuk izlem merkezleri hakkındaki farkındalıklarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem:

Tanımlayıcı tipteki bu araştırma 1-30 Ocak 2019 tarihleri arasında yapılmıştır. Araştırma evreni bir üniversite hastanesinin; acil servis, aile hekimliği, çocuk ve ergen ruh sağlığı ve hastalıkları, çocuk sağlığı ve hastalıkları, çocuk cerrahisi, kadın hastalıkları ve doğum ile ortopedi bölümlerinde çalışmakta olan hemşire, ebe ve doktorlardan oluşan 587 kişidir. Araştırmacılar tarafından oluşturulan 24 soruluk anket katılımcılara gözlem altında uygulanmıştır.

Bulgular:

Araştırmaya katılım %76,3 (n=448)'tür. Sağlık profesyonellerinin %23,4'ü (n=105) çocuk istismarından şüphelendikten sonraki süreçte karşılaşılabilecek yasal düzenlemeler hakkında bilgi sahibi olmadığını belirtirken, yalnızca %35,0'ı (n=157) daha önce 'Çocuk İzlem Merkezlerini' duymuştur. Bu sağlık profesyonellerinin %13,4'ünün (n=21) çocuk izlem merkezlerinin kuruluş amacı ve işleyişi hakkında bilgi sahibi olduğu tespit edilmiştir.

Sonuç:

Araştırmanın sonuçları, sağlık çalışanlarının çocuk istismarına yaklaşım ve sonraki yasal süreç konusundaki bilgi düzeylerinin yetersiz olduğunu göstermektedir. İlgili branşlar öncelikli olacak şekilde tüm sağlık profesyonellerine yasal sorumluluklar konusunda eğitim verilmeli ve bildirim sürecinde karşılaşılan problemlerin giderilebilmesi ve ikincil örselenmenin önüne geçilmesi adına çocuk izlem merkezlerinin tanıtımı yapılarak şüpheli istismar vakalarının bu merkezlere yönlendirilmesi sağlanmalıdır.

Tuğçe YENİ

İstanbul Medeniyet Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-3742-9797

Melike KORKUT

İstanbul Medeniyet Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-3157-2234

Mustafa TAŞDEMİR

İstanbul Medeniyet Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı AD.
İstanbul, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-3148-1981

İşıl MARAL

İstanbul Medeniyet Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı AD.
İstanbul, Türkiye
ORCID ID: 0000-0001-5234-6108

Anahtar Sözcükler:

Çocuk istismarı, Çocuk izlem merkezi, Sağlık çalışanı, Farkındalık

ABSTRACT**Objective:**

It is aimed to evaluate the awareness of health professionals, who play a critical role in reporting the frequently seen cases of child abuse today, about their approaches to child abuse and child monitoring centers.

Material and Method:

This descriptive study was conducted between 1-30 January 2019. The research population was 587 nurses, midwives, and doctors working in the emergency, family practice, child and adolescent psychiatry, pediatrics, pediatric surgery, gynecology and obstetrics, and orthopedics departments of a university hospital. The 24-item questionnaire created by the researchers was applied to the participants under observation.

Results:

The participation rate in the research was 76.3% (n=448). While 23.4% of the health professionals (n=105) stated that they did not have information about the legal regulations they would encounter in the period after suspecting child abuse, only 35.0% (n=157) had heard of 'Child Monitoring Centers' before. It was determined that 13.4% (n=21) of these health professionals had information about the establishment purpose and functioning of child monitoring centers.

Conclusion:

The study results revealed that health professionals' knowledge level about the approach to child abuse and the subsequent legal process was insufficient. All healthcare professionals should be educated on legal responsibilities, prioritizing the relevant branches, and child monitoring centers should be promoted in order to eliminate the problems encountered during the reporting process and to prevent secondary trauma, and suspicious abuse cases should be directed to these centers.

Key Words:

Child abuse, Child monitoring center, Health professional, Awareness

GİRİŞ

Çocuğa yönelik istismar olgusu çok sayıda nedeni ve trajik sonucu olan tıbbî, hukukî ve psiko-sosyal bir sorundur (1). Çocuğun henüz bedensel, ruhsal ve cinsel gelişimini tamamlamadığı bir dönemde meydana gelen istismar vakalarının, bireyin beyin gelişimini bozabileceği, bunun yanında psikiyatrik ve fiziksel hastalıklara neden olabileceği, oluşan tüm bu etkilerin epigenetikle gelecek kuşaklara aktarılabilceği gösterilmiştir (2,3).

Günümüzde istismar ve ihmal olgularının gerek tanı konulma gerekse kanıtlanma aşamasında birtakım güçlükler yaşanmaktadır. İstismar ve ihmale uğramış çocuklarla ilgili süreçte

konu hakkında yeterli bilgisi bulunan sağlık personelinin korunma, tanı, tedavi ve bildirim ile ilgili hızlı ve doğru yol almada çok önemli oldukları düşünüldüğünde, istismar vakalarının çocukla çalışan profesyoneller tarafından yeterince tanınmaması, bildirilmemesi, inkar edilmesi ve gizli bırakılması konunun önemini daha da arttırmaktadır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada hekimlerin yaklaşık yüzde onbeşinin çocuk istismarı ve ihmali ile karşılaştığında bildirimde bulunmayı düşünmedikleri görülmekte, bildirim yapmama nedenlerinin başında ise çocuk istismarı ve ihmali hakkında yeterli bilgilerinin olmaması ve nereye bildirim yapacaklarını bilmemeleri gelmektedir (4).

Türkiye'de 1980'li yıllardan itibaren çocuk istismarı ve ihmali ile ilgili farkındalığın artmaya başlaması ile bu alanda multidisipliner çalışmanın gerekliliği anlaşılmış ve bu amaçla ilk Çocuk Koruma Birimi 1998 yılında İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesinde kurulmuştur (5,6). Sonraki yıllardan itibaren ise daha çok üniversite hastaneleri bünyesindeki çocuk koruma birimlerinin çalışmaları yer almıştır (5,7,8). Ancak özellikle cinsel istismara uğrayan çocuklar başta olmak üzere mağdur çocukların ikincil örselenmesini asgariye indirmek, adli ve tıbbi işlemlerin bu alanda eğitilmiş kişilerden oluşan bir merkezde tek seferde yapılmasını sağlamak üzere Sağlık Bakanlığı'na bağlı hastaneler / kurumlar bünyesinde Çocuk İzlem Merkezlerinin (ÇİM) kurulması uygun görülmüştür (9).

Bu çalışma ile, İstanbul'da bir üniversite hastanesinde çalışan sağlık çalışanlarının çocuk istismarına yaklaşımlarını ve ÇİM'ler hakkındaki farkındalık düzeylerini değerlendirmek amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Tanımlayıcı tipteki bu araştırma, Ocak 2019 tarihinde İstanbul'da bir üniversite hastanesinde, bölgedeki ilk ÇİM'in açılış tarihi ile eş zamanlı olarak yürütülmüştür. Araştırmanın evrenini hastanenin; acil servis, aile hekimliği, çocuk ve ergen ruh sağlığı ve hastalıkları, çocuk sağlığı ve hastalıkları, çocuk cerrahisi, kadın hastalıkları ve doğum ile ortopedi bölümlerinde çalışmakta olan 587 hemşire, ebe ve doktor oluşturmaktadır. Çocuk istismarı ile karşılaşma ihtimali göz önüne alınarak seçilmiş bu branşlarda görev alan sağlık çalışanlarının 139'u çalışmaya gönüllü olmazken, 448'i (%76,3) çalışmaya katılmayı kabul etmiştir.

Çalışmaya dair veriler, araştırmacılar tarafından hazırlanan ve toplam 24 sorudan oluşan bir anket ile elde edilmiştir. Anketin ilk bölümündeki 5 soruyu katılımcıların sosyodemografik özelliklerini saptamaya yönelik sorular oluştururken, anketin ikinci bölümünde sağlık çalışanlarının çocuk istismarına yaklaşımlarını değerlendiren 14 soru yer almıştır. Son olarak ÇİM'ler hakkında farkındalık düzeylerini ölçen bilgiler 5 soru ile sorgulanmıştır. Veri toplama aşamasında katılımı arttırmak amacıyla ilgili branşların akademik toplantı saatleri seçilmiş, ayrıca mesai ve nöbet saatlerinde servis ve polikliniklere gidilmesi planlanmıştır. Bu doğrultuda katılımcılara anket öncesi gerekli bilgilendirme yapılmış ve gönüllü her bir katılımcının sözlü onamı alınarak anket gözlem altında uygulanmıştır.

Araştırmanın verileri SPSS 22.0 programı kullanılarak değer-

lendirilmiştir. Anlamlılık değerlendirilmesinde Ki-kare testi kullanılmış ve istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ kabul edilmiştir.

Araştırma için Sağlık Bakanlığı İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu'ndan 02.01.2019 tarihinde onay alınmıştır. (2018/0524) Çalışma protokolü, kurumun insan araştırma komitesi tarafından önceden onaylanan 1975 Helsinki Bildirgesi'nin etik kurallarına, Araştırma ve Yayın Etiğine uygun olup, çalışmanın yapılacağı ilgili kurumdan gerekli izinler alınmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya katılan 448 sağlık çalışanının yaş ortalaması $28,26 \pm 7,36$ ve %75,0'ı ($n=336$) kadındır. Katılımcıların %60,0'ı ($n=269$) hemşire ve ebelerden oluşmaktadır. Branşlara ve meslek gruplarına göre katılım yüzdeleri Tablo I'de gösterilmiştir.

Tablo I: Anabilim Dallarına Göre Katılım Yüzdeleri.

Anabilim Dah	Hekim		Hemşire/Ebe		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Acil Servis	19	63,3	40	88,8	59	78,7
Aile Hekimliği	43	84,3	-	-	43	84,3
Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	6	75,0	-	-	6	75,0
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	51	78,4	116	63,3	167	67,3
Çocuk Cerrahisi	11	78,5	14	87,5	25	83,3
Kadın Hastalıkları ve Doğum	35	77,7	81	88,0	116	84,7
Ortopedi ve Travmatoloji	14	77,7	18	90,0	32	84,2
Genel Toplam	179	77,4	269	75,5	448	76,3

* Satır Yüzdesi

Araştırmaya katılan sağlık çalışanlarının %60,3'ü ($n=270$) çocuk ihmal ve istismarı ile karşılaşmıştır. Meslek hayatının ilk 4 yılında çocuk ihmal ve istismarı ile karşılaşan katılımcıların oranı %37,1 ($n=83$) iken, meslekte geçirilen süre arttıkça istismar vakaları ile karşılaşma oranları artmaktadır ($p < 0,001$). İstismar ve ihmalle karşılaşma hekimlerde %69,8 ($n=125$) ve hemşire/ebelerde %53,9 ($n=145$)'dir ve bu oran hekimlerde istatistiksel olarak daha yüksek tespit edilmiştir ($p < 0,001$). Branşlara göre istismarla karşılaşma oranları arasında ise anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,102$) (Tablo II).

Tablo II: Meslek Gruplarına ve Anabilim Dallarına Göre Çocuk İhmal/istismarı ile Karşılaşma Durumu.

Meslek	EVET		HAYIR		TOPLAM		p
	n	%	n	%	n	%*	
Hemşire / Ebe	145	53,9	124	46,1	269	60,0	p: 0,001
Doktor	125	69,8	54	30,2	179	40,0	
Anabilim Dah							
Acil Servis	30	50,8	29	49,2	59	13,2	
Aile Hekimliği	21	48,8	22	51,2	43	9,6	
Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	6	100,0	-	-	6	1,3	
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	101	60,5	66	39,5	167	37,3	p:0,10
Çocuk Cerrahisi	18	72,0	7	28,0	25	5,6	
Kadın Hastalıkları ve Doğum	74	63,8	42	36,2	116	25,9	
Ortopedi ve Travmatoloji	20	62,5	12	37,5	32	7,1	p: 0,01
Toplam	270	60,3	178	39,7	448	100,0	

* : Sütun Yüzdesi

Katılımcıların %66,3'ü ($n=297$) daha önce çocuk ihmal ve istismarıyla ilgili eğitim almıştır. Bu oran hekimler arasında %72,1 ($n=129$) ile hemşire ve ebelerle göre daha yüksektir ($p=0,035$).

Katılımcıların %9,2'si ($n=41$) çocuk istismarından şüphelenilmesi gereken durumlarla ilgili yeterli bilgiye sahip olmadığını belirtmiştir. Bununla birlikte %87,1'i ($n=390$) kendilerini kısmen ya da tamamen bu konuda yeterli görmekteydi (Tablo III).

Yapılan değerlendirmede doktorlar arasında kısmen ya da tamamen yeterli bilgiye sahip olma %98,3 ($n=176$) ile diğer meslek gruplarına göre daha yüksektir ($p=0,001$).

Tablo III: Meslek Gruplarına Göre Çocuk İstismarına Yaklaşım Yönelik Önermelere Verilen Yanıtlar.

Önermeler		Kısmen									
		Katılmıyorum		Katılıyorum		Fikrim Yok		Toplam			
		(n)	%	(n)	%	(n)	%	(n)	%		
Çocuk İstismarından Şüphelenilmesi Gereken Durumlar Hakkında Yeterli Bilgiye Sahibim	Doktor	2	1,1	79	44,1	97	54,2	1	5,6	179	40,0*
	Hemşire/Ebe	39	14,5	153	56,9	61	22,7	16	5,9	269	60,0*
	Toplam	41	9,2	232	51,8	158	35,2	17	3,8	448	100,0
p: 0,001											
Çocuk İstismarından Şüphelendikten Sonraki Süreçte Karşılaşacağım Yasal Düzenlemeler Hakkında Bilgi Sahibiyim	Doktor	24	13,4	89	49,7	53	29,6	13	7,3	179	40,0*
	Hemşire/Ebe	81	30,1	122	45,4	22	8,2	44	16,3	269	60,0*
	Toplam	105	23,4	211	47,1	75	16,8	57	12,7	448	100,0
p: 0,001											

* : Sütun Yüzdesi

Katılımcıların %23,4'ü ($n=105$) çocuk istismarından şüphelendikten sonraki süreçte karşılaşacağı yasal düzen-

lemeler hakkında bilgi sahibi olmadıklarını belirtirken, hemşire ve ebelerde bu oran %30,1 (n=81) ile doktorlara göre daha yüksektir (p<0,001) (Tablo III). Aynı soruya kısmen veya tamamen bilgi sahibi olduğunu düşünen doktorların oranı %79,3'tür (n=142) ve bunların yalnızca %11,3'ü (n=16) çocuğa cinsel istismardan şüphelendiğinde ilgili branşlardan yardım alarak kesin tanı koymaya çalışmaya çağını belirtmiştir. %21,1'i (n=30) ise istismardan şüphelenilen olguları kesin kanıt olmaksızın bildirmesi durumunda geriye dönük yaptırımla karşılaşmayacağını düşündüğünü belirtmiştir.

Katılımcıların %35,0'ı (n=157) daha önce 'Çocuk İzlem Merkezlerini' duyduklarını belirtmiştir. Doktorlarda %43,6 olan bu oran, hemşire ve ebelere göre (%29,4) daha yüksektir (p=0,002). Çocuk İzlem Merkezlerini daha önce duyma durumu branşlara göre incelendiğinde, %11,6 (n=5) ile aile hekimliği çalışanları en düşük orana sahipken çocuk ve ergen ruh sağlığı ve hastalıkları çalışanları %100 (n=6) ile en yüksek orana sahiptir. Çocuk ihmal ve istismarı ile ilgili eğitim alanlarda Çocuk İzlem Merkezlerini daha önce duyma oranı %48,1 (n=143) eğitim almayanlarda ise %9,3 (n=14)'tür (p<0,001).

Çocuk İzlem Merkezlerini daha önceden duyduğunu belirten sağlık çalışanlarının %13,4'ü (n=21) bu kurumun kuruluş amacı ve işleyişi hakkında bilgi sahibidir (Tablo IV).

Çocuk İzlem Merkezlerini daha önce duyduğunu belirten 157 sağlık çalışanının %86,6'sı (n=136), çocuğa yönelik istismardan şüphelendiği takdirde 155 ya da 183 hatlarını arayarak bildirim yapması gerektiğini düşünmektedir. Ayrıca 157 çalışanın %85,4'ü (n=134) ise ÇİM'lerin, cinsel istismara uğramış çocukların adli ve tıbbi işlemlerini, tek merkezde ve tek seferde gerçekleştirilmesini temin etmesinin; çocukların ikincil örselenmesini asgariye indirmede faydalı olacağı düşüncesine katılmaktadırlar (Tablo IV).

Tablo IV: Meslek Gruplarına Göre Çocuk İzlem Merkezleri ve İstismara Yaklaşımına Yönelik Önermelere Verilen Yanıtlar.

Önermeler		Katılmıyorum		Kısmen Katılıyorum		Katılıyorum		Fikrim Yok		Toplam**	
		(n)	%	(n)	%	(n)	%	(n)	%	(n)	%
Çocuk İzlem Merkezlerinin Kuruluş Amacı ve İşleyişleri Hakkında Bilgi Sahibiyim	Doktor	3	3,8	58	74,3	13	16,7	4	51,2	78	49,7*
	Hemşire/Ebe	11	13,9	49	62,1	8	10,1	11	13,9	79	50,3*
	Toplam	14	8,9	107	68,2	21	13,4	15	9,5	157	100,0
Çocuk İzlem Merkezleri Hakkında Sağlık Personellerine Yeterli Tanıtımın Yapıldığını Düşünüyorum	Doktor	51	65,4	15	19,2	3	3,8	9	11,6	78	49,7*
	Hemşire/Ebe	60	76,0	5	6,3	2	2,5	12	15,2	79	50,3*
	Toplam	111	70,7	20	12,7	5	3,2	21	13,4	157	100,0
İstismardan Şüphelendiğim Takdirde 155 ya da 183 Hatlarını Arayarak Bildirim Yapmam Gerektiğini Düşünüyorum	Doktor	1	1,3	7	9,0	66	84,6	4	5,1	78	49,7*
	Hemşire/Ebe	-	-	7	8,8	70	88,6	2	2,6	79	50,3*
	Toplam	1	0,7	14	8,9	136	86,6	6	3,8	157	100,0
Çocuk İzlem Merkezlerinin, Çocukların İkincil Örselenmesini Asgariye İndirmede Faydalı Olacağını Düşünüyorum	Doktor	2	2,6	11	14,1	65	83,3	-	-	78	49,7*
	Hemşire/Ebe	-	-	10	12,7	69	87,3	-	-	79	50,3*
	Toplam	2	1,3	21	13,4	134	85,3	-	-	157	100,0

*Sütun yüzdesi **Tabloya ÇİM'i daha önce duymadığını belirten 295 sağlık personeli dahil edilmiştir.

ÇİM'leri duyduğunu belirten 157 sağlık çalışanının yalnızca %3,2'si (n=5) ÇİM'ler hakkında sağlık personellerine yeterli tanıtımın yapıldığı düşüncesine katılmakta iken %70,7'si (n=111) katılmadığını ifade etmiştir (Tablo IV). Katılımcıların %95,5'i sağlık personeline çocuk istismarına yaklaşım konusunda eğitim verilmesinin gerekli olduğunu belirtmiştir.

TARTIŞMA

Bu araştırma Çocuk İzlem Merkezleri hakkında sağlık hizmeti sağlayıcılarının farkındalık düzeylerini değerlendirmek üzere üçüncü basamak bir hastanenin sağlık çalışanları üzerinde yapılmıştır. Araştırma bulgularına göre 448 sağlık çalışanının %60,3 (n=270)'ü çalışma hayatlarında istismar ve ihmal olgu veya şüphesi ile karşılaşmıştır. Hemşire ve ebelerde bu oran %53,9 iken, doktorlar arasında %69,8 bulunmuştur. İstanbul'da Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Merkezlerinde yapılan bir çalışmada, doktor ve hemşirelerin çocuk istismarı ve ihmali olgusuyla karşılaşma oranları hemşirelerde %30,1, doktorlarda ise %52,8'dir (10). Ankara il merkezinde bulunan üniversite ve eğitim araştırma hastanelerinde yapılan bir çalışmada, çocuk uzmanlarının %82'si, çocuk asistanlarının %70,5'i, pratisyen hekimlerin %54,8'i çocuk istismarı ve ihmali olgusuyla karşılaştıklarını bildirilirken, yurtdışında birinci basamak sağlık hizmeti sağlayıcılarında yapılan bir başka çalışmada ise bu oran %26,4'tür (4,11). Ülkemizde istismar mağduru çocukların ilk

başvuruları daha çok ileri basamak sağlık hizmeti veren kurumlara olmaktadır. Ayrıca son yıllarda bu konuda gerek toplumsal gerekse sağlık personelleri olarak farkındalığın artmış olması sayısal olarak artışı açıklayabilmektedir.

Çocuk istismarı eğitimi, istismara uğramış çocuğa yaklaşımdan bildirimine kadar olan bütün süreci etkileyebilecek önemli bir etmendir. Bu çalışmada katılımcıların %66,3'ü daha önce çocuk ihmal ve istismarıyla ilgili eğitim almış olduğunu belirtmiştir. Ülkemizde bir devlet hastanesi sağlık çalışanlarında benzer bir çalışmada katılımcıların %59,1'i lisans öğrenimi sırasında çocuk istismar ve ihmali konusunda eğitim olmadığını, lisans öğreniminde istismar konusunda eğitim aldığını belirten katılımcıların %68,2'si ise eğitimlerinin yeterli olmadığını ifade etmiştir (12). Japonya'da benzer bir çalışmada ise, eğitim aldığını belirtenlerin oranı %21,3 ile sınırlı kalmıştır (13). Başka bir çalışmada ise doktor eğitiminin çocuk istismarı vakalarında rapor etme oranlarını olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir (14). Bu durum çocuk istismarına yönelik verilecek eğitimin önemini de destekler niteliktedir. Çalışmada katılımcıların %90'ına yakını çocuk istismarından şüphelenilmesi gereken durumlar hakkında kendilerini kısmen ya da tamamen yeterli görseler de dörtte bire yakını çocuk istismarından şüphelendikten sonraki süreçte karşılaşılabilecek yasal düzenlemeler hakkında bilgi sahibi olmadığını belirtmiştir. Benzer bir çalışmada, katılımcıların %53,8'i istismar ve ihmal vakalarını tanımak için yeterli bilgi ile beceriye sahip olduğunu düşünmektedir (15).

Güney Afrika'daki acil tıp çalışanlarındaki bir çalışmada ise, benzer şekilde katılımcıların %58,9'u çocuk istismarı vakalarında yasal olarak neyin gerekli olduğu konusunda, katılımcıların %40'ı ise istismar mağduru çocukların tedavisiyle ilgilenme konusunda kendilerini yeterli görmüşlerdir (16). Ancak bu sorular katılımcıların kendi beyanlarına dayalıdır ve gerçek bilgi düzeylerini yansıtmayabilir. Her ne kadar sağlık çalışanları çocuk istismarı ve ihmali vakalarını tanıma ve yönetme yeteneklerine güven duymakta olsalar da, çocuklara kötü muamelenin tanımlanması, görüşme teknikleri ve uygun belgeler dahil olmak üzere birçok kritik bilgi alanında önemli eksikliklerinin olduğunu bildirmesi bu kanıyı destekler niteliktedir (17).

Araştırma sonuçlarına göre; doktorların yüzde doksana yakını istismardan şüphelendiğinde ilgili klinik branşlardan yardım alarak kesin tanıyı koymaya çalışacağını bildirmiştir. Ayrıca %56,5'i istismardan şüphelenilen olguları kesin kanıt olmaksızın bildirmesi durumunda geriye dönük yaptırımla karşılaşabileceklerini düşünmektedirler. Bu veriler, Çocuk İzlem Merkezlerinin kuruluş amacı ile doktor tutum ve davranışlarının uyuşmadığını göstermektedir. Doktorların bildirim sonrası geriye dönük yaptırım ile karşılaşma düşüncelerinin olması, sağlık çalışanlarının istismar şüphesi sonrasındaki yasal süreç hakkında yeterli bilgi sahibi olmadıklarını destekler niteliktedir.

Sağlık çalışanlarının yalnızca %35,0'i (n=157) daha önce 'Çocuk İzlem Merkezlerini' duymuştur. Bu oranın, çocuk ihmal ve istismarı ile ilgili öncesinde eğitim alanlarda ise %48,1 olduğu saptanmıştır. Ülkemizde 2010 yılından bu yana hizmet vermekte olan Çocuk İzlem Merkezlerinin sağlık personelleri arasında duyulma oranının düşük kaldığı söylenebilir. Çalışmada katılımcılar arasında, bu kurumun kuruluş amacı ve işleyişi hakkında bilgi sahibi olanların oranının da %28,6 ile sınırlı kaldığı görülmüştür. Bu oranlar Çocuk İzlem Merkezleri ile ilgili bilgilendirme konusunda yetersiz kaldığını gösterir niteliktedir. Cinsel istismar başta olmak üzere çocuğa yönelik bir istismar şüphesi ile karşılaşılması durumunda bildirim yapılmalıdır. Bu çalışmada Çocuk İzlem Merkezlerini duyduğunu belirten 157 sağlık personelinin %95,5'i (n=150) 'Çocuğa yönelik istismardan şüphelendiği takdirde 155 ya da 183 hatlarını arayarak bildirimini yapması gerektiğini' ifade etmiştir. Her ne kadar yeterli tanıtım yapılmadığı sonucu ortaya çıkmış olsa da şüpheli istismar olgularının bildirimini yapılması gerektiğini düşünenlerin oranı yüksek bulunmuştur. Türkiye'de benzer bir çalışmada, şüpheli bir istismar vakasında katılımcı hekimlerin %75,7'si, sosyal hizmetlerle derhal telefonla temasa geçilmesi gerektiğini belirtmiştir (18).

Araştırma sağlık çalışanlarının Çocuk İzlem Merkezlerine yönelik farkındalıklarını ölçen kısıtlı sayıda çalışmadan biridir. Bunun yanında çalışmanın bazı kısıtlılıkları da vardır. Araştırma üçüncü basamak bir hastane çalışanlarında yapıldığından sonuçlar evrene genellenemez. Ayrıca anketi yanıtlamayı reddedenlerden herhangi bir veri alınmamıştır. Bu bakımdan araştırmaya katılan gönüllülerin çocuk istismarı konusuyla daha fazla ilgili olma ihtimalleri de değerlendirilmelidir.

SONUÇ

Araştırmanın sonuçları, çocuk istismarıyla mücadelede önemli bir misyon üstlenen sağlık çalışanlarının, çocuk istismarına yaklaşım ve sonraki yasal süreç konusundaki bilgi düzeylerinin yetersiz olduğunu göstermektedir. Klinik pratikte bu yetersizliğin, istismar vakalarının gerek tanı gerekse bildirim aşamasında olumsuzluklar doğuracağı ve istismar mağduru çocukların ikincil örselenmesine neden olacağı düşünüldüğünde; öncelikle çocuk sağlığı ve hastalıkları ile ilgili branşlarda görev alan sağlık çalışanlarına, sonraki aşamada ise birinci basamağı da kapsayacak şekilde tüm sağlık çalışanlarına konuyla ilgili eğitim programları düzenlenmelidir. Bu eğitim programlarında, sağlık çalışanlarına çocuk istismarına yaklaşım ve istismarla karşılaştığı süreçte üzerlerine düşen yasal sorumluluklar konusunda bilgi verilmelidir. Ayrıca bildirim sürecinde karşılaşılan problemlerin giderilebilmesi ve ikincil örselenmenin önüne geçilmesi adına çocuk izlem merkezlerinin tanıtımı yapılarak şüpheli istismar vakalarının bu merkezlere yönlendirilmesinin sağlanması, çocuğun disiplinler arası iş birliği ile korunmasında faydalı olacaktır.

Etik Komite Onayı:

Araştırma için Sağlık Bakanlığı İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu'ndan 02.01.2019 tarihinde onay alınmıştır. (2018/0524) Çalışma protokolü, kurumun insan araştırma komitesi tarafından önceden onaylanan 1975 Helsinki Bildirgesi'nin etik kurallarına uygundur.

Yazar Katkıları:

Fikir - A.A., ; Tasarım - A.A.; Denetleme - H.İ., M.K.; Kaynaklar - M.T., I.M.; Veri toplanması ve/veya İşlemesi - T.Y., M.K.; Analiz ve/veya Yorum - A.A., H.İ., Literatür Taraması - A.A., M.K.; Yazıyı Yazan - A.A., H.İ.; Eleştirel İnceleme - I.M., M.T.

Çıkar Çatışması:

Yazarların beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek:

Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

1. Kaytez N, Yüceliyiğit S, Kadan G. Çocuğa Yönelik İstismar ve Çözüm Önerileri. *Avrasya Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2018; 1(1): 18-24.
2. Pelendecioğlu B, Bulut S. Çocuğa Yönelik Aile İçi Fiziksel İstismar. *Abant İzzet Baysal Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi*, 2016; 9 (1): 49-62.
3. Neigh GN, Gillespie CF, Nemerof CB. The Neurobiological Toll of Child Abuse and Neglect. *Trauma, Violence & Abuse*, 2009; 10 (4): 389-410.
4. Kara Ö, Çalışkan D, Suskan E. Ankara ilinde görev yapan çocuk asistanları, uzmanları ve pratisyen doktorların çocuk istismarı ve ihmali konusunda bilgi düzeyleri ve yaklaşımlarının karşılaştırılması. *Türk Ped Arş* 2014; 49: 57-65.
5. Bağ Ö, Alşen S. Çocuğun cinsel istismarının değerlendirilmesinde yeni model: Çocuk İzlem Merkezleri. *İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi Dergisi*, 2016; 6(1): 9-14.
6. Oral R, Can D, Kaplan S, Polat S, Ates N, Cetin G, Miral S, Hanci H, Ersahin Y, Tepeli N, Bulguc AG, Tiras B. Child abuse in Turkey: an experience in overcoming denial and a description of 50 cases. *Child Abuse Negl*. 2001;25(2):279-90.
7. Agirtan CA, Akar T, Akbas S, et al. Contributing Multidisciplinary Teams (MDT). Establishment of interdisciplinary child protection teams in Turkey 2002-2006: identifying the strongest link can make a difference! *Child Abuse Negl*. 2009;33(4):247-55.
8. Sahin F, Cepik-Kuruoğlu A, Demirel B, Akar T, Duyan-Camurdan A, Iseri E, Demiroğullari B, Pasli F, Beyazova U, Oral R. Six-year experience of a hospital-based child protection team in Turkey. *Turk J Pediatr*. 2009;51(4):336-43.
9. Çocuk İzlem Merkezi Genelgesi. (2019, 11 Ekim) Resmi Gazete (Sayı:2843) Erişim adresi: <https://khgmsaglikhizmetleridb.saglik.gov.tr/TR,42930/cocuk-izlem-merkezleri-hakkinda-genelge.html>
10. Kocaer Ü. Hekim ve hemşirelerin çocuk istismarı ve ihmaline yönelik farkındalık düzeyleri, Marmara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul, 2006.
11. Paek SH, Kwak YH, Noh H, Jung JH. A survey on the perception and attitude change of first-line healthcare providers after child abuse education in South Korea: A pilot study. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(2):e14085.
12. Metinyurt HA, Sarı HY. Sağlık Çalışanlarının Çocuk İhmali ve İstismarını Tanıma Düzeyleri. *Çocuk ve Medeniyet Dergisi*. 2016;1(1).
13. Tanoue K, Senda M, An B, Tasaki M, Taguchi M, Kobashi K, Oana S, Mizoguchi F, Shiraishi Y, Yamada F, Okuyama M, Ichikawa K. Training program for Japanese medical personnel to combat child maltreatment. *Pediatr Int*. 2017;59(7):764-8.
14. Lawrence LL, Brannen SJ. The impact of physician training on child maltreatment reporting: a multi-specialty study. *Mil Med*. 2000;165(8):607-11.
15. Kurt G, Gün İ. Abuse, neglect and domestic violence with encounter status and attitudes of health staff. *J For Med*. 2017; 31(2): 59-67.
16. Dessena B, Mullan PC. A cross-sectional survey of child abuse management knowledge among emergency medicine personnel in Cape Town, South Africa. *Afr J Emerg Med*. 2018;8(2):59-63.
17. Markenson D, Tunik M, Cooper A, Olson L, Cook L, Matza-Haughton H, Treiber M, Brown W, Dickinson P, Foltin G. A national assessment of knowledge, attitudes, and confidence of prehospital providers in the assessment and management of child maltreatment. *Pediatrics*. 2007;119(1):e103-e108.
18. Demirçin S, Tütüncüler A, Aslan F, Velipaşaoğlu Güney S, Atılğan M, Gülkesen H. The Knowledge Level and Opinions of Physicians about the Medical and Legal Procedures Related to Physical Child Abuse. *Balkan Med J*. 2017;34(2):140-6.

Yazışma Adresi
Correspondence Address

Hamit BAŞARAN
Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Radyasyon Onkolojisi Anabilim
Dalı, Konya, Türkiye
drhbasaran@gmail.com

Geliş Tarihi : Ocak 25, 2021
Received

Kabul Tarihi : Mayıs 18, 2021
Accepted

E Yayın Tarihi : Eylül 01, 2022
Online published

Bu makalede yapılacak atfı
Cite this article as

Başaran H, Gül OV, İnan G.
Farklı Radyoterapi Teknikleri İle
Meme Işınlamalarında Alan Dışı
Dozların TLD İle Dozimetrik Olarak
İncelenmesi
Akd Tıp D 2022; 8(3): 270 - 275

Hamit BAŞARAN
Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Radyasyon Onkolojisi AD.
Konya, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-2122-8720

Osman Vefa GÜL
Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Radyasyon Onkolojisi AD.
Konya, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-6773-3132

Gökçen İNAN
Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Radyasyon Onkolojisi AD.
Konya, Türkiye
ORCID ID: 0000-0003-2995-0256

Farklı Radyoterapi Teknikleri İle Meme Işınlamalarında Alan Dışı Dozların TLD İle Dozimetrik Olarak İncelenmesi

Dosimetric Examination of Out-of-Field Doses with TLD in Breast Irradiation with Different Radiotherapy Techniques

ÖZ

Amaç:

Bu çalışmada Alderson Rando fantom üzerinde, tüm meme kanseri tedavisinde farklı organlarda absorbe edilen doz araştırılmıştır. Farklı organlardaki ortalama doz için tedavi planlama sistemi (TPS) ve termoluminesans dozimetre (TLD) doz ölçümleri karşılaştırılmıştır.

Gereç ve Yöntemler:

İnsan ölçüleri ile fiziksel olarak benzer şekilde üretilen fantom üzerinde sol meme dokusu hedef hacim olarak seçildi. Varian DHX cihazında 3DCRT, 5 Alan- IMRT, 7 Alan- IMRT tedavi planları oluşturuldu. Fantomda belirlenen hacim içindeki yerlere TLD-100 dozimetreleri yerleştirildikten sonra ışınıldı. Daha sonra her bir teknik için elde edilen doz ölçümleri TPS dozları ile karşılaştırıldı.

Bulgular:

3DCRT, 5 Alan- IMRT ve 7 Alan- IMRT tekniklerinde planlanan hedef volümün (PTV) ortalama doz değeri için TPS dozları ve TLD dozları arasındaki istatistiksel anlamlılık sırasıyla, $p=0.042$, $p=0.002$ ve $p=0.030$ olarak bulunmuştur. Tiroid'in ortalama dozunda IMRT tekniği ile yapılan planlarda TPS ve TLD dozları arasındaki farkın arttığı görülmüştür. Fetüs dozları incelendiğinde TPS ile doz saptanmazken TLD ile ortalama fetüs dozu 3.13-16.87 cGy olarak bulunmuştur. Ayrıca parotis dozları incelendiğinde TPS ile doz saptanmazken TLD ile ortalama parotis dozu 10.37- 57.75 cGy olarak ölçülmüştür.

Sonuç:

TPS'in 8 cm'den uzak mesafelerde organ dozlarını tahmin etmede başarısız olduğu söylenebilir. Meme radyoterapisinde 3DCRT tedavi tekniğinin tercih edilmesi daha avantajlı olacaktır.

Anahtar Kelimeler:

Termoluminesans dozimetre, Meme radyoterapi, Alan dışı doz

ABSTRACT

Objective:

In this study, the absorbed dose in different organs was investigated in the treatment of whole breast cancer on the Alderson Rando phantom. Treatment planning system (TPS) and thermoluminescence dosimeter (TLD) dose measurements were compared for the mean dose in different organs.

Material and Methods:

The left breast tissue was chosen as the target volume on the phantom, which was produced physically similar to human dimensions. 3DCRT, 5 Field-IMRT, 7 Field-IMRT treatment plans were created in the Varian DHX device. After TLD-100 dosimeters were placed in the places in the determined volume in the phantom, they were irradiated. Then, the dose measurements obtained for each technique were compared with the TPS doses.

Results:

The statistical significance between TPS doses and TLD doses for the mean dose value of the planned target volume (PTV) in 3DCRT, 5 Fields- IMRT, 7 Fields- IMRT techniques were found as $p = 0.042$, $p = 0.002$ and $p = 0.030$, respectively. It was observed that the difference between TPS and TLD doses increased in the plans made with the IMRT technique in the mean dose of the thyroid. When the fetus doses were examined, the dose was not determined with TPS, while the average fetus dose was found to be 3.13-16.87 cGy with TLD. In addition, when the parotid doses were examined, the dose was not determined with TPS, while the mean parotid dose was measured as 10.37-57.75 cGy with TLD.

Conclusion:

It can be said that TPS fails to estimate organ doses at distances greater than 8 cm. It will be more advantageous to choose the 3DCRT treatment technique in breast radiotherapy.

Key Words:

Thermoluminescence dosimeter, Breast radiotherapy, Out of field dose

GİRİŞ

Meme kanseri dünyada kanser ölümlerinin %14'ünü oluşturmaktadır. Son yıllarda 40 yaş altındaki kadınlarda meme kanseri insidansının arttığı görülmektedir (1-3). Erken teşhis ve radyoterapi (RT) tedavisi meme kanseri hastalarının ölüm oranını düşürmekte ve hayatta kalma oranını artırmaktadır (4,5). RT' de temel amaç; hedef hacim'e istenilen dozu verirken, tedavi hacim çevresindeki kritik organları en iyi şekilde korumaktır. Meme RT' de üç boyutlu konformal radyoterapi (3DCRT) ve yoğunluk ayarlı radyoterapi (IMRT) tekniği yaygın olarak kullanılmaktadır. IMRT gibi modern teknikler ile tümörlü dokulara yüksek doz radyasyon verilirken, normal çevre dokular daha iyi bir şekilde korunabilmesine rağmen tedavi sonrası ikincil malignite gelişme riski vardır (6-8). İntegral doz, hedef hacim dışındaki dokuların almış olduğu radyasyon dozu olarak tanımlanır ve düşük doz hassasiyetine sahip kritik organlar için çok önemlidir. Bu düşük doz hassasiyetine sahip kritik organlar için bazı eşik değerler belirlenmiş olsa da "makul ölçüde elde edilebilecek kadar düşük" (ALARA) prensibi yaygın olarak kabul gören bir yaklaşımdır (9). Literatür çalışmalarında radyoterapiden sonra özellikle genç hastalarda tiroid kanserlerinde artış olduğu bildirilmiştir. RT esnasında ikincil radyasyon oluşumu integral doz artışına sebep olabilmektedir

(10). İkincil kanser oluşumunda, foton ve elektron saçılmasının neden olduğu absorbe doz etkin bir rol almaktadır (11, 12). Alan dışı absorbe edilen dozlar düşük olsa da ikincil kanser oluşumunda veya özel durumlu hastalarda önem arz etmektedir. Genç yaşlarda görülen meme kanserleri, tedavi esnasında olası bir hamilelik durumunu göz önüne almayı gerektirmektedir. Hamilelik esnasında tedavi veya tedavi aşamasında oluşabilecek hamilelikler durumunda uygulanacak tedavide fetüsün olabildiğince korunması gerekmektedir. Fetüsün maruz kaldığı radyasyon dozu ve oluşabilecek etkiler, hamileliğin evresine göre de değişiklik gösterebilmektedir. Uluslararası radyolojik koruma komisyonu (ICRP) belirttiği ve genel kabul görmüş kaniya göre 10 cGy' in altındaki dozlara maruz kalmış bir fetüs durumunda hamileliğin sonlandırılmasına gerek yoktur (13). 2. ve 16. hafta arasında organ oluşumu yoğun bir şekilde gerçekleşmektedir. Bu evrede 10 cGy veya daha yüksek dozlara maruz kalınacak olursa organlarda gelişim bozuklukları riski artmaktadır. Bu çalışmada Alderson Rando fantom üzerinde, farklı tedavi teknikleri için alan dışı yakın ve uzak çeşitli organlarda absorbe edilen radyasyonun in vivo dozimetri sistemlerinden termoluminesans dozimetre (TLD) ile ölçülüp karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu çalışmada, yüksek enerjinin daha çok kullanıldığı meme bölgesi hedef tedavi alanı olarak seçildi. Varian DHX (Varian Medical Systems, Palo Alto, California, USA) cihazında farklı tedavi teknikleri ile (3DCRT, 5 Alan- IMRT, 7 Alan-IMRT) yapılmış uygulamalara özel tedavi planlaması sonrasında rando fantomda hedef hacim ve alan dışı hacimdeki belirlenen noktalara TLD-100 dozimetreleri yerleştirilip ışınlandı. Daha sonra her bir teknik için elde edilen in vivo doz ölçümleri tedavi planlama sistemi (TPS) ile karşılaştırıldı.

Alderson Rando Fantom

Alderson marka kadın rando fantom gerçek insan boyutlarında ve bazı organların yoğunluk inhomojenitelerine sahip olan insan şekilli (antropomorfik) fantom doku özelliklerine uygun olarak yapılmıştır. Doku yoğunluğu 0,975 gr/cm³ ve akciğerlerin yoğunluğu 0,25-0,3 gr/cm³'tür. Fantomun kemikler gerçek insan kemiğinden üretilmiştir. Fantom 35 kesitten oluşmaktadır ve her bir kesit 2,5 cm kalınlığındadır. Her bir kesit absorbe dozu ölçmede kullanılan TLD roduları yerleşimine uygun deliklere sahiptir. Fantomun meme hacmi yaklaşık olarak 800 ml' dir.

Bilgisayarlı Tomografi ve Konturlama

Rando fantomun bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüsü Toshiba (Toshiba medikal sistem) marka BT cihazı kullanılmıştır. Fantom, BT masasının üstüne sırt üstü yatırılmış ve sol meme bölgesi tedavi alanı olacak şekilde işaretleyiciler yerleştirilerek 2,5 mm kalınlıkta kesitler oluşturacak şekilde BT görüntüleri çekilmiştir. BT'den elde edilen görüntüler DICOM ağı ile TPS'e aktarılmıştır. BT görüntüler üzerinden Radyasyon Terapisi Onkoloji Grubu

(RTOG) konturlama atlasına göre klinik tümör volüm (CTV) tanımlanmış ve 3 mm marj verilerek planlanan tümör volüm (PTV) oluşturulmuştur. PTV ciltten 2 mm içeri çekilerek son hali verilmiştir. Hedef volüme yakın riskli organlar (OAR) (sol ve sağ akciğer, kalp, karşı meme, yemek borusu, tiroid), ayrıca sağ ve sol parotis ve ilk trimesteri temsilen pelvisde fetüs konturlanmıştır. Bütün konturlama işlemleri tek bir radyasyon onkoloğu tarafından tanımlanmıştır.

Tedavi planlama

Çalışmamızda Eclipse V.15.1 planlama sistemi kullanılarak oluşturulan 3DCRT, 5 Alan- IMRT ve 7 Alan- IMRT planlarının doz hesaplamalarında "Anisotropic Analytical Algorithm, AAA" algoritması kullanılmıştır. 3DCRT planlarında, karşılıklı iki tanjansiyel alan tekniği 305° ve 132° gantri açılarında ve diğer iki plan için dinamik IMRT tekniği kullanılmıştır. Meme koruyucu cerrahi geçirdiği varsayılan hedef volüm 6 MV ile 50 Gy (2 Gy x 25 fr) olacak şekilde ışınlanmıştır. Işınlama için yapılan tedavi planlarında, standart olarak dikkat edilen ve yüksek doz almasından kaçınılan kritik organlar aynı şekilde korunmuştur. IMRT planlarında en iyi hedef hacimleri elde etmek ve kritik yapıları korumak için optimum ışın gantri açıları 5 Alan-IMRT için 310°, 350°, 20°, 60°, 115° ve 7 Alan- IMRT için 310°, 345°, 15°, 45°, 75°, 105°, 140° seçildi. Tüm planlar için PTV'nin içindeki maksimum dozun %107'yi geçmemesi ve PTV'nin referans izodoz (tedavi dozu olarak verilen 50 Gy'in %95) tarafından yeterli kadar iyi sarılması kriteri dikkate alındı. Risk altındaki organlar için hedeflenen doz sınırları ise kalp, sol akciğer, karşı akciğer ve karşı meme için sırasıyla, Dmean<700 cGy, V20 < %20, Dmean< 400 cGy ve Dmean< 2.5 cGy olarak belirlenmiştir. Fantom için yapılan tedavi planının gerçek tedavilere uyumu ne kadar çok olursa, alınacak uzak nokta ölçümleri de o kadar gerçeğe yakın olacaktır.

TLD' lerin kalibrasyonu

Bu çalışmada 3,2mm x 3,2mm x 0,9mm boyutlarında çip şeklinde doğal lityum florüre (LiF) TLD-100 dozimetreleri kullanılmıştır. 125 adet LiF:Mg,Ti (TLD 100) dozimetreler fırında 400°C'de 1 saat ardından 100°C'de 2 saat tavlansmıştır. Tüm mevcut TLD'ler, her birine isim verilerek kalibrasyon ve doz ölçüm işlemleri yapılmıştır. Relatif standart sapması %3'ünün altında olan 72 TLD çipi çalışma için seçilmiştir. Seçilen her bir TLD karışmaması için isimlendirilmiştir. Dozimetrelerin kalibrasyonu Varian DHX lineer hızlandırıcı cihazı ve bolus kullanılarak 10 cm x 10 alanda, SSD 100 cm (kaynak cilt mesafesi) ve yüzeyden 1,5 cm derinlikte her bir dozimetre 1Gy olacak şekilde ışınlanmıştır. Her tedavi tekniği için TLD' ler ışınlama sonrası yerlerinden çıkartılarak ölçümleri yapılmıştır. TLD' lerin okunma işlemine geçmeden önce kararsız tuzaklardan kaynaklanan lüminesans sinyallerini gidermek amacıyla ön ısıtma işlemi fırında 100°C'de 10 dk süreyle yapılmıştır. TLD' lerin doz ölçüm işlemi bölümümüzde bulunan dozimetri laboratuvarında Harshaw marka 3500 model TLD okuyucu kullanılarak yapılmıştır.

TLD' lerin fantoma yerleştirilmesi

Kadın RANDO fantomun sol ve sağ meme, bölümlerine dozimetrik ölçümlerde kullanılmak için sekizer tane lokalizasyon seçilerek isimlendirilmiştir. Her bir lokalizasyona üçer adet TLD dikey olarak yanyana yerleştirilmiştir. TLD' lerin istenilen derinliklere denk gelmesini sağlamak ve TLD' ler arasında hava kalmasını engellemek amacıyla RANDO fantom ile aynı malzemeden yapılmış doku eşdeğeri tıplar kullanılmıştır. Hedef hacimden 17.25 cm alan dışı uzaklıkta bulunan fantomun 5 kesitindeki her iki parotise üçer adet TLD yerleştirilmiştir. Sol memeye 8.25 cm uzaklıkta tedavi alanı dışında ve 9. kesitte bulunan tiroide 6 TLD yerleştirilmiştir. Hedef volümün alt sınırından 25.84 cm uzaklıkta bulunan ve hamileliğin ilk trimester dönemin hacimsel büyüklüğünde bulunması olası olan fantomun 31. kesitine 12 TLD yerleştirilmiştir.

Doz değerlendirilmesi

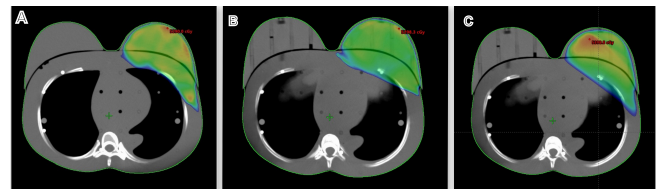
Bilgisayarlı tomografi çekimi öncesinde random fantomda her bir lokalizasyona artefakt oluşturmayacak işaretleyiciler yerleştirildi ve bu lokalizasyonlar TPS' de ayrı ayrı konturlandı. 3DCRT, 5 Alan- IMRT ve 7 Alan- IMRT teknikleri ile PTV 50 Gy olacak şekilde yapılan planlarda belirlenen lokalizasyonlardaki nokta dozlar belirlendi. Random fantomda her bir teknik için TLD' ler önceden belirlenen lokalizasyonlara yerleştirildi. Çalışmada fantomu 25 gün boyunca ışınlamak yerine her bir ışınlamada 2 Gy doz verilecek şekilde toplam 3 kere ışınlama yapılmış ve bunların ortalamaları alınarak 1 tedavi süresi boyunca belirlenen lokalizasyonlardaki dozlar belirlenmiştir. Daha sonra 25 fraksiyon sonucunda bu bölgelerin aldığı dozlara ulaşmak için 25 ile çarpılarak sonuçlar hesaplanmıştır. Belirlenen lokalizasyonlardaki absorbe dozlar okunarak TPS' den elde edilen doz değerleri ile karşılaştırıldı.

İstatistiksel Analiz

Tüm veriler Sosyal Bilimler için İstatistiksel Paket (SPSS) yazılımında (sürüm 25.1, IBM) kaydedildi ve analiz edildi. Üç farklı tedavi planının arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için Paired Samples t- testi kullanıldı. P <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

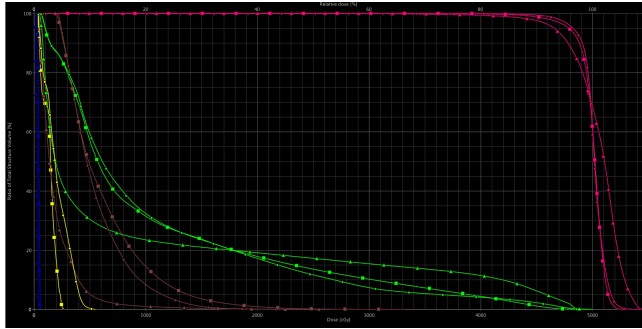
BULGULAR

TPS' de üç farklı teknik ile yapılan planlara ait doz dağılımları Şekil 1. de gösterilmiştir.



Şekil 1: A:3DCRT plan tekniği için doz dağılımı B: 5 Alan- IMRT plan tekniği için doz dağılımı C: 7 Alan- IMRT plan tekniği için doz dağılımı.

PTV' nin hedeflenen dozu alması amaçlanırken, kritik organ dozlarının planlama sırasında kabul edilebilir sınır dozların altında olması amaçlandı. 3DCRT, 5 Alan- IMRT ve 7 Alan- IMRT plan teknikleri için doz volüm histogramı karşılaştırması Şekil 2. de gösterilmiştir.



Şekil 2: 3DCRT, 5 Alan- IMRT ve 7 Alan- IMRT için doz volüm histogramı karşılaştırması; Pembe: PTV, kahverengi: kalp, mavi: tiroid, yeşil: sol akciğer, sarı: spinal kord.
▲: 3DCRT ●: 5 Alan- IMRT ■: 7 Alan- IMRT

Eclipse TPS' de oluşturulan üç farklı teknik için hedef hacim, kritik organlar, homojenite indeks (HI), conformite indeks (CI), toplam MU ve aktif ışınlama süreleri Tablo I.' de gösterilmiştir.

Tablo I: Eclipse TPS ile hesaplanan planlanan hedef hacim ve kritik organ doz değerleri.

Parametreler	3DCRT	5 ALAN IMRT	7 ALAN IMRT
PTV D ₉₈ (cGy)	4500,48	4702,65	4615,48
PTV D ₉₅ (cGy)	4751,91	4825,81	4787,65
PTV D ₅₀ (cGy)	5107,67	5016,73	5021,24
PTV D ₂ (cGy)	5383,20	5207,19	5171,10
PTV D _{mean} (cGy)	5048,75	5014,50	5057,50
CI	0,8	0,63	0,63
HI	0,17	0,10	0,11
MU	228	1047	1367
Aktif Işınlama Süresi (dk)	0,91	4,18	5,47
Sol Akciğer V ₂₀ (%)	19,11	17,09	17,58
Kalp D _{mean} (cGy)	198,60	453,50	469,23

Bu tabloya göre hedeflenen dozun %95 üç plan tekniği için sağlanmış olup, 5 Alan-IMRT tekniği yüksek dozda diğer tekniklere göre daha üstün bulunmuştur. 3DCRT tekniği için CI değeri 0.8 iken diğer iki teknik için 0.63 olarak bulunmuştur. HI değeri 3DCRT, 5 Alan- IMRT ve 7 Alan IMRT teknikleri için sırasıyla, 0.17, 0.10 ve 0.11 olarak bulunmuştur. 3DCRT tekniğinin MU değeri diğer tekniklere göre düşük olup aynı şekilde aktif ışınlama süresi diğer iki IMRT tekniğine göre daha kısadır. Sol akciğerin V₂₀ için 5 Alan IMRT tekniği üstün bulunmuştur. Kalbin ortalama dozu için ise 3DCRT tekniği diğer IMRT planlarına göre daha üstün bulunmuştur. PTV ve kritik organlar için TPS ve TLD ortalama doz değerleri Tablo II' de verilmiştir.

Tablo II: Varian DHX tedavi cihazında ışınlanan TLD' lerin ortalama doz ölçüm değerleri ile Eclipse TPS de hesaplanan hedef hacim ve kritik organ doz değerleri

Parametreler	3DCRT			5 ALAN IMRT			7 ALAN IMRT		
	TPS	TLD	p	TPS	TLD	p	TPS	TLD	p
PTV D _{mean} (cGy)	5048,75	5091,50	0,042	5014,50	5067,10	0,002	5057,0	5107,25	0,030
Sağ Meme D _{mean} (cGy)	155,15	198,25	0,009	438,50	536,75	0,005	279,50	321,25	0,010
Tiroid D _{mean} (cGy)	21,50	29,63	0,001	40,50	88,50	0,000	39,50	87,00	0,000
Sağ Parotis D _{mean} (cGy)	0,00	10,37	0,000	0,00	39,00	0,000	0,00	42,50	0,000
Sol Parotis D _{mean} (cGy)	0,00	15,38	0,000	0,00	46,25	0,000	0,00	52,75	0,000
Fetus D _{mean} (cGy)	0,00	3,13	0,000	0,00	16,87	0,000	0,00	16,65	0,000

Planlanan hedef volüm için ortalama TPS dozları ve ortalama TLD dozlarında anlamlı fark görülmüş olup 3DCRT, 5 Alan- IMRT ve 7 Alan- IMRT teknikleri için sırasıyla, p=0.042, p=0.002 ve p=0.030 olarak bulunmuştur. Sağ meme için en anlamlı fark 5 Alan- IMRT tekniğinde p=0.005 olarak bulunmuştur. Tiroid volümünde IMRT tekniği ile yapılan planlar için konformal tedavi tekniğine nazaran TPS ve TLD doz ölçümleri arasındaki farkın arttığı görülmüştür. Sağ ve sol parotis için TPS dozları 0 cGy olarak bulunmuştur. Sağ parotis için TLD doz ölçümlerinin ortalaması 3DCRT, 5 Alan- IMRT ve 7 Alan- IMRT teknikleri için sırasıyla 10.37 cGy, 39.00 cGy ve 42.50 cGy olarak ölçülmüştür. Sol parotis için TLD doz ölçümlerinin ortalaması 3DCRT, 5 Alan- IMRT ve 7 Alan- IMRT teknikleri için sırasıyla 15.38 cGy, 46.25 cGy ve 52.75 cGy olarak ölçülmüştür. Hedef volümden uzakta bulunan ve ışınlanan fantomun fetüsün bulunduğu kabul edilen rahim bölgesinde 3DCRT, 5 Alan- IMRT ve 7 Alan- IMRT teknikleri için TPS doz ölçümü 0.00 cGy olarak bulunmuştur. Fantomun fetüsün bulunduğu kabul edilen rahim bölgesinde TLD doz ölçümleri ortalaması 3DCRT, 5 Alan- IMRT ve 7 Alan- IMRT teknikleri için sırasıyla 3.13 cGy, 16.87 cGy ve 16.65 cGy olarak bulunmuştur.

TARTIŞMA

Bu çalışmada, radyoterapi tedavisi gören hastalarda saha dışı organlarda sekonder kanser riskinin önemi dikkate alınarak, meme kanserinin radyasyon tedavisi için TPS tarafından hesaplanan alan dışı organlardaki absorbe dozun doğruluğu TLD-100 ile ölçülerek karşılaştırılmıştır. İkincil kanseri değerlendiren makalelere göre, ikincil kanseri oluşumunda en önemli parametre radyasyon alanları dışında absorbe edilen dozdur. Genel olarak bu çalışmadaki sonuçlar, tedavi alanlarına yakın organlardaki absorbe dozun tedavi alanlarından uzaktaki organlara göre daha büyük olduğunu göstermektedir. Bu açıkça ters kare yasasıyla ilgilidir (7).

Al-Rahbi ve ark. (14) Meme kanserinin tedavisinde radyoterapi tekniklerinin dozimetrik karşılaştırması üzerine yaptıkları fantom çalışmasında, sol meme radyoterapisinde karşı memenin almış olduğu dozları TPS ve TLD doz ölçümleri ile karşılaştırmışlardır. Al-Rahbi ve ark. TPS' de bütün tekniklerde karşı memenin almış olduğu dozun TLD doz ölçümlerinden daha düşük olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda karşı memenin almış olduğu ortalama TPS

dozları ve TLD dozları arasında 3DCRT, 5Alan- IMRT ve 7 Alan- IMRT teknikleri için anlamlı fark bulunmuştur (0.009, 0.005 ve 0.010). Howell ve ark. (15) AAA algoritması kullanılarak Eclipse TPS' de (v 8.6) fantom üzerinde yaptıkları plan için alan dışı doz doğruluklarını araştırmışlardır. Hedef hacimden 3.75 – 11.25 cm arasındaki uzaklıklarda TPS ve TLD dozlarını karşılaştırmışlar ve Eclipse TPS' nin TLD' ye göre belirlenen aralıklarda %40 daha düşük absorbe doz değeri gösterdiğini 11.25 cm' den daha büyük uzaklıklarda ise TPS ve TLD doz değerleri arasındaki farkın %55' e çıktığını göstermişlerdir. Çalışmamız Howell ve ark. ile paralel sonuçlar vermiştir. Hedef volüm üst sınırından 17.25 cm uzaklıkta bulunan parotisler için Eclipse TPS ortalama 0 cGy doz gösterirken TLD ile yapılan doz ölçümlerinde absorbe doz sağ parotis için 3DCRT, 5Alan- IMRT ve 7 Alan- IMRT tekniklerinde sırasıyla, 10.37 cGy, 39.00 cGy ve 42.50 cGy bulunmuştur. Sol parotis için TPS ve TLD ortalama doz ölçümleri arasındaki fark daha da artarak 3DCRT, 5Alan- IMRT ve 7 Alan- IMRT için sırasıyla, 15.38 cGy, 46.25 cGy ve 52.75 cGy olarak okunmuştur. Rando fantomun 9. kesitinde ve hedef volüme 8.25 cm uzaklıkta bulunan tiroidin ortalama dozu TPS' de 3DCRT, 5Alan- IMRT ve 7 Alan- IMRT teknikleri için sırasıyla 21.50 cGy, 40.50 cGy ve 39.50 cGy olarak hesaplanmışken TLD doz ölçümünde sırasıyla, 29.63 cGy, 88.50 cGy ve 87.00 cGy olarak bulunmuştur. Mazonakis ve ark. (16) fantom üzerinde yaptıkları çalışmada hedefe 6 MV ile 50 Gy tanjansiyel konformal tedavi planı tasarlanmışlar ve fantom üzerinde alınan TLD doz ölçümlerinde fetüsün toplam 2 ila 8 cGy arasında doza maruz kaldığını göstermişlerdir. Bizim yaptığımız araştırmada hedef hacimin alt sınırından 26.33 cm uzaklıkta bulunan ve ilk trimesteri temsil eden ışınlanan fantomun fetüsün bulunduğu kabul edilen rahim bölgesinde üç teknik için TPS' de ortalama absorbe doz 0 cGy olarak hesaplanmış iken ortalama TLD doz ölçümlerinde 3DCRT, 5Alan- IMRT ve 7 Alan- IMRT teknikleri için sırasıyla, 3.30 cGy, 16.87 cGy ve 16.65 cGy olduğunu dozimetrik olarak tespit ettik.

SONUÇ

Meme radyoterapisinde 3DCRT ve IMRT teknikleri yaygın olarak kullanılmaktadır. Meme kanseri nedeniyle radyoterapi alan gerçek hastayı taklit eden bir fantom üzerinde yapılan bu çalışmaya göre PTV ortalama doz değeri için TPS ve TLD dozlarının birbirine yakın sonuçlar verdiği görülmüştür. Meme radyoterapisinde alan dışı dozlar göz önünde bulundurulurken 3DCRT tedavi tekniği tercih edilebilir. Ayrıca TPS' in 8 cm' den uzak mesafelerde organ dozlarını tahmin etmede başarısız olduğu söylenebilir.

Etik Komite Onayı:

Çalışmamız dozimetrik fantom çalışması olduğu ve herhangi hasta verisi kullanılmadığı için Etik Kurul Kararı alınmamıştır.

Yazar Katkıları:

Fikir – O.G.; Tasarım - O.G.; Denetleme – H.B.; Kaynaklar - H.B.; Malzemeler - H.B.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - G.İ.; Analiz ve/veya Yorum - O.G.; Literatür Taraması - H.B.; Yazıyı Yazan – H.B.; Eleştirel İnceleme – O.G.;

Çıkar Çatışması:

Yazarların beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek:

Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61(2):69- 90.
2. Aras S, Ikizceli T, Aktan M. Dosimetric Comparison of Three-Dimensional Conformal Radiotherapy (3D-CRT) and Intensity Modulated Radiotherapy Techniques (IMRT) with Radiotherapy Dose Simulations for Left-Sided Mastectomy Patients. *Eur J Breast Health*. 2019;15(2):85-9.
3. Adam D, Suditu MB, Popa R, Ciocaltei V. Volumetric-modulated arc therapy vs. 3dconformal radiotherapy for breast cancer. *Romanian Reports in Physics*. 2015; 67(3):978–86.
4. Berris T, Mazonakis M, Stratakis J, Tzedakis A, Fasoulaki A, Damilakis J. Calculation of organ doses from breast cancer radiotherapy: a Monte Carlo study. *J Appl Clin Med Phys*. 2013;14:4029.
5. Sant M, Allemani C, Santaquilani M, Knijn A, Marchesi F, Capocaccia R. UROCARE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995–1999. Re-sults and commentary. *Eur J Cancer*. 2009;45:931-91.
6. Lee B, Ahn SH, Kim H, Son J, Sung J, Han Y, Huh SJ, Kim JS, Kim DW, Yoon M. Radiotherapy-induced secondary cancer risk for breast cancer: 3D conformal therapy versus IMRT versus VMAT. *J Radiol Prot* 2014;34:325-31.
7. D'Arienzo M, Masciullo SG, de Sanctis V, Osti MF, Chiacchiararelli L, Enrici RM. Integral dose and radiation-induced secondary malignancies: com-parison between stereotactic body radiation thera-phy and three-dimensional conformal radiotherapy. *Int J Environ Res Public Health*. 2012;9:4223-40.
8. Joosten A, Bochud F, Baechler S, Levi F, Mirimanoff RO, Moeckli R. Variability of a peripheral dose among various linac geometries for second cancer risk assessment. *Phys Med Biol*. 2011;56:5131-51.
9. The International Commission on Radiological Protection. Human carcinogenic risk from intra-uterine radiation. In: *Biological Effects after Prenatal Irradiation (Embryo and Fetus)*, ICRP Report 90. Oxford, UK: Elsevier Ltd.; 2003. p. 176-82.
10. D S Sharma, Animesh, S S Deshpande, R D Phurailatpam, D D Deshpande, S K Shrivastava, K A Dinshaw. Peripheral dose from uniform dynamic multileaf collimation fields: implications for sliding win-dow intensity-modulated radiotherapy. *Br J Ra-di-ol*. 2006;79:331-5.
11. Banaee N, Nedaie H, Esmati E, Nosrati H, Jamali M. Dose measurement outside of radiotherapy treat-ment field (Peripheral dose) using thermolumine-sent dosimeters. *International Journal of Radiation Research*. 2014;12:356.
12. Yoon J, Heins D, Zhao X, Sanders M, Zhang R. Measurement and modeling of out-of-field doses from various advanced post-mastectomy radiother-apy techniques. *Phys Med Biol*. 2017;62:9039-53.
13. Kourinou KM, Mazonakis M, Lyrarakis E, Damilakis J. Photon-beam radiotherapy in pregnant patients: can the fetal dose be limited to 10 cGy or less? *Phys Med*. 2015;31(1):85-91.
14. Al-Rahbi ZS, Ravichandran R, Binukumar JP, Davis CA, Satyapal N, Al-Mandhari Z. A Dosimetric Comparison of Radiotherapy Techniques in the Treatment of Carcinoma of Breast. *Journal of Cancer Therapy*. 2013; 4: 10-17.
15. Howell RM, Scarboro SB, Kry SF, Yaldo DZ. Accuracy of out-of-field dose calculations by a commercial treatment planning system. *Phys Med Biol*. 2010;55(23):6999-7008.
16. Mazonakis M, Varveris H, Damilakis J, Theoharopoulos N, Gourtsoyiannis N. Radiation dose to conceptus resulting from tangential breast irradiation. *Int J Radiat Oncol*. 2003;55(2):386-91.

