



# DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

JOURNAL OF  
DOKUZ EYLUL UNIVERSITY MEDICAL FACULTY

Cilt/Volume: 33

Sayı/Issue: 3

Yıl/Year: Aralık/December 2019



ISSN: 1300-6622

EISSN: 2602-3148



Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi adına sahibi / Owner On behalf of Dokuz Eylül University Faculty of Medicine:  
Prof.Dr. Murat CELİLOĞLU

Sorumlu Yazı İşleri Müdürü /Responsible Editor: Doç.Dr. Sefa KURT

Cilt/Volume: 33

Sayı/Issue: 3

Yıl/Year: 2019

Sayfa/Pages: 183-280

**DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ YAYINLARI /DOKUZ EYLUL UNIVERSITY PUBLICATIONS**

ISSN: 1300-6622

EISSN:2602-3148

Yayın No/ Pub. No: 09.0100.0000.000/

---

**YAYIN KURULU / EDITORIAL BOARD**

**Baş Editör / Editor in Chief**

Canan ÇOKER, DEÜTF Tıbbi Biyokimya AD /DEUFM, Dept. of Biochemistry

**Editörler / Editors**

Banu LEBE, DEÜTF Tıbbi Patoloji AD / DEUFM, Dept. of Pathology

Caner ÇAVDAR, DEÜTF İç Hastalıkları AD, Nefroloji BD / DEUFM, Dept. of Internal Medicine, Nephrology

Dayimi KAYA, DEÜTF Kardiyoloji AD / DEUFM, Dept. of Cardiology

Ege Nazan TAVMERGEN GÖKER, EÜ Kadın Hast. ve Doğum AD / Ege University, Dept. of Gyn. and Obstet.

Enver AKALIN, AECM Böbrek ve Pank. Nakli Prog. / Albert Einstein Col. of Med. Kidney and Panc. Trans. Prog.

Erdem ÖZKARA, DEÜTF Adli Tıp AD / DEUFM, Dept. of Forensic Medicine

Fatma SAVRAN OĞUZ, İÜTF Tıbbi Biyoloji AD / Istanbul University Fac. Of Med., Dept. of Medical Biology

Koray ATILA, DEÜTF Genel Cerrahi AD / DEUFM, Dept. of General Surgery

Mehmet Ali ÖZCAN, DEÜTF İç Hastalıkları AD, Hematoloji BD / DEUFM, Dept. of Internal Med., Hematology

Murat GÖKDEN, UAMS Patoloji AD /UAMS College of Medicine, Dept. of Pathology

Oğuz ALTUNGÖZ, DEÜTF Tıbbi Biyoloji AD / DEUFM, Dept. of Medical Biology

Reyhan UÇKU, DEÜTF Halk Sağlığı AD / DEUFM, Dept. of Public Health

Salih KAVUKÇU, DEÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD / DEUFM, Dept. of Pediatrics

Sezer UYSAL, DEÜTF Tıbbi Biyokimya AD / DEUFM, Dept. of Biochemistry

Taner K. ERDAĞ, DEÜTF Kulak Burun ve Boğaz Hastalıkları AD / DEUFM, Dept. of Otorhinolarinyngology

Tunç ALKIN, DEÜTF Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD / DEUFM, Dept. of Psychiatry

---

**Yayın Koordinatörü/Publishing Coordinator:**

Ceren KOYUNCUOĞLU YILMAZ

**Yönetim Yeri/Managerial Office:**

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı  
35340 İnciraltı/Balçova - İZMİR /TÜRKİYE

**Yayının Türü:** Yılda en az üç kez yayınlanan Akademik Hakemli Dergidir. 4 ayda bir (Nisan, Ağustos, Aralık) yayınlanır.

Journal of Dokuz Eylül University Medical Faculty (J DEU Med) is a peer reviewed academic journal, published three-times (April, August, and December) in a year.

---

**Erişim Adresi/ URL:**

<http://tip.deu.edu.tr/tr/tip-fakultesi-dergisi/>

**Tel/Phone:** +90 232 4122263

**e-posta/e-mail:** tipdergisi@deu.edu.tr

---

**Yazışma Adresi / Correspondence Address:**

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Yayın Kurulu 35340 İnciraltı/Balçova - İZMİR /TÜRKİYE

---

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi (DEU Tıp Derg)'nde yayımlanan yazıların yayın hakkı Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF)'ne aittir.

Dergide yayınlanan makalelerin bilim, içerik ve dil bakımından sorumluluğu yazarlarına aittir.

DEU Tıp Derg, Index Copernicus Master List, TÜBİTAK ULAKBİM Türk Tıp Dizini ve TÜRKİYE ATIF DİZİNİ'nde yer almaktadır.

The copyright of the articles published in the J DEU Med belongs to Dokuz Eylül University Faculty of Medicine (DEUFM).

The responsibility of the articles published in the journal in terms of science, content and language belongs to the authors.

J DEU Med is indexed in Index Copernicus Master List, TÜBİTAK ULAKBİM Türk Tıp Dizini and TÜRKİYE ATIF DİZİNİ.

---

**Basım Yeri/Published in:**

Dokuz Eylül Üniversitesi Matbaası

**Basım Tarihi/Pub. Date:**

**Basım Adedi/ Edition:** 200 adet /200 copies

---

**Basım Yeri Adresi: /Publishing Address:**

Dokuz Eylül Üniversitesi Matbaası

DEÜ Tınaztepe Kampüsü 35390 Buca – İZMİR/TÜRKİYE

Tel: 0 (232) 3019300 - Fax: 0 (232) 3019313

## AMAÇ VE KAPSAM

DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi (DEU Tıp Derg), Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi adına yayımlanan hakemli, multidisipliner, akademik bir dergidir. Türkçe ve İngilizce dillerinde yılda üç sayı olarak Nisan, Ağustos ve Aralık aylarında yayımlanır.

DEU Tıp Derg'in amacı, tıbbın her alanında uygun hipotezle, bilimsel yöntemler kullanılarak yapılmış özgün araştırmaları yayınlamaktır. Disiplinler arası işbirliği ile yapılmış temel, çevrimsel ve klinik araştırmalar, toplum temelli araştırmalar dergide öncelikli olarak yer bulur. Yanı sıra, güncel konulardaki derlemeleri, ender rastlanan tıbbi olguları, eğitim amaçlı kısa tıbbi bulmacaları, editör görüşlerini, alanında uzman hekimlerin deneyim ve yorumlarını içeren editöre mektupları yayımlar.

DEU Tıp Derg'in hedef okuyucu kitlesi; tıbbın her alanı ile ilgili hekimler, uzmanlar, araştırmacılar, uzmanlık ve doktora öğrencileri yanı sıra tıp fakültesi öğrencileridir. Sürekli mesleki gelişim ve araştırma kültürünün yaygınlaşmasına katkı sağlamayı hedefler.

DEU Tıp Derg, bilimsel yayımlara açık erişim sağlar. Yazarlardan makale yayımı için herhangi bir ücret talep edilmez.

DEU Tıp Derg Yayın Kurulu, "DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi Yönergesi" uyarınca, uluslararası kuruluşların [International Council of Medical Journal Editors (ICMJE), World Association of Medical Editors (WAME), Council of Science Editors (CSE), Committee on Publication Ethics (COPE) ve European Association of Science Editors (EASE)] etik kurallarını gözeterek çalışmalarını yürütür.

Dergiye makale gönderimi için izlenecek yol ve ilgili kurallar, "Yazarlara Bilgi" bölümünde tanımlanmaktadır.

DEU Tıp Derg, **Index Copernicus Master List**, **TÜBİTAK ULAKBİM TR Tıp Dizini** ve **Türkiye Atıf Dizini**'nde indekslenmektedir.

## AIMS AND SCOPE

Journal of Dokuz Eylul University Medical Faculty (J DEU Med), is a multidisciplinary, peer reviewed, academic journal published by Dokuz Eylul University Medical Faculty. It is published in April, August and December in Turkish and English.

The aim of J DEU Med is to publish original research in every branch of medicine with relevant hypothesis and highly qualified scientific methods. Basic, translational and clinical multidisciplinary research as well as population based research have priority. Additionally, reviews on recent developments, medical case reports on rare disease, educational material, editorial short notes and letters from specialists in different branches of medicine covering their experience and comments are published.

General practitioners, specialists and fellows in every branch of medicine, as well as the researchers and students of the medical faculty are among our target audience. The journal aims to contribute to continuous medical education and to research culture in medicine.

J DEU Med is an open access, nonprofit journal and no payment is requested from the authors for publishment of their articles. Published volumes since 2005 are available full text free-of-charge online at <http://tip.deu.edu.tr/tr/kapsam/>.

The Editorial Board of J DEU Med adheres to the principles of International Council of Medical Journal Editors (ICMJE), World Association of Medical Editors (WAME), Council of Science Editors (CSE), Committee on Publication Ethics (COPE) and European Association of Science Editors (EASE) in accordance with "Directive of J DEU Med".

The guides and rules for sending manuscript are explained in "Instructions for Authors" online at <http://tip.deu.edu.tr/tr/yazarlara-bilgibasvuru/>. J DEU Med is indexed in Index Copernicus Master List, TÜBİTAK ULAKBİM Turkish Journal Index (TR Index) and Turkiye Atif Dizini.

## EDİTORYAL

Değerli Okurlar,

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi'nin 2019 yılındaki üçüncü sayısında tıbbın farklı konularında yedi araştırma makalesi, üç olgu sunumu ve bir derleme yer almaktadır.

İlk makale sağlık çalışanlarının sağlığı ve güvenliğine yönelik olup, kemoterapötik uygulama süreçlerinin hemşirelerin üreme sağlığı üzerine olan etkileri ele alınmıştır.

Bu sayımızda, hastalıkların moleküler mekanizmalarına yönelik biri klinik biri deneysel iki araştırma mevcuttur. Klinik çalışmada, D vitamini eksikliğinin kardiyovasküler hastalık riskini arttırıcı etkisinin paraoksanaz enzim aktivitesi ile ilişkisi araştırılmıştır. Deneysel çalışmada ise, ratlarda akut ve kronik stresin mide dokusundaki sitokinler üzerindeki etkisi incelenmiştir.

Tanısal tıp alanında dikkat çekici retrospektif bir araştırma da bu sayımızda yer almaktadır. Bu makalede dijital mammografide meme glandüler yapısı, doz ve görüntü kalitesi arasındaki ilişki incelenmektedir.

Klinik izlem açısından önem taşıyan kriterlerin incelendiği iki retrospektif araştırmanın birinde birincil glomerülonefritte klasik prognosik kriterler değerlendirilmiş, diğerinde ise kistik fibroziste toraks bilgisayarlı tomografi bulguları ele alınmıştır.

Bu sayımızdaki son araştırma makalesi, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp fakültesi öğrencilerinin klinik araştırmalar hakkındaki bilgi ve görüşlerinin bir anket aracılığı ile değerlendirildiği bir çalışma olup, öğrencilerin araştırmacı niteliklerinin gelişiminde tıp eğitimi sürecinin önemine vurgu yapmaktadır.

Kök hücre ile ilgili araştırmalar, son yirmi yılda büyük ivme kazanmış olup 2019 yılında Pub Med kapsamında yirmi üç binin üzerinde makale yayınlanmıştır. Kök hücre tanımı, genel özellikleri ve klinikteki kullanımları hakkındaki derleme ile gelecekteki tedavi temelli yaklaşımlar ve rejeneratif tıptaki gelişmelere ışık tutulmaktadır.

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi'nin fakültemize ve tıp dünyasına mesleki ve bilimsel katkısının artarak sürmesi dileği ile...

Saygılarımla,

Yayın Kurulu Adına

Baş Editör

Canan ÇOKER

## EDITORIAL

Dear Readers,

In the third issue of Journal of Dokuz Eylül University Medical Faculty in 2019, there are seven research articles, three case reports and a review on different subjects of medicine.

The effects of chemotherapeutic applications on the reproductive health of nurses is discussed in the first article of this issue, a topic concerning the health and safety of health workers.

In this issue, there are two studies on the molecular mechanisms of diseases. The effect of vitamin D deficiency on cardiovascular disease risk was investigated regarding paraoxanase enzyme activity. The effects of acute and chronic stress on cytokines in gastric tissue were examined using rats in an experimental study.

A remarkable retrospective study in the field of diagnostic medicine is also included in this issue. This article examines the relationship between breast glandular structure, dose and image quality in digital mammography.

There are two articles about the criteria for clinical follow-up in two different diseases. In one of them, classical prognostic criteria in primary glomerulonephritis were evaluated, and in the other, thorax computed tomography findings in cystic fibrosis were discussed.

The last research article of this issue is a study that evaluates the knowledge and opinions of Dokuz Eylül University Medical Faculty students about clinical trials through a questionnaire and emphasizes the importance of medical education in the development of students' qualifications as a researcher.

Stem cell research has gained momentum in the last two decades and in 2019, Pub Med published over twenty-three thousand articles. A review of stem cell definition, general characteristics, and clinical uses sheds light on future treatment-based approaches and developments in regenerative medicine.

We hope that the professional and scientific contribution of Journal of Dokuz Eylül University Medical Faculty to our faculty and to the medical world will increase progressively.