Yazışma Adresi
Correspondence Address

Alican GÜREŞİN
Kocaeli Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi AD.
Kocaeli, Türkiye
alicanguresin@icloud.com

Geliş Tarihi : Aralık 17, 2020
Received

Kabul Tarihi : Mayıs 18, 2021
Accepted

E Yayın Tarihi : Eylül 01, 2022
Online published

Bu makalede yapılacak atıf
Cite this article as

Güler SA, Güreşin A, Şimşek T, Gönüllü NN, Utkan NZ, Cantürk NZ.
Mide Kanserinin Operabilite ve Anrezektabilitesini Belirlemede Tümör Belirteçleri
Akd Tıp D 2022; 8 (3): 276 - 280

Sertaç Ata GÜLER
Kocaeli Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi AD.
Kocaeli, Türkiye
ORCID ID: 0000-0003-1616-9436

Alican GÜREŞİN
Kocaeli Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi AD.
Kocaeli, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-7724-2724

Turgay ŞİMŞEK
Kocaeli Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi AD.
Kocaeli, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-5733-6301

Sunulduğu Kongre :
Çalışma 5-8 Nisan 2017'de
14.Ulusal Hepatogastroenteroloji
Kongresi, Antalya'da poster olarak
sunulmuştur.

Mide Kanserinin Operabilite ve Anrezektabilitesini Belirlemede Tümör Belirteçleri

Tumor Markers in Determining Operability and Unresectability of Gastric Cancer

ÖZ Giriş/Amaç:

Mide kanseri en sık 50 yaşın üzerindeki hastalarda görülür ve prognozu kötüdür. Cerrahi tedaviler mide kanserinin önde gelen tedavi yöntemleridir. Bu tümörler cerrahi değerlendirmelerine göre operabl, rezektabl, inoperabl ve anrezektabl olarak sınıflandırılır. Tümör belirteçleri özellikle prognoz ve takiplerde rol oynar.

Gereç ve Yöntemler:

Kliniğimizde klinik olarak operabl mide kanseri tanısı alan ve ameliyat edilen 80 hastanın retrospektif incelemesi yapıldı. Hastaların doğum tarihleri, cinsiyetleri ve neoadjuvan tedavi bilgileri kaydedildi. Tümörlerin mide içerisindeki lokalizasyonu endoskopik ve radyolojik olarak belirlendi. Lokalizasyonlar üç kategoriye ayrıldı: Proksimal, orta ve distal.

Bulgular:

Çalışmaya 80 hasta alındı ve bunlar geriye dönük olarak incelendi. Bunların 20'si kadın, kalan 60'ı erkekti. Hastaların yaş ortalaması 61,21 (\pm 12,37) olarak belirlendi. Hastaların 28'i neoadjuvan bir tedavinin ardından cerrahi olarak tedavi edildi ve diğer 52 hastaya ameliyatlardan önce neoadjuvan tedavi uygulanmadı.

Sonuç:

CEA ve CA19-9 düzeyleri ile mide kanseri hastalarının uygun tedavi seçeneği, operabilite veya anrezektabilite durumları arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Çalışmamızın retrospektif ve az sayıda hastada yapılmış olması ile ilgili olabileceği düşünüldü. Ayrıca daha yüksek hasta popülasyonu ile yapılacak bir çalışmada CA19-9 seviyeleri bu amaç için daha değerli olabilir.

Neşet Nuri GÖNÜLLÜ
Kocaeli Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi AD.
Kocaeli, Türkiye
ORCID ID: 0000-0001-8987-0763

Nihat Zafer UTKAN
Kocaeli Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi AD.
Kocaeli, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-2133-3336

Nuh Zafer CANTÜRK
Kocaeli Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi AD.
Kocaeli, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-0042-9742

Anahtar Kelimeler:

Mide kanseri, Operabilite, Tümör belirteçleri, CEA, CA 19-9

ABSTRACT**Objective:**

Gastric cancer is most commonly seen in patients over 50 years old and its prognosis is poor. Surgical treatments are leading treatment methods of gastric cancers.

These tumors are classified as operable, resectable, inoperable and nonresectable regarding their surgical evaluation. Tumor markers play a role, particularly for prognosis and follow-ups. In some instances, it is only understood that patients were actually inoperable or nonresectable during surgeries.

Material and Methods:

A retrospective investigation was performed of 80 patients who were clinically diagnosed with operable gastric cancer and underwent surgery in our clinic. Patients' birth dates, genders and past medical histories of neoadjuvant therapy were recorded. Localizations of tumors inside stomach were determined endoscopically and radiologically. Localizations were classified into three categories: proximal, middle and distal.

Results:

There were 80 patients who were included in the study and they were reviewed retrospectively. 20 of them were females and remaining 60 patients were males. Mean value of patients ages were determined as 61,21 (\pm 12,37). 28 of the patients were treated surgically following a neoadjuvant therapy and other 52 patients did not receive a neoadjuvant therapy prior to surgeries.

Conclusion:

There was no significant relationship between CEA and CA19-9 levels and the appropriate treatment options, operability or unresectability of gastric cancer patients. This may be due to the retrospective nature of our study and the low number of patients included. In addition, CA19-9 levels may be more valuable for this purpose in a study with a higher patient population.

Key Words:

Gastric cancer, Operability, Tumor markers, CEA, CA19-9

GİRİŞ

Mide kanseri, gastrointestinal sistemin en sık görülen tümörlerinden biridir ve sıklıkla 50 yaş üstü hastalarda görülmektedir (1). Cerrahi tedavi mide kanserleri için birincil tedavi seçeneğidir ve cerrahi tedavi grupları ameliyat edilebilir (cerrahi rezeksiyon mevcuttur), inoperabl, rezektabl (palyatif rezeksiyon mevcuttur) ve anrezektabl olarak sınıflandırılır. Cerrahi tipi belirlendikten sonra küratif yöntem olarak kemoterapi uygulama veya palyatif yöntem olarak kemoradyoterapi uygulama kararı verilir (1, 2). Mide kanserleri için operabilite ve anrezektabilite kriterleri

mevcuttur. İnoperabilite kriterleri, Virchow nodülü, Krukenberg tümörü, Sister Mary Joseph nodülü, subkutan metastatik nodüller veya asitin varlığıdır. Anrezektabilite kriterleri, çok sayıda metastatik karaciğer nodülünün varlığı, peritonitis karsinomatoza varlığı, pelvik veya ovarian metastaz varlığı, midenin posteriora fiksasyonu, mezenterik damarların infiltrasyonu, hepatoduodenal ligament infiltrasyonu, duodenuma geniş infiltrasyon, bursa omentalisde çok sayıda nodül varlığı ve nodüler hepatomegalidir. Bu bulgular dikkate alınarak bir karar verilir ve hastanın yönetimi planlanır. Operabl vakalar için uygun cerrahi prosedürler uygulanır. Anrezektabl vakalarda gastrotomi, jejunostomi ve gastroenterostomi gibi palyatif cerrahi yöntemler kullanılır. İnoperabl ve anrezektabl vakalarda kemoterapi uygulanır (3-6).

Tümör belirteçleri, onkolojik vakaların teşhisinde ve özellikle bu vakaların takibinde kullanılan biyolojik antijenlerdir. Zaman geçtikçe, birçok yeni tümör belirtecinin önemi ortaya çıkmakta ve bu belirteçlerin kullanımı artmaktadır. Literatürde mide kanserlerini teşhis etmek için kullanılacak birkaç tümör belirtecinden bahsedilmektedir (7, 8).

Bununla birlikte, CEA ve CA 19-9 kliniklerde günlük uygulamada kullanılanlardır. Bu tümör belirteçleri mide kanserlerinin prognozunun göstergeleridir. Öte yandan bu belirteçlerin tanıdaki rolleride literatürde tartışılmıştır (9-12).

Çalışmamızda tümör belirteçlerinin tanıda rol oynadıkları için mide kanserinin tedavisinin belirlenmesinde rol oynayıp oynamayacağını araştırdık. Ayrıca bu tümör belirteçlerinin mide kanserlerinin operabilitesini belirlemek için mevcut radyolojik yöntemlerin yanı sıra ek veya destekleyici bir yöntem olarak kullanılıp kullanılmayacağını da araştırdık. İnoperabl veya anrezektabl tümörler için tümör belirteç düzeylerinin tümör lokalizasyonu ile ilişkisinin rolü de çalışmamızda araştırıldı.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Kliniğimizde, klinik olarak operabl mide kanseri tanısı alan ve ameliyat edilen 80 hastanın retrospektif incelemesi yapıldı. Hastaların doğum tarihleri, cinsiyetleri ve neoadjuvan tedavi bilgileri kaydedildi. Tümörlerin mide içerisindeki lokalizasyonu endoskopik ve radyolojik olarak belirlendi. Lokalizasyonlar üç kategoriye ayrıldı: Proksimal, orta ve distal. Hastaların preoperatif kan tahlillerinde CEA ve CA19-9 seviyeleri belirlendi. Bu belirteçler sayısal değerler olarak kaydedildi ve değerleri 'normal' veya 'yüksek' olarak sınıflandırıldı. Tüm istatistiksel analizler IBM SPSS for Windows® version 20.0 (SPSS, Chicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı. Normal dağılıma uygunluk testi Kolmogorov-Smirnov Testi ile değerlendirildi. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma, median (25.-75. Persantiller) olarak ve kategorik değişkenler sayım (yüzde) olarak ifade edildi. Gruplar arasında normal olmayan şekilde dağılmış sürekli değişkenlerin karşılaştırmaları, Mann Whitney U Testi ve Kruskal Wallis Tek Yönlü Varyans Analizi ve Dunn's Post Hoc testi kullanılarak yapıldı. Gruplar arasında kategorik değişkenlerin karşılaştırmaları Fisher's Exact Ki-kare testi, Yates Ki-kare testi ve Monte Carlo Ki-kare testi kullanılarak yapıldı. Anlamlılık için $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı

kabul edildi. Kocaeli Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 21 Mayıs 2020 tarihli toplantısında 2020/138 proje numarasıyla projenin yürütülmesi uygun bulunmuştur. Bu çalışmada Araştırma ve Yayın Etiğine uyulmuştur. Bu çalışma Dünya Tıp Birliği tarafından 1964 Helsinki Deklarasyonu'nda belirtilen etik standartlara göre yürütülmüş ve çalışmanın yapılacağı ilgili kurumlardan izin alınmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 80 hastanın 20'si kadın, kalan 60'ı erkekti. Hastaların yaş ortalaması 61,21 (\pm 12,37)'di. Hastaların yaşı ile operabilite arasında anlamlı bir ilişki görülmedi ($p = 0.06$). Hastaların 28'i neoadjuvan bir tedavinin ardından cerrahi olarak tedavi edildi ve diğer 52 hastaya ameliyatlardan önce neoadjuvan tedavi uygulanmadı. Hastaların tümörleri lokalizasyonlarına göre sınıflandırıldı. 56 hastanın tümörü proksimal, 18 hastanın orta ve kalan altı hastanın tümörü distalde lokalizedi. Endoskopik biyopsilerin sonuçları 80 hastanın tamamında adenokarsinom olduğunu gösterdi. Bu hastalar operabl, inoperabl ve anrezektabl olarak üç kategoriye ayrıldı. 56 hasta cerrahi operasyon için uygun bulundu ve bu hastalar cerrahi prosedürlerle tedavi edildi. Hastaların 18'i inoperabl olarak tespit edildi ve diğer altı hasta anrezektabl olarak belirlendi (Tablo I).

Tablo I: Hastaların ve tümörlerin klinik özellikleri.

	Operabl	İnoperabl	Anrezektabl	p
Yaş; ortalama (\pm SD)	62,00 (\pm 11,60)	56,22 (\pm 13,56)	68,83 (\pm 12,09)	0,06
Cinsiyet; n (%)				1,00
Erkek	42 (75,0)	13 (72,2)	5 (83,3)	
Kadın	14 (25,0)	5 (27,8)	1 (16,7)	
Tümör lokalizasyonu; n (%)				0,20
Proksimal	22 (39,3)	3 (16,7)	3 (50,0)	
Orta	10 (17,9)	7 (38,9)	2 (33,3)	
Distal	24 (42,9)	8 (44,4)	1 (16,7)	
Neoadjuvan tedavi; n (%)				0,85
Hayır	35 (62,5)	13 (72,2)	4 (66,7)	
Evet	21 (37,5)	5 (27,8)	2 (33,3)	

Hastaların neoadjuvan tedavi öyküsü ile operabilite arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p = 0.85$). Preoperatif dönemde kullanılan iki ana tümör belirteci CEA ve CA-19-9 değerlerine bakıldı ve tümör belirteçleri ile hastaların operabilite durumları arasındaki ilişki araştırıldı. Operabl, inoperabl ve anrezektabl mide tümörü hastalarının ortalama CEA değerleri sırasıyla 2,79 ng/ml, 2,40 ng/ml ve 5,37 ng/ml'di. Bu sonuçlara göre operabilite durumu ile CEA tümör belirteçlerinin sayısal değerleri arasında anlamlı bir ilişki yoktu ($p = 0.61$). CA19-9 için ise yine aynı sırayla 14,40 IU/mL, 19,25 IU/mL ve 32,7 IU/mL olarak hesaplandı ve anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p = 0,43$) (Tablo II).

Tablo II: Mide tümörü operabilitesi ve tümör belirteçleri arasındaki ilişki.

	Operabl	İnoperabl	Anrezektabl	p
CEA; ortalama (25-75)	2,79 (1,55 – 4,26)	2,40 (1,19 – 14,78)	5,37 (1,81 – 105,05)	0,61
CEA; n (%)				0,66
Normal	31 (55,4)	10 (55,6)	2 (33,3)	
Yüksek	25 (44,6)	8 (44,4)	4 (66,7)	
CA19-9; ortalama (25-75)	14,40 (4,32 – 34,4)	19,25 (5,53 – 149,32)	32,7 (5,30 – 19,90)	0,43
CA19-9; n (%)				0,08
Normal	43 (76,8)	10 (55,6)	6 (100,0)	
Yüksek	13 (23,2)	8 (44,4)	0 (0,0)	

CEA: ng/ml, CA19-9: IU/mL

Tümörlerin lokalizasyonlarına göre incelendiğinde en yüksek ortalama CEA değerine proksimal yerleşimli mide tümörlerinin ortalamalarının olduğu görüldü (CEA: 2,84 ng/ml). Distal yerleşimli tümörlerin ortalaması ise bu değere yakındı (CEA: 2,80 ng/ml). Ne sayısal CEA değerleri ne de normal- yüksek CEA değerleri ile tümörlerin mide lokalizasyonları arasında ilişki saptanmadı ($p = 0.90$; $p = 1.00$). En yüksek ortalama CA19-9 düzeyi yine proksimal yerleşimli mide tümörlerinde görüldü. Yüzdesel olarak bakıldığında kendi grubunda %32,1 ile en yüksek yüzdeye sahipti. Ancak istatistiksel olarak tümör lokalizasyonu ile tümör belirteçleri arasında anlamlı bir ilişki görülmedi ($p = 0.21$; $p = 0.62$) (Tablo III).

Tablo III: Mide tümörü lokalizasyonu ve tümör belirteçleri arasındaki ilişki.

	Proksimal	Orta	Distal	p
CEA; ortalama (25 – 75)	2,84 (1,50 – 4,45)	2,29 (1,23 – 7,68)	2,80 (1,44 – 4,48)	0,90
CEA; n (%)				1,00
Normal	15 (53,6)	10 (52,6)	18 (54,5)	
Yüksek	13 (46,4)	9 (47,4)	15 (45,5)	
CA19-9; ortalama (25 – 75)	22,10 (7,27 – 53,50)	11,92 (3,90 – 106,50)	12,20 (4,93 – 24,30)	0,21
CA19-9; n (%)				0,62
Normal	14 (67,9)	14 (73,7)	26 (78,8)	
Yüksek	9 (32,1)	5 (26,3)	7 (21,2)	

CEA: ng/ml, CA19-9: IU/mL

TARTIŞMA

Günümüzde mide kanseri, en çok 50 yaş üstü hastalarda görülen ve erken dönemde teşhis edilmediği takdirde prognozu kötü olan yaygın bir kanser türüdür. Literatürde tanı kriterleri iyi belirlenmiş olmasına rağmen mide kanserinin erken teşhisini yapmak zordur (1-3). Cerrahi müdahaleler mide kanseri için temel tedavilerdir. Mide adenokarsinomlarının tedavisinde radyoterapi daha az etkilidir. Kemoterapi preoperatif, intraoperatif ve/veya postoperatif olarak uygulanabilmektedir (1, 3, 5).

Hastalığın operabilitesi teşhis ve evreleme açısından belirlenir. Hastalık operabl (cerrahi rezeksiyon mevcut), inoperabl, rezektabl (palyatif rezeksiyon mevcut) ve anrezektabl olarak kategorize edilir. Bu kategorileştirmenin değerlendirilmesi radyolojik ve endoskopik yöntemlerle yapılır. Tüm bu tanı çalışmalarına rağmen, bazı hastalar ancak ameliyat sırasında operabl veya anrezektabl olarak değerlendirilebilmektedir. Çalışmamıza radyolojik tetkikler sonrası operabl olarak düşünülen 80 hasta dahil edildi. Ancak perioperatif dönemde

bu hastaların 18'inin inoperabl, altısının anrezektabl olduğu anlaşıldı. Tüm cerrahi hazırlıklara ve laparotomiye rağmen bu hastaların operabilite durumlarındaki değişikliklerin gerçekleşmesi mortalite ve morbiditeyi artırmakta ve bu hastaların tedavisinde gecikmelere neden olmaktadır. Bu durum nedeniyle, perioperatif dönemde hastaların operabilite durumlarını tespit etmek için daha fazla ek veya destekleyici yöntemlere ihtiyaç vardır. Bu amaçla tümör belirteçlerinin hastaların operabilite durumlarını belirlemede kullanılabileceği düşünülmektedir (8). Bu amaçla, son zamanlarda birkaç tümör belirteci üzerinde çalışıldı. Bu tümör belirteçleri arasında, CEA ve CA19-9 hastalığın prognozunu belirlemek ve hastalık nüksünü saptamak için en öne çıkanlardır. Başlangıçta bu iki tümör belirteci özellikle tanı anında mide kanseri tedavisi öncesinde kullanılmaktadır. Tümör belirteçlerinin seviyeleri daha sonra takip döneminde de kullanılmaktadır (9, 10). Çalışmamızda ilk olarak 18 inoperabl ve altı anrezektabl hastanın yaş, cinsiyet, tümör lokalizasyonu ve neoadjuvan tedavi öyküsü gibi demografik verilere analiz edildi.

Ancak, bu dört demografik veri ile operabilite durumu arasında önemli bir ilişki bulunamadı. Öte yandan anrezektabl hasta grubunun yaş ortalamasının diğerlerine göre daha yüksek olduğu görüldü (yaş ortalaması: 68,83). Bu gözlem bize mide kanseri vakalarının yaşlı hastalarda daha agresif ilerleyebileceğini ve bu nedenle bu hasta grubunda güncel radyolojik yöntemlerin yanı sıra operabilite durumunun belirlenmesi için daha fazla veya destekleyici tanı yöntemlerine ihtiyaç duyulduğunu gösterdi.

Bunu takiben, CEA ve CA19-9 tümör belirteçlerinin hem sayısal değerleri hem de normal- yüksek nominal seviyeleri, hastaların operabilite durumları ile ilişkilerini araştırmak için ameliyat öncesi ölçüldü. Bu analizlerden sonra istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmasa da, CA19-9 değerlerinde operabilite durumuna göre minimal farklılık gözlemlendi. Bu gözlem bize, daha büyük bir hasta popülasyonu olsaydı, CA19-9 değerleri ile operabilite durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunabileceğine dair bir tahmin verdi. Farklı bir bakış açısıyla, operabilite durumunu belirlemek amacıyla preoperatif CEA seviyelerini kontrol etmek gerekli değildi. En son tümörün mide lokalizasyonu ile tümör belirteçlerinin seviyeleri arasındaki ilişki araştırıldı. CEA veya CA19-9 seviyelerini sayısal ve nominal olarak proksimal, orta veya distal tümör lokalizasyonu olarak karşılaştırdığımızda anlamlı bir fark olmadığı görüldü.

SONUÇ

CEA ve CA19-9 düzeyleri ile mide kanseri hastalarının uygun tedavi seçeneği, operabilite veya anrezektabilite durumları arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Çalışmamızın retrospektif ve az sayıda hastada yapılmış olması ile ilgili olabileceği düşünüldü. Ayrıca daha yüksek hasta popülasyonu ile yapılacak bir çalışmada CA19-9 seviyeleri bu amaç için daha değerli olabilir. Ayrıca çalışmamızda anrezektabl olan hastaların yaş ortalamasının daha yüksek olması nedeniyle operabilite durumlarını değerlendirmek için yaş önemli bir faktör olarak değerlendirilebilir. Çalışmamızda tümör belirteçleri ile tümörün mide lokalizasyonu arasında bir ilişki olmaması da ileriki daha büyük ve prospektif çalışmalarda değerlendirilebilir.

Etik Komite Onayı:

Bu araştırma, ilgili tüm ulusal düzenlemelere, kurumsal politikalara ve Helsinki Bildirgesinin ilkelerine uygundur ve Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (onay numarası: 2020/138).

Yazar Katkıları:

Fikir – S.A.G.; Tasarım – A.G.; Denetleme – T.Ş.; Kaynaklar – T.Ş.; Malzemeler – N.N.G.; Veri Toplanması ve/veya İşlenmesi – N.N.G.; Analiz ve/veya Yorum – N.Z.U.; Literatür Taraması – N.Z.C.; Yazıyı Yazan – S.A.G.; Eleştirel İnceleme – A.G.

Çıkar Çatışması:

Yazarların beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek:

Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

1. Sugarbaker PH, Yu W, Yonemura Y. Gastrectomy, peritonectomy, and perioperative Intraperitoneal chemotherapy: the evolution of treatment strategies for advanced gastric cancer. *Semin Surg Oncol.* 2003; 21(4):233-48.
2. Sugarbaker PH, Yonemura Y. Clinical pathway for the management of resectable gastric cancer with peritoneal seeding: best palliation with a ray of hope for cure. *Oncology.* 2000; 58(2):96-107.
3. Glehen O, Gilly FN, Arvieux C, Cotte E, Boutitie F, Mansvelt B, Bereder JM, Lorimier G, Quenet F, Elias D. Association Française de Chirurgie. Peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: a multi-institutional study of 159 patients treated by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2010; 17(9):2370-7.
4. Yonemura Y, Bandou E, Kinoshita K, Kawamura T, Takahashi S, Endou Y, Sasaki T. Effective therapy for peritoneal dissemination in gastric cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 2003; 12(3):635-48.
5. Yu W, Whang I, Suh I, Averbach A, Chang D, Sugarbaker PH. Prospective randomized trial of early postoperative intraperitoneal chemotherapy as an adjuvant to resectable gastric cancer. *Ann Surg.* 1998; 228(3):347-54.
6. Esfahani A, Somi MH, Asghari Jafarabadi M, Ostadrahimi A, Ghayour Nahand M, Fathifar Z, Doostzadeh A, Ghoreishi Z. New score for screening of malnutrition in patients with inoperable gastric adenocarcinoma. *Japanese Journal of Clinical Oncology.* 2017; 47(6):475-9.
7. Qiao YF, Chen CG, Yue J, Ma MQ, Ma Z, Yu ZT. Prognostic significance of preoperative and postoperative CK19 and CEA mRNA levels in peripheral blood of patients with gastric cardia cancer. *World Journal of Gastroenterology.* 2017; 23(8):1424-33.
8. Baretton GB, Aust DE. Current biomarkers for gastric cancer. *Pathologie.* 2017; 38(2):93-7.
9. Yu J, Zheng W. An Alternative Method for Screening Gastric Cancer Based on Serum Levels of CEA, CA19-9, and CA72-4. *J Gastrointest Cancer.* 2018; 49(1):57-62.
10. Chiu CF, Yang HR, Yang MD, Jeng LB, Yang TY, Sargeant AM, Bai LY. Palliative Gastrectomy Prolongs Survival of Metastatic Gastric Cancer Patients with Normal Preoperative CEA or CA19-9 Values: A Retrospective Cohort Study. *Gastroenterol Res Pract.* 2016; 2016:6846027.
11. Wada N, Kurokawa Y, Miyazaki Y, Makino T, Takahashi T, Yamasaki M, Nakajima K, Takiguchi S, Mori M, Doki Y. The characteristics of the serum carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9 levels in gastric cancer cases. *Surg Today.* 2017; 47(2):227-32.
12. Liang Y, Wang W, Fang C, Raj SS, Hu WM, Li QW, Zhou ZW. Clinical significance and diagnostic value of serum CEA, CA19-9 and CA72-4 in patients with gastric cancer. *Oncotarget.* 2016; 7(31):49565-73.

Yazışma Adresi
Correspondence Address

Şenay Bengin ERTEM
Çanakkale
Onsekiz Mart Üniversitesi,
Tıp Fakültesi , Radyoloji AD.
Çanakkale, Türkiye

benginertem@gmail.com

Geliş Tarihi : Ocak 29, 2021
Received

Kabul Tarihi : Mayıs 18, 2021
Accepted

E Yayın Tarihi : Eylül 01,2022
Online published

Bu makalede yapılacak atf

Cite this article as

**Ertem ŞB, Aylanç N,
Daş M, Bardakçı O.**

Acil Servise Başvuran Hastalarda
Pulmoner Bt Anjiyografi Tetkikinin
Tanı Verimliliğinin Değerlendirilmesi
Akd Tıp D 2022; 8(3): 281 - 290

Şenay Bengin ERTEM

Çanakkale
Onsekiz Mart Üniversitesi,
Tıp Fakültesi , Radyoloji AD.
Çanakkale, Türkiye

ORCID ID: 0000-0002-7237-6061

Nilüfer AYLANÇ

Çanakkale
Onsekiz Mart Üniversitesi,
Tıp Fakültesi , Radyoloji AD.
Çanakkale, Türkiye

ORCID ID: 0000-0002-5889-9763

Murat DAŞ

Çanakkale
Onsekiz Mart Üniversitesi,
Tıp Fakültesi , Acil Tıp Hekimliği AD.
Çanakkale, Türkiye

ORCID: 0000-0003-0893-6084

Okan BARDAKÇI

Çanakkale
Onsekiz Mart Üniversitesi,
Tıp Fakültesi , Acil Tıp Hekimliği AD.
Çanakkale, Türkiye

ORCID: 0000-0001-6829-7435

Sunulduğu Kongre: Çalışma
41. Ulusal Radyoloji Kongresi
2020'de poster bildirisi olarak
sunulmuştur.

Acil Servise Başvuran Hastalarda Pulmoner Bt Anjiyografi Tetkikinin Tanı Verimliliğinin Değerlendirilmesi

Evaluation of the Diagnostic Efficiency of Pulmonary Ct Angiography Examination at Emergency Department

ÖZ

Amaç:

Acil servislerde ileri görüntüleme yöntemleri giderek artan oranlarda kullanılmaya başlamıştır. Bu hızlı artış beraberinde; hem söz konusu görüntüleme yöntemlerinin tanı verimliliğinin düşük olması olasılığını; hem de bu metotlara bağlı gelişebilecek olası zararları gündeme getirmiştir. Bu konuda acil servislerde pulmoner bilgisayarlı tomografi anjiyografi (pulmoner BTA) kullanımı özellikle ön plana çıkmaktadır.

Gereç ve Yöntemler:

Çalışma, Ocak 2016 ile Haziran 2018 ayları arasında acil servise başvuran ve pulmoner emboli (PE) ön tanısı ile pulmoner BTA tetkiki istenen hastaların radyolojik görüntülerinin ve medikal kayıtlarının retrospektif olarak incelenmesi yöntemiyle yapıldı.

Çalışma verileri SPSS 19 paket programı kullanılarak analiz edildi. Sayısal değişkenlerin karşılaştırmasında Mann Whitney U testi kategorik değişkenlerin karşılaştırmasında Ki-Kare testi kullanıldı. İstatistiksel verilerin yorumunda $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular:

Çalışma döneminde acil servise başvuran ve PE ön tanısı ile pulmoner BTA çekilen toplam 233 hasta tespit edildi. Hastaların 11'i artefaktlar nedeniyle çalışma dışında bırakıldılar. Geriye kalan 222 hastaya ait veriler analiz edildi. Hastaların 19'unda (%8,6) PE pozitif (Grup-1); 203 hasta (%91,4) Pulmoner emboli negatif (Grup-2) olarak saptandı. Ayrıca PE tespit edilmeyen (Grup-2) hastalardan ikisinde (%0,9) herhangi bir patoloji izlenmedi ve normal olarak raporlandı. Her iki grupta da hastaların acil servise en sık nefes darlığı ikinci sıklıkla göğüs ağrısı, şikayetleri ile başvurdukları görüldü (Tablo-I).

Sonuç:

Sonuç olarak, PE ön tanısı ile istenen pulmoner BTA'nın tanısal verimliliğini, literatürle uyumlu olarak düşük (%8,6) bulduk. Tetkikin doğruluğunu ve performansını arttırmak için ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler:

Acil servis, Pulmoner emboli, Pulmoner BT anjiyografi

ABSTRACT**Objective:**

The use of advanced medical imaging in the emergency department (ED) has increased substantially. With this rapid increase; the possibility of both the low diagnostic efficiency of these imaging methods; as well as the possible damages that may occur due to these methods came into question. In this regard, the use of pulmonary computed tomography angiography (pulmonary CTA), stands out.

Material and Methods:

After ethics committee approval this study was carried out by retrospectively examining the radiological images and medical records of patients who were admitted to Çanakkale Onsekiz Mart University Emergency Department between January 2016 and June 2018, and for pulmonary CTA examination was requested with a pre-diagnosis of PE.

Study data were analyzed using SPSS 19 package program. Mann Whitney U test was used for comparison of numerical variables and Chi-Square test was used for comparison of categorical variables. In the interpretation of statistical data, $p < 0.05$ was considered significant.

Results:

In the study period, a total of 233 patients admitted to the emergency department and had pulmonary CTA with a pre-diagnosis of PE were identified. Eleven of the patients were excluded from the study because of artifacts. The data of the remaining 222 patients were analyzed. While pulmonary embolism was found in 19 (8.6%) patients (Group-1), pulmonary embolism was not found in 203 (91.4%) patients (Group-2). No pathology was observed in two (0.9%) of the patients without embolism and reported as normal.

In both groups, the patients most frequently applied to the emergency department with complaints of shortness of breath and secondly, chest pain (Table-I).

Conclusions:

We found the diagnostic efficiency of pulmonary CTA is low (8.6%), consistent with the literature. However, we think that further studies are needed to increase the accuracy and performance of the examination.

Key Words:

Emergency Department, Pulmonary embolisms, Computed tomographic pulmonary angiography

GİRİŞ ve AMAÇ

Acil servislerde ileri görüntüleme yöntemleri giderek artan oranlarda kullanılmaya başlamıştır (1,2). Bu hızlı artış beraberinde; hem söz konusu görüntüleme yöntemlerinin tanı verimliliğinin düşük olma olasılığını; hem de bu metotlara bağlı gelişebilecek olası zararları gündeme getirmiştir. İleri görüntüleme metotlarının aşırı kullanımı; maliyet artışı, radyasyon maruziyeti, acil serviste kalış süresinde uzama, kontrast maddelere bağlı alejik reaksiyonlar ve klinik önemi olmayan kafa karıştırıcı radyolojik bulgu gibi istenmeyen

sonuçlara yol açabilir (3-5). Bu konuda acil servislerde pulmoner emboliden (PE) şüphelenilen hastalarda ileri görüntüleme yöntemlerinden pulmoner bilgisayarlı tomografi anjiyografi (pulmoner BTA) kullanımı özellikle ön plana çıkmaktadır (3-5).

Akut PE dünya genelinde önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (5-7). Pulmoner emboli insidansı 4-21/10,000 olup; bu oran 80 yaşın üzerindeki bireylerde yaklaşık 1/100'e kadar yükselmektedir (5). Tedavi edilmeyen hastalarda mortalite riskinin %23-87 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Yapılan prospektif çalışmalarda tedavi edilen olgularda ilk 3 ay içerisinde mortalite oranı %3-6 olarak bildirilmiştir (5). Ayrıca perinatal anne ölümlerinde PE ilk sırada yer almaktadır (8). Bir diğer korkutucu istatistik ise klinisyenlerin PE vakalarının yaklaşık %50'sini atladıkları ve hastaların %70'inde postmortem PE tanısının konulduğu şeklindedir (9, 10). Pulmoner emboli göğüs ağrısı, nefes darlığı, çarpıntı ve ani ölüm vb. geniş klinik belirti ve semptom yelpazesi ile giden bir tablo olduğu için acil servise başvuran hastalar için sıklıkla şüphelenilen bir ön tanıdır (11,12).

Biz bu çalışmada Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Hastanesi Acil Servisi'ne başvuran ve PE ön tanısı ile pulmoner BTA tetkiki istenen hastalarda pulmoner BTA tetkikinin tanı verimliliğini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışma, Araştırma Yayın Etiğine ve Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak gerçekleştirilmiş olup, öncesinde Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (Karar No: 2018-15). Çalışma Ocak 2016 ile Haziran 2018 arasında acil servise başvuran ve PE ön tanısı ile pulmoner BTA tetkiki istenen hastaların radyolojik görüntülerinin ve medikal kayıtlarının retrospektif olarak incelenmesi yöntemiyle yapıldı. Çalışma için hastane yönetiminden gerekli izin alındı. Çalışmaya alınan hastaların klinik bilgileri alanlarında 10-15 yıl tecrübeye sahip iki acil servis hekimi tarafından incelendi. Hastalara ait pulmoner BTA tetkikleri hastanemiz PACS sisteminden, hastaların klinik bilgileri ve önceki raporlarından habersiz alanlarında 16-17 yıl tecrübeli çalışmanın yürütücüsü radyologlar tarafından tekrar değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilme kriterleri; acil servise başvurmak, 18 yaşından büyük olmak, PE ön tanısıyla pulmoner BTA çekilmiş olmak ve radyolojik görüntülerin kalitesi yeterli olarak belirlendi. Artefaktlar nedeniyle görüntü kalitesi düşük olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastanemizde pulmoner BTA çekimleri Toshiba Aquillion ONE (Toshiba Medical Systems, Tokyo, Japan. 320 dedektör 640 kesit, Aktif kolimasyon, SUREExposure 3D AIDR, XYZ modülasyonu) tomografi cihazı ile yapılmakta olup; pulmoner BTA için görüntüleme parametreleri kV 120, mA 30-50, rotasyon zamanı 275 ms, kesit kalınlığı 2 mm, kesit intervali 2 mm, olarak ayarlanmıştır. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların pulmoner BTA çekimleri bu protokole göre yapılmıştı. Hastaların yaş, cinsiyet, acil servise birincil başvuru şikayeti, kronik hastalık bilgileri, tam kan sayımı, biyokimya analizi, kan gazı analizi, D-Dimer test sonuçları ve acil serviste kalış süreleri hastane bilgi sistemi (HBS)

üzerindeki dosyalarından elde edildi. Acil servise birincil başvuru şikayeti; nefes darlığı, göğüs ağrısı, çarpıntı, bayılma, balgamda kan gelmesi, öksürük ve diğer nedenler olarak gruplandırıldı. Kronik hastalıklar, dosya bilgisi ve E-nabız verileri üzerinden var, yok veya belirtilmemiş şeklinde sınıflandırıldı. Acil serviste kalış süreleri, hastanın acil servise başvuru anından sonlanımına kadar geçen zaman olarak; 1-60 dakika =1 saat, 60.01-120 dakika = 2 saat olacak şekilde saat cinsinden kaydedildi. Hastaların mortalite durumları ölüm bilgi sisteminden sorgulanarak öğrenildi. Pulmoner BTA tanıları PE, pnömoni, atelektazi, malignite, interstisyel akciğer hastalığı, havayolu hastalığı, kardiyak patoloji, sekel değişiklikler, plevral efüzyon ve toraks duvar patolojisi olarak belirlendi.

Çalışma verileri SPSS 19 paket programı kullanılarak analiz edildi. Çalışmanın sayısal değişkenleri ortalama ve standart sapma, ortanca ve minimum maksimum değerler olarak, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Sayısal değişkenlerin karşılaştırmasında Mann Whitney U testi kategorik değişkenlerin karşılaştırmasında Ki-Kare testi kullanıldı. İstatistiksel verilerin yorumunda $p < 0,05$ istatistiksel anlamlı olarak kabul edildi.

Araştırmada karşılaştırma analizleri yapılacak biyokimya değerleri ölçümlerinde eksik veri olup olmadığının incelenmesi yapıldı. On hastanın "Klor ve Laktat" verisinde eksik bulundu. Diğer verileri eksiksizdi. Bu hastaların diğer değerlerinin ölçümü tam olduğu için hastalar veri dosyasından çıkarılmadı, "Klor ve Laktat" değerleri 222 bireyin aritmetik ortalaması ile tamamlandı.

Mann Whitney U testi ile yapılan değerlendirmede istatistiksel olarak anlamlı bulunan trombosit, klor ve laktat değerleri standart sapmalarındaki genişlik nedeniyle; düşük, orta ve yüksek değerler olarak sınıflandırılarak Ki-Kare testi ile yeniden değerlendirildi.

Trombosit ve klor değerleri aritmetik ortalama ve standart sapma ilişkilerinden yararlanılarak gruplara bölündü. Aritmetik ortalamanın bir standart sapma altı değer elde edildi. Bu değerlerin altı düşük düzeyde grup olarak belirlendi. Aritmetik ortalamanın bir standart sapma üstü değer elde edildi. Bu değerlerin üzeri yüksek düzeyde grup olarak kabul edildi. İki değer arasında kalan aralık ise orta düzeyde kabul edildi.

Ancak laktat değerlerinde ortalama 2,48 iken standart sapma 2,36 olarak belirlendi. Aritmetik ortalama ile standart sapmanın birbirine çok yakın değerler olması nedeni ile laktat iki gruba bölündü. Aritmetik ortalamanın altı düşük düzeyde laktat grubu, aritmetik ortalamanın üzeri yüksek düzeyde laktat grubu olarak belirlendi.

Bu gruplamlardan sonra PE tespit edilen (Grup-1) ve PE tespit edilmeyen (Grup-2) gruplar ile trombosit, klor ve laktat grupları arasında Ki-Kare testi ile farklılıklar analiz edildi. Beklenen frekans düşüklüğünde Fisher'in Exact değeri ile anlamlılık düzeyi belirlendi.

BULGULAR

Bu çalışmada Ocak 2016 ile Haziran 2018 tarihleri arasında acil servise başvuran ve PE ön tanısı ile pulmoner BTA çekilen toplam 233 hasta tespit edildi. Hastaların 11'i artefaktlar nedeniyle pulmoner BTA görüntü kalitesi yetersiz olduğu için çalışma dışında bırakıldılar. Geriye kalan 222 hastaya ait veriler analiz edildi. Hastaların 19'u (%8,6) PE pozitif (Grup-1); 203'ü (% 91,4) PE negatif (Grup-2) olarak saptandı. Ayrıca PE tespit edilmeyen (Grup-2) hastalardan ikisinde (%0,9) herhangi bir patoloji izlenmedi ve normal olarak raporlandı. Tespit edilen diğer patolojiler Tablo I'de gösterildi.

Tablo I: Pulmoner BTA Tanıları.

Patoloji	N	%
Normal	2	0,9
Pulmoner emboli	19	8,6
Pnömoni	67	30,2
Atelektazi	69	31,1
Malignite	44	19,8
İnterstisyel akciğer hastalığı	12	5,4
Havayolu hastalığı	84	37,8
Kardiyak patoloji	62	27,9
Sekel değişiklik	71	32
Plevral efüzyon	90	40,5
Toraks duvarı patolojisi	19	8,6

Hastaların yaş, cinsiyet dağılımı, acil serviste kalış süreleri ve eşlik eden kronik hastalığının olup olmaması açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı olarak farklılık izlenmedi ($p > 0,05$) (Tablo II).

Hastalardan 115'inin nefes darlığı (en sık), 49'unun göğüs ağrısı, 13'ünün senkop, sekizinin öksürük, altısının çarpıntı, beşinin hemoptizi ve 26'sının diğer şikayetler ile acil servise başvurdukları görüldü (Tablo II).

Tablo II: PE durumuna göre demografik ve laboratuvar bulguları.

	Pulmoner Emboli Var	Pulmoner Emboli Yok	
Sayı (n,%)	19 (%8,6)	203 (%91,4)	
Yaş			
Ortalama \pm SS	73,11 \pm 10,86	68,22 \pm 15,25	$P=0,212^{**}$
Cinsiyet			
Kadın (n,%)	7 (%7,1)	91 (%92,9)	
Erkek (n,%)	12 (%9,7)	112 (%90,3)	$P=0,503^{**}$
Acil Serviste Kalış Süresi (saat)			
Ortalama \pm SS	6,4 \pm 6,1	6,1 \pm 4,4	$P=0,667^{**}$
Şikayet* (Birincil başvuru şikayeti)	%	%	
Nefes darlığı	2,7	49,1	
Göğüs ağrısı	0,5	21,6	
Çarpıntı	0	2,7	
Senkop	1,4	4,5	
Hemoptizi	0,5	1,8	
Öksürük	0,9	2,7	
Diğer	1,8	1	
	Kronik hastalık varlığı		
Var (n,%, Satır Yüzdesi)	3 (%8,3)	33 (%91,7)	
Yok (n,%, Satır Yüzdesi)	13 (%7,9)	152 (%92,1)	
Belirtilmemiş (n,%, Satır Yüzdesi)	3 (%15)	18 (%8,7)	$P=0,613^{***}$
Laboratuvar	Ortalama \pmSS	Ortalama \pmSS	P değerleri**
Beyaz küre	12,72 \pm 4,62	11,03 \pm 6,14	0,057
Hemoglobin	12,14 \pm 2,46	11,99 \pm 2,49	0,845
Hematokrit	37,82 \pm 7,28	36,28 \pm 6,74	0,386
Trombosit	341,71\pm146,23	263,72\pm107,28	0,025
Glikoz	158,35 \pm 72,32	135,31 \pm 57,81	0,140
Üre	46,05 \pm 18,27	44,81 \pm 24,80	0,494
Kreatinin	1,18 \pm 0,69	0,98 \pm 0,48	0,087
ALT	19,32 \pm 14,03	30,11 \pm 70,18	0,759
AST	28,98 \pm 23,55	38,55 \pm 118,46	0,652
Sodyum	137,31 \pm 4,09	138,90 \pm 4,55	0,111
Potasyum	4,46 \pm 0,83	4,33 \pm 0,58	0,450
Klor	94,92\pm5,38	99,41\pm5,15	0,017
pH	7,36 \pm 0,14	7,41 \pm 0,24	0,114
PCO2	41,66 \pm 14,62	38,07 \pm 14,82	0,351
PO2	62,15 \pm 15,48	66,79 \pm 19,18	0,446
HCO3	23,11 \pm 5,84	24,82 \pm 4,38	0,537
Laktat	5,93\pm6,97	2,22\pm2,07	0,015
D-Dimer	6,42 \pm 8,02	2,38 \pm 1,99	0,667

%: Sütun Yüzdesi

***: Mann-Whitney U Testi

***: Ki-Kare testi

Hastaların hiçbirinde kullanılan kontrast maddeye bağlı herhangi bir yan etki belirtilmemiştir.

Çalışma kapsamındaki tüm hastalara ait tam kan sayımı, biyokimya analizi, kan gazı analizi ve D-Dimer testi sonuçlarına dosya sisteminden ulaşılabildi.

PE tespit edilen (Grup-1) hastalarda trombosit sayısı PE tespit edilmeyen (Grup-2) hastalara göre daha yüksek (sırasıyla 341,71±146,23, 263,72±107,28 hücre/ml) olmakla birlikte; düşük, orta ya da yüksek düzeyde trombosit grupları ile PE tespit edilen (Grup-1) ve PE tespit edilmeyen (Grup-2) grupları arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo III).

Tablo III: PE ile Trombosit karşılaştırması (ki-kare analizi).

Pulmoner Emboli		Trombosit Grup			X ²	p
		Düşük Trombosit	Orta Trombosit	Yüksek Trombosit		
PE	Yok (f [%])	24 (11,7)	152 (74,1)	29 (14,1)	3.730	0,147
	Var (f [%])	1 (5,3)	12 (63,2)	6 (31,6)		

PE tespit edilen (Grup-1) hastalarda laktat değeri PE tespit edilmeyen (Grup-2) hastalara göre daha yüksek (sırasıyla 5,93±6,97, 2,22±2,07 mg/dL) olmakla birlikte; düşük ya da yüksek düzeyde laktat grupları ile PE tespit edilen (Grup-1) ve PE tespit edilmeyen (Grup-2) grupları arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo IV).

Tablo IV: PE ile Laktat karşılaştırması (ki-kare analizi).

Pulmoner Emboli		Laktat Grup		X ²	p
		Düşük Laktat	Yüksek Laktat		
PE	Yok (f [%])	107 (52,2)	98 (47,8)	2.956	0.086
	Var (f [%])	6 (31,6)	13 (68,4)		

PE tespit edilen (Grup-1) hastalarda klor değeri PE tespit edilmeyen (Grup-2) hastalara göre daha düşük (sırasıyla 94,92±5,38, 99,41±5,15 mmol/L) bulundu. Düşük, orta ya da yüksek düzeyde klor grupları ile PE tespit edilen (Grup-1) ve PE tespit edilmeyen (Grup-2) grupları arasında istatistiksel anlamlı olarak farklılık elde edildi ($p<0.05$). PE tespit edilen (Grup-1) hastalarda yüksek düzeyde klor saptanmadı. Ayrıca düşük düzeyde klor PE tespit edilen (Grup-1) hastalarda PE tespit edilmeyen (Grup-2) gruba göre daha fazla hastada izlendi (Tablo V).

Tablo V: PE ile Klor karşılaştırması (ki-kare analizi).

Pulmoner Emboli		CL Grup			X ²	p
		Düşük CL	Orta CL	Yüksek CL		
PE	Yok (f [%])	24 (11,7)	151 (73,7)	30 (14,6)	5.546	0.041
	Var (f [%])	5 (26,3)	14 (73,7)	0 (0,0)		

D-Dimer değerleri tüm hastalarda normalin üstünde olmakla beraber; grup-1'de grup-2'ye göre daha yüksek bulundu (Grup-1'de 6,42 ± 8,02 µg/L; grup-2'de 2,38 ± 1,99 µg/L N: <0.5 µg/L). Ancak bulgu istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$) (Tablo II).

Hastaların pulmoner BTA'da aldıkları tanı ile mortalite arasındaki ilişki incelendiğinde PE tespit edilen (Grup-1) hastalardan dokuzunun (%47,4) ilk bir ay içerisinde, ikisinin (%10,5) ilk bir aydan sonra öldüğü; PE tespit edilmeyen (Grup-2) hastalardan 30'unun (%14,9) ilk bir ay içerisinde, 63'ünün (%31,3) ilk bir aydan sonra öldüğü görüldü. İlk bir

ay içerisindeki mortalite oranının PE tespit edilen (Grup-1) hastalarda PE tespit edilmeyen (Grup-2) hastalara göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0.05$). Diğer pulmoner BTA tanıları ve mortalite oranları arasındaki ilişki Tablo VI'da belirtilmiştir.

Tablo VI: Hastaların Pulmoner BTA'de aldıkları tanı ile Mortalite arasındaki ilişki.

	Yaşıyor	Bir Ay içinde Ölmüş	Bir Aydan sonra Ölmüş	p
Pulmoner Emboli				
Yok (n, %)	108 (%53,7)	30 (%14,9)	63 (%31,3)	0,001
Var (n, %)	8 (%42,1)	9 (%47,4)	2 (%10,5)	
Pnömoni				
Yok (n, %)	86 (%55,8)	26 (%16,9)	42 (%27,3)	0,359
Var (n, %)	30 (%45,5)	13 (%19,7)	23 (%34,8)	
Atektazi				
Yok (n, %)	85 (%55,6)	24 (%15,7)	44 (%28,8)	0,359
Var (n, %)	31 (%46,3)	15 (%22,4)	21 (%31,3)	
Malignite				
Yok (n, %)	104 (%59,1)	24 (%13,6)	48 (%27,3)	<0,0001
Var (n, %)	12 (%27,3)	15 (%34,1)	17 (%38,6)	
İnterstisyel Akciğer Hastalığı				
Yok (n, %)	112 (%53,8)	38 (%18,3)	58 (%27,8)	0,078
Var (n, %)	4 (%33,3)	1 (%8,3)	7 (%58,3)	
Havayolu Hastalığı				
Yok (n, %)	75 (%54,7)	24 (%17,5)	38 (%27,7)	0,708
Var (n, %)	41 (%49,4)	15 (%18,1)	27 (%32,5)	
Kardiyak Patoloji				
Yok (n, %)	83 (%52,2)	22 (%13,8)	54 (%34,0)	0,013
Var (n, %)	33 (%41,1)	17 (%27,9)	11 (%18,0)	
Sekel Değişiklik				
Yok (n, %)	78 (%52,0)	32 (%21,3)	40 (%26,7)	0,089
Var (n, %)	38 (%54,3)	7 (%10,0)	25 (%35,7)	
Plevral Efüzyon				
Yok (n, %)	81 (%61,8)	14 (%10,7)	36 (%27,5)	0,001
Var (n, %)	35 (%39,3)	25 (%28,1)	29 (%32,6)	
Toraks Duvar Patolojisi				
Yok (n, %)	110 (%54,7)	34 (%16,9)	57 (%28,4)	0,154
Var (n, %)	6 (%31,6)	5 (%26,3)	8 (%42,1)	

Eşlik eden kronik hastalık ile mortalite arasındaki ilişki incelendiğinde kronik hastalığı olan ve PE tespit edilen (Grup-1) hastalardan yedisinin (53,8%) ilk bir ay içerisinde, ikisinin (15,4%) ilk bir aydan sonra öldüğü; kronik hastalığı olan ve PE tespit edilmeyen (Grup-2) hastalardan 27'sinin (17,8%) ilk bir ay içerisinde, 54'nün (35,5%) ilk bir aydan sonra öldüğü görüldü. Eşlik eden kronik hastalık varlığı durumunda ilk bir ay içerisindeki mortalite oranının PE tespit edilen (Grup-1) hastalarda PE tespit edilmeyen (Grup-2) hastalara göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0.05$) (Tablo VII).

Tablo VII: Kronik Hastalık ilişkisine göre pulmoner embolideki mortalite oranları.

Kronik hastalık		Mortalite durumu		
		yaşıyor	1 ay içinde ölmüş	1 aydan sonra ölmüş
Yok*	Yok	27 (81,8%)	1 (3,0%)	5 (15,2%)
	Var	2 (66,7%)	1 (33,3%)	0 (0,0%)
Var**	Yok	71 (46,7%)	27 (17,8%)	54 (35,5%)
	Var	4 (30,8%)	7 (53,8%)	2 (15,4%)
Bilinmiyor***	Yok	10 (62,5%)	2 (12,5%)	4 (25,0%)
	Var	2 (66,7%)	1 (33,3%)	0 (0,0%)

*p=0,079, **p=0,008, ***p=0,484

Hastaların HBS'de kayıtlı dosyalarında Wells skoru parametrelerinden başvuru anında kalp atım sayısı, derin ven trombozu öyküsü, son bir ay içerisinde geçirilmiş operasyon veya immobilizasyon öyküsü ve son altı ay içerisinde alınmış kemoterapi öyküsüne ait veri bulunamadı.

TARTIŞMA

Acil servislerde radyolojik tetkik kullanma oranı hasta sayısı ile orantısız olarak her geçen gün artmaktadır (13). Amerika Birleşik Devletlerinde Ulusal Hastane Ayaktan Tıbbi Bakım Araştırması (National Hospital Ambulatory Medical Care Survey) verilerine göre 2001- 2010 yılları arasında bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) oranı üç kat; ultrasonografi (US) oranı iki kat artmıştır (14).

Literatürde, acil servisler başta travma olmak üzere, atravmatik baş ağrısı, karın ağrısı, renal kolik, akut pankreatit ve toraks patolojileri gibi bir çok nedenle ileri görüntüleme metotlarını kullanması gerekenden çok kullandıklarını gösteren bir çok çalışma bildirilmiştir (15-20).

Bu konuda acil servislerde PE'den şüphelenilen hastalarda pulmoner BTA kullanımını özellikle ön plana çıkarmaktadır (3, 5). Lee ve arkadaşları, acil servislerinde tomografi tetkik kullanım sıklığını inceledikleri bir çalışmada; acil servis doktorlarının geçmişe nazaran daha çok tomografi tetkiki kullandıklarını; bunlar içerisinde pulmoner BTA tetkikinin en sık kullanılan tetkik olduğunu ve 2001-2007 yılları arasında kullanımının yaklaşık beş kat arttığını bildirmişlerdir (21). Görüntüleme teknolojilerindeki gelişmeler sayesinde akut PE tanısı daha hızlı, daha verimli ve daha doğru konabilmektedir. 2005-2010 tarihleri arasında yapılmış birçok çalışma incelendiğinde; pulmoner BTA tetkikinin klinik değerinin, eşdeğeri olan standart tanı testi konvansiyonel pulmoner anjiyografiye benzer olduğu gösterilmiştir (22-25).

Pulmoner emboli tanısı; hastalar acil servise nefes darlığı, göğüs ağrısı vb. spesifik olmayan şikayetlerle başvurdukları için zordur (3,4). Her ne kadar klinik değerlendirme ve laboratuvar bulguları ile belli bir grup hastada PE tanısı başarılı bir şekilde ekarte edilebilse de; bu konuda pulmoner BTA hala altın standart olmaya devam etmektedir (3,26).

Bizim çalışmamızda da her iki grupta hastaların acil servise en sık nefes darlığı, ikinci sıklıkla göğüs ağrısı gibi spesifik olmayan şikayetler ile başvurdukları görüldü. Pulmoner emboli teşhisinde ve risk stratejisi belirlemede; ilk ve en önemli aşama hastanın klinik olarak değerlendirilmesidir. Hastanın klinik prezentasyonu, embolinin büyüklüğü ve yaygınlığı, kronik olup olmaması ve eşlik eden başka hastalıklarının olmasından etkilenir (27). Pulmoner emboliden şüphelenilmesi durumunda; hastaya gereksiz tetkik uygulamasının önüne geçmek ve hangi hastanın pulmoner BTA'den en fazla fayda göreceğini belirlemek için öncelikle "Klinik karar kuralları (KKK)-Clinical decision rules -(CDR)" uygulanmalıdır (28). Bu konuda onaylanmış bir çok skor sistemi bulunmakta olup; bunlardan Wells, basitleştirilmiş Wells, modifiye Wells (D- dimerle birleştirilmiş Wells skoru), modifiye Genova Skoru, veya PE dışlama kriteri (PE rule-out criteria; PERC) önerilen sistemlerdir (28,29). Klinik karar kuralları ile değerlendirme sonrası şiddetle PE'den şüphelenilen hastalarda vakit kaybedilmeden pulmoner BTA tetkiki uygulanmalıdır. Pulmoner emboli ihtimalinin daha

düşük olduğu yani Wells skoru dördün altında olan hastalarda ilk olarak D-dimer düzeyi ölçülmelidir. Sonuç normal sınırlarda ise pulmoner BTA çekilmesine gerek yoktur; ancak D-dimer testi pozitif olan hastalara pulmoner BTA çekilmelidir (5,11,22,30,31).

Her bir pulmoner BTA çekimi ile vücudun radyasyona duyarlı kesimleri yaklaşık 10 mSv; memenin glandüler dokusu ise yaklaşık 20 mSv iyonizan radyasyona maruz kalır (4,32). Günümüz risk modellerine göre 40 yaşında pulmoner BTA tetkiki yapılan kadın hastada radyasyona bağlı meme kanseri gelişmesi riski 1/620 olarak belirlenirken; 20 yaşındaki kadın hastada bu risk iki katı daha fazla olarak bulunmuştur (32). Costantino ve arkadaşları, iyonizan radyasyonun biyolojik etkileri üzerine yaptıkları çalışmalarında 10 mGy radyasyona maruz kalan bireylerde radyasyona bağlı yıllık 4/10.000 oranında yeni kanser vakasının geliştiğini bildirmişlerdir (33).

İleri görüntüleme öncesi KKK'nın tam olarak uygulanması pulmoner BTA tetkikinin hem gereksiz fazla kullanılmasına hem de tanısız verimliliğinin azalmasına yol açmaktadır. Bu durum ayrıca sağlık harcamalarının artması ve hastaların gereksiz radyasyona maruz kalması veya pulmoner BTA tetkikinde kullanılan kontrast maddelerin yan etkileri gibi istenmeyen medikal sonuçlara da neden olmaktadır (11). Stojanovska ve arkadaşları yaptıkları çalışmada PERC ve Modifiye Wells skoru kullanarak pulmoner BTA kullanımında sırasıyla %17,6 ve %45 oranlarında azalma sağlanabileceğini; ayrıca pozitif PE tanı verimliliğini literatürle uyumlu olarak (%9,2 ve %8,3) sırasıyla %10 ve % 8 olarak bildirmişlerdir (11,34,35).

Çalışma döneminde pulmoner BTA tetkikinin pozitif tanı verimliliğini % 8,6 olarak tespit ettik. Bu oran düşük olmakla birlikte literatürdeki birçok çalışma ile benzerdi. PE tespit edilen (Grup-1) ve PE tespit edilmeyen (Grup-2) tüm olgularda D-Dimer testi normalin üstünde bulunmuş olması tetkikin pozitif tanı verimliliğinin düşük olmasına rağmen bu denli çok kullanımını haklı göstermektedir. Ancak normal raporlanan iki hastada D-Dimer yüksekliği haricinde hangi gerekçeyle pulmoner BTA istendiği ve tetkik istemini yapan hekimin mesleki deneyiminin bu konuda etkili olup olmadığı konusu açıklığa kavuşturulamadı.

Luciano ve arkadaşları ile Raja ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda KKK'nı tetkik isteme sistemine entegre ettiklerinde; acil serviste pulmoner BTA tetkik oranının azaldığını (1000 hasta başına sırasıyla 26,5'tan 24,3'e; 26,4'ten 21,1'e kadar) ve pozitif PE tanı verimliliğinin de belirgin arttığını (sırasıyla %9,2'den %12,6'ya; %5,8'den %9,8'e kadar) bildirmişlerdir (34, 36). Dunne ve arkadaşları ise benzer bir çalışmayı hastanede yatan hastalar üzerinde yapmışlar ve KKK'nın tetkik isteme sistemine entegre edildiğinde yatan hastalarda da pulmoner BTA tetkik oranının azaldığını (1000 hasta başına 26,8'den 22,6'ya kadar) ve pozitif PE tanı verimliliğinin de belirgin arttığını (%10,4'ten %12,1'e kadar) bildirmişlerdir (37). Pulmoner BTA çekimine karar verilmesi için mevcutta birçok

değerlendirme sistemleri tanımlanmış olmasına rağmen yapılan bazı çalışmalarda KKK'nın tam olarak uygulanmadığı dolayısıyla D-dimer testi ve pulmoner BTA çekimlerinin aşırı kullanıldığı gösterilmiştir (4). Crichlow ve arkadaşları yaptıkları çalışmada acil servis çalışanlarının PE ön tanısında kendi klinik değerlendirmelerinin KKK'na eşit ve hatta daha üstün olduğunu düşündüklerini, bu nedenle KKK'nı kullanmadıklarını belirtmişlerdir (31).

Costantino ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada acil servis hekimlerinin Wells skorunu yeterince kullanmadıklarını, PE ön tanısına subjektif olarak karar verdiklerini ve pulmoner BTA tetkik verimliliğini %10 olarak tespit etmişlerdir. Her ne kadar literatürde pulmoner BTA tetkik verimliliği için kesin olarak tespit edilmiş bir oran bildirilmemişse de %10 oranında tanı verimliliğini, aşırı kullanım olarak kabul etmişlerdir (33).

Drescer ve arkadaşları da KKK'nı tetkik isteme sistemine entegre ettiklerinde PE tespitinde pulmoner BTA tetkikinin tanı verimliliğinin yüksek bulmuşlardır. Ancak uygulamanın tetkik süresini uzatması ve pratik olmaması nedeniyle acil servis hekimleri tarafından uygulanabilir olarak kabul görmediğini; dolayısıyla KKK'nı tetkik isteme sisteminden çıkarıldığını bildirmişlerdir (35).

Bizim çalışmamızda da hastaların hastane bilgi sistemi üzerindeki dosyalarından KKK'na (Wells skoru) ait verileri tam olarak elde edilememiştir. Bu durumda hastanemiz acil servis hekimlerinin PE ön tanısına kendi klinik tecrübelerine göre subjektif olarak karar verdikleri sonucu çıkarılabilir. Ancak söz konusu durumun hastanemiz acil servis hekimlerinin KKK uygulamasını pratik bulmamalarına ve kendi klinik tecrübelerine daha çok güvenmelerine bağlı olabileceği gibi; KKK uyguladıkları halde verileri tam olarak dökümanete etmemelerine de bağlı olabileceğini düşündük.

Battal ve arkadaşları, yaptıkları bir çalışmada; pulmoner BTA tetkikinin tanı verimliliğini %11,7 olarak tespit etmişler. Ancak emboli saptanmayan hastaların %62,5'inde kliniği açıklayan akciğer infiltrasyonu-konsolidasyon, atalektazi ve plevral effüzyon vb. başka bulgular tespit etmişler. Pulmoner BTA tetkikinin pulmoner vasküler inceleme yanında parankimal, mediastinal, kardiyak, plevral yapılar, toraks duvarı ve üst batın organlarının bir bütün olarak değerlendirilmesine olanak sağladığı için konvansiyonel anjiyografi veya ventilasyon-perfüzyon (V/P) sintigrafisi gibi diğer görüntüleme yöntemlerine göre daha avantajlı olduğunu belirtmişlerdir (38). Bizim çalışmamızda da pulmoner BTA tetkikinin tanı verimliliği literatürle uyumlu olarak düşük (%8,6) bulundu. Ancak biz de Battal ve arkadaşları gibi hastaların büyük kısmında başta akciğer infiltrasyonu-konsolidasyon, atalektazi ve plevral effüzyon vb. olmak üzere kliniği açıklayacak başka patolojiler tespit ettik.

Pulmoner emboli hayatı tehdit eden ve zamanında etkili tedavi gerektiren önemli bir klinik tablodur (30,39,40). Literatürde tedavi edilmeyen hastalarda mortalite yaklaşık %23-87 oranındadır (5). Uluslararası Pulmoner Emboli

İşbirliği (ICOPER) verilerine göre, akut PE'den sonraki ilk üç ayda ölüm oranı %17 olarak; PE ve sistolik hipotansiyonu olanlarda 90 günlük mortalite oranı %52,4 olarak tespit edilmiştir (41,42). Bizim çalışmamızda ilk bir ay içerisindeki mortalite oranının PE tespit edilen (Grup-1) hastalarda (%47,4) PE tespit edilmeyen (Grup-2) hastalara (%14,9) göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0.05$).

Belohlavek ve arkadaşları, PE'nin epidemiyoloji, risk faktörleri, patofizyoloji, klinik bulgular ve tanısını inceledikleri çalışmalarında, kalp veya akciğer hastalığı gibi kronik hastalığı olan hastalarda pulmoner dolaşımda küçük bir tikanıklığın bile erken pulmoner hipertansiyona yol açarak sağ kalp yetmezliğine ve nihayetinde ani ölüme yol açabileceğini bildirmişlerdir (43). Biz de çalışmamızda eşlik eden kronik hastalık varlığı durumunda ilk bir ay içerisindeki mortalite oranını PE tespit edilen (Grup-1) hastalarda (%53,8) PE tespit edilmeyen (Grup-2) hastalara (%17,8) göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulduk ($p<0.05$).

Monreal ve arkadaşları, PE nüksü ve trombosit sayısı arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmada azalmış trombosit sayısının PE olgularında trombüs oluşumu sırasında aşırı kullanıma bağlı olduğunu, artmış trombosit sayısının ise artan tüketimin ardından kompensasyon için trombosit üretimindeki artışa bağlı olabileceğini (tekrarlayan PE'li hastalar hariç) bildirmişlerdir. Ayrıca trombosit sayısının günden güne veya tek bir gün içinde önemli ölçüde farklılık gösterebileceğini bu nedenle tek başına nüksün çok zayıf bir belirleyicisi olduğunu bildirmişlerdir (44). Çalışmamızda trombosit sayısı PE tespit edilen (Grup-1) hastalarda PE tespit edilmeyen (Grup-2) hastalara göre yüksek bulunmuştu. Ancak bulgu istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Bunun nedeninin pulmoner emboli gelişen hastalarda tromboz sırasında azalmış trombosit sayısını kompanse etmek amacıyla artmış trombosit üretimine bağlı olabileceğini düşündük.

Laktat, dokulardaki bozulmuş oksijenizasyonla ilişkili bir laboratuvar parametresi olarak kabul edilir (45). Artmış laktat düzeyi ayrıca sepsiste prognostik bir belirteç olarak kabul edilmiştir (46). Vanni ve arkadaşları, yaptıkları bir çalışmada iki mM ve üzerindeki plazma laktat düzeyinin şok, hipotansiyon, sağ kalp yetmezliği veya kardiyak doku hasarından bağımsız olarak akut PE hastalarında yüksek mortalite ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (47). Bizim çalışmamızda laktat değerleri tüm hastalarda iki mM'un üzerinde olmakla beraber PE tespit edilen (Grup-1) hastalarda PE tespit edilmeyen (Grup-2) hastalara göre daha yüksek bulundu. Ancak bulgu istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

Prins ve arkadaşları, pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) prognozu ile serum klor düzeyi arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmada, serum klor seviyesindeki her bir mmol/L azalmanın mortalite oranında %4'lük artışa neden olduğunu bulmuşlar. Azalmış serum klor seviyesinin sağ ventrikül yetmezliği bulguları ile birlikte yaş, cinsiyet, serum sodyum düzeyi, böbrek fonksiyonları ve diüretik kullanımından bağımsız olarak PAH mortalitesinin noninvaziv bir belirleyicisi olabileceğini bildirmişlerdir. Pulmoner arteriyel

hipertansiyon başlı başına bir hastalık olmayıp; pulmoner arter basıncının ≥ 25 mmHg ölçülmesiyle karakterize patolojik bir durumdur. Pulmoner arteriyel hipertansiyon pek çok nedene bağlı gelişebilir. Kronik PE bu nedenlerden birisidir (48). Bizim çalışmamızda serum klor değerleri tüm hastalarda 100mMol/L altında olmakla beraber PE tespit edilen (Grup-1) hastalarda PE tespit edilmeyen (Grup-2) hastalara göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p < 0.05$).

Çalışmamızda artmış laktat seviyesi ve düşük klor seviyesinin ilk bir ay içerisindeki mortalite oranlarının Vanni ve arkadaşları ile Prins ve arkadaşlarının çalışmalarında olduğu gibi birbirleriyle ilişkili olabileceğini ve artmış laktat ve düşük klor seviyelerinin kötü prognozun bir göstergesi olabileceği sonucuna vardık.

Çalışmamızda pulmoner BTA tetkikinin tanı verimliliğini literatürle uyumlu olarak düşük bulduk. Ancak tüm hastalarda D-Dimer değerlerinin yüksek bulunması tetkikin bu denli fazla kullanılmasını haklı göstermektedir. Ayrıca PE tespit edilmeyen hastalarda kliniği açıklayacak başka patolojilerin tespit edilmiş olmasının hem PE ayırıcı tanısında hem de hasta tedavisinde önemli bir katkı sağladığı kanaatindeyiz. Çalışmamızda pulmoner BTA tanı verimliliğindeki düşüklüğün ana nedeninin PE'nin hayati tehdit eden ağır bir klinik durum olması, semptomlarının nonspesifik olması nedeniyle tanısının zor olması ve acil tedavi gerektirmesi nedeniyle KKK tam olarak uygulanmamasına bağladık. Bunun yanında tanı eksikliğinin veya yanlış pozitif tanı konulması durumunda gereksiz antitrombolitik tedaviye bağlı gelişebilecek komplikasyonların da hayati önem arz etmesi ve tüm bu olumsuz tabloların acil servis hekimlerine doğuracağı medikolegal endişelerin bu sonuca yol açabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmanın kısıtlılıkları:

1. Çalışmanın retrospektif olarak yapılmış olması
2. Hasta sayısının az olması
3. Çalışma kapsamındaki hastaların klinik ve laboratuvar verileri HBS üzerindeki dosyalarından elde edildi. Kayıtlardaki eksiklikler nedeniyle hastaların bazı laboratuvar bulguları (Klor ve laktat) ile özellikle Wells skoru parametrelerinin bir kısmının elde edilememiş olması ve klinik bilgilerin mevcut bilgiler ile sınırlı olması çalışmamızın en önemli kısıtlılıklarıdır.

SONUÇ

Sonuç olarak, PE ön tanısı ile istenen pulmoner BTA'nın tanı verimliliğini, literatürle uyumlu olarak düşük bulduk. Ancak tetkikin doğruluğunu ve performansını arttırmak için ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Etik Komite Onayı:

Bu araştırma, ilgili tüm ulusal düzenlemelere, kurumsal politikalara ve Helsinki Bildirgesinin ilkelerine uygundur ve Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (onay numarası: 2018-15).

Hasta Onamı:

Çalışmanın geriye dönük tasarımından dolayı hasta onamı alınamamıştır. Bu çalışmada hastaları tanımlayabilecek kişisel bilgiler yer almamaktadır.

Yazar Katkıları:

Fikir - ŞBE.; Tasarım - ŞBE.; Denetleme - ŞBE.,NA, MD, OB; Veri Toplanması ve/veya İşlenmesi - ŞBE, NA, MD, OB; Analiz ve/veya Yorum - ŞBE, NA, MD, OB; Literatür Taraması - ŞBE; Yazıyı Yazan - ŞBE; Eleştirel İnceleme - ŞBE, NA, MD, OB

Çıkar Çatışması:

Yazarların beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek:

Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

1. Broder J, Warshauer DM, Increasing utilization of computed tomography in the adult emergency department, 2000-2005. *Emerg Radiol.* 2006; 13:25-30.
2. Boland GWL, Guimaraes AS, Mueller PR. The radiologist's conundrum: benefits and costs of increasing CT capacity and utilization. *Eur Radiol.* 2009;19:9-11.
3. Yan Z, Ip IK, Raja AS, Gupta A, Kosowsky JM, Khorasani R. Yield of CT pulmonary angiography in the emergency department when providers override evidence -based clinical decision support. *Radiology.* 2017;282:717-25.
4. Frigini LA, Hoxhaj S, Wintermark M, Gibby C, Lenge De Rosen V, Willis MH. R- Scan: CT angiographic imaging for pulmonary embolism. *J Am Coll Radiol.* 2017; 14:637-40.
5. Levin D, Seo JB, Kiely DG, Hatabu H, Geftter W, van Beek EJR, Schiebler ML. Triage for suspected acute pulmonary embolism: think before opening pandora's box. *Eur J Radiol.* 2015; 84:1202-11.
6. Swana D, S. Hitchenb, F. A. Klokc, J. Thachil. The problem of under-diagnosis and over-diagnosis of pulmonary embolism. *Thrombosis Research.* 2019; 177:122-9.
7. Ergan B, Ergün R, Çalışkan T, Aydın K, Tokur ME, Savran Y, Koca U, Cömert B, Gökmen N. Mortality related risk factors in high-risk pulmonary embolism in the ICU. *Can Respir J.* 2016; 2016:2432808.
8. Knigh M, Kenyon S, Brucehurst P, Neilson J, Shakespeare J, Kurinczuk JJ (Eds). on behalf of MBRRACEUK, Saving lives, improving mothers' care –lessons learned to inform future maternity care from the UK and Ireland confidential enquiries into maternal deaths and morbidity 2009-12. Oxford: National Perinatal Epidemiology Unit, University of Oxford. 2014
9. Rubinstein I, Murray D, Hoffstein V. Fatal pulmonary emboli in hospitalized patients: an autopsy study. *Arch Intern Med.* 1988; 148:1425-6.
10. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Stiell I, Dreyer JF, Barnes D. et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and D-dimer. *Ann Intern Med.* 2001;135:98-107.
11. Stojanovska J, Carlos RC, Kocher KE, Nagaraju A, Guy K, Kelly AM, Chunghtai AR, Kazerooni EA. CT pulmonary angiography: using decision rules in the emergency department. *J. Am Coll Radiol.* 2015;12:1023-9.
12. Calder K.K, Herbert M, Henderson S.O. The mortality of untreated pulmonary embolism in emergency department patients . *Ann. Emerg Med.* 2005;45:302-10.
13. Tung M, Sharma R, Hinson J.S, Nothele S, Pannikottu J, Segal J.B. Factors associated with imaging overuse in the emergency department: a systematic review. *Am J Emerg Med.* 2018; 36(2):301-9.
14. Centers for Disease Control and Prevention. Quick Stats: Annual percentage of emergency department visits with selected imaging tests ordered or provided — National Hospital Ambulatory Medical Care Survey, United States, 2001–2010.
15. Klang E, Beytelman A, Greenberg D, Or J, Guranda L. Overuse of head CT examinations for the investigation of minor head trauma: analysis of contributing factors. *J Am Coll Radiol.* 2017; 14:171-6.
16. Patterson BW, Pang PS, AlKhawam L, Hamedan, AG, Mendonca EA, Zhao Ying-Qi, Venkatesh AK. The association between use of brain CT for atraumatic headache and 30 –day emergency department revisitation. *AJR.* 2016; 207: 1-8.
17. Marasco G, Verardi F.M, Eusebi L.H, Guarino S, Romiti A, Vestito A, Bazzoli F, Cavazza M, Zagari R. M. Diagnostic imaging for acute abdominal pain in an emergency department in Italy. *Intern Emerg Med.* 2019; 14: 1147-53.
18. Raja A.S, Pourjabbar S, İp I.K, Baugh C. W, Sodickson A.D, O'Leary M, Khorasani R. Impact of health information technology-enabled appropriate use criterion on utilization of emergency department CT for renal colic. *AJR.* 2019; 212:1-4.
19. Shinagare A.B, Ip I.K, Raja A.S, Sahni V.A, Banks P, Khorasani R. Use of CT and MRI in emergency department patients with acute pancreatitis. *Abdom İmaging.* 2015; 40: 272-7.
20. Coco A.S, O'Gurek D.T. Increased emergency department computed tomography use for common chest symptoms without clear patient benefits. *J Am Board Fam Med.* 2012; 25:33-41.

21. Lee J, Kirschner J, Pawa S, Wiener DE, Newman DH, Shah K. Computed tomography use in adult emergency department of an academic urban hospital from 2001 to 2007. *Ann Emerg Med.* 2010;56:591-6.
22. Gupta R.R, Kakarla R.K, Kirshenbaum K.J, Tapson V.F. D-dimers and efficacy of clinical risk estimation algorithms: sensitivity in evaluation of acute pulmonary embolism. *AJR Am J Roentgenol.* 2009; 193:425-30.
23. Quiroz R, Kucher N, Zou KH, Kipfmueller F, Costello P, Goldhaber SZ, et al. Clinical validity of a negative computed tomography scan in patients with suspected pulmonary embolism: a systematic review. *JAMA.* 2005; 293:2012-7.
24. Schoepf UJ, Savino G, Lake DR, Ravenel JG, Costello P. Society of Thoracic Radiology Consensus Statement Symposium: Multislice CT. Part 2. The age of CT pulmonary angiography. *J Thorac Imaging.* 2005; 20: 273-9.
25. Schoepf UJ. Diagnosing pulmonary embolism: time to rewrite the textbooks. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2005; 21: 155-63.
26. 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.
27. Torbecki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galie N, Pruszczyk P, Bengel F, Brady A.J.B, Ferreira D, Janssens U, Klepetko W, Mayer E, Remy-Jardin M, Bassand J.P. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Rev Esp Cardiol.* 2008; 61:1330.
28. Penalzoza A, Melot C, Motte S. Comparison of the Wells score with the simplified revised Geneva score for assessing pretest probability of pulmonary embolism. *Thrombosis Research.* 2011; 127: 81-4.
29. Yap KS, Kalff V, Turlakow A, Kelly MJ. A prospective reassessment of the utility of the Wells score in identifying pulmonary embolism. *Med J Aust.* 2007; 187: 333-6.
30. Osman M, Subeti S.K, Ahmed A, Khan J, Dawood T, Rios-Bedoya Carlos F and Bachuwa G. Computed tomography pulmonary angiography is overused to diagnose pulmonary embolism in the emergency department of academic community hospital. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2018; 8:6-10.
31. Crichlow A, Cuker A, Mills A.M. Overuse of computed tomography pulmonary angiography in the evaluation of patients with suspected pulmonary embolism in the emergency department. *Acad Emerg Med.* 2012;19: 1219-26.
32. Kalb B, Sharma P, Tigges S, Ray G.L, Kitaljima H. D, Costello J. R, Chen Z, Martin D.R. MR imaging of pulmonary embolism: diagnostic accuracy of contrast – enhanced low- flip angle 3d gre, and nonenhanced free-induction fisp sequences. *Radiology.* 2012; 263:271-8.
33. Costantino M.M, Randall G, Gosselin M, Brandt M, Spinning K, Vegas C.D. CT angiography in the evaluation of acute pulmonary embolus. *AJR.* 2008;191: 471-4.
34. Prevedello L.M, Raja A.S, Ip I.K, Sodichson A, Khorasani R. Does clinical decision support reduce unwarranted variation in yield of CT pulmonary angiogram? *Am J Med.* 2013; 126: 975-81.
35. Drescher F.S, Chandrika S, Weir I.D, Weintraub J. T, Berman L, Lee R, Van Buskirk P.D, Wang Y, Adewunmi A, Fine J.M. Effectiveness and acceptability of a computerized decision support system using modified wells criteria for evaluation of suspected pulmonary embolism. *Ann Emerg Med.* 2011; 57:613-21.
36. Raja A.S, Ip I.K, Prevedello L.M, Sodichson A, Farkas C, Zane R.D, Hanson R, Goldhaber S.Z, Gill R.R, Khorasani R. Effect of computerized clinical decision support on the use and yield of CT pulmonary angiography in the emergency department. *Radiology.* 2012; 262:468-74.
37. Dunne R.M, Ip I.K, Abbett S, Gershanik E.F, Raja A.S, Hunsaker A, Khorasani R. Effect of evidence-based clinical decision support on the use and yield of ct pulmonary angiographic imaging in hospitalized patients. *Radiology.* 2015; 276:167-74.
38. Battal B, Karaman B, Gümüş S, Akgün V, Bozlar U, Taşar M. Pulmoner emboli şüphesi bulunan hastaların çok kesitli BT pulmoner anjiyografi incelemelerinde karşılaşılan tromboemboli dışı bulguların analizi. *Türkiye Acil Tıp Dergisi- Turk J Emerg Med.* 2011; 11:13-9.
39. Wood K.E. Major pulmonary embolism review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. *CHEST.* 2002;121:877-905.

40. Kline J. A, Courtney D.M, Beam D.M, King M.C, Steuerwald M. Incidence and predictors of repeated computed tomographic pulmonary angiography in emergency department patients. *Annals of Emergency Medicine*. 2008; 54:41-8.
41. Goldhaber SZ, Bounameaux H. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *Lancet*. 2012; 379: 1835-46.
42. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Massive pulmonary embolism. *Circulation*. 2006; 113: 577-82.
43. Belohlavek J, Dytrych V, Linhart A. Pulmonary embolism, part I: epidemiology, risk factors and risk stratification, pathophysiology, clinical presentation, diagnosis and nonthrombotic pulmonary embolism. *Exp Clin Cardiol*. 2013; 18: 129-38.
44. Monreala M, Lafoza E, Ruizb J, Gimenez G. Platelet count in acute pulmonary embolism: its relationship to recurrences. *Haemostasis*. 1993; 23: 263-8.
45. Kraut JA, Madias NE. Lactic acidosis. *N Engl J Med*. 2014; 371: 2309-19.
46. Vanni S, Viviani G, Baioni B, Pepe G, Nazerian P, Soggi F, Bartolucci M, Bartolini M, Grifoni S. Prognostic value of plasma lactate levels among patients with pulmonary embolism: the thrombo-embolism lactate outcome study. *Ann Emerg Med*. 2013; 61: 330-8.
47. Vanni S, Jimenez D, Nazerian P, morello Fulvino, Parisi M, Daghini E, Pratesi M, Lopez R, Bedate P, Lobo JL, Jara-Palomares L, Portillo AK, Grifoni S. Short-term clinical outcome of normotensive patients with acute PE and high plasma lactate. *Thorax*. 2015; 70: 333-8.
48. Prins KW, Kalra R, Rose L, Assad TR, Archer SL, Bajaj NS, Weir EK, Prisco SZ, Pritzker M, Lutsey PL, Brittain E, Theneppan T. Hypochloremia is a noninvasive predictor of mortality in pulmonary arterial hypertension. *J Am Heart Assoc*. 2020; 9: 1-10.

Yazışma Adresi
Correspondence Address

Özgü İNAL
Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Gülhane Sağlık Bilimleri Fakültesi,
Ergoterapi Bölümü
Ankara, Türkiye

inalozgu@gmail.com

Geliş Tarihi : Mart 30, 2021
Received
Kabul Tarihi : Haz 30, 2021
Accepted
E Yayın Tarihi : Eylül 01, 2022
Online published

Bu makalede yapılacak atıf
Cite this article as

İnal Ö.
Covid-19 Döneminde Yetişkin
Bireylerde Yeme Bozukluğu,
Duygusal Yeme, İnternet ve
Sosyal Medya Bağımlılığı
Akd Tıp D 2022; 8(3): 291 - 297

Özgü İNAL
Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Gülhane Sağlık Bilimleri Fakültesi,
Ergoterapi Bölümü
Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-0351-1821

Covid-19 Döneminde Yetişkin Bireylerde Yeme Bozukluğu, Duygusal Yeme, İnternet ve Sosyal Medya Bağımlılığı

Eating Disorders, Emotional Eating, Internet and Social Media Addiction in Adult Individuals in Covid-19 Period

ÖZ

Amaç:

Bu çalışmanın amacı Covid-19 döneminde yetişkin bireylerde yeme bozukluğu, duygusal yeme, internet ve sosyal medya bağımlılığının incelenmesidir.

Gereç ve Yöntemler:

Çalışmaya 18-65 yaş arası iki yüz sekiz birey dahil edildi. Çalışmada sosyo-demografik bilgi formu, Rezy Yeme Bozukluğu Ölçeği, Duygusal Yeme Ölçeği, İnternet Bağımlılığı Ölçeği ve Sosyal Medya Bağımlılığı Ölçeği kullanıldı.

Bulgular:

Bireylerin yaklaşık yarısının yeme bozukluğu açısından risk altında olduğu ve sadece %24'nün normal beden kütle indeksi sınırlarında olduğu belirlendi. Çalışmadaki bireylerin günlük internet kullanım süre ortalamaları 5,1±3,6 saat ve sosyal medya kullanım süre ortalamaları ise 2,4±2,2 saattir. Çalışmada tüm ölçekler arasında pozitif yönde korelasyon saptandı ($p<0,05$).

Sonuç:

Çalışmanın sonuçları; Covid-19 döneminde yetişkin bireylerin yeme bozuklukları ve internet kullanımını açısından risk altında olduğuna dikkat çekmektedir.

Anahtar Sözcükler:

Covid-19, Yeme Bozukluğu, Duygusal Yeme, İnternet Bağımlılığı, Sosyal Medya Bağımlılığı

ABSTRACT

Objective:

The objective of this study is to examine eating disorder, emotional eating, internet and social media addiction in adult individuals during the Covid-19 period.

Material and Methods:

Two hundred eight individuals between the ages of 18-65 were included in the study. Socio-demographic information form, Rezy Eating Disorder Scale, Emotional Eating Scale, Internet Addiction Scale and Social Media Addiction Scale were used in the study.

Results:

It was determined that approximately half of the individuals were at risk for eating disorders and only 24% were within the normal body mass index limits. The average duration of daily internet

use of adult individuals was 5.1±3.6 hours and their average social media usage time was 2.4±2.2 hours. A positive correlation was found between all scales in the study ($p<0.05$).

Conclusion:

The results of the study draw attention to the risk of adult individuals in terms of eating disorders and internet use during the Covid-19 period.

Key Words:

Covid-19, Eating Disorders, Emotional Eating, Internet Addiction, Social Media Addiction

GİRİŞ

Yeni Tip Koronavirüs (SARS-CoV-2) nedenli COVID-19 enfeksiyon bulaşma riskinin azaltılması için alınan karantina tedbirleri ülkelerde farklı şekillerde uygulanmıştır. Bu süreçteki tüm uygulamalar ve tedbirler (örn. zorunlu olmadıkça sokağa çıkılmaması, okullarda yüz yüze yapılan eğitimlere ara verilmesi, uzaktan eğitime ve esnek mesai sistemine geçilmesi) bireylerin fiziksel aktivitelerinin kısıtlanmasına ve günlük rutin yaşantılarından uzak kalmalarına neden olmuştur (1,2). Fiziksel uzaklaşma ve izolasyon bireylerin yaşamlarını olumsuz bir şekilde etkilemiş ve daha sedanter bir yaşama geçilmiştir. Bu süreçte ayrıca, aktivite tercihlerimiz gibi konularda değişiklikler yaşanmış, günlük yaşamımızda internet kullanımımız (örn. online toplantılar, yakınlarımızla online görüşmeler, online eğitim, sosyal medya hesaplarından ücretsiz seminerler) artmıştır. Evde geçirilen sürenin artması, pandemi haberlerinin takibi, artan stres, duygusal durum değişikliklerine bağlı olarak özellikle karbonhidrat oranı yüksek gıdaları tüketme isteğinin artması ve fiziksel aktivite oranının azalması gibi durumlarla bireyler karşı karşıya kalmışlardır (1,2).

Covid-19'un hayatımızda yaptığı değişikliklerden biri olan duygusal durum değişikliği yeme davranışları üzerinde değişikliğe neden olmuş en önemli faktörlerden biridir. Nitekim yapılan bir çalışmada, COVID-19'da stres seviyelerinin, duygusal düzensizliğe, dürtüsellik ve aşırı yeme semptomlarına yol açabileceği gösterilmiştir (3). Kısacası; COVID-19 dönemine verilen duygusal ve psikolojik tepkiler, fonksiyonel olmayan yeme davranışları geliştirme riskini artırabilir ve duygusal yeme gibi durumların oluşmasına zemin hazırlayabilir (4,5). Yeme alışkanlıkları ve yaşam tarzı değişiklikleri sağlığımızı tehdit edebilir. Doğru beslenme durumunu korumak, özellikle bağıışıklık sisteminin mücadele etmesi gerekebileceği bir dönemde çok önemlidir (3).

Yeme bozuklukları (YB), bireyin yeme alışkanlıklarında ve yeme davranışında yaşanan bozulma ile karakterize, birçok nedensel faktöre dayanan fiziksel, bilişsel ve psikolojik kayıplara ve ölüme yol açabilen ciddi bir psikiyatrik hastalıktır (6). Yeme bozukluklarının bir çeşidi olan duygusal yeme; özellikle duygusal uyarılma veya strese cevap olarak yemek yeme ile sonuçlanan bir davranış durumudur (7). Literatürde

yeme bozukluğunun internet bağımlılığı gibi başka bağımlılık çeşitleri ile birlikte (örn. tütün) görülebildiğine dair kanıtlar mevcuttur (8-10). Davranışsal bağımlılıklar arasında internet bağımlılığı (İB) (özellikle sosyal medya kullanımı) en çok görülen bağımlılık türlerinden biridir (11). Mental sağlık üzerindeki olumsuz etkilerinin yanı sıra, artan ekran süresi, fiziksel aktivitenin azalmasına, yeme alışkanlıklarının değişmesine ve kardiyometabolik bozukluklar, obezite ve diyabet gibi durumların oluşmasına yol açabilir (12,13). İB; çevrim içi olarak geçirilmeyen zamanın anlamını yitirmesi, internet kullanımının önlenememesi, internet kullanılmadığında aşırı sinirlilik gibi durumların yaşanması ve bireyin sosyal, aile ve iş yaşamında ilişkilerin giderek olumsuz etkilenmesine yol açabilir (14).

Literatürde yeme bozukluğu ve aşırı problemli internet kullanımına yönelik kanıtlar bulunmakla birlikte bu araştırmaların büyük çoğunluğu adölesanlar ve üniversite öğrencileri üzerinde yapılmıştır (15,16). Yapılan çalışmalar çoğunlukla çocuklar/ergenler ($n=13$), üniversite öğrencileri ($n=23$) ve topluluk örnekleri ($n=12$) arasında yapılmıştır (15). Ayrıca literatürde Covid-19 dönemi öncesi ve sırasında yetişkin bireylerde yeme bozukluğu, duygusal yeme, internet ve sosyal medya kullanımını araştıran bir çalışmaya da rastlanmamıştır. Hem yetişkin bireylerde bu konuda yetersiz bilgi olması, hemde Covid-19 sürecinde bu kapsamda bir çalışmaya rastlanmamış olması nedeni ile bu çalışma planlanmıştır.

Araştırmanın amacı

Bu çalışmanın amacı yetişkin bireylerde yeme bozukluğu, duygusal yeme, internet ve sosyal medya bağımlılığının incelenmesidir. Çalışmanın sonuçlarının yetişkin bireylerin yeme bozuklukları ve internet bağımlılığı konusunda yeni bilgiler sağlayacağı ve bu konuda önleyici tedbirlerin alınması ve mevcut problemlerin azaltılması konusunda yol gösterici olacağı düşünülmektedir.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışma için etik kurul izni Trakya Üniversitesi Sosyal ve Beşeri Bilimler Araştırmaları Etik Kurulu'ndan alındı (Karar no: 07/02). Çalışma Helsinki Deklarasyonu'na, Araştırma ve Yayın Etiğine uygun şekilde yürütüldü.

Çalışmaya; 18 yaş üzeri okur yazar ve herhangi bir psikolojik hastalık tanısı olmadığını belirten bireyler dahil edildi. Herhangi bir psikolojik hastalık tanısı olduğunu belirten bireyler ise çalışma dışında bırakıldı. Google formda hazırlanan sosyo-demografik bilgi formu (örn. yaş, cinsiyet, eğitim) ve ölçekler katılımcılara online olarak gönderildi. Çalışmaya katılmakta gönüllü olan bireyler elektronik olarak hazırlanan formu ve ölçekleri doldurdu.

Çalışmada Rezzy Yeme Bozukluğu Ölçeği;

Duygusal Yeme Ölçeği, İnternet Bağımlılığı Ölçeği ve Sosyal Medya Bağımlılığı Ölçeği kullanıldı.

Rezzy Yeme Bozukluğu Ölçeği;

Yeme bozukluklarını tarama amacı ile geliştirilmiş ve Türk toplumu için geçerlik ve güvenilirliği yapılmıştır (17,18). Ölçek toplamda beş maddeden oluşmaktadır. Ölçekten alınabilecek en yüksek puan beş olup, iki ve daha fazla puan alan bireyler ise risk grubunda olarak değerlendirilmektedir.

Duygusal Yeme Ölçeği;

Doğan ve arkadaşları tarafından geliştirilen 5'li likert tipte olup 14 maddeden oluşan geçerli ve güvenilir bir ölçektir (19). Ölçek toplam puan üzerinden yorumlanmaktadır. Ölçeğin Cronbach iç tutarlılığı 0,94 olarak bulunmuştur.

İnternet Bağımlılığı Ölçeği;

Hahn ve Jerusalem (20) tarafından geliştirilen ölçeğin Türkçe versiyonu Şahin ve Korkmaz tarafından yapılmıştır (21). Ölçek 19 madde ve “kontrol kaybı”, “daha fazla online kalma isteği” ve “sosyal ilişkilerde olumsuzluk” faktörlerinden oluşmaktadır. Ölçekten alınabilecek puanların yüksekliği bireylerin internet bağımlılık düzeylerinin yüksek olduğu anlamına gelmektedir. Ölçeğin Cronbach alpha güvenilirlik katsayısı 0,858 olarak bulunmuştur.

Sosyal Medya Bağımlılığı Ölçeği;

Yetişkin Formu (SMBÖ-YF); 2017 yılında Şahin ve Yağcı tarafından geliştirilmiş beşli Likert tipte, “sanal tolerans” ve “sanal iletişim” boyutlarından ve 20 maddeden oluşmaktadır. Ölçeğin Cronbach Alpha katsayısı 0,94 olarak bulunmuştur. Ölçekte yüksek puan bireyin kendisini “sosyal medya bağımlısı” olarak algıladığı biçiminde yorumlanmaktadır (22).

İstatistiksel analiz

Bireylerin anketlere verdikleri cevaplar Excel programına aktarıldı. Daha sonra veriler SPSS-21 programına kodlanarak, gerekli analizler yapıldı. Katılımcıların tanımlayıcı özellikleri ile ilgili analizler; frekans, yüzde dağılımı, ortalama±standart sapma şeklinde verildi. Verilerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Verilerin normal dağılmaması nedeni ile ölçekler arasındaki ilişkiye Spearman Korelasyon analizi kullanılarak bakıldı. İstatistiksel olarak anlamlılık değeri $p<0,05$ kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma 159 kadın ve 49 erkek toplam 208 birey ile tamamlandı. Tablo I'de bireylerin tanımlayıcı özelliklerine dair veriler verilmiştir.

Tablo I: Bireylerin Tanımlayıcı Özellikleri ve Ölçeklerden Aldıkları Puan Sonuçları.

Tanımlayıcı Özellikler		N=208 (%)
Cinsiyet	kadın	159 (76,4)
	erkek	49 (23,6)
Medeni durum	bekar	95 (45,7)
	evli	95 (45,7)
	dul/böşanmış	18 (8,7)
Yaş aralığı	18-24	72 (34,6)
	25-39	58 (27,9)
	40-65	78 (37,5)
Eğitim durumu	ilkokul	3 (1,4)
	ortaokul	2 (1,0)
	lise	8 (3,8)
	üniversite	145 (69,7)
	lisansüstü	50 (24,0)
BKİ grup	zayıf	133 (63,9)
	normal	50 (24,0)
	pre-obezite	23 (11,1)
	obezite (1.derece)	2 (1,0)
Kronik hastalık varlığı	evet	44 (21,2)
	hayır	164 (78,8)
Sigara	evet	45 (21,6)
	hayır	140 (67,3)
	biraktım	23 (11,1)
Uyku saat	0-6 saat	61 (29,3)
	7-9 saat	138 (66,3)
	9 saat ve üzeri	9 (4,3)
En sık atlanan öğün	kahvaltı	55 (26,4)
	öğle yemeği	101 (48,6)
	akşam yemeği	7 (3,4)
Rezzy total≥2	evet	87 (41,8)
	min-max	mean± SS
Yaş (yıl)	19-64	35,8±13,4
Uyku (saat)	4-12	7,2±1,3
1 gün içinde cep telefonu kullanımı (saat)	1-15	4,0±2,5
1 gün içinde sosyal medya kullanımı (saat)	1-17	2,4±2,2
1 gün içinde internet kullanımı (saat)	1-18	5,1±3,6
Rezzy toplam	0-5	1,2±1,1
DYÖ toplam	14-70	31,2±13,6
İBÖ toplam	19-82	32,5±13,4
İBÖ1	7-34	13,2±5,9
İBÖ2	3-15	6,4±3,1
İBÖ3	9-34	12,9±5,6
SMB toplam	20-90	48,9±15,0
SMB1	11-54	28,0±9,5
SMB2	9-38	20,8±6,68

BKİ: Beden Kitle İndeksi, DYÖ: Duygusal Yeme Ölçeği, İBÖ: İnternet Bağımlılığı Ölçeği, İBÖ1: kontrol kaybı, İBÖ2: aşırı online kalma isteği, İBÖ3: sosyal ilişkilerde olumsuzluk, SMBÖ: Sosyal Medya Bağımlılığı Ölçeği, SMB1: sanal tolerans, SMB2: sanal iletişim

Çalışmada DYÖ ile Rezzy Ölçeği arasında orta düzeyde pozitif yönde ($r=0,411$, $p<0,01$), İBÖ toplam ile zayıf düzeyde pozitif yönde ($r=0,254$, $p<0,01$), İBÖ1 (kontrol kaybı) ile zayıf düzeyde pozitif yönde ($r=0,275$, $p<0,01$), İBÖ2 (aşırı online kalma isteği) ile zayıf düzeyde pozitif yönde ($r=0,239$, $p=0,01$), İBÖ3 (sosyal ilişkilerde olumsuzluk) ile zayıf düzeyde pozitif yönde ($r=0,216$, $p=0,01$), SMBÖ toplam ile zayıf düzeyde pozitif yönde ($r=0,223$, $p=0,01$), SMBÖ1 (sanal tolerans) ile zayıf düzeyde pozitif yönde ($r=0,247$, $p<0,01$), SMBÖ2 (sanal tolerans) ile çok zayıf düzeyde pozitif yönde ($r=0,153$, $p=0,03$) ilişki saptandı. Rezzy Ölçeği ile İBÖ toplam arasında zayıf düzeyde pozitif yönde ($r=0,317$, $p<0,01$), İBÖ1 (kontrol kaybı) ile zayıf düzeyde pozitif yönde ($r=0,292$, $p<0,01$), İBÖ2 (aşırı online kalma isteği) ile zayıf düzeyde pozitif yönde ($r=0,257$, $p<0,01$), İBÖ3 (sosyal ilişkilerde olumsuzluk) ile zayıf düzeyde pozitif yönde ($r=0,332$, $p<0,01$), SMBÖ toplam ile zayıf düzeyde pozitif yönde ($r=0,337$, $p<0,01$), SMBÖ1 (sanal tolerans) ile zayıf düzeyde pozitif yönde ($r=0,365$, $p<0,01$), SMBÖ2 (sanal tolerans) ile çok zayıf düzeyde pozitif yönde ($r=0,223$, $p=0,01$) ilişki belirlendi. Ayrıca çalışmada İBÖ toplam ile SMBÖ toplam puanı arasında yüksek düzeyde pozitif yönde ilişki saptandı ($r=0,738$, $p=0,01$) (Tablo II).

Tablo II: Duygusal Yeme, Yeme Bozukluğu, İnternet Bağımlılığı ve Sosyal Medya Bağımlılığı İlişkisi.

	Rezzy Toplam		İBÖ Toplam		İBÖ1		İBÖ2		İBÖ3		SMBÖ Toplam		SMBÖ1		SMBÖ2	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
DYÖ toplam	0,411	<0,01	0,254	<0,01	0,275	<0,01	0,239	0,01	0,216	0,01	0,223	0,01	0,247	<0,01	0,153	0,03
Rezzy toplam			0,317	<0,01	0,292	<0,01	0,257	<0,01	0,332	<0,01	0,337	<0,01	0,365	<0,01	0,223	0,01
İBÖ toplam					0,940	<0,01	0,873	<0,01	0,877	<0,01	0,738	<0,01	0,728	<0,01	0,621	<0,01
İBÖ1							0,751	<0,01	0,753	<0,01	0,677	<0,01	0,684	<0,01	0,548	<0,01
İBÖ2									0,674	<0,01	0,580	<0,01	0,569	<0,01	0,487	<0,01
İBÖ3											0,756	<0,01	0,730	<0,01	0,664	<0,01
SMBÖ toplam													0,947	<0,01	0,893	<0,01
SMBÖ1															0,716	<0,01

DYÖ: Duygusal Yeme Ölçeği, İBÖ: İnternet Bağımlılığı Ölçeği, İBÖ1: kontrol kaybı, İBÖ2: aşırı online kalma isteği, İBÖ3: sosyal ilişkilerde olumsuzluk, SMBÖ: Sosyal

Medya Bağımlılığı Ölçeği, SMBÖ1: sanal tolerans, SMBÖ2: sanal iletişim

Spearman Korelasyon Analizi, p<0,05

TARTIŞMA

Yetişkin bireylerde yeme bozukluğu, duygusal yeme, internet ve sosyal medya bağımlılığını inceleyen bu çalışmadan elde edilen bulgular; bireylerin yaklaşık yarısının yeme bozukluğu açısından risk altında olduğunu ve zorunlu durumlar dışında (iş ve okul) bireylerin günlük internet kullanım sürelerinin oldukça yüksek olduğunu göstermektedir. Ayrıca çalışmada yeme bozukluğu, duygusal yeme, internet ve sosyal medya bağımlılığının birbiri ile ilişkili kavramlar olduğu belirlenmiştir. Sonuçlar; Covid-19 döneminde yetişkin bireylerin yeme bozuklukları ve internet kullanımı açısından risk altında olduğuna dikkat çekmektedir.

COVID-19 pandemisinden kaynaklanan psikososyal değişiklikler (örn. stres) ve evde kalma uygulamaları, YB ile ilgili tetikleyici faktörleri şiddetlendirebilir (23). Covid-19 döneminde yetişkin bireylerin beslenme, sağlık davranışı değişiklikleri ve yeme davranışlarını inceleyen bir araştırmada; bu sürecinin yetişkin bireylerin sağlık davranışlarını ve beslenmelerini olumsuz etkilediği belirlenmiştir (24). Bu çalışmada da benzer şekilde; bireylerin yaklaşık yarısının yeme bozukluğu açısından risk altında olduğu (%41,8) ve ayrıca bireylerin sadece %24'nün normal BKİ sınırlarında olduğu belirlenmiştir. Yeme bozukluğu, yeme davranışının ciddi olarak bozulduğu bir tanı grubudur ve kadınlarda daha sık görülmektedir (25). Çalışmaya katılan bireylerin çoğunun kadın olduğu göz önüne alındığında, bu durum belki de yeme bozukluğu risk oranının yüksek olmasına katkı sağlamış olabilir.

Lise öğrencilerinde yapılan bir çalışmada; kız öğrencilerin %70,2'sinin, erkek öğrencilerin ise %60,2'sinin günde ortalama 1-2 saat internet kullandıkları belirlenmiştir (26). Üniversite öğrencilerinde yapılan başka bir çalışmada ise; öğrencilerin günde ortalama 4,76±2,63 saat internette vakit geçirdikleri belirlenmiştir (27). Mevcut çalışmada ise yetişkin bireylerin günlük internet kullanım süre ortalamaları 5,1±3,6 saat ve sosyal medya kullanım süre ortalamaları ise 2,4±2,2 saat olarak belirlenmiştir. Belirtilen her iki çalışmanın internet kullanımının en yüksek oranda görüldüğü dönem olan lise ve üniversite öğrencilerinde yapılmasına rağmen, mevcut çalışmada yetişkin bireylerden elde edilen sonuçlarda daha yüksek ortalamalar elde edilmiştir (26,27). Ülkemizde internet kullanım oranları 25-34 yaş aralığında %91,7, 35-44 yaş aralığında %85,9, 45-54 yaş aralığında %68,5, 55-64 yaş aralığında ise %42,6'dır. Bu oranlar 2020 yılında 25-34 yaş

grubu için %93,5, 35-44 yaş aralığı için %89,1, 45-54 yaş aralığı için %74,8 ve 55-64 yaş aralığı için %50,9'a çıkmıştır (28). COVID-19 döneminde İB'nın yaygınlığını inceleyen bir yurtdışı çalışmada ise, ülkemizdekine benzer şekilde İB oranının daha önceki yıllara göre daha yüksek olduğuna dikkat çekilmiş ve bu durumun COVID-19 ile ilişkili dijital etkinlikler ve sanal sosyalleşmenin popülerliği ile ilgili olabileceği düşünülmüştür (29). Mevcut çalışmanın sonuçları, ve literatür bulguları göz önüne alındığında; yetişkin bireylerde bu konunun daha fazla araştırılması önem kazanmaktadır.

Çalışmada yetişkin bireylerde yeme bozukluğu, duygusal yeme, internet ve sosyal medya bağımlılığının birbiri ile ilişkili olduğu bulundu. COVID-19 salgını, medya etkilerine göre YB davranışları açısından artmış riskle üç şekilde ilişkilendirilebilir: (I) Sosyal medyada zararlı yeme ve görünümle ilgili medyaya maruz kalma; (II) Medya tüketiminin etkileri; ve (III) Evden çalışırken video konferans uygulamalarının kullanımının artması (30). Üniversite öğrencilerinde yeme problemleri ve internet bağımlılığını inceleyen bir çalışmada; problemlerli internet kullanımı ile yeme tutumları arasında pozitif yönde bir ilişki olduğu ve problemlerli internet kullanımının yeme tutumunu yordadığı gösterilmiştir (9). Literatürdeki başka çalışmalar da aşırı internet kullanımı sergileyen bireylerin yemek yeme veya davranışsal sorunlara ve fiziksel aktivitelerde azalmaya neden olabileceğine dair bulgular mevcuttur (8,31). Sosyal medya kullanımı da dahil olmak üzere medyanın kullanımını özellikle ince ideal görünüm ve diyet kültürü ile ilgili içeriğin yanı sıra gıda reklamcılığına maruz kalma yolu ile düzensiz yeme riski ile ilişkilidir (15,32). Sosyal izolasyonun gerekliliklerinin iletişim aracı olarak sosyal medya kullanımını artırdığı ve bu nedenle düzensiz yeme riskini artırabildiği düşünülmektedir. Medyaya daha çok maruz kalmaya ilişkin olarak, önceki araştırmalar, stresli ve travmatik dünya olaylarının medyada yer almasına maruz kalmanın artan düzensiz yeme ile ilişkili olduğunu göstermiştir. 2011 yılında Japonya'da yaşanan depremin medyada yer almasının etkilerine dair bilgiler sunan bir çalışmada bu durum diyet değişiklikleri ile ilişkilendirilmiştir (33).

Covid-19 döneminde genel popülasyonda post travmatik stres bozukluğu, anksiyete ve depresyon gibi psikiyatrik durumlar açısından risk artmaktadır (2,34). Yeme bozukluğu, duygusal yeme, internet ve sosyal medya bağımlılığı problemlerinin duygusal faktörler, stres gibi durumlardan etkilendiği göz önüne alındığında; Covid-19 dönemi bu

problemleri arttırabilen bir faktör olabilir. Çalışmaya katılan bireylerin üçte birinden fazlası kronik hastalık riskinin arttığı 40-65 yaş aralığındadır. Bu riskli döneme Covid-19 döneminin getirdiği sedanter yaşam davranışlarına yeme bozuklukları ve internet bağımlılığı gibi problemlerin eklenmesi özellikle bu yaş dönemindeki bireylerin genel sağlık durumu açısından büyük bir risk oluşturmaktadır.

SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışma yetişkin bireylerde yeme bozukluğu riski, duygusal yeme, internet ve sosyal medya bağımlılığına dair veriler sunmaktadır. Bununla birlikte, bu çalışmanın kesitsel tasarımı nedeni ile, bu kavramlar arasındaki ilişkileri doğrulamak için büyük ölçekli boylamsal çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu kapsamda bu konuların adölesan ve üniversite döneminde araştırıldığı gibi, yetişkinlik döneminde de daha fazla araştırılması önemlidir. Özellikle duygusal değişimlerin ve stresin etkilediği faktörlerin değerlendirilmesi YB ve İB riskinin daha iyi bir şekilde anlaşılması ve bu konuda hedeflerin belirlenmesi açısından çok önemlidir. Covid-19 döneminin olumsuz etkilerini azaltmak ve YB ve İB gibi durumların önlenmesi amacı ile yaşam tarzı yeniden düzenleme programlarının planlanması, internet ve sosyal medyanın daha çok sağlık amacı ile kullanılmasının sağlanması (örn. pedometre uygulamaları, fiziksel aktivitenin teşviki) ve her durumda anlamlı ve amaçlı aktivitelerle daha aktif olmak konusunda farkındalığın artırılmasının bu dönemin olumsuz etkilerini önlemek ve azaltmak açısından önemli olduğu düşünülmektedir.

Etik Komite Onayı:

Bu araştırma ilgili tüm ulusal düzenlemelere, kurumsal politikalara ve Helsinki Bildirgesinin ilkelerine uygundur ve Trakya Üniversitesi Sosyal ve Beşeri Bilimler Araştırmaları Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Karar no: 07/02). Çalışma online olarak yürütülmüş olup, bireylere çalışma kapsamında gönderilen anketlerin başında bilgilendirici bir metin bulunmaktadır. Bu metni okuyup, metnin altında “çalışmayı katılmayı onaylıyorum” ibaresini işaretleyen katılımcılar çalışmaya dahil edilmiştir.

Çıkar Çatışması:

Yazarın beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek:

Çalışma için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

1. Stockwell S, Trott M, Tully M, Shin J, Barnett Y, Butler L, et al. Changes in physical activity and sedentary behaviours from before to during the COVID-19 pandemic lockdown: a systematic review. *BMJ Open Sport & Exercise Medicine* 2021;7(1):e000960.
2. Organization WH. Mental health and psychosocial considerations during the COVID-19 outbreak, 18 March 2020. World Health Organization; 2020 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331490/WHO-2019-nCoV-MentalHealth-2020.1-eng.pdf>)
3. Di Renzo L, Gualtieri P, Pivari F, Soldati L, Attinà A, Cinelli G, Leggeri C, Caparello G, Barrea L, Scerbo F, Esposito E, Lorenzo DA. Eating habits and lifestyle changes during COVID-19 lockdown: an Italian survey. *Journal of translational medicine* 2020;18:1-15.
4. Montemurro NJB, behavior,, immunity. The emotional impact of COVID-19: From medical staff to common people. *Brain, behavior, and immunity* 2020; 87: 23-4.
5. Evers C, Dingemans A, Junghans AF, Boevé AJN, Reviews B. Feeling bad or feeling good, does emotion affect your consumption of food? A meta-analysis of the experimental evidence. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2018;92:195-208.
6. Eddy KT, Doyle AC, Hoste RR, Herzog DB, Le Grange DJJotAAoC, Psychiatry A. Eating disorder not otherwise specified in adolescents. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 2008;47(2):156-64.
7. Snoek HM, Engels RC, Van Strien T, Otten RJA. Emotional, external and restrained eating behaviour and BMI trajectories in adolescence. *Appetite* 2013;67:81-7.
8. Tao Z, Liu YJE, Weight Disorders-Studies on Anorexia B, Obesity. Is there a relationship between Internet dependence and eating disorders? A comparison study of Internet dependents and non-Internet dependents. *Eating and Weight Disorders-Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity* 2009;14(2-3):e77-e83.
9. Çelik ÇB, Odacı H, Bayraktar NJE, Weight Disorders-Studies on Anorexia B, Obesity. Is problematic internet use an indicator of eating disorders among Turkish university students? *Eating and Weight Disorders-Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity* 2015;20(2):167-72.
10. Krug I, Treasure J, Anderluh M, Bellodi L, Cellini E, Di Bernardo M, et.al. Present and lifetime comorbidity of tobacco, alcohol and drug use in eating disorders: A European multicenter study. *Drug and alcohol dependence*, 2008;97(1-2), 169-79.
11. Király O, Potenza MN, Stein DJ, King DL, Hodgins DC, Saunders JB, Griffiths DM, Gjoneska B, Billieux J, Brand M, Abbott WM, Chmanberlain RS, Corazza O, Burkauskas J, Sales DMC, Montag C, Lochner C, Grinblatt E, Wegmann E, Martinotti G, Lee KH, Rumpf H, Calovo J, Movaghar A, Higuchi S, Menchon MJ, Zohar J, Pellegrini L, Walitza S, Fineberg AN, Demetrovics Z. Preventing problematic internet use during the COVID-19 pandemic: Consensus guidance. *Comprehensive Psychiatry* 2020;100:152180.
12. Ghosh R, Dubey MJ, Chatterjee S, Dubey SJMP. Impact of COVID-19 on children: special focus on the psychosocial aspect. *Minerva Pediatrica* 2020;72(3):226-35.
13. Dubey MJ, Ghosh R, Chatterjee S, Biswas P, Chatterjee S, Dubey S. COVID-19 and addiction. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 2020;14(5):817-23.
14. Garner DM, Olmsted MP. Eating disorder inventory-2: psychological assessment resources Odessa, FL; 1991:48.
15. Rodgers RF, Melioli T. The relationship between body image concerns, eating disorders and internet use, part I: A review of empirical support. *Adolescent Research Review* 2016;1(2):95-119.
16. Dong H, Yang F, Lu X, Hao WJFIP. Internet addiction and related psychological factors among children and adolescents in China during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) epidemic. *Frontiers in Psychiatry* 2020;11:751.
17. Morgan JF, Reid F, Lacey JH. The SCOFF questionnaire: assessment of a new screening tool for eating disorders. *Bmj* 1999;319(7223):1467-8.
18. Aydemir O, Koksall B, Sapmaz SY, Yuceyar HJAPD. Reliability and validity of Turkish form of SCOFF Eating Disorders Scale/Kadin universite ogrencilerinde REZZY Yeme Bozukluklari Olcegi Turkce formunun guvenilirlik ve gecertiligi. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2015;16(S1):31-6.

19. Doğan T, Tekin EG, Katrancıoğlu AJP-S, Sciences B. Feeding your feelings: A self-report measure of emotional eating. *Procedia-Social and Behavioral Sciences* 2011;15:2074-7.
20. Hahn A, Jerusalem M. Internetsucht—reliabilität und validität in der online-forschung. *Online-Marktforschung: Springer*. 2001:213-33.
21. Şahin C, Korkmaz Ö. İnternet Bağımlılığı Ölçeğinin Türkçeye Uyarlanması. *Ahmet Keleşoğlu Eğitim Fakültesi Dergisi*. 2011; 32: 101-15.
22. Şahin C, Yağcı M. Sosyal Medya Bağımlılığı Ölçeği-Yetişkin Formu: Geçerlilik Ve Güvenirlik Çalışması. *Ahi Evran Üniversitesi Kırşehir Eğitim Fakültesi Dergisi* 2017;18(1):523-38.
23. Hensley LJGN. Why the coronavirus pandemic is triggering those with eating disorders. 2020. (<https://globalnews.ca/news/6735525/eating-disorder-coronavirus>)
24. Demir G. Nutrition, Health Behaviour Changes, and Eating Behaviours of Adults During the COVID 19 Pandemic Period. *Turkish Journal of Family Medicine and Primary Care* 2020;14(4):639-45.
25. Küey GA. Ergenlerde yeme bozuklukları. *Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Temel Kitabı*. 2008:407-23.
26. Kelleci M, Güler N, Sezer H, Gölbası ZJTPMB. Lise Öğrencilerinde İnternet Kullanma Süresinin Cinsiyet ve Psikiyatrik Belirtiler ile İlişkisi. *TAF Preventive Medicine Bulletin*. 2009;8(3):223-30.
27. Mehmet EG, Ayşegül K, Tuğba B. Üniversite Öğrencilerinde Sosyal Medya Bağımlılığı ve Takıntılı Özçekim Davranışının Sosyal Medya Kullanım Sıklığı Bakımından Karşılaştırılma. *Yeni Symposium* 2020; 57(4):15-20.
28. Türkiye İstatistik Kurumu ([https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Hanehalki-Bilimsim-Teknolojileri-\(BT\)-Kullanim-Arastirmasi-2020-33679](https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Hanehalki-Bilimsim-Teknolojileri-(BT)-Kullanim-Arastirmasi-2020-33679))
29. Siste K, Hanafi E, Sen LT, Siswidiani LP, Limawan AP, Murtani BJ, et al. The Impact of Physical Distancing and Associated Factors Towards Internet Addiction Among Adults in Indonesia During COVID-19 Pandemic: A Nationwide Web-Based Study. *Frontiers in psychiatry* 2020:924.
30. Rodgers RF, Lombardo C, Cerolini S, Franko DL, Omori M, Fuller-Tyszkiewicz M, et al. The impact of the COVID-19 pandemic on eating disorder risk and symptoms. *International Journal of Eating Disorders* 2020;53(7):1166-70.
31. Mota J, Ribeiro J, Santos MP, Gomes HJPES. Obesity, physical activity, computer use, and TV viewing in Portuguese adolescents. *Pediatric Exercise Science* 2006;18(1):113-21.
32. Levine MP, Murnen SKJJoS, Psychology C. “Everybody knows that mass media are/are not [pick one] a cause of eating disorders”: A critical review of evidence for a causal link between media, negative body image, and disordered eating in females. *Journal of Social and Clinical Psychology* 2009;28(1):9-42.
33. Rodgers RF, Franko DL, Brunet A, Herbert CF, Bui EJIJoED. Disordered eating following exposure to television and internet coverage of the March 2011 Japan earthquake. *International Journal of Eating Disorders* 2012;45(7):845-9.
34. Alshehri FS, Alatawi Y, Alghamdi BS, Alhifany AA, Alharbi A. Prevalence of post-traumatic stress disorder during the COVID-19 pandemic in Saudi Arabia. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 2020;28(12):1666-73.

Yazışma Adresi
Correspondence Address

Demet SARIDEMİR ÜNAL
Akdeniz Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi AD.
Antalya, Türkiye

demetsaridemir@hotmail.com

Geliş Tarihi : Mart 11, 2021
Received
Kabul Tarihi : Tem 03, 2021
Accepted
E Yayın Tarihi : Eylül 01, 2022
Online published

Bu makalede yapılacak atf
Cite this article as

Sarıdemir Ünal D, Saraçoğlu M, Doğru V, Vural V, Yaprak M, Mesci A, Arıcı C, Oygür AN.
Meme Kanseri Nedeni ile Meme Koruyucu Cerrahi Uygulanan Hastalarda Re-eksizyon Uygulanmasını Etkileyen Faktörler
Akd Tıp D 2022; 8(3): 298 - 305

Sunulduğu Kongre:
Çalışma tezden üretilmiş yayın olup tezin özeti 9. Ulusal Cerrahi Kongresinde poster olarak sunulmuştur.

Demet SARIDEMİR ÜNAL
Akdeniz Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi AD.
Antalya, Türkiye
ORCID ID: 0000-0003-0364-6926

Mustafa SARAÇOĞLU
Konya Şehir Hastanesi,
Gastroenteroloji Cerrahisi Kliniği,
Konya, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-6191-1591

Volkan DOĞRU
Akdeniz Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi AD.
Antalya, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-6468-622X

Meme Kanseri Nedeni ile Meme Koruyucu Cerrahi Uygulanan Hastalarda Re-eksizyon Uygulanmasını Etkileyen Faktörler

Factors Influencing The Practice of Re-excision in Patients Who Underwent Breast Conserving Surgery for Breast Cancer

ÖZ

Amaç:

Meme koruyucu cerrahi geçiren hastaların önemli bir bölümünde rezidü kanser için re-eksizyon gereksinimi ortaya çıkmaktadır. Bu çalışmanın amacı, Meme koruyucu cerrahi uygulanan hastalarda rezidü tümör ile ilişkili faktörlerin belirlenmesi ve hastaların takip sonuçlarını değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntemler:

Altı yıllık sürede, meme koruyucu cerrahi uygulanan hastalar çalışmaya alındı. Hastalar iki gruba ayrılarak incelendi: Re-eksizyon yapılmayanlar (Grup A), re-eksizyon yapılanlar (Grup B). Takiplerinde mastektomi yapılan hastalar çalışmadan çıkarıldı.

Bulgular:

Çalışmaya, 153'ü Grup A ve 37'si Grup B'de toplam 190 hasta dahil edildi. Toplamda 192 tümör saptandı; 154'ü Grup A, 38'i Grup B'de. Medyan takip süresi 9,2 yıl (Çeyrekler arası aralık [ÇAA]=5,9-11,1), medyan hastaliksız sağ kalım süresi 8,8 yıldır (ÇAA=5,0-11,0). Takiplerinde iki grup arasında hastaliksız sağ kalım ve lokal nüks açısından anlamlı fark olmadığı görüldü (sırasıyla; p=0.246, p=0.601). Genç hasta, büyük tümör çapı, lenfovasküler invazyon, aksiller lenf nodu tutulumu, yaygın intraduktal komponent varlığı ve multifokalite, re-eksizyon grubunda fazlaydı. Çoklu değişken analiz, yaş >50 (Odds ratio [OR] 0,17 ve %95CI 0,04-0,73) ve lenfovasküler invazyon yokluğunun (OR 0,05 ve %95CI 0,01-0,44); re-eksizyon riskini azalttığını, tümör çapının 2 cm'den büyük olmasının (OR 4,52 ve %95CI 1,28-15,98); re-eksizyon riskini arttırdığını gösterdi.

Sonuç:

Re-eksizyon yapılan ve yapılmayan hastalar arasında hastaliksız sağ kalım ve lokal nüks açısından fark yoktur. Riskli hastalar, tanı aşamasında re-eksizyon ihtimali konusunda bilgilendirilmeli, bu

Veli VURAL
Akdeniz Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi AD.
Antalya, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-2004-4049

Muhittin YAPRAK
Akdeniz Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi AD.
Antalya, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-0432-6361

Ayhan MESCI
Akdeniz Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi AD.
Antalya, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-0588-1033

Cumhur ARICI
Akdeniz Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi AD.
Antalya, Türkiye
ORCID ID: 0000-0003-1912-0240

Ahmet Nezih OYGÜR
Olimpos Hastanesi,
Genel Cerrahi Kliniği,
Antalya, Türkiye
ORCID ID: 0000-0001-7562-6479

hastalarda daha geniş cerrahi eksizyon veya onkoplastik yöntemler tercih edilmelidir.

Anahtar Kelimeler:

Meme koruyucu cerrahi, Re-eksizyon, Erken evre meme kanseri

ABSTRACT

Objective:

A significant proportion of patients undergoing breast conserving surgery require re-excision for residual cancer. This study aims to determine the factors associated with residual tumor in patients undergoing breast conserving surgery, and to evaluate the follow-up results of the patients.

Material and Methods:

Patients underwent breast-conserving surgery in a 6-year period were included in this study. Patients were divided in 2 groups; no re-excision (Group A), and required re-excision (Group B). Patients who underwent mastectomy in the follow-up were excluded.

Results:

In this study, 190 patients were assessed; those 153 in Group A, and 37 in Group B. A total 192 masses were found; 154 in Group A, and 38 in Group B. The median follow-up time, and disease free survival were 9.2 (Inter Quantile Range [IQR]=5.9-11.1) years, and 8.8 (IQR=5.0-11.0) years respectively. There was no difference in disease free survival, and local recurrence between groups ($p=0.246$, and $p=0.601$; respectively). Axillary lymph node involvement, lymphovascular invasion, extensive intraductal component, multifocality, large tumor diameter and younger age patients were higher in re-excision group. Multivariate analysis identified, absence of lymphovascular invasion (Odds Ratio [OR]=0.05; %95CI 0.01-0.44), and age >50 years (OR=0.17; %95CI 0.04-0.73) were associated with lower re-excision requirement; however, tumor diameter >2 cm (OR=4.52;%95CI 1.28-15.98) was associated with re-excision.

Conclusion:

There was no difference in disease free survival, and local recurrence between 2 groups. Patients should be informed for the risk of re-excision after initial breast conserving surgery and wider surgical excision or oncoplastic surgery should be performed in risky patients.

Key Words:

Breast conserving surgery, Re-excision, Early stage breast cancer

GİRİŞ

Meme kanseri, kadınlarda en fazla görülen kanserdir ve kansere bağlı ölümler arasında en sık nedendir. Kadınlardaki kanserlerin tümünün %24'ünden ve kanserle ilişkili ölümlerin %15'inden sorumludur (1). Meme kanseri tedavisi için son yıllarda radikal cerrahi girişimlerden meme koruyucu cerrahi (MKC) girişimlere doğru bir yöneliş vardır. Bu yönelimde,

radikal cerrahi tedavilerin hastalar tarafından kolay kabul edilememesi, MKC'e ait kozmetik sonuçlarının iyi olması, radyoterapi (RT) ve sistemik tedavideki gelişmeler, erken tanı imkânlarının artışı ile erken evrede meme kanserinin saptanabilmesi rol oynamaktadır (2-4). Ülkemizde de 2000'li yıllar öncesi MKC oranları %25 iken sonrasında bu oran %45 lere ulaşmıştır (5).

Meme koruyucu cerrahi ile başarılı tedavi; tüm makroskopik ve mikroskopik hastalığın elimine edilmesini gerektirir (4). Lumpektominin ardından cerrahi alanda residüel kanser hücrelerinin varlığı, gelecekteki nüks riskini artırmaktadır (6). Bu nedenle, MKC'yi takiben, cerrahi alan pozitifliği olan kadınlarda, ek adjuvan tedavi öncesi lumpektomi kavitesinin re-eksizyonu ya da mastektomi önerilmektedir (6-8).

Meme koruyucu cerrahi geçiren hastalarda re-eksizyon gereksinim oranlarının %60'a kadar çıkabildiği bilinmektedir (4). Bu durum, yara enfeksiyonu riskini artırırken, adjuvan kemoterapi (KT) ya da RT'nin başlamasının gecikmesine, postoperatif anksiyetenin artmasına ve daha kötü kozmetik sonuçlara yol açabilmektedir (4,7,9). Bu nedenle, klinisyenlerin tedavi yaklaşımlarını iyi belirlemesi ve bu tür işlemlerin getireceği maliyet ve morbiditeyi azaltmak için, MKC sonrası re-eksizyon gerektirecek faktörlerin bilinmesi önem kazanmaktadır. Bu nedenle, çalışmamızda, 2005-2011 yılları arasında, kliniğimizde meme koruyucu cerrahi uygulanan hastalarda, cerrahi sınır pozitifliği nedeniyle re-eksizyon uygulanması ile ilişkili faktörleri belirlemeyi ve hastaların takip sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

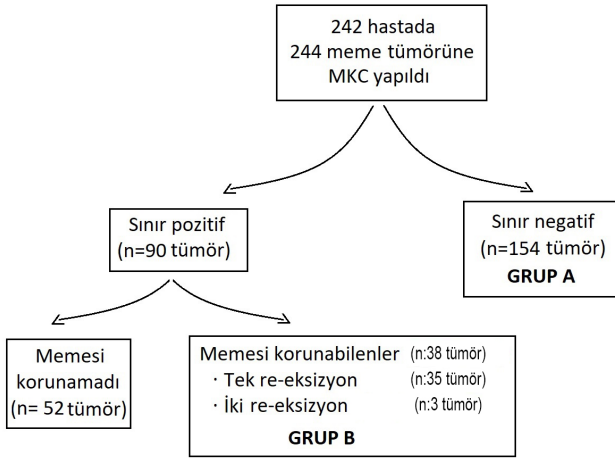
Bu çalışmada; Eylül 2005-Kasım 2011 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalında, MKC uygulanan ve cerrahi sınır pozitifliği nedeniyle re-eksizyon yapılan hastalar, retrospektif olarak incelendi.

Hasta dosyalarındaki ameliyat öncesi değerlendirme formları, ameliyat notu, radyolojik veriler, ameliyat sonrası izlem ile ilgili kayıtlar ve patoloji raporları toplanarak;

- Hastanın yaşı
- Tümör lokalizasyonu
- Mamografi bulguları (parankim özellikleri, kitle varlığı, lezyonun kalsifikasyon ya da spikülasyon gösterip göstermemesi, fokal asimetri, distorsiyon)
- Histopatolojik tanı
- Tümör'ün grade'i
- Histopatolojik lenfovasküler ve perinöral invazyonlar (LVİ, PNI)
- Östrojen ve progesteron reseptör durumu (ER, PR)
- C-erbB2, Ki 67 durumu
- İntraduktal komponent varlığı (İDK), yaygın intraduktal komponent varlığı (EİK)
- Multifokal hastalık varlığı
- İnvaziv tümör çapı
- Aksiller lenf nodu tutulumu
- Hastaya uygulanan biyopsi yöntemi
- Neoadjuvan ve adjuvan tedavi durumu
- Aile öyküsü ve menapoz durumları kaydedildi.