Yours truly,

On behalf of the Editorial Board

Canan ÇOKER

Editor in Chief





## **İçindekiler / Contents**

### **Araştırma Makaleleri / Research Articles**

**Üçüncü basamak bir hastanede kemoterapötik uygulama süreçleri ve hemşirelerin üreme sağlığı sorunları**

Chemotherapeutics' handling processes and reproductive health outcomes in a tertiary hospital

*Tuğba EKER, Alp ERGÖR . . . . . 183-197*

**D vitamini düzeyi ile paraoksonaz 1 enzim aktivitesi arasındaki ilişki**

Relationship between vitamin D level and paraoxonase 1 enzyme activity

*Özge DOKUZLAR, Mehmet CALAN, Ali Rıza ŞİŞMAN, Sinem Burcu KOCAER, Fırat BAYRAKTAR. . 199-206*

**Dijital Mamografide farklı meme yoğunluklarında doz ve görüntü kalitesi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi**

Evaluation of the relation between dose and image quality at different breast densities in Digital Mammography

*Ayşegül YURT, Nilsu CİNİ, Aliye Sezen OKTAY, Pınar BALCI . . . . . 207-212*

**Nefroloji kliniğimizde takip edilen birincil membranöz glomerülo nefritli hastalarda klasik prognoz kriterlerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi**

Retrospective evaluation of the criteria of classical prognosis in patients with primary membranous glomerulonephritis in our nephrology clinic

*Erhan ADALI, Mehmet Ası OKTAN, Cihan HEYBELİ, Mehtat ÜNLÜ, Serkan YILDIZ, Ali ÇELİK, Sülen SARIOĞLU, Caner ÇAVDAR . . . . . 213-223*

**Yaşlı dişi sıçanlarda akut ve kronik stres yanıtlarının midede TNF- $\alpha$  ve IL-10 düzeylerine etkiler**

Effects of acute and chronic stress responses on gastric TNF- $\alpha$  and IL-10 levels in female elderly rats

*Ferda HOŞGÖRLER, Servet KIZILDAĞ, Başar KOÇ, Güven GÜVENDİ, Sevim KANDİŞ, Mehmet ATEŞ, Nazan UYSAL. . . . . 225-233*

**Kistik fibrozisli çocuklarda toraks bilgisayarlı tomografi bulgularının klinik bulgular ile korelasyonunun değerlendirilmesi**

The assessment of the correlation between thorax computed tomography and clinical findings in children with cystic fibrosis

*Fatma Ceren SARIOĞLU, Seda Şirin KÖSE, Handan GÜLERYÜZ, Suna ASILSOY. . . . . 235-244*

## Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi öğrencilerinin klinik araştırmalar hakkındaki bilgi ve görüşlerinin değerlendirilmesi

Evaluation of Dokuz Eylül University Faculty of Medicine students' knowledge and opinions about clinical research

*Nisan ÖNGEL, Pelin KOCA, Mukaddes GÜMÜŞTEKİN, Reyhan UÇKU, Ayşe GELAL.* . . . . . 245-256

## Olgu Sunumları / Case Reports

### Nicolau syndrome after intramuscular clindamycin injection

Intramusküler klindamisin enjeksiyonu sonrası nicolau sendromu

*Erhan AYGÜN, Yakup YEŞİL, Mehmet Fatih KELEŞOĞLU.* . . . . . 257-260

### Retrosternal guatrda sternotomi gereksinim

Sternotomy requirement in retrosternal goite

*Taygun GÜLŞEN, Mustafa DEMİR, Yavuz KURT, Ahmet Ziya BALTA.* . . . . . 261-265

### Pankreatik kitle gibi görünen benign bir lezyon; duodenal divertikül: Olgu Sunumu

A benign lesion that appears to be a pancreatic mass; duodenal diverticulum: Case Report

*Mustafa SALIŞ, Arda Şakir YILMAZ.* . . . . . 267-270

## Derlemeler / Reviews

### Kök hücreler

Stem cells

*Hale ÖREN.* . . . . . 271-280

**Yazarlara Bilgi.** . . . . . **I – IX**

**Instructions For Authors.** . . . . . **XI – XIX**

## 2019 yılı Dizinler / 2019 Indexes

**Hakem Dizini /Referee Index**.....**XXI**

**Yazar Dizini /Author Index** .....**XXIII – XXV**

**Konu Dizini**.....**XXVII – XXIX**

**Subject Index**.....**XXXI – XXXII**

# Üçüncü basamak bir hastanede kemoterapötik uygulama süreçleri ve hemşirelerin üreme sağlığı sorunları

CHEMOTHERAPEUTICS' HANDLING PROCESSES AND REPRODUCTIVE HEALTH OUTCOMES IN A TERTIARY HOSPITAL

 Tuğba EKER,  Alp ERGÖR

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, İzmir

## ÖZ

**Amaç:** Kemoterapi uygulayan ve uygulamayan hemşirelerde üreme sağlığı sorunlarının belirlenmesi ve kemoterapi uygulama süreci ile ilişkisinin irdelenmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Üçüncü basamak bir hastanede, düzenli kemoterapi uygulanan dört birimde çalışan bütün hemşireler (n=45) (kemoterapötik ile karşılaşan grup) ve kemoterapötik ile karşılaşmayanlar arasından seçilen 54 hemşirenin üreme sağlığı sorunları ve kemoterapi uygulama süreçleri incelenmiştir. Gruplarda yer alanlar basit rastgele örnek yöntemi ile İşyeri Sağlık ve Güvenlik Birimi (İSGB) kayıtlarından seçilmiş, veri araştırmacı tarafından hazırlanan anket aracılığı ile yüz yüze görüşülerek toplanmıştır. Gruplar üreme sağlığı sorunlarının yanı sıra sosyodemografik özellikler, çalışma yaşamı özellikleri ve kemoterapötik ile karşılaşmaya ilişkin özellikler açısından irdelenmiştir.

**Bulgular:** Her iki grup üreme sağlığı sorunlarından ölü doğum görülme sıklığı açısından birbirine benzerdir. Bununla beraber konjenital malformasyon karşılaşmayan grupta görülmezken, karşılaşan grupta % 4,7 (n=2) olarak saptanmış; erken doğum ve spontan abortus olgularının ise karşılaşmayan grupta % 10,5 (n=4) karşılaşanlara göre daha fazla görüldüğü belirlenmiştir. Kemoterapötik ilaç ile karşılaşmayan grupta üreme sağlığı sorunlarının daha sık olduğu gözlenmiştir. Hemşirelerin sosyodemografik, bireysel, çalışma yaşamı ve kemoterapötik ile karşılaşmaya ilişkin özelliklerinin üreme sağlığı ile ilgili bir ilişkisi saptanmamıştır. Kemoterapötikle karşılaşan grupta yer alan hemşirelerde, hasta ve uygulanan ilaç sıklığının fazla olduğu ve bu grubun hizmet içi eğitim eksikliği bulunduğu belirlenmiştir.

**Sonuç:** Kemoterapötik ilaç ile karşılaşan ve karşılaşmayan hemşireler arasında üreme sağlığı sorunları açısından fark gözlenmemiştir. Üreme sağlığı sorunları ile kemoterapi uygulama süreci arasındaki ilişkiyi daha iyi anlayabilmek için geniş sağlık çalışanı kohortlarının, genotoksik, biyolojik ve çevresel göstergeleri içerecek biçimde izlenmesi gereklidir.

## Tuğba EKER

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Balçova-İZMİR

 <https://orcid.org/0000-0002-1078-246X>

**Anahtar Sözcükler:** Kemoterapötik ilaç, üreme sağlığı, mesleki riskler, hemşire

#### ABSTRACT

**Objective:** The aim of this study was to determine the reproductive health problems and to investigate their relation to chemotherapeutics' handling processes in two groups of nurses, exposed and non-exposed

**Materials and Methods:** In a tertiary hospital, all nurses (45) from 4 units who apply chemotherapeutics intensively (exposed), and 54 nurses who are not exposed to chemotherapeutic drugs were questioned about reproductive health outcomes and chemotherapeutic drug handling process. Individuals were selected from the records of the Occupational Health and Safety Unit by simple random sample method, and the data was collected via face-to-face interview technique using a questionnaire prepared by the researcher. Along with reproductive health outcomes, sociodemographic and work life characteristics and chemotherapeutic drug handling processes were also examined for both groups.

**Results:** Both groups were similar in terms of the frequency of stillbirths. There was 4.7% (n=2) congenital malformation among exposed group while none was observed in the non-exposed group. On the other hand, preterm delivery and spontaneous abortion were more frequent in the non-exposed (n=4; 10.5%) than exposed. Although results were not statistically significant, frequencies of reproductive health outcomes among the non-exposed group were higher. In the exposed group, number of patients and chemotherapeutics handling were higher than regulated limits.

**Conclusion:** No differences were observed regarding reproductive health outcomes problems between the two groups. In order to assess the relationship between RHO and chemotherapeutic exposure, larger cohorts of healthcare workers should be followed including data for handling processes along with genotoxic, biological and environmental indicators.

**Keywords:** Chemotherapeutic agent, reproductive health, occupational risks, nurse.

Başta kanser insidansında artış olmak üzere sağlık ve demografik yapı ile ilgili değişim kemoterapötik ilaçların ikinci ve üçüncü basamak sağlık kuruluşlarında kullanım sıklığını artırmaktadır (1, 2, 4). Kanser sağaltımı dışında otoimmün hastalıklar, cilt hastalıkları gibi birçok sağlık sorununun yönetim sürecinde de yer bulan bu ilaçlar sağlıklı hücrelerde de etki göstererek hastalarda yan etkiler oluştururken bu süreçte işlem yapan sağlık çalışanlarının sağlığı içinde olası bir tehdit yaratabilmektedir (1-10). Sağlık çalışanı açısından bu ilaçların olası sonuçları 1970'lilerden itibaren tanımlanmaya başlanmış, ciltte tahriş, baş dönmesi, bulantı gibi septomlar, sinogenetik, genotoksik etkiler, reproduktif sorunlar ve kanser olguları bildirilmeye başlanmıştır (11-16). Kemoterapötik ilaçlarla uygulama sırasında karşılaşılan sağlık çalışanlarının önemli bir bölümünün "doğurganlık çağındaki" kadın sağlık çalışanlardan oluşması ve bu sisteme ilişkin sağlık

sonuçlarının görece kolay izlenmesi nedeniyle literatürdeki pek çok araştırma reproduktif sorunlar üzerine odaklanmıştır (10, 12, 17-34). Üreme sağlığı ile ilgili olarak, başta spontan abortus (12,18,19,24-31) olmak üzere, ölü doğum (24, 28, 30-32), erken doğum (10,28), konjenital malformasyon (17, 19, 22, 26-29), ektopik gebelik (21, 33, 34), infertilite (23), daha geç sürede gebe kalma (10) ve düşük doğum ağırlıklı bebek (10) gibi sonuçların literatürde izlendiği görülmektedir.

Süreç içinde, bu ilaçların toksik etkilerini doğrulayan araştırmaların uluslararası düzeyde çeşitli kurumları ve meslek örgütlerini sağlık çalışanlarını olası karşılaşmadan korumak için "güvenli çalışmaya ilişkin öneriler ve rehberler" hazırlamaya yöneltmiştir (4-7, 35, 36). Tehlikeli ilaçların önemli bir bölümünü oluşturan bu farmasötik gruba mesleki karşılaşma, ilacın hastaneye

kabulü, depolanması, hazırlanması, taşınması, muhafazası, uygulanması, hasta bakımı, atıkların yok edilmesi, saçılma-dökülme gibi kazalar sırasında inhalasyon, sindirim (gastrointestinal) ya da cilde temas yoluyla doğrudan veya dolaylı olarak gerçekleşmektedir (2-7). Son yıllarda literatürde, kemoterapötiklerin hastane içindeki döngüsünde, özellikle hazırlandığı ve uygulandığı ortamlarda ve bu ortamları çevreleyen yüzeylerde kontaminasyon olduğunu gösteren araştırmalar yer almaya başlamıştır (8, 37-44). Bu grup ilaçlarla çalışma sırasında sağlık çalışanının korunmasının önemi kadar çalışma alanının ilaç kalıntılarıyla kirlenmesinin önlenmesi, düşük dozlarda, sürekli karşılaşmayı engellenmek açısından son derece önemlidir.

Mesleki karşılaşmanın devam ettiğini gösteren araştırmaların artması standartların güncellenmesi gereksinimini doğurmuştur (4-7). Mesleki Güvenlik ve Sağlık İdaresi (OSHA) 1995 yılında kılavuzunu güncelleyip, 1999'da ağ üzerinden erişime açık hale getirmiştir (7). Ulusal İş Sağlığı ve Güvenliği Enstitüsü (NIOSH) 2004 yılında yayınladığı NIOSH-Alert içinde sorunları ve güvenli çalışma standartlarını ayrıntılı bir şekilde inceleyerek bir dönüm noktası oluşturacak bir belge ortaya koymuştur (4).

NIOSH-Alert'ten sonra Amerikan Hastane Farmakologları Derneği (ASHP), Onkoloji Hemşireliği Derneği (ONS) ve Uluslararası Onkoloji Eczacılığı Uygulayıcıları Derneği (ISOPP) rehberlerini güncelleyerek yeni öneriler ve uygulamalar oluşturmuşlardır (5, 6, 45).

Kemoterapötik ilaçları tehlikeli ilaç olarak ele alan NIOSH, tehlikeli ilaçlarla çalışanlarda, tıbbi sürveyans takibi, tehlikeli ilaçlar listesi ve kişisel koruyucu ekipman (KKE) kullanımı gibi konularda dökümanlar oluşturup, internet sitesinde paylaşmayı sürdürmektedir (35, 36, 46).

Ayrıca British Columbia Kanseri Ajansı (BBCA), Güney Avustralya Sağlık Hizmetleri, Montreal Sosyal Hizmetler Ortak İş sağlığı ve Güvenliği Derneği (Kanada), Avrupa Onkoloji Eczacılığı Derneği gibi pek çok meslek örgütü, dernek ve devlet kurumu sağlık çalışanlarının sitotoksik ilaçlarla karşılaşmalarını önlemek için güvenli çalışma prosedürlerini geliştirerek kılavuzlar yayınlamıştır (47-50). Rehberlerin güncellenmesi,

farkındalık ve duyarlılığın artması, yeni bulguların yayımlanması, önce Amerika Birleşik Devletlerinde federal hükümetler düzeyinde düzenlemelerin oluşturulmasına yol açmıştır (51). Aynı dönemde, çeşitli ülkelerde benzer önlemler yaşama geçirilmeye başlamıştır (52, 53).

NIOSH-Alert ile aynı tarihlerde ülkemizde de benzer girişimler başlamış, öncelikle Sağlık Bakanlığı Tedavi Hizmetleri Müdürlüğü ve Onkoloji Hemşireler Derneği (OHD) işbirliği ile antineoplastik ilaçlarla güvenli çalışma rehberleri yayınlamıştır. OHD rehberini 2009'da yenilemiş ve 2010 yılında bu kılavuza ek olarak "Kemoterapi Ünitesi Standartları" belgesini yayınlamıştır (3, 54).

Sağlık Bakanlığı Tedavi Hizmetleri Müdürlüğü'nün 2005 yılında yayınladığı "Antineoplastik İlaç Hazırlama Merkezi Kurulması" hakkındaki genelge ile günlük 7 ve daha fazla uygulama yapan hastanelerde "Antineoplastik İlaç Hazırlama Merkezi" kurulması zorunlu hale getirilmiş, bu merkezde olması gereken koşullar, özellikler ve kullanılan sitotoksiklere ilişkin güvenlik programları açıklanmıştır (55).

Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan "Türkiye Onkoloji Hizmetleri Yeniden Yapılandırma Programı 2010-2023"de tam, yarı otomatik sistem (Sınıf III) ve en az Sınıf II B Tipi güvenli kabin kullanımı ile KT ilaç hazırlama ünitelerine ilişkin kural ve ilkeleri açıklanmıştır (56). Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı tarafından aynı dönemde yayımlanan "Kanserojen veya Mutajen Maddelerle Çalışmalarda Sağlık ve Güvenlik Önlemleri Hakkında Yönetmelik" işçi sağlığı ve güvenliği açısından zeminin güçlenmesine katkıda bulunmuştur (57).

Ülkemizde klinikte kemoterapötik ilaç uygulamaları ile ilgili güncel ve kapsamlı ulusal bir düzenlemenin bulunmaması, iş sağlığı ve güvenliği izlem programlarında bu ilaçlarla karşılaşmaya yönelik göstergelerin tanımlanmamış olması nedeniyle üçüncü basamak bir hastanede kemoterapötik uygulayan ve uygulamayan hemşirelerde üreme sağlığı sonuçlarını irdelleyen bir çalışma planlanarak karşılaşmayı çevresel ve biyolojik izlemlerle birlikte değerlendirmeyi hedefleyen daha geniş kapsamlı ve çok disiplinli bir araştırma projesi için ön bilgi sağlanması hedeflenmiştir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Üçüncü basamak bir hastanede çalışan hemşire grubunda gerçekleştirilen çalışmada örnek büyüklüğü hesaplanmamış, düzenli ve yoğun biçimde kemoterapi (KT) uygulanan tüm birimlerdeki hemşireler araştırmaya alınmıştır. Söz konusu birimler Hemotoloji-Onkoloji Servisi, Gündüz Tedavi Merkezi (GTM), Çocuk Hemotoloji Onkoloji Servisi ve Polikliniğidir. Bu dört KT uygulanan birimde çalışan 45 hemşire “kemoterapötik ilaç ile karşılaşan grubunu” (karşılaşan grup) oluşturmuştur. KT uygulamayan grubun çalışma alanının yaygın olması ve bu gruba erişimle ilgili sorunlar olabileceği göz önünde bulundurularak “kemoterapötik ilaç ile karşılaşmayan grup” (karşılaşmayan grup) % 20 yedek (9) alınarak belirlenen 54 hemşire olarak saptanmış, basit rastgele örnekleme yöntemi ile seçilmiştir. Karşılaşmayan grupta yer alan hemşireler, araştırma yürütüldüğü dönemde poliklinik, servis, yoğun bakımlar, ameliyathane, acil servis gibi birimlerde görev almışlardır. Araştırma sonucunda 93 hemşireye ulaşılmış ve ulaşma oranı %94 olarak belirlenmiştir. Hemşirelere ilişkin bilgi Hemşirelik Hizmetleri Müdürlüğü ve İşyeri Sağlık ve Güvenlik Birimi (İSGB) verilerinden elde edilmiştir.

Araştırmanın sonuç değişkenleri, “ölü doğum, erken doğum, spontan abortus, çocukta konjenital malformasyon görülmesi” olarak tanımlanmıştır. Üreme sağlığı ile ilgili olarak tanımlanan mortalite ve morbidite durumunun “yaş, eğitim durumu, medeni durumu, sigara içme ve alkol kullanma, meslekteki çalışma süresi, çalışmakta olan birim, birimdeki görev, birimdeki çalışma süresi, çocuk varlığı, çocuk sayısı, toplam doğum sayısı,

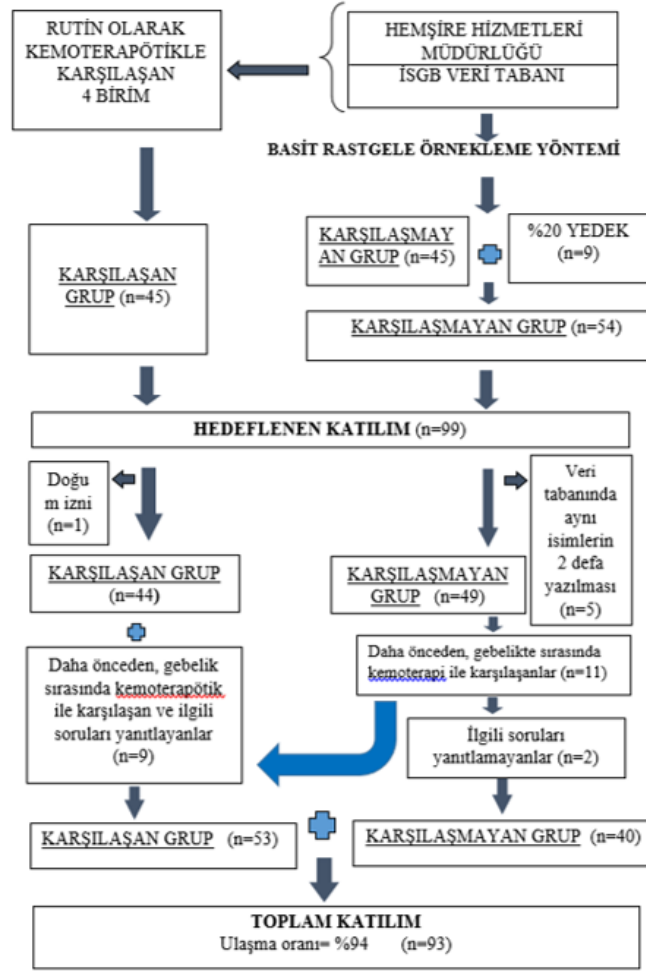
toplam düşük sayısı, toplam gebelik sayısı, gebelikte KT biriminde çalışma ya da KT alan hastayla ilgilenme, daha önce KT biriminde çalışma, haftalık KT uygulanan ortalama hasta sayısı, haftalık tekli ve çoklu KT ilaç uygulama sayısı, bir hastanın yanında bulunma süresi (dakika), hastalarla uygulama sırasında geçirilen toplam süre (saat), kemoterapötik uygulamaları sırasında yaşanan kazalar, KT eğitim sertifikası varlığı, kurum içi aralıklı eğitim alma” değişkenleri ile ilişkisi irdelenmiştir.

Veri araştırmacılar tarafından hazırlanan anket formu aracılığıyla, yüz yüze görüşme yöntemi ile toplanmıştır. Sorular her iki grup için aynı olmakla birlikte karşılaşmayan grupta gebelikleri sırasında KT uygulayan 11 kişi içinden 9 hemşire kemoterapötik kullanımı ile ilgili soruları cevapladığı için “karşılaşan gruba” alınmış ve kalan 2 kişi ise, gebelikte KT uyguladığını belirtmesine karşın ilgili soruları cevaplamadığı için karşılaşmayan grupta bırakılmıştır. Araştırma örneğinde ulaşılan, ulaşılamayan ve araştırma dışı kalanların dağılımı Şekil 1’de gösterilmiştir.

KT uygulama süreci ile ilgili değerlendirme yapabilmek için, çalışmanın yürütüldüğü dönem süresince, rasgele seçilen bir hafta içinde GTM verileri incelenmiştir.

Tanımlayıcı bulgular değerlendirilirken yüzdeler, dağılımlar için yer ve yaygınlık ölçütleri kullanılmıştır.

Araştırmanın etik onayı Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu’ndan (02.04.2015 tarih ve 2015/10-01 karar numarası) alınmıştır.



Şekil 1: Araştırma örneğinde ulaşılan, ulaşılamayan ve araştırma dışı kalanların dağılımı

## BULGULAR

Karşılaşan grupta 53 (% 56,9), karşılaşmayan grupta 40 hemşire (% 43,0) yer almıştır. Karşılaşanların yaş ortalaması  $34,02 \pm 8,11$ , karşılaşmayanlarda  $33,20 \pm 8,32$ 'dir (22-54 yaş aralığında) olarak saptanmıştır. Karşılaşanların % 66,0'sının evlidir; % 88,7'si lisans mezunudur; meslekte ve biriminde çalışma süreleri sırasıyla  $11,59 \pm 8,68$  ve  $4,56 \pm 3,60$  olarak belirlenmiştir. Bu grubun % 58,5'si sigara içmekte, % 56,6'sı alkol kullanmaktadır. Karşılaşan grupta yalnızca 1 kişi (% 1,9) KT eğitim sertifikasına sahiptir; grubun %5,7'si kurum içi aralıklı eğitim almıştır. Karşılaşmayan grubun % 67,5'si evlidir, % 85,0'ı lisans

mezunudur. Meslekte ve biriminde çalışma süreleri sırasıyla  $10,14 \pm 6,76$  ve  $7,53 \pm 5,67$  yıl olarak saptanmıştır. Bu grupta sigara kullanımı ve alkol tüketimi % 50,0 olarak belirlenmiştir. Her iki grup sosyo-demografik özellikler bakımından farklılık göstermemektedir (Tablo 1).

İki grup çalışma yaşamı özellikleri ve bireysel özellikler açısından karşılaştırıldığında; alkol tüketimi dışında yaş, eğitim, sigara kullanımı, meslekte ve biriminde toplam çalışma süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı saptanmıştır. Yalnızca, alkol kullanımının karşılaşma grubunda anlamlı olarak ( $p < 0,05$ ) daha yüksek olduğu saptanmıştır (Tablo 1).

**Tablo 1.** Karşılaşan ve Karşılaşmayan Grubun Sosyodemografik, Çalışma Yaşamı ve Bireysel Özellikleri Açısından Dağılımı (n=93)

Değişkenler	Karşılaşan Grup (n= 53)		Karşılaşmayan Grup (n=40)	
	(n)	(%)	(n)	(%)
<b>Yaş (n=93)</b>				
Ortalama±SS	34,0 ± 8,1		33,2 ± 5,96	
Ortanca yaş	32		32	
En düşük - En yüksek yaş	22-54		24-54	
<b>Eğitim Durumu (n=93)</b>				
Sağlık Meslek Lisesi+Önlisans	3	5,7	2	5,0
Lisans	47	88,7	34	85,0
Yüksek lisans/Doktora	3	5,7	4	10,0
<b>Medeni Durum (n=93)</b>				
Evli	35	66,0	27	67,5
Dul+Boşanmış	2	3,8	1	2,5
Bekâr	16	30,2	12	30,0
<b>Sigara Kullanma (n=93)</b>				
Hayır	31	58,5	20	50,0
Evet	16	30,2	18	45,0
Bırakan	6	11,3	2	5,0
<b>Alkol Kullanımı (n=88)</b>				
Hayır	30	56,6	14	35,0
Evet ya da ender	23	39,6	24	60,0
Haftada bir	2	3,80	1	2,50
<b>Meslekte Çalışma Süresi (yıl)</b>				
Ortalama±SS	11,6±8,7		10,1±6,8	
Ortanca yıl	9		8	
En kısa - En uzun	< 1ay -33 yıl		< 1ay -30 yıl	
<b>Birimde Çalışma Süresi (yıl)</b>				
Ortalama±SS	4,56±3.60		7,53±5,67	
Ortanca yıl	4,00		6,50	
En kısa-en uzun	<1ay-13 yıl		<1ay-13 yıl	
<b>Kemoterapi Eğitim Sertifikası Varlığı (n=52)</b>				
Evet	1		1,9	
Hayır	51		98,1	
<b>Kurum İçi Aralıklı Eğitim Alma Durumu (n=53)</b>				
Evet	3		5,7	
Hayır	50		94,3	



KT uygulama ilgili hasta ve ilaç sayısı, karşılaşma süresi incelendiğinde; karşılaşan grupta yer alan hemşireler tarafından bir hafta içinde KT uygulanan ortalama hasta sayısının  $47,2 \pm 37,5$  (4-150) olduğu bildirilmiştir. Her hemşirenin haftalık tek ilaç ve çoklu (kombine ilaç) kemoterapötik uygulama ortalaması sırasıyla  $14,7 \pm 15,9$  (2-75) ve  $20,5 \pm 27,6$  (2-135) olarak hesaplanmıştır. Karşılaşma grubundaki hemşirelerin bir hasta başında ve tüm tedavi sürecinde yer alma sürelerinin ortalamaları sırasıyla  $47,3 (\pm 74,3)$  dakika (5-450) ve  $5,32 \pm 3,57$  saat (0,25-15) olarak belirlenmiştir.

Her iki grubun üreme sağlığı sorunlarından ölü doğum görülme sıklığı açısından birbirine benzer olduğu (Tablo 2) gözlenmektedir. Konjenital malformasyon karşılaşmayan grupta görülmezken, karşılaşan grupta % 4,7 (n=2) (çocuğun sağ kulağında işitme kaybı ve çocuğun

hidrosefali hastası olması) olarak bildirilmiştir (p=0,50). Erken doğum ve spontan abortus olgularının ise karşılaşmayan grupta % 10,5 (n=4) ile karşılaşanlara göre (%3,9; n=2) daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (p=0,39). Ancak bildirilen üreme sağlığı sorunları açısından her iki grup arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir (p>0,05). Karşılaşan grupta 10 (% 23,8), karşılaşmayanlarda ise 2 (%6,1) hemşirenin gebelik sırasında KT uygulaması yapılan birimlerde çalıştığı anlaşılmıştır (p<0,05). Gebeliğinde kemoterapötik kullanılan birimde çalışması yönünden irdelendiğinde, üreme sağlığı sorunları görülme sıklığı karşılaşan grupta anlamlı olarak fazladır (p=0,04). Gebeliğinde kemoterapötik uygulayan 10 hemşire ölü doğum bildirmemiş, buna karşın bu grupta yer alan 1'er hemşire spontan abortus, erken doğum ve konjenital anomali yaşadığını bildirilmiştir.

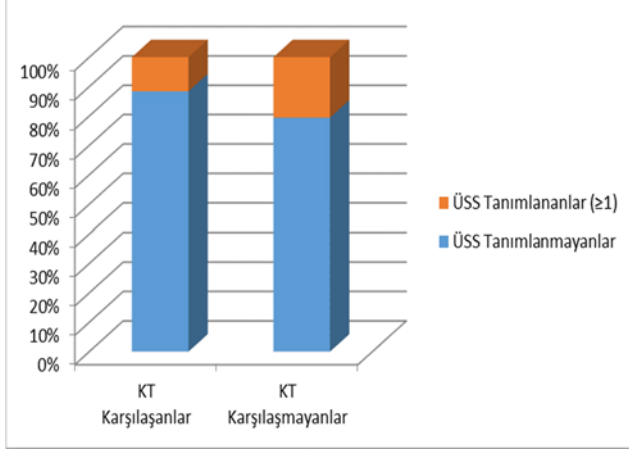
**Tablo 2.** Karşılaşan ve Karşılaşmayan Grupta Üreme Sağlığı Sorunlarının Dağılımı (n=93)

Üreme Sağlığı Sorunları (n=93)		Karşılaşanlar (n=53)		Karşılaşmayanlar (n=49)	
		n	%	n	%
Ölü Doğum	Yapan	1	2.0	1	2.6
	Yapmayan	50	98.0	37	97.4
Spontan Abortus	Yapan	2	3.9	4	10.5
	Yapmayan	49	96.1	34	89.5
Erken Doğum	Yapan	2	3.9	4	10.5
	Yapmayan	49	96.1	34	89.5
Çocukta Konjenital Malformasyon Varlığı	Var	2	4.7	0	0
	Yok	41	95.3	34	100
Gebelikte Kemoterapi Biriminde Çalışma	Çalışan	10	23.8	2	6.1
	Çalışmayan	32	76.2	31	93.9

İki grup arasında toplam üreme sağlığı sorunları Şekil 2'de karşılaştırılmıştır. Buna göre karşılaşan grup içinde en az bir üreme sağlığı sorunu yaşadığı saptananlar % 11.6 (n=5), karşılaşmayanlar içinde ise % 20,6 (n=7) olarak bulunmuştur (p=0,28).

KT uygulama süreci açısından irdelendiğinde geçirilen kazalanmalar, sıklık sırasına göre: "ilaç bittikten sonra serum torbası ya da seti çıkarılırken" (% 70,0), "enjektör ya da set takma sırasında" (% 68,0), "ilacın intravenöz akımının durması ve bu engelin giderilmesi

sırasında" (% 68,0) ve "serum torbasının setle bağlantısını kontrol ederken" (% 46,0) biçiminde belirtilmiştir.