Index operasyonu MKC olan hasta sayısı 242 idi. Çalışmada

memesi korunabilen toplam 190 hasta olup, 2 hastada bilateral meme ca olması nedeniyle 192 tümöre ait veriler çalışmaya dahil edildi. Memesi korunamayan 52 hasta çalışmadan çıkarılmıştır. Prognostik faktör analizlerinde; memesi re-eksizyon yapılmadan korunabilen hastalar (Grup A) re-eksizyon yapılarak korunularla (Grup B) kıyaslandı. Çalışmanın akış şeması Şekil 1’de özetlenmiştir.



Şekil 1. Meme Ca nedeniyle uygulanan operasyonların kronolojisi.

Bu çalışma; Prof. Dr. Ahmet Nezihi OYGÜR danışmanlığında 2013 yılında tamamladığımız ‘‘Meme Kanseri Nedeni ile Meme Koruyucu Cerrahi Uygulanan Hastalarda Re-eksizyon Uygulanmasını Etkileyen Faktörler’’ başlıklı yüksek lisans tezi esas alınarak hazırlanmıştır, ilgili tüm ulusal düzenlemelere, kurumsal politikalara ve Helsinki Bildirgesinin ilkelerine, Araştırma ve Yayın etiğine uygundur. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (onay numarası: 2020/KA EK-661). Çalışmanın yapılacağı ilgili kurumlardan izin alınmıştır.

İstatistiksel Analiz

Analizlerde SPSS 20.0 programı kullanıldı. Verilere ait tanımlayıcı istatistiklerde oran ve frekans, ortalama, standart sapma değerleri kullanıldı. Niteliksel verilerin analizinde, ki-kare testi kullanıldı. Niceliksel verilerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak test edilmiş parametrik sürekli değişkenler Student’s t-testi ile non-parametrikler Mann-Whitney testi ile değerlendirilmiş, parametrik veriler ortalama ve standart sapma (SS) olarak raporlanırken non-parametrik veriler ortanca ve çeyrekler arası aralık (ÇAA) bilgisi ile raporlanmıştır. Etki düzeyi, lojistik regresyon ile ölçüldü. Tüm analizlerde, %5 veya daha düşük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 190 hastanın 192 tümörüne ait veriler incelendi. Hastaların medyan yaşı 48 (ÇAA: 41-55 yıl) saptandı. Elli yaş altında 117 (%62) hasta, 50 yaş ve üzerinde 73 (%38) hasta saptandı. Aile öyküsü verilerine ulaşılan 188 hastanın 38’inde meme ca öyküsü saptandı; hastaların 112

(%59)’si premenapozal dönemde tanı aldı. Mamografik değerlendirmede; 41 (%21) lezyonda patolojik kalsifikasyon, 39 (%20) lezyonda spiküler uzantı, 124 (%65)’inde kitle saptandı. Mamografik olarak memenin yapısının değerlendirilmesinde glandüler ve stromal yapıların miktarına göre meme parankimi; American College of Radiology (ACR) tarafından farklı paternlerde tanımlanmaktadır. Mamografik dansite bilgisine ulaşılan 174 hastadan 66 (%38)’sında Tip 1 ve Tip 2, 108 (%62) ’inde Tip 3 ve Tip 4 meme paterni saptandı. Yüz doksan iki tümörün 24 (%13)’ünde multifokallite saptandı.

Yüz doksan hastada saptanan 192 meme tümörüne ait veriler değerlendirildiğinde; 91 (%47) sağ meme tümörü, 101 (%53) sol meme tümörü saptandı. Tanının 87 (%45) lezyonda kalın iğne (tru-cut) biyopsisi ile 105 (%55) lezyonda eksizyonel veya tel ile işaretli eksizyonel biyopsi ile konulduğu görüldü. Yüz otuz üç (%69) lezyon üst dış kadranda (ÜDK), 20 (%10) lezyon üst iç kadranda (ÜİK), 25 (%13) lezyon alt dış kadranda (ADK), 14 (%7) lezyon alt iç kadranda (AİK) yerleşimli idi. Histopatolojik değerlendirmede; 2 cm ve altında 95 (%49) lezyon, 2-5 cm arası 84 (%44) lezyon, 5 cm’den büyük 13 (%7) lezyon vardı. Yüz kırk dokuz (%78) İnvaziv Duktal Karsinom, 7 (%4) İnvaziv Lobüler Karsinom, 12 (%6) İnvaziv Duktal+İnvaziv Lobüler Karsinom, 8 (%4) DCİS (Duktal karsinoma insitu), 16 (%8) diğer (Tübüler karsinom, müsinöz karsinom, apokrin karsinom.) tümörler saptandı. Atmış yedi (%67) tümörde LVİ saptanırken; 20 (%10) tümörde PNİ tespit edildi; 33 (%17) grade 1 tümör, 101 (53) grade 2 tümör, 68 (%35) grade 3 tümör saptandı. Spesmenlerin 146 (%76)’sında İDK varlığı görüldü. Bunların 32 (%17)’sinde EİK saptandı. Lobüler neoplazi 26 (%14) lezyonda saptandı. Hormon reseptör durumu değerlendirildiğinde; 133 (%69) ER pozitifliği, 129 (%67) PR pozitifliği, 60 (%31) C-erbB2 pozitifliği saptandı. Seksen beş tümörün 55 (65)’inde Ki 67 proliferasyon indeksi >14 idi. Tüm lezyonların 77 (%40)’sinde aksiller lenf nodu tutulumu vardı. Hastaların 144 (%75)’ü adjuvan KT, 16 (%8)’sı Neo-Adjuvan KT aldı, tüm invaziv hastalara adjuvan RT uygulandı.

Prognostik faktörleri belirlemek için yapılan iki değişkenli analizlere bakıldığında; Grup A’da 50 yaş üstü hastaların oranı Grup B’den daha fazla idi (sırasıyla %44 ve %18, p=0.004). Her iki hasta grubunda, aile öyküsü açısından anlamlı bir farklılık izlenmezken (p>0.05), post menopozal hasta oranı; Grup A’da Grup B’den fazla idi (sırasıyla, %46 ve %24, p=0,012). Grup A ve Grup B arasında tümör grade’leri açısından anlamlı bir farklılık izlenmezken (p>0.05), Grup B’de tümör çapı anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0.045). Tümör lokalizasyonu açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı (p>0.05). Grupların klinik özellikleri Tablo I’de verilmiştir.

Tablo I: Meme koruyucu cerrahi hasta gruplarının klinik özellikleri n (%).

	A Grubu (n=154)	B Grubu (n=38)	p
Yaş, ortalama ± SS	49,4 ±11,0	44,0 ±8,7	0,005*
Yaş dağılımı			0,004*
<50 yaş	86 (56)	31 (82)	
≥50 yaş	68 (44)	7 (18)	
Aile öyküsü	32 (21)	7 (19)	0,787
Menapoz durumu			0,012*
Premenapoz	83 (54)	29 (76)	
Postmenapoz	71 (46)	9 (24)	
Histolojik Grad			0,763
Grad 1	28 (18)	5 (13)	
Grad 2	80 (52)	21 (55)	
Grad 3	46 (30)	12 (32)	
Tümör çapı			0,045*
≤2 cm	83 (54)	12 (32)	
2,1-5 cm	62 (40)	22 (58)	
>5 cm	9 (6)	4 (11)	
Lokalizasyon			0,325
ÜDK	102 (66)	31 (82)	
ÜİK	18 (12)	2 (5)	
ADK	22 (14)	3 (8)	
AİK	12 (8)	2 (5)	
Biyopsi tipi			0,204
İğne biyopsisi	66 (43)	21 (55)	
Eksizyonel işaretli biyopsi	88 (57)	17 (45)	
Histoloji			0,199
DKİS	7 (5)	1 (3)	
İnvaziv Duktal Ca.	117 (76)	32 (84)	
İnvaziv Lobüler Ca.	6 (4)	1 (3)	
İnvaziv Duktal + Lobüler Ca.	8 (5)	4 (11)	
Diğer	16 (10)	0 (0)	
LVI varlığı	44 (59)	23 (92)	0,003*
Perinöral invazyon varlığı	15 (42)	5 (71)	0,222
Lobüler neoplazi varlığı	18 (12)	8 (21)	0,131
Intraduktal komponent varlığı	112 (78)	34 (94)	0,030*
Yaygın intraduktal komponent varlığı	21 (15)	11 (31)	0,048*
Aksiller lenf nodu tutulumu	54 (35)	23 (61)	0,004*
Multifokal hastalık varlığı	15 (10)	9 (24)	0,020*
Neoadjuvan kemoterapi	11 (7)	5 (13)	0,23
Adjuvan kemoterapi	114 (74)	30 (79)	0,53
ER pozitifliği	108 (71)	25 (66)	0,565
PR pozitifliği	101 (66)	28 (74)	0,366
C-Erb2 pozitifliği	50 (33)	10 (26)	0,449

ADK, alt dış kadran; AİK, alt iç kadran; DKİS, duktal karsinoma in situ; ER, östrojen reseptörü; LVI, lenfovasküler invazyon; PR, progesteron reseptörü; SS, standart sapma; ÜDK, üst dış kadran; ÜİK, üst iç kadran. * p<0,05

Yapılan biyopsi türü, tümör histolojisi ve PNİ dağılımı açısından, gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı (p>0.05). Grup A' da LVI oranı anlamlı olarak daha azdı (sırasıyla %59 ve %92, p=0,003). Grup A' da İDK ve EİK oranları anlamlı olarak daha düşük bulundu (sırasıyla İDK için %78 ve %94, p=0,030; EİK için %15 ve %31; p=0,025). Aksiller lenf nodu tutulumu ve multifokal hastalık oranları, Grup A' da daha düşük saptandı (sırasıyla %35 ve %61, p=0,004; %10 ve %24, p=0,020).

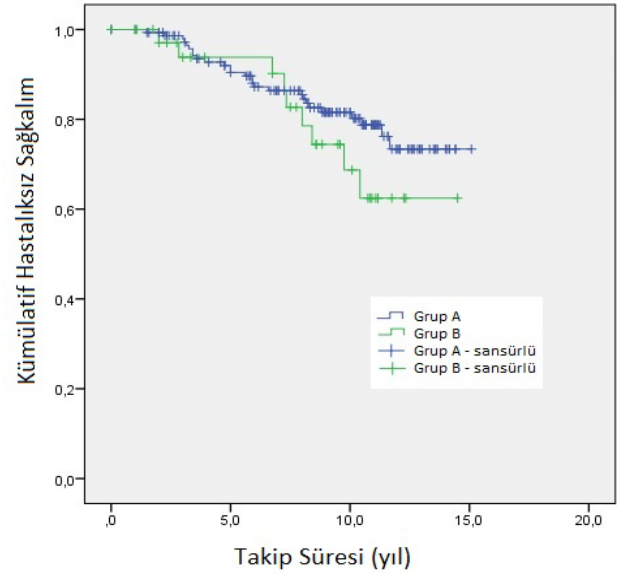
ER, PR, C-erbB2, Ki 67 durumları açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu (p>0.05). Neo-adjuvan ve adjuvan KT alma oranları açısından da farklılık bulunmadı (p>0.05). Yine çalışmada değerlendirilen radyoloji bulguları açısından anlamlı bir farklılık izlenmedi (p>0.05). Prognostik faktörler için yapılan ikili değişken analizlerinde anlamlı olduğu saptanan klinik özellikler çoklu değişken analizi ile incelendi. Bu analizde, >50 yaş (Odds ratio [OR] 0,17 ve %95CI 0,04-0,73) ve lenfovasküler invazyon olmamasının (OR 0,05 ve %95CI 0,01-0,44) re-eksizyon riskini azalttığı, tümör çapının 2 cm'den büyük olmasının (OR 4,52 ve %95CI 1,28-15,98) ise bu riski arttırdığı gösterildi (Tablo II).

Tablo II: Klinik özelliklerin çoklu değişken analizi ile incelenmesi.

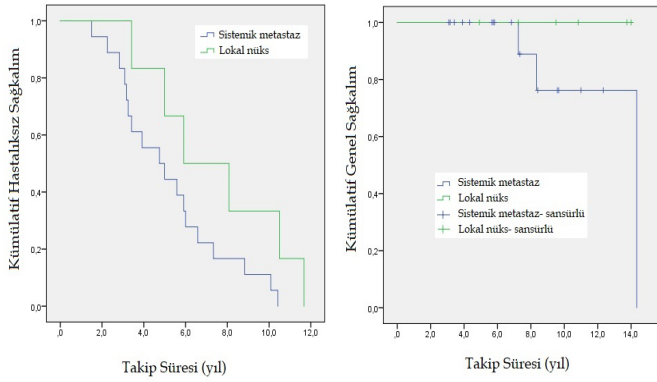
RX / MKC		%95 güven aralığı		
İndirgenmiş Model	OR	En düşük	En yüksek	
Yaş	0,17	0,04	0,727	0,017*
Tümör çapı	4,519	1,278	15,981	0,019*
LVI olmaması	0,051	0,006	0,437	0,007*
Sabit	208,924			0,007*
Modelin açıklayıcılığı	79,80%			

LVI, lenfovasküler invazyon; MKC, meme koruyucu cerrahi; OR, odds ratio; Rx, re-eksizyon, *p<0,005

Grup A ve B için medyan takip süresi 9,2 yıl (ÇAA: 5,9-11,1 yıl) idi. Her iki grup için medyan hastaliksız sağ kalım süresi 8,8 yıldır (ÇAA: 5,0-11,0 yıl). Hastaların takiplerinde 2 grup arasında hastaliksız sağ kalım açısından anlamlı fark görülmedi (p=0,246) (Şekil 2).

**Şekil 2.** Grup A ve Grup B'nin hastaliksız sağ kalım analizi

Toplam 6 hastada lokal nüks saptandı; gruplar arasında istatistiksel fark yoktu (sırasıyla %4'e %0, p=0,601). Toplam 18 (%9) hastada uzak metastaz saptandı, gruplar arasında istatistiksel fark görülmedi (%10'a %8, p=0,727). Tüm hastalar birlikte değerlendirildiğinde lokal nüks olan ve olmayanlar arasında genel sağ kalım açısından istatistiksel bir fark yoktu (p=0,699). Yine tüm hastalar birlikte değerlendirildiğinde lokal nüks olanlar ile uzak metastaz olan hastalar hastaliksız sağ kalım ve genel sağ kalım açısından karşılaştırıldığında; gruplar arasında istatistiksel fark saptanmadı (sırasıyla p=0,069, p=0,288) (Şekil 3).



Şekil 3. Lokal nüks ve uzak metastazı olan hastaların sağ kalım analizi

TARTIŞMA

Erken evre meme kanseri tanısı alan kadınların çoğu, MKC ile başarılı bir şekilde tedavi edilebilmektedir. Ancak yeterli cerrahi sınırlara ulaşmadaki başarısızlıklar, rekürrens riskini azaltmak için, re-eksizyonu gerekli kılmaktadır. Literatürde cerrahi sınır tanımındaki farklılıklar nedeni ile re-eksizyon oranlarının %60'lara kadar çıktığını bildiren yayımlar mevcuttur (10). Bizim çalışmamızda bu oran %37 civarında bulunmuştur. Preoperatif klinikopatolojik faktörler ile re-eksizyon arasındaki ilişkiyi değerlendirdiğimiz çalışmamızda; ikili değişken analizinde genç yaş, büyük tümör, LVI, EİK, multifokalite ve axiller lenf nodu tutulumu varlığı re-eksizyon grubunda anlamlı olarak yüksek saptanmış, çoklu değişken analizlerinde ise genç yaş, LVI varlığı ve tümör boyutunun 2 cm'den büyük olması re-eksizyon için prognostik faktörler olarak saptanmıştır.

Literatür değerlendirildiğinde; O'Sullivan ve arkadaşlarının MKC sonrası lokal rekürrensi değerlendirdiği retrospektif çalışmada ve Aziz ve arkadaşlarının yaptığı çoklu analizlerde genç hastalarda çalışmamızda olduğu gibi re-eksizyon riskinin arttığı gösterilmiştir (11,12). Yine literatürde çalışmamıza benzer şekilde tümör boyutu ve evresinin re-eksizyon için prognostik faktörler olduğu da gösterilmiştir (13-16).

Çalışmamızda mamografik dansite ve değişiklikler ile re-eksizyon arasında ilişki gösterilemedi. Ancak Bani ve arkadaşları çalışmalarında artmış mamografik dansitenin, Beron ve arkadaşları ise mamografik mikrokalsifikasyonların tümörün intraoperatif lokalizasyonu ve çıkarılmasında zorluğa neden olabildiğini ve re-eksizyon riskini artırdığını göstermişlerdir (13,17).

Bağımsız bir risk faktörü olarak değerlendirdiğimiz aile öyküsü ile re-eksizyon arasında da anlamlı bir ilişki saptamadık. Ancak aile öyküsü ve lokal rekürrensin değerlendirildiği çalışmalarda 2. primer ya da diğer memede yeni bir primer kanser riskinde artış olduğu belirtilmiştir (18-20).

Çalışmamızda, re-eksizyon riskini artıran faktörleri değerlendirirken, uygulanan biyopsi tekniği ile re-eksizyon sayısındaki artış arasında anlamlı bir ilişki saptamadık. Perkütan biyopsi tekniği ile memede kitlesi olan hastalar

benign lezyon varlığında gereksiz cerrahi işlemde korunmaktadır. Biyopsiyle kanser saptanan hastalarda ise klinik, radyolojik ve patolojik değerlendirme ile tedavi planı belirlenmekte böylelikle preoperatif dönemde hastanın tedaviye uyumu sağlanırken MKC'ye karşı güven oluşmakta ve dolayısıyla yöntemin başarı oranı artmaktadır. Eksizyonel biyopsiler, sadece lezyon patolojisini belirlemek amacıyla tasarlanmış olduğundan, cerrahlar, post-operatif defektleri minimize etmek için, kanser rezeksiyonu için olması gerekenden daha az agresif olabilirler (4). Bu da literatürde eksizyonel biyopsi uygulaması nedeniyle artan re-eksizyon oranlarını açıklayabilir (21). Çalışmamızda, re-eksizyon riskini artıran faktörleri değerlendirirken, uygulanan biyopsi tekniği ile re-eksizyon sayısındaki artış arasında anlamlı bir ilişki saptamadık. Yukarıda bahsedilen nedenlerden dolayı özellikle palpable meme lezyonlarında tru-cut biyopsinin daha uygun olduğu bilinmektedir.

Histopatolojik değerlendirmelerde; intaduktal karsinom, invaziv kanser ve intraduktal karsinom birlikteliği sık karşılaşılan bir durumdur. İntraduktal karsinom varlığının ve genişliğinin tanımlanması, izole invaziv hastalığa göre daha zordur (22). Bu da lokal rekürrens ve pozitif cerrahi sınırlar nedeniyle re-eksizyon oranlarını artırıyor olabilir. Bizim çalışmamızda da genç yaş ve EİK varlığı, re-eksizyon olan grupta olmayan gruptan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (11,17,23-25). İnvaziv lobüler tip meme kanserinde de, re-eksizyon gereksiniminin daha fazla olduğunu söyleyen yayımlar vardır (21,24,26,27). Ancak bizim çalışmamızda lobüler karsinom varlığı ile re-eksizyon arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir.

Lezyonun varlığının ve boyutlarının tam olarak tanımlanmama nedenlerinden bir diğeri de multifokal hastalık varlığıdır. Bu durumun artmış re-eksizyon oranları ile ilişkisi, literatürde pek çok çalışmada gösterilmiştir (25,28-30). Bizim çalışmamızda da literatür bulgularını destekler şekilde, multifokalitenin, re-eksizyon oranlarında artış ile ilişkisi olduğu sonucuna varılmaktadır.

Çalışmamızda, re-eksizyon yapılan grupta, LVI ve aksiler lenf nodu tutulumunun, anlamlı olarak yüksek olduğu bulundu. Literatürde de, re-eksizyonla ilişkili faktörler arasında, lenfovasküler invazyon varlığı (31) ve aksiler lenf nodu tutulumunun da yer aldığını savunan çalışmalara karşın (6,25,32), bu parametrelerin, re-eksizyon oranlarını etkilemediğini söyleyen çalışmalar da vardır (14,23).

Hormon reseptörleri varlığı, meme kanseri için prognostik faktörlerdir. ER ve PR varlığının, daha iyi klinik sonuçlarla ilişkili olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda, ER ve PR varlığının, re-eksizyon riski üzerine etkisi gösterilememiştir. Ancak yapılan bir çalışmada, PR negatif tümörlerin, rezidüel kanserli hastalarda, 3 ya da daha fazla re-eksizyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (26). Bizim çalışmamızda ER ve PR ile birlikte değerlendirdiğimiz diğer parametreler olan Ki-67 ve C-erbB 2, gruplar arasında anlamlı bir farklılık oluşturmamıştır. Bunun nedeni, yapılan çalışmalardaki olgu sayılarının ve diğer özelliklerinin birbirinden farklı olması olabilir.

Çalışmamıza dahil olan hastalarda patolojik cerrahi sınır 2 mm ve altı olarak kabul edilmekte iken günümüzde no ink kavramı ile cerrahi sınır pozitiflik oranları düşse de re-eksizyon ihtiyacı olabilmektedir (33). Yine cerrahi sınır pozitifliğini düşürmeye, kozmetik sonuçları ve hasta memnuniyetini arttırmaya yönelik Cerrahi Onkoloji Derneği ve Amerikan Törapatik Radyoloji ve Onkoloji Derneğinin uygun görüntüleme ve biyopsi yöntemleri ile onkoplastik tekniklerin kullanılması gibi önerilerini içeren perioperatif strateji belirleme araçlarının bildirildiği bilinmektedir (34). Özellikle onkoplastik meme cerrahisi, MKC ile karşılaşılan birçok kozmetik sorunu ortadan kaldırmakta ve hastalığın onkolojik kontrolünü arttırmaktadır (35,36).

Sonunda güvenli cerrahi sınır elde edilebiliyorsa, bir veya birden fazla re-eksizyon yapılmasının lokal rekürrens oranını arttırmadığı, bu hastaların re-eksizyon yapılmayan grup ile benzer sağ kalım oranlarına sahip olduğu bilinmektedir (11,37,38). Bizim çalışmamızın uzun dönem takiplerine bakıldığında da 2 grup arasında genel ve hastaliksız sağ kalımın benzer olduğu ve lokal nüks açısından arada anlamlı fark olmadığı görülmüştür.

Retrospektif olarak tasarlanmış olan çalışmamızın eksik noktalarından birisi, düşük kozmetik beklenti nedeniyle mastektomiye yönlendirilen hasta sayısının bilinmemesidir. Benzer şekilde, kendi tercihi ile MKC sonrasında re-eksizyon yerine mastektomi geçiren olgu sayısı da veriler arasında bulunmamaktadır. Ayrıca, bir başka kısıtlayıcı faktör olarak, o dönemde genetik testlere erişim kısıtlılığının olması nedeniyle aile öyküsü pozitif olan hastaların tanı ve tedavi süreçlerinde nasıl etkilendikleri yorumlanamamıştır. Yine çalışmanın yapıldığı dönemde intraoperatif cerrahi sınır değerlendirmesi için ultrason ya da kavite sınırlarından frozen örnekleme gibi ek yöntemler kullanılmaması re-eksizyon oranlarımızın yüksek bulunması ile ilişkili olabilir ve ilişkili faktörlerin değerlendirileceği başka çalışmalarda bu noktalar göz önüne alınabilir.

SONUÇ

Meme koruyucu cerrahi erken dönem meme kanseri tedavisinde, tüm dünyada giderek artan oranda mastektominin yerini almaktadır. Ancak, MKC'nin multidisipliner bir yaklaşım gerektirdiği ve re-eksizyonlara ihtiyaç duyulabileceği unutulmamalıdır. Meme koruyucu cerrahi uygulanacak hastalarda özellikle palpable tümörü olanlarda tanı için tru-cut biyopsi tercih edilmesi, histopatolojik olarak multifokalite, EİK varlığı, LVI veya aksiller lenf nodu tutulumu olan tümör boyutu 2 cm'den büyük ya da genç hastalarda, daha geniş bir cerrahi eksizyon alanının ya da uygun onkoplastik yöntemlerin tercih edilmesinin hastayı ikinci bir işlemden kurtaracağı göz ardı edilmemelidir.

Etik Komite Onayı:

Bu araştırma, ilgili tüm ulusal düzenlemelere, kurumsal politikalara ve Helsinki Bildirgesinin ilkelerine uygundur ve Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (onay numarası: 22020 /KA EK-661).

Yazar Katkıları:

Fikir – D.S.Ü., A.N.O., C.A.; Tasarım – D.S.Ü., A.N.O., M.S., V.D., C.A.; Denetleme – C.A., A.M., A.N.O.; Kaynaklar –; Malzemeler - ; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi – D.S.Ü., M.Y., V.D., V.V., M.S.; Analiz ve/veya Yorum – D.S.Ü., M.S., M.Y., V.V., C.A., A.N.O.; Literatür Taraması - D.S.Ü., V.V., M.S., M.Y., A.M.; Yazıyı Yazan – D.S.Ü., M.S., V.D., V.V., C.A., A.N.O.; Eleştirel İnceleme – C.A., A.M., M.Y., A.N.O.

Çıkar Çatışması:

Yazarların beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek:

Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68(6):394–24.
2. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twenty-Year Follow-up of a Randomized Trial Comparing Total Mastectomy, Lumpectomy, and Lumpectomy plus Irradiation for the Treatment of Invasive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2022; 347(16):1233–41.
3. Veronesi U, Banfi A, Salvadori B, Luni A, Saccozzi R, Zucali R, et al. Breast conservation is the treatment of choice in small breast cancer: Long-term results of a randomized trial. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1990;26(6):668–70.
4. Waljee JF, Hu ES, Newman LA, Alderman AK. Predictors of re-excision among women undergoing breast-conserving surgery for cancer. *Ann Surg Oncol* 2008;15(5):1297–303.
5. Ozmen V, Ozmen T, Dogru V. Breast Cancer in Turkey; An Analysis of 20.000 Patients with Breast Cancer. *Eur J Breast Heal* 2019;15(3):141–6.
6. Obedian E, Haffty BG. Negative margin status improves local control in conservatively managed breast cancer patients. *Cancer J Sci Am.* 2000;6(1):28–33.
7. Singer L, Brown E, Lanni T. Margins in breast conserving surgery: The financial cost & potential savings associated with the new margin guidelines. *Breast.* 2016 ;28:1–4.
8. Abraham J, Aft R, Agnese D, Allison KH, Anderson BO, Blair SL, et al. NCCN Guidelines Version 1.2021 Breast Cancer. 2021.
9. Tran C-L, Langer S, Broderick-Villa G, DiFronzo LA. Does reoperation predispose to postoperative wound infection in women undergoing operation for breast cancer? *Am Surg.* 2003;69(10):852–6.
10. Smitt MC, Horst K. Association of clinical and pathologic variables with lumpectomy surgical margin status after preoperative diagnosis or excisional biopsy of invasive breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2007;14(3):1040–4.
11. O’Sullivan MJ, Li T, Freedman G, Morrow M. The effect of multiple reexcisions on the risk of local recurrence after breast conserving surgery. *Ann Surg Oncol.* 2007;14(11):3133–40.
12. Aziz D, Rawlinson E, Narod SA, Sun P, Lickley HLA, McCready DR, et al. The role of reexcision for positive margins in optimizing local disease control after breast-conserving surgery for cancer. *Breast J.* 2006;12(4):331–7.
13. Bani MR, Lux MP, Heusinger K, Wenkel E, Magener A, Schulz-Wendtland R, et al. Factors correlating with reexcision after breast-conserving therapy. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol.* 2009;35(1):32–7.
14. Keskek M, Kothari M, Ardehali B, Betambeau N, Nasiri N, Gui GPH. Factors predisposing to cavity margin positivity following conservation surgery for breast cancer. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol.* 2004 ;30(10):1058–64.
15. Luu HH, Otis CN, Reed WPJ, Garb JL, Frank JL. The unsatisfactory margin in breast cancer surgery. *Am J Surg.* 1999;178(5):362–6.
16. Mullenix PS, Cuadrado DG, Steele SR, Martin MJ, See CS, Beitler AL, et al. Secondary operations are frequently required to complete the surgical phase of therapy in the era of breast conservation and sentinel lymph node biopsy. *Am J Surg.* 2004 ;187(5):643–6.
17. Beron PJ, Horwitz EM, Martinez AA, Wimbish KJ, Levine AJ, Gustafson G, et al. Pathologic and mammographic findings predicting the adequacy of tumor excision before breast-conserving therapy. *Am J Roentgenol.* 1996;167(6):1409–14.
18. Kirova YM, Stoppa-Lyonnet D, Savignoni A, Sigal-Zafrani B, Fabre N, Fourquet A. Risk of breast cancer recurrence and contralateral breast cancer in relation to BRCA1 and BRCA2 mutation status following breast-conserving surgery and radiotherapy. *Eur J Cancer.* 2005;41(15):2304–11.
19. Brekelmans CT, Voogd AC, Botke G, van Geel BN, Rodrigus P, Rutgers EJ, et al. Family history of breast cancer and local recurrence after breast-conserving therapy. The Dutch Study Group on Local Recurrence after Breast Conservation (BORST). *Eur J Cancer.* 1999;35(4):620–6.
20. Chabner E, Nixon A, Gelman R, Hetelekidis S, Recht A, Bornstein B, et al. Family history and treatment outcome in young women after breast-conserving surgery and radiation therapy for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1998;16(6):2045–51.

21. Smitt MC, Horst K. Association of clinical and pathologic variables with lumpectomy surgical margin status after preoperative diagnosis or excisional biopsy of invasive breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2007;14(3):1040-4.
22. Burstein HJ, Polyak K, Wong JS, Lester SC, Kaelin CM. Ductal Carcinoma in Situ of the Breast. *N Engl J Med* 2004;350(14):1430-41.
23. Smitt MC, Nowels K, Carlson RW, Jeffrey SS. Predictors of reexcision findings and recurrence after breast conservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003 ;57(4):979-85.
24. Lovrics PJ, Cornacchi SD, Farrokhyar F, Garnett A, Chen V, Franic S, et al. The relationship between surgical factors and margin status after breast-conservation surgery for early stage breast cancer. *Am J Surg.* 2009;197(6):740-6.
25. Kurniawan ED, Wong MH, Windle I, Rose A, Mou A, Buchanan M, et al. Predictors of surgical margin status in breast-conserving surgery within a breast screening program. *Ann Surg Oncol.* 2008;15(9):2542-9.
26. Cellini C, Huston TL, Martins D, Christos P, Carson J, Kemper S, et al. Multiple re-excisions versus mastectomy in patients with persistent residual disease following breast conservation surgery. *Am J Surg.* 2005;189(6):662-6.
27. Chagpar AB, Martin RCG 2nd, Hagendoorn LJ, Chao C, McMasters KM. Lumpectomy margins are affected by tumor size and histologic subtype but not by biopsy technique. *Am J Surg.* 2004;188(4):399-402.
28. Pan Z, Zhu L, Li Q, Lai J, Peng J, Su F, et al. Predicting initial margin status in breast cancer patients during breast-conserving surgery. *Onco Targets Ther.* 2018;11:2627-35.
29. Meier-Meitingner M, Rauh C, Adamietz B, Fasching PA, Schwab SA, Haerberle L, et al. Accuracy of radiological tumour size assessment and the risk for re-excision in a cohort of primary breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol.* 2012;38(1):44-51.
30. Sabel MS, Rogers K, Griffith K, Jagsi R, Kleer CG, Diehl KA, et al. Residual disease after re-excision lumpectomy for close margins. *J Surg Oncol.* 2009 ;99(2):99-103.
31. Borger J, Kemperman H, Hart A, Peterse H, van Dongen J, Bartelink H. Risk factors in breast-conservation therapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1994;12(4):653-60.
32. Tartter PI, Bleiweiss IJ, Levchenko S. Factors associated with clear biopsy margins and clear reexcision margins in breast cancer specimens from candidates for breast conservation. *J Am Coll Surg.* 1997;185(3):268-73.
33. Marinovich ML, Noguchi N, Morrow M, Housami N. Changes in Reoperation After Publication of Consensus Guidelines on Margins for Breast-Conserving Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Surg.* 2020 ;155(10):e203025.
34. Landercasper J, Attai D, Atisha D, Beitsch P, Bosserman L, Boughey J, et al. Toolbox to Reduce Lumpectomy Reoperations and Improve Cosmetic Outcome in Breast Cancer Patients: The American Society of Breast Surgeons Consensus Conference. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(10):3174-83.
35. Down SK, Jha PK, Burger A, Hussien MI. Oncological advantages of oncoplastic breast-conserving surgery in treatment of early breast cancer. *Breast J.* 2013;19(1):56-63.
36. Santos G, Urban C, Edelweiss MI, Zucca-Matthes G, de Oliveira VM, Arana GH, et al. Long-Term Comparison of Aesthetical Outcomes After Oncoplastic Surgery and Lumpectomy in Breast Cancer Patients. *Ann Surg Oncol* 2015;22(8):2500-8.
37. Vos EL, Jager A, Verhoef C, Voogd AC, Koppert LB. Overall survival in patients with a re-excision following breast conserving surgery compared to those without in a large population-based cohort. *Eur J Cancer.* 2015;51(3):282-91.
38. Fisher S, Yasui Y, Dabbs K, Winget M. Re-excision and survival following breast conserving surgery in early stage breast cancer patients: A population-based study. *BMC Health Serv Res* 2018;18(1):94.

Yazışma Adresi
Correspondence Address

Onur AKAN
Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir
Hastanesi, Nöroloji Kliniği
İstanbul, Türkiye

dronurakan@hotmail.com

Geliş Tarihi : Mart 17, 2021
Received
Kabul Tarihi : Haz 30, 2021
Accepted
E Yayın Tarihi : Eylül 01, 2022
Online published

Bu makalede yapılacak atıf
Cite this article as

Akan O, Emir C, Üçler S.
Akut Transvers Miyelit Olgularının
Klinik, Radyolojik ve Etiyolojik
Spektrumu: Tek Merkez Deneyimi
ve Literatürün Gözden Geçirilmesi
Akd Tıp D 2022; 8(3): 306 - 312

Onur AKAN
Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu
Şehir Hastanesi,
Nöroloji Kliniği
İstanbul, Türkiye

ORCID ID: 0000-0001-8520-670X

Canan EMİR
Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu
Şehir Hastanesi,
Nöroloji Kliniği
İstanbul, Türkiye

ORCID ID: 0000-0002-5418-930X

Serap ÜÇLER
Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu
Şehir Hastanesi,
Nöroloji Kliniği
İstanbul, Türkiye

ORCID ID: 0000-0001-9660-0964

Akut Transvers Miyelit Olgularının Klinik, Radyolojik ve Etiyolojik Spektrumu: Tek Merkez Deneyimi ve Literatürün Gözden Geçirilmesi

Clinical, Radiological and Etiological Spectrum of Acute Transverse Myelitis Cases: A Single Center Experience and Review of the Literature

ÖZ

Amaç:

Akut transvers Miyelit (ATM), omuriliğin idiyopatik veya kordda kompresyon olmaksızın bir enfeksiyon veya sistemik hastalığa ikincil olarak fokal enflamasyonudur. Omuriliğin tam veya kısmi tutulum derecesine göre ekstremitelerde güçsüzlük, duyu kusuru, mesane ve rektumun otonomik bozukluğu ile karakterize akut veya subakut bir klinik tablo görülür.

Gereç ve Yöntemler:

Bu çalışmada kliniğimizde yatarak izlenen 35 akut transvers miyelit hastasının dosyası retrospektif olarak incelendi. Dejeneratif omurilik kompresyonuna yol açan kompresif miyelopati ve intramedüller neoplazili olgular ile bilinen Multiple Skleroz tanısı olup miyelit epizodu ile başvuran olgular çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların %31,4'ünde idiyopatik akut transvers miyelit saptanırken, %68,6'sında etiyolojik tanıya ulaşıldı. Hastalar idiyopatik ATM olguları ile idiyopatik olmayan ATM olguları şeklinde iki gruba ayrılarak gruplar arası demografik ve klinik özellikler, BOS inceleme sonuçları ve spinal MRG bulguları karşılaştırıldı.

Bulgular:

İdiyopatik ATM'li grubun yaş ortalaması idiyopatik olmayan ATM grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük, ortalama semptom süresi daha kısa bulundu. Miyelit klinik bulguları açısından her iki grup arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmadı. Oligoklonal band (OKB) pozitifliği idiyopatik olmayan ATM'li 5 hastada tespit edildi. Torakal omurilik yerleşimi her iki grupta da en sık görüldü. Ancak lezyon yerleşimi açısından gruplar arasında anlamlı istatistiksel farklılık saptanmadı. Uzun segment tutulum idiyopatik olmayan ATM grubunda %66,66 oranında, idiyopatik ATM grubunda ise %27,27 oranında görülmüş olup MRG'de tutulan segment bulguları açısından her iki grup arasında anlamlı istatistiksel farklılık saptandı.

Sonuç:

Transvers Miyelit nadir bir durum olmasına rağmen klinik tablo nörolojik bir acil durumdur ve pratik hızlı bir yaklaşım, spesifik etiyolojiye ve uygun tedaviye yönelik ipuçlarını ortaya koyar.

Anahtar Kelimeler:

Akut Transvers Miyelit, Omurilik, İnflamasyon, Nöromiyelitis Optika, Multiple Skleroz

ABSTRACT**Objective:**

Acute Transverse Myelitis is the focal inflammation of the spinal cord either idiopathic or secondary to an infection or systemic disease without the compression of the cord. Acute or subacute clinical presentation with sensory level, weakness of the extremities, and autonomic involvement of the bladder and rectum can be seen completely or partially in accordance with the degree of involvement of the spinal cord.

Material and Methods:

In this retrospective study consisting of 35 ATM cases, idiopathic ATM was detected in 31.4% of the patients, and etiological diagnosis was provided in 68.6% of them. Demographic and clinical characteristics, CSF examination results, and spinal MRI findings were compared between idiopathic and non-idiopathic ATM groups.

Results:

The mean age of the group with idiopathic ATM was statistically significantly lower than the non-idiopathic ATM group and the mean symptom duration was shorter. There was no statistically significant difference between the two groups in terms of myelitis clinical findings. Thoracic spinal cord location was the most common in both groups. However, no statistically significant difference was found between the groups in terms of lesion location. Long segment involvement was observed in 66.66% of the non-idiopathic ATM group and 27.27% in the idiopathic ATM group, and a significant statistical difference was found between both groups in terms of segment findings on MRI.

Conclusion:

Although Transverse Myelitis is a rare condition, the clinical picture is a neurological emergency and a quick practical approach provides clues to the specific etiology and appropriate treatment.

Key Words:

Acute Transverse Myelitis, Spinal cord, İnflammation, Neuromyelitis Optica, Multiple Sclerosis

GİRİŞ

Akut transvers miyelit (ATM) akut veya subakut omurilik disfonksiyonu ile karakterize, paraparezi, duyu kusuru, lezyon seviyesi altında mesane, bağırsak ve cinsel işlev bozuklukları ile sonuçlanan heterojen bir sendromu içermektedir. İdiyopatik veya sekonder olabilen akut transvers miyelitte akut veya subakut omurilik disfonksiyonu ortaya çıkar. Sekonder nedenleri arasında enfeksiyöz, paraneoplastik, vasküler, toksik, sistemik otoimmün bozukluklar ve edinilmiş demiyelinizan hastalıklar bulunmaktadır (1-3). Nöromiyelitis optika (NMO) veya nadiren tipik Multipl Skleroz (MS) gibi santral sinir sisteminin demiyelinizan hastalığının bir parçası olarak da ortaya çıkabilmektedir (4). Teşhis, sendromun klinik olarak tanınması, inflamasyonun laboratuvar ve görüntüleme çalışmalarıyla doğrulanmasına

dayanır. Tüm bilinen nedenler dışlandığında hastalık 'idiyopatik ATM' olarak adlandırılmaktadır. Son yıllarda NMO gibi hastalıkların tanınırlığının artmasıyla idiyopatik ATM tanı sıklığı daha az tespit edilmeye başlanmıştır. Ağır engelliliğe neden olduğu için inflamatuvar miyelopatinin hızlı bir şekilde tanınması, yönetim-tedavi planı açısından kritik öneme sahiptir (5-7).

Bu çalışmada ATM'ye neden olabilecek çeşitli hastalık nedenleri ve bunların belirgin ayırt edici özelliklerinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu amaç doğrultusunda idiyopatik transvers miyelit ile diğer etiyojilerden kaynaklanan miyelit arasındaki farkların analiz edilmesi hedeflenmiştir.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

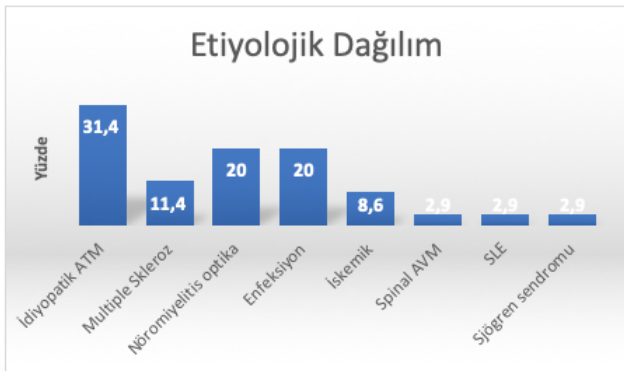
İstanbul Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Nöroloji kliniğinde, Ocak 2015 ve Ocak 2021 tarihleri arasında transvers miyelit tanısıyla yatarak izlenen 18-75 yaş arası olguların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Dejeneratif omurilik hastalığına yol açan basıya bağlı miyelopati ve intramedüller neoplazi ile bilinen MS tanısı olup miyelit epizodu ile başvuran olgular çalışma dışı bırakıldı. İlk atak transvers miyelit tablosu olan MS hastaları çalışmaya alındı. Demografik veriler, semptom süresi (semptomların başlangıcından hastane başvurusu arasında geçen zaman), akut veya subakut başlangıç şekli, klinik bulgular kayıt altına alındı. Miyelit bulguları, kuadriparezi, paraparezi, duysal, motor bulgular, tam veya kısmi tutulum varlığı, sfinkter disfonksiyonu not edildi. Lomber ponksiyon yapılan hastaların protein seviyesi, hücre artışı, oligoklonal band (OKB) pozitifliği, immün globülin G (IgG) indeksi, viral seroloji gibi Beyin Omurilik Sıvısı (BOS) inceleme sonuçları analiz edildi. Vaskülit markerları ve serolojik testler gibi laboratuvar sonuçları dosyalarından kayıt altına alındı. Gerçekleştirilen viral serolojiler arasında şunlar vardı: İnsan bağışıklık yetmezliği virüsü (Human Immunodeficiency Virus; HIV), Sitomegalovirüs (CMV), Hepatit A, B, C, Herpes Simpleks virüsü (HSV) 1 ve 2, Varisella Zoster virüsü (VZV). Ardışık testlerde IgM oluşumu ve/veya dört veya daha fazla IgG seviyesinde artış, pozitif viral seroloji olarak kabul edildi. Hastaların manyetik rezonans görüntüleme (MRG) sonuçları gözden geçirildi. Sagittal spinal MRG'de üç vertebral segmentten daha uzun T2 hiperintens lezyonlar uzun segment tutulum, üç vertebral segmentten daha kısa omurilik lezyonları kısa segment tutulum olarak belirlendi. Lezyonların medulla spinaliste longitudinal ve transvers düzlemde yerleşimi, anatomik tutulum bölgesi not edildi. Lezyonların sayısı, sagittal düzlemde omurilik içinde uzunlamasına uzantıları, sagittal düzlemde (servikal, torasik ve lomber) ve aksiyal düzlemde (santral, lateral, tüm spinal) lokalizasyonları değerlendirildi. NMO tanısı için aquaporin 4 A (QP4) IgG testi yapıldı. NMO tanısı 2015 Wingerchuck ve arkadaşlarının uzlaşma kriterlerine göre konuldu (8). MS tanısı için 2018 McDonald kriterleri uygulandı (9). Hastalar etiyojisinde herhangi bir neden saptanmayan idiyopatik transvers miyelit (iATM) olguları ile enfeksiyöz, vasküler, inflamatuvar, demiyelinizan patolojiler saptanan idiyopatik olmayan transvers miyelit (ioATM) olguları şeklinde iki gruba ayrılarak, gruplar arası özellikler karşılaştırıldı.

İstatistiksel analizler SPSS (Statistical Packag for the Social Sciences) 22.0 istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile belirlendi. Tanımlayıcı özet istatistikler sürekli değişkenler için ortalama (minimum-maksimum ve SD) ve kategorik değişkenler için frekans ve yüzde olarak belirtildi. Kategorik veriler arasındaki ilişki ki kare testi ile değerlendirildi. İki bağımsız grubun ortalamalarının karşılaştırılmasında normal dağılıma uygun verilerde Student t testi; normal dağılıma uygun olmayan verilerde Mann-Whitney U testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

Çalışma için Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi yerel etik komitesinden etik kurul onayı alındı (12.01.2021-7). Çalışma Helsinki bildirgesi ilkelerine ve iyi uygulamalar kılavuzlarına, Araştırma ve Yayın Etiğine uygun olarak yapıldı. Çalışmanın yapılacağı ilgili kurumdan gerekli izin alınmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya 18-75 yaş aralığındaki 20'si kadın, 15'i erkek toplam 35 hasta dahil edildi. Hastaların %31,4'ünde iATM saptanırken, %68,6'sında etiyolojik tanıya ulaşıldı. Bunlardan ilk parsiyel miyelit epizodu ile başvuran dört olguda (%11,4) MS tanısı izlenmedi. NMO tanısı 7 olguya (%20) konuldu. Diğer taraftan 7 olguda (%20) infeksiyona bağlı ATM saptanmış olup bunlardan iki olguda (%5,7) HSV tip 2, iki olguda (%5,7) HIV, bir olguda (%2,9) CMV, iki olguda (%5,7) tüberküloz tespit edildi. Hastaların %8,6'sında (n=3) iskemik ATM, %2,9'unda (n=1) spinal dural arteriyovenöz fistül saptandı. Daha önce bilinen otoimmün hastalık tanısı olmayan ATM'li bir olgu (%2,9) Sistemik Lupus eritematozus (SLE), 1 olgu (%2,9) Sjögren sendromu ile ilişkililiydi. Hastalardaki etiyolojik dağılıma ilişkin veriler Grafik 1'de gösterilmiştir.



Grafik 1: Akut transvers miyelit hastalarındaki etiyolojik dağılım

iATM'li 5'i kadın, 6'sı erkek 11 olgunun yaş ortalaması $32,36 \pm 17,52$ olup ioATM grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptandı ($p = 0,04$). iATM grubunda semptom süresi ioATM grubuna göre anlamlı düşük bulundu ($p = 0,003$). Olguların 9'u akut, 2'si subakut başlangıçlıydı. Miyelit bulguları gözden geçirildiğinde 4 olguda kuadriparezi, 7 olguda paraparezi mevcuttu. Tam tutulum olguların %54,5'inde, kısmi tutulum ise %45,5'inde saptandı. Üç

olguda motor bulgular, 8 olguda ise duysal ve motor bulgular vardı. Sfinkter kusuru hastaların %72,7'sinde tespit edildi. Miyelit klinik bulguları açısından her iki grup arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0,05$).

ioATM'li 24 olgunun yaş ortalaması $42,71 \pm 15,33$ olup 15'i kadın, 9'u erkekti. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p = 0,34$). Hastalardan 15'i akut, 9'u subakut dönemde başvurmuştu. Olguların miyelit açısından klinik bulguları gözden geçirildiğinde 10'unda kuadriparezi, 14'ünde paraparezi mevcuttu. Bu gruptaki hastaların yarısında tam tutulum yarısında da kısmi tutulum gözlemlendi. Sekiz olguda motor bulgular, 2 olguda duysal bulgular, 14 olguda ise duysal ve motor bulgular vardı. Sfinkter kusuru hastaların %75'inde tespit edildi. ioATM'li 3 olgu takip eden dönemde araya giren enfeksiyon ve kardiyopulmoner problemlere bağlı olarak kaybedildi. Tablo 1'de hastaların demografik ve klinik bulguları ayrıntılı bir şekilde sunulmuştur.

Tablo 1: Hasta Gruplarının Demografik ve Klinik Bulguları.

	İdiyopatik akut transvers miyelit (n/ yüzde)	İdiyopatik olmayan akut transvers miyelit (n/ yüzde)	Toplam (n/ yüzde)	p
Yaş				0,04
Ortalama \pm SD	32,36 \pm 17,52	42,71 \pm 15,33	39,46 \pm 12,78	
Minimum-maksimum	18-69	18-75	18-75	
Cinsiyet				0,34
Kadın	5 (%45,5)	15 (%62,5)	20 (%57,1)	
Erkek	6 (%54,5)	9 (%37,5)	15 (%42,9)	
Semptom süresi (gün)	5,54 \pm 7,51	13,87 \pm 11,82	11,25 \pm 1,9	0,003
Başlangıç				0,01
Akut	9 (%81,81)	15 (%62,5)	24 (%63,2)	
Subakut	2 (18,19)	9 (37,5)	11 (%28,9)	
MİYELIT BULGULARI				
Kuadriparezi	4 (%36,4)	10 (%41,7)	14 (%40)	0,76
Paraparezi	7 (%63,6)	14 (%58,3)	21 (%60)	
Komplet tutulum	6 (%54,5)	12 (%50,0)	18 (%51,4)	0,83
İnkomplet tutulum	5 (%45,5)	12 (%50)	17 (%48,6)	
Motor Bulgu	3 (%27,3)	8 (%33,3)	11 (%31,4)	0,53
Duysal Bulgu	0	2 (%8,3)	2 (%5,7)	
Duysal ve motor bulgu	8 (%72,7)	14 (%58,3)	22 (%62,9)	
Sfinkter kusuru				0,08
Var	8 (%72,7)	18 (%75,0)	26 (%74,3)	
Yok	3 (%27,3)	6 (%25,0)	9 (%25,7)	
Son durum				0,22
Yaşiyor	11 (%100)	21 (%87,5)	32 (%91,4)	
Eksitus	0	3 (%12,5)	3 (%8,6)	

Hastaların %82,9'una (9 iATM'li hasta, 20 ioATM'li hasta) lomber ponksiyon işlemi uygulandı ve bu olguların %62,08'inde BOS protein yüksekliği tespit edildi. Ortalama BOS proteini ioATM grubunda $76 \pm 72,93$ gr/dl, iATM grubunda ise $60,61 \pm 27,53$ gr/dl saptanmış olup iki grup arasında ortalama BOS proteini açısından anlamlı istatistiksel farklılık saptanmadı ($p > 0,05$). OKB pozitifliği ioATM'li üç hastada tip 2 paternde, iki hastada tip 3 paternde olmak üzere toplam 5 hastada (%17,24) tespit edildi. BOS IgG indeksi 6 hastada (%20,68) yüksek bulundu. BOS hücre artışı 8 hastada (%27,58) saptandı.

MRG sonuçlarına göre her iki grupta da torakal omurilik yerleşimi en sık görülmekle birlikte iki grup arasında lezyon yerleşimi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$). En sık olarak tüm omurilik tutulumu görüldü. İkinci sıklıkta ise santral yerleşim gözlemlendi. Omurilik yarımı veya lateralinin tutulumunun ise daha nadir olduğu tespit edildi. Hasta grupları arasında lezyon lokalizasyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$). Radyolojik olarak spinal segment tutulumu açısından ioATM grubunda iATM grubuna

göre uzun segment tutulum oranı daha yüksek bulundu ($p=0,04$). Tablo II’de hasta gruplarına ait laboratuvar ve MRG bulguları ayrıntılı bir şekilde gösterilmiştir.

Tablo II: Hasta Gruplarının Laboratuvar ve Magnetik Rezonans Görüntüleme Bulguları.

	İdiopatik akut transvers miyelit (n/ yüzde)	İdiopatik olmayan akut transvers miyelit (n/ yüzde)	Toplam (n/yüzde)	p
Lomber ponksiyon				
Yapılmış	9 (%81,8)	20 (%83,3)	29 (%82,9)	0,9
Yapılmamış	2 (%18,2)	4 (%16,7)	6 (%17,1)	
BOS protein				
Ortalama \pm SD	60,61 \pm 27,53 (38-128)	76,13 \pm 72,93 (16,6-336)	66,12 \pm 37,42 (16,6-336)	0,1
Minimum/Maksimum				
Oligoklonal Band				
Pozitif	0	5 (%20,8)	5 (%20,8)	0,02
Negatif	8 (%100)	11 (68,8)	19 (%79,2)	
BOS IG G indeksi				
Ortalama \pm SD	0,43 \pm 0,1	1,24 \pm 0,3		0,26
MRG lezyon yerleşimi				
Servikal	2 (%18,2)	7 (29,2)	9 (%25,7)	0,43
Servikotorakal	2 (%18,2)	5 (%20,8)	7 (%20)	
Torakal	7 (%36,8)	12 (%50)	19 (%54,3)	
Lomber	0	0	0	
Spinal lezyon				
Santral	3 (%27,3)	3 (%12,5)	6 (%15,48)	0,04
Lateral	0	2 (%8,3)	2 (%5,3)	
Medulla spinalis yarımı	1 (%9,1)	0	1 (%2,6)	
Tüm medulla spinalis	7 (%63,6)	19 (%79,2)	26 (%68,4)	
MRG-tutulan segment				
Uzun segment (3-<segment)	3(%27,27)	16 (%66,66)	19(%54,28)	0,03
Kısa segment (<3segment)	8(%72,72)	8 (%33,33)	16(%45,71)	

TARTIŞMA

Akut transvers miyelitteki etiyolojilerin çeşitliliği nedeniyle, klinik, BOS sonuçları MRG’deki lezyon görünümünün dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi, ayırıcı tanının hızla yapılması ve uygun tedavinin erken başlanması önemlidir. iATM olası etiyolojik nedenler dışlanarak teşhis edilir. Birçok çalışmada iATM oranı %15-30 arasında bildirilmiştir (1-3,6,10,11). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak hastaların %31,4’ünde iATM saptanmıştır.

ATM’de klinik tablo 4 saat-21 gün içerisinde akut tablo ya da sonrasında subakut bir şekilde görülebilir (1,2). Çalışmamızda iATM grubunda akut başlangıç %81,81 oranında görüldü. iATM grubunda ortalama semptom süresi 5,54 \pm 7,51 gün saptandı ve ioATM grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu. ATM vakalarının yaş dağılımı 10-19 yaşları arasında ve 30-39 yaşlar arasında bimodal pik yapmaktadır (1). Bizim çalışmamızda da ATM olgularının yaş ortalaması 32,36 olup bu bulgumuz literatürle uyumludur.

Transvers miyelitte tipik MRG görünümü, kordun enine kesit alanının üçte ikisinden fazlasını kapsayan, ikiden fazla segmente uzanan merkezi T2 hiperintens omurilik lezyonudur. Torasik kord daha sık etkilenir (6,12,13). Çalışmamızdaki iATM grubunda en sık olarak torakal spinal yerleşim ve tüm medulla spinaliste tutulum görüldü. Bu bulgu literatür ile uyumluydu (12-14). İATM grubunda kısa segment tutulumu, ioATM grubuna göre anlamlı olarak daha fazla saptandı. Bu bulgu kısa segment tutulum olmayan hastalarda ileri etiyolojik araştırmanın faydalı olacağını düşündürmektedir. Öte yandan MS’deki klasik omurilik lezyonları, idiyopatik ATM’nin aksine küçük olup ikiden az vertebral segmenti içerir. Servikal bölgede, torakal bölgeden daha sık görülmektedir. Genellikle posterolateral yerleşimlidir (12, 15). MS hastalarının %30-40’ında diğer semptomlardan önce, %90’ında hastalık sürecinde ATM gelişebilir (6,15). Çalışmamızda 4 parsiyel miyelitli hastaya MS tanısı konulmuş olup bu ioATM’li hastaların %16,6’sını oluştur-

muştur. Novak ve arkadaşlarının 49 akut miyelopati hastada yaptıkları retrospektif seride, akut miyelopatinin başlıca nedeni MS olduğunu saptamışlardır (14). Bahsedilen çalışmalara göre serimizdeki MS hasta oranının daha düşük olmasının nedeni daha önce bilinen MS hastalığına bağlı miyelit atağıyla gelen olguların çalışma dışı bırakılması olabilir. BOS analizi MS’e bağlı ATM’i diğer etiyolojik nedenlerden ayırt etmekte kullanılır. Özellikle OKB tip 2 varlığı MS tanısını desteklemektedir. Çalışmamızda OKB pozitifliği iATM’li 5 hastada tespit edilmiştir. Dört hastaya kesin MS tanısı konulmuştur. Transvers miyelit, MS’in nadir görülen bir başlangıç tablosu olsa da sonuçlarımız servikal tutulumla gelen, kısa segment tutulumu olan, BOS OKB pozitifliği olan hastalarda MS ayırıcı tanıda öncelikli düşünülmesi gerektiğini vurgulamaktadır.

Uzun segment transvers miyelit (LETM), genellikle, uzunluğu en az 3 vertebral segment boyunca sürekli uzanan miyelit anlamına gelir (16). En sık neden NMO olmasına rağmen, omurilik enfarküsü ve parainfeksiyöz miyelopati gibi durumlarda da görülebilir. LETM, NMO ile ilişkisi nedeniyle odak noktası haline gelmiştir. NMO ile ilişkili miyelopatinin tipik MRG özellikleri lezyonların kitle etkisi yapması ve kontrast artışı ile birlikte merkezi olma eğiliminde olmasıdır. Son yıllarda biyobelirteçler ile NMO’nun klinik tanınırlığı artmıştır. LETM’de %60’a kadar değişen oranlarda NMO tanısı konulabilmektedir (16-18). Çalışmamızda uzun segment tutulum ioATM grubunda daha sık gözlemlendi. Çalışmamızda tüm ATM’li hastaların %20’sinde, ioATM’li hastaların %29,16’sında NMO tespit edilmiş olup NMO’lu hastaların tümünde LETM saptandı. Uzun segment tutulumu saptanan hastalarda NMO ve diğer ioATM nedenleri açısından dikkatle araştırılmalıdır.

LETM için diğer potansiyel nedenler SLE ve Sjögren sendromudur. SLE hastalarının %23-39’unun ilk klinik prezentasyonu transvers miyelit olabilmektedir (19,20). Sjögren sendromlu hastaların ise %1 ila %5’inde transvers miyelit ortaya çıktığı düşünülmektedir (21,22). ATM’li olgularda yüksek antinükleer antikor düzeyi, BOS’da yüksek titrede IgG varlığı ve sedimentasyon yüksekliği ile MRG’de santral sinir siteminde demiyelinizan lezyonlar varlığında SLE tanısı akla gelmelidir (20). Çalışmamızda daha önce bilinen otoimmün hastalık tanısı olmayan transvers miyelitli 1 olguda SLE, diğer olguda Sjögren sendromu tanısı konulmuştur. Transvers miyelit Sjögren sendromuna eşlik ettiğinde, genellikle omuriliğin üçten fazla segmentine yayılır. Servikal ve torasik omuriliği kapsayan lezyonlar Sjögren sendromunda en sık görülen paternlerdir (22). Bizim olgumuzda da servikotorasik ve uzun segment tutulum bulguları mevcuttu.

Öte yandan enfeksiyöz patojenler önemli bir etiyolojik kategori olup, doğrudan patojenik etki veya paraenfeksiyon yoluyla miyelite neden olabilir (23). Yetişkin popülasyon çalışmalarında, paraenfeksiyöz etiyoloji ATM’lerin %6 ila 45’inde bildirilmiştir (15,23). Özellikle HSV-2 sakral dorsal kök ganglionlarında yeniden aktivasyonun aracılık ettiği miyelit ile ilişkilendirilmiştir. Radikülomyelitten nekrotizan miyelite kadar değişen tutulumla sebep olabilir. Tanı BOS’da HSV-2’nin polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testi ile

saptanmasıyla doğrulanır. MRG’de kord ödemi ve T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintens lezyonlar görülmektedir (23,24). Çalışmamızda benzer klinik ve görüntüleme sonuçları olan 2 olgumuzda HSV-2’ye bağlı miyelit tespit edilmiştir. Yine nadir görülen başka bir viral miyelit nedeni ise CMV olup deneyimler vaka raporu düzeyindeki kanıtlarla sınırlıdır. CMV ile ilişkili transvers miyelit sıklıkla bağışıklığı baskılanmış ve immünokompetan konakçılarda görülür (25). Çalışmamızda edinsel immün yetmezlik olduğu bilinen bir olgu CMV’ye bağlı transvers miyelit ile ilişkilendirilmiştir. Yine transvers miyelitli iki olgumuzda ise HIV ile ilişkili miyelit saptanmıştır. HIV ile ilişkili miyelit hastalığın erken veya geç aşamalarında ortaya çıkabilmekte ve virüsün kendisine veya fırsatçı enfeksiyonlara bağlı olarak gelişebilmektedir (26). Bu vaka serisinde VZV’ye bağlı miyelit vakası bulunmamasına rağmen VZV de transvers miyelit nedenleri arasında yer almaktadır. Primer enfeksiyondan sonra periferik ganglionlarda latent kalan nörotropik bir herpesvirüs olan VZV, yaşlı ve bağışıklığı baskılanmış bireylerde, dermatomal bir dağılımda herpes zoster (zona) olarak kendini gösterir. VZV reaktivasyonu ile çeşitli nörolojik tutulumlar gelişebilir. VZV miyeliti genellikle virüsün omuriliğe invazyonuyla ortaya çıkar. Hastalar ilerleyici asimetrik zayıflık ile başvururlar. Hastalık genellikle ilerleyicidir ve nadiren ölümcüldür. VZV, diğer herpes virüslerinden farklı bir patojenik mekanizma olarak omurilik enfarktüsü ile sonuçlanan vaskülopatiye neden olabilir (23). Diğer enfeksiyöz nedenlerden biri Tüberkülozdur. En yaygın spinal tutulum şekli Pott hastalığı olmakla birlikte miyelit veya intramedüller tüberküloz tutulumları da bildirilmiştir. Tüberküloza bağlı miyelitte genellikle servikal ve torasik segmentler tutulur. Tanı BOS’da aside dirençli boyama, kültür ve PCR ile konulur (27,28). Çalışmamızda 2 olguda tüberküloza bağlı transvers miyelit tanısı doğrulandı. Miyelit olgularında enfeksiyon önemli bir ayırıcı tanı olmalı ve BOS incelemesi yapılmalıdır.

Omurilik iskemisine bağlı transvers miyelitte uzun segment lezyonları ve aksiyel uzanımda posterior tutulumun sık olduğu gösterilmiştir (29). Hastalığın tipik klinik özellikleri hiperakut seyir, sırt ağrısı ve flask güçsüzlüktür (30). Bizim çalışmamızda spinal iskemiye bağlı transvers miyelit %8,6 oranında tespit edildi. İskemik TM, torakal kord tutulumu olan ve ileri yaştaki hastalarda ayırıcı tanıda daha da önem taşır. Bizim iskemik ATM’li olgularımız da ileri yaştaydı. Spinal dural arteriyovenöz fistül, spinal vasküler malformasyonların %70’ini oluşturur ve klasik olarak orta yaşlı erkekleri etkiler (31). Venöz konjesyon ve iskemiye bağlı kordon genişlemesi ve T2 hiperintensitesi, yaygın kontrastlanma olabilir. Subakut başlangıçlı bir olgumuzda oldukça nadir görülen spinal vasküler malformasyon dural AV fistül saptandı.

Çalışmamızın çeşitli sınırlılıkları mevcuttur. Bunlardan birincisi ATM oldukça nadir görüldüğünden tek merkezli çalışmamızdaki örneklem büyüklüğünün küçük olmasıdır. İkincisi retrospektif tasarımıdır. Bulgularımızı doğrulamak için daha büyük örneklem sayısı olan çok merkezli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Transvers miyelit farklı nedenlerle ortaya çıkabilir. Etiyolojik

nedenlerin araştırılması, tedavi seçimi ve prognoz açısından çok önemlidir. Etiyolojisi bilinmeyen olguların ilerleyen dönemde MS veya NMO gibi bir hastalığa dönüşüp dönüşmeyeceği önemli bir sorundur. Nükleotid sentezini, immünoterapi türü, antiviral veya antitüberküloz tedavi gerekliliği, antiagregan tedavi gibi terapotik pencerenin genişliği ile tedaviye cevabı yönlendirilmesi açısından etiyo-lojik ayırıcı tanı önemlidir. Çalışmamız etiyo-lojiye yönelik önerilere dikkat çekmektedir.

SONUÇ

Transvers miyelit oldukça nadir görülen acil bir nörolojik tablodur. Çok hızlı ve pratik bir şekilde etiyo-lojiye yönelik tetkiklerin yapılması ve uygun tedavilerin planlanması gerekmektedir. Çalışmamız etiyo-lojide dikkat edilmesi gerekenlere vurgu yapmaktadır. Çok merkezli geniş hasta grubunda yapılacak epidemiyolojik çalışmalar bu konuya ışık tutacaktır.

Etik Komite Onayı:

Bu araştırma, ilgili tüm ulusal düzenlemelere, kurumsal politikalara ve Helsinki Bildirgesinin ilkelerine uygundur ve Sağlık Bilimleri Üniversitesi Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (onay numarası: 2021/7).

Yazar Katkıları:

Fikir- O.A.; Tasarım – O.A., C.E.; Denetleme -O.A., C.E., S.Ü.; Kaynaklar - O.A., C.E.; Malzemeler - O.A., C.E.,S.Ü.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - O.A., C.E.; Analiz ve/veya Yorum - O.A., C.E.,S.Ü.; Literatür Taraması – O.A., C.E.; Yazıyı Yazan - O.A., C.E.; Eleştirel İnceleme - O.A., C.E., S.Ü.

Çıkar Çatışması:

Yazarların beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek:

Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

1. Transverse Myelitis Consortium Working Group. Proposed diagnostic criteria and nosology of acute transverse myelitis. *Neurology* 2002;59: 499–505.
2. Scott TF, Frohman E.M, De Seze J, Gronseth G S, Weinshenker BG. Evidence-based guideline, Clinical evaluation and treatment of transverse myelitis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2012; 77(24):2128–34.
3. Contentti EC, Hryb JP, Diego A, Pace JLD, Perassolo M. Etiologic spectrum and functional outcome os the acute inflammatory myelitis. *Acta Neurol Belg.* 2017; 507-13.
4. Weinshenker BG, Vukusic S, Wingerchuk DM, Vukusic S, Linbo L, Pittock SJ, Lucchinetti C F, Lennon VA. Neuromyelitis optica IgG predicts relapse after longitudinally extensive transverse myelitis. *Ann Neurol.* 2006; 59 (3):566-9.
5. Seze J, Stoikovic T, Breteau G, Lucas C, Pasturel UM, Gauthier JY, Hachulla E, Vehier FM, Pruvo JP, Leys D, Destee A, Hatron PY, Vermersch P. Acute myelopathies. Clinical, laboratory and outcome profiles in 79 cases. *Brain* 2001;124: 1509–21.
6. Annunziata P, Masi G, Cioni C, Gastaldi M, Marchioni E, D'amico E, Patti F, Laroni A, Mancardi G, Vitetta F, Sola P. Clinical, laboratory features, and prognostic factors in adult acute transverse myelitis: an Italian multicenter study. *Neurol sciences* 2019; 40: 1383-91.
7. Cree BAC, Wingerchuck DM. Acute transvers myelitis Is the idiopathic” form vanishing? *Neurology* 2005; 65:1857-8.
8. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, de Seze J, Fujihara K, Greenberg B, Jacob A, Jarius S, Lana-Peixoto M, Levy M, Simon JH, Tenembaum S, Traboulsee AL, Waters P, Wellik KE, Weinshenker BG. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 2015; 85(2): 177–89.
9. Carroll WM. 2017 McDonald MS diagnostic criteria: Evidence-based revisions. *Mult Scler* 2018;24 (2):92-5.
10. Gastaldi M, Marchioni M, Banfi P, Mariani V, Lodovico LD, Bergamaschi R, Alfonsi E, Borrelli P, Ferraro OE, Zardini E, Pichiecchio A, Cortese A, Waters P, Woodhall M, Ceroni M, Mauri M, Franciotta D. Predictors of outcome in a large retrospective cohort of patients with transverse myelitis. *Multiple Sclerosis Journal.* 2017: 1-10.
11. Cohen EG, Konen O, Nevo Y, Cohen R, Halevy A, Shuper AI, Aharoni S. Prognostic Parameters of Acute Transverse Myelitis in Children. *Journal of Child Neurology* 2020: 1-5.
12. Goh C, Desmond PM, Phal PM. MRI in Transverse Myelitis. *Journal of Magnetic resonance Imaging.* 2014: 1-13.
13. Nowak DA, Mutzenbach S, Fuchs HH. Acute myelopathy. Retrospective clinical, laboratory, MRI and outcome analysis of 49 cases. *Journal of Clinical Neuroscience* 2004; 11(2): 145–52.
14. Nowak DA, Mutzenbach S, Topka H. Acute myelopathy of unknown aetiology: A follow-up investigation. *Journal of Clinical Neuroscience* 2006;13(3): 339–42.
15. West TW, Hess C, Cree BAC. Acute Transverse Myelitis: Demyelinating, inflammatory and infectious Myelopathies. *Semin Neurol* 2012;32: 97-113.
16. W. Oliver Tobin, Brian G. Weinshenker, and Claudia F. Lucchinetti. Longitudinally extensive transverse myelitis. *Curr Opin Neurol.*2014;27 (3):279-89.
17. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Fujihara K, Nakashima I, Weinshenker BG. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 2004; 364:2106 – 12.
18. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti C F, Weinshenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 2006; 66:1485 – 9.
19. Nardone R, Fitzgerald RT, Bailey A. Longitudinally extensive transverse myelitis in systemic lupus erythematosus: Case report and review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg.* 2015;129: 57-61.
20. Schulz SW, Shenin M, Mehta A, Kebede A, Fluerant M, Derk CT. Initial presentation of acute transverse myelitis in systemic lupus erythematosus: demographic, diagnosis, management and comparison to idiopathic case. *Rheumatol Int* 2012;32(9):2623–7.

21. Berkowitz AL, Samuels MA. The neurology of Sjögren's syndrome and the rheumatology of peripheral neuropathy and myelitis. *Pract Neurol* 2014;14: 14-22.
22. Jobling K, Ledingham D, Ng WF, Guadagno J. Positive anti-MOG antibodies in a patient with Sjögren's syndrome and transverse myelitis. *European Journal of Rheumatology* 2018;6(2):102-4.
23. Asundi A, Cervantesi AM, Lin NH, Barbosa F. Infectious Myelitis. *Semin Neurol* 2019;39: 472-81.
24. McQuillan G, Kruszon-Moran D, Flagg EW, Paulose RR. Prevalence of herpes simplex virus type 1 and type 2 in persons aged 14-49: United States, 2015-2016. *NCHS Data Brief* 2018;(304): 1-8.
25. Fux CA, Pfister S, Nohl F, Zimmerli S. Cytomegalovirus-associated acute transverse myelitis in immunocompetent adults. *Clin Microbiol Infect* 2003;9(12):1187-90.
26. Chong J, Di Rocco A, Tagliati M, Danisi F, Simpson DM, Atlas SW. MR findings in AIDS-associated myelopathy. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999;20(08):1412-6.
27. Wasay M, Arif H, Khealani B, Ahsan H. Neuroimaging of tuberculous myelitis: analysis of ten cases and review of literature. *J Neuroimaging* 2006;16(03):197-205.
28. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, Barry P M, Brozek JL, Cattamanchi A, Chaisson L, Chaisson R, Daley CL, Grzemska M, Higashi JM, Ho CS, Hopewell PC, Keshavjee S, Lienhardt C, Menzies R, Merrifield C, Narita M, O'Brien R, Peloquin CA, Raftery A, Saukkonen J, Schaaf HS, Sotgiu G, Starke JR, Migliori GB, Vernon A. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: treatment of drug-susceptible tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2016;63(7): 147-95.
29. Hsu JL, Cheng MY, Liao MF, Hsu HC, Weng YC, Chang KH, Chang HS, Kuo HC, Huang CC, Lyu RK, Lin KJ, Ro LS. The etiologies and prognosis associated with spinal cord infarction. *Ann Clin Transl Neurol.* 2019;6(8): 1456-64.
30. Hsu JL, Cheng MY, Liao MF, Hsu HC, Weng YC, Chang KH, Chang HS, Kuo HC, Huang CC, Lyu RK, Lin KJ, Ro LS. A comparison between spinal cord infarction and neuromyelitis optica spectrum disorders: Clinical and MRI studies. *Sci Rep.* 2019; 9: 7435.
31. Krings T, Thron AK, Geibprasert S, Geibprasert S, Agid R, Hans FJ, Lasjaunias PL, Reinges M. Endovascular management of spinal vascular malformations. *Neurosurg Rev* 2009;33: 1-9.

Anterior Maksiller Duvar ve Lakrimal Kanal İlişkisinin BT ile Analizi

CT Analysis of The Relationship Between The Anterior Maxillary Wall and The Lacrimal Duct

ÖZ

Amaç:

Maksiller sinüsün anterior duvarı ve nazolakrimal kanal arasındaki mesafe bireyler arasında büyük farklılıklar göstermektedir. Prelakrimal pencere yaklaşımı maksiller sinüs anterior duvarının ve tabanının lezyonlarına erişimde ümit verici bir tekniktir. Simmen ve arkadaşları Avrupalılar üzerinde yaptıkları çalışmada hastalarının sadece 2/3'ünde bu yaklaşımın uygulanabilir olduğunu bildirmiştir. Çinliler üzerinde yapılan başka bir çalışmada hastaların %93'ünde bu yaklaşım uygulanabilir bulunmuştur. Çalışmamızın amacı Türkiye'de yaşayan popülasyonda anterior maksiller duvar ile lakrimal kanal arasındaki mesafeyi ölçmektir.

Gereç ve Yöntemler:

Çeşitli rinolojik hastalıklar nedeniyle paranazal sinüs BT çekilen 100 erişkin hastanın görüntüleri retrospektif olarak incelendi. Anterior maksiller duvar ile lakrimal kanalın anterior sınırı arasındaki mesafe 200 tarafta ölçüldü. Daha önce Simmen ve ark.ları tarafından yayınlanan ölçüm metodolojisi kullanıldı. Bunun, bize diğer etnik gruplarda yapılan çalışmalarla karşılaştırma imkanı vereceği düşünüldü.

Bulgular:

Olgularımızın %10'unda 7 mm'den daha büyük, %60'ında > 3-7 mm'lik bir prelakrimal mesafe görüldü. Olguların %30'unda <3 mm'lik bir prelakrimal reses bulundu.

Sonuç:

Prelakrimal endoskopik giriş, olgularımızın sadece %10'unda (> 7 mm) kemik lakrimal kanal çıkarılmadan yapılabilirken, %60'ında geçici gözyaşı kesesi dislokasyonu gerekli ve %30'unda lakrimal kese çıkığı ile birlikte her zaman önemli miktarda kemik çıkarılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler:

Endoskopik sinüs cerrahisi, Prelakrimal yaklaşım, Prelakrimal reses, Maksiller sinüs, BT

ABSTRACT**Objective:**

The distance between the anterior wall of the maxillary sinus and the nasolacrimal canal greatly varies between individuals. The prelacrimal window approach is a promising technique for accessing the lesions of the maxillary sinus anterior wall and floor. In a study conducted with Europeans, Simmen et al. reported that this approach was applicable to only 2/3 of the sample. In another study conducted in China, this approach was feasible for 93% of the cases. The current study aimed to measure the distance between the anterior maxillary wall and the lacrimal duct in a population living in Turkey.

Material and Methods:

The images of 100 adult patients that underwent paranasal sinus CT for various rhinological diseases were retrospectively reviewed. The distance between the anterior maxillary wall and the anterior border of the lacrimal duct was measured in 200 sides. The measurement methodology previously described by Simmen et al. was used considering that it would allow for a comparison with previous studies undertaken with other ethnic groups.

Results:

The prelacrimal distance was greater than 7 mm in 10% of the cases and >3-7 mm in 60%. A prelacrimal recess of <3 mm was found in 30% of the patients.

Conclusion:

We were able to achieve prelacrimal endoscopic access in only 10% of our cases (>7 mm) without removing the bone lacrimal duct, while 60% required temporary tear sac dislocation and 30% required the removal of a significant amount of bone including lacrimal sac dislocation.

Key Words:

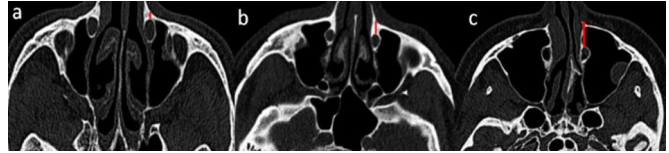
Endoscopic sinus surgery, Prelacrimal approach, Prelacrimal recess, Maxillary sinus, CT

GİRİŞ

Maksiller sinüs içindeki patolojiye cerrahi girişim lezyon özellikle anterior duvara veya tabana dayanıyorsa zor olabilir (1). Büyük medial meatal antrostomi, sadece maksiller sinüsün posterior superior yönlerine iyi erişim sağlar ve genellikle maksiller sinüsün anterior duvarı ve tabandaki lezyonlar için yetersizdir (1). Anterior duvar ve tabandaki lezyonların ortaya çıkarılması çok daha zordur. Bu alanlara Tip III sinüsotomi sonrası 70 ° endoskop kullanarak veya endoskopik medial maksillektomi sonrası ulaşmak mümkün olabilir (2). Anterior duvarda ve maksiller sinüs tabanındaki lezyonlar için önerilen yaklaşımlar; Caldwell-Luc, lateral rinotomi veya orta fasiyal degloving yaklaşımları gibi açık yaklaşımları içerir ve maksiller sinüs ve lateral nazal duvara iyi erişim ve görünürlük sağlar (3). Her iki yaklaşımdaki morbidite endoskopik yaklaşımdan daha fazladır (4). Zhou ve ark. ları, lakrimal sistemi intakt tutarak, inferior

türbinatı koruyarak ve aynı zamanda alveoler reseze, prelakrimal reseze ve maksiller sinüsün anterior duvarına erişim sağlayarak, prelakrimal pencere yaklaşımını tanımlamışlardır (5). Bu yaklaşımı takiben, maksiller sinüsün anterior kısmına erişime izin vermek için medial duvarın kalan tüm kalıntıları çıkarmak mümkündür. Kemik çıkarılma oranı patolojiye uygun hale getirilebilir (6).

Bu yaklaşım yalnızca bir prelakrimal reses mevcut olduğunda mümkündür. Kemik lakrimal kanalın çıkarılması, dar prelakrimal reselerde gerekli olup lateral nazal duvarın medial retraksiyonunu kolaylaştırır. Preoperatif dönemde bilgisayarlı tomografi (BT) taramasının yapılması, prelakrimal pencere yaklaşımının zorluk seviyesini belirlemede yardımcı olacaktır. Simmen ve ark. ları prelakrimal yaklaşımın; > 7 mm mesafede (Tip 3) kolayca yapılabileceğini; > 3-7 mm'lik mesafede (Tip 2) lakrimal kanalın kısmi dislokasyonu ile yapılabileceğini; 0-3 mm'lik mesafede (Tip 1) önemli miktarda kemik çıkarılmasını, lakrimal kese dislokasyonunu ve çok küçük bir prelakrimal pencere gerektirdiğini bildirdi (Resim1) (7).



Resim 1. a. Aksiyal BT incelemesi, 2 mm ölçülen, tip 1 sol prelakrimal resesi gösteriyor (kırmızı çizgi). b. Aksiyal BT incelemesi 6.5 mm ölçülen, tip 2 sol prelakrimal resesi gösteriyor (kırmızı çizgi). c. Aksiyal BT incelemesi 10.5 mm ölçülen, tip 3 sol prelakrimal resesi gösteriyor (kırmızı çizgi).

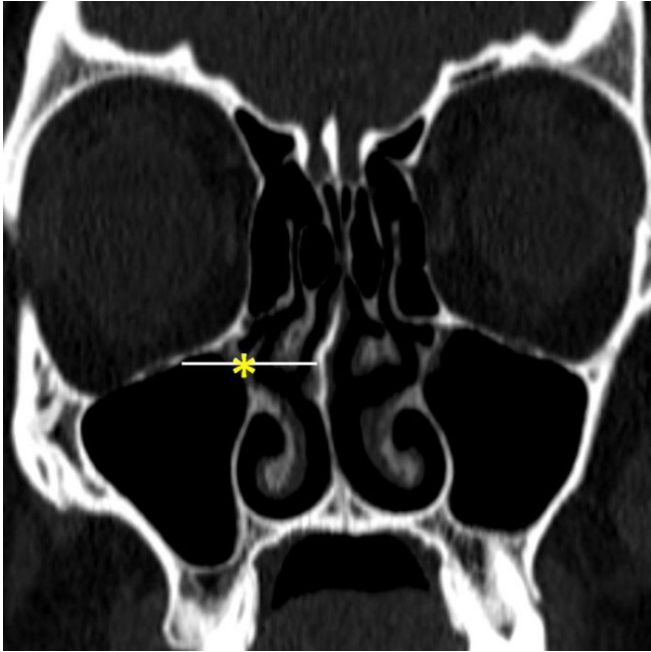
Bu çalışmada, Türkiye' de yaşayan popülasyonda, anterior maksiller duvarı ile lakrimal kanal sistem anatomisi arasındaki farklılıklar incelendi, anterior maksiller duvar ve lakrimal kanal arasındaki mesafenin, BT aksiyel kesitleri üzerinden değerlendirilmesi amaçlandı. Lakrimal kanalın anterior maksiller duvara göre konumu cerrahe, prelakrimal bir pencerenin ne kadar kolay yapılabileceğinin bilgisini verecektir.

GEREÇ ve YÖNTEMLER**Çalışma dizaynı**

Çalışmaya 2019 Ocak-2019 Temmuz tarihleri arasında radyoloji kliniğine başvuran ve acil olmayan nedenlerle paranasal sinüs BT çekilen, yaşları 18 yaşın üstünde olan 100 hasta dahil edildi.

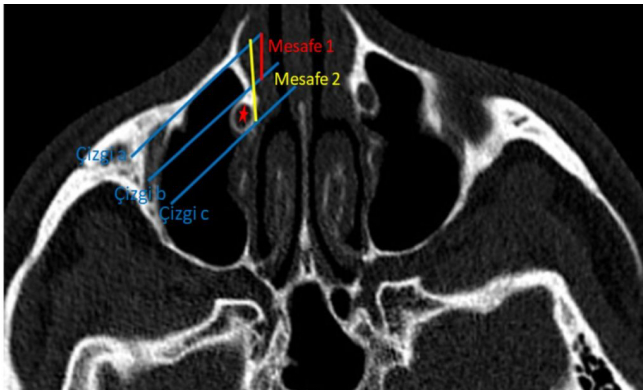
Tüm BT görüntüleri radyoloji merkezimizdeki çok kesitli bilgisayarlı tomografi cihazı kullanılarak elde edildi (GE Optima 660 SE 64 Detektör 128 kesit BT, General Electric Tıbbi Sistemler, Milwaukee, WI). Görüntüler, aksiyal planda maksiller alveoler prostesten frontal sinüs tavanına kadar elde edildi. Tarama parametreleri: 120 kV; 110 mA; rotasyon zamanı 0,5 saniye; 0,625mm kesit kalınlığı; pitch oranı 1,375 mm; dedektör kapsamı 4 cm; ve FOV: 25 cm' dir. Standart koronal ve sagittal reformat görüntülerin kesit kalınlığı 0,625 mm idi. Belirgin bir yüz travması, sinonazal tümör, nazal polipozis, konjenital anomalisi olan ve kafa tabanı veya sinüs cerrahisi öyküsü olan hastalar ve 18 yaşın altındaki hastalar çalışmadan dışlandı.

Lakrimal kanal anteriorunda maksiller sinüse cerrahi girişime uygun alanı değerlendirebilmek amacıyla, 100 hastada hem sağ hem de sol taraf (200 taraf) için, maksiller sinüsün anterior duvarı ile lakrimal kanalın anterior ve posterior sınırı arasındaki mesafe, Picture Archiving and Communication Systems (PACS) Workstation kullanılarak ölçüldü. Ölçümler sırasında, koronal plan görüntüde inferior türbinatın maksillanın frontal prosesine anterior insersiyosu üzerinden geçen kesit belirlendi (Resim 2).



Resim 2. Koronal planda, inferior türbinatın maksillanın frontal prosesine anterior insersiyosu gösteriliyor (sarı yıldız). Bu düzleme karşılık gelen aksiyal kesit daha sonra yapılan ölçümler için kullanılmıştır.

Bu düzleme karşılık gelen aksiyal kesitler üzerinde, maksiller sinüsün anterior duvarının posterior yüzüne teğet geçen çizgi (çizgi 1), bu çizgiye paralel lakrimal kanalın anterior duvarı (çizgi 2) ve posterior duvarı (çizgi 3) boyunca geçen çizgiler, çizilerek ölçümler yapıldı. Çizgi 1 ve 2 (mesafe 1) ve çizgi 1 ve 3 (mesafe 2) arasındaki mesafeler ölçüldü ve istatistiksel olarak analiz edildi (Resim 3).



Resim 3. Mesafe I ve mesafe II'nin ölçümleri. Mesafe I prelakrimal reses olup prelakrimal pencere yaklaşımın uygulanabilme kolaylığını belirler. Yıldız lakrimal kanalı işaret etmektedir.

İnferior türbinatın maksillanın frontal prosesine anterior kemik insersiyosu BT' de ölçümlerimize temel oluşturan nokta olarak belirlendi. Nazolakrimal kanalın boyutu (mesafe 2 – mesafe 1) arasındaki fark hesaplanarak elde edildi.

Çalışmaya başlamadan önce Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (onay numarası: 2019 / 75/05).

Çalışma retrospektif olup BT çekimi öncesi hastalardan onam formu alınmıştır. Çalışma, Araştırma ve Yayın Etiğine ve Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uygun olarak gerçekleştirilmiş olup, çalışma için hastane yönetiminden gerekli izin alınmıştır.

İstatistiksel Analiz

Sürekli verilere ilişkin tanımlayıcı istatistiklerde Ortalama Standart Sapma, Ortanca, Minimum, Maksimum değerleri, kesikli verilerde ise yüzde değerleri verilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Sağ ve sol MS lakrimal fossa genişliğinin farklılığının karşılaştırılmasında Wilcoxon testi kullanılmıştır. Kadınlarla erkeklerin MS lakrimal fossa genişliği değerlerinin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. MS lakrimal fossa genişliği değerlerinin yaş ile ilişkisinde Spearman Korelasyon analizi katsayısından faydalanılmıştır. Değerlendirmelerde IBM SPSS Statistics 20 programı kullanılmış ve istatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p < 0,05$ kabul edilmiştir.

BULGULAR

200 tarafı olan toplam 100 hastada ölçümler yapıldı. Çalışmaya 18 ile 76 yaş arasında 100 hasta dahil edildi ve yaş ortalaması $36,49 \pm 14,21$ di. Hastaların %37'si kadın, % 63'ü erkektir. Maksiller sinüsün anterior duvarından lakrimal fossanın anterior sınırına kadar olan mesafenin (mesafe 1) ortalaması $4,27 \pm 1,99$ mm dir (Tablo I). Hastaların sağ ve sol mesafe 1 değerleri arasında fark yoktur ($p=0,057$) (Tablo II). Maksiller sinüsün anterior duvarından lakrimal fossanın posterior sınırına kadar olan mesafenin (mesafe 2) ortalaması $13,53 \pm 2,62$ mm dir (Tablo I).

Tablo I: Mesafe I, mesafe II ve lakrimal fossa genişliği değerleri.

	Mean±S.D(mm)	Median (Min-Mak)(mm)
Mesafe I	4,27±1,99(mm)	4 (0,9-10,5)(mm)
Mesafe II	13,53±2,62(mm)	13 (8-25,1) (mm)
Lakrimal fossa genişliği	9,26±1,95(mm)	9 (4-18,2)(mm)

Hastaların sağ ve sol mesafe 2 değerleri arasında fark yoktur ($p=0,446$) (Tablo II).

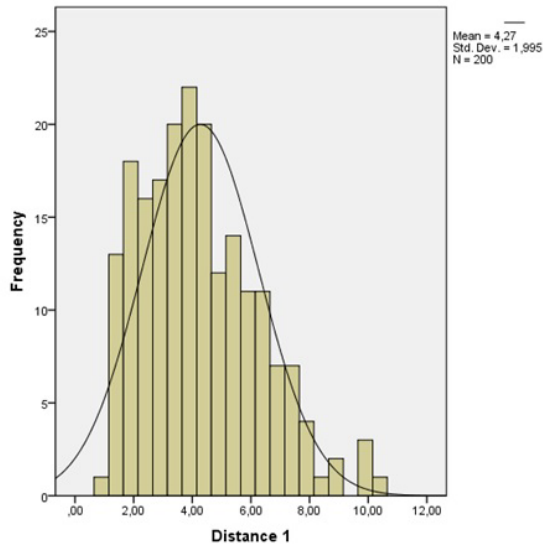
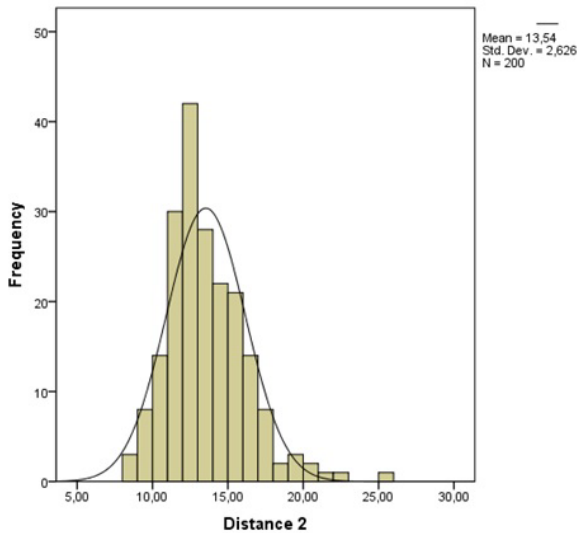
Hastaların sağ ve sol lakrimal fossa genişliği değerleri mesafe 2-mesafe 1 arasındaki farklar alınarak elde edildi. Lakrimal fossa genişliği ortalaması $9,26 \pm 1,95$ mm olup, 4 ile 18,2 mm arasında değişmektedir. Hastaların sağ ve sol lakrimal fossa genişlikleri arasında fark yoktur ($p=0,098$) (Tablo II).

Tablo II: Hastaların sağ ve sol Mesafe I ve mesafe II değerlerinin karşılaştırılması.

	SAĞ Mean±S.D Median (Min- Mak)(mm)	SOL Mean±S.D Median (Min- Mak)(mm)	p'
Mesafe I	4,18±2,08 3,9 (0,9-10,5)(mm)	4,35±1,95 4,1 (1,3-10)(mm)	0,057
Mesafe II	13,61±2,62 13,15 (9-25,1)(mm)	13,45±2,64 12,95 (8-22)(mm)	0,446
MS lakrimal fossa genişliği	9,43±1,91 9,15 (5,3-18,2)(mm)	9,09±1,98 8,9 (4-15,9)(mm)	0,098

*Wilcoxon Test

Prelakrimal yaklaşımın uygulanabilirliğini değerlendirmek için Simmen ve ark. ları hastaları üç gruba ayırdı. Tip I (0–3 mm)' de, mümkün değildir; Tip II (> 3–7 mm)' de mümkün olabilir, fakat kanalın yerinden çıkarılması ve retrakte edilmesi gerekmektedir; Tip III (> 7 mm)' de, lakrimal kanala minimal manipülasyon ile kolayca uygulanabilir. Buna göre Tip I' de, 60 taraf (%30), Tip II' de 120 taraf (%60), Tip III' de 20 taraf (%10) bulunmaktadır (Resim 4, 5).

**Resim 4.** Anterior maksiller sinüs duvarı ile nazolakrimal fossa anterior sınırı arasındaki mesafelerin dağılımı (mesafe I).**Resim 5.** Anterior maksiller sinüs duvarı ile nazolakrimal fossa posterior sınırı arasındaki mesafelerin dağılımı (mesafe II).

TARTIŞMA

Maksiller sinüs bölgelerine kanin fossa, midfasial degloving yaklaşımı veya standart bir medial maksillektomi yoluyla ulaşılması zordur. Bu işlemler transnazal endoskopik yaklaşımlara kıyasla daha yüksek morbidite oranına sahiptir (3, 4). Prelakrimal pencere yaklaşımı ile, maksiller sinüs içerisindeki en zor alanlar açık cerrahi yaklaşımlara göre daha düşük morbidite ve nüks oranları ile optimal olarak vizüalize edilebilir (8). Ek olarak, pterygopalatin fossaya, infratemporal fossaya ve orta kranial fossaya cerrahi olarak da erişilebilmektedir (9). Prelakrimal pencere yaklaşımının uygun olduğunu değerlendirmek için, preoperatif BT taraması yapılarak lakrimal sistemin anterior maksiller duvara olan uzaklığı dikkatlice incelenmelidir (7).

Prelakrimal pencere yaklaşım, kemiksiz olarak medial maksiller duvarın retraksiyonu ve yer değiştirmesi ile çıkarılması için, lakrimal kanalın önünde 2-3 mm kemik gerektirmektedir. Postoperatif dönemde, mediale yer değiştirmiş mukozaya, fonksiyonu bozulmamış lakrimal kanalla birlikte geri yerleştirilir (10). Lakrimal kanalı çevreleyen kemiği ve inferior meatusu oluşturan maksillanın medial duvarının kemiğini çıkarmak, içinde lakrimal kanal olan kalan mukozanın mediale doğru büyük oranda yer değiştirmesine neden olur (10). Böylece anterior maksiller duvara etkili bir endoskopik erişim yolu sağlar (10).

Simmen ve ark. ları hangi hastalarda prelakrimal yaklaşımın, nazolakrimal kanalın dislokasyonu veya rezeksiyonu olmadan mümkün olabileceğini öngörebilmek için, maksiller sinüsün anterior duvarı ile lakrimal fossa'nın anterior sınırı arasındaki mesafeyi (mesafe 1) üç tipe ayırdılar (7). Tip I' de (0 ile 3 mm arasındaki mesafe), prelakrimal yaklaşım sadece gözyaşı kesesinin dislokasyonu ve önemli miktarda kemik çıkarılması ile mümkün olabilmektedir. Kemik çıkarılarak yapılan pencere küçük olacağı için maksiller sinüsün anterior duvarına sınırlı erişim sağlayacaktır (7). Tip II' de (> 3mm - 7mm), prelakrimal yaklaşım sadece gözyaşı dislokasyonu ile beraber kemik çıkarılması ile mümkündür. Oluşturulan pencere bir yumuşak doku flebi ile kolayca kapatılabilir (7). Tip III' te (> 7mm), prelakrimal yaklaşım küçük kemik çıkarılmasıyla kolayca gerçekleştirilir ve maksiller sinüsün anterior duvarına ve tabanına genel bir bakış az bir çaba ile mümkün olmaktadır. Böylece, lateral pterigoid ve infratemporal fossanın direkt vizüalizasyonuna ve buralara ulaşım mümkün olmaktadır (7).

Simmen ve ark. larının 100 Avrupalı hasta üzerinde yaptıkları çalışmada prelakrimal pencere yaklaşımın % 31,5'inde, prelakrimal reses olmadığı için mümkün olmadığını, % 68,5'inde (Tip 3 ve 2' nin toplam insidansı) ise kolayca uygulanabilir olduğunu bildirdiler (7). Çinliler üzerinde yapılan başka bir çalışmada, hastaların % 93' ünde prelakrimal yaklaşımın uygulanabilir olduğu bildirildi(10). Sunulan çalışmada hastaların %30' unda prelakrimal yaklaşım mümkün olmayıp, %70' inde uygulanabilir olarak bulundu. Bizim sonuçlarımız Avrupalıların sonuçları ile benzerlik göstermektedir.

Simmen ve ark. larının çalışmasında lakrimal kanal genişliği ortalaması $6,81 \text{ mm} \pm 1,30 \text{ mm}$ dir (7). Çinliler' de yapılan çalışmada lakrimal kanal genişliği ortalama $14,06 \pm 3,46 \text{ mm}$ bulunmuş olup çok daha geniştir (10). Sunulan çalışmada ise lakrimal kanal genişliği $9,26 \pm 1,95 \text{ mm}$ bulunmuştur. Avrupalılar' a göre daha geniş, Çinliler' e göre ise daha dardır. Buda etnisitenin insan anatomisi üzerindeki etkisini ortaya koymaktadır. Lakrimal kanalın daha geniş olmasının klinik etkileri net olarak bilinmemektedir ve klinik önemini belirlemek için daha fazla çalışmaya gereksinim vardır (10).

SONUÇ

Pre-lakrimal reses genişliğinin toplumlar arasında önemli bir etnik farklılık gösterdiğini göstermektedir. Prelakrimal yaklaşım Avrupalılar'a benzer şekilde hastaların %70' inde uygulanabilir. %30' unda ise prelakrimal yaklaşım ancak gözyaşı kesesinin dislokasyonu ve önemli miktarda kemik çıkarılması ile mümkündür. Bunun klinik uygulamada önemli olacağını ve preoperatif dönemde olguların BT ile analiz edilmesinin prelakrimal pencere yaklaşımının zorluk seviyesini belirlemede cerraha yol göstereceğini düşünüyoruz.

Etik Komite Onayı:

Bu araştırma, ilgili tüm ulusal düzenlemelere, kurumsal politikalara ve Helsinki Bildirgesinin ilkelerine uygundur ve Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (onay numarası: 2019 / 75/05).

Hasta Onamı:

Tüm katılımcıların hakları korunmuş ve Helsinki Deklarasyonuna göre prosedürlerden önce yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Yazar Katkıları:

Fikir - H.K; Tasarım -V.K; Denetleme - V.K; Kaynaklar - H.K, V.K; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - H.K, V.K; Analiz ve/veya Yorum - H.K, V.K.; Literatür Taraması - V.K, H.K.; Yazıyı Yazan - V.K.; Eleştirel İnceleme - V.K.

Çıkar Çatışması:

Yazarların beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek:

Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

1. Robey A, O'Brien EK, Leopold DA. Assessing current technical limitations in the small-hole endoscopic approach to the maxillary sinus. *Am J Rhinol Allergy* 2010; 24: 396-401.
2. Hosemann W, Scotti O, Bentzien S. Evaluation of telescopes and forceps for endoscopic transnasal surgery on the maxillary sinus. *Am J Rhinol*. 2003; 17: 311-6.
3. Vrabc DP. The inverted schneiderian papilloma: a 25-year study. *Laryngoscope*. 1994; 104: 582-605.
4. Maxfield AZ, Chen TT, Scopel TF, Engle R, Piastro K, Butrymowicz A, Kenning T, Pinheiro-Neto CD. Transnasal endoscopic medial maxillary sinus wall transposition with preservation of structures. *Laryngoscope*. 2016;126(7):1504-9.
5. Zhou B, Han D-M, Cui S-J, Huang Q, Wang C-S. Intranasal endoscopic prelacrimal recess approach to maxillary sinus. *Chin Med J* 2013; 126: 1276-80.
6. Simmen D, Jones N. *Manual of endoscopic sinus and skull base surgery*. New York: 2nd Edition. Thieme Medical Publishers; 2014.
7. Simmen D, Veerasigamani N, Briner HR, Jones N, Schuknecht B. Anterior maxillary wall and lacrimal duct relationship - CT analysis for prelacrimal access to the maxillary sinus. *Rhinology*. 2017 ; 55: 170-74.
8. Suzuki M, Nakamura Y, Nakayama M, Inagaki A, Murakami S, Takemura K, Yokota M. Modified transnasal endoscopic medial maxillectomy with medial shift of preserved inferior turbinate and nasolacrimal duct. *Laryngoscope*. 2011;121(11):2399-401.
9. Gao L, Zhou L, Dai Z, Huang X. The endoscopic prelacrimal recess approach to the pterygopalatine fossa and infratemporal fossa. *J Craniofac Surg* 2017; 28:1589-93.
10. Lock PSX, Siow GW, Karandikar A, Goh JPN, Siow JK. Anterior maxillary wall and lacrimal duct relationship in Orientals: CT analysis for prelacrimal access to the maxillary sinus. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2019; 276: 2237-41.

ORIGINAL ARTICLE

Özgün Araştırma

Yazışma Adresi
Correspondence Address

Fatih YILMAZ
Department of Nephrology,
Antalya Atatürk State Hospital
Antalya, Turkey

esculap@hotmail.com

Geliş Tarihi : Nisan 02, 2021
Received

Kabul Tarihi : Tem. 01, 2021
Accepted

E Yayın Tarihi : Eylül 01, 2022
Online published

Bu makalede yapılacak atıf
Cite this article as

**Bora F, Asar E, Avşar E,
Sözel H, Yılmaz F.**
Evaluation of Herbal Medicine
Use in Chronic Kidney Disease
Akd Med J 2022; 8(3): 319 - 325

Feyza BORA
Division of Nephrology,
Department of Internal Medicine,
Faculty of Medicine,
Akdeniz University,
Antalya, Turkey

ORCID ID: 0000-0003-2379-2090

Emine ASAR
Division of Nephrology,
Department of Internal Medicine,
Faculty of Medicine,
Akdeniz University,
Antalya, Turkey

ORCID ID: 0000-0003-2853-0778

Esin AVŞAR
Department of Internal Medicine,
Faculty of Medicine,
Akdeniz University,
Antalya, Turkey
ORCID ID: 0000-0002-7584-2232

Hasan SÖZEL
Department of Internal Medicine,
Faculty of Medicine,
Akdeniz University,
Antalya, Turkey

ORCID ID: 0000-0002-9439-1588

Fatih YILMAZ
Department of Nephrology,
Antalya Atatürk State Hospital
Antalya, Turkey
ORCID ID: 0000-0003-4599-3299

Evaluation of Herbal Medicine Use in Chronic Kidney Disease

Kronik Böbrek Hastalığında Bitkisel İlaç Kullanımının Değerlendirilmesi

ABSTRACT

Objective:

One of the causes of chronic kidney disease (CKD) may be nephrotoxic herbal products. We wanted to ascertain the rate of herbal product use among CKD patients, the products used, sources of supply, demographic characteristics of the patients, whether acute renal failure develops with these products and the value of predialysis education in this field.

Material and Methods:

The data of 209 patients were collected at the nephrology department and evaluated using a form completed by a CKD education specialist nurse in one-to-one patient interviews.

Results:

The patients' mean age was 57.3 years, and 41% were female. 22% of the patients (n=45) used herbal products. Seven patients followed up with stable GFR had an acute kidney injury episode after using herbal products. The herbal product names used by the patients were as follows: unknown weed mix, black cumin oil, cherry stalk, rosemary, cinnamon, Helichrysum Arenarium, spring water, Galium aparine, reishi mushroom, Ceratonia siliqua, daisy, snail shell, Viburnum opulus, onion juice, Stevia rebaudiana Bertoni, cranberry, malus trilobata leaf, avocado leaf, fig and olive leaf, horse chestnut, ginger, urtica leaf, eating walnut after soaking it in water, pumpkin seed, Vitex agnus-castus, aloe vera, blueberries, juniper molasses, Equisetum arvense L, Lamii albi herbal, yoghurt water. The patients who were followed for more than six months tended to report their herbal product use more than the remaining patients (p = 0.08).

Conclusion:

Due to the widespread use of herbal products, clinicians should be more careful about the use of herbal products by patients.

Key Words:

Chronic Kidney Disease, Herbal Medicine, Education, Communication

Öz

Amaç:

Kronik böbrek hastalığı (KBH) nedenlerinden biri nefrotoksik bitkisel ürünler olabilir. Bu çalışma, KBH hastalarında bitkisel ürün kullanım oranı, kullanılan ürünler, tedarik kaynakları, bu ürünlerle akut böbrek yetmezliği gelişip gelişmediği ve bu alanda prediyaliz eğitiminin yerini tespit etmek amacıyla yapıldı.

DOI: 10.53394 / akd.1059440

Gereç ve Yöntemler:

Nefroloji bölümünde 209 hastanın verileri toplandı ve bir prediyaliz eğitim hemşiresi tarafından birebir hasta görüşmelerıyla doldurulan eğitim formu kullanılarak retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular:

Hastaların yaş ortalaması 57,3 yıl, % 41'i kadındı. Hastaların % 22'si (n=45) bitkisel ürünler kullanmıştı. Stabil tahmini glomerüler filtrasyon hızı ile takip edilen yedi hastada bitkisel ürünler kullandıktan sonra akut böbrek hasarı atakları yaşandığı tespit edildi. Hastaların kullandıkları bitkisel ürün isimleri şunlardı: Bilinmeyen ot karışımı, siyah kimyon yağı, kiraz sapı, biberiye, tarçın, Helichrysum Arenarium, kaynak suyu, Galyum aparine, reishi mantarı, Ceratonia siliqua, papatya, salyangoz kabuğu, Viburnum opulus, soğan suyu, Stevia rebianadon Bertion, malus trilobata yaprağı, avokado yaprağı, incir ve zeytin yaprağı, at kestanesi, zencefil, cevizi suda bekletip elde edilen su, kabak çekirdeği, Vitex agnus-castus, aloe vera, yaban mersini, ardıç pekmezi, Equisetum arvense L, Lamii albi herbal, yoğurt suyu idi. Altı aydan uzun süre takip edilen hastalar bitkisel ürünleri, diğer hastalardan daha fazla kullanma eğilimindeydiler (p = 0.08).

Sonuç:

Bitkisel ürün kullanımının yaygınlaşması nedeniyle, klinisyenler hastaların bitkisel ürünlerin kullanımı konusunda daha dikkatli olmalıdırlar.

Anahtar Kelimeler:

Kronik böbrek hastalığı, Bitkisel ilaç, Eğitim, İletişim

INTRODUCTION

Chronic kidney disease (CKD) is a nephrological syndrome caused by chronic, progressive and irreversible destruction of nephrons due to various causes. Advances in renal replacement therapy offer patients only life-sustaining treatment options; e.g., hemodialysis and peritoneal dialysis. Therefore, some patients pursue solutions beyond traditional nephrological therapies to increase their quality of life. The use of herbal medicine is one of these alternatives and has become increasingly widespread in developed countries (1). However, CKD can also be caused by herbal products that are nephrotoxic substances and/or were previously contaminated with other herbal products (1).

CKD education programs are organized to provide better management of CKD and control of the progression of this disease. An ideal low clearance polyclinic CKD education team should consist of a nephrologist and specialist CKD nurse, a dietician, a psychologist, a social worker, a physical therapist, and the organization representing the patient's interests (2). However, according to a consensus conference and survey conducted in Australia, most educational programs are undertaken especially by a specialist nurse (2,3).

We wanted to ascertain the rate of herbal product use among these CKD patients, the products used, sources of supply,

demographic characteristics of the patients and consequences of usage in low clearance nephrology polyclinic and education in this field.

MATERIAL and METHODS

The ethics committee of our university approved the study protocols. The data of 209 patients were collected at the nephrology out-patient department retrospectively. We included patients with stage 2-5 CKD glomerular filtration rate (eGFR ≤ 60 ml/min/1.73m²) that were being followed up in our nephrology out-patient clinic but had not yet started dialysis. Most of the patients lived in the Mediterranean region in Turkey. The patients were evaluated using a form completed by a specialist education CKD nurse during a one-to-one interview with each patient. Demographic information, etiological diagnosis of CKD, dietary habits, hypertension status, regular drug use, renal replacement decision, and any additional treatment were noted.

In our department, standard low clearance polyclinic care consists of informing the patients about CKD and its associated complications, risk of progression, dietary instructions, and different modalities of renal replacement therapy. This process is managed by a CKD education specialist nurse and nephrologists. The number of sessions and duration of CKD educational program vary according to the requirements of each case. For example, the program for adults incorporates different domains of learning and accommodates different visual styles. This education is provided by one nurse and nephrologists.

The approval of the local ethics committee was received (Akdeniz University, Faculty of Medicine, Clinical research ethics committee) (24.02.2021/KAEEK-157). The research complied with the Helsinki Declaration. This study was conducted in accordance with the principles of research and publication ethics. Necessary permissions were obtained from the hospital administration for the study.

Statistical analysis

Data were expressed as mean \pm SD or percentages. Statistical significance was set at the level of p<0.05. The Shapiro-Wilk test was used to assess normality of distribution for continuous variables. Intergroup comparisons were assessed for nominal variables using the Chi-square test. The Mann-Whitney U test was used to determine the differences between nonparametric data. Statistical analyses were performed using statistical software IBM SPSS Statistics v. 23 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

RESULTS

The sociodemographic characteristics of the patients with CKD are summarized in Table I. The patients' mean age was 57.3 years, and 41% were female. Nearly a quarter of patients (22%) were using herbal products. There was no statistically significant difference between the patients who did and did not use herbal products according to age, gender, education level, and CKD stage (p > 0.05).

Table I. Sociodemographic Characteristics of Users and Nonusers of Herbal Product

Patients Characteristics	Herbal nonusers (n=164) (n, %)	Herbal medicine users (n=45) (n, %)	p
Age (Year)	57.52 ± 14.03	56.64 ± 14.34	0.618
Sex			
Female	70 (42.7)	16 (35.6)	0.380
Male	94 (57.3)	29 (64.4)	
Education Level (n, %)			
Illiterate	14 (8.5)	4 (8.9)	0.940
Primary school	85 (51.8)	22 (48.9)	
Secondary school	15 (9.1)	3 (6.7)	
High school	28 (17.1)	8 (17.8)	
University	22 (13.4)	8 (17.8)	

Mann Whitney U test and Chi-square test

Table II presents comparative information on clinical characteristics of the patients. No statistically significant difference was found between the follow-up periods of the patients, but there was a trend showing that the patients who were followed for more than six months were using more herbal products (p = 0.08).

Table II. Some Clinic Qualities of Herbal Product Users and Nonusers of Herbal Product

Patients Characteristics	Herbal nonusers (n=164) (n, %)	Herbal medicine users (n=45) (n, %)	p
Follow – up time (n, %)			
0-6 months	35 (21.5)	4 (8.9)	0.08
More than 6 months	128 (78.5)	41 (91.1)	
Glomerular Filtration Rate (eGFR ml/min)			
Stage 2 (60-89 ml/min)	3 (1.8)	0	0.153
Stage 3 (30-59 ml/min)	51 (31.1)	12 (26.7)	
Stage 4 (15-30 ml/min)	75 (45.7)	16 (35.6)	
Stage 5 (<15 ml/min)	35 (21.3)	17 (37.8)	

Chi-square test

Of the patients that reported to use herbal remedies, 30 (67 %) used only one product and 15 (34 %) more than one product at the same time. It was determined that seven patients (16 %) did not know the content of the herbal product they used. Thirty different types of products were identified.

The product names and the number of patients using each product were as follows: unknown weed mix 7, black cumin oil 7, cherry stalk 3, rosemary 3, cinnamon 3, Helichrysum Arenarium 2, spring water 2, Galium aparine 2, reishi mushroom 2, Ceratonia siliqua 2, daisy 2, snail shell 1, Viburnum opulus 1, onion juice 1, Stevia rebaudiana Bertoni 1, cranberry 1, malus trilobata leaf 1, avocado leaf 1, fig and olive leaf 1, horse chestnut 1, ginger 1, urtica leaf 1, eating walnut after soaking it in water 1, pumpkin seed 1, Vitex agnus-castus 1, aloe vera 1, blueberries 1, juniper molasses 1, Equisetum arvense L 1, Lamii albi herbal, yoghurt water 1 (Table III). Considering the sources from which the plants are provided; 20 patients (44.4 %) from a diary, 10 patients (22 %) by order (internet, phone), 8 (17.8 %) self-collected, 5 (11.1 %) from market, 2 (4.4 %) raised by themselves was determined.

Table III. Name of Herbal Product

Name of Herbal Product	Number
Unknown Weed Mixture	7
Black Cumin Oil	7
Cherry Stalk	3
Rosemary	3
Cinnamon	3
Helichrysum Arenarium	2
Spring Water	2
Galium Aparine	2
Reishi Mushroom	2
Ceratonia Siliqua	2
Chamomile	2
Snail Shell	1
Viburnum Opulus	1
Onion Juice	1
Stevia Rebaudiana Bertoni	1
Plantago lanceolate	1
Cranberry	1
Malus Trilobata Leaf	1
Avocado Leaf	1
Fig And Olive Leaf	1
Horse Chestnut	1
Ginger	1
Urtica Leaf	1
Eating Walnut after soaking it in water	1
Pumpkin Seed	1
Vitex Agnus-Castus	1
Aloe Vera	1
Blueberries	1
Juniper Molasses	1
Thymus vulgaris L	1
Lamii Albi Herba	1
Yoghurt Water	1

Seven patients followed up with stable GFR had an acute kidney injury episode after using of herbal products. Two patients with stage 3 CKD who were using a mixture of herbs, whose content was unknown, had a decrease of 6 and 10 ml/min/1.73m² in eGFR. Later, these patients are followed

up with 2 and 3 ml/min/1.73m² eGFR losses. Two patients in stage 5 CKD presented with hypercalcemia and a 4 ml/min/1.73m² decrease in eGFR level. One patient consumed reisha mushroom and the other patient consumed a mixture of yoghurt water, cinnamon and lemon juice. Another patient, who was followed up in stage 4 CKD, had a 5 ml/min/1.73m² decrease in eGFR after the use of Equisetum arvense L and Helichrysum Arenarium. These four patients turned back to basal values when they stopped using the herbs. One patient in stage 4 CKD had a decrease to eGFR 15 ml/min/1.73m² after the use of Viburnum opulus and could not reach the former eGFR level. In another patient who was followed up with the diagnosis of glomerulonephritis, eGFR level decreased from 19.7 ml/min/1.73m² to 6.4 ml/min/1.73m² after the use of avocado leaf.

Table IV presents the herbal products and the purposes of using them. Concerning the patients' using herbal products, 34 (76 %) used them for CKD, two (%4.4) for urinary tract infections, and one each (%2.2) for diabetes mellitus, prostate hyperplasia, gout, losing weight, hyperlipidemia, asthma, osteoarthritis, flu and breast carcinoma.

Table IV. Herbal products used by patients and purpose for using

Purpose- (n=45)(Number,%)	Plants Used for Treatment Purposes, number
CKD 34 (75,6%)	Unknown weed mix 4, black cumin oil 7, cherry stalk 3, rosemary 3, cinnamon 2, Helichrysum Arenarium 2, spring water 2, Galium aparine 2, reishi mushroom 2, Chamomile 2, snail shell 1, Viburnum opulus 1, onion juice 1, Plantago lanceolate 1, cranberry 1, urtica leaf 1, eating walnut after soaking it in water 1, Vitex agnus-castus 1, aloe vera 1, blueberries 1, juniper molasses 1, 1, Lamii albi herba1, yoghurt water 1.
UTI 2 (4,4%)	Reishi Mushrooms, Avocado Leaf, Blueberries
DM 1 (2,2 %)	Stevia Rebaudiana Bertoni
Prostate 1(2,2%)	Pumpkin Seeds
Gout 1(2,2%)	Unknown weed mix
Slimming down 1 (2,2%)	Unknown weed mix
Cholesterol 1 (2,2%)	Malus Trilobata Leaf
Asthma 1 (2,2%)	Fig+Olive Oil
Knee Pain 1 (2,2%)	Horse Chestnut
Flu 1 (2,2%)	Cinnamon, Ginger
Breast cancer 1(2,2%)	Unknown weed mix

CKD: Chronic Kidney Disease, UTI: Urinary tract infection, DM: Diabetes mellitus

DISCUSSION

In this study, there was no statistically significant difference between the follow-up periods of the patients, but it was determined that the patients that were followed for more than six months had a higher tendency to report their use of herbal products. This also corresponded to the patients that visited the education nurse and nephrologist in our hospital more than twice. This might be due to these patients' feeling freer to reveal their herbal product use to their nurse or doctor since they had already established a rapport.

In terms of dietary changes in CKD, there are restrictions on sodium intake, as well as consumption of protein and

phosphorus or potassium containing nutrients for certain patients. Diet change plays an important role in the prevention of the progress of CKD. In KDIGO 2012, it is recommended that adults with CKD should seek medical or pharmaceutical advice before using over-the-counter medicines or nutritional protein supplements (1B) (7). Considering this recommendation of KDIGO, it is important for nephrologists to detect the patient's use of a herbal product that may cause an acute onset on CKD and possibly interfere with the medical treatment for CKD or hypertension.

The use of alternative treatments in Western societies rapidly increased in the 1990s and the highest consumption was consistently reported among Caucasians, college-educated women, and people with a high socioeconomic status (8-12). In the current study, there was no difference between the demographic characteristics of the patients and the use of herbal products. This indicates that the choice of herbal products for diseases other than CKD was not related to the educational level of our patients.

Most patients do not inform their doctor about their use of herbal products because they believe that these products are not relevant for medical care. In a survey conducted in the United States, it was found that 69 % of the 4.202 patients did not report any supplemental use to their physicians (13). In a survey of hospitalized patients, 3/4 of the physicians were unaware that their patients were using herbal supplements (14,15). The fact that patients hide this information from their doctor may indicate that there is still a barrier against doctor-patient affinity.

Trust is a dynamic and relational process and involves vulnerability and dependency. In chronic illnesses, this process is also referred to as specific reconstructed trust (4). Continuity of services in the low clearance polyclinic unite is also identified as a precondition for the development of trust (5,6). Many publications in different fields suggest that development of mutual trust in a nurse-patient relationship requires time (5,16,18,20-27) although it is not specified how long this process would take. It is easier for an education nurse to build a rapport with patients because as case managers in low clearance polyclinic CKD education, they get to spend more time with patients. This allows patients to get emotional support when they need it. Nurses' professional competencies and personal characteristics are important in the development of trust. Remembering patients' names and knowing about their lives and attitudes prevent depersonalization of patients. Availability and accessibility of nurses, the patients' feeling emotionally and physically safe (16), comfortable and valued as an individual and adequately informed (17), and presence of a respectful communication (5,18,19) constitute an essential part of the relationship between the nurse and patients. Patients tend to have increased trust in staff who know their psychosocial, economic issues, and cultural/religious backgrounds. Nurses can also have a better idea about how informed the patients are and what other requirements they have, which is useful information for the organization of further education programs. Patients tend not to hide their habits and choices regarding their treatment once they get to know the nurse better.

We acknowledge several limitations in this study. First, due to the retrospective nature of the study, it was not possible to determine whether there was a difference between the patients' revealing their herbal product use to their doctor or nurse. At each follow-up visit, the clinician asked the patient whether he or she was using any herbal product, but it was not possible to confirm that the question was fully understood or accurately answered by the patient. Secondly, the results of the study may have been affected by the personal characteristics of the patients. It is easier for some patients to develop trust in the medical team even from the very beginning while for some others, this process might take more than 12 months. Lastly, in our out-patient clinic, the forms were completed for a year, and when some patients were new, others were in the follow-up period. We were not able to determine precisely whether the follow-up patients had used any herbal product in their first presentation to our clinic.

CONCLUSION

The tendency to use and report the use of herbal products was found to be increased in patients who had been followed for more than six months in our low clearance polyclinic out-patient clinic. For the welfare and wellbeing of CKD patients, all health professionals should pay attention to identifying any supplementary drugs, especially herbal products, used by the patients. As the use of alternative medicine becomes more popular and treatments are more available than ever, clinicians should openly talk to the patients about the use of herbal products and help them express themselves clearly. Improved communication, understanding and cooperation between patients and health staff can encourage patients to be more open about their use of herbal remedies.

Ethics Committee Approval:

This research complies with all the relevant national regulations, institutional policies and is in accordance with the tenets of the Helsinki Declaration, and has been approved by the Medical Faculty Ethical Committee, Akdeniz University (approval number:24.02.2021/KA EK-157).

Author Contributions:

Concept- F.B, E.A, F.Y ; Design-F.B, E.A, F.Y., H.S ; Supervision-F.B, E.A, E.A, H.S.; Resources-F.B, E.A, E.A, H.S, F.Y; Materials-E.A, E.A, F.Y., H.S.; Data Collection and/or Processing-F.B, F.Y., E.A, H.S.; Analysis and/ or Interpretation - F.B.,F.Y, H.S.; Literature Search - E.A, F.Y, H.S.; Writing Manuscript - F.B, E.A, F.Y.; Critical Review - F.B, E.A, F.Y, H.S, E.A.

Conflicts of Interest:

The authors declare that they have no conflicts of interest concerning this article.

Financial Disclosure:

No financial disclosure was declared by the authors.

1. Jha V. Herbal medicines and chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton)* 2010; 15 Suppl 2:10-7.
2. Isnard Bagnis C, Crepaldi C, Dean J, Goovaerts T, Melander S, Nilsson EL, Prieto-Velasco M, Trujillo C, Zambon R, Mooney A. Quality standards for predialysis education: results from a consensus conference. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30(7):1058-66.
3. Ludlow MJ, Lauder LA, Mathew TH, Hawley CM, Fortnum D. Australian consumer perspectives on dialysis: first national census. *Nephrology (Carlton).* 2012;17(8):703-9.
4. Thorne SE, Robinson CA. Reciprocal trust in health care relationships. *J Adv Nurs* .1988;13(6):782-9.
5. Eriksson I, Nilsson K. Preconditions needed for establishing a trusting relationship during health counselling - an interview study. *J Clin Nurs.* 2008;17(17):2352-9.
6. Louise Shepherd M. Behind the scales: Child and family health nurses taking care of women's emotional wellbeing. *Contemp Nurse.* 2011;37(2):137-48.
7. Inker LA, Astor BC, Fox CH, Isakova T, Lash JP, Peralta CA, Kurella Tamura M, Feldman HI. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *Am J Kidney Dis.* 2014;63(5):713-35.
8. Bardia A, Nisly NL, Zimmerman MB, Gryzlak BM, Wallace RB. Use of herbs among adults based on evidence-based indications: findings from the National Health Interview Survey. *Mayo Clin Proc.* 2007;82(5):561-6.
9. Eisenberg DM, Davis RB, Ettner SL, Appel S, Wilkey S, Van Rompay M, Kessler RC. Trends in alternative medicine use in the United States, 1990-1997: results of a follow-up national survey. *JAMA.* 1998;280(18):1569-75.
10. Myhre MJ. Herbal remedies, nephropathies, and renal disease. *Nephrol Nurs J.* 2000;27(5):473-8.
11. Tindle HA, Davis RB, Phillips RS, Eisenberg DM. Trends in use of complementary and alternative medicine by US adults: 1997-2002. *Altern Ther Health Med.* 2005;11(1):42-9.
12. Akyol AD, Yildirim Y, Toker E, Yavuz B. The use of complementary and alternative medicine among chronic renal failure patients. *J Clin Nurs.* 2011;20(7-8):1035-43.
13. Gardiner P, Graham RE, Legedza ATR, Eisenberg DM, Phillips RS. Factors associated with dietary supplement use among prescription medication users. *Arch Intern Med.* 2006;166(18):1968-74.
14. Goldstein LH, Elias M, Ron-Avraham G, Binaurishvili BZ, Madjar M, Kamargash I, Braunstein R, Berkovitch M, Golik A. Consumption of herbal remedies and dietary supplements amongst patients hospitalized in medical wards. *Br J Clin Pharmacol.* 2007;64(3):373-80.
15. Young LA, Faurot KR, Gaylord SA. Use of and communication about dietary supplements among hospitalized patients. *J Gen Intern Med.* 2009;19;24(3):366-9.
16. Langley Gc, Klopper H. Trust as a foundation for the therapeutic intervention for patients with borderline personality disorder. *J Psychiatr Ment Health Nurs.* 2005 ;12(1):23-32.
17. Benkert R, Peters R, Tate N, Dinardo E. Trust of nurse practitioners and physicians among African Americans with hypertension. *J Am Acad Nurse Pract.* 2008; 20(5):273-80.
18. Belcher M, Jones LK. Graduate nurses experiences of developing trust in the nurse-patient relationship. *Contemp Nurse.* 2009;31(2):142-52.
19. Trojan L, Yonge O. Developing trusting, caring relationships: home care nurses and elderly clients. *J Adv Nurs.* 1993;18(12):1903-10.
20. Benkert R, Pohl JM, Coleman-Burns P. Creating cross-racial primary care relationships in a nurse-managed center. *J Cult Divers.* 2004;11(3):88-99.
21. Bricher G. Paediatric nurses, children and the development of trust. *J Clin Nurs.* 1999;8(4):451-8.
22. Thompson VL, Hupcey JE, Clark MB. The development of trust in parents of hospitalized children. *J Spec Pediatr Nurs.* 2003;8(4):137-47.

23. Wadell K, Skärsäter I. Nurses' experiences of caring for patients with a dual diagnosis of depression and alcohol abuse in a general psychiatric setting. *Issues Ment Health Nurs*. 2007;9:28(10):1125-40.
24. Gilbert T. Towards a politics of trust. *J Adv Nurs*. 1998;27(5):1010-6.
25. Johns JL. A concept analysis of trust. *J Adv Nurs*. 1996;24(1):76-83.
26. Pask EJ. Trust: an essential component of nursing practice--implications for nurse education. *Nurse Educ Today*. 1995;15(3):190-5.
27. Hams SP. Concept analysis of trust: a coronary care perspective. *Intensive Crit care Nurs*. 1997;13(6):351-6.

Yazışma Adresi
Correspondence Address

Mete AKIN
Akdeniz Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji BD.
Antalya, Türkiye

drmeteakin@yahoo.com

Geliş Tarihi : Nisan 29, 2021
Received

Kabul Tarihi : Tem 11, 2021
Accepted

E Yayın Tarihi : Eylül 01, 2022
Online published

Bu makalede yapılacak atıf
Cite this article as

Denler Kılıç A, Koçkar MC, Akın M, Aslan Koşar P, Şahin Calapoğlu N. Ekstrahepatik Kolanjiokarsinomalı Hastalarda Safra Sıvısında Tespit Edilen P53 Gen Mutasyonunun Tanı ve Prognozu Belirlemedeki Rolü *Akd Tıp D* 2022; 8(3): 326 - 332

Arzu DENLER KILIÇ
İlgaz Devlet Hastanesi,
İç Hastalıkları Kliniği,
Çankırı, Türkiye
ORCID ID: 0000-0003-4976-0812

Muhammed Cem KOÇKAR
Süleyman Demirel Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji BD.
Isparta, Türkiye
ORCID ID: 0000-0003-3541-7829

Mete AKIN
Akdeniz Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji BD.
Antalya, Türkiye
ORCID ID: 0000-0003-2393-7990

Pınar ASLAN KOŞAR
Süleyman Demirel Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD.
Isparta, Türkiye
ORCID ID: 0000-0003-2602-5145

Nilüfer ŞAHİN CALAPOĞLU
Süleyman Demirel Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD.
Isparta, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-7376-1607

Ekstrahepatik Kolanjiokarsinomalı Hastalarda Safra Sıvısında Tespit Edilen P53 Gen Mutasyonunun Tanı ve Prognozu Belirlemedeki Rolü

The Role of P53 Gene Mutation Detected in Bile Fluid in the Diagnosis and Determining Prognosis of Patients with Extrahepatic Cholangiocarcinoma

ÖZ

Amaç:

Günümüzde yeni tanısal tekniklerin ortaya çıkmasına rağmen ekstrahepatik kolanjiokarsinoma tanısını koymak ve cerrahi öncesi değerlendirmesini yapmak oldukça güçtür. Bu çalışmada ekstrahepatik kolanjiokarsinoma tanısı konulan hastalarda safra sıvısında P53 gen mutasyonunun araştırılması ve bunun tanı ve prognozu belirlemede yol gösterici olup olamayacağının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem:

Çalışmaya ekstrahepatik kolanjiokarsinoma tanısı konulan 40 hasta ve kontrol gurubu olarak da malignite dışı nedenlerle endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi (ERCP) yapılmış olan 40 hasta alındı. Bu hastaların ERCP sırasında alınan safra sıvılarında p53 tümör supresör geninin ekson 5 ve 8 nolu kodonlarında mutasyon araştırıldı.

Bulgular:

Kolanjiokarsinomalı hastalardan oluşan grupta safra sıvısında p53 geninin 5. eksonunda 4 adet, 8. eksonunda 2 adet mutasyon saptandı. Malign ve benign gruplar karşılaştırıldığında mutasyonun varlığı açısından ekson 5'in 34007064 nolu ve 65389650 nolu kodonu ile ekson 8 in 78378222 nolu ve 35659787 nolu kodonunda anlamlı farklılık olduğu görüldü ($p < 0,05$).