**Şekil 2.** İki Grup Arasında Toplam Üreme Sağlığı Sorunlarının Karşılaştırılması

Hastanenin Kemoterapötik İlaç Hazırlama Merkezi ile görüşülmüş, ayaktan KT uygulaması yapan Gündüz Tedavi Merkezi'nin rastgele seçilen bir haftalık döneminin verileri incelenerek, bir hemşirenin ortalama 8,7 tek ilaçlı, 27,6 çok ilaçlı kemoterapötik uygulaması gerçekleştirdiği ve 21 hasta izlediği anlaşılmıştır.

## TARTIŞMA

Bu araştırmada kemoterapötikler ile karşılaşan ve karşılaşmayan hemşirelerde ortaya çıkan üreme sağlığı sorunları ve bunları etkileyen faktörler irdelenmiştir. Mesleki etkenlerden bir olan kemoterapötiklerle karşılaşma, sistem işleyişinde biçimlenen ve meslek, çalışılan yer, yürütülen iş ve görevler, ilacın toksisitesi, nüfuz etme yolları ve ilaçla karşılaşmanın süresi, hemşire/hasta oranı, hizmet içi eğitim gibi iş sürecinde yer alan pek çok belirleyicinin rol aldığı ve çalışana odaklı bir yaklaşımın geliştirilmesi gereken bir konudur. Kemoterapötik uygulama süreci ile ilgili karşılaşma yükünü belirlemek için önemli göstergelerden biri olan hasta sayısı ile ilgili literatürdeki bulgular ortalama günlük 6-28 arasında büyük bir değişkenlik göstermektedir (12, 58-61). Hemşireliği Derneği tarafından hazırlanan "Kemoterapi Ünitesi Standartları Rehberinde", "bir hemşirenin günlük olarak, en çok 6 hastanın bakımından

sorumlu olması gerektiği" belirtilmektedir (54). Amerika Birleşik Devletleri'nde onkolojik sağaltım birimlerinde hemşire-hasta oranının 1/3 ya da 1/4 olması gerektiği, onkoloji bölümlerinde ise bu oranın 1/5 olarak önerildiği görülmektedir (62, 63). Araştırmada elde edilen sonuçlar, iş yükünün ülkede yayımlanan standartlarda ve literatürde belirtilen sınırların çok üzerinde olduğunu göstermektedir. Buna karşın, iş yükünün çalışanın sağlığını koruyabilecek biçimde kontrol altına alınabilmesini sağlayacak ulusal düzenlemeler çıkarılmamıştır. Bu yüksek iş yükü, kemoterapötik uygulamaları sürecinde ve çevrede kalan artıklarla düşük dozlarda karşılaşma olasılığını artırabilecek bir ortam yaratmaktadır.

Literatürde tek ilaçlı ya da çoklu (kombine) ilaç uygulama süreçleri değerlendirilirken ayırım yapılmamış ancak haftalık kemoterapötik uygulama dozlarının ortalamaları değerlendirilmiştir. Araştırmada, literatürde görüldüğü gibi belirlenen haftalık ortalamaları (tek ilaçlı=14,7 ve çok ilaçlı=20,5) yüksek olarak saptanmıştır (59, 60, 64). Günlük KT uygulama ortalamasının 7 ve üzeri olarak belirtildiği, kimi durumlarda hemşire başına 30 uygulamanın üzerine çıktığı araştırmalar da vardır (65, 66). Bu araştırmada, hemşirelerin uygulama sayılarını tam olarak belirtmekte güçlük çektiği, ortalama sayılar bildirme eğilimi gösterdikleri gözlenmiştir. GTM verileri iş yükünün çok yüksek olduğunu ve KT uygulayan hemşirelerin kılavuzlarda belirtilen sayıların çok üzerinde hasta yönettiklerini göstermektedir. Anket aracılığı ile toplanan veriler bu incelenen haftalık kayıtlar arasında fark gözlenmiştir; farklılığın anımsamaya bağlı bir yan tutmadan kaynaklanabileceği ve haftalık uygulama sayıları ile ilgili bilginin sağlıklı bir şekilde derlenemediği söylenebilir.

Araştırmada hemşirelerin KT uygulaması sırasında hastanın yanında geçirdikleri süre 47,3 dakika; uygulama alan tüm hastaların bulunduğu ortamda geçirdikleri süre ise 5,3 saat olarak hesaplanmıştır. Karşılaşma sürelerini uygulama düzeyinde irdeleyen bir literatür bilgisine rastlanmamakla birlikte, ülkemizde, ayaktan KT biriminde yapılan bir araştırmada, bir vardiyada onkoloji hemşirelerinin araştırma sürelerinin %50,3'ünü doğrudan hasta bakımıyla ilgili işlemlere (ilaç kabulü, hazırlanan ilacının hastaya teslimi, damar yolunun açılması gibi), %30,4'ünü dolaylı bakım işlemlerine (koruyucu önlem

alma, ikinci kez ilaç dozu hesaplama, ilaç dökülmesi, atık boşaltma, tedavinin kayıt edilmesi gibi) ayırdıkları gösterilmiştir (67). Kimyasallarla karşılaşmada etmene yönelik önlemler öncelik taşısa da süre kontrolü önemli bir yönetsel önlemdir. Kemoterapötik uygulama sürecini çalışan sağlığı ve güvenliği açısından yönetebilmek için uygulama sürelerinin bilinmesi, karşılaşmayı azaltacak araçlardan biridir.

Literatürde ilgili ilacın dökülmesinden uygulama setleri hatalarına, atıklarla temastan ilaç hazırlama cihazları ile ilgili sorunlara kadar çok zengin bir yelpazede oluşan kazaların sağlık çalışanlarının kemoterapötik ilaçlarla karşılaşmada önemli rol oynadığı bildirilmektedir (60,64). Bu nedenle araştırmada hemşirelerin çalışma yaşamı ile ilgili özellikler sorgulanırken kemoterapötik uygulama sürecinde yaşadıkları kazalar da irdelenmiştir. Bulgular literatürde yer alan verilerle uyumlu olarak, 'TV set takma ya da çıkarma işlemlerinden ilacın atık sürecine' kadar KT uygulama sürecinin pek çok aşamasında kazaların yaşandığını göstermektedir.

Araştırmada KT uygulayan hemşirelerin büyük bölümünün (%94,3) kurum içi eğitim almadıkları ve yalnızca bir hemşirenin KT eğitim sertifikasına sahip olduğu belirlenmiştir. Bunun yanı sıra eğitim alan gruba yönelik standart bir eğitim örüntüsünden de söz edilemeyeceği anlaşılmaktadır. Literatürde de hizmet içi eğitim almadıklarını belirten hemşirelerin oranı %41,1 ile %92,6 (12, 28, 31, 44, 60, 64, 68, 69) arasında değişmekte ve KT sertifika kursuna katılım %13,6 (59) ve %19,2 (61) gibi düşük oranlarda kalmaktadır. Sertifikasyonun sağlanamamış olması ve hizmet içi eğitimin sürekliliği ve standardı ile ilgili farklılıklar kemoterapötik uygulamalarla ilgili doğru bilgi, tutum ve davranış örüntüsünün sağlamayı güçleştirecektir. Bu da, çalışan sağlığı ve güvenliği bağlamında öncelikle ele alınması gereken yönetsel süreçlerden biri olarak değerlendirilmiştir.

Araştırmada kemoterapötik uygulama süreci ile ilgili sağlık çalışanlarının sağlık ve güvenliği açısından sorun olacak, karşılaşmanın arttırdığı bilinen iş yükü, yüksek doz ve çoklu KT rejimlerinin kullanımı, uygulama sürelerinin uzunluğu, yaşanan kazalar, eğitim ve sertifika eksikliği gibi pek çok öge saptanmış ve gözlenmiş olsa da kemoterapötik kullanımı ile üreme sağlığı sorunları arasında bir ilişki gözlenmemiştir.

Üreme sağlığı, kemoterapötik ilaçlarla karşılaşmanın sonucu oluşan sağlık riskleri bakımından en savunmasız biyolojik süreçlerden biridir. Literatürde sitotoksik ilaçlarla karşılaşan çalışanlarda spontan abortus, ölü doğum, konjenital malformasyon gibi üreme sağlığı sorunlarının sık görüldüğü bilgisi yer almaktadır (10,17-27). Ancak, bu araştırmaların pek çoğu veri toplama süreci ile ilgili kısıtlılıklar içermektedir. Bugüne kadar yayınlanan çoğu araştırma 2000'li yıllar öncesinde yapılmış olup, veri tabanları 1973-2000 yıllarındaki kayıtlardan elde edilmiştir. Bu dönem sitotoksik ilaçların güvenli kullanımı ile ilgili kapsamlı program, uygulama, standart ve rehberlerin yayımlanmasından önceki sürece rastlamaktadır (70). Eskişehir'de bir üniversite hastanesinde (2008), KT uygulayanlarda (n=35) bir spontan abortus (%8,3), uygulamayanlarda (n=45) spontan abortus yaşanmadığı belirtilmiştir (p>0,05) (12). Mısır'da 2006 yılında yapılmış araştırmada, kemoterapötik ile karşılaşan grupta (n=35) dört erken doğum (%11,4), üçer ((%8,6)) konjenital malformasyon ve fetal kaybın olduğu, karşılaşmayan grupta (n=29) ise birer (%3,4) erken doğum, konjenital malformasyon ve fetal kaybın yaşandığı belirtilmiştir (p<0,05) (71). Bu araştırmada beklenin aksine karşılaşmayan grupta üreme sağlığı sorunları sıklığı daha yüksek saptanmıştır ancak iki grup arasında fark anlamlı bulunmamıştır (p>0,05). Ülkemizde Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması (TNSA) 2013'te evlenmiş kadınların (n=7,063) doğurganlık dönemleri boyunca yapmış oldukları kendiliğinden ve ölü doğum sayılarının dağılımlarında, yaklaşık beş kadından birinin (% 23) en az bir kez spontan abortus yaptığı ve yirmide birinden azının (% 3) ölü doğumu olduğu bildirilmektedir (72). Yaşam boyu yapılan kendiliğinden düşüğün ve ölü doğumun ortalama sayıları sırasıyla 0,33 ve 0,04'tür (72). Çalışma sonuçları ülkemizde reproduktif çağıdaki kadınların üreme sağlığı durumuyla karşılaştırıldığında, olumsuz üreme sağlığı sonuçlarına ilişkin sıklığının benzer olduğu gözlenmektedir. Örnek büyüklüğünün küçük olması, koruyucu önlemlerin uygulanması sonrasında gözlenebilecek olası farkın ortaya konabilmesini engellemiş olabilir. Araştırmanın sonlanmasından sonra araştırmanın gücü, en küçük örnek büyüklüğünü yeniden irdelleyebilmek için hesaplanmış ve sonuçları açıklayabilmek için (0,54) düşük olduğu saptanmıştır.

Her iki grup temel sosyodemografik ve bireysel değişkenler bakımından önemli bir farklılık göstermemektedir. Üreme sağlığı sonuçları ve karşılaşma açısından önemli bir değişken olan yaş ortalamaları her iki grupta benzerdir. Literatür, izlem araştırmalarından çok kesitsel kurgu ile yapılan araştırmalardan oluşmakta olup farklı yaş kategorilerinin bildirildiği görülmektedir (7, 12, 22, 32, 58, 64, 73-75). Araştırma grubumuzda saptanan eğitim düzeyi (% 94,3 lisans) literatürdeki pek çok araştırmadan (% 62,9-% 87,7) yüksektir (12, 31, 44, 59, 74-76). Araştırmaya katılan hemşirelerin çoğunluğunun (% 95,6) "doğurganlık dönemi" olarak tanımlanan 15-49 yaş aralığında yer alması ve ilgili kılavuzların ve genelgenin 2004-2005 yıllarında yayımlanmış olması (2, 3, 55), araştırmaya katılan hemşirelerin kemoterapötiklerle düşük dozda karşılaşmış olabileceklerini düşündürmektedir.

Araştırma grubu, üreme sağlığı sonuçlarını etkileyebilecek olan bireysel özellikler açısından ele alındığında literatürde belirtilen sigara kullanım sıklığı olan %25 - %58 aralığına uyan %30,2 kullanım olduğu görülmektedir (32, 64 75). Karşılaşan grubun alkol kullanımı da, düzey belirlenmemiş olsa da %56,6 gibi yüksek bir oranda belirlenmiştir. Her iki alışkanlık da üreme sağlığı sonuçları açısından kontrol edilmesi gereken değişkenler arasında yer almaktadır. Literatürde bu süreci irdeleyen az sayıda araştırmaya yer almaktadır (12, 32). Üreme sağlığı çıktıları ile kemoterapötik kullanımı ilişkisini incelemek için daha geniş örnek büyüklüğü ile yürütülecek araştırmalarda bu değişkenlerin kontrol edilmesi yararlı olacaktır.

Bu alandaki araştırmalarda vurgulanan menstürel fonksiyon bozukluğu, ektopik gebelik, infertilite, düşük doğum ağırlığı gibi diğer olumsuz üreme sağlığı sorunları çok farklı mesleki karıştırıcı etmenlerle ilişkili olabileceği gerekçesiyle araştırmada değerlendirilmemiştir. Araştırmanın çalışma grubunun küçük olması, sonuçların yakalanabilmesinin yanı sıra genellenabilirlik ile ilgili kısıtlılıklar da yaratmaktadır. Ayrıca kesitsel kurgu "neden - sonuç" ilişkisini belirlemeyi olanaksız kılmaktadır. Kişisel bildirimlere dayalı olarak derlenen bilgilerin, anımsama faktöründen etkilenmesi gibi öğelerin yanı sıra hastanede İSGB'nin (2007) kurulmasından önceki dönemde tıbbi izlem verilerinin bulunmaması da değişkenlerle ilgili verileri etkilemiş olabilir. Bunların yanında karşılaşılan

kemoterapötik dozlarının çok düşük düzeyde olması üreme sağlığı sorunları açısından tetikleyici bir etkinin ortaya çıkmasını sağlamamış olabilir. Bununla birlikte araştırma Türkçe literatürde sitotoksik ajanlarla mesleki karşılaşmalara bağlı üreme sağlığı sorunlarının irdelendiği az sayıdaki araştırmadan biridir.

Sonuç olarak, araştırmada iki grup arasında üreme sağlığı ile ilgili sonuçlar açısından anlamlı bir fark gözlenmemekle birlikte kemoterapötikle karşılaşma ve düzeyinin, standartlarda önerilenlerin çok üzerinde olduğunu gösteren bulgular ortaya konmuştur. Kurumda, Hastane Eczanesinde temel mühendislik önlemlerini içeren bir KT ilaç hazırlama ünitesi oluşturulmuş ve 2012 yılından sonra ilaç hazırlama görevi hemşirelerden alınarak standartlarda belirtilen donanım ve kurallara (örn: BGK sınıf II B2, temiz oda) uygun yürütülen bu üniteye devredilmiştir. Özellikle hazırlama sürecinde yer alan sağlık çalışanlarının (biyolog, eczane teknikeri) korunması yine aynı dönemde hastane içinde İSGB'nin yeniden kurulması (2011), artan duyarlılık ve farkındalık, uygulamadaki sağlık çalışanları açısından da koruyucu bir girişim olarak düşünülmelidir.