Sonuç:

Bu çalışmada ekstrahepatik kolanjiokarsinomalı olgularda safra sıvısında p53 geninde ekson 5-8 de daha önce tanımlanmamış mutasyonlar tanımlanmıştır. Bu mutasyonların hepsinin klinikte kullanımında tanı koymaya yetmeyeceği, ancak tanıyı kuvvetlendirici bir kriter olabileceği düşünülmüştür.

Anahtar Sözcükler:

Ekstrahepatik kolanjiokarsinoma, P53 gen mutasyonu, Safra sıvısı, Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi

ABSTRACT

Objective:

Despite recent developments in diagnostic methods, diagnosis and preoperative evaluation of extrahepatic cholangiocarcinoma is difficult. This study aimed to investigate the P53 gene mutation in the bile fluid in patients diagnosed with extrahepatic cholangiocarcinoma, and to deter-

mine whether it could guide the diagnosis and prognosis.

Method:

Forty patients diagnosed with extrahepatic cholangiocarcinoma and 40 patients who underwent endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) for reasons other than malignancy as a control group were included in the study. Mutations in the codons of exon 5 and 8 of the p53 tumor suppressor gene were investigated in the bile fluids obtained during ERCP.

Results:

In the group of patients with cholangiocarcinoma, 4 mutations in the 5th exon and 2 mutations in the 8th exon of the p53 gene were detected in the bile fluid. When malignant and benign groups were compared, it was seen that there was a significant difference between the codon number 34007064 and number 65389650 of exon 5 and codon number 78378222 and number 35659787 of exon 8 in terms of the presence of mutation ($p < 0.05$).

Conclusions:

In this study, in cases with extrahepatic cholangiocarcinoma, mutations that were not previously identified in exon 5 and 8 of the p53 gene in bile fluid were identified. It was concluded that all of these mutations would not be sufficient for diagnosis, but could be strengthening findings in diagnosis.

Key Words:

Extrahepatic cholangiocarcinoma, p53 gene mutation, Bile fluid, Endoscopic retrograde cholangiopancreatography

GİRİŞ

Kolanjiokarsinoma (KK) safra yolları epitelinden köken alan, agresif bir kanser türüdür. Hepatobiliyer malignansilerin % 10-15'lik bir bölümünü oluşturmaktadır. Son yıllarda insidansı giderek artmakta olduğuna ilişkin raporlar yayınlamaktadır. KK, topografik olarak intrahepatik ve ekstrahepatik olarak sınıflandırılmaktadır. En çok görülen biçimi hiler tümörler ('Klatskin' Tümörü) olup bu tümörlerin sınıflandırılması için "Bismuth-Corlette" Sınıflaması kullanılmaktadır. Histolojik olarak KK'nın çoğu (> % 95) adenokarsinom'dur ve sklerozan (periduktal infiltrasyon), nodüler (kitle oluşturmuş) ve papiller (intraduktal büyüyen) olmak üzere üç grupta değerlendirilir (1).

Günümüzde yeni tanısal tekniklerin ortaya çıkmasına rağmen KK tanısını koymak ve cerrahi öncesi değerlendirmesini yapmak güç olabilir. İntrahepatik KK'nın diğer kanser ve metastazlarından, ekstrahepatik KK'nın iyi huylu safra kanalı darlıklarından (inflamatuvar, fibrotik, otoimmün vs) ayırt edilmesi önemlidir (2).

Bu çalışmada, görüntüleme ve histopatolojik bulguları ile ekstrahepatik KK tanısı konulan hastalarda endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi (ERCP) sırasında alınan safra sıvısında P53 gen mutasyonunun araştırılması ve bunun tanı ve prognozu belirlemede yol gösterici olup olamayacağına belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma için Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Danışma Kurulu'ndan onay ve mali destek alınmıştır (Kara Sayı/No: 23/04, Tarih: 21.04.2011). Çalışmada hastalardan "bilgilendirilmiş olur" alınmış, Araştırma Yayın Etiği ve Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uyulmuştur. Çalışma için hastane yönetiminden gerekli izinler alınmıştır. Bu makale Prof. Dr. Cem Koçkar'ın danışmanlığında Dr. Arzu Denler Kılıç'ın Süleyman Demirel Üniversitesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yapmış olduğu uzmanlık tezinden üretilmiştir.

Hastaların Seçimi

Çalışmaya Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kliniği'ne karın ağrısı veya sarılık ile başvuran ve yapılan tetkiklerinde kolestatik karaciğer enzimlerinde yükseklik, bilirubin yüksekliği ile birlikte tanısız amaçlı safra yollarına yönelik yapılmış radyolojik görüntülemelerde kısmi veya total olarak safra akışını engelleyen bir patoloji tespit edilen hastalar alındı. Hastalar safra yollarını tıkayan patolojiye göre benign (kontrol grubu) ve malign olmak üzere 2 gruba ayrıldı.

Malign gruptaki hastalarda tanı, tümörden veya tümör metastazlarından alınan histopatolojik örneklemeye ile birlikte görüntüleme yöntemleri ile safra yollarında tümöral lezyonların görülmesi ile konuldu.

ERCP Prosedürü

Tüm hastalara Gastroenteroloji Bilim Dalı Endoskopi Ünitesi'nde ERCP uygulandı. Hastalara işlem öncesi profilaksi amacıyla seftriakson 1 gr, işlem sırasında barsak kasılmalarını azaltmak amacıyla hiyosin N-metil bromür, bilinçli sedasyon için midazolam ve kardiyorespiratuar monitorizasyon uygulandı. ERCP işlemi Fujinon duodenoskop (ED-450XT5, Tokyo, Japan) ile tek endoskopist tarafından yapıldı. Tanısal kolanjiogram çekildikten sonra hastaların kanal içerisindeki safra sıvıları aspire edildi. Malign olan hastalarda ek olarak sitoloji fırçası ile tümör yüzeyi fırçalanarak sitolojik materyal alındı. Benign gruptaki hastalarda ise pasajı tıkayan taş, çamur, temizlendikten sonra hastanın koledok içerisinde safra sıvısı aspire edildi.

Moleküler İnceleme

Tıbbi Genetik Laboratuvarında doku izolasyon kiti (instagene matrix) kullanılarak, ERCP sırasında alınan 1-2 ml safra sıvısından santrifüjle çöktürme prensibiyle bilier sistem hücreleri elde edildi. Bu hücrelerden, uygun sıcaklıkta inkübasyon, vorteks ve santrifüj aşamalarından sonra DNA izolasyonu tamamlandı. Elde edilen DNA'lar -20 0C'de saklanmış, otomatik analizör ile direkt DNA dizi analizi yöntemi kullanılarak ekson 5 ve 8'deki mutasyonlar tespit edildi.

İstatistiksel Değerlendirme

P53 immünohistokimyasal ekspresyonunun tümörün büyüklüğü, evresi, diferansiyasyonu, lenf nodu metastazı, uzak organ metastazı arasındaki ilişki ki-kare, Fisher's exact

test, Mann-Whitney U-Wilcoxon Rank Sum W Test ve logistik regresyon modeli ile değerlendirilmiştir. P=0.05 anlamlılık düzeyi kullanılmıştır.

BULGULAR

Her iki grupta da 40 hasta olup kontrol grubu olan benign grupta hastaların çoğunda (25 hasta) koledok taşı mevcuttu. Malign gruptaki hastaların 24'üne distal, 16'sına proksimal ekstrahepatik KK tanısı konulmuştu (Tablo I).

Tablo I. Her iki gruptaki hastaların tanılarına göre dağılımı.

Tanı	Sayı (n)	%
Benign grup (n=40)		
Koledokta taş	25	62,5
Kolesistektomi sonrası benign darlık	6	15
Primer sklerozan kolanjit	4	10
Safra çamuru	1	2,5
Koledokoduedoenal fistül	1	2,5
Oddi fibrozisi	1	2,5
Kist hidatik safra yollarına rüptürü	1	2,5
Koledokta polip	1	2,5
Malign grup (n=40)		
Proksimal ekstrahepatik KK	16	40
Distal ekstrahepatik KK	24	60

Malign gruptaki 37 hastanın patolojik tanısı vardı. Bunlardan 21 hastada intraoperatif alınan doku piyeslerinden tanı konulmuş olup, sekiz hastada karaciğer metastazlarından alınan perkutan aspirasyon biyopsisi ile tanı konuldu. Bir hastamızda umblikus cildindeki metastatik tümöral lezyondan alınan biyopsi ile bir hastamızda laparoskopik alınan periton metastazından histopatolojik tanı konuldu. Dört hastamızda endoskopik ultrasonografi esnasında alınan ince iğne aspirasyon biyopsisi, iki hastamızda ise ERCP esnasında alınan fırça sitolojisi malign sitoloji olarak rapor edildi. Üç hastamızda histopatolojik tanı yoktu, ancak koledokta ekstrahepatik KK ile uyumlu ERCP ve bilgisayarlı tomografi görüntüleri mevcuttu.

Hastalarımızın tanı anında 26'sında evre 4 hastalık vardı ve palyatif tedaviler uygulandı. Ortalama yaşam süresi 196 gün olarak bulundu. Sadece bir vakada evre 2 KK vardı ve bu hastada distal ekstrahepatik KK tanısı ile cerrahi tedavi uygulandı. Hastanın postoperatif doku tanısı adenokarsinom olarak rapor edildi. Postoperatif kemoterapi verilmedi. On üç hastamız evre 3 KK tanısı aldı. Bu hastalarda da cerrahi tedavi uygulandı. Bir hasta postoperatif gelişen yara yeri enfeksiyonu ve sepsis nedeniyle ex olmuştur. Ortalama yaşam süresi 202 gün olarak bulundu (Tablo II).

Tablo II. Malign gruptaki hastalarda tümörün evresi, lokalizasyonu ve ortalama yaşam süreleri.

Tm evresi	Hasta sayısı	Tm lokalizasyonu	Ortalama yaşam süresi
Evre 1	0	-	-
Evre 2	1	1 Proksimal ekstrahepatik KK	1080 gün
Evre 3	13	13 Distal ekstrahepatik KK	202 gün
Evre 4	26	13 Distal ekstrahepatik KK 13 Proksimal ekstrahepatik KK	196 gün

Safra Sıvısının Moleküler İncelenmesi

Hastalarda ERCP ile alınan safra sıvısında P53 geninin 5. Eksonunda 4 adet mutasyon saptandı.

Bunlardan 1. mutasyon 28934576 nolu kodonda normal pozisyonda adenin bazı yerine guanin gelmesiydi. Bu durum malign gruptaki hastaların 38'inde (%95) görülürken 2 hastada (% 5) görülmedi. Benign gruptaki hastaların 36'sında (%80) görülürken 4 hastada (% 10) görülmedi.

Ekson 5 deki 2. mutasyon 34007064 nolu kodonunda sitozin bazının delesiya uğraması idi. Bu mutasyon malign gruptaki hastaların 34'ünde (% 85) görülürken 6 hastada (%15) izlenmedi. Benign gruptaki hastaların ise 35'inde (% 87,5) görülürken 5 hastada (%12,5) izlenmedi.

Ekson 5 deki 3. mutasyon 66759322 nolu kodonda adenozin bazının delesiya uğramasıyla idi. Malign hastaların 36'sında (% 90) bu mutasyona rastlanıldı. Dört hastada (% 10) izlenmedi. Benign grupta ise hastaların 34'ünde (% 85) bu mutasyona rastlanıldı. Altı hastada (% 15) izlenmedi.

Ekson 5 deki 4. mutasyon 65389650 nolu kodonda timin bazının insersiyona uğraması idi. Malign grupta hastaların 39'unda (% 97,5) bu mutasyona rastlanıldı. Bir hastada (% 2,5) izlenmedi. Benign gruptaki hastaların 34'ünde (% 85) bu mutasyona rastlanıldı. Altı hastada (% 15) izlenmedi.

Ekson 8 de 2 bölgede mutasyona rastlanıldı. Birinci mutasyon 78378222 nolu kodonda normal pozisyonda adenin bazı yerine sitozin bazının gelmesiydi. Bu kolanjiokarsinomlu hastaların 32'sinde (% 85) görüldü, 8'inde (% 15) adenin bazı normal konumunu koruyordu. Benign grupta ise hastaların 33'ünde (% 82,5) bu mutasyon görüldü, 7'sinde (% 17,5) tespit edilmedi.

Ekson 8 deki 2. mutasyon 35659787 nolu kodonda normal pozisyonda guanin bazı yerine cadenin bazının gelmesiydi. Bu KK'lı hastaların 32'sinde (% 85) görüldü, 8'inde (% 15) görülmedi. Adenin bazı normal konumunu koruyordu. Benign gruptaki hastaların ise hastaların 20'sinde (% 50) görüldü, 20'sinde (% 50) tespit edilmedi.

Malign ve benign gruplar karşılaştırıldığında mutasyonun varlığı açısından Ekson 5 in 34007064 nolu kodonu, 65389650 nolu kodonu, ekson 8 in 78378222 nolu kodonu, 35659787 nolu kodonunda anlamlı farklılık vardı (p < 0,05). Bulgular Tablo III'de verilmiştir.

Tablo III. Benign ve malign grupta mutasyon yüzdeleri.

		Benign	Malign	Total	p
		n (%)	n (%)	n	
m28934576	mutasyon var	36 (49,3)	37 (50,7)	73	1,000
	mutasyon yok	4 (57,1)	3 (42,9)	7	
m34007064	mutasyon var	30 (44,8)	37 (55,2)	67	0,034
	mutasyon yok	10 (76,9)	3 (23,1)	13	
m66759322	mutasyon var	31(45,6)	37 (54,4)	68	0,060
	mutasyon yok	9 (75)	3 (25)	12	
m65389650	mutasyon var	32 (45,1)	39 (54,9)	71	0,029
	mutasyon yok	8 (88,9)	1 (11,1)	9	
m78378222	mutasyon var	19 (33,9)	37 (66,1)	56	<0,001
	mutasyon yok	21 (87,5)	3 (12,5)	24	
m35659787	mutasyon var	19 (32,8)	39 (67,2)	58	<0,001
	mutasyon yok	21 (95,4)	1 (4,6)	22	

Malign gruptaki 40 hastanın 22'si (%55) kadın, 18'i (%45) erkekti. Malign gruptaki hastaların cinsiyeti ile mutasyon bölgeleri karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanılmadı. Cinsiyetin malign gruptaki hastalardaki mutasyon bölgesi üzerine etkisi olmadığı düşünüldü (Tablo IV).

Tablo IV. Malign grupta mutasyonlara göre cinsiyet dağılımı.

		Erkek	Kadın	Total	p
		n (%)	n (%)	n	
m28934576	mutasyon var	18 (48,7)	19 (51,3)	37	0,238
	mutasyon yok	0	3 (100)	3	
m34007064	mutasyon var	17 (46)	20 (54)	37	1,000
	mutasyon yok	1 (33,3)	2 (66,7)	3	
m66759322	mutasyon var	17 (46)	20 (54)	37	1,000
	mutasyon yok	1 (33,3)	26 (66,7)	3	
m65389650	mutasyon var	18 (46,2)	21 (53,8)	39	1,000
	mutasyon yok	0	1 (100)	1	
m78378222	mutasyon var	16 (43,2)	21 (56,8)	37	0,579
	mutasyon yok	2 (66,7)	1 (33,3)	3	
m35659787	mutasyon var	18 (46,2)	21 (53,8)	39	1,000
	mutasyon yok	0	1 (100)	1	

Malign gruptaki hastaların mutasyonlara göre yaş ortalaması değerlendirildiğinde mutasyonu olan hastalarla mutasyonu saptanmayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo V).

Tablo V. Malign grupta mutasyonlara göre yaş ortalaması.

		n	Yaş (Ortalama ± SD)	p
m28934576	mutasyon var	37	64,9±13,7	0,719
	mutasyon yok	3	61,7±11,5	
m34007064	mutasyon var	37	65,2±12,9	0,625
	mutasyon yok	3	68,0±11,8	
m66759322	mutasyon var	37	65,3±12,9	0,625
	mutasyon yok	3	68,0±11,8	
m65389650	mutasyon var	39	65,7±12,8	0,435
	mutasyon yok	1	55,00	
m78378222	mutasyon var	37	65,5±13,1	0,959
	mutasyon yok	3	65,3±9,3	
m35659787	mutasyon var	39	65,7±12,8	0,435
	mutasyon yok	1	55,00	

Mutasyon olan ve olmayan hastaların tümör evreleri değerlendirildiğinde aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı. Mutasyonun varlığı ile hastalığın evresi ilişkilendirilememiştir (Tablo VI).

Tablo VI. Malign grupta mutasyonlara göre tümör evrelemesi.

		Evre 2	Evre 3	Evre 4	p
		n (%)	n (%)	n (%)	
m28934576	mutasyon var	1 (2,8)	13 (30,5)	23 (66,7)	0,596
	mutasyon yok	0	0	3 (100)	
m34007064	mutasyon var	1 (2,8)	13 (30,5)	23 (66,7)	0,596
	mutasyon yok	0	0	3 (100)	
m66759322	mutasyon var	1(2,8)	13 (30,5)	23 (66,7)	0,596
	mutasyon yok	0	0	3 (100)	
m65389650	mutasyon var	1(2,6)	13 (28,9)	25 (68,5)	0,440
	mutasyon yok	0	0	1 (100)	
m78378222	mutasyon var	1(2,8)	13 (30,5)	23 (66,7)	0,596
	mutasyon yok	0	0	3 (100)	
m35659787	mutasyon var	1(2,6)	13 (28,9)	25 (68,5)	0,440
	mutasyon yok	0	0	1 (100)	

TARTIŞMA

Günümüzde görüntüleme yöntemlerinin oldukça gelişmiş olmasına rağmen ekstrahepatik KK görüntüleme yöntemleriyle tanı konulması zor bir hastalıktır. Bu nedenle insidansı giderek artan bu tümörde yeni tanı metodlarının geliştirilmesine çalışılmaktadır. Moleküler tanı yöntemleri son zamanlarda üzerinde durulan bir alternatiftir. Gelişmiş moleküler biyoloji, KK karsinogenezinde rol alan moleküler faktörlerin belirlenmesi ile önleme, tanı, tedavi ve prognoza katkı sağlamıştır (3).

Safra sıvısı kullanılarak yapılan önceki çalışmalarda, safra sitolojisinin sensitivitesi %33, spesifitesi %100 olarak bulunmuşken moleküler yöntemlerin sensitivitesi %25, spesifitesi %75 olarak bildirilmiştir. Sitoloji ile birlikte moleküler biyomarkerların çalışılmasıyla sensitivitenin %50'ye, spesifitenin %97'ye yükseldiği bulunmuştur (4). Fırça sitolojisinin malignite tespiti için duyarlılığı, özgüllüğü, pozitif prediktif değeri ve negatif prediktif değeri sırasıyla % 60,% 89,% 59 ve % 89 bildirilmiştir. Bu rakamlar, P53 ve K-ras analizinin sonuçları eklenerek iyileştirilmiştir (5).

Tümör süpresör genlerin inaktive olması ve onkogenlerin aktive olmasıyla hücrelerde malign trasformasyon görülür ve tümör oluşur. Kimyasal ajanlar ile P53 tümör süpresör gen mutasyonu daha önce birçok insan malignitesinde gösterilmiştir. KK'da immünohistokimyasal olarak ve moleküler epidemiyolojik çalışmalarla P53 gen mutasyonu gösterilmiştir ve temel olarak ekson 5 ve 8'de çalışılmıştır (6). KK'nın patogeneğinde çeşitli sinyal kaskadları, molekülleri ve genetik mutasyonlarındaki anormallikler rol oynar. KRAS, BRF, TP53, Smad ve p16INK4a dahil olmak üzere genlerde bir dizi yüksek oranda tekrarlayan mutasyonlarla karakterize edilir.

Kolon, akciğer, mesane, meme, karaciğer, özofagus, deri, over karsinomlarında yumuşak doku ve osteojenik sarkomlarda ayrıca lenfoma ve lösemilerde P53 gen mutasyonu sık görülmektedir (7). Solid tümörlerde P53 gen mutasyonu en sık kolorektal kanserlerde görülür ve hastalığın prognozunu yansıtmada önemli bir kriter olarak kabul edilmektedir (8,9). Pankreas malignitelerinde P53 gen mutasyonları yaklaşık %60 oranında görülmektedir.

Çoğu kanserde TP53 en sık mutasyona uğramış genlerden biridir. Genel olarak, TP53 mutasyonları tüm KK ların yaklaşık % 32'sinde mevcuttur. Ancak ekstrahepatik KK ve safra kesesi karsinomlarının intrahepatik KK'lerden daha yüksek bir TP53 mutasyonu sıklığına sahip olduğu bildirilmiştir (10). KK'da 90' dan fazla farklı P53 gen mutasyonu tanımlanmıştır. Bu durum toplumsal ve coğrafi farklılıklar ile farklı çevresel toksinlere maruziyet nedeniyle olabilir (11). Yüksek verimli genomikteki ilerlemelerden yararlanan son çalışmalar, KK'nin genetik yapısını ortaya çıkarmış ve altında yatan biyolojiji anlamamızı büyük ölçüde artırmıştır. Hücre döngüsü kontrolünde, hücre sinyal yollarında ve kromatin dinamiklerinde rol oynadığı bilinen TP53, KRAS, SMAD4, BRAF, MLL3, ARID1A, PBRM1 ve BAP1 gibi genlerdeki yüksek oranda tekrarlayan bir dizi mutasyon, bunların araştırılmasına yol açmıştır (12,13).

Literatürde KK'da P53 sekanslarıyla yayınlanmış beş farklı çalışmada ekson 5 ve 8'de %80'den fazla mutasyon saptanmıştır. Bu çalışmalarda çok az olgu incelenmiş ve 5. ve 8. eksnlara odaklanılmıştır (14). Hiçbir çalışmada P53'ün tüm eksnları incelenmemiştir. Dolayısıyla gözden kaçmış pek çok önemli mutasyon olabilir. P53 proteininin N-terminal transkripsiyonel fonksiyonları da önemlidir ve ekson 2-4 tarafından kodlanır. C-terminal ise DNA tamirinde ve apoptozisin uyarılmasında önemlidir ve ekson 9-11 tarafından kodlanır. İnsan kolanjiokarsinomunda insersiyon ve delesyonlar olabilir ancak en sık görülenler nokta mutasyonlardır ve bunlar N ve C terminallerinde görülür. İnsan kanser çalışmalarında insersiyon ve delesyonlar ekson 2-4 ve 9-11 de 5-8 e göre daha sık görülür. Çalışmamızda da ekson 5 ve 8'deki mutasyonlar araştırılmıştır. Ekson 5'deki 34007064 nolu kodonunda sitozin bazının delesyona uğraması ve 65389650 nolu kodonda timin bazının insersiyona uğraması, ekson 8'de ise 78378222 nolu kodonda normal pozisyonda adenin bazı yerine sitozin bazının gelmesi ve 35659787 nolu kodonda normal pozisyonda guanin bazı yerine cadenin bazının gelmesi KK'lı hastalarda anlamlı olarak daha sık bulundu.

Literatürde bugüne kadar yapılan çalışmalarda ortak saptanan nokta tümörün safhası ile gen değişikliği arasındaki pozitif ilişkidir. Xiao-Fang Liu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada KK'lı dokularda 36 hastanın 22'sinde P53 gen mutasyonları görülmüşken 19 hastada P53 proteini pozitif bulunmuştur. P53 proteininin kolanjik epitel hücrelerinin çekirdeğinde lokalize olduğu tespit edilmiş ayrıca P53 protein salınımı olanlar ve olmayanlar arasında diferansiyasyon ve invazyon açısından belirgin farklılıklar bulunmuştur. Bununla birlikte mutasyon olanlar ile olmayanlar arasında yaş, cinsiyet, differansiyasyon ve invazyon derecesi, lenf nodu metastazı, tümör evresi yönünden belirgin fark görülmemiştir (15). Bizim çalışmamızda da yaş, cinsiyet, lenf nodu metastazı, portal ven invazyonu, tümör evresi ile P53 gen mutasyonu ile anlamlı bir ilişki bulunamadı. Bu durumun bizim çalışmamızdaki hastaların çoğunun ileri evrede olması ve tüm mutasyon bölgelerinin hastalarda benzer sayıda ve yüksek oranda bulunuyor olması nedeniyle olabileceği düşünüldü. Ayrıca

çalışmamızda P53 ekson 5'deki 34007064 nolu bölgesi ve 66759322 nolu bölgesindeki mutasyonların tümör daha küçük boyutlardayken (ortalama 3 cm) ortaya çıktığı ancak bu mutasyonların hastalığın sağ kalımı üzerine etkisi olmadığı tespit edildi.

Gemcitabin bazlı kemoterapi, safra yolu kanserleri için mevcut standart tedavidir ve gemcitabine direnç, klinik zorluk olmaya devam etmektedir. TP53 mutasyonunun, KK'lı hastalarda zayıf klinikopatolojik özellikler ve hayatta kalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (10).

P53 protein immünreaktivitesini tümör bölgesi, tümör derecesi ve hastaların sağkalımı ile karşılaştırmak için eski antikor ile elde edilen immünohistokimyasal sonuçlar kullanılmıştır. Proksimal tümörlerin yaklaşık üçte birinin (3/10) zayıf P53 immünopozitifliği eksprese ettiği bulunurken, alt orta bölge tümörlerinde orta immünopozitivite ve daha yüksek oran (18/29) gözlenmiştir. Son olarak ampulla (5/6) ve safra kesesi (8/11) tümörlerinde orta ve belirgin P53 immünopozitifliği gözlenmiştir. Ampulla ve safra kesesinin alt orta bölgesi tümörlerinde, düşük dereceli neoplazmalara kıyasla yüksek dereceli P53 pozitifliği anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Tam takip edilen vakalarda (11 alt orta bölge tümörü), P53 negatif tümörü olan hastaların medyan sağkalımı 25,7 ay iken, P53 pozitif tümörü olanların sağkalımı 5,2 ay tespit edilmiştir (16).

Literatürde P53 gen değişiklikleri ile cinsiyet ve yaş arasında ilişki oldukça sık oranda araştırılmıştır. Yaş KK prognozunda etkili faktörlerden birisidir ve özellikle 60 yaş ve üzerindeki olgularda prognoz daha ağır seyretmektedir (3). Çalışmamızda cinsiyet ile P53 pozitifliği arasında istatistiksel bir ilişki saptanmamıştır. Bu bulgu literatür ile uyumludur ve cinsiyetin P53 gen değişikliğini etkileyen bir faktör olmadığını düşündürmektedir. Yine çalışmamızda yaş ile P53 genindeki mutasyonlar arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.

SONUÇ

Sonuç olarak çalışmamızda safra sıvısının moleküler incelemesi ile ekstrahepatik KK'lı hastalarda, P53 geninde ekson 5 ve 8'de daha önce tanımlanmamış bazı mutasyonlar tespit edilmiştir. Bu mutasyonların varlığı ile tümörün evresi arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. P53 gen mutasyonlarının hepsinin klinikte kullanımında tek başına tanı kriteri olmaya yetmeyeceği, ancak tanıyı kuvvetlendirici bir kriter olabileceği düşünülmüştür.

Etik Komite Onayı:

Bu araştırma, ilgili tüm ulusal düzenlemelere, kurumsal politikalara ve Helsinki Bildirgesinin ilkelerine uygundur ve Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Danışma Kurulu'ndan onay alınmıştır (Kara Sayı/No: 23/04, Tarih: 21.04.2011).

Hasta Onamı:

Tüm katılımcıların hakları korunmuş ve Helsinki Deklarasyonuna göre prosedürlerden önce yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Yazar Katkıları:

Fikir - A.D.K., M.C.K.; Tasarım – A.D.K., M.C.K., M.A., P.A.K., N.Ş.C; Denetleme - A.D.K., M.C.K., M.A., P.A.K., N.Ş.C; Kaynaklar - A.D.K., M.C.K., M.A., P.A.K., N.Ş.C; Malzemeler - A.D.K., M.C.K., P.A.K., N.Ş.C; Veri Toplanması ve/veya İşlenmesi - A.D.K., M.C.K., M.A., P.A.K., N.Ş.C; Analiz ve/veya Yorum - A.D.K., M.C.K., M.A., P.A.K., N.Ş.C; Literatür Taraması - A.D.K., M.A., M.C.K; Yazıyı Yazan - A.D.K., M.A., M.C.K; Eleştirel İnceleme - M.C.K., M.A., P.A.K., N.Ş.C.

Çıkar Çatışması:

Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek:

Çalışma için Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri'nden mali destek alınmıştır (Kara Sayı/No: 23/04, Tarih: 21.04.2011).

1. Khan SA, Thomas HC, Davidson BR, Taylor-Robinson SD. Cholangiocarcinoma. *Lancet* 2005; 366: 1303-14.
2. Strasberg SM, Drebin JA. Tumors of the biliary tree cholangiocarcinoma. In: Yamada T, Alpers DH, Laine L, Owyang C and Powell DW, eds. *Textbook of Gastroenterology*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 1999; 2201-18.
3. Banales JM, Cardinale V, Carpino G, Marzioni M, Andersen JB, Invernizzi P, Lind GE, Folseraas T, Forbes SJ, Fouassier L, Geier A, Calvisi DF, Mertens JC, Trauner M, Benedetti A, Maroni L, Vaquero J, Macias RIR, Raggi C, Perugorria MJ, Gaudio E, Boberg KM, Marin JJG, Alvaro D. Expert consensus document: cholangiocarcinoma: current knowledge and future perspectives consensus statement from the European network for the study of cholangiocarcinoma (ENS-CCA). *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016; 13: 261-80.
4. Sturm PD, Rauws EA, Hruban RH, Caspers E, Ramsoekh TB, Huibregtse K, Noorduyt LA, Offerhaus GJ. Clinical value of K-ras codon 12 analysis and endobiliary brush cytology for the diagnosis of malignant extrahepatic bile duct stenosis. *Clin Cancer Res*. 1999; 5: 629-35.
5. Ponsioen CY, Vrouenraets SME, van Milligen de Wit AMM, Sturm P, Tascilar M, Offerhaus GJA, Prins M, Huibregtse K, Tytgat GNJ. Value of Brush Cytology for Dominant Strictures in Primary Sclerosing Cholangitis. *Endoscopy* 1999; 31: 305-9.
6. Maemura K, Natsugoe S, Takao SJ. Molecular mechanism of cholangiocarcinoma carcinogenesis. *Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2014; 21: 754-60.
7. Nigro MJ, Baker SJ, Preisinger AC, Jessup JM, Hostetter R, Cleary K, Bigner SH, Davidson N. Mutations in the P53 gene occur in diverse human tumour types. *Nature* 1989; 340: 705-7.
8. Veloso M, Wrba F, Kaseser K, Heinze G, Magalhaes A, Herbst BT. P53 gene status and expression of P53, mdm2, and p21Waf1/Cip1 proteins in colorectal cancer. *Virchows Arch* 2000; 437: 241-7.
9. Giatromanolaki A, Sivridis E, Stathopolous GP, Fountzilas G, Kalafonos HP, Tsamandas A, Vrettou E, Scopa C, Polychronidis A, Simopoulos K, Koukourakis M. Bax protein expression in colorectal cancer: association with P53, bcl-2 and patterns of relaps. *Anticancer* 2001; 21: 253-60.
10. Chiao-En W, Yi-Ru P, Chun-Nan Y, Lunec J. Targeting P53 as a Future Strategy to Overcome Gemcitabine Resistance in Biliary Tract Cancers *Nov* 2020; 10: 1474.
11. Ito T, Sakurai-Yageta M, Goto A, Pairojkul C, Yongvanit P, Murakami Y. Genomic and transcriptional alterations of cholangiocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2014; 21: 380-7.
12. Chiang NJ, Shan YS, Hung WC, Chen LT. Epigenetic regulation in the carcinogenesis of cholangiocarcinoma. *Int J Biochem Cell Biol*. 2015; 67: 110-4.
13. Kongpetch S, Jusakul A, Ong CK, Lim WK, Rozen SG, Tan P, Teh BT. Pathogenesis of cholangiocarcinoma: From genetics to signaling pathways. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2015; 29: 233-44.
14. Tullo A, D'Erchia AM, Sbisà E. Methods for screening tumors for P53 status and therapeutic exploitation. *Expert Rev. Mol. Diagn.* 2003; 3: 289-301.
15. Xiao-Fang Liu, Hao Zhang, Shi-Guang Zhu, Xian-Ting Zhou, Hai-Long Su, Zheng Xu, Shao-Jun Li. Correlation of P53 gene mutation and expression of P53 protein in cholangiocarcinoma. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 4706-9.
16. Diamantis I, Karamitopoulou E, Perentes, E, Zimmermann A. P53 protein immunoreactivity in extrahepatic bile duct and gallbladder cancer: correlation with tumor grade and survival. *Hepatology* 1995; 22: 774-9.

Yazışma Adresi
Correspondence Address

Feyza BORA
Akdeniz Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD.
Nefroloji BD. Antalya, Türkiye

feyzabora14@gmail.com

Geliş Tarihi : Haz 03, 2021
Received
Kabul Tarihi : Ekim 11, 2021
Accepted
E Yayın Tarihi : Eylül 01, 2022
Online published

Bu makalede yapılacak atıf
Cite this article as

Balçık OY, Bora F, Köksoy S, Ersoy FF.
Evre 3-5 Kronik Böbrek Hastalarında
Hematopoetik Hücrelerdeki
Vitamin D Reseptör Düzeyi İle
İnflamasyon Belirteçlerinin
Değerlendirilmesi
Akd Tıp D 2022; 8(3): 333 - 341

Onur Yazdan BALÇIK
Aydın Menderes Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD.
Onkoloji BD.
Aydın, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-3386-2075

Feyza BORA
Akdeniz Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD.
Nefroloji BD. Antalya, Türkiye
ORCID ID: 0000-0003-2379-2090

Sadi KÖKSOY
Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji AD.
Antalya, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-8024-5635

Fettah Fevzi ERSOY
Akdeniz Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD.
Nefroloji BD. Antalya, Türkiye
ORCID ID: 0000-0001-9722-1560

Sunulduğu Kongre:
23. Ulusal Hipertansiyon ve Böbrek
Hastalıkları Kongresinde sunulmuştur.
(22-26 Eylül 2021 Girne K.K.T.C)

DOI: 10.53394/akd.1059539

Evre 3-5 Kronik Böbrek Hastalarında Hematopoetik Hücrelerdeki Vitamin D Reseptör Düzeyi İle İnflamasyon Belirteçlerinin Değerlendirilmesi

Evaluation Of Vitamin D Receptor Level In Hematopoetic Cells And Inflammatory Markers In Stage 3-5 Chronic Renal Patients

ÖZ

Amaç:

Bu çalışmada, evre 3-5 kronik böbrek hastalarında (KBH) vitamin D replasmanının CD3+, CD4+, CD8+ ve CD14+ hematopoietik hücre alt gruplarındaki vitamin D reseptör (VDR) yüzdesi ile inflamatuvar belirteçlerle ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem:

Bu prospektif çalışmada evre 3-5 KBH 'sı olan renal replasman tedavisi almayan; tahmini glomerüler filtrasyon hızı (tGFH) ≤ 60 ml/dk/1,73m² olan 81 hasta katıldı. Serum kreatinin, tGFH, intakt parathormon (iPTH), 25 OH vitamin D düzeyleri, CRP, nötrofil, lenfosit değerleri ve CD3+, CD4+, CD8+, CD14+ hematopoietik hücrelerde VDR yüzdeleri hesaplandı. Hastalar, 25 OH VD3 düzeylerine göre Vitamin D eksikliği tanısıyla (<20 ve ≥ 20 ng/dl) iki gruba, KBH evrelerine göre (evre 3-5) üç gruba, D vitamini kullanımı durumuna göre (kullanmıyor, kalsitriol veya 25 OH vitamin D) üç gruba ayrıldı.

Bulgular:

Vitamin D eksikliği tanısıyla iki gruba ayrılan hastalarda aktif D vitamini kullanımı, kreatinin, tGFH ve iPTH düzeyleri arasında istatistiksel anlamda fark tespit edildi (p:0,04, p:0,008, p:0,02 ve p:0,002). CRP ve nötrofil /lenfosit oranı arasında istatistiksel fark tespit edilmedi (p:0,95, p:0,63). Hastaları KBH evrelerine göre gruplandırdığımızda iPTH düzeylerinde istatistiksel fark tespit edildi (p:0,001). Hastaları D vitamini kullanımı durumuna göre üç gruba ayırdığımızda kreatinin, tGFH, iPTH ve 25 OH vitamin D3 düzeyleri arasında istatistiksel fark tespit edildi (p:0,00, p:0,00, p: 0,02 ve p:0,006). CD3 +, CD4 +, CD8 +, CD14 + hematopoietik hücrelerde VDR yüzdeleri arasında bir fark tespit edilmedi (p:0,17, p:0,15, p:0,14, p:0,31). Lenfosit düzeyleriyle tGFH değerleri arasında istatistiksel bir korelasyon vardı (r:0,28, p:0,011). Lenfosit düzeyleriyle CD8+ hücrelerin VDR yüzdesi değerleri arasında istatistiksel bir korelasyon vardı (r:0,224, p:0,046).

Sonuç:

Vitamin D replasman tedavileri ile VDR yüzdelерinin tüm evrelerde benzer oranlarda tutulabileceği, inflamasyonda azalma sağlanmış olabileceğinden kaynaklı olabilir.

Anahtar Kelimeler:

İnflamasyon, Kronik Böbrek Hastalığı, Vitamin D, Vitamin D Reseptör Düzeyi

ABSTRACT**Objective:**

In this study, we aimed to compare the relationship of vitamin D replacement with the percentage of vitamin D receptor (VDR) in CD3+, CD4+, CD8+ and CD14+ hematopoietic cells and inflammatory markers in stage 3-5 CKD patients.

Method:

In this prospective study, 81 stage 3-5 (not on renal replacement treatment) CKD patients with estimated glomerular filtration rate (eGFR) \leq 60ml/min/1.73m² were included. Serum creatinine, eGFR, intact parathormone (iPTH), 25 OH Vitamin D3 levels, CRP, neutrophil, lymphocyte values and VDR percentages in CD3+, CD4+, CD8+, CD14+ hematopoietic cells were calculated. Patients were divided into groups with a diagnosis of Vitamin D deficiency (<20 and \geq 20 ng/dl) according to 25 OH Vitamin D3 levels, according to CKD stages (stages 3,4 and 5) and according to their vitamin D use status (not using, using calcitriol or 25 OH vitamin D).

Results:

A statistically significant difference was found between active vitamin D use, creatinine, eGFR and iPTH levels in patients diagnosed with vitamin D deficiency, who were divided into two groups (p:0.04, p:0.008, p:0.02, p:0.002). There was no statistically significant difference between CRP and neutrophil/lymphocyte ratio (p:0.95, p:0.63). When we grouped the patients according to CKD stages, a statistically significant difference was found in iPTH levels (p:0.001). When we divided the patients into three groups according to their use of 25 OH vitamin D, a statistically significant difference was found between creatinine, eGFR, iPTH and 25 OH vitamin D3 levels (p:0.00, p:0.00, p: 0.02 and p:0.006). There was no difference between the percentages of VDR in CD3+, CD4+, CD8+, CD14+ hematopoietic cells (p:0.17, p:0.15, p:0.14, p:0.31). There was a statistically significant correlation between lymphocyte levels and the eGFR levels (r:0,28, p:0,011), and between lymphocyte levels and the VDR percentage values of the CD8+ cells (r:0,224, p:0,046).

Conclusion:

It may be due to the fact that VDR percentages can be kept at similar rates in all stages with Vitamin D replacement therapies and a decrease in inflammation may be achieved.

Key Words:

Chronic Kidney Disease, Inflammation, Vitamin D, Vitamin D Receptor Level

GİRİŞ

Kronik böbrek hastalığı (KBH), böbrek parankiminde fizyolojik olarak sentezlenen bazı hormonların eksikliği ile karakterize multisistemik, inflamatuvar bir hastalıktır (1). Bu popülasyonun büyük bir kısmında kronik bir inflamatuvar durum bulunur ve artan prevalans böbrek fonksiyonundaki azalmaya eşlik eder (2). Farklı çalışmalarda, Evre 3 KBH'dan daha yüksek evre olan KBH olan hastaların yarısından

fazlası, artan CRP seviyelerine sahiptir (3). Bu hasta grubunda sistemik inflamasyon, kardiyovasküler hastalık ve enfeksiyöz komplikasyonlara bağlı azalmış yaşam kalitesi ve artan mortalite, edinilmiş immün disfonksiyon, osteoporoz, depresyon ve protein enerji kaybına yol açan metabolik ve beslenme bozuklukları olmak üzere olumsuz sonuçlarla (erken yaşlanma) ilişkilidir (4).

Hipovitaminoz D ve Vitamin D (VD) metabolizması bozuklukları, KBH'sı olan hastalar arasında yaygındır (5,6). VD, birkaç gıda türünde bulunan bir prohormondur ve bir fotokimyasal reaksiyonla deride endojen olarak üretilir. İki ana VD formu vardır; ergokalsiferol (VD₂) ve kolekalsiferol (VD₃). Kaynağı ne olursa olsun, VD₂ ve VD₃ karaciğere VD bağlayıcı bir protein ile taşınır, burada 25-hidroksilaz ile hidroksilasyona uğrar ve 25-hidroksivitamin D oluşur (7). Aktif VD için en önemli substrat olan 25-hidroksivitamin D, proksimal renal tübüllerde 1- α hidroksilaz yardımıyla aktif form olan 1,25-dihidroksivitamin D (kalsitriol)'ye dönüşür (8). Böbrek 1- α hidroksilaz enzim (CYP27B1) aktivitesinin azalması nedeniyle 25(OH)D₃'nin 1,25 (OH)₂D₃'ye bozulmuş dönüşümü, KBH hastalarında oldukça yaygın olan kemik ve mineral bozukluklarına sebep olur (9). Tübüler böbrek hücrelerine ek olarak, CYP27B1'in, otokrin ve parakrin yanıtlarını tetikleyen reseptörüne bağlanan 1,25(OH)₂D₃'nin lokal üretimine izin veren çok sayıda ekstrarenal bölgede mevcut olduğu gösterilmiştir (10). 1,25(OH)₂D₃'nin böbrek dışı sentezi için bir substrat olarak serum 25(OH)D₃'nin yaklaşık %85'inin kullanıldığı tahmin edilmektedir (11). Bu nedenle, 25 (OH)D₃'nin mevcudiyeti, etkili yanıtlar üretmek için büyük önem taşımaktadır. D vitamininin pleiotropik etkileri prostat, meme, kolon, pankreas hücreleri, keratinositler ve bağışıklık hücreleri dahil olmak üzere çok sayıda organ ve hücrede gösterilmiştir (12). Özellikle immün sistemde, monositlerde sentezlenen 1,25(OH)₂D₃'nin proinflamatuvar sitokin üretimini inhibe ederek immünomodülatör özelliklere sahip olduğu öne sürülmüştür (13). Klasik D vitamini reseptörü (VDR), nükleer reseptör süper ailesine aittir. Ligand bağlanması, retinoik X reseptörü ile heterodimerizasyona neden olur. Bu kompleks daha sonra klasik olarak 1,25(OH)₂D₃'ün genomik etkilerini uygulamak için hedef genlerin promotör bölgedeki D vitamini duyarlı elemanlara bağlanır (14). 1,25(OH)₂D₃'ün doğrudan etkisi değişkendir, çünkü bu etki; T lenfosit aktivasyonu ile ilişkili VDR konsantrasyonuna bağlıdır (15,16).

1,25(OH)₂D₃, Th1 sitokinlerinin (yani IL-2, IFN- γ), Th17 sitokinlerinin (yani IL-17, IL-21) ve Th9 sitokinlerinin (yani IL-9) üretimini inhibe eder (17-20). 1,25(OH)₂D₃'in VDR aracılı yanıt düzeyi, hücrel VDR içeriği, genetik ve transkripsiyon sonrası VDR modifikasyonları ve nükleer koregulatuar varlığı ve aktivasyonu ile ilgilidir (21). CD4 +, CD8 + ve CD14 + hücre alt gruplarındaki VDR yüzdelerini ve inflamatuvar belirteçlerle ilişkisini karşılaştırmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu prospektif tek merkezli kontrollü çalışmamıza nefroloji polikliniğimizde takipli evre 3-5 renal replasman tedavisi olmayan KBH'sı olan (tGFH \leq 60ml/dk/1,73 m²) 81 hasta

katıldı. Çalışmaya katılan tüm bireylerden bilgilendirilmiş onam alındı. Akut veya kronik karaciğer yetmezliği, aktif enfeksiyon, romatizmal hastalık öyküsü, hipoparatiroidi, bağımsızlık sistemi hastalıkları ve malignitesi olan veya immunomodülatör ilaç kullanan hastaları çalışmaya dahil etmedik. Hastaların rutin çalışılan kan örneklerinden kreatinin, tGFH, iPTH, 25 OH VD3, CRP, nötrofil, lenfosit düzeyleri sonuçları alındı. Vitamin D eksikliği, 25 OH vitamin D3 düzeyi <20 ng/ml olarak değerlendirildi. KBH evrelerine göre üç gruba (evre 3-5), D vitamini kullanımı durumuna göre üç gruba (D vitamini preparatı kullanmayan, kalsitriol kullanan, 25 OH Vit D preparatı kullanan) ayrıldı. Hastaların hepsinin kan örnekleri kişi ayında toplandı. Kan örnekleri saklandı. Toplanan tüm kan örnekleri daha sonraki bir zamanda aynı anda çalışıldı, tGFH, CKD-EPI yöntemiyle hesaplandı. Hüresel VDR içerik hesaplama analizi, bir akış sitometrik yöntem kullanılarak gerçekleştirildi. Taze heparinize kan (100 uL), 2,5 mL eritrosit lizis solüsyonu (BD Biosciences, ABD: 349202) ile oda sıcaklığında 15 dakika süreyle işlendi. Hücreler daha sonra iki kez CellWASH™ solüsyonu (BD: 349524) ile yıkandı ve 20 µL CD3Cy5.5 Pe-Cy5 (BD: 555334) ile inkübe edilerek boyandı, CD19-PE (BD: 555413) ve CD14-APC (BD: 555397), fare anti-insan monoklonal antikoları veya ilgili fare IgG izotip kontrolleri CellWASH içinde 20 dakika süreyle + 4 ° C'de karanlıkta bekletildi. Alternatif olarak, ayrı hücre tüpleri, aynı şekilde CD3-PE, CD4-PE, CD25-Cy5.5, CD8APC ile boyandı. Yüzey boyanmış hücreler bir kez 500 uL CellWASH™ ile ve iki kez 500 uL Perm / Yıkama Tamponu [BD: 51-2091 KZ (554723)] ile yıkandı. Daha sonra, hücreler geçirgen hale geldi. 500 µL Cytotfix / Cytoperm solüsyonu [BD: 51-2090 KZ (554722)] ile + 4 ° C'de 20 dakika permeabilize edildi. Geçirgenleştirilmiş hücreler santrifüjlendi ve 2 µL (0,2 mg / mL) sıçan anti-insan VDR antikoru (9A7gammaE10.4; Abcam, MA, ABD: ab54387) veya izotip kontrolü [sıçan IgG1 FITC içeren 100 µL Perm / Yıkama Tamponu ile yeniden süspansiyon edildi (Abcam: ab18407)]. Oda sıcaklığında 30 dakika inkübasyondan sonra, hücreler iki kez 1 mL Perm / Yıkama Tamponu ile yıkandı ve 1 uL ikincil anti-vücut [fare anti-sıçan IgG1-FITC; eBioscience, CA, USA: 11-4811-85)] karanlıkta oda sıcaklığında 30 dakika boyunca 100 uL Perm / Yıkama tamponu içinde bekletildi. Son olarak, hücreler iki kez Perm / Wash Buffer ile ve bir kez Cell-WASH ile yıkandı ve BD FACS-Canto II cytometer ve FACS Diva yazılımı ile analiz edildi. Analiz öncesi telafi, BD kompanzasyon kiti kullanılarak otomatik olarak gerçekleştirildi. CD3+ / VDR, CD4+ / VDR, CD8+ / VDR ve CD14+ / VDR değerleri, hücrelerin ilgili hücre grubu arasında VDR oranını temsil ediyordu.

25(OH)D3 ve iPTH seviyeleri, bir Roche Modular Analytics E170 immünolojik test analizörü (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Almanya) ile elektrokemilüminesans immünolojik test (ECLIA) yöntemi kullanılarak ölçüldü. Serum kreatinin seviyeleri Jaffe yöntemi kullanılarak ölçüldü.

Çalışma, Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak tasarlanmış, katılımcılardan bilgilendirilmiş onam formu alınmış ve Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 19.10.2016 ve 539 sayılı kararla yerel etik kurul onayı

ve hastane yönetiminden gerekli izinler alınmıştır. Bu makale Prof. Dr.Fettah Fevzi Ersoy danışmanlığında Dr. Onur Yazdan Balçık Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda hazırladığı uzmanlık tezinden üretilmiştir.

İstatistik

İstatistiksel analiz SPSS 23 Windows (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak test edildi. Normal dağılım sayısal değişkenler ortalama ± standart sapma olarak sunuldu ve normal dağılmayanlar ortanca (Q1-Q3) olarak sunuldu. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak sunuldu. İkili grupların karşılaştırılması Student t testi ve Mann-Whitney U testi kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenlerin gruplar arası varyansları ANOVA testi ve Kruskal-Wallis H testi (post hoc: Dunn testi) kullanılarak analiz edildi. İstatistiksel testlerde p <0,05 değerleri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmada, 54 erkek ve 27 kadın; toplam 81 hastanın verisi incelendi. Yaş ortancası 61 idi. Hastaların %45'inin (37 hasta) KBH etiolojisi bilinmiyordu. Diabetes mellitus hastalarının %40'ında KBH nedeniyd. Evre 3 KBH grubunda 44 hasta (%54), evre 4'te 22 hasta (%27) ve evre 5'te 15 hasta (%19) mevcuttu. Hastaların yaklaşık yarısı vitamin D replasmanı almazken (46 hasta), replasman alanların çoğu aktif D vitamini (28 hasta) almaktaydı. Tüm hastaların demografik verileri ve laboratuvar sonuçları Tablo I' de gösterilmiştir.

Tablo I. Hastaların demografik ve laboratuvar sonuçları

	N:81
Kadın/erkek	27 (%33)/54(%67)
Yaş (yıl)	60,1±10,3
DM (Var)	32 (%40)
Etiolojisi Bilinmeyen	37 (%45)
PKBH (Var)	7 (%9)
GN (Var)	5 (%6)
KBH Evreleri	
Evre 3 (59-30 mL/dk/1,73 m ²)	44 (%54)
Evre 4 (29-15 mL/dk/1,73 m ²)	22 (%27)
Evre 5 (<15 mL/dk/1,73 m ²)	15 (%19)
25OH vitamin D replasmanı (var)	7 (%9)
1, 25OH vitamin D replasmanı (var)	28 (%35)
Vitamin D replasmanı yok	46 (%56)
Kreatinin (mg/dl)	1,83 (1,49-3,44)
Glomeruler filtrasyon hızı (mL/dk/1,73 m ²)	32 (17,8-47,5)
iPTH (pg/ml)	100,6 (65,7-176)
25 OH vitamin D (ng/ml)	17,5 (10-32,3)
CRP	0,4(0,11-0,75)
Nötrofil	4870(4012-6110)
Lenfosit	1915(1457-2487)
Nötrofil/lenfosit oranı	2,76(1,97-3,54)
CD 3+	97,3 (93,8-98,3)
CD 4+	97,8 (95,3-98,65)
CD 8+	74,6 (62,3-83,8)
CD 14+	59,5 (44,9-81,15)

DM: Diabetes Mellitus, PKBH: Polikistik Böbrek Hastalığı, GN: Glomerulonefrit

Hastaları, 25 OH vitamin D3 düzeylerine göre Vitamin D eksikliği tanısıyla (<20 ng/ml ve ≥20 ng/ml) iki gruba ayırdığımızda aktif D vitamini kullanımı, kreatinin, tGFH ve iPTH düzeyleri arasında istatistiksel anlamda fark tespit edildi (sırayla p:0,04, p:0,008, p:0,02 ve p:0,002). İnflamasyon belirteçlerinden CRP ve nötrofil /lenfosit oranı arasında istatistiksel fark tespit edilmedi (p:0,95, p:0,63). Evreler arasında ve CD3 +, CD4 +, CD8 +, CD14 + hematopoietik hücre alt gruplarındaki VDR yüzdeleri arasında fark mevcut değildi (Tablo II).

Tablo II. Vitamin D eksikliğine göre hastaların laboratuvar sonuçları

	Vitamin D<20 ng/ml (n:47)	Vitamin D≥20 ng/ml (n:34)	P
Kadın/Erkek	15/32	12/22	0,87
Yaş (yıl)	59,27±10,8	61,24±9,7	0,21
DM(Var/Yok)	21/27	14/19	0,8
Etiolojisi Bilinmeyen	23	14	0,59
PKBH (Var/Yok)	3/45	4/29	0,32
GN (Var/Yok)	4/44	1/32	0,64
Evreler			
Evre 3 (59-30 mL/dk/1,73 m ²)	25	19	0,18
Evre 4 (29-15 mL/dk/1,73 m ²)	11	11	
Evre 5 (<15 mL/dk/1,73 m ²)	12	3	
25OH vitamin D ₃ replasmanı (var/yok)	1/24	6/21	AD
1,25(OH) ₂ Vitamin D replasmanı (var/yok)	22/24	6/21	0,04
Kreatinin (mg/dl)	2,1(1,68-3,7)	1,5(1,28-2,59)	0,008
Glomeruler filtrasyon hızı (ml/dk/1,73 m ²)	31(15,2-41,5)	42(21,5-52,5)	0,02
iPTH (pg/ml)	120,5 (89,9-194,7)	82,6(58,8-135,12)	0,002
CRP	0,4(0,1-0,79)	0,41(0,12-0,67)	0,95
Nötrofil	4895(3905-6010)	4870(4137-6165)	0,79
Lenfosit	1870(1482-2337)	2190(1442-2642)	0,31
Nötrofil/Lenfosit Oran	2,7(2,07-3,65)	2,8(1,61-3,42)	0,63
CD 3+	96,9(94,1-98,3)	98(93,3-98,6)	0,49
CD 4+	97,5(94,8-98,5)	98(96,5-98,8)	0,18
CD 8+	75,8(61,4-85)	72,8(62,3-83,3)	0,99
CD 14+	58,7(42,5-80,2)	63,5(49,9-85,2)	0,24

(AD: Anlamli Değil)

Hastaları KBH evrelerine (evre 3-5) göre gruplandırdığımızda sadece iPTH düzeylerinde istatistiksel fark tespit edildi (p:0,001). Bu fark evre 3 ile 4 ve evre 3 ile 5 arasında idi (Tablo III).

Tablo III. KBH Evrelerine göre gruplara ayrıldığındaki sonuçlar

	Evre 3 (n:44)	Evre 4 (n:22)	Evre 5 (n:15)	p
Yaş (yıl)	61,02±10,5	58,9±11,8	59±7,7	0,54
iPTH (pg/ml)	71,8(46-122) ^a	111,6(74,4-183,4) ^b	144,2(106,4-258) ^b	0,001
25 OH vitamin D ₃ (ng/ml)	18,1(11,9-35,5)	22,9(10,6-33,4)	9,57(7,7-18,9)	0,057
CRP	0,4(0,17-0,62)	0,52(0,12-1,16)	0,31(0,03-0,58)	0,22
Nötrofil	4810(3880-6020)	5395(4222-6510)	4570(4360-6010)	0,74
Lenfosit	2230(1660-2620)	1585(1357-2410)	1720(1360-1930)	0,107
Nötrofil/Lenfosit Oran	2,32(1,74-3,36)	3,21(1,9-3,88)	2,85(2,38-3,38)	0,12
CD 3+	97,6(94,1-98,2)	96,4(92,4-98,3)	98(96,3-98,5)	0,25
CD 4+	97,6(96,1-98,7)	96,9(89,8-98,5)	98,4(97,4-99)	0,069
CD 8+	78,6(67,4-84,4)	68,7(54,5-81,1)	82,2(60,6-84,3)	0,16
CD 14+	60,6(44,9-80,5)	57,7(42,5-77,6)	70,2(53,1-88,9)	0,24

Hastaları D vitamini kullanımı durumuna göre üç gruba ayırdığımızda kreatinin, tGFH, iPTH ve 25 OH vitamin D3

düzeyleri arasında istatistiksel fark tespit edildi (sırayla p:0,00, p:0,00, p: 0,02 ve p:0,006). 25 OH vitamin D kullanan hastaların, 25 OH vitamin D3 düzeyleri istatistiksel olarak daha yüksekti (p:0,011). CD3 +, CD4 +, CD8 +, CD14 + hematopoietik hücre alt gruplarındaki VDR yüzdeleri arasında bir fark tespit edilmedi (sırayla p:0,17, p:0,15, p:0,14, p:0,31) (Tablo IV).

Tablo IV. Vitamin D kullanım durumuna göre sonuçlar

	Kullanmayan (n:46)	Calcitriol (n:28)	25 OH vitamin D (n:7)	p
Yaş (yıl)	62,2±10,6	58±9,1	54,7±12,3	0,19
Kreatinin (mg/dl)	1,7(1,3-2,4) ^a	3,3(1,8-4,3) ^b	1,5(1,1-1,8) ^{ac}	0,000
Glomeruler filtrasyon hızı (ml/dk/1,73 m ²)	38(25,5-48) ^a	17(11,5-34) ^b	49(36-56) ^{ac}	0,000
iPTH (pg/ml)	91,3(61,3-133,7) ^a	123,7(97,2-19) ^b	52,5(36,9-92,9) ^{ab}	0,02
25 OH vitamin D ₃ (ng/ml)	17,9(10,4-34,9) ^{ab}	12,4(8,6-19,4) ^a	33,9(28,3-72) ^b	0,006
Evre 3 KBH	29	9 ^a	6	
Evre 4 KBH	13	8	1	0,005
Evre 5 KBH	4	11 ^a	0	
Crp	0,42(0,21-0,75)	0,25(0,04-0,8)	0,29(0,08-0,56)	0,45
Nötrofil	4810(3880-6155)	5135(4397-6117)	4920(3810-5380)	0,84
Lenfosit	2210(1445-2635)	1870(1520-2215)	1740(1360-2370)	0,66
Nötrofil/Lenfosit Oran	2,77(1,63-3,64)	2,7(2,32-3,57)	2,4(1,95-3,36)	0,85
CD 3+	96,8(92,9-98,3)	97,6(96,1-98,6)	98,3(96,7-98,7)	0,17
CD 4+	97,4(94,6-98,5)	98,1(96,4-98,8)	98,7(96,1-99,2)	0,15
CD 8+	72,6(59,4-82,4)	79,4(66,1-84,9)	82,8(70-92,9)	0,14
CD 14+	58,4(42,8-75,8)	67,8(50,3-82,4)	51(40,3-97,4)	0,31

Beklenildiği gibi iPTH hedeflerine ulaşmak için tGFH azaldıkça aktif D vitamini kullanan hasta sayısı evre 5' de istatistiksel olarak daha fazla çıktı (p:0,0004).

Beklenildiği gibi lenfosit düzeyleri ve tGFH değerleri arasında istatistiksel bir korelasyon vardı (r:0,28, p:0,011). Lenfosit düzeyleri ve CD8 + hücrelerin VDR yüzdesi değerleri arasında istatistiksel bir korelasyon vardı (r:0,224, p:0,046).

TARTIŞMA

Bu çalışmada, aktif D vitamini tedavisi alan ve almayan evre 3-5 renal replasman tedavisi almayan KBH hastalarının CD3 +, CD4 +, CD8 +, CD14 + hematopoietik alt gruplarının VDR yüzdelerini ve inflamasyon belirteçleri arasındaki ilişkiyi araştırdık ve hasta grupları arasında VDR yüzdeleri arasında fark tespit etmedik.

KBH evresi ilerledikçe sistemik inflamasyonun arttığı buna bağlı VDR yüzdelerinde değişme beklenildiği ancak replasman tedavileri ile VDR yüzdelerinin tüm evrelerde benzer oranlarda tutulabilmesi replasman tedavisinin olumlu bir etkisi kaynaklı olabilir. CRP ve nötrofil /lenfosit oranıyla inflamasyondaki farkı yakalayamamamız replasman tedavileriyle inflamasyonda azalma sağlamış olabileceğimizi düşündürmektedir.

Kronik bir inflamatuvar durum ve düşük 25(OH)D3 serum konsantrasyonu, KBH olan hastalar arasında oldukça yaygındır (22-24). İnflamatuvar medyatörlerin seviyesi, böbrek fonksiyonu düştükçe giderek artar (25). Kronik Böbrek Yetmezliği Kohort çalışmasına kayıtlı 3,939 hasta arasında yapılan çalışmada, tGFH, albüminüri ve sistatin C seviyeleri, İnterlökin (İL)-6, tümör nekrozis faktör, albumin gibi negatif akut faz reaktanları ile fibrinojen seviyeleri güçlü bir şekilde korelasyon bulundu ki, bu belirteçler inflamasyonun, koagülasyon sistemi üzerindeki etkisine

aracılık ettiğini düşündürmektedir (26). KBH'de inflamasyon çok faktörlüdür. İnflamatuar hastalık ve erken yaşlanmanın prototip bir örneği olan KBH'deki proinflamatuvar faktörler, azalmış sitokin klirensini, enfeksiyonlar, periodontal hastalık, oksidatif stres, yaşlanma ile ilişkili kas hücresi kaybı, hipogonadizm, ileri glikolizasyon son ürünlerinin birikimi, bağırsakta emilen toksinler, sodyum aşırı yüklenmesi, metabolik asidoz, kemik mineral bozukluğu, kalsiprotein partiküllerinin birikimi, otonomik dengesizlik, insülin direnci, intradiyalitik hipoksemi, genetik ve epigenetik faktörleri içerir (25). Üremide özellikle lenfosit aktivasyonu ile ilişkili immün ve inflamatuvar yanıtın düzensizliği, KBH'si olan hastalar arasında en yaygın mortalite ve morbidite nedenleri olan kardiyovasküler ve enfeksiyöz hastalıkların patofizyolojisinde rol oynar (27-29). Ek olarak, son dönem böbrek yetmezliği hastalarında sık görülen D vitamini eksikliğinin mikroinflamasyona katkıda bulunduğu da kesinlikle akla yatkındır (30,31). Endotel fonksiyonu, renin-angiotensin-aldosteron sistemi regülasyonu, redoks dengesi ve doğuştan gelen ve uyarlanabilir bağışıklık gibi birçok hayati iskelet dışı biyolojik süreçte VD'nin önemini destekleyen artan sayıda kanıtlar vardır. Bunlar, VD'nin klasik olmayan etkileri olarak bilinir (32).

Makrofajlar ve monositler de VDR'yi eksprese eder ve 1 α -hidroksilaz enziminin monositler ve makrofajlar üzerindeki ekspresyonu, immün uyarıcılar tarafından artırılır (33). 1,25(OH)₂D₃, İL-10'u arttırdığı ve İL-1 β , İL-6, tümör nekroz faktörü- α (TNF- α), nükleer faktör kappa-B ligandının (RANKL) reseptör aktivatörü ve siklo-oksijenaz-2'yi azalttığı için makrofajlarda anti-inflamatuar aktivite ile sonuçlandığı gösterilmiştir (34). 1,25(OH)₂D₃, T lenfositleri hem doğrudan hem de dolaylı olarak etkileyebilir. Dolaylı yol, antijen sunan hücrelerin T lenfosit uyarıcı fonksiyonel modülasyonunu içerir. Monositler ve makrofajlarda, 1,25(OH)₂D₃, MHC sınıf II ve birlikte uyarıcı moleküllerin (CD40, CD80 ve CD86 gibi) yüzey ekspresyonunu azaltır ve böylece antijen sunumunu azaltır (35). 1,25(OH)₂D₃, dendritik hücrelerde de aynı etkiye sahiptir ve aynı zamanda İL-12 ve İL-23 üretimini de inhibe etmekle beraber İL-10 salınımının bir uyarıcısıdır (36). 1,25(OH)₂D₃'ün dolaylı etkisi de ele alındığında, T lenfosit yanıtının bir modülatörüdür. Otoreaktif T lenfosit proliferasyonunda azalma, otoreaktif T lenfositlerin apoptozunun indüksiyonu ve hatta Treg'lerin yükselmesine neden olacaktır (37,38). Antijen sunan hücrelerden türetilen sitokinler Thelper (Th) lenfosit dengesini Th1 ve Th17 baskınlığından Th2 fenotipine doğru değiştirecektir (17,36). Sonuçta; 1,25(OH)₂D₃-VD'nin, insan T hücrelerinde nükleer κ B 'nin ekspresyonu azalttığı ve anti-inflamatuar etkiye sahip olabileceği gösterilmiştir (35).