Sağlık çalışanlarının sağlığı ve güvenliği açısından kemoterapötikle karşılaşmanın, özellikle çok düşük dozda ve sürekli karşılaşma için uygun yöntemleri ve göstergeleri geliştirilmesi, bu karşılaşmanın hücresel düzeyinde etkilerini de gösterecek araştırmalar kurgulanması, ortamdaki rezidüel kemoterapötik düzeyinin ortaya konması da yararlı olacaktır.

#### KAYNAKLAR

1. Türkiye İstatistik Kurumu. Ölüm Nedeni İstatistikleri, 2016. Haber Bülteni. 24572/ 2017. [Erişim Tarihi: 01.05.2017]. Erişim Adresi: <http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=24572>
2. Sağlık Bakanlığı Tedavi Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Antineoplastik (sitotoksik) İlaçlarla Güvenli Çalışma Rehberi. Ankara S.B yayınları; 2004. [Erişim Tarihi: 01.09.2015]. Erişim Adresi: [http://www.sbn.gov.tr/icerikdosyalar/2063686233\\_antineoplastik\(sitotoksik\)\\_ilaclarla\\_guvenli\\_calisma\\_rehberi.pdf](http://www.sbn.gov.tr/icerikdosyalar/2063686233_antineoplastik(sitotoksik)_ilaclarla_guvenli_calisma_rehberi.pdf)

3. Onkoloji Hemşireliği Derneği (OHD). Antineoplastik İlaçların Güvenli Kullanım Standartları Rehberi. OHD Yayını, Geliştirilme Tarihi: 2003, Revizyon Tarihi: 2009. [Erişim Tarihi: 01.09.2015]. Erişim Adresi: <http://www.onkohem.org.tr/sites/default/files/dosya/rehberler/antineoplastik-ilaclarin-guvenli-kullanim-rehberi-2009.pdf>
4. CDC/NIOSH.NIOSH-Alert/ Preventing Occupational Exposures to Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Health Care Settings. NIOSH Publication No.2004-165. [Erişim Tarihi: 01.09.2015]. Erişim Adresi: <http://www.cdc.gov/niosh/docs/2004-165/pdfs/2004-165.pdf>.
5. The International Society of Oncology Pharmacy Practitioners. ISOPP Standarts Of Practice Safe Handling Of Cytotoxics. J Oncol Pharm Pract 2007;13. [Erişim Tarihi: 01.05.2016]. Erişim Adresi: [http://www.oncosystems.com.tr/dosyalar/\\_ISOPP\\_Standards\\_of\\_Practice\\_Safe\\_Handling\\_of\\_Cytotoxics.pdf](http://www.oncosystems.com.tr/dosyalar/_ISOPP_Standards_of_Practice_Safe_Handling_of_Cytotoxics.pdf)
6. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP Guidelines On Handling Hazardous Drugs. Am J Health-Syst Pharm. 2006;63:1172– 93.
7. OSHA Technical Manual. Controlling Occupational Exposure to Hazardous Drugs. Section VI: Chapter 2. [Erişim Tarihi: 05.04.2016]. Erişim Adresi: [https://www.osha.gov/dts/osta/otm/otm\\_vi/otm\\_vi\\_2.html#2](https://www.osha.gov/dts/osta/otm/otm_vi/otm_vi_2.html#2)
8. Ziegler E, Mason HJ, Baxter PJ. Occupational exposure to cytotoxic drugs in two UK oncology wards. Occup Environ Med.2002;59: 608-12.
9. Turci, R, Sottani, C, Spagnoli G, Minoia C. Biological and environmental monitoring of hospital personel exposed to antineoplastic agents: A review of analytical methods. J Chromatogr B 2003;789:169-209.
10. Fransman W, Roeleveld N, Peelen S, Kort de W, Kromhout H and Heedrik D. Nurses with dermal exposure to antineoplastic drugs: Reproductive outcomes. Epidemiology. 2007;18:112-119.
11. Martin S. The adverse health effects of occupational exposure of hazardous drugs. Community Oncol. 2005; 2(5):397-400.
12. Köşgeroğlu N, Dönmez, N, Sayiner FD, Özerdoğan, N, Serhan N. Mesleki maruziyet nedeniyle hemşirelerde sitotoksik ilaçların kısa dönem yan etkilerinin görülme sıklığı ve hemoglobin, lökosit düzeylerinin belirlenmesi. C.Ü. Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi 2008;12(3): 27-35.
13. Gunnarsdottir HK, Aspelund T, Karlsson T, Rafnsson VV. Occupational risk factors for breast cancer among nurses. Int J Occup Environ Health. 1997;3(4): 254-58.
14. Hansen J, Olsen J.H. Cancer morbidity among Danish female pharmacy technicians. Scand J Work Environ Health. 1994;20(1): 22-2.
15. Kopjar N, Garaj-Vrhovac V, Kasuba V, Rozgaj R, Ramic S, Pavlica V, Zeljezic D. Assessment of genotoxic risks in Croatian health care workers occupationally exposed to cytotoxic drugs: A multi-biomarker approach. Int J Hyg Environ Health 2009;212: 414–31.
16. Bouraoui S, Brahem A, Tabka F, Mrizek N, Saad A and Elghezal H. Assessment of chromosomal aberrations, micronuclei and proliferation rate index in peripheral lymphocytes from Tunisian nurses handling cytotoxic drugs. Environ Toxicol Pharmacol 2011;31: 250-57.
17. Hemminki K, Kyyrönen P and Lindbohm ML. Spontaneous abortions and malformations in the offspring of nurses exposed to anaesthetic gases, cytostatic drugs and other potential hazards in hospitals, based on registered information of outcome. J Epidemiol Community Health. 1985;39: 141-47.
18. Selevan SG, Lindbohm ML, Hornung RW and Hemminki K. A study of occupational exposure to antineoplastic drugs and fetal loss innurses . N Eng J Med.1985;313: 1173-78.
19. McDonald AD, McDonald JC, Armstrong B, Cherry NM, Côté R, Lavoie J, Nolin AD and Robert D. Congenital defects and work in pregnancy. Br J Ind Med. 1988;45: 581-88.

20. Stücker I, Caillard J-F, Collin R, Gout M, Poyen D and Hémon D. Risk of spontaneous abortion among nurses handling antineoplastic drugs. *Scand J Work Environ Health*. 1990; 16: 102-7.
21. Skov T, Maarup B, Olsen J, Rorth M, Winthereik H and Lynge E. Leukaemia and reproductive outcome among nurses handling antineoplastic drugs. *Br J Ind Med*. 1992; 49: 855-61.
22. McAbee RR, Gallucci BJ and Checkoway H. Adverse reproductive outcomes and occupational exposure among nurses . *AAOHN Journal*. 1993; 41: 110-19.
23. Valanis B, Vollmer W, Labuhn K and Glass A. Occupational exposure to antineoplastic agents and self-reported infertility among nurses and pharmacists. *J Occup Environ Med*. 1997;39: 574-80.
24. Valanis B, Vollmer WM and Steele P. Occupational exposure to antineoplastic agents: Self-reported miscarriages and stillbirths among nurses and pharmacists. *J Occup Environ Med*. 1999;41: 632-38.
25. Dranitsaris G, Johnston M, Poirier S, Schueller T, Milliken D, Green E and Zanke B. Are health care providers who work with cancer drugs at an increased risk for toxic events? A systematic review and meta-analysis of the literature. *J Oncol Pharm Practice*. 2005;11: 69-78.
26. Ratner, AP, Spinelli JJ, Beking K, Lorenzi M, Chow Y, Teschke K, Le ND, Gallagher PR, Dimich-Ward H. Cancer incidence and adverse pregnancy outcome in registered nurses potentially exposed to antineoplastic drugs. *BMC Nursing* 2010;9: 15.
27. Lawson CC, Rocheleau CM, Whelan EA, Lividoti Hibert E, Grajewski B, Spiegelman D and Rich-Edwards JW. Occupational exposures among nurses and risk of spontaneous abortion. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206: 327.e1-8.
28. Elshamy K, El-Hadid M, El-Roby M, Fouda M. Health hazards among oncology nurses exposed to chemotherapy drugs. *Afr J Haematol Oncol* 2010;1(3): 70-8.
29. Waheida SM, Abd-Elgaffar SI, Atia GA. Evaluation of handling practices of oncology nurses during chemotherapy preparation and administration in Menoufia oncology hospital. *International Journal of Novel Research in Healthcare and Nursing* 2015;2(3): 107-19.
30. Mohsen MM, Fareed ME. Chemotherapy safety protocol for oncology nurses: It's effect on their protective measures practices. *International Journal of Medical, Health, Biomedical, Bioengineering and Pharmaceutical Engineering* 2013;7(9): 529-37.
31. Türk M, Davas, A, Çiçeklioğlu, M, Saçaklıoğlu F, Mercan T. Knowledge, attitude and safe behaviour of nurses handling cytotoxic anticancer drugs in Ege University Hospital, *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;5(2): 164-8.
32. Özcan M, Türkbey EE, Matrak M, Karabulut H, Parlak L, Sürmeli E, Burgaz S, Karahalil B, Kutlay YN, Erkutlu D, Elmalı E, Bakanay M. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanelerinde kemoterapi uygulamalarında yer alan hemşirelerde siklofosamid ve metotreksat ilaç maruziyetinin genom üzerine etkisi. Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi Kesin Raporu, Ankara, 2007. [Erişim Tarihi: 28.09.2019]. Erişim Adresi: <https://docplayer.biz.tr/6294132-.html>
33. Bouyer J, Saurel-Cubizolles M-J, Grenier C, Aussel L and Job-Spira N. Ectopic pregnancy and occupational exposure of hospital personnel. *Scand J Work Environ Health*. 1998; 24: 98-103.
34. Saurel-Cubizolles MJ, Job-Spira N, Estryn-Behar M. Ectopic pregnancy and occupational exposure to antineoplastic drugs. *Lancet* 1993; 341: 1169/71.
35. The National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). Workplace solutions: medical surveillance for healthcare workers exposed to hazardous drugs. DHHS (NIOSH) Publication No. 2013-103, 2013. [Erişim Tarihi: 05.01.2016]. Erişim Adresi: <https://www.cdc.gov/niosh/docs/wp-solutions/2013-103/pdfs/2013-103.pdf>

36. The National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). List of Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings. DHHS (NIOSH) Publication No. 2016-161, 2016. [Erişim Tarihi: 30.04.2017]. Erişim Adresi: [https://www.cdc.gov/niosh/topics/antineoplastic/pdf/hazardous-drugs-list\\_2016-161.pdf](https://www.cdc.gov/niosh/topics/antineoplastic/pdf/hazardous-drugs-list_2016-161.pdf)
37. Chu WC, Hon C-Y, Danyluk Q, Chua PPS and Astrakianakis G. Pilot assessment of the antineoplastic drug contamination levels in British Columbia hospitals pre- and post-cleaning. *J Oncol Pharm Practice*. 2012;18: 46-51.
38. Acampora A, Castiglia L, Miraglia N, Pieri M, Soave C, Liotti F and Sannolo N. A case study: Surface contamination of cyclophosphamide due to working practices and cleaning procedures in two Italian hospitals. *Ann Occup Hyg*. 2005;49: 611-8.
39. West C; Beaucham C. Evaluation of chemotherapy drug exposure in an outpatient infusion center. Cincinnati, OH: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, NIOSH HHE Report No. 2013-0019-3205, March 2014. [Erişim Tarihi: 28.09.2019]. Erişim Adresi: <https://www.cdc.gov/niosh/hhe/reports/pdfs/2013-0019-3205.pdf>
40. Connor TH, DeBord G, Pretty JR, Oliver MS, Roth TS, Lees PSJ, Krieg EF, Rogers B, Escalante CP, Toennis CA, Clark JC, Johnson B and McDiarmid MA. Evaluation of antineoplastic drug exposure of health care workers at three university-based US cancer centers. *J Occup Environ Med*. 2010;52:1019-27.
41. Hedmer M, Tinnerberg H, Axmon A and Jönsson BAG. Environmental and biological monitoring of antineoplastic drugs in four workplaces in a Swedish hospital. *Int Arch Occup Environ Health*. 2008;81: 899-911.
42. Touzin K, Bussi eres JF, Langlois  , Lefebvre M and Gallant C. Cyclophosphamide contamination observed on the surface of drug vials and the efficacy of cleaning on vial contamination. *Ann Occup Hyg*. 2008;52(8): 765-71.
43. Couch J, West C. Health hazard evaluation report: chemotherapy drug exposures at an oncology clinic – Florida. Cincinnati, OH: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, NIOSH HHE Report No. 2009-0148-3158, June 2012. [Erişim Tarihi: 28.09.2019]. Erişim Adresi: <https://www.cdc.gov/niosh/hhe/reports/pdfs/2009-0148-3158.pdf>
44. Chu WC, Hon C-Y, Danyluk Q, Chua PPS and Astrakianakis G. Pilot assessment of the antineoplastic drug contamination levels in British Columbia hospitals pre- and post-cleaning. *J Oncol Pharm Practice*. 2012;18: 46-51.
45. Oncology Nursing Society (ONS). Safe Handling Of Hazardous Drugs (Third Edition). [Erişim Tarihi: 17.04.2018]. Erişim Adresi: <https://www.ons.org/books/safe-handling-hazardous-drugs-third-edition>
46. The National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). Personal protective equipment for health care workers who work with hazardous drugs. DHHS (NIOSH) Publication No. 2009-106 (2008). [Erişim Tarihi: 05.01.2016]. Erişim Adresi: <https://www.cdc.gov/niosh/docs/wp-solutions/2009-106/pdfs/2009-106.pdf>
47. The British Columbia Cancer Agency (BCCA), Pharmacy Practice Standards for Hazardous Drugs, 2016. [Erişim Tarihi: 17.04.2019]. Erişim Adresi: <http://www.bccancer.bc.ca/health-professionals/clinical-resources/pharmacy/safe-handling-manual>
48. SA Health Safe Handling-Cytotoxic Drugs And Related Wastes Guidelines- A Risk Management Guide for South Australian Health Services, 2012. [Erişim Tarihi: 17.04.2019]. Erişim Adresi: <https://www.sahealth.sa.gov.au/wps/wcm/connect/f8aa68004b3f6cf6a340afe79043faf0/Safe+Handling+Cytotoxic+Guidelines.pdf?MOD=AJPERES&CACHEID=R>