Bizim çalışmamızda hastaları D vitamini kullanımı durumuna göre üç gruba ayırdığımızda 25 OH vitamin D3 düzeyleri arasında istatistiksel fark tespit edildi (p:0,006). 25 OH vitamin D kullanan hastaların, 25 OH vitamin D3 düzeyleri istatistiksel olarak daha yüksekti. Aktif D vitamininin daha çok kullanılmasına rağmen VDR yüzdeleri arasında bir fark

tespit edilmedi. Carvalho ve arkadaşlarının kolekalsiferol kullanan diyaliz hastalarında TLR-7, TLR-9, İnterferon gama (IFN γ) ve CYP24a1 ekspresyonunda bir azalma ve VDR ve CYP27b1 ekspresyonunda bir artış gösterdi, oysa plasebo grubunda bu etki gözlenilmedi (39). Meireles ve arkadaşları, randomize kontrollü bir çalışmada kolekalsiferolün (haftada iki kez 50.000 ünite), monositlerde CYP27B1 ve VDR ekspresyonunu arttırdığı ve serum IL-6 ve CRP'yi azalttığını bildirdi (40). Stubbs ve arkadaşları küçük bir çalışmada, kolekalsiferol tedavisi alan yedi hemodiyaliz hastasını dahil ettiği çalışmada, İL-8, İL-6 ve tümör nekrozis faktör dahil inflamatuvar sitokinlerinin seviyelerinde bir azalma gözlemlendi (41). Yine grubumuzun hemodiyalize giren hastalarda yaptığı çalışmada paricalsitil veya kalsitriol kullanan hastalarda CD8+/VDR, CD4+/VDR ve MONO/VDR içeriğinde farklılık tespit edilmedi (42).

Aktif D vitamini kullanan ve kullanmayan grup arasında 25 OH vitamin D3 düzeyleri ve VDR oranları arasında istatistiksel fark yoktu. Reseptör düzeylerindeki benzerlik ilaç olarak verilen kalsitriol ve in vivo üretilen kalsitriolün, reseptörleri aynı oranda doyurması kaynaklı olabilir. Biz çalışmamızda 1,25 (OH)₂Vit D₃ düzeyi ölçmedik. Extrarenal dokulardaki iPTH'dan bağımsız farklı veya aynı düzey 1,25(OH)₂VitD₃ üretimi gösteremedik. 1,25(OH)₂VitD₃ 'in biyolojik aktivasyonu VDR üzerinden olsa da post reseptör sitokinlerin değişimini teknik sebeplerden dolayı gösteremedik. Bu çalışmada, 25(OH)D₃ düzeyi KBH hastalarının kolekalsiferol grubunda kalsitriol kullanan veya kullanmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Bu, kalsitriol kullanan veya herhangi bir vitamin D preparatı kullanmayan hastalarda daha az 25(OH)D₃ tüketimi ile ilişkili olabilir. Ancak, kalsitriol grubu ile diğer KBH grupları arasında CD4 + / VDR, CD8 + / VDR ve CD14+ / VDR seviyeleri açısından önemli bir fark bulunamamıştır. Bu durum, yukarıda bahsettiğimiz gibi, VDR aktivasyonunun VDR aktivasyon tedavilerinden çok KBH patofizyolojisinin neden olduğu inflamatuvar değişikliklerle ilişkili olabileceğini desteklemektedir. CD4 + / VDR, CD8 + / VDR ve CD14+ / VDR seviyeleri açısından KBH grupları arasında önemli farklar bulamamızın ana mekanizması, hücreleri temsil eden VDR arasındaki farklar olması olabilir. Bu nedenle, hücresel VDR içeriği farklı tedavi gruplarında farklı olabilir, ancak bu konuda herhangi bir değerlendirme yapmadan önce daha fazla bilgiye ihtiyacımız vardır. Hastaların hepsi kanlarını kış döneminde vermişti.

Çalışmamızın kısıtlılıklarında sayabileceğimiz konular arasında şunlar vardır; VDR reseptör düzeyi inflamasyonla değişebileceği için hastaların inflamasyon düzeyini daha hassas yöntemlerle araştırmak daha etkili olabilirdi. Kesitsel bir çalışma olduğu için hasta gruplarının farkına baktık. Aynı hastada aktif D vitamini verilmesi sonrası reseptördeki değişiklikler bakılamadı. VDR polimorfizm, VDR akivitesini etkileyen kinazlar da çalışılmadı.

Kemik mineral bozukluğuna ilişkin KDIGO kılavuzlarının en son güncellemesinde, vitamin D replasmanını evre 1-5 KBH'si olan hastalarda ölçülen 25 (OH)VD₃ düzeylerine ve

tekrarlanan testlerin başlangıç değerlerine göre kişiselleştirilmesi gerektiğine dair düşük kaliteli kanıtlara dayanılarak Vitamin D replasman tedavileri önerilmektedir (43). Levin ve arkadaşları, KBH evre 3'te hastaların %20'sinin düşük 25(OH)VD₃ konsantrasyonlarına (<15 ng/mL olarak tanımlanmıştır) sahip olduğunu, buna karşılık KBH evre 4 ve 5' de bu oranın %30'dan fazla olduğunu bildirmiştir (44). Panel, klinisyenlerin 25(OH)VD₃ "yeterliliğini", karşı düzenleyici hormon aktivitesi kanıtı (yani, yükselmiş paratiroid hormonu) olmaksızın >20 ng/mL konsantrasyonlar olarak sınıflandırmaları gerektiği konusunda anlaşmıştı. Panel ayrıca, <15 ng/mL 25(OH)VD₃ konsantrasyonlarının paratiroid hormon seviyesinden bağımsız olarak tedavi edilmesi gerektiğini kabul etti. Karşı düzenleyici hormon aktivitesi kanıtı yoksa, 25(OH)VD₃ konsantrasyonları 15 ile 20 ng/mL arasında olan hastalar tedavi gerektirmeyebilir. Ek olarak, serum 25 (OH)VD₃ konsantrasyonu, 30 ila 40 ng /mL'ye yükselene kadar, KBH'sı olan ve olmayan bireylerde serum 25(OH)VD₃ konsantrasyonu, serum iPTH seviyesi ile ters orantılıdır ve bu sırada iPTH seviyesi stabil en düşük seviyeye ulaşır (45-47). 25(OH)VD₃ seviyeleri ile iPTH arasındaki ters korelasyon, KBH'nın hemen hemen tüm aşamalarında gösterilmiştir (48-50). Sekonder hiperparatiroidizm prevalansı, diyaliz hastası olmayan hastalarda 20 ng/mL altında olanlarda, 25 (OH)VD₃ 20 ng/mL'den yüksek olan hastalara göre neredeyse iki kat fazladır. Ek olarak, 25 (OH) VD₃, 30 ng/mL'den büyük olduğunda iPTH seviyeleri plato da gibi görünmektedir (51). Bizim çalışmamızda kalsitriol ve 25 OH VD₃ alan hastaların tGFH'larının farklı olması nedeniyle verilen tedavilerin VDR yüzdesi ve iPTH değişikliği konusunda yorum yapmak pek mümkün olamadı.

Çalışmamızda hastaları, 25 OH VD₃ düzeylerine göre Vitamin D eksikliği tanısıyla (<20 ve ≥20) iki gruba ayırdığımızda kreatinin, tGFH ve iPTH düzeyleri arasında istatistiksel anlamda fark tespit edildi. Beklenildiği gibi GFH azaldıkça iPTH hedeflerine ulaşmak için aktif D vitamini kullanan hasta sayısı daha fazla çıktı. Hastaları KBH evrelerine göre gruplandırdığımızda (evre 3-5) sadece iPTH düzeylerinde istatistiksel fark tespit edildi (p:0,001). Bu fark evre 3 ile 4 ve evre 3 ile 5 arasında idi. iPTH'yı eski kılavuzlardaki hedeflenen değerlerde tutmak için verilen aktif D vitamini doz alımı her hasta için farklıydı. Sabit bir doz yoktu. Bu durum da çalışmamızın başka bir kısıtlılığı idi.

SONUÇ

Vitamin D replasman tedavileri ile VDR yüzdelilerinin tüm evrelerde benzer oranlarda tutulabileceği, inflamasyonda azalma sağlanmış olabileceğinden kaynaklı olabilir. D vitamini, son zamanlarda birçok kronik hastalıkta pleiotropik etkiye sahip olması nedeniyle çok fazla ilgi çekmektedir. KBH ve son dönem böbrek hastaları, bağışıklık sisteminde D vitamini eksikliğinin gelişmesine yatkındır, bu da bağışıklık sisteminde fonksiyon bozukluğu riskinin artmasıyla sonuçlanır. D vitamini replasmanı, serum 25 (OH)VD₃ ve iPTH seviyelerini iyileştirdiği ve böbrek dışı hidroksilasyon nedeniyle D vitamini pleiotropik fonksiyonları in vivo çalışmalarla gösterilmiştir. Bu avantajlara rağmen, ulaşılması gereken optimum eşik ve hangi takviye ve dozun seçilmesi gerektiği konusunda fikir birliği yoktur. Konuyla ilgili birkaç kılavuz vardır, ancak veriler genellikle zayıf ve tutarsız olduğundan daha fazla araştırma yapılması ihtiyacını da vurgular.

Etik Komite Onayı:

Bu araştırma, ilgili tüm ulusal düzenlemelere, kurumsal politikalara ve Helsinki Bildirgesinin ilkelerine uygundur ve Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (onay numarası: 2016 / 539).

Hasta Onamı:

Tüm katılımcıların hakları korunmuş ve Helsinki Deklarasyonuna göre prosedürlerden önce yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Yazar Katkıları:

Fikir –OYB, FB, SK, FFE Tasarım- OYB, FB, SK, FFE Denetleme- OYB, FB, SK, FFE.; Kaynaklar- OYB, FB- Malzemeler- OYB, SK.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi- OYB, FB.; Analiz ve/veya Yorum - OYB, FB, SK, FFE.; Literatür Taraması OYB, FB.; Yazıyı Yazan- OYB, FB, SK, FFE.; Eleştirel İnceleme- OYB, FB, SK, FFE.;

Çıkar Çatışması:

Yazarların beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek:

Yazarlar bu çalışma için Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma projesinden destek aldıklarını beyan etmişlerdir.

1. Dai L, Golembiewska E, Lindholm B, Stenvinkel P. End-Stage Renal Disease, Inflammation and Cardiovascular Outcomes. *Contrib Nephrol* 2017; 191:32-43.
2. Gupta J, Mitra N, Kanetsky PA, Devaney J, Wing MR, Reilly M, Shah VO, Balakrishnan VS, Guzman NJ, Girndt M, Periera BG, Feldman HI, Kusek JW, Joffe MM, Raj DS, CRIC Study Investigators Association between albuminuria, kidney function, and inflammatory biomarker profile in CKD in CRIC. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 1938–46.
3. Cobo G, Lindholm B, Stenvinkel P. Chronic inflammation in end-stage renal disease and dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2018 Oct 1;33(suppl 3): iii35-iii40.
4. Jankowska M, Cobo G, Lindholm B et al. Inflammation and protein-energy wasting in the uremic milieu. *Contrib Nephrol* 2017; 191: 58–71.
5. Gonzalez EA, Sachdeva A, Oliver DA, Martin KJ. Vitamin D insufficiency and deficiency in chronic kidney disease. A single center observational study. *Am J Nephrol* 2004; 24:503-10.
6. Figueredo-Dias V, Cuppari L, Garcia-Lopes MG, de Carvalho AB, Draibe SA, Kamimura MA. Risk factors for hypovitaminosis D in nondialyzed chronic kidney disease patients. *J Ren Nutr* 2012;22: 4-11.
7. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am. J. Physiol. Ren. Physiol* 2005; 289: F8–F28.
8. Fraser DR, Kodicek, E. Unique biosynthesis by kidney of a biological active vitamin D metabolite. *Nature* 1970; 228: 764–6.
9. Andress DL. Vitamin D in chronic kidney disease: a systemic role for selective vitamin D receptor activation. *Kidney Int* 2006; 69:33-43.
10. Adams JS, Rafison B, Witzel S, Reyes RE, Shieh A, Chun R, Zavala K, Hewison M, Liu PT. Regulation of the extrarenal CYP27B1-hydroxylase. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014; 144:22-7.
11. Cunningham J, Zehnder D. New vitamin D analogs and changing therapeutic paradigms. *Kidney Int* 2011; 79:702-7.
12. Christakos S, DeLuca HF. Minireview: vitamin D: is there a role in extraskeletal health? *Endocrinology* 2011; 152:2930-6.
13. Zhang Y, Leung DY, Richers BN, Liu Y, Remigio LK, Riches DW, Liu Y, Remigio LK, Riches DW, Goleva E. Vitamin D inhibits monocyte/macrophage proinflammatory cytokine production by targeting MAPK phosphatase-1. *J Immunol* 2012;188:2127-35.
14. Valdivielso JM, Fernandez E. Vitamin D receptor polymorphisms and diseases. *Clin Chim Acta* 2006; 371:1-12.
15. Baeke F, Korf, H, Overbergh L, van Etten E, Verstuyf A, Gysemans C, Mathieu, C. Human T lymphocytes are direct targets of 1,25-dihydroxyvitamin D3 in the immune system. *J Steroid Biochem. Mol. Biol* 2010; 121: 221–7.
16. Mahon BD, Wittke A, Weaver V, Cantorna, MT. The targets of vitamin D depend on the differentiation and activation status of CD4 positive T cells. *J. Cell. Biochem* 2003; 89: 922–32.
17. Takiishi T, Van Belle T, Gysemans C, Mathieu C. Effects of vitamin D on antigenspecific and non-antigen-specific immune modulation: Relevance for type 1 diabetes. *Pediatr. Diabetes* 2013; 14: 81–9.
18. Jeffery LE, Burke F, Mura M, Zheng Y, Qureshi OS, Hewison, M, Ker LS, Lammas, DA, Raza K, Sansom, DM. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and IL-2 combine to inhibit T cell production of inflammatory cytokines and promote development of regulatory T cells expressing CTLA-4 and FoxP3. *J. Immunol* 2009; 183: 5458–67.
19. Cantorna, MT, Snyder L, Lin YD, Yang, L. Vitamin D and 1,25(OH)2D regulation of T cells. *Nutrients* 2015; 7: 3011–21.
20. Baeke F, Gysemans C, Korf H, Mathieu C. Vitamin D insufficiency: Implications for the immune system. *Pediatr. Nephrol* 2010; 25: 1597–606.
21. Li YC, Kong J, Wei M, Chen ZF, Liu SQ, Cao LP. 1, 25-Dihydroxyvitamin D 3 is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest.* 2002; 110:229–38.
22. Drechsler C, Verduijn M, Pilz S, Dekker FW, Krediet RT, Ritz E, Wanner C, Boeschoten EW, Brandenburg V; NECOSAD Study Group. Vitamin D status and clinical outcomes in incident dialysis patients: results from the NECOSAD study. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26:1024-32.

23. Honda H, Qureshi AR, Heimbürger O, Barany P, Wang K, Pecoits-Filho R, Stenvinkel P, Lindholm B. Serum albumin, C-reactive protein, interleukin 6, and fetuin A as predictors of malnutrition, cardiovascular disease, and mortality in patients with ESRD. *Am J Kidney Dis* 2006; 47:139-48.
24. M Wolf, A Shah, O Gutierrez, E Ankers, M Monroy, H Tamez, D Steele, Y Chang, C A Camargo Jr, M Tonelli, R Thadhani. Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients *Kidney Int* 2007;72:1004-13.
25. Zoccali C, Vanholder R, Massy ZA, Ortiz A, Sarafidis P, Dekker FW, Fliser D, Fouque D, Heine GH, Jager KJ, Kanbay M, Mallamaci F, Parati G, Rossignol P, Wiecek A and London G; on behalf of the European Renal and Cardiovascular Medicine (EURECA-m) Working Group of the European Renal Association – European Dialysis Transplantation Association (ERA-EDTA). The systemic nature of CKD. *Nature* 2017;13: 344-58.
26. Gupta J, Mitra N, Kanetsky P, Devaney J, Wing MR, Reilly M, Shah VO, Balakrishnan VS, Guzman NJ, Girndt M, Periera BG, Feldman HI, Kusek JW, Joffe MM, Raj DS, CRIC Study Investigators Association between albuminuria, kidney function, and inflammatory biomarker profile in CKD in CRIC. *Clin. J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 1938–46.
27. Cohen G, Haag-Weber M, Horl WH. Immune dysfunction in uremia. *Kidney Int Suppl* 1997; 62:79–82.
28. Girndt M, Sester M, Sester U, Kaul H, Kohler H. Molecular aspects of T- and B-cell function in uremia. *Kidney Int Suppl* 2001;78:206–11.
29. Vaziri ND, Pahl MV, Crum A, Norris K. Effect of uremia on structure and function of immune system. *J Ren Nutr* 2012; 22:149–56.
30. Williams S, Malatesta K, Norris K. Vitamin D and chronic kidney disease. *Ethn Dis* 2009; 19:8-11.
31. Melamed ML, Thadhani RI. Vitamin D therapy in chronic kidney disease and end stage renal disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7:358-65.
32. Franca Gois PH, Wolley M, Ranganathan D, Seguro AC. Vitamin D Deficiency in Chronic Kidney Disease: Recent Evidence and Controversies. *Int J Environ Res Public Health*. 2018; 15:1773.
33. Martens PJ, Gysemans C, Verstuyf A, Mathieu C. Vitamin D's Effect on Immune Function *Nutrients* 2020; 12:1248.
34. Colotta, F., Jansson, B., Bonelli, F. Modulation of inflammatory and immune responses by vitamin D. *J Autoimmun* 2017; 85: 78–97.
35. Xu, H, Soruri, A, Gieseler RK, Peters, J.H. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 exerts opposing effects to IL-4 on MHC class-II antigen expression, accessory activity, and phagocytosis of human monocytes. *Scand J Immunol* 1993; 38: 535–40.
36. Baeke F, Takiishi T, Korf H, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D: Modulator of the immune system. *Curr. Opin. Pharmacol* 2010; 10: 482–96.
37. Baeke F, Etten EV, Overbergh, L, Mathieu C. Vitamin D3 and the immune system: Maintaining the balance in health and disease. *Nutr Res Rev* 2007; 20: 106–18.
38. van Halteren, AG, Tysma OM, van Etten E, Mathieu C, Roep BO. 1 α ,25dihydroxyvitamin D3 or analogue treated dendritic cells modulate human autoreactive T cells via the selective induction of apoptosis. *J Autoimmun* 2004; 23: 233–9.
39. Carvalho JTG, Schneider M, Cuppari L, Grabulosa CC, T Aoiike D, Q Redublo BM, C Batista M, Cendoroglo M, Maria Moyses R, Dalboni MA. Cholecalciferol decreases inflammation and improves Vitamin D regulatory enzymes in lymphocytes in the uremic environment: a randomized controlled pilot trial. *PLoS One* 2017;30: 12(6): e0179540.
40. Meireles MS, Kamimura MA, Dalboni MA, Carvalho JTG, Aoiike DT, Cuppari L. Effect of cholecalciferol on vitamin D-regulatory proteins in monocytes and on inflammatory markers in dialysis patients: A randomized controlled trial *Clin Nutr* 2016;35:1251-58.
41. Stubbs JR, Idiculla A, Slusser J, Menard R, Quarles LD. Cholecalciferol supplementation Alters Calcitriol-Responsive monocyte proteins and decreases inflammatory cytokines in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21:353-61.
42. Sözel H, Köksoy S, Ozdem S, Yılmaz F, Bora F, Ersoy FF. Lymphocyte and monocyte vitamin D receptor expression during paricalcitol or calcitriol treatments in patients with stage 5 chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol*. 2020; 52:1563-70.

43. 43.KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease—Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int. Suppl* 2017; 7: 1–59.
Levin A, Bakris GL, Molitch M, Smulders M, Tian J, Williams LA, Andress DL. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int* 2007; 71:31-8.
44. Cannell JJ, Vieth R, Umhau JC, Holick MF, Grant WB, Madronich S, Garland CF, Giovannucci E. Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect* 2006; 134: 1129-40.
45. Camargo CA JR, Ganmaa D, Frazier AL, Kirshberg FF, Stuart JJ, Kleinman K, Sumerzul N, Rich-Edwards JW. Randomized trial of vitamin D supplementation and risk of acute respiratory infection in Mongolia. *Pediatrics* 2012; 130:561-7.
46. Selvaraj P, Harishankar M, Afsal K. Vitamin D: Immuno-modulation and tuberculosis treatment. *Can J Physiol Pharmacol* 2015; 93: 377-84.
47. Ravani P, Malberti F, Tripepi G, Pecchini, P, Cutrupi, S, Pizzini, P, Mallamaci F, Zoccali C. Vitamin D levels and patient outcome in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2009; 75: 88–95.
48. Mucsi I, Almási C, Deák G, Marton A, Ambrus, C, Berta K, Lakatos P, Szabó A, Horváth, C. Serum 25(OH)-vitamin D levels and bone metabolism in patients on maintenance hemodialysis. *Clin Nephrol* 2005; 64:288–94.
49. Milinkovi c, NL, Majki c-Singh NT, Mirkovi c DD, Beleti c AD, Pejanovi c, SD, Vujani c ST. Relation between 25(OH)-vitamin D deficiency and markers of bone formation and resorption in haemodialysis patients. *Clin Lab* 2009; 55: 333–9.
50. Holick, M. Vitamin D for Health and In Chronic Kidney Disease. *Semin. Dial* 2005; 8: 266–75.

ORIGINAL ARTICLE

Özgün Araştırma

Yazışma Adresi
Correspondence Address

Hümeysra TERCANLI ALKIŞ
Akdeniz Üniversitesi,
Diş Hekimliği Fakültesi,
Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi AD,
Antalya, Türkiye

ysl_hmyr25@hotmail.com

Geliş Tarihi : Tem 28, 2021
Received
Kabul Tarihi : Ekim 27, 2021
Accepted
E Yayın Tarihi : Eylül 01, 2022
Online published

Bu makalede yapılacak atf
Cite this article as

Tercanlı Alkış H.
Examination Of Cone-Beam
Computed Tomography Requests
Reasons In Patients Admitted To
Akdeniz University Faculty
Of Dentistry
Akd Med J 2022; 8(3): 342 - 346

Hümeysra TERCANLI ALKIŞ
Akdeniz Üniversitesi,
Diş Hekimliği Fakültesi,
Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi AD,
Antalya, Türkiye

ORCID ID: 0000-0003-0869-875X

Sunulduğu Kongre:
Bu araştırmanın bulguları
24-26 Haziran 2021
tarihleri arasında düzenlenen
1. Uluslararası Türk Japon Dental
Kongresi'nde sözlü sunum olarak
sunulmuştur.

Examination Of Cone-Beam Computed Tomography Request Reasons In Patients Admitted To Akdeniz University Faculty Of Dentistry

Akdeniz Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'ne Başvuran Hastalarda Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi İstem Nedenlerinin İncelenmesi

ABSTRACT

Objective:

The objective of this study is to retrospectively examine the reasons of cone-beam computed tomography (CBCT) requests and the distribution of these requests according to age, gender, departments and requested area in a group of patients.

Methods:

CBCT request forms obtained from the archive records were evaluated retrospectively. Age, gender, requesting departments, request reasons, requested areas and requesting departments were recorded. The data were analyzed by descriptive statistics methods with SPSS.

Results:

679 CBCT request forms were included in the study and the mean age of the patients was 37.44±17.39. The most common request reason was assesmen of intraosseous lesions (29.6%), the most CBCT requesting department was Department of Oral and Maxillofacial Radiology (51.4%) and the most requested area was maxillofacial region (52.9%).

Conclusion:

The results of the study showed that most of the CBCT images were requested for assesment of intraosseous lesions. Evaluating the request reasons of CBCT by physicians and determining the usage areas of CBCT can be beneficial in terms of improving the technique.

Key Words:

Cone-beam computed tomography, Dentistry, Radiography

ÖZ

Amaç:

Bu çalışmanın amacı, bir grup hastada konik ışınli bilgisayarlı tomografi (KİBT) istem nedenlerini ve bu istemlerin yaş, cinsiyet, istemi yapan bölüm ve istem alanlarına göre dağılımını geriye dönük olarak incelemektir.

Yöntem:

Arşiv kayıtlarından elde edilen KİBT istek formları geriye dönük olarak değerlendirildi. Yaş, cinsiyet, istemde bulunan bölümler, istem nedenleri, istem alanları ve istem yapan bölümler kayıt altına alındı. Veriler tanımlayıcı istatistik yöntemleri kullanılarak SPSS ile analiz edildi.

Bulgular:

Çalışmaya 679 KIBT istemi dahil edildi ve hastaların yaş ortalaması 37,44±17,39 idi. En fazla yapılan istem nedeni kemik içi lezyon değerlendirilmesi (%29,6), en çok KIBT talep eden bölüm Ağız, Diş ve Çene Radyoloji Anabilim Dalı (%51,4) ve en çok talep edilen bölge maksillofasial bölge (%52,9) idi.

Sonuç:

Çalışmanın sonuçları, KIBT görüntülerinin çoğunun kemik içi lezyonun değerlendirilmesi için istendiğini göstermiştir. KIBT 'nin talep nedenlerinin hekimler tarafından değerlendirilmesi ve KIBT 'nin kullanım alanlarının belirlenmesi tekniğin geliştirilmesi açısından faydalı olabilir.

Anahtar Sözcükler:

Konik ışınli bilgisayarlı tomografi, Diş hekimliği, Radyograf

INTRODUCTION

Conventional radiographic imaging techniques (periapical, panoramic, occlusal etc.) in dentistry provide two-dimensional examination. For that reason these techniques provide limited information about anatomical structures and their pathologies (1). There are disadvantages in these techniques; such as superposition of surrounding tissues, magnification and distortion of images (2).

Cone beam computed tomography (CBCT) was which allows to dentistry in the end of 1990s by Mozzo and Arai (3, 4). CBCT is a system based on the cone beam technique which allows three dimensional imaging of maxillofacial structures (4). With its widespread use, CBCT has shown benefits in different areas for all departments of dentistry (5). CBCT provides a three-dimensional image by preventing superposition of anatomical structures compared to conventional radiography (6, 7). On the other hand, because of higher radiation dose than conventional techniques (5), it is important to justify the reason for the requests for CBCTs.

The aim of this study is to retrospectively examine the reasons of CBCT requests in Akdeniz University Faculty of Dentistry, Department of Oral and Maxillofacial Radiology and the distribution of these requests according to age, gender, departments and requested areas.

METHODS

This study was approved by the Clinical Research Ethics Committee of the Faculty of Medicine, Akdeniz University and the study was carried out in accordance with the ethical rules of the Declaration of Helsinki (approval number was KAEK-370 Date: 26.05.2021). Necessary permissions were obtained from the hospital administration for the study.

CBCT request forms, obtained from the archive records of 713 patients who applied to Akdeniz University Faculty of Dentistry, Department of Oral and Maxillofacial Radiology between February 2020 and January 2021 were analyzed retrospectively. Incompletely filled request forms (one or more missing data such as age, gender, reason for request, requesting department and requested area) were excluded

from the study and total of 679 CBCT requests were included in the study. Age, gender, requesting departments, request reasons and requested areas were recorded. Age was divided in two groups: <18 years and ≥ 18 years. Request reasons were classified as intraosseous lesion, orthodontics, endodontics, impacted tooth, dental anomaly, soft tissue calcification, preoperative, trauma, implant surgery, evaluation of temporomandibular joint bone structure, and other reasons. Requesting departments were classified as Department of Oral and Maxillofacial Radiology, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Department of Orthodontics, Department of Endodontics and others. Requested areas were classified as maxilla, mandible, maxillofacial region and single tooth area. The data were analyzed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) software program (SPSS v. 20.0 for Windows, Chicago, IL). The descriptive analyses and frequencies were calculated for age, gender, reason for request, requesting department and requested area.

RESULTS

Total of 679 patients' CBCT request forms (346 (51%) male and 333 (49%) female) were evaluated. Patients' ages ranged between 6 years and 79 years and mean age was 37.44 ± 17.39). 104 (15.3%) patients were <18 years and 575 (84.7%) patients were ≥18 years.

There were 23 different reasons for CBCT request and 13 of these reasons were combined under the heading "other reasons" as they accounted for less. The most common request reason was assessment of intraosseous lesions (n= 201 (29.6 %)) and Table I shows distribution of the CBCT request reasons.

Table I: The CBCT request reasons.

Reason	Female (n/%)	Male (n/%)	Total (n/%)
Intraosseous lesion	93/ 27.9	108/ 31.2	201/ 29.6
Orthodontic purpose	9/ 2.7	18/ 5.2	27/ 4
Endodontic purpose	63/ 18.9	50/ 14.5	113/ 16.6
Impacted tooth	28/ 8.4	18/ 5.2	46/ 6.8
Dental anomaly	9/ 2.7	15/ 4.3	24/ 3.5
Soft tissue calcification	9/ 2.7	14/ 4	23/ 3.4
Pre-operative	21/ 6.3	19/ 5.5	40/ 5.9
Trauma	14/ 4.2	21/ 6.1	35/ 5.2
Implant surgery	42/ 12.6	38/ 11	80/ 11.8
Temporomandibular joint	14/ 4.2	11/ 3.2	25/ 3.7
Others	31/ 9.3	34/ 9.8	65/ 9.6
Total	333/ 100	346/ 100	679/100

The distribution of intraosseous lesions was radiolucent lesion, radiopaque lesion, and radiolucent+radiopaque lesion, respectively (n=141 (70.15%), n= 34 (16.92%), and n= 26 (12.93%), respectively). Almost all of the CBCTs requested for orthodontic purposes were for evaluation of the craniofacial anomalies (n= 26 (96.3%)). The requested CBCT distribution for endodontic purposes was apical lesion assessment, root canal anatomy assessment, root resorption assessment,

and perforation suspicion respectively (n=73 (64.6%), n= 18 (15.93%), n= 18 (15.93%) and n=4 (3.54%), respectively). The requested CBCT distribution for impacted tooth assessment was impacted canine assessment, impacted third molar assessment, and impacted premolar assessment, respectively (n=27 (58.7%), n= 10 (21.74%) and n= 9 (19.56%), respectively). The requested CBCT distribution for dental anomaly was assessment of supernumerary tooth, dens invaginatus and ectopic tooth, respectively (n=19 (79.17%), n= 3 (12.5%) and n= 2 (8.33%), respectively).

The most CBCT requesting department was Department of Oral and Maxillofacial Radiology (n=349 (51.4%)) and Table II shows distribution of the CBCT requesting departments.

Table II: Distribution of the CBCT requesting departments.

Department	Female (n/%)	Male (n/%)	Total (n/%)
Oral and Maxillofacial Radiology	176/ 52.9	173/ 50	349/ 51.4
Oral and Maxillofacial Surgery	97/ 29.1	101/ 29.2	198/ 29.2
Orthodontics	23/ 6.9	35/ 10.1	58/ 8.5
Endodontics	20/ 6	18/ 5.1	38/ 5.6
Others	17/ 5.1	19/ 5.5	36/ 5.3
Total	333/ 100	346/ 100	679/ 100

Other departments distribution was Department of Pedodontics, Department of Periodontology, Department of Prosthetic Dentistry and Department of Restorative Dentistry (n= 13 (31.11%), n= 12 (33.33%), n= 8 (22.22%) and n=3 (8.33%), respectively). While the most common requested reason was intraosseous lesions (n=141 (40.4%)) for the Department of Oral and Maxillofacial Radiology, the most common requested reason was implant surgery (n=55 (27.78%)) for the Department of Oral and Maxillofacial Surgery.

The most requested area was maxillofacial region (n= 359 (52.9%)) and this was followed by maxilla (n= 131 (19.3 %)), mandibula (n= 98 (14.4 %)) and single tooth area (n=91 (13.4 %)). Department of Oral and Maxillofacial Radiology was the department that requested the most CBCTs in all areas (n=73 (20.92%), n= 62 (17.77%), n=159 (45.56%) and n= 55 (15.75%), respectively for maxilla, mandibula, maxillofacial region and single tooth area). While in patients under 18 years of age, the most common request reason was orthodontic purposes (n= 22 (21.2%)), the most CBCT requesting department was Department of Orthodontics (n= 42 (40.4%)) and the most requested area was maxillofacial region (n= 47 (45.2%)). While in patients \geq 18 years of age, the most common request reason was intraosseous lesion (n= 180 (31.3%)), the most CBCT requesting department was Department of Oral and Maxillofacial Radiology (n= 338 (58.8%)) and the most requested area was maxillofacial region (n= 312 (54.3%)).

DISCUSSION

CBCT is an imaging method that provides three-dimensional imaging of the maxillofacial region and is widely used in

dentistry (8). CBCT can be taken for maxillofacial surgery, orthodontics and implantology, as well as in the fields of endodontics, periodontology, general dentistry, forensic dentistry and otolaryngology (8).

It has been reported that CBCT is used for especially the purpose of implant planning by dentists (9). American Academy of Oral and Maxillofacial Radiology supported the request for CBCT for implant planning (10). However, the radiation dose exposed and the benefit of this examination to the patient should be evaluated. For this reason, it is recommended to request CBCT in cases where more than one implant will be placed in order to protect against the harmful effects of radiation (11). While Akarslan et al. (12), Amuk et al. (5), Menziletoğlu et al. (13) and Yalçın et al. (14) determined the most common CBCT request reason was implant treatment (42.04%, 33.38%, 43.12% and 47.72%, respectively), in the current study, implant planning was in the third place (11.8%), as in the study of Ertaş et al. (15) (21.49%).

The use of CBCT provides great advantages in the evaluation of cysts, tumors, and different pathological structures and in examining the relationship of these pathologies with anatomical structures (16). According to the current study the most common CBCT request reason was intraosseous lesion assessment (29.6%). Intraosseous lesion assessment was found second by Akarslan et al. (12) (18.31%), Ertaş et al. (15) (23.62%), Menziletoğlu et al. (13) (19.61%) and Yalçın et al. (14) (23.07%). On the other hand, Amuk et al. (5) found this reason as third (12.92%). The differences between the frequencies found in the different studies is thought to be due to the difference in the number of CBCT requests included in the study.

The second common request reason was endodontic purposes at the present study (16.6%). This high incidence can be explained by the inclusion of small-sized apical lesions in the "endodontic purpose" classification in current study. Among the reference studies, "endodontic reasons" are not considered a separate request reason. It is thought that the requests for endodontic reasons are few and therefore included in the "other" classification in these studies. While Yalçın et al. (14) found the external root resorption as 0.2% among all request reasons, this frequency comprised 15.93% of CBCTs received for endodontic reasons at the current study. According to Rodriguez et al. (17) CBCT imaging is a useful tool with the potential to change the decision-making behavior of clinicians in endodontic cases, therefore, the authors recommend CBCT for endodontic purposes.

It has been reported that CBCT can be used in orthodontics to examine craniofacial morphology, patency of the airway and dental development (18). The frequency of CBCT requested for orthodontic purposes (4%) was found similar to Amuk et al. (5), Ertaş et al. (15), and Yalçın et al. (14) (3.23%, 3.19% and 3.76% respectively). In the current study, the frequency of CBCTs for craniofacial anomalies comprised almost all of the CBCTs for orthodontic purposes (96.3%).

Localization of impacted teeth and their relationship with surrounding critical anatomical structures can be examined with CBCT (14). In the present study, the frequency of CBCT requests for impacted teeth was lower than the referenced

studies, despite including third molars (6.8%). Amuk et al. (5), Ertaş et al. (15), Menziletoğlu et al. (13) and Akarslan et al. (12) found this frequency as 32.33%, 32.13%, 8.01% and 7.82%, respectively. Only Yalçın et al. (14) obtained similar results (6.73%) with the current study however third molar teeth were excluded in mentioned study.

In the current study, the frequency of CBCT requests for dental anomalies was 3.5% and this frequency was lower than Amuk et al. (13.81%). While Yalçın et al. (14) found the frequency of CBCT requests for supernumerary teeth to be 2.87 %, this frequency was comprised 79.17% of CBCTs received for dental anomalies in the present study. Menziletoğlu et al. (13) reported only one CBCT request for the evaluation of dental fusion in their study. In mandibular fractures; because of superposition, the magnification, the presence of distortions, and the inability to follow the minimally displaced or oblique fractures of the mandible in panoramic radiographs, CBCT images give more accurate information (19). While the frequency of CBCT requests for trauma was 5.2% in the current study, Yalçın et al. (14), Akarslan et al. (12) and Menziletoğlu et al. (13) reported this frequency was 3.46%, 2.94% and 0.51%, respectively.

While CBCT can be used to diagnose changes in the bone surfaces of the temporomandibular joint, the diagnosis of disc and disc related pathologies is made with magnetic resonance imaging (20, 21). The frequency of CBCT requests for assessment of temporomandibular joint was 3.7% in the current study and this low frequency is similar with the referenced studies (5, 12-14). Contrary to the studies referenced in the present study, the most CBCT requesting department was Department of Oral and Maxillofacial Radiology (51.4%) (5, 14, 15). The reason for this situation may be that all necessary radiological examinations are made from Department of Oral and Maxillofacial Radiology before the patients are directed to other departments. Department of Oral and Maxillofacial Radiology was followed by Department of Oral and Maxillofacial Surgery (29.2%) and Department of Orthodontics (8.5%). Individuals in the process of orthodontic treatment are more sensitive to radiation than adults, since they are children or adolescents. Therefore, this should be taken into consideration when requesting CBCT for orthodontic purposes (22). In the present study, the Department of Oral and Maxillofacial Surgery was the department that requested the most CBCTs for implant planning. This finding contradicts Yalçın et al. (14)' study. In the mentioned study, the Department of Oral and Maxillofacial Radiology was the department requiring the most CBCTs for implant planning. According to Amuk et al. (5), for implant planning, CBCT requests were made by the Department of Oral and Maxillofacial Surgery and the Department of Periodontology.

The most common reason for request was intraosseous lesions (n=141, 40.4%) for the Department of Oral and Maxillofacial Radiology at the current study.

In CBCT devices, image volume is divided into so-called Fields of View and ranges from a few centimeters high to full head size reconstruction (8). Radiation dose; can be diminished by reducing the size of the field of view, increasing the voxel size, or reducing the number of projection images (23).

Requested areas were classified as maxilla, mandible, maxillofacial region and single tooth area at the current study. At the current study the most requested area was maxillofacial region (52.9%) and Department of Oral and Maxillofacial Radiology was the department that requested the most CBCTs in all requested areas. Considering the reasons and requested areas, the reason for the high number of requests in the Department of Oral and Maxillofacial Radiology can be explained that the requests for the patients who are referred to our faculty for CBCT request from external institutions (such as private clinics, various dental hospitals, etc.) are also made from this department. In addition, it is aimed to finalize all radiological evaluations before the patients are referred to other departments for treatment by this department. Diagnostic benefit should be taken into account in pediatric patients, appropriate size imaging should be considered and the dose should be adjusted according to the age and body weight of the child (14). The most common request reason was orthodontic purposes (21.2%), the most CBCT requesting department was Department of Orthodontics (40.4%) in <18 years of age patients at the current study. According to Yalçın et al. Department of Oral and Maxillofacial Surgery was the department requested the most CBCTs in the pediatric patient group.

CONCLUSIONS

The results of the study showed that most of the CBCT images were requested for assesment of intraosseous lesions, the most CBCT requesting department was Department of Oral and Maxillofacial Radiology and the most requested area was maxillofacial region. Increasing the awareness of the CBCT, evaluating the request reasons of CBCT by physicians and determining the usage areas of CBCT can be beneficial in terms of improving the technique.

Ethics Committee Approval:

This research complies with all the relevant national regulations, institutional policies and is in accordance with the tenets of the Helsinki Declaration, and has been approved by the Clinical Research Ethics Committee of the Faculty of Medicine, Akdeniz University (approval number: 2021/ 370).

Informed Consent:

Informed consent was not obtained because the study was conducted retrospectively.

Author Contributions:

Concept – H.T.A Design - H.T.A; Supervision - H.T.A; Resources - H.T.A; Materials - H.T.A; Data Collection and/or Processing - H.T.A; Analysis and/ or Interpretation - H.T.A; Literature Search - H.T.A; Writing Manuscript - H.T.A; Critical Review - H.T.A.

Conflict of Interest:

The authors have no conflict of interest to declare.

Financial Disclosure:

The authors declared that this study has received no financial support.

- Vandenberghe B, Jacobs R, Yang J. Diagnostic validity (or acuity) of 2D CCD versus 3D CBCT-images for assessing periodontal breakdown. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;104(3):395-401.
- Scarfe WC, Farman AG. What is cone-beam CT and how does it work? *Dent Clin North Am* 2008;52(4):707-30.
- Arai Y, Tammisalo E, Iwai K, Hashimoto K, Shinoda K. Development of a compact computed tomographic apparatus for dental use. *Dentomaxillofac Radiol* 1999;28(4):245-8.
- Mozzo P, Procacci C, Tacconi A, Martini PT, Andreis IA. A new volumetric CT machine for dental imaging based on the cone-beam technique: preliminary results. *Eur Radiol* 1998;8(9):1558-64.
- Amuk M, Yılmaz S. Bir diş hekimliği fakültesinde konik ışınli bilgisayarlı tomografi tetkiki istenmesinin sebepleri. *Atatürk Üniv Diş Hek Fak Derg* 2019; 29(4):543-9.
- Lofthag-Hansen S, Huuonen S, Grondahl K, Grondahl HG. Limited cone-beam CT and intraoral radiography for the diagnosis of periapical pathology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;103(1):114-9.
- Carter JB, Stone JD, Clark RS, Mercer JE. Applications of Cone-Beam Computed Tomography in Oral and Maxillofacial Surgery: An Overview of Published Indications and Clinical Usage in United States Academic Centers and Oral and Maxillofacial Surgery Practices. *J Oral Maxillofac Surg* 2016;74(4):668-79.
- Arsan B, Büyük C, Erdem TL. Konik Işınli Bilgisayarlı Tomografi Raporlama ve Beklentiler. Kamburoğlu K, editör. *Dentomaksillofasiyal Konik Işınli Bilgisayarlı Tomografi: Temel Prensipler, Teknikler ve Klinik Uygulamalar*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2019; 158-61.
- Horner K. Cone-beam computed tomography: time for an evidence-based approach. *Prim Dent J* 2013;2(1):22-31.
- Tyndall DA, Price JB, Tetradis S, Ganz SD, Hildebolt C, Scarfe WC, et al. Position statement of the American Academy of Oral and Maxillofacial Radiology on selection criteria for the use of radiology in dental implantology with emphasis on cone beam computed tomography. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2012;113(6):817-26.
- Hatcher DC, Dial C, Mayorga C. Cone beam CT for pre-surgical assessment of implant sites. *J Calif Dent Assoc* 2003;31(11):825-33.
- Akarşlan Z, Peker İ. Bir diş hekimliği fakültesindeki konik ışınli bilgisayarlı tomografi incelemesi istenme nedenleri. *Acta Odontol Turc* 2015;32(1):1-6.
- Menziletoğlu D, Işık BK, Güler AY. Ağız, diş ve çene cerrahisinde konik ışınli bilgisayarlı tomografi istek nedenleri. *7tepe Klinik Derg* 2019;15(1):64-9.
- Yalçın ED, Artaş A. Konik ışınli bilgisayarlı tomografi istek nedenlerinin incelenmesi. *Selcuk Dental Journal* 2019;6(3):309-14.
- Ertaş ET, Kalabalık F. Bir türk örneklem grubunda dental volümetrik tomografi endikasyonları. *Atatürk Üniv Diş Hek Fak Derg* 2014;24(2):232-40.
- Treister NS, Friedland B, Woo SB. Use of cone-beam computerized tomography for evaluation of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010;109(5):753-64.
- Rodriguez G, Abella F, Duran-Sindreu F, Patel S, Roig M. Influence of Cone-beam Computed Tomography in Clinical Decision Making among Specialists. *J Endod* 2017;43(2):194-9.
- Mah JK, Huang JC, Choo H. Practical applications of cone-beam computed tomography in orthodontics. *J Am Dent Assoc* 2010;141 Suppl 3:7S-13S.
- Kaeppler G, Cornelius CP, Ehrenfeld M, Mast G. Diagnostic efficacy of cone-beam computed tomography for mandibular fractures. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2013;116(1):98-104.
- Krishnamoorthy B, Mamatha N, Kumar VA. TMJ imaging by CBCT: Current scenario. *Ann Maxillofac Surg*. 2013;3(1):80-3.
- Kaeppler G. Applications of cone beam computed tomography in dental and oral medicine. *Int J Comput Dent* 2010;13(3):203-19.
- Hodges RJ, Atchison KA, White SC. Impact of cone-beam computed tomography on orthodontic diagnosis and treatment planning. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2013;143(5):665-74.
- Patel S, Dawood A, Ford TP, Whaites E. The potential applications of cone beam computed tomography in the management of endodontic problems. *Int Endod J* 2007;40(10):818-30.

DERLEME

Review

Yazışma Adresi
Correspondence Address

Hatice BALCI
KTO Karatay Üniversitesi,
Sağlık Hizmetleri
Meslek Yüksekokulu,
Tıbbi Hizmetler ve
Teknikler Bölümü,
Konya, Türkiye

htc.blc.87@gmail.com

Geliş Tarihi : Nisan 14, 2021
Received

Kabul Tarihi : Tem 01, 2021
Accepted

E Yayın Tarihi : Eylül 01, 2022
Online published

Bu makalede yapılacak atıf
Cite this article as

Balci H, Balci Şener Ş.
Meme Kanseri Cerrahisi Geçiren
Kadınlarda Psikolojik Dayanıklılık

Akd Tıp D 2022; 8(3): 347 - 353

Hatice BALCI
KTO Karatay Üniversitesi,
Sağlık Hizmetleri
Meslek Yüksekokulu,
Tıbbi Hizmetler ve
Teknikler Bölümü,
Konya, Türkiye

ORCID ID: 0000-0002-3617-3670

Şule BALCI ŞENER
T.C Sağlık Bakanlığı,
Ankara Altındağ Gültepe
Aile Sağlığı Merkezi,
Ankara, Türkiye

ORCID ID: 0000-0002-9535-4412

Sunulduğu Kongre:

Bu makalenin özeti 18 Aralık 2020 tarihinde 2. Uluslararası 3. Ulusal Onkoloji Hemşireliği Kongresi'nde poster bildiri olarak sunulmuştur.

Meme Kanseri Cerrahisi Geçiren Kadınlarda Psikolojik Dayanıklılık

Resilience in Women who Underwent Breast Cancer Surgery

ÖZ

Amaç:

Zorluklarla karşılaşan insan bu duruma karşı sabreder, uyum gösterir ancak kanser tanısı aldığında çok farklı tepkiler gösterebilir. Bu durumla başa çıkmak için farklı mekanizmalar geliştirebilir. Meme kanserinin erken evresinde uyumsuzluk ve depresyon gibi sorunlar görülebilir. Bu gibi sorunlarla başetmede psikolojik dayanıklılığın önemi ortaya çıkmaktadır. Latince "resiliens" kökünden türetilen Psikolojik Dayanıklılık teriminin; "yılmazlık, dayanıklılık, sağlamlık, dirençlilik, çabuk iyileşme gücü, zorlukların üstesinden gelebilme gücü, esneklik gibi anlamları da vardır. Sık karşılaştığımız meme kanserinde hastalar çok karmaşık tedavi süreçlerinden geçerken bu hastalık ile ya da hastalığın getirdiği sorunlarla başedebilmek için psikolojik olarak dayanıklı olmaları gerekmektedir. Meme kanserinin zorlu tedavi süreci sonucunda hayatta kalan bireyler birçok engelle karşılaşmakta ve bir mücadele süreci yaşamaktadırlar. Psikolojik dayanıklılığı artırmak için risk faktörlerinin azaltılması ve yok edilmesi koruyucu ve destekleyici faktörler ile mümkündür. Meme kanseri tedavi ve bakım sürecinde bireysel ve sosyal destek mekanizmaları gibi birçok faktör psikolojik dayanıklılığı etkilemektedir. İç destek mekanizmaları (bireyin kişisel özellikleri, bilişsel değerlendirme vb.) ve dış destek mekanizmaları (sağlık çalışanları, aile ve sosyal çevre vb.) ile meme kanserinde hastaların psikolojik dayanıklılığı artırılabilir. Meme kanseri cerrahi tedavi sonrasında hastalar bu mekanizmalar ile desteklenmelidir.

Anahtar Kelimeler:

Psikolojik Dayanıklılık, Meme Kanseri, Cerrahi

ABSTRACT

People who encounter difficulties are patient and adapt to this situation, but when they are diagnosed with cancer, they may show very different reactions. They may develop different mechanisms to deal with this situation. Problems such as incompatibility and depression can be seen in the early stage of breast cancer. The importance of psychological resilience emerges in coping with such problems. The term Psychological Resilience, derived from the Latin "resiliens" root; also has meanings such as resilience, endurance, strength, quick recovery power, ability to overcome difficulties, flexibility. In breast cancer, which we encounter frequently, patients need to be psychologically resilient in order to cope with this disease or the problems caused by the disease, while going through very complex treatment processes. As a result of the difficult treatment process of breast cancer, individuals who survive face many obstacles and experience a struggle. To increase psychological resilience, reducing and eliminating risk factors

DOI: 10.53394 / akd.1059556

is possible with protective and supportive factors. Many factors such as individual and social support mechanisms affect psychological resilience in the treatment and care process of breast cancer. The psychological resilience of patients with breast cancer can be increased with internal support mechanisms (personal characteristics of the individual, cognitive evaluation, etc.) and external support mechanisms (health workers, family and social environment, etc.). After breast cancer surgical treatment, patients should be supported with these mechanisms.

Key Words:

Resilience, Breast Cancer, Surgery

GİRİŞ

İnsan doğası gereği hayal gücü, mantığı, duygusallığı, inceliği ve kabalığı ile çevresini sürekli değiştiren ve çevresinden etkilenen farklı bir yaratıktır. Bu durum sonucunda insanlar tehlikeden kaçma ve korunma güdüsüyle evrimleşmiş bir savunma örneği olan endişe hali ve anksiyete durumunu yaygın olarak yaşamaktadır (1). Kanser, ateroskleroz, depresyon, AIDS ve zatürre gibi farklı sağlık problemlerine karşı insan vücudunun geliştirdiği farklı savunma mekanizmaları vardır (1). Proaktif kanser tedavisi aşamasından geçtikten sonra, meme kanserinden kurtulanlar deneyimlemek zorunda oldukları fiziksel, zihinsel ve sosyal değişikliklere uyum sağlamaya çalışırken, önceki odak noktalarından uzaklaşarak kanser tedavisine yönelmeye başlarlar (2). Meme kanserinden kurtulanlar, saç dökülmesi, kilo alımı, mastektomi, ellerde veya ayaklarda parestezi ve yorgunluk gibi tedavi boyunca ortaya çıkan çeşitli fiziksel değişiklikler nedeniyle bazen günlük yaşamlarında kısıtlamalar yaşarlar. Mastektomi, meme kanserinden kurtulanların kadınlıklarını kaybetme düşüncesine neden olabilecek en önemli faktörlerden biridir. Çoğu meme kanseri hastası, mastektominin neden olduğu depresyon ve psikolojik anksiyete gibi zihinsel rahatsızlıklar hissettiğini bildirmiştir (3). Ayrıca, bazı meme kanseri hastaları, tedavi sırasında ortaya çıkan bilişsel bozukluk nedeniyle sosyal aktivitelere katılmada zorluk yaşadıklarını ifade etmektedir (4). Hastalığın zorlu tedavi ve bakım süreci sonrası sağ kalan bireyler, yaşadıkları bu süreci kabullenip günlük yaşamlarını devam ettirmeye çalışırken birçok engelle karşılaşmaktadır. Bu aşamada bir mücadele sürecine girmektedirler. Literatürde bireyin karşılaştığı zorlu süreçlerde başa çıkma mekanizmalarıyla normal sürece dönmeye çalışırken gösterdikleri dayanıklılık durumunu ortaya koymak için kullanılan ve aynı anlamı karşılayan ifadeler yer almaktadır. Bu ifadelerden bazıları; “yılmazlık”, “psikolojik sağlamlık”, “psikolojik dayanıklılık”, “kendini toparlama gücü”, olarak karşımıza çıkmaktadır ve hepsi de “resilience” terimine karşılık gelmektedir (5-9). Sonuç olarak, modern toplumlarda meme kanserinden kurtulanların sayısının sürekli olarak arttığı göz önüne alındığında, sağlık uzmanlarının meme kanserinden sağ kalanların yaşadığı değişikliklere dikkat etmeli, hastalık sürecinde mücadelelerine aktif destek sağlamanın yollarını bulmaya çalışmalıdır. Özellikle sağlık uzmanları, meme kanseri hasta-

larının değişen durumlarına olumlu bir şekilde adapte olabilmeleri için iç güçlerini (dayanıklılıklarını) geliştirmelerine yardımcı olmalıdır (10). Bu derleme Türkçe literatürde farklı tanımlamalarla karşılık bulan “resilience” kavramının tanımlanması, özellikle bu kavramla ilintili olarak meme kanseri hastalarının yaşadığı güçlükleri, hastaların güçlendirilmesine ve psikolojik dayanıklılıklarını artırmaya yönelik yapılabilecekleri ortaya koymak amacıyla yazılmıştır.

PSİKOLOJİK DAYANIKLILIK NEDİR?

Latince “resiliens” (yılmaz/sağlam) kökünden türetilmiş olan “yılmazlık, dayanıklılık, sağlamlık, direnç (resilience)” bir maddenin esnekliği ve ilk haline kolaylıkla dönebilmesidir (11). Dirençlilik, dayanıklılık, yılmazlık, çabuk iyileşme gücü, zorlukların üstesinden gelebilme gücü, psikolojik sağlamlık, esneklik, elastikiyet gibi anlamları olan bu kavram Amerikan Heritage Sözlüğü’nde (1982) (12) “değişim, hastalık ve kötü kaderden hızlıca kurtulma, iyileşme”, Webster Yeni Yirminci Yüzyıl İngilizce Sözlüğü’ne (1958) (13) göre de “sıkıştırıldıktan sonra eski haline gelmek/dönmek ve güç, enerji, cesaret kazanmak” anlamlarına gelmektedir. Sunaga ve Futawatari’ye göre (2018) meme kanserinden kurtulanların dayanıklılığı, stres etkenine maruz kalsa bile psikolojik olarak bir sağlık durumunu sürdürme yeteneği, geçici bir sorun olduğunda bunun üstesinden gelebilme, sağlığını geri kazanma becerisidir (10). Masten ve diğerleri (1990) (14) “yılmazlık” olarak nitelendirdikleri bu kavramın literatürde üç temel yılmazlık olgusunun tanımlanmasında kullanıldığını belirtmişlerdir:

Birinci; “yüksek risk altındayken bile, olumsuzluklara rağmen zorlukların üstesinden gelerek beklenenden daha iyi gelişim gösteren bireylerin ayakta kalmalarını sağlayan özellik veya kişisel bir yeteneğe sahip oldukları inancı”nı tanımlamak için kullanılmaktadır. Olumsuz ve zorlu yaşam koşullarında yetişmiş olmasına rağmen ünlü ya da başarılı olmuş kişilerin yaşam öyküleri bu durumun örneği olabilir. İkinci; Stresli yaşam koşullarında bireyin duruma hızlı adapte olabilme yeteneğini tanımlar. Boşanma, ailede çatışma gibi temel bir stres faktörünü ya da birden fazla ve farklı stres faktörlerini de odak noktası olarak alır. Farklı stres kaynaklarının; çocukların davranışları üzerindeki olumsuz etkilerini ve incinebilirliklerini (vulnerability) arttıran faktörlerle birlikte olumsuz etkileri azaltan koruyucu faktörleri (protective factors) de inceler. Üçüncü; ise travmayı (anne - baba ya da kardeşin ölümü gibi) atlattır. Bu gruptaki araştırmalar, travmanın olası etkilerinden kurtulmada önemli etkisi olan bireysel özellikler ve farklılıkları irdeleyen çalışmalardır. Stres kaynakları aşırı şekilde arttığında; yılmazlık, yerini travmatik yaşantıya bırakır. Kişilerin bu streslerden az ya da çok etkilenmesi normaldir. Yıpratıcı yaşam deneyimleri kişilerin yaşam kalitesini de azaltabilmektedir. Önemli olan bu stres ile baş etme mekanizmalarını çalıştırmak için güce ve belirli yeteneklere sahip olmaktır. Stres oluşturacak durumları ya da travmatik durumları önleyici tedbirlerin alınması gerekir (15).

MEME KANSERİ CERRAHİSİ VE ETKİLERİ

Dünyada ve ülkemizde sık görülen meme kanserinin farklı tedavi türleri bulunmaktadır. Bu tedavi türleri hastanın durumuna göre ve hastalığın evresine göre değişmektedir. Radyoterapi, kemoterapi, kök hücre tedavisi, hormonal tedaviler, cerrahi tedaviler, biyolojik tedaviler, immünoterapi, kanser aşılıları (hücre bazlı tedaviler), kanser büyüme inhibitörleri, gen terapi, fotodinamik tedavi, radyofrekans ablasyon tedavisi, hiperbarik oksijen tedavisi olmak üzere çok çeşitli tedavi seçenekleri bulunmaktadır (16-18). Diğer tedavilere eşlik eden cerrahi tedavi sürecinin hastaların hem fiziksel hem psikolojik olarak en çok etkilendiği tedavi türü olduğu söylenebilir. Ameliyat sonrası meme kanseri hastalarında zihinsel yorgunluk, anksiyete, depresyon, uyum bozukluğu, yaşam kalitesinde azalma, anksiyete, öfke, gelecek hakkında belirsizlik, umutsuzluk, intihar düşünceleri, sosyal izolasyon, benlik saygısının azalması, beden imajının bozulması, dişilik özelliklerini kaybetme korkusu ve cinsel işlev bozukluğu gibi duygulanımlar sıklıkla görülmektedir (19,20). Ameliyat sonrası güçsüzlük ve üst ekstremiteler fonksiyon kısıtlılığına bağlı fiziksel hareketsizlik sonucunda; kas gücünde ve kardiyorespiratuvar dayanıklılıkta azalma görülebilir (21,22). Cerrahi işlem sonrası kemoterapi tedavisi devam eden kadınlarda yorgunluk, uykusuzluk, ağrı, mukozit, tat ve koku almada değişim, iştah kaybı, kilo değişiklikleri, bulantı-kusma, diyare, konstipasyon, nötrope-ni, enfeksiyon, trombositopeni, kanama, alopesi, lenfödem, cilt değişiklikleri, el-ayak sendromu ve tırnak değişiklikleri, psikolojik değişiklikler, kemik iliğinin depresyonu, cinsellik ve üreme sorunları gibi semptomlar görülmektedir (23-25). Cerrahi işlem sonrası yaşadıkları bu değişiklikler meme kanseri hastalarının yaşam kalitesini de ciddi şekilde etkilemektedir (21,22). Yaşam kalitesi etkilenen bu hastalar bir süre sonra psikolojik olarak da yıpranmakta ve hastalıkla başa çıkma zorlaşmaktadır. Hastaların kişilik özellikleri de hastalıkla başa çıkma konusunda etkili bir faktördür. Aynı durumla karşılaşan iki hastanın baş etme süreci farklı olabilir. Örneğin; iyimser insanlar, başkalarıyla konuşmak, yeni hobiler bulmak gibi olumlu başa çıkma yöntemleri kullanarak zorlukların üstesinden gelme eğilimindedir (26). Bu nedenle iyimserliğin, daha iyi dayanıklılık oluşturduğu gösterilmiştir (27). Minnettarlık, bir bireyin hayatında algıladığı yarar veya destekler için takdirle karşılık verme özelliğidir. Hastalığın olumsuz etkisini azaltabilir (28).

MEME KANSERİ CERRAHİ SONRASI SAĞKALANLARDA PSİKOLOJİK DAYANIKLILIK

Dünya genelinde 17 milyon vakaya ulaşan kanser önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Ayrıca dünyada erkeklerde insidans olarak ilk sırada yer alan akciğer kanserinde her yıl bir milyon üzeri vaka, kadınlarda ilk sırada yer alan meme kanserinde ise her yıl iki milyon üzeri vaka olduğu belirtilmektedir (29). Halk Sağlığı Kurumu tarafından yayınlanan Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2018 verilerine göre Türkiye’de de kadınlarda en sık görülen kanser türünün meme kanseri olduğu ve her yıl yeni tanı konulan 4 kadın

kanserinden birinin meme kanseri olduğu belirtilmiştir (30). Her yıl 9,6 milyon insanın kanser nedeni ile öldüğü tahmin edilmektedir (31). Meme kanserinde sağ kalım oranının erken tanı, tarama programları ve yeni geliştirilen sistematik tedaviler sayesinde yüksek olduğu belirtilmektedir (32). Meme kanseri yüksek sağ kalım oranına sahip olmasına rağmen, diğer kanserler arasında hastanın iyiliğinden yoksun kaldığı sürenin en uzun olduğu kanserdir. Bu eğilim, meme kanseri olanların yaşamlarını, yıllarca süren karmaşık problemler ve prosedürler nedeniyle kesintiye uğrattıkları gerçeğini yansıttırıyor (33). Kanser hastaları genellikle inkar, öfke, uyum, depresyon ve kabullenme olmak üzere beş psikolojik uyum dönemi yaşar (34). Ancak insanlar tipik olarak zorluklarla karşılaştıklarında uyum göstermelerine ve zor koşullarda direnmelerine rağmen, bir kanser teşhisi ile karşılaştıklarında tepkileri ve başa çıkma mekanizmaları farklılık gösterebilir (35). Dirençli kişi, başarısızlık ve aksaklıklar yaşayan, ancak daha sonra geri dönen ve bu deneyimi büyüme için kullanan kişidir (10). Meme kanserinden kurtulanların dayanıklılığı, onlara daha olumlu bir yaşam sürmek için önemli bir ivme sağlar ve yaşam kalitelerini etkiler (36). Kişinin bir duruma olumlu tepki verebilmesi, strese ve sıkıntıya uyum sağlaması olarak tanımlanan psikolojik dayanıklılık; meme kanserli bir kadının böyle travmatik bir olayla baş etmesini sağlar (37, 38). Meme kanserinin tedavi edilebilir bir hastalık olması ve birçok tedavi seçeneği olması inancıyla hareket eden kadınlar olumlu baş etme stratejileri geliştirmektedirler (39). Meme kanseri tanısı almasıyla birlikte hastalık sürecini kabullenmeye çalışan kadınlarda psikolojik dayanıklılık süreci de başlamaktadır. Tanı almayla birlikte başlayan bu süreç sadece cerrahi tedavi aşamasında değil kemoterapi, radyoterapi gibi çeşitli tedavi aşamalarında ve hatta yaşam boyu da devam edebilmektedir. Özellikle yaşama tutunmak isteyen kadınların memesini hatta sağlam memesini bile feda etmek durumunda kalmaları psikolojik sağlamlığı etkilemektedir. Bu süreçle ilgili de yapılan bir çalışma psikolojik sağlamlığı düşük kadınlarda beden imajı algısının olumsuz etkilendiği ve tedavi yan etkilerinden şikayetlerin arttığı sonucuna ulaşıldığını belirtmiştir (40). Bu nedenle psikolojik sağlamlığın artırılmasıyla hastalık ve tedavi sürecinin daha iyi yönetileceği söylenebilir. Meme kanseri ameliyatı sonrası kadınlar, sosyal destek arama sürecinde toplumun desteğiyle psikolojik dayanıklılığı ve yaşam doyumunu geliştirmektedir (41). Meme kanserinin tedavi süreci, kanserin evresi, ameliyattan sonra fiziksel egzersiz yapma durumu, bireysel destek mekanizmaları ve sosyal destek mekanizmaları; hastaların rehabilitasyonunu, bireye yönelik hemşirelik girişimlerini ve yaşam kalitesini artıran psikolojik dayanıklılığı etkilemektedir (34). Meme kanseri hakkında gerekli bilgileri aldıktan sonra hastalar kendilerinden emin olurlar (42). Bu nedenle hastaların eğitim ve danışmanlık hizmetleri ile hastalık, tedavi vb. konularda bilgilendirilmesi ve psikolojik olarak rahatlatılması gerekir. Meme kanserli kadınların psikolojik dayanıklılıkları ile ilgili yapılan çalışmalarda; hastalara uygulanan kahkaha terapisinin yaşam kalitesini ve psikolojik dayanıklılığı artırdığı, umudu teşvik etmenin hastaların psikolojik dayanıklılığını

artırabileceği ve hemşirelerin müdahalelerinin daha etkili olması için umudu teşvik etmeye odaklanmaları gerektiği, duygu odaklı başa çıkmayı kullananların; teşhis ve ameliyatlarını stresle karşıladıkları, problem odaklı başa çıkmayı kullananların; daha fazla dayanıklılığı ve eş desteği olduğu belirtilmiştir (43-45).