- OOTWORKSPACE-  
f8aa68004b3f6cf6a340afe79043faf0-lztcBfc
49. The Association Paritaire Pour La Santé Et La Sécurité Du Travail Du Secteur Affaires Sociales (ASSTSAS). Prevent Guide- Safe Handling of Hazardous Drugs, Canada:Montreal, 2008. [Erişim Tarihi: 17.04.2019]. Erişim Adresi: [https://www.osha.gov/SLTC/hazardousdrugs/controlling\\_occex\\_hazardousdrugs.html](https://www.osha.gov/SLTC/hazardousdrugs/controlling_occex_hazardousdrugs.html)
50. European Society of Oncology Pharmacy (ESOP). QUAPOS 6-Quality Standard for the Oncology Pharmacy Service, 2018. [Erişim Tarihi: 17.04.2019]. Erişim Adresi: <https://www.esop.li/downloads/Quapos%206.pdf>
51. Walton AL, Eisenberg S, Friese CR. Hazardous Drugs: Legislative and Regulatory Efforts to Improve Safe Handling. Clin J Oncol Nurs.2017;21(2): 254-56.
52. Handling of Hazardous Drugs and Related Wastes in South Australian Health Services Policy Directive. [Erişim Tarihi: 30.04.2017]. Erişim Adresi: [https://www.sahealth.sa.gov.au/wps/wcm/connect/f99069004b3f738aa4ddade79043faf0/Directive\\_Handling\\_of\\_Hazardous\\_Drugs\\_and\\_Related\\_Waste\\_v2.1\\_27122017.pdf?MOD=AJPERES&CACHEID=ROOTWORKSPACE-f99069004b3f738aa4ddade79043faf0-mEckPGY](https://www.sahealth.sa.gov.au/wps/wcm/connect/f99069004b3f738aa4ddade79043faf0/Directive_Handling_of_Hazardous_Drugs_and_Related_Waste_v2.1_27122017.pdf?MOD=AJPERES&CACHEID=ROOTWORKSPACE-f99069004b3f738aa4ddade79043faf0-mEckPGY)
53. United States Pharmacopeial Convention (USP). Frequently asked questions: <800> hazardous drugs: handling in healthcare settings. [Erişim Tarihi: 05.04.2017]. Erişim Adresi: <http://www.usp.org/frequently-asked-questions/hazardous-drugs-handling-healthcare-settings>
54. Onkoloji Hemşireliği Derneği (OHD). Kemoterapi ünitesi standartları. OHD Yayını, 2010. [Erişim Tarihi: 05.02.2016]. Erişim Adresi: <http://www.onkohem.org.tr/sites/default/files/dosya/standart-yonetmelik/kemoterapi-unitesi-standartlari.pdf>
55. T.C Sağlık Bakanlığı Tedavi Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Antineoplastik İlaçların Güvenli Kullanım Standartları. 9260 sayılı Genelge, 2005. [Erişim Tarihi: 05.01.2016]. Erişim Adresi: [http://www.ihs.gov.tr/indir/mevzuat/genelgeler/G\\_11112005\\_1.pdf](http://www.ihs.gov.tr/indir/mevzuat/genelgeler/G_11112005_1.pdf)
56. T.C Sağlık Bakanlığı Tedavi Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Türkiye Onkoloji Hizmetleri Yeniden Yapılanma Programı 2010-2023, 2010. [Erişim Tarihi: 05.04.2016]. Erişim Adresi: <http://www.rivosem.com.tr/wp-content/uploads/2015/04/T%C3%BCrkiye-Onkoloji-Hizmetleri-Yeniden-Yap%C4%B1land%C4%B1rma-Program%C4%B1.pdf>
57. Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı,28730 sayılı Yönetmelik, Kanserojen veya Mutajen Maddelerle Çalışmalarda Sağlık ve Güvenlik Önlemleri Hakkında Yönetmelik, 2013. [Erişim Tarihi: 28.09.2019]. Erişim Adresi:<http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2013/08/20130806-4.htm>
58. Unsar S, Kurt S, Kostak MA, Yaman R, Ozcan M. Determination of antineoplastic drug exposure of nurses at a university hospital. International Journal of Caring Sciences 2016; 9(1): 314-20.
59. Önal A. Kemoterapi hazırlayan ve uygulayan sağlık çalışanlarının korunmaya yönelik güvenlik önlemleri alma durumları ve etkileyen faktörler. Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Hemşirelikte Yönetim Yüksek Lisans Tezi. İzmir, 2015. [Erişim Tarihi: 28.09.2019]. Erişim Adresi: <https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/tezSorguSonucYeni.jsp>
60. Şimşek N. Kemoterapi hazırlayan ve uygulayan hemşirelerin önlem alma durumları ve etkileyen faktörler. Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İç Hastalıkları Hemşireliği YüksekLisans Tezi. İstanbul, 2010. [Erişim Tarihi: 28.09.2019]. Erişim Adresi:<https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/tezSorguSonucYeni.jsp>
61. Karadakovan A. Kemoterapi uygulamalarında alınan koruyucu hemşirelik önlemlerin gözlenmesi. Ankem Derg 1998;12(1): 88-93.



62. Kasprak j. California RN Staffing Ratio Law. Number: 2004-R-0212, 2004. [Erişim Tarihi: 05.10.2016]. Erişim Adresi: <https://www.cga.ct.gov/2004/rpt/2004-R-0212.htm>
63. Koç S.Geçmişten-Günümüze Hemşire Kadro Planlama. [Erişim Tarihi: 05.10.2016]. Erişim Adresi: <http://www.acibademhemsirelik.com/e-dergi/64/docs/icimizden-biri-64.pdf>
64. Al-Azzam SI, Awawdeh BT,Alzoubi KH, Khader YS, Alkafajei AM. Compliance with safe handling guidelines of antineoplastic drugs in Jordanian hospitals. *J Oncol Pharm Pract.* 2015;21(1): 3-9.
65. Ünlü H, Karadağ A, Taşkın L, Terzioğlu F. Onkoloji alanında çalışan hemşirelerin yerine getirdikleri rol ve işlevler. *Hemşirelikte Araştırma Geliştirme Dergisi.* 2010;1: 13-28.
66. Constantinidis TC, Vagka E, Dallidou P, Basta P, Drakopoulos V, Kakolyris S & Chatzaki E. Occupational health and safety of personnel handling chemotherapeutic agents in Greek hospitals. *Eur J Cancer Care* 2011;20: 123-131.
67. Tuna R, Baykal Ü, Türkmen E, Yıldırım A. Onkoloji hemşirelerinin ayaktan kemoterapi biriminde hasta bakım uygulamalarına ve diğer işlere ayırdıkları sürenin belirlenmesi. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi,* 2015;18:4.
68. Pınar R. Hemşirelerin kemoterapi hazırlama ve uygulama sırasında çevreyi, kendilerini ve hastaları korumaya yönelik tutumları. *Atatürk Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi* 2003;6(1): 44-54.
69. Gökdere Havva. Hemşirelerin kemoterapi uygulamaları sırasında almaları gereken önlemler konusunda bilgi düzeylerinin saptanması. Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İç Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Afyon, 2003. [Erişim Tarihi: 28.09.2019]. Erişim Adresi:<http://acikerisim.aku.edu.tr/xmlui/bitstream/handle/11630/4040/Havva%20G%C3%B6kdere.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
70. Connor HT, Lawson CC, Polovich M, McDiarmid A.M. Reproductive health risks associated with occupational exposures to antineoplastic drugs in health care settings: a review of the evidence. *J Occup Environ Med.* 2014;56(9): 901-10.
71. Elshamy K, El-Hadidi M, El-Roby M, Fouda M. Health hazards among oncology nurses exposed to chemotherapy drugs. *Afr J Haematol Oncol.* 2010;1(3): 70-8.
72. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü (HÜNEE). Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması. Ankara 2013. [Erişim Tarihi: 17.04.2019]. Erişim Adresi: [http://www.hips.hacettepe.edu.tr/tnsa2013/rapor/TNSA\\_2013\\_ana\\_rapor.pdf](http://www.hips.hacettepe.edu.tr/tnsa2013/rapor/TNSA_2013_ana_rapor.pdf)
73. Şimşek N, Olgun N. Kemoterapi hazırlayan ve uygulayan hemşirelerin güvenlik önlemlerini kullanma ve önlem almalarını etkileyen faktörler. *Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Dergisi,* 2010;13-2.
74. Chaudhary R, Karn B S. Chemotherapy knowledge and handling practice of nurses working in a medical university of Nepal. *Journal of Cancer Therapy* 2012;3: 110-4.
75. Platin N, Burgaz S. Antineoplastikleri uygulayan onkoloji hemşirelerinde mesleki sağlık riskinin değerlendirilmesi. *Sağlık Çalışanlarının Sağlığı 1. Ulusal Kongresi,* Ankara,1999 s:122-6.



# D vitamini düzeyi ile paraoksonaz 1 enzim aktivitesi arasındaki ilişki

RELATIONSHIP BETWEEN VITAMIN D LEVEL AND PARAOXONASE 1 ENZYME ACTIVITY

Özge DOKUZLAR<sup>1</sup>, Mehmet ÇALAN<sup>2</sup>, Ali Rıza ŞİŞMAN<sup>3</sup>, Sinem Burcu KOCAER<sup>4</sup>, Fırat BAYRAKTAR<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Geriatri Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup>İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

<sup>3</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>4</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>5</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

## ÖZ

**Amaç:** D vitamini eksikliği lipid metabolizması üzerine olumsuz etki oluşturmakta ve kardiyovasküler riski artırmaktadır. Paraoksonaz-1 (PON1) enzim aktivitesi, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) aktivitesini belirleyen faktörlerden birisidir. Bu çalışmada, D vitamini düzeyi ile PON1 aktivitesi arasında ilişkili olup olmadığının incelenmesi amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamıza 18-50 yaş arası, benzer demografik özelliklere sahip 200 sağlıklı birey alındı. Araştırmaya dahil edilen bireyler serum 25(OH)D vitamini düzeyine göre D vitamini düzeyi normal (>30 ng/dL), D vitamini eksikliği olan (20-30 ng/dL), D vitamini yetmezliği olan (10-20 ng/dL) ve derin D vitamini yetmezliği olan (<10 ng/dL) bireyler olarak 4 gruba ayrıldı. Bu dört grup arasında PON1 enzim aktivitesi düzeyi karşılaştırıldı. Plazma PON1 enzim aktivitesi ELISA yöntemi ile ölçüldü.

**Bulgular:** Araştırmamıza dahil olan bireylerin 132'si kadın ve 68'i erkek idi. PON1 enzim aktivitesi 4 grup arasında istatistiksel anlamlı bir fark oluşturmadı. Ayrıca PON1 enzim aktivitesi ile diğer parametreler arasında da herhangi bir ilişki saptanmadı.

**Sonuç:** D vitamini düzeyi ile PON1 enzim aktivitesi arasında bir ilişki saptanmadı.

**Anahtar Sözcükler:** D vitamini eksikliği, HDL kolesterol, lipid metabolizması, Paraoksonaz-1

Fırat BAYRAKTAR

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Endokrinoloji Bilim Dalı, İZMİR, TÜRKİYE

<https://orcid.org/0000-0001-7800-2530>

#### ABSTRACT

**Objective:** Vitamin D deficiency has a negative effect on lipid metabolism and increases cardiovascular risk. Paraoxonase-1 (PON1) enzyme activity is one of the determinants of high-density lipoprotein (HDL) activity. The aim of this study was to investigate whether vitamin D level and PON1 activity are related.

**Material and Method:** 200 healthy individuals between 18-50 years of age with similar demographic characteristics were included. Individuals included in the study were divided into four groups as vitamin D levels: sufficient (>30 ng/dL), mild-moderate deficiency (20-30 ng/dL), deficiency (10-20 ng/dL) and severe deficiency (<10 ng/dL). PON1 enzyme activity of these four groups was compared. Plasma PON1 enzyme activity was measured by ELISA.

**Results:** Of the individuals included to this study, 132 were female and 68 were male. PON1 enzyme activity did not show any statistically significant difference between these 4 groups. There was not any relationship between PON1 enzyme activity and other parameters.

**Conclusion:** There was no relationship between vitamin D levels and PON1 enzyme activity.

**Keywords:** Vitamin D deficiency, HDL Cholesterol, lipid metabolism, Paraoxonase-1.

D vitamini, yağda çözünen bir vitamindir ve aktif formu olan 1,25(OH)<sub>2</sub>D (kalsitriol) steroid yapıda bir hormon olarak işlev gösterir (1). Kalsitriol, doku üzerinde spesifik etkilerini bir çekirdek reseptörü olan D vitamini reseptörüne (VDR) bağlanarak gösterir. D vitamini kalsiyum homeostazi ve kas-iskelet sistemi üzerindeki etkileri uzun yıllardır bilinmektedir (2,3). Son yıllarda 1 $\alpha$ -hidroksilaz ve VDR'nin miyositler, vasküler düz kas hücreleri, pankreatik beta hücreleri, meme, prostat, kolon, makrofajlar gibi çok sayıda dokuda bulunması da kas-iskelet sistemi dışında pek çok sistem ile ilişkili olduğunu göstermiştir (3,4).

D vitamini eksikliği bir küresel sağlık sorunudur (5). D vitamini eksikliğinin obezite, diyabet, kanser, kardiyovasküler hastalıklar gibi pek çok sistemde soruna yol açtığı gösterilmiştir (6). Wang ve arkadaşları kardiyovasküler hastalığı olmayan 1739 olguyu 5,4 yıl takip etmiş ve 25(OH)D düzeyleri düşük olanlarda kardiyovasküler olayların %53-80 oranında arttığını saptamışlardır (7). D vitamini eksikliğinin, renin-angiotensin sisteminin aktivasyonu, sekonder hiperparatiroidizm, insülin direncinde artış, lipid metabolizması üzerine olumsuz etki, antikoagülan aktivitenin inhibisyonu, inflamasyon, ateroskleroz ve miyokardiyal hücre hipertrofisi gibi etkilerle

kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (4,8-10).