Maruz kalınan risklerin etkisinin azaltılması ve ortadan kaldırılması için koruyucu ve destekleyici faktörlerin bulunması psikolojik dayanıklılığın gelişimi açısından önem arz etmektedir (46). Meme kanserli hastaların; öz yeterlilik, aile desteği, sosyal destek, fiziksel egzersiz gibi destek mekanizmaları bulunmaktadır (34,47). Meme kanseri sonrası sağ kalan bireylerin psikolojik dayanıklılığı; iç destek mekanizmaları (bireyin kişisel özellikleri, bilişsel değerlendirme vb.) ve dış destek mekanizmaları (sağlık çalışanları, aile ve sosyal çevre vb.) arasındaki etkileşimle desteklenebilir. Bu nedenle bu süreçte bireysel ve sosyal ileriye dönük faktörlerle hastaların psikolojik yükünü hafifletmeye ve günlük yaşamdaki rollerine yeniden dönmelerini sağlamak gerekir. Özellikle son yıllarda eğitim ve danışmanlık hizmetleri ile hastaların gereksinimleri tespit edilerek, meme kanserinin cerrahi sonrası devam eden tedavi sürecinde yaşanan sorunlara karşı hastaları destekleyici yönde girişimler uygulanmaktadır. Örneğin; ameliyat sonrası fiziksel egzersiz, kahkaha terapileri, eş destek terapileri, akran rehberliği ve eğitimleri, web tabanlı uygulamalı girişimler, mobil uygulamalı eğitimler uygulanmaktadır (38,43,45,48-52). Hastaların karşılanmayan ihtiyaçları doğrultusunda müdahalelerde bulunarak onların psikolojik dayanıklılıklarına katkı sağlanmalıdır.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Kanser türleri arasında sık karşılaşılan meme kanserinde hastalar karmaşık tedavi ve bakım süreçlerinden geçmek zorunda olduklarından bu hastalık ve hastalığın devamında karşılaşılan sorunlarla baş edebilmede psikolojik dayanıklılık önem arz etmektedir. Meme kanserinin tedavi süreci, kanserin evresi, ameliyattan sonra fiziksel egzersiz yapma durumu, bireysel destek mekanizmaları ve sosyal destek mekanizmaları; hastaların rehabilitasyonu, bireye yönelik hemşirelik girişimlerini ve yaşam kalitesini artıran psikolojik dayanıklılığı etkilemektedir. Hastaların tedavi ve bakım sürecinde karşılaştıkları zorluklar ile dış destek mekanizmalarından olan fiziksel egzersiz, eğitim ve danışmanlık gibi hemşirelik girişimleri ile desteklenmeleri gerekmektedir. Hemşireler, hastaları arasındaki kültürel ve dini farklılıkları anlamalı, onların fizyolojik ve psikolojik ihtiyaçlarını zamanında öğrenmelidir. Bütüncül aile yaklaşımının üzerinde durarak, aile yaşamındaki adaptasyon süreci ve meme kanseri ile başa çıkma yollarını araştırmalıdır. Klinik hemşirelerinin hastaları değerlendirmesine ve meme kanserine daha iyi uyum sağlamasına yardımcı olabilecek kapsamlı bir değerlendirme sistemi geliştirmek için bu alanda çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Çıkar Çatışması:

Yazarların beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek:

Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

1. Menevşe A. Hastalıklara Karşı Tutumların Evrimi. Klinik Psikiyatri. 1999; 2:117-23.
2. DeSantis CE, Ma J, Goding Sauer A, Newman LA, Jemal A. Breast cancer statistics, 2017, racial disparity in mortality by state. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2017;67(6):439-48.
3. Oberuggenberger A, Meraner V, Sztankay M, Hilbert A, Hubalek M, Holzner B, Gamper E, Kemmler G, Baumgartner T, Lackinger I, Sperner-Unterweger B, Mangweth-Matzek B. Health behavior and quality of life outcome in breast cancer survivors: Prevalence rates and predictors. Clinical Breast Cancer. 2018;18(1):38-44.
4. Panjari M, Bell RJ, Davis SR. Sexual function after breast cancer. The Journal of Sexual Medicine. 2011;8(1):294-302.
5. Savi-Çakar F, Karataş Z, Çakır, MA. Yetişkin Yılmazlık Ölçeği: Türk kültürüne uyarlanması. Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi. 2014;32:22-39.
6. Kurtoğlu G, Doğan S. Duygusal Yılmazlık Ölçeği'nin Türkçeye uyarlanması: Güvenirlik ve geçerlik çalışması. FSM İlmî Araştırmalar İnsan ve Toplum Bilimleri Dergisi. 2016;8:223-39.
7. Gez A. Suriyeli çocuk ve ergenlerde algılanan sosyal destek ve psikolojik sağlamlık arasındaki ilişki (Mersin): Çağ Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü. 2018. [cited 2018 Jan] Available from: <https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/-tezSorguSonucYeni.jsp>
8. Güngörmüş K, Okanlı A, Kocabeyoğlu T. Hemşirelik öğrencilerinin psikolojik dayanıklılıkları ve etkileyen faktörler. Psikiyatri Hemşireliği Dergisi. 2015;6(1):9-14.
9. Terzi Ş. Üniversite Öğrencilerinde Kendini Toparlama Gücünün İçsel Koruyucu Faktörlerle İlişkisi. Hacettepe Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi. 2008;35:297-306.
10. Sunaga M, Futawatari T. Development and validation of the breast cancer survivors resilience scale. 北関東医学, 2018;68(1):7-18.
11. Greene R. Human behavior theory: A resilience orientation. In: Greene R. Editör. Resiliency: An integrated approach to practice, policy, and research. Washington, (DC): NASW Press. Ltd;2002. p.1-28.
12. American heritage dictionary, The second college edition (1982). Boston: Houghton Mifflin Co.
13. Webster Yeni Yirminci Yüzyıl İngilizce Sözlüğü (1958). New York: Webster Publishing Co.
14. Masten AS, Morison P, Pellegrini D, Teliegen A. Competence under stress: risk and protective factors. In:J. Rolf AS, Masten D, Cicchetti KH, Nuechterlein S. Weintraub editors. Risk and protective factors in the development of psychopathology New York: Cambridge University Press. Ltd;1990. p.236-56.
15. Masten A. Resilience in individual development: Successful adaptation despite risk and adversity. In:Wang, M, Gordon E. editors. Educational resilience in inner-city America. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum. 1994. p.158-166.
16. Baykara O. Kanser Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi. 2016;5(3):154-65.
17. Karayurt Ö, Erol Ursavaş F, Çömez S. Endokrin Cerrahisi: Meme Cerrahisinde Bakım. Eti Aslan F. editör. Cerrahi Bakım: Vaka Analizleri ile Birlikte. Akademisyen Kitabevi, Ankara. Ltd;2016. s.583-628.
18. American Cancer Society. Breast Cancer Facts&Figures 2017-2018. [cited 2020 Jul 20]. Available from: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-andstatistics/breast-cancer-facts-and-figures/breast-cancer-facts-and-figures-2017-2018.pdf>
19. Gokal K, Wallis D, Ahmed S, Boiangiu I, Kancherla K, Munir F. Effects of a selfmanaged home-based walking intervention on psychosocial health outcomes for breast cancer patients receiving chemotherapy: a randomised controlled trial. Support Care Cancer. 2016;24:1139-66.
20. Nakamura Y, Kitamura Y, Sumiyoshi Y, Naito N, Kan S, Ushio S, Miyazaki I, Asanuma M, Sendo T. Involvement of 5-HT2A receptor hyperfunction in the anxiety-like behavior induced by doxorubicin and cyclophosphamide combination treatment in rats. J Pharmacol Sci. 2018;138(3):192-7.
21. Leach HJ, Danyluk JM, Nishimura KC, Culos-Reed SN. Evaluation of a community-based exercise program for breast Cancer patients undergoing treatment. Cancer Nurs. 2015;38:417-25.

22. Dieli-Conwright CM, Courneya KS, Demark-Wahnefried W, Sami N, Lee K, Sweeney FC, Stewart C, Buchanan TA, Spicer D, Tripathy D, Bernstein L, Mortimer JE. Aerobic and resistance exercise improves physical fitness, bone health, and quality of life in overweight and obese breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *Breast Cancer Res.* 2018;20:124.
23. Kameo SY, Sawada NO. Quality of life and adverse reactions caused by chemotherapy in breast cancer: an integrative review. *IOSR Journal Of Pharmacy.* 2016;6(4):51-61.
24. Sullivan CW, Leutwyler H, Dunn LB, Cooper BA, Paul SM, Levine JD, Hammer M, Conley YP, Miaskowski CA. Stability of symptom clusters in patients with breast cancer receiving chemotherapy. *Journal of Pain and Symptom Management* 2018;55(1):39-55.
25. Göktaş S. Meme Cerrahisinde Bakım. Karadağ M, Bulut H. editörler. *Cerrahi Hemşireliği 2 Kavram Haritası ve Akış Şemalı, Vize Yayıncılık, Ltd; 2019. s.1225.*
26. Liu Z, Zhang L, Shi S. Objectively assessed exercise behavior in Chinese patients with earlystage cancer: A predictor of perceived benefits, communication with doctors, medical coping modes, depression and quality of life. *PLoS One*, 2017;12(1):1-9
27. Stewart DE, Yuen TA. A systematic review of resilience in the physically ill. *Psychosomatics.* 2011;52 (3):199–209.
28. Fagley NS. Appreciation uniquely predicts life satisfaction above demographics, the Big 5 personality factors, and gratitude. *Personality and Individual Differences.* 2012;53:59–63.
29. World Cancer Research Fund International. *Breast Cancer* [Internet]. World Cancer Research Fund International; 2018 [cited 2020 Jul 31]. Available from: <https://www.wcrf.org/dietandcancer/breast-cancer>
30. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. 2018 [cited 2020 May 31]. Available from: <https://www.saglik.gov.tr/TR,62400/saglik-istatistikleri-yilligi-2018yayinlanmistir.html>
31. World Health Organization. 2018 [cited 2020 May 31]. Available from: <https://www.who.int/cancer/en/>
32. Karanlık H, Özmen V, Asoğlu O, İğci A, Keçer M, Tuzlalı S, Müslümanoğlu M, Aslay I, Topuz E. Meme kanseri cerrahi tedavisinin uzun dönem sonuçları. *Meme Sağlığı Dergisi.* 2006;2(2):89-95.
33. Fitzmaurice C, Allen C, Barber R, Abate D, Abbasi N, Abbastabar H. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: A systematic analysis for the global burden of disease study. *JAMA Oncol* 2017;3:524-48.
34. Huang Y, Huang, Y, Bao M, Zheng S, Du T, Wu, K. Psychological resilience of women after breast cancer surgery: a cross-sectional study of associated influencing factors. *Psychology, Health & Medicine*, 2019;24(7): 866-78.
35. Kondo M. Cancer survivorship and care. *Japanese Journal of Cancer Care* 2016;21:671673 (in Japanese).
36. Hsu T, Ennis M, Hood N, Graham M, Goodwin PJ. Quality of life in long - term breast cancer survivors. *Journal of Clinical Oncology.* 2013;31(28):3540-8.
37. Hurria A, Soto - Perez - de - Celis E, Allred JB, Cohen HJ, Arsenyan A, Ballman K, LeRademacher J, Jatoi A, Filo J, Mandelblatt, J, Lafky JM, Kimmick G, Klepin HD, Freedman RA, Burstein H, Gralow J, Wolff AC, Magrinat G, Barginear M, Muss H. Functional decline and resilience in older women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Journal of the American Geriatrics Society.* 2019;67(5):920-7.
38. Zhou K, Li J, Li X. Effects of cyclic adjustment training delivered via a mobile device on psychological resilience, depression, and anxiety in Chinese post-surgical breast cancer patients. *Breast cancer research and treatment.* 2019;178(1):95-103.
39. Öcalan, S., & Özçetin, Y. S. Ü. Kanser Deneyiminde Ruminasyon, Tükenmişlik ve Psikolojik Sağlamlık. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches in Psychiatry.* 2020;12(3), 421-33.
40. Ristevska-Dimitrovska G, Filov I, Rajchanovska D, Stefanovski P, Dejanova B. Resilience and quality of life in breast cancer patients. *Open Access Maced J Med Sci.* 2015;3:727-31.

41. Taheri A, Ahadi H, Kashani FL, Kermani RA. Mental hardiness and social support in life satisfaction of breast cancer patients. *Procedia - Social and Behavioral Sciences*. 2014;159:406-9.
42. Zhang T, Li H, Liu A, Wang H, Mei Y, Dou, W. Factors promoting resilience among breast cancer patients: a qualitative study. *Contemporary nurse*. 2018;54(3):293-303.
43. Ei OH. Effects of laughter therapy on depression, quality of life, resilience and immune responses in breast cancer survivors. *Journal of Korean academy of nursing*. 2011;41(3):285-93.
44. Kim E, Kim S, Kim S, Lee Y. Resilience and related factors for patients with breast cancer. *Asian Oncology Nursing*. 2015;15(4):193-202.
45. Kang J, Suh EE. The influence of stress, spousal support, and resilience on the ways of coping among women with breast cancer. *Asian Oncology Nursing*. 2015;15(1):1-8.
46. Öz F, Bahadır Yılmaz E. Ruh sağlığının korunmasında önemli bir kavram: Psikolojik sağlık. *Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi*. 2009;16(3):82-9.
47. Yuan P. Influence of aerobic exercise combined with continuity of care on post-traumatic growth and psychological resilience of breast cancer patients. *Nursing Research of China*. 2017;31(21):2617-9.
48. Reeves MM, Terranova CO, Erickson JM, Job JR, Brookes DS, McCarthy N, Hickman IJ, Lawler SP, Fieldsoe BS, Healy GN, Winkler EAH, Janda M, Veerman JL, Ware RS, Prins JB, Vos T, Demark-Wahnefried W, Eakin EG. Living well after breast cancer randomized controlled trial protocol: evaluating a telephone-delivered weight loss intervention versus usual care in women following treatment for breast cancer. *BMC cancer*. 2016;16(1):830.
49. Ye ZJ, Liang MZ, Qiu HZ, Liu ML, Hu GY, Zhu YF, Zeng Z, Zhao JJ, Quan XM. Effect of a multidiscipline mentor-based program, Be Resilient to Breast Cancer (BRBC), on female breast cancer survivors in mainland China—A randomized, controlled, theoretically-derived intervention trial. *Breast cancer research and treatment*. 2016;158(3):509-22.
50. Zhu J, Ebert L, Liu X, Chan SWC. A mobile application of breast cancer e-support program versus routine care in the treatment of Chinese women with breast cancer undergoing chemotherapy: study protocol for a randomized controlled trial. *BMC cancer*. 2017;17(1):1-9.
51. Dong X, Yi X, Gao D, Gao Z, Huang S, Chao M, Chen W, Ding M. The effects of the combined exercise intervention based on internet and social media software (CEIBISMS) on quality of life, muscle strength and cardiorespiratory capacity in Chinese postoperative breast cancer patients: a randomized controlled trial. *Health and quality of life outcomes*. 2019;17(1):109.
52. Hou IC, Lan MF, Shen SH, Tsai PY, Chang KJ, Tai HC, Tsai AJ, Chang P, Wng TF, Sheu SJ, Dykes PC. The Development of a Mobile Health App for Breast Cancer SelfManagement Support in Taiwan: Design Thinking Approach. *JMIR mHealth and uHealth*. 2020;8(4):1-15.

Besin Bağımlılığı ve Obezite İlişkisi

Association Between Food Addiction and Obesity

ÖZ

Amaç:

Beslenme, bireylerin hayatta kalması için gerekli bir eylem olmakla birlikte, çeşitli duyu organlarımıza hitap eden keyif verici bir durumdur. Ancak duyularımıza hitap eden lezzetli besinlerin sürekli tüketimi bazı bireylerde bağımlılık benzeri durumlar oluşturabilmektedir. Besin bağımlılığı; bireyin düzenli olarak tükettiği bir veya daha fazla besine duyduğu spesifik bir adaptasyon olarak tanımlanan bir kavramdır. Çeşitli psikolojik, sosyal problemlerin dışında bazı hormonal dengesizlikler, beyin yapılarındaki anomaliler ve çeşitli ilaçların kullanımından kaynaklanan yan etkiler besin bağımlılığının patofizyolojisini oluşturabilmektedir. Besin bağımlılığı üzerine yapılan klinik çalışmalar artmakta, ancak henüz uluslararası otoriteler tarafından resmi olarak bağımlılık türü olarak tanımlanmaması nedeniyle belirli bir tedavi metodu bulunmamaktadır. Genel olarak obez bireylerde uygulanan tedavi metotlarına ek olarak obezitenin altında yatan patolojik durumlar tespit edilmekte ve buna uygun multidisipliner tedavi stratejileri geliştirilmektedir. En sık kullanılan tedavi stratejileri; tıbbi beslenme tedavileri, psikoterapiler, farmakolojik tedaviler ve nöromodülasyon tedavileridir. Bu derleme çalışmada; besin bağımlılığı ve obezite arasındaki ilişkinin güncel literatür eşliğinde incelenerek tartışılması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler:

Besin bağımlılığı, Beslenme, Dopamin, Obezite

ABSTRACT

Although nutrition is a necessary action for the survival of individuals, it is an enjoyable situation that appeals to our various senses. However, the constant consumption of delicious foods that appeal to our senses can create addiction-like situations in some individuals. Food addiction is a concept defined as a specific adaptation to one or more foods that an individual consumes regularly. Apart from various psychological and social problems, some hormonal imbalances, anomalies in brain structures and side effects caused by the use of various drugs can constitute the pathophysiology of food addiction. Clinical studies on food addiction are increasing, but there is no specific treatment method, as it is not yet officially defined as a type of addiction by international authorities. In addition to the treatment methods generally applied to obese individuals, the underlying pathological conditions of obesity are identified and appropriate multidisciplinary treatment strategies are developed. The most commonly used treatment strategies are; medical nutrition treatments, psychotherapies, pharmacological treatments and neuromodulation treatments. The aim of this compilation study is to examine and discuss the relationship between.

Key Words:

Food addiction, Nutrition, Dopamine, Obesity

GİRİŞ

Obezite prevalansının dünya çapında artarak bir pandemi haline gelmesi üzerine etiyojisi üzerine yapılan çalışmalara ilgi yoğunlaşmıştır (1, 2). Ancak obezitenin gelişiminde etkili pek çok fizyolojik, genetik, psikolojik faktörün bulunması tedavi stratejilerinin de oldukça farklı olması gerekliliğini ortaya koymaktadır. Obezite için mevcut tedavilerin başarısının sınırlı olduğu, özellikle başarılı bir şekilde ağırlık kaybetmiş bireylerde ağırlık korunumunun hayat boyu sürdürülemediği bildirilmektedir (3). Bu durumun nedeni olarak; tedavilerin büyük kısmının obezitenin altta yatan nedenlerinden biri olan düzensiz beslenme davranışlarını ele almaması olduğu düşünülmektedir (3). Besin bağımlılığı ise son dönemlerde obezitenin etiyojisinde etkili olduğu düşünülen, henüz uluslararası otoriteler tarafından tanı ve tedavi metotları belirlenmiş bir bağımlılık türü olmamakla birlikte üzerinde çalışmaların yoğunlaştığı bir kavramdır (4). Besin bağımlılığı kavramı ilk olarak 1956 yılında Randolp tarafından “bireyin duyarlı olduğu ve düzenli olarak tükettiği bir veya daha fazla besine karşı spesifik bir adaptasyon” olarak tanımlanmıştır (5). Özellikle rafine karbonhidrat ve yağ içeriği yüksek besinlerin aşırı tüketimi ile bağımlılık yapan maddelerin kullanımı arasındaki benzerlikler, bazı araştırmacıların obezitenin altta yatan nedeninin bir tür besin bağımlılığı olabileceğini öne sürmesine neden olmuştur (6-8). Bu derleme çalışmada, davranışsal bir bağımlılık olduğu düşünülen besin bağımlılığı ile obezite arasındaki ilişkinin güncel literatür bilgileri ışığında incelenmesi amaçlanmıştır.

Besin Bağımlılığı

Geleneksel bağımlılık araştırmaları; kokain, nikotin, morfin ve alkol vb. maddeler üzerinde odaklanmaktadır. Ancak son zamanlarda kumar, cinsellik, besin gibi uyandırıcı madde özelliği göstermeyen, ancak bağımlılık yaptığı öngörülen kavramlar üzerinde de araştırmalar yoğunlaşmaktadır (9, 10). Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı'nın beşinci revizyonunda (DSM-V) madde bağımlılığının semptom sayıları artırılmıştır. Dördüncü revizyon olan DSM-IV'de madde kullanımı bozukluğu kriterlerinin yeme davranışlarına uygulanabilirliğini tartışan çok sayıda çalışma olmakla birlikte, DSM-V ile eklenen kriterlerin yeme davranışına uygulanabileceği düşünülmektedir (11, 12). Özellikle, kullanılan maddeye duyulan aşırı özlem ifadesinin besinler için de kullanılabilmesi bildirilmektedir. Özlem deneyimlerinin altında yatan nöronal yapıların aktivasyon paternleri, besin de dahil olmak üzere farklı maddeler arasında büyük ölçüde örtüşmektedir (11, 12). Bunun yanında temel yükümlülüklerini yerine getirememesi, sosyal hayatta sorunlar gibi kriterlerinde besinler için uygulanabileceği ve besin bağımlılığının semptomlarını içerebileceğini bildiren çalışmalar da mevcuttur (11, 12). Ancak çalışmaların büyük kısmının nitel olması ve somut kanıtı dayanmaması besin bağımlılığının DSM-V'e göre davranışsal bağımlılık olarak

sınıflandırılmamasının nedenlerindedir. Bu kriterlerin yeme davranışlarına uygulanabileceği düşünülse de henüz yapılan çalışmaların yeterli olmadığı belirtilmektedir (11).

Besin Bağımlılığının Nörobiyolojisi

Ödül; fizyolojik veya psikolojik açığı azaltmak için davranışları teşvik eden hem iç hem de dış uyaranlara nöral bir yanıt olarak tanımlanmaktadır (13). Beslenme, özünde tatmin edicidir ve lezzetli besinlerin tadı ve tüketimi ödül sistemini harekete geçirmektedir (3).

Beslenme davranışına, hipotalamus, dorsolateral prefrontalkorteks, amigdala, striatum ve orta beyni içeren ve birbiri ile etkileşen nöral devreler ağı aracılık etmektedir (14). Bu sistemler birlikte, hem homeostatik (enerji depoları ve ilgili sinyaller tarafından yönetilen tüketim) hem de hedonik besin tüketimi (ödül sistemleri tarafından belirlenen tüketim) dahil olmak üzere beslenme davranışının tüm yönlerini düzenlemektedir. Çok sayıda kanıt, bağımlılık yapıcı maddelere ve besinlere karşı nörokimyasal yanıtta bir benzerlik olduğunu göstermektedir. Hem lezzetli besinlerin hem de çeşitli maddelerin, insan ve hayvan beyninde aynı mezolimbik dopamin ödül sistemini aktive ettiği düşünülmektedir (15, 16). Besin bağımlılığı için öngörülen nörobiyolojik mekanizmalarda temelde üç sistemin etkili olduğu görülmektedir. Birinci yol olan dopaminerjik yol, besin ve ilaç bağımlılığının temelini oluşturmaktadır. Besin veya ilacın alınmasını takiben nükleus akkumbens'de (NAc) artan dopamin miktarları beynin ödül sistemini aktive etmektedir (17). İkinci yol olan hormonal yol ise homeostatik sistemlerin düzenlenmesinden sorumlu leptin, ghrelin, insülin gibi oreksijenik ya da anoreksijenik etki gösteren doğrudan ya da dolaylı olarak dopaminerjik sistemi de etkileyen peptitler aracılığı ile gerçekleşmektedir (17). Ghrelin, dopaminerjik ödül yollarını uyandırırken, leptin ve insülin bu devreleri inhibe etmektedir (18). Beyin dopamin yollarındaki leptin ve insülin direnci ise, besin alımını daha güçlü bir ödül haline getirmekte ve lezzetli besin alımını teşvik etmektedir (17). Besin bağımlılığı için öngörülen nörobiyolojik mekanizmalardan üçüncü yol ise, opioid sistemler aracılığı ile gerçekleşmektedir. Opioid agonistlerinin; VTA ve NAc'ye uyarıcı ve inhibitör girdileri modüle ederek, mezolimbik dopamin iletimini dolaylı olarak aktive ederek besin tüketimini artırdığı ve besin bağımlılığına neden olduğu bildirilmektedir (19).

Besin Bağımlılığı Tanısı

Besin bağımlılığının DSM kılavuzları tarafından resmi olarak tanımlanmış bağımlılık türlerinin bir alt grubu olduğuna dair artan kanıtlar olsa da son revizyon olan DSM-V kılavuzu tarafından bir bağımlılık türü olarak bildirilmemiştir (12). Gearhard ve ark. 2009 yılında yayınladıkları araştırmalarında, Yale Besin Bağımlılığı Ölçeğini (YFAS), insanlarda besine özgü bağımlılık yapıcı davranışların yaygınlığını ve komorbiditesini araştırmak için tasarladıklarını bildirmiştir. Aynı çalışmada YFAS'ı “klasik bağımlılık alanlarında görülen davranışlara benzeyen yeme alışkanlıklarını tanımlamak için bir araç” olarak tanımlamışlardır. Yale Besin Bağımlılığı Ölçeğinde bildirilen kriterler Tablo 1'de verilmiştir (19).

Tablo 1: Yale Besin Bağımlılığı Ölçeği Kriterleri.**Yale Besin Bağımlılığı Ölçeği Kriterleri**

1. Beklenenden uzun bir süre içerisinde maddenin fazlasıyla alınması
2. Devam eden istek veya bırakmaya yönelik tekrar eden başarısızlıklar
3. Tedarik etme, kullanma ve üstesinden gelmeye yönelik fazla zaman geçirme ve eylem içerisinde olma
4. Sosyal, mesleki ve boş zaman aktivitelerinden vazgeçilmesi veya bu aktivitelerin azalması
5. Kötü sonuçları olduğu bilindiği halde kullanıma devam edilmesi
6. Tolerans geliştirme (etkide azalma miktarda artma)
7. Karakteristik çekilme belirtileri, çekilme belirtilerini azaltmak için madde kullanımı
8. Kullanımın klinik olarak önemli ölçüde bozukluğa yol açmasıdır.

Yapılan çalışmalarda YFAS'de bildirilen en yaygın semptom, besin alımını kısıtlamak için daha önce başarısız diyet girişimlerinde bulunmaktır. Benzer şekilde sık karşılaşılan bir semptom da başarısız ağırlık kaybı sonuçlarına rağmen sürekli besin tüketimidir (11, 20).

Obez bireylerde besin bağımlılığı prevalans çalışmaları değişkenlik göstermekle birlikte yaklaşık olarak obez bireylerin %15-25'inin besin bağımlılığı için YFAS kriterlerini karşıladığı tahmin edilmektedir (20-22). Yale Besin Bağımlılığı Ölçeği semptomlarının sayısı beden kütle indeksi (BKİ) ile pozitif korelasyon göstermektedir (5, 23). Bunun yanında besin bağımlılığı kriterlerini karşılayan bireylerin %8,8-11,4'ünün aşırı kilolu veya obez olmadığı da bildirilmiştir (21).

Besin bağımlılığı, BKİ ve ödülle ilişkili ventral striatum arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmada besin bağımlılığı ve BKİ arasında pozitif ilişki, aynı zamanda ventral striatum fonksiyonları ve YFAS skorları pozitif ilişkili bulunmuştur (24). Yale Besin Bağımlılığı Ölçeği skorlarının beyin fonksiyonları ve yapılarındaki farklılıklar ile ilişkilendiren sınırlı sayıda insan çalışması vardır. Bir fonksiyonel manyetik görüntüleme çalışması (fMRI), YFAS skorlarının, beyin duygusal işleme, ödül değerlendirme ve yüksek derecede lezzetli yiyeceklerin alınmasına yanıt olarak karar verme sürecine dahil olan kısımlarında artan BOLD sinyali ile ilişkili olduğunu göstermiştir (7). Ancak genel popülasyonda BKİ varyansının poligenik temeli düşünüldüğünde, besin bağımlılığı ve obezite konusunun ilişkilendirilmesi ve alt mekanizmalarının tanımlanması için ileri çalışmalara ihtiyaç duyulduğu bildirilmektedir (24).

Besin Bağımlılığı ve Obezite

Beslenme oldukça karmaşık sistemler ile modüle edilen bir davranıştır. Besinler, oldukça lezzetli olsalar da homeostatik beslenme sağlandığında fiziksel bağımlılık yaratma durumu görünmemektedir (25). Ancak lezzetli besinlere uzun süre ve sık sık maruz kalma, besinlerin besinsel veya kimyasal bileşimine bakılmaksızın bağımlılık benzeri beslenme davranışları oluşturabileceği düşünülmektedir (25).

Obeziteye sebep olabilen en önemli faktörlerden biri, genellikle besin değeri düşük olan yüksek enerjili lezzetli besinlerin aşırı tüketimidir. Bir klinik çalışmada, besinin işleme seviyesinin, besinin bağımlılık benzeri davranışlarla ilişkili olup olmadığını gösteren en etkili faktörlerden biri olduğu gösterilmiştir (26). Yüksek oranda işlenmiş besinler, daha yüksek glisemik indekse sahip hem yağ hem de rafine karbonhidratlardan yüksek içeriğe sahip olma eğilimindedir (27). Yapılan çalışmalarda basit karbonhidrat alımının kolesistokinin, insülin ve ghrelin düzeylerini değiştirerek mezolimbik dopamin seviyelerini dolaylı olarak modüle ettiği ve glikoz seviyelerinin ATP'ye duyarlı potasyum kanalları yoluyla GABA terminal vericisinin salınımını modüle ettiği gösterilmiştir (27, 28). Yapılan hayvan çalışmalarında da yüksek yağlı ve rafine karbonhidratlı diyetlerin NAc'deki dopamin reseptörü D2 ve D3 yoğunluğunu azalttığı gösterilmiştir (29, 30). Bu veriler, rafine karbonhidrat, yağ veya her ikisinin kombinasyon halinde alınmasının ödül sisteminin aktivitesini modüle edebileceğini göstermektedir (30).

Obez bireylerde aşırı yeme davranışı, madde bağımlısı olan bireylerde gözlenen kontrol kaybı ve kompulsif madde alma davranışı ile benzerlik göstermektedir ve obezitenin besin bağımlılığı ile ilişkili olduğu hipotezi giderek daha fazla ilgi görmektedir (31). Madde bağımlılığı ve obeziteden kaynaklanan beyin fonksiyonlarındaki değişiklikler arasındaki başlıca benzerlik, NAc'ta temel dopamin iletiminin azalmasıdır. Hayvan çalışmaları, oldukça lezzetli bir diyetle uzun süre maruz kaldıktan sonra beyin fonksiyonlarında NAc ve striatumdaki dopaminerjik aktivite belirteçlerinin düşük seviyelerde olduğu bulunmuştur (31, 32). Yapılan bir klinik çalışmada, 10 morbid obez ve 12 normal bireyde Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) görüntülemesi yapılmıştır. Obezlerde striatal D2 reseptör sayısının normal bireylerle karşılaştırıldığında %13 azaldığı bulunmuştur (33). Wang ve ark.'nın (2001) yaptıkları bir çalışmada striatal dopamin taşıyıcılarının BKİ ile negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (34). Obezitenin ayrıca, ghrelinin yanıt verme üzerindeki etkilerini azalttığı ve hipotalamusta ve NAc'de ghrelin reseptör mRNA'sını azalttığı gösterilmiştir (35). Fonksiyonel beyin görüntüleme çalışmaları ve hayvan çalışmaları sonucu obez bireylerde ortaya çıkan dopamin sinyal eksikliğinin, ödül devrelerini aktive etmek için telafi edici patolojik yemeyi teşvik ettiği düşünülmektedir (36). Bir metaanalizde Garcia ve ark. (2014) obez ve madde bağımlılığı olan katılımcılarda ödüle karşılık olarak benzer beyin aktivasyon paternlerini bildirmiştir. Bu bulgular, besin bağımlılığı ve madde bağımlılığının, ödül duyarlılığı ve inhibitör kontrolünde yer alan mekanizmaları bozan değiştirilmiş dopamin işlevini içeren ortak bir nörobiyolojik

mekanizmayı paylaşabileceğini göstermektedir (37). Benzer çalışmalardan sonra Blum ve ark. anormal davranışlara yol açan 'Ödül Eksikliği Sendromu' kavramını geliştirmiş ve obezite ve madde kullanım bozuklukları ile bu kavram ilişkilendirilmiştir (38). Ancak, obezite ve bağımlılık sürecinin altında yatan genetik ve fizyolojik bileşenler arasındaki ilişkinin oldukça karmaşık olduğu ve henüz net bir mekanizmanın tanımlanmadığı bildirilmiştir (37).

Besin Bağımlılığı ve Obezite Tedavi Stratejileri

Besin bağımlılığı ulusal ya da uluslararası otoriteler tarafından resmi olarak bir bağımlılık alt grubu olarak tanımlanmadığından tanı ve tedavi kriterleri/stratejileri belirlenmemiştir. Ancak yapılan çalışmalarda besin bağımlılığı ve madde kullanım bozukluklarının benzer semptomlar göstermesi ve benzer nörobiyolojik mekanizma ile ilerlemesi sebebi ile tedavi stratejilerinde de benzerlik olabileceği düşünülmektedir (39). Madde bağımlılığından farklı olarak besin bağımlılığında besinden kaçınma ya da yoksun bırakma çoğu zaman mümkün değildir, çünkü tüketim zorunludur ve uzun süreli yoksunluk bireyin sağlığına ciddi zararlar verebilmektedir (39).

Madde bağımlılığı ve besin bağımlılığının ortak semptomlarından yola çıkılarak ortak davranış değişikliklerini hedef alan tedavi yöntemleri düşünülmektedir. Bunlar: Psikoterapiler, farmakolojik tedaviler, tıbbi beslenme tedavileri ve nöromodülasyon tedavileridir (39, 40).

Genel anlamda psikoterapilerde, uyumsuz davranışları ve bilişsel süreçleri, uyarlanabilir davranışlar ve bilişsel süreçlerle değiştirmek amaçlanmaktadır. Psikoterapiler birçok psikiyatrik bozukluklarda ve yeme davranış bozukluklarında tercih edilen bir tedavi stratejisidir (41, 42).

Farmakolojik tedavilerde ise bazı çalışmalar, dopamin ve endojen opioidler gibi besin arzusunu azaltmaya, kompulsif aşırı yeme ve aşırı yemek yemeye yardımcı olabilecek potansiyel terapötik hedefler tanımlamıştır. Bununla birlikte, insan popülasyonlarındaki bu bulguların etkileri henüz sistematik olarak incelenmemiştir ve bu popülasyondaki potansiyel olumsuz etkileri bilinmemektedir (43).

Nöromodülasyon tedavileri ise cerrahi olmayan beyin stimülasyon teknikleri ile sinirsel aktiviteyi değiştirerek ve dopamini artırarak özlem ve bağımlılık yapıcı davranışları azaltmayı hedefleyen tedavilerdir (44, 45). Nöromodülasyon tedavisi alkol bağımlılarında ya da sigara kullanan bireylerde diğer tedavi yöntemlerine ek olarak kullanılmaktadır, ancak besin bağımlılığı ve obezite üzerindeki etkileri henüz tartışmalıdır (46).

Tıbbi beslenme tedavisi ise, besin bağımlılığında etkisi net olarak tanımlanamamış, hakkında çalışmaların az olduğu bir tedavi metodudur. Hem tıkanırmasına yeme bozukluğu (TYB) hem de besin bağımlılığı ile ilişkili olabilecek ortak beslenme komplikasyonları ve tıbbi komplikasyonlar göz önüne alındığında, TYB'i hedefleyen beslenme müdahalelerinin, besin bağımlılığı için de kullanılabileceği düşünülmektedir. Tıbbi beslenme müdahalelerinin genel olarak bireyin yeme davranışlarının belirlenmesi, bağımlılık yaptığı düşünülen besinin saptanması, beslenmeye yüklenen anlamın belirlenmesi ve obezijenik çevrenin tanımlanması sonrasında bireysel olarak uygulanabileceği düşünülmektedir (46). Bağımlılık yapıcı besin, beslenme programında tamamen yasaklandıktan sonra, uygunsuz davranışların diğer besinler için ortaya çıkabileceği gözlemine dayanarak, sağlıklı davranışlardan uzak durmaya odaklanan beslenme tedavisinin herhangi bir besinin yasaklanmasından daha etkili olduğu ileri sürülmektedir (46).

SONUÇ ve ÖNERİLER

Kompulsif aşırı yemenin nörobiyolojik düzenlenmesi oldukça karışık olmakla birlikte, bağımlılıkla ilgili davranışların düzenlenmesinde yer alan sistemlerde, nörobiyolojik mekanizmalarda, beyin aktivasyon paternlerinde ve ödül devresi üzerinde benzerliklerin olduğu bilinmektedir. Bu benzerliklere rağmen, besin bağımlılığı kavramı obezite nedenlerinin heterojenliği ve bağımlılık yapan maddelerin aksine beslenmenin hayatta kalmak için gerekli olan doğal bir ödül olması nedeniyle tartışmalıdır. Obezitenin besin bağımlılığı ile ilişkisinin belirlenmesi de obezite ile mücadele için belirlenen tedavilere davranışsal tedavinin dahil edilmesine sebep olacak ve böylece obezitenin çok faktörlü kökenine göre multidisipliner bir yaklaşım elde edilebilecektir. Ancak şu anda besin bağımlılığı kavramını desteklemek için yeterli kanıt yoktur; obez bireylerde besin bağımlılığını daha iyi tanımlamak ve test etmek için daha fazla sayıda insan nörogörüntüleme ve nörobilişsel çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Çıkar Çatışması:

Yazarların beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek:

Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

1. Visscher TL, Lakerveld J, Olsen N, Küpers L, Ramalho S, Keaver L, et al. Perceived Health Status: Is Obesity Perceived as a Risk Factor and Disease? *Obesity Facts*. 2017;10(1):52-60.
2. Park A. Pathophysiology and aetiology and medical consequences of obesity. *Medicine*. 2019;47(3):169-74.
3. Leigh SJ, Morris MJ. The role of reward circuitry and food addiction in the obesity epidemic: An update. *Biological Psychology*. 2018;131:31-42.
4. Volkow ND, Wise RA, Baler R. The dopamine motive system: implications for drug and food addiction. *Nature reviews Neuroscience*. 2017;18(12):741-52.
5. Randolph TG. The descriptive features of food addiction; addictive eating and drinking. *Quarterly Journal of Studies on Alcohol*. 1956;17(2):198-224.
6. Davis C, Curtis C, Levitan R, Carter J, Kaplan A, Kennedy J. Evidence that 'food addiction' is a valid phenotype of obesity. *Appetite*. 2011;57:711-7.
7. Gearhardt AN, Yokum S, Orr PT, Stice E, Corbin WR, Brownell KD. Neural correlates of food addiction. *Archives of General Psychiatry*. 2011;68(8):808-16.
8. Leigh SJ, Lee F, Morris MJ. Hyperpalatability and the Generation of Obesity: Roles of Environment, Stress Exposure and Individual Difference. *Current Obesity Reports*. 2018;7(1):6-18.
9. Hebebrand J, Albayrak Ö, Adan R, Antel J, Dieguez C, de Jong J, et al. "Eating addiction", rather than "food addiction", better captures addictive-like eating behavior. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2014;47:295-306.
10. Munn-Chernoff MA, Baker JH. A Primer on the Genetics of Comorbid Eating Disorders and Substance Use Disorders. *Eur Eat Disord Rev*. 2016;24(2):91-100.
11. Meule A, Gearhardt AN. Food addiction in the light of DSM-5. *Nutrients*. 2014;6(9):3653-71.
12. Tang DW, Fellows LK, Small DM, Dagher A. Food and drug cues activate similar brain regions: a meta-analysis of functional MRI studies. *Physiology & Behavior*. 2012;106(3):317-24.
13. Berthoud H-R. Metabolic and hedonic drives in the neural control of appetite: who is the boss? *Curr Opin Neurobiol*. 2011;21(6):888-96.
14. Gold MS, Frost-Pineda K, Jacobs WS. Overeating, Binge Eating, and Eating Disorders as Addictions. *Psychiatric Annals*. 2003;33(2):117-22.
15. Avena NM, Rada P, Hoebel BG. Sugar and fat bingeing have notable differences in addictive-like behavior. *J Nutr*. 2009;139(3):623-8.
16. Farooqi IS, Bullmore E, Keogh J, Gillard J, O'Rahilly S, Fletcher PC. Leptin regulates striatal regions and human eating behavior. *Science (New York, NY)*. 2007;317(5843):1355.
17. Volkow N, Wang G-J, Fowler J, Logan J, Jayne M, Franceschi D, et al. "Nonhedonic" food motivation in humans involves dopamine in the dorsal striatum and methylphenidate amplifies this effect. *Synapse (New York, NY)*. 2002;44:175-80.
18. D'Addario C, Micioni Di Bonaventura MV, Pucci M, Romano A, Gaetani S, Ciccocioppo R, et al. Endocannabinoid signaling and food addiction. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2014;47:203-24.
19. Gearhardt AN, Corbin WR, Brownell KD. Preliminary validation of the Yale Food Addiction Scale. *Appetite*. 2009;52(2):430-6.
20. Lent MR, Eichen DM, Goldbacher E, Wadden TA, Foster GD. Relationship of food addiction to weight loss and attrition during obesity treatment. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2014;22(1):52-5.
21. Meule A. How Prevalent is "Food Addiction"? 2011;2(61).
22. Eichen DM, Lent MR, Goldbacher E, Foster GD. Exploration of "food addiction" in overweight and obese treatment-seeking adults. *Appetite*. 2013;67:22-4.
23. Mills JG, Thomas SJ, Larkin TA, Deng C. Overeating and food addiction in Major Depressive Disorder: Links to peripheral dopamine. *Appetite*. 2020;148:104586.
24. Romer AL, Su Kang M, Nikolova YS, Gearhardt AN, Hariri AR. Dopamine genetic risk is related to food addiction and body mass through reduced reward-related ventral striatum activity. *Appetite*. 2019;133:24-31.

25. Avena NM. The study of food addiction using animal models of binge eating. *Appetite*. 2010;55(3):734-7.
26. Schulte EM, Avena NM, Gearhardt AN. Which Foods May Be Addictive? The Roles of Processing, Fat Content, and Glycemic Load. *PLOS ONE*. 2015;10(2):e0117959.
27. Ochoa M, Lallès J-P, Malbert C-H, Val-Laillet D. Dietary sugars: their detection by the gut-brain axis and their peripheral and central effects in health and diseases. *Eur J Nutr*. 2015;54(1):1-24.
28. Levin BE. Glucosensing neurons do more than just sense glucose. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2001;25 (Suppl 5):68-72.
29. Adams WK, Sussman JL, Kaur S, D'Souza A M, Kieffer TJ, Winstanley CA. Long-term, calorie-restricted intake of a high-fat diet in rats reduces impulse control and ventral striatal D2 receptor signalling - two markers of addiction vulnerability. *The European Journal of Neuroscience*. 2015;42(12):3095-104.
30. Van de Giessen E, la Fleur SE, de Bruin K, van den Brink W, Booij J. Free-choice and no-choice high-fat diets affect striatal dopamine D2/3 receptor availability, caloric intake, and adiposity. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2012;20(8):1738-40.
31. Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ, Swanson JM, Telang F. Dopamine in drug abuse and addiction: results of imaging studies and treatment implications. *Archives of Neurology*. 2007;64(11):1575-9.
32. Iozzo P, Guiducci L, Guzzardi MA, Pagotto U. Brain PET imaging in obesity and food addiction: current evidence and hypothesis. *Obesity Facts*. 2012;5(2):155-64.
33. Volkow ND, Wise RA. How can drug addiction help us understand obesity? *Nature Neuroscience*. 2005;8(5):555-60.
34. Wang GJ, Volkow ND, Logan J, Pappas NR, Wong CT, Zhu W, et al. Brain dopamine and obesity. *Lancet (London, England)*. 2001;357(9253):354-7.
35. Finger BC, Dinan TG, Cryan JF. Diet-induced obesity blunts the behavioural effects of ghrelin: studies in a mouse-progressive ratio task. *Psychopharmacology*. 2012;220(1):173-81.
36. Pursey KM, Stanwell P, Gearhardt AN, Collins CE, Burrows TL. The prevalence of food addiction as assessed by the Yale Food Addiction Scale: a systematic review. *Nutrients*. 2014;6(10):4552-90.
37. García-García I, Horstmann A, Jurado MA, Garolera M, Chaudhry SJ, Margulies DS, et al. Reward processing in obesity, substance addiction and non-substance addiction. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2014;15(11):853-69.
38. Blum K, Braverman ER, Wood RC, Gill J, Li C, Chen TJ, et al. Increased prevalence of the Taq I A1 allele of the dopamine receptor gene (DRD2) in obesity with comorbid substance use disorder: a preliminary report. *Pharmacogenetics*. 1996;6(4):297-305.
39. Bacon L, Aphramor L. *Weight Science: Evaluating the Evidence for a Paradigm Shift*. *Nutrition Journal*. 2011;10(1):9.
40. Walther K, Birdsill AC, Glisky EL, Ryan L. Structural brain differences and cognitive functioning related to body mass index in older females. *Human Brain Mapping*. 2010;31(7):1052-64.
41. Safer DL, Robinson AH, Jo B. Outcome from a randomized controlled trial of group therapy for binge eating disorder: comparing dialectical behavior therapy adapted for binge eating to an active comparison group therapy. *Behavior Therapy*. 2010;41(1):106-20.
42. Linardon J. Rates of abstinence following psychological or behavioral treatments for binge-eating disorder: Meta-analysis. *The International Journal of Eating Disorders*. 2018;51(8):785-97.
43. Reas DL, Grilo CM. Review and meta-analysis of pharmacotherapy for binge-eating disorder. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2008;16(9):2024-38.
44. Matsumoto H, Ugawa Y. Adverse events of tDCS and tACS: A review. *Clinical Neurophysiology Practice*. 2017;2:19-25.
45. Taylor R, Galvez V, Loo C. Transcranial magnetic stimulation (TMS) safety: a practical guide for psychiatrists. *Australasian psychiatry : bulletin of Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists*. 2018;26(2):189-92.
46. Lowe CJ, Vincent C, Hall PA. Effects of Noninvasive Brain Stimulation on Food Cravings and Consumption: A Meta-Analytic Review. *Psychosomatic Medicine*. 2017;79(1):2-13.

Yazışma Adresi

Correspondence Address

Hülya KANDEMİR

Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı, Perinatoloji BD.
Antalya, Türkiye

dr.hulya.kandemir@gmail.com

Geliş Tarihi : Ocak 07, 2021

Received

Kabul Tarihi : Mayıs 31, 2021

Accepted

E Yayın Tarihi : Eylül 01, 2022

Online published

Bu makalede yapılacak atıf

Cite this article as

Kandemir H, Sanhal CY, Sakıncı M.
Levetirasetam Kullanan Gebede
Fetal Sol El Yokluğu: Olgu Sunumu

Akd Tıp D 2022; 8(3): 360 - 363

Hülya KANDEMİR

Akdeniz Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları
ve Doğum Anabilim Dalı,
Perinatoloji BD. Antalya, Türkiye

ORCID ID: 0000-0001-8218-1893

Cem Yaşar SANHAL

Akdeniz Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları
ve Doğum Anabilim Dalı,
Perinatoloji BD. Antalya, Türkiye

ORCID ID: 0000-0003-0007-5769

Mehmet SAKINCI

Akdeniz Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları
ve Doğum Anabilim Dalı,
Perinatoloji BD. Antalya, Türkiye

ORCID ID: 0000-0001-5074-0005

Levetirasetam Kullanan Gebede Fetal Sol El Yokluğu: Olgu Sunumu

Fetal Left Acheiria in Levetiracetam Use During Pregnancy: A Case Report

ÖZ

Epilepsi gebelik sırasında da görülebilen, kronik bir hastalıktır. Epileptik nöbet geçirmenin ciddi maternal ve fetal riskleri vardır, bu nedenle gebelikte tedaviye devam etmek gerekir. Konjenital malformasyon (KM) oranları özellikle birinci kuşak antiepileptik kullanımı ile artmaktadır. Levetirasetam (LEV) ise ikinci kuşak antiepileptik olup, teratojenik yan etkileri daha azdır. LEV kullanan gebede KM ile ilgili yayınlar olmasına rağmen, bu ilaca özgü herhangi bir malformasyon bildirilmemiştir. Biz, gebeliği boyunca LEV kullanan ve fetüste sol el yokluğu (acheiria) izlenen bir vakayı bildirmekteyiz.

Anahtar Kelimeler:

Konjenital malformasyon, Fetal el yokluğu, Levetirasetam, Antiepileptik ilaç

ABSTRACT

Epilepsy is a chronic disease that can also occur during pregnancy. There are serious maternal and fetal risks of having an epileptic seizure, so it is necessary to continue treatment during pregnancy. Congenital malformation (CM) rates increase especially with first-generation antiepileptic use. Levetiracetam (LEV) is a second generation antiepileptic with relatively few teratogenic side effects. Although there are publications about CM in pregnant women using LEV, no malformation specific to this drug has been reported. We report a case of LEV use during pregnancy and absence of the left hand (acheiria) in the fetus.

Key Words:

Congenital malformation, Fetal acheiria, Levetiracetam, Antiepileptic drug

GİRİŞ

Epilepsi gebelikte %0.3- 0.7 oranında görülür (1). Epileptik nöbetlerin maternal ve fetal riskleri olduğundan gebelik sırasında da tedaviye devam edilmelidir. Majör fetal malformasyon oranı genel popülasyonda %2-3 iken antiepileptik ilaç (AEİ) kullanımı olan gebelerde %11'e kadar çıkabilmektedir. İkinci kuşak antiepileptik kullanımında ise daha azdır (2). Levetirasetam (LEV) ikinci kuşak antiepileptik ilaçtır ve kullanan gebelerde majör veya minör fetal malformasyon oranında artış bildirilmemiştir (3, 4). Acheiria, bir veya her iki elin konjenital yokluğudur. Rutin ikinci trimester ultrasonografi ile ekstremitelerinin saptama oranları %5-75 arasında değişmekte olup bu oranlar izole el yokluğunu saptamada %7 kadardır (5). Literatürde birinci kuşak AEİ kullanımı ile el yokluğu vakaları bildirilmiştir, ancak ikinci kuşak AEİ kullanımı ile spesifik anomaliler bildirilmemiştir (6). Bu olgu sunumunda amacımız ikinci kuşak AEİ

kullanımı ile izole fetal el yokluğu gibi vakaların görülebileceğini vurgulamaktır.

Vaka Sunumu:

Otuzbeş yaşında G2P0A1 olan hasta kliniğimize 20. gebelik haftasında fetal ekstremitte anomali şüphesi ile refere edildi. Hastanın sigara, alkol, narkotik madde kullanımı ve epilepsi haricinde ek hastalığı yoktu. Hastanın gebeliğinde, LEV ve folik asit dışında ilaç kullanımı, radyasyon maruziyeti, teratojen maruziyeti, enfeksiyon öyküsü yoktu. Hastada herediter hastalıklar, kromozomal anomaliler, tanımlanmış spesifik sendromlar yoktu. Aile öyküsünde özellik yoktu. Eşiyle akrabalığı yoktu. Hastanın beş yıldır epilepsi tanısı vardı ve son nöbetini iki yıl önce geçirmişti. Tanı konulduğu günden itibaren düzenli olarak LEV kullanılmaktaydı. Başka herhangi bir AEİ kullanım öyküsü yoktu.

Yapılan 11-14 tarama testinde trizomi 21 riski, düşük risk olarak raporlanmıştı. Hasta 18. gebelik haftasında fetal ekstremitte anomali nedeni ile dış merkezde değerlendirilmiş, amniyosentez yapılmıştı. Amniyosentez sıvısından kromozom analizi, FISH, ARRAY-CGH ve ayırıcı tanıda yer alan epidermolizis bülloza çalışılmış ve sonucunda herhangi bir anomali saptanmamıştı.

Tarafımızca 20. gebelik haftasında yapılan ikinci trimester detaylı ultrasonografide; fetal sol el bilekten itibaren izlenmedi, güdüğün ucunda fetal parmaklara ait olabilecek yumuşak doku tomurcukları izlendi (Şekil 1).



Şekil 1: Fetüsün 2 D ultrasonografisinde sol el bilekten itibaren izlenmiyor ve güdüğün ucunda fetal parmaklara ait olabilecek yumuşak doku tomurcukları izleniyor.

Üç boyutlu ultrasonografi ile bulgular doğrulandı (Şekil 2).



Şekil 2: Fetal 3D ultrasonografide sol üst ekstremitte görüntüsü.

Fetusta ek anomali ve amniyotik bant sendromu izlenmedi. Ortopedi, plastik cerrahi ve tarafımızdan oluşan konseyde hasta görüşüldü. Doğum sonrası oluşabilecek sorunlar, protez tedavisi ve sonlandırma seçenekleri hakkında aile bilgilendirildi. Hasta ve eşinin gebeliği sonlandırma isteği üzerine sonlandırma kararı alındı. Gebelik 20. haftada sonlandırıldı. Fetusun doğum sonrası muayenesi ultrasonografi bulguları ile benzer izlendi (Şekil 3).



Şekil 3: Fetüsün doğum sonrası üst ekstremitte görüntüsü.

Yukarıda verilen tüm bilgi ve belgelerin tıbbi araştırma amaçlı kullanılması için hastanın izni ve yazılı onamı alındı.

TARTIŞMA

Epilepsi, gebelikte %0.3-0.7 oranında görülen ve tedavi gerektiren nörolojik bir hastalıktır. Epilepsi tanılı gebelerde ölüm oranı 80/100000 iken, gebe olmayanlarda 6/100000 olarak bulunmuştur (1). Status epileptikus gebelikte genel popülasyona göre daha sık izlenmekte olup fetal (ölüm, nörogelişimsel ve davranışsal sorunlar) ve maternal risklerden (ölüm, sakatlık) dolayı nöbetleri kontrol altına almak gerekir. Bu nedenle gebelikte AEİ tedavisine devam edilmelidir (7).

AEİ kullanmayan epileptik gebelerde KM sıklığı artmazken, AEİ kullanımı ile bu oran artmaktadır. Özellikle valproik asit ve fenitoin gibi birinci kuşak AEİ kullanımı ile nöral tüp defektleri, kardiyovasküler anomaliler, yarı dudak-damak, mikrosefali, büyüme geriliği, üriner yol anomalileri, hipertelorizm, epikantal katlantı ve parmak hipoplazisi gibi KM'lar artmaktadır (6). AEİ'ların normal embriyolojik gelişime hangi mekanizmalar üzerinden teratojenik etki gösterdiği tam olarak bilinmese de, oksidatif metabolizma, reaktif ara ürün ve metabolit oluşumu veya detoksifikasyondan sorumlu olan epoksite hidrolaz enzim inhibisyonu ile teratojenik etki gösterebileceği düşünülmektedir (13). Ancak LEV'in bu mekanizmalar üzerinden etki etmesi beklenmemektedir (13). KM'lar en fazla sodyum valproat kullanımı (%11.3) ile görülmekte olup (8), LEV kullanımı ile bu oranlar değişik çalışmalarda %0.7 (4), %2.8 (3), %3.6 (9) olarak bildirilmiştir.

LEV, 1999 yılında onaylanan ve sıklıkla kullanılan ikinci kuşak AEİ'dir. Günde iki kez kullanımı, ilaç etkileşiminin az oluşu, daha az yan etki profili, karaciğerde metabolize olmayışı, hidroliz ile metabolize olup üçte ikisinin idrarda değişmeden atılışı ile gebelerde kullanıma daha uygundur.

Vajda ve arkadaşları gebede kullanılan valproik asit ile spina bifida, lamotrijin ile kalp anomalileri, karbamezapin ile üriner anomaliler arasında anlamlı ilişki saptamış ancak LEV'e spesifik bir anomali tanımlamamışlardır (9).

LEV kullanılan 579 gebede yapılan bir çalışmada; VSD, ASD, hipoplastik sol kalp, aort koarktasyonu, yarı dudak/damak, pes ekinovarus, kraniyosinostoz izlenmiştir, ancak bu çalışmada da spesifik bir anomali ile arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (10).

Hayvanlarda LEV kullanımı ile iskelet defektleri görülme sıklığı artmıştır (11). Tavşan, fare ve ratlar üzerinde yapılan çalışmalarda görece güvenli bulunmuş olup, gecikmiş falanks ossifikasyonu gibi minör iskelet anomalileri raporlanmıştır (12). Fare çalışmalarında LEV dozunun ≥ 1200 mg/kg/gün olduğu vakalarda fetal ağırlıkta azalma ve özellikle hipoplastik falanks olmak üzere iskelet anomalisi sıklığında artma izlenmiştir. Bu çalışmada en sık iskelet anomalisi falanks ossifikasyonunda gecikme olup insidansı anlamlı olarak artmıştır (13).

Konjenital transvers ekstremite redüksiyon defekti 2-7/10000 canlı doğumda görülen nadir bir anomalidir (5). Ekstremitte defektleri kompleks bir anomali veya sendromun parçası olarak izlenebilirler (14). Ekstremitte redüksiyon defekti ile en sık birlikte olan durumlar; Adams-Oliver, Amniyotik bant, De Lange sendromu, Fanconi pansitopenisi, Goltz sendromu, Holt-Oram sendromu, Robert's sendromu, Thrombositopeni-Radius yokluğu, VATER asosiyasyonu ve fetal hayatta kokain, talidomit, valproik asit gibi ilaçlara maruziyettir. Bahsi geçen bu anomalileri dışlamak için detaylı anamnez alınması, ultrasonografi muayenesi ve genetik analiz yapılması önerilir. Bizim vakamızda intrauterin ultrasonografide, amniyosentez materyalinden çalışılan genetik testlerde ve postpartum fetal fizik muayenede bu hastalıklara ait herhangi bir bulguya rastlanmadı. Fetal otopsi, aile kabul etmediğinden yapılmadı.

Ultrasonografik olarak femur, humerus dokuzuncu haftada, tibia, fibula, radius, ulna onuncu haftada, el ve ayak ise 11. haftada saptanabilirler. On ikinci haftadan itibaren bu kemikler ölçülebilir ve ekstremitte hareketleri görülebilir. Ultrasonografik anomali taramasının yapıldığı 18-22. gebelik haftalarında tüm ekstremiteler hem morfolojik hem de biyometrik yönden muayene edilmelidir. Ölçüm her zaman mümkün olduğunca yakın planda ve ekstremitte horizontal planda iken yapılmalıdır. Prenatal dönemde izole el-ayak parmağı yokluğu saptama oranı %15, izole el-ayak yokluğu saptama oranı %25, ekstremitte redüksiyon defekti saptama oranı %35.6, ameli, mikromeli saptama oranı %70.5 olarak bildirilmiştir (5). Fetüste izole ekstremitte anomalisini saptama oranı %24 iken ek anomali varlığında bu oran %49'a çıkmaktadır (14).

SONUÇ

Gebelikte ilaç tedavisi maternal ve fetal denge sağlanarak verilmelidir. Gebelik düşünen epileptik hastalara, en uygun AEİ başlanmalı ve ilacın teratojenik riskleri hakkında detaylı bilgi verilmelidir. Sıklıkla kullanılan ikinci kuşak AEİ bağlı KM oranları genel popülasyona göre artış göstermese de nonspesifik malformasyonlar görülebilir. Bu vakada saptanan malformasyonlar kesin olarak LEV kullanımı ile ilişkilendirilemez, ancak AEİ kullanan hastalarda rutin ikinci trimester ultrasonografisi sırasında izole el yokluğu gibi kolaylıkla saptanamayan durumlar göz önünde bulundurulmalı ve dört ekstremitte de morfolojik ve biyometrik olarak dikkatle değerlendirilmelidir.

Finansal Destek:

Tüm yazarlar bu vaka sunumu için finansal destek almadıklarını beyan ederler.

Çıkar Çatışması:

Tüm yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

Aydınlatılmış Onam:

Sunumdaki hastanın hakları korunmuş ve Helsinki Deklarasyonuna göre her prosedürlerden önce yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

1. MacDonald SC, Bateman BT, McElrath TF, Hernández-Díaz S. Mortality and Morbidity During Delivery Hospitalization Among Pregnant Women With Epilepsy in the United States. *JAMA neurology* 2015; 72(9):981-8.
2. Mawhinney E, Craig J, Morrow J, Russell A, Smithson WH, Parsons L, Morrison PJ, Liggan B, Irwin B, Delanty N, Hunt, S.J. Levetiracetam in pregnancy: results from the UK and Ireland epilepsy and pregnancy registers. *Neurology* 2013; 80(4):400-5.
3. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Perucca E, Sabers A, Thomas SV, Vajda F: Comparative risk of major congenital malformations with eight different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP registry. *The Lancet Neurology* 2018; 17(6):530-8.
4. Campbell E, Kennedy F, Russell A, Smithson WH, Parsons L, Morrison PJ, Liggan B, Irwin B, Delanty N, Hunt SJ, Craig, J, Morrow, J. Malformation risks of antiepileptic drug monotherapies in pregnancy: updated results from the UK and Ireland Epilepsy and Pregnancy Registers. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2014; 85(9):1029-34.
5. Stoll C, Alembik Y, Dott B, Roth MP. Evaluation of prenatal diagnosis of limb reduction defects by a registry of congenital anomalies. *Prenatal diagnosis* 1994; 14(9):781-6.
6. Holmes LB, Harvey EA, Coull BA, Huntington KB, Khoshbin S, Hayes AM, Ryan LM. The teratogenicity of anticonvulsant drugs. *The New England journal of medicine* 2001; 344(15):1132-8.
7. Battino D, Tomson T, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Sabers A, Perucca E, Vajda F. Seizure control and treatment changes in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Epilepsia* 2013; 54(9):1621-7.
8. Mawer G, Briggs M, Baker GA, Bromley R, Coyle H, Eatock J, Kerr L, Kini U, Kuzmyshcheva L, Lucas SB, Wyatt L, Clayton-Smith, J. Pregnancy with epilepsy: obstetric and neonatal outcome of a controlled study. *Seizure* 2010; 19(2):112-9.
9. Vajda FJE, Graham JE, Hitchcock AA, Lander CM, O'Brien TJ, Eadie MJ. Antiepileptic drugs and foetal malformation: analysis of 20 years of data in a pregnancy register. *Seizure* 2019; 65:6-11.
10. Blotière PO, Raguideau F, Weill A, Elefant E, Perthuis I, Goulet V, Rouget F, Zureik M, Coste J, Dray-Spira R: Risks of 23 specific malformations associated with prenatal exposure to 10 antiepileptic drugs. *Neurology* 2019; 93(2):e167-e80.
11. Meador KJ, Loring DW. Developmental effects of antiepileptic drugs and the need for improved regulations. *Neurology* 2016; 86(3):297-306.
12. Chaudhry SA, Jong G, Koren G: The fetal safety of Levetiracetam: a systematic review. *Reproductive toxicology (Elmsford, NY)* 2014; 46:40-5.
13. Isoherranen N, Spiegelstein O, Bialer M, Zhang J, Merriweather M, Yagen B, Roeder M, Triplett AA, Schurig V, Finnell RH. Developmental outcome of levetiracetam, its major metabolite in humans, 2-pyrrolidinone N-butyric acid, and its enantiomer (R)-alpha-ethyl-oxo-pyrrolidine acetamide in a mouse model of teratogenicity. *Epilepsia* 2003; 44(10):1280-8.
14. Gramellini D, Fieni S, Vadora E. Prenatal diagnosis of isolated limb defects: an updated review. *Fetal diagnosis and therapy* 2005; 20(2):96-101.



akdeniz^{dergisi}**tip**
medicaljournal

<https://dergipark.org.tr/tr/pub/akd>