Paraoksonaz (PON), glikoprotein yapısında kalsiyum bağımlı bir ester hidrolazdır. Paraoksonaz gen ailesi, insanlarda 7q 21.3-22.1 kromozomunun uzun kolunda, birbiriyle bağlantılı PON1, PON2 ve PON3 şeklinde üç üyeden oluşmaktadır (11,12). Karaciğerde sentezlenerek dolaşıma salınan PON1, hidrofobik N-terminal aracılığı ile HDL yüzeyine yapışır. ApoA-I ise bu enzimi HDL yüzeyinde sabitleştirmektedir. Dolaşımda HDL2 ile birlikte bulunan PON1 enzimi, makrofajlardan superoksit anyon salınımını inhibe ederek LDL oksidasyonunu önler ve okside-LDL(oxLDL) oluşumunu azaltır. Böylece endotel hücrelerde oxLDL'ye bağlı oluşan inflamasyon süreci engellenmiş olur (13). PON'lar için bildirilen fizyolojik roller arasında; trombosit-aktive edici faktör hidrolizi, lipid oksidasyonu, aterosklerotik vasküler hastalık için risk faktörü olarak bilinen homosistein tiyolakton hidroliz ve inaktivasyonu, makrofaj kolesterol biyosentezinin inhibisyonu vardır (14-16). PON1'in LDL oksidasyonunun engellemesinde, LCAT ve Apo-A1 üzerinden etkili olduğu gösterilmiştir (11). İnsanlarda yaş, cinsiyet, genetik, çevresel faktörler, PON polimorfizmi gibi pek çok faktör PON aktivitesini etkileyebilmektedir (13,17-20). PON1 ve koroner arter hastalığı ilişkisini araştıran bir

prospektif çalışmada 50-65 yaşları arasında 1338 erkek 10 yıl boyunca izlenmiş ve yeni koroner arter hastalığı olan hastalarda (n= 163) paraoksonaz düzeyinde %30 azalma tespit edilmiştir (21). Mackness ve arkadaşları, serum PON1 aktivitesinin ve konsantrasyonunun miyokard infarktüsü belirtilerinin başlamasından sonra iki saat içinde azaldığını ve PON1 aktivitesindeki bu azalmanın akut olay öncesinde mevcut olabileceğini bildirmişlerdir (22). Bu yüzden düşük PON1 aktivitesinin koroner arter hastalığı için bağımsız risk faktörü olarak değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamışlardır (23).

Yapılan araştırmalarda D vitamini eksikliği olan bireylerde HDL kolesterol düzeyi düşük olarak saptanmıştır (10). Bizde araştırmamızda D vitamini düzeyinin fonksiyonel olarak da HDL kolesterol üzerinde etkisi olabileceğini düşünerek HDL kolesterolün fonksiyonel etkisini gösteren PON1 enzim aktivitesinin D vitamin düzeyi ile ilişkisi olup olmadığını araştırdık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Haziran 2013 ile Kasım 2013 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji polikliniğine başvuran 18-50 yaş arası, benzer demografik özelliklere sahip olan 200 sağlıklı birey dahil edildi. Bilinen kardiyovasküler, serebrovasküler hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, akut ya da kronik karaciğer hastalığı, malignitesi, diyabeti olan hastalar ile gebeler, sigara ve alkol kullananlar, D vitamini kullanan ya da D vitamini metabolizması üzerine etki eden, antihiperlipidemik ya da glukoz metabolizması üzerine etki eden ilaç kullanımı olanlar çalışmadan dışlandı. Çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 05.07.2013 tarihinde 2013/25-05 karar numarası ile etik kurul onayı alındıktan sonra başlatılmıştır.

Araştırmaya dahil olan gönüllülerin demografik verileri ve medikal öyküleri kayıt edildi. En az sekiz saatlik açlık süresi sonrasında hastalardan rutin tetkikleri için alınan kan örnekleri ile eş zamanlı olarak katılımcılardan 10 cc kan alındı. Örnekler 4°C'de 2500 rpm devirde 10 dakika santrifüj edilerek plazma ayrıldı. Ayrılan plazmaların PON-1 düzeyini ölçmek için -80°C'de saklandı. Bireylerin PON-1 düzeyi ELISA yöntemi ile

çalışıldı. PON ölçüm yöntemi, E.Reiner'den modifiye edilerek alınmış olup; Beckman AU5800 otoanalizörüne uyarlanmıştır. PON ölçümlerinde deney içi CV %2,79 olarak hesaplanmıştır. Hastaların rutin tetkikleri sırasında bakılan açlık kan glukozu, lipid profili, karaciğer enzimleri, kan üre azotu (BUN), kreatinin, albümin, sodyum, potasyum, klor, kalsiyum, fosfor, yüksek duyarlıklı C reaktif protein (hs-CRP), insülin, parathormon, hemogram kaydedildi. Serum 25-OH D vitamini Roche Diagnostics orijinal kitleri ile Cobas e601 otoanalizöründe (Manheim, Germany) elektrokemiluminisans immün ölçüm yöntemi ile ölçüldü.

Araştırma grubu 25(OH)D vitamini düzeyine göre normal (>30 ng/dL), eksiklik (20-30 ng/dL), yetmezlik (10-20 ng/dL) ve derin yetmezlik (<10 ng/dL) olarak 4 gruba ayrıldı (4). Gruplar arasında D vitamini düzeyi ile PON1 enzim aktivitesi karşılaştırıldı. Araştırmaya katılmayı kabul eden olgulardan araştırmaya gönüllü olarak katıldıklarına dair yazılı onam alındı ve araştırma sırasında Helsinki bildirgesine uyuldu.

## İstatistiksel Analiz

Sonuçlar normal dağılıma uygundu. Araştırmaya alınan hastalar serum D vitamin düzeylerine göre 4 gruba ayrılarak demografik ve laboratuvar verileri One-Way ANOVA testi ile karşılaştırıldı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandığında farkın hangi gruptan kaynaklandığını belirlemek için Bonferroni düzeltmesi kullanılarak post-hoc analiz yapıldı. Gruplar arasında cinsiyet karşılaştırması ki-kare testi ile yapıldı. Serum PON1 aktivitesi ve serum D vitamin düzeyi ile diğer parametreler arasındaki ilişki Spearman's korelasyon testi ile değerlendirildi. Veriler ortalama ± standart hata olarak verildi ve p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya alınan bireylerin demografik verileri ve laboratuvar özellikleri Tablo 1'de verilmiştir. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, kilo, boy, Vücut Kitle İndeksi (VKİ), kan basıncı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05). Ayrıca serum PON1, BUN, kreatinin, ALT, HDL-K düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı.

Tablo 1. D vitamin düzeyine göre bireylerin demografik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

	<10 ng/dL n=40	10-20 ng/dL n=55	20-30 ng/dL n=60	>30 ng/dL n=45	P
Yaş, yıl	34,15 ± 6,82	31,94 ± 9,39	32,60 ± 9,14	30,02 ± 7,55	0,156
Cinsiyet (K/E)	27/13	36/19	42/18	27/18	0,754
Boy, cm	164,30 ± 4,78	166,16 ± 7,84	166,30 ± 9,38	168,46 ± 7,88	0,115
Kilo, kg	73,05 ± 19,87	67,90 ± 12,31	67,59 ± 16,51	68,64 ± 11,68	0,307
VKİ, kg/m <sup>2</sup>	23,73 ± 10,39	22,16 ± 7,70	21,28 ± 8,68	21,94 ± 7,43	0,217
SKB, mmHg	101,50 ± 16,87	107,90 ± 16,37	107,76 ± 12,13	104,17 ± 13,45	0,106
DKB, mmHg	65,25 ± 7,67	65,74 ± 8,07	67,76 ± 8,50	68,53 ± 5,66	0,305
AKŞ, mg/dL	85,22 ± 9,05	84,92 ± 8,89	81,13 ± 8,99	78,77 ± 7,64	<b>0,001*</b>
İnsülin, µIU/mL	9,50 ± 8,97	6,91 ± 2,77	6,89 ± 4,95	5,27 ± 2,44	<b>0,001*</b>
hs-CRP,	3,47 ± 1,98	2,74 ± 1,59	1,99 ± 1,91	1,82 ± 1,95	<b>&lt;0,001*</b>
HOMA-IR	1,99 ± 1,91	1,43 ± 0,56	1,39 ± 1,08	1,02 ± 0,49	0,001
BUN, mg/dL	9,59 ± 2,37	12,72 ± 8,54	12,49 ± 10,98	11,72 ± 2,07	0,205
Kreatinin, mg/dL	0,76 ± 0,12	0,80 ± 0,12	0,80 ± 0,13	0,82 ± 0,17	0,277
ALT, IU/L	14,97 ± 4,92	16,87 ± 14,82	19,35 ± 12,63	16,55 ± 7,47	0,266
T-kolesterol, mg/dL	205,22 ± 27,43	176,81 ± 32,19	178,56 ± 27,40	178,91 ± 28,51	<b>&lt;0,001*</b>
Trigliserid, mg/dL	129,72 ± 61,46	109,23 ± 48,12	97,33 ± 67,88	78,20 ± 32,13	<b>&lt;0,001*</b>
HDL-K, mg/dL	45,77 ± 15,33	41,40 ± 12,19	44,10 ± 11,70	44,24 ± 13,17	0,213
LDL-K, mg/dL	123,52 ± 26,35	111,23 ± 29,44	104,26 ± 22,18	106,13 ± 23,43	<b>0,002*</b>
Albümin, g/dL	4,35 ± 0,35	4,44 ± 0,83	4,36 ± 0,28	4,34 ± 0,33	0,746
Ca, mg/dL	9,21 ± 0,37	9,43 ± 0,28	9,54 ± 0,34	9,45 ± 0,31	<b>&lt;0,001*</b>
Pi, mg/L	3,18 ± 0,55	3,43 ± 0,90	3,29 ± 0,52	3,31 ± 0,33	0,298
PTH, pg/mL	65,45 ± 14,00	47,73 ± 16,38	38,87 ± 14,92	35,87 ± 17,50	<b>&lt;0,001*</b>
PON1, U/L	91,40 ± 75,86	89,45 ± 64,26	102,98 ± 70,43	97,90 ± 55,70	0,713

\*p&lt;0,05, Ortalama ± standart sapma

(SKB: sistolik kan basıncı. DKB: diyastolik kan basıncı. AKŞ: açlık kan şekeri. hs-CRP: yüksek duyarlılıklı C reaktif protein. HOMA-IR: İnsülin Direnci. ALT: alanin aminotransferaz. T-kolesterol: total kolesterol. HDL-K: yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterolü. LDL-K: düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolü. Ca: kalsiyum. Pi: fosfor. PTH: parathormon. PON1: paraoksonaz 1. VKİ: Vücut kitle indeksi.

Gruplar arasında AKŞ düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptandı. Derin D vitamini yetmezliği olan grupta açlık kan şekeri düzeyi ve serum insülin düzeyi diğer gruptaki bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. HOMA-IR düzeyi de benzer şekilde derin D vitamini yetmezliği olan bireylerde istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır. LDL-K, trigliserid düzeyleri derin D vitamini yetmezliği olan gruptaki bireylerde D vitamini düzeyi normal ve eksikliği olan bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek saptandı. Total kolesterol düzeyi ise derin D vitamini eksikliği olan grupta diğer gruptaki bireylere göre anlamlı yüksek saptanmıştır.

PON1 enzim aktivitesi ve D vitamininin birbirleri ve diğer parametrelerle korelasyonu Tablo II' de gösterilmiştir. PON1 aktivitesi ve D vitamini arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $r=0,025$ ,  $p=0,729$ ).

**Tablo 2.** Serum PON1 aktivitesi ve D vitamin düzeyi ile diğer parametreler arasındaki ilişkinin Spearman's korelasyon analizi ile gösterilmesi.

	PON1		D vitamini	
	r	p	r	p
<b>PON1</b>			0,025	0,729
<b>D vitamini</b>	0,025	0,729		
<b>Cinsiyet</b>	0,008	0,907	0,045	0,527
<b>Yaş</b>	-0,047	0,518	-0,192	<b>0,007*</b>
<b>VKİ</b>	0,001	0,995	-0,195	<b>0,006*</b>
<b>Egzersiz</b>	0,010	0,887	0,035	0,620
<b>AKŞ</b>	0,012	0,870	-0,298	<b>0,001*</b>
<b>Trigliserid</b>	0,097	0,176	-0,319	<b>0,001*</b>
<b>T-Kol</b>	0,128	0,075	-0,275	<b>0,001*</b>
<b>HDL- K</b>	0,013	0,857	0,028	0,698
<b>LDL-K</b>	0,068	0,346	-0,234	<b>0,001*</b>
<b>hs-CRP</b>	0,008	0,914	-0,333	<b>&lt;0,001*</b>
<b>İnsülin</b>	0,041	0,571	-0,223	<b>0,002*</b>
<b>HOMA-IR</b>	0,042	0,556	-0,290	<b>&lt;0,001*</b>

## TARTIŞMA

D vitaminin aktif formu 1,25(OH)<sub>2</sub>D'nin direkt veya indirekt olarak 200'den fazla geni kontrol ettiği düşünülmektedir (24). D vitamini eksikliğinin kardiyovasküler olay riskini artırdığı pek çok çalışma ile gösterilmiştir (25). Ayrıca D vitamin eksikliğinin lipid

profili üzerine olumsuz etkisi olduğu bilinmektedir ve HDL kolesterol düzeyinde düşüklüğe sebep olmaktadır (4, 7). PON1 HDL'nin yapısında bulunan bir enzimdir ve HDL-kolesterolün kardiyovasküler olaylardan koruyucu etkisi üzerinde önemli role sahiptir (26, 27). Düşük PON1 aktivitesinin kardiyovasküler olaylar için risk yarattığı bilinmektedir (21, 23, 28). Bizde çalışmamızda serum D vitamini düzeyi ile PON1 enzim aktivitesi arasındaki ilişki olup olmadığının inceledik ve araştırmamızın sonucunda serum D vitamin düzeyi ile PON1 enzim aktivitesi arasında anlamlı bir ilişki saptamadık. Bunun nedenlerinden biri, çalışmamızda enzim aktivitesini etkileyen faktörlerden biri olan PON1 polimorfizminin değerlendirilmemesi olabilir (29).

D vitamini eksikliğinin kardiyovasküler olay riskini artırdığı bilinmektedir. Anderson ve arkadaşları Intermountain Heart Collaborative Study'de 40.000'in üzerinde hasta verisini incelemiş ve kardiyovasküler ölüm üzerinde anlamlı artışa neden olduğunu saptamışlardır (30). D vitamini birçok mekanizma ile kardiyovasküler olayların içerisinde yer almaktadır. D vitaminin kardiyovasküler olaylar üzerine olan etkisinde rol oynayan yollardan birisinin de vasküler endoteldeki inflamasyonun baskılanması olduğu düşünülmektedir (31). Tepper ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada D vitamini düzeyi 14 ng/dL'nin altına düştüğünde CRP'de anlamlı artış saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da serum D vitamini düzeyi ile hs-CRP arasında anlamlı ve negatif yönde bir ilişki saptanmıştır. Ayrıca D vitamininin kardiyovasküler sistem üzerine olan etkilerinin lipid metabolizması üzerinden de olabileceği düşünülmüş ve bu konuda çalışmalar yapılmıştır. 1801 metabolik sendromlu hasta dahil edilerek yapılan LURIC çalışmasının analizlerinde serum D vitamini düzeyleri ile HDL-kolesterol arasında pozitif ilişki saptanmış ancak serum D vitamini düzeyleri ile LDL-kolesterol arasında ilişki saptanmamıştır (10). Yine 170 Güney Asya'lı hasta ile yapılan bir çalışmada serum 25(OH)D düzeyleri ile LDL-kolesterol arasında negatif yönde bir ilişki saptanmıştır. Finlandiya'da yapılan bir çalışma sonuçları çalışmamız ile benzer iken (32), diğer bir çalışmada ise serum 25(OH)D düzeyleri ile HDL-kolesterol arasında pozitif, trigliserid ve LDL-kolesterol düzeyleri arasında negatif yönde bir ilişki

saptanmıştır (33). Bizim çalışmamızda ise serum 25(OH)D düzeyleri ile serum LDL-kolesterol ve trigliserid arasında negatif yönde bir ilişki saptanırken, HDL-kolesterol ile D vitamini arasında bir ilişki bulunmamıştır.

PON1'in %95'inden fazlası dolaşımında HDL-kolesterole bağlı olarak bulunur. PON1 anti-inflamatuvar ve anti-oksidan özellikleri ile HDL-kolesterolün anti-aterojenik özelliklerine katkıda bulunur (34). PON1 enzim aktivitesinin yaş, cinsiyet, beslenme, sigara ve bazı çevresel faktörlerden etkilendiği saptanmıştır (11). Yapılan çalışmalarda PON1'in doğumdan sonra serum aktivitesi oldukça düşüktür, sonrasında artar ve altı ile 15'inci aylarda yetişkinlerdeki seviyeye ulaşır. Yetişkin seviyesine ulaştığında PON1'in aktivitesi yaşam boyunca göreceli olarak sabittir. Bununla birlikte yaşlı olgularda PON1 aktivitesinde ilerleyici bir azalma saptanmıştır (19,35). Bizim çalışmamızda PON1 aktivitesi ve yaş arasında ilişki saptanmamıştır. Bunun nedeni araştırmaya dahil edilen hastaların genç bireyler olması olabilir.

Bir inflamasyon belirtici olan hs-CRP kardiyovasküler hastalıklar için öngörücü bir risk belirteçtir. Zhou ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada PON1 enzim aktivitesi ile hs-CRP arasındaki ilişkiyi değerlendirmiş ve hs-CRP ile PON1 aktivitesi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (34). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde PON1 enzim aktivitesi ile hs-CRP arasında bir ilişki yoktu. Ayrıca araştırmamızda serum PON1 aktivitesi ile insülin direncinin bir göstergesi olan HOMA-IR arasında da bir ilişki saptanmamıştır.

Sonuç olarak, D vitamini eksikliğinin ve PON1 enzim aktivitesinin kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkisi literatürde gösterilmiş olsa da D vitamini düzeyi ile PON1 enzim aktivitesi arasında ilişki saptanmadı.

#### KAYNAKLAR

- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357(3):266–81.
- Mozos I, Marginean O. Links between Vitamin D deficiency and cardiovascular diseases. *Biomed Res Int*. 2015;2015:109275.
- Reid IR, Bolland MJ. Role of vitamin D deficiency in cardiovascular disease. *Heart*. 2012;98(8):609–14.
- Lavie CJ, Lee JH, Milani R V. Vitamin D and cardiovascular disease will it live up to its hype? *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(15):1547–56.
- Sahota O. Understanding vitamin D deficiency. *Age Ageing*. 2014;43(5):589–91.
- Jorde R, Grimnes G. Vitamin D and metabolic health with special reference to the effect of vitamin D on serum lipids. *Prog Lipid Res*. 2011;50(4):303–12.
- Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation*. 2008;117(4):503–11.
- Pittas AG, Chung M, Trikalinos T, Mitri J, Brendel M, Patel K, et al. Systematic review: Vitamin D and cardiometabolic outcomes. *Ann Intern Med*. 2010;152(5):307–14.
- Kassi E, Adamopoulos C, Basdra EK, Papavassiliou AG. Role of vitamin D in atherosclerosis. *Circulation*. 2013;128(23):2517–31.
- Thomas GN, Hartaigh BÓ, Bosch JA, Pilz S, Loerbroks A, Kleber ME, et al. Vitamin D levels predict all-cause and cardiovascular disease mortality in subjects with the metabolic syndrome: The Ludwigshafen risk and cardiovascular health (LURIC) study. *Diabetes Care*. 2012;35(5):1158–64.
- Uysal S, Akyol S, Hasgöl R, Armutcu F, Yiğitoğlu F. Çok Yönlü Bir Enzim: Paraoksonaz. *Yeni Tıp Derg*. 2011;28(3):136–41.
- Meneses MJ, Silvestre R, Sousa-Lima I, Macedo MP. Paraoxonase-1 as a Regulator of Glucose and Lipid Homeostasis: Impact on the Onset and Progression of Metabolic Disorders. *Int J Mol Sci*. 2019;20(16):pii: E4049.
- Tarcin O. Paraoxonase-1 And Coronary Heart Diseases. *Marmara Med J*. 2010;24(1):59–63.
- Rodrigo L, Mackness B, Durrington PN, Hernandez A, Mackness MI. Hydrolysis of platelet-activating factor by human serum paraoxonase. *J Biol Chem*. 2001;354:1–7.



15. Ahmed Z, Ravandi A, Maguire GF, Emili A, Draganov D, La Du BN, et al. Apolipoprotein A-I Promotes the Formation of Phosphatidylcholine Core Aldehydes that Are Hydrolyzed by Paraoxonase (PON-1) during High Density Lipoprotein Oxidation with a Peroxynitrite Donor. *J Biol Chem.* 2001;276(27):24473.
16. Jakubowski H. Calcium-dependent human serum homocysteine thiolactone hydrolase. *J Biol Chem.* 2000;275(6):3957–62.
17. Furlong CE, Marsillach J, Jarvik GP, Costa LG. Paraoxonases-1, -2 and -3: What are their functions? *Chem Biol Interact.* 2016;259:51–62.
18. Deakin SP, James RW. Genetic and environmental factors modulating serum concentrations and activities of the antioxidant enzyme paraoxonase-1. *Clin Sci.* 2004;107(5):435–47.
19. Costa LG, Vitalone A, Cole TB, Furlong CE. Modulation of paraoxonase (PON1) activity. *Biochem Pharmacol.* 2005;69(4):541–50.
20. Marchegiani F, Marra M, Olivieri F, Cardelli M, James RW, Boemi M, et al. Paraoxonase 1: Genetics and Activities During Aging. *Rejuvenation Res.* 2008;11:113–27.
21. Mackness B, Durrington P, McElduff P, Yarnell J, Azam N, Watt M, et al. Low paraoxonase activity predicts coronary events in the Caerphilly Prospective Study. *Circulation.* 2003;107:2775–9.
22. Ayub A, Mackness MI, Arrol S, Mackness B, Patel J, Durrington PN. Serum paraoxonase after myocardial infarction. *Arter Thromb Vasc Biol.* 1999;19:330–5.
23. Mackness B, Durrington P, McElduff P, Yarnell J, Azam N, Watt M, et al. Low paraoxonase activity predicts coronary events in the Caerphilly Prospective Study. *Circulation.* 2003;107:2775–9.
24. Ayub A, Mackness MI, Arrol S, Mackness B, Patel J, Durrington PN. Serum paraoxonase after myocardial infarction. *Arter Thromb Vasc Biol.* 1999;19:330–5.
25. Mackness M, Durrington P, Mackness B. Paraoxonase 1 activity, concentration and genotype in cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol.* 2004;15:399–404.
26. Kızır V. D Vitamininin kardiyovasküler ve metabolik etkileri. *J Clin Exp Invest.* 2013;4(3):398–404.
27. Mackness B, Durrington PN, Mackness MI. Human serum paraoxonase. *Gen Pharmacol.* 1998;31(3):329–36.
28. Ferretti G, Bacchetti T, Moroni C, Savino S, Liuzzi A, Balzola F, et al. Paraoxonase activity in high-density lipoproteins: a comparison between healthy and obese females. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(3):1728–3.
29. Shih DM, Gu L, Hama S, Xia YR, Navab M, Fogelman AM, et al. Genetic-dietary regulation of serum paraoxonase expression and its role in atherosclerosis in a mouse model. *J Clin Invest.* 1996;97(7):1630–9.
30. Kotur-Stevuljević J, Vekić J, Stefanović A, Zeljković A, Ninić A, Ivanišević J, et al. Paraoxonase 1 and atherosclerosis-related diseases. *Biofactors.* 2019;
31. Anderson JL, May HT, Horne BD, Bair TL, Hall NL, Carlquist JF, et al. Relation of vitamin D deficiency to cardiovascular risk factors, disease status, and incident events in a general healthcare population. *Am J Cardiol.* 2010;106(7):963–8.
32. C. Brewer L, D. Michos E, P. Reis J. Vitamin D in Atherosclerosis, Vascular Disease, and Endothelial Function. *Curr Drug Targets.* 2011;12:54–60.
33. Mutt SJ, Jokelainen J, Sebert S, Auvinen J, Järvelin MR, Keinänen-Kiukaanniemi S, et al. Vitamin D status and components of metabolic syndrome in older subjects from Northern Finland (Latitude 65°North). *Nutrients.* 2019;11(6):pii: E1229.
34. Motiwala SR, Wang TJ. Vitamin D and cardiovascular disease. *Curr Opin Nephrol Hyperten.* 2011;20(4):345–53.
35. Zhou C, Cao J, Shang L, Tong C, Hu H, Wang H, et al. Reduced paraoxonase 1 activity as a marker for severe coronary artery disease. *Dis Markers.* 2013;35(2):97–103.

36. Deakin SP, James RW. Genetic and environmental factors modulating serum concentrations and activities of the antioxidant enzyme paraoxonase-1. Clin Sci. 2004;107(5):435-47.

# Dijital mamografide farklı meme yoğunluklarında doz ve görüntü kalitesi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

EVALUATION OF THE RELATION BETWEEN DOSE AND IMAGE QUALITY AT DIFFERENT BREAST DENSITIES IN DIGITAL MAMMOGRAPHY

 Ayşegül YURT<sup>1,2</sup>,  Nilsu CİNİ<sup>2</sup>,  Aliye Sezen OKTAY<sup>3</sup>,  Pınar BALCI<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, İzmir

<sup>2</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Medikal Fizik Anabilim Dalı, İzmir

<sup>3</sup>Ali Osman Sönmez Onkoloji Hastanesi, Bursa

<sup>4</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı, İzmir

## ÖZ

**Amaç:** Bu çalışmada, Dijital Mamografi (DM)'de memenin glandüler yapısına bağlı olarak her bir uygulamadaki ortalama glandüler doz değeri ile görüntü kalitesi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Retrospektif olarak gerçekleştirilen çalışmada hastaların sağ ve sol meme CranioCaudal (sırasıyla RCC ve LCC) ve MedioLateralOblik (sırasıyla RMLO ve LMLO) iki boyutlu (2B) ve üç boyutlu (3B) tomosentez görüntü verileri incelendi ve meme görüntüleme raporlama ve veri sistemi (Breast Imaging Reporting and Data System- BI-RADS) kriterlerine göre meme yapısı A, B, C ve D olarak sınıflandırıldı. Çalışmaya başlamadan önce cihazın verdiği doz değerlerini doğrulamak amacıyla DM Tomosentez cihazının dozla ilgili kalite kontrol çalışmaları gerçekleştirildi. Cilt giriş dozu (CGD), ortalama glandüler doz (OGD) ve sinyal gürültü oranı (Signal Noise Ratio- SNR) değerleri belirlendi ve hastaya verilen doz ve görüntü kalitesi arasındaki ilişkinin sayısal olarak değerlendirmek için Figure of Merit (FOM) hesaplandı. Grupların istatistiksel analizleri SPSS 15 programı kullanılarak parametrik gruplarda Pearson korelasyonu anlamlılık değeri p hesaplandı ve p<0,05 olarak alındı.

**Bulgular:** 3B tomosentez incelemesinde B ve C tipi memenin RMLO, LMLO, sağ ve sol meme MedioLateralOblik Combo (sırasıyla RMLoC ve LMLoC) pozisyonları, 2B mamografide çoğunluğu oluşturan grup A tipi memenin RCC, LCC, RMLO, LMLO pozisyonları ayrı ayrı değerlendirildi ve her çekim pozisyonunda OGD-FOM ve SNR-FOM arasında anlamlı bir korelasyon (p<0,05) bulundu.

**Sonuç:** Meme glandüler yapısına göre, doz ve görüntü kalitesi arasında güçlü bir

**Ayşegül YURT**

Dokuz Eylül Üniversitesi,

Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, İZMİR

 <https://orcid.org/0000-0001-9898-2329>

korelasyon olması memenin aldığı doza karşılık elde edilen görüntü kalitesinin optimum şartlarda olduğunu göstermektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Tomosentez, FOM, Ortalama Glandüler Doz, Görüntü Kalitesi, Dijital Mamografi

#### ABSTRACT

**Objective:** The aim of this study was to evaluate the relation between image quality and mean glandular dose (MGD) value in each application in Digital Mammography (DM) depending on the glandular structure of the breast.

**Material and Method:** In this retrospective study, right and left breast CranioCaudal (RCC and LCC, respectively) and Medio Lateral Oblique (RMLO and LMLO, respectively) two-dimensional (2D) and three-dimensional (3D) tomosynthesis image data of the patients' were examined and the breast structure was classified as A, B, C and D according to Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) criteria. Firstly, the dose-related quality control evaluations of the DM tomosynthesis system were performed to confirm the dose values given by devices. Skin entrance dose (SED), mean glandular dose (MGD) and Signal Noise Ratio (SNR) values were determined and Figure of Merit (FOM) was calculated to quantitatively assess the relation between the dose given to the patient and image quality. Statistical analysis of the groups was performed by using SPSS 15 program and Pearson correlation significance value was calculated as  $p < 0.05$  for parametric groups.

**Results:** In the 3D tomosynthesis examination, the RMLO, LMLO, right and left breast Medio Lateral Oblique Combo (RMLOc and LMLOc, respectively) positions of the B and C breasts, and the RCC, LCC, RMLO, LMLO positions of the group A type breast, which constituted the majority in 2D mammography were evaluated separately and a significant correlation ( $p < 0.05$ ) was found between MGD-FOM and SNR-FOM in each position.

**Conclusion:** According to the breast glandular structure, a strong correlation between dose and image quality indicates that the image quality obtained under the given dose is in optimum conditions.

**Keywords:** Tomosynthesis, FOM, Average Glandular Dose, Image Quality, Digital Mammography

Meme kanseri, dünyada kadınlar arasında en sık görülen kanser tipidir (1). Erken tanı, bu hastalıklarda ölümleri azaltmada ve hastanın yaşamını artıran bir etki yaratır (2). Mamografi, hem tanı hem de tarama amaçlı uygulamalarda meme kanserinin saptanmasında kullanılan en etkin yöntemdir. Dijital Mamografi Tomosentez çekimi ile invaziv meme kanseri yakalama oranının % 41 kadar arttığı ifade edilmektedir (3). Ayrıca 2B'ye kıyasla ince kesitlerdeki detay ve süperpozisyonun ortadan kalkması sonucunda yanıltıcı görüntü oluşumunun ve hastanın gereksiz ileri tetkiklerine neden olan durumlar ortadan kalkmıştır, tanısız desteği artıran DM kullanımı da her geçen gün artmaktadır. Mamografi erken tanıyı desteklerken radyasyona duyarlı bir organ olan meme dokusunda (ICRP 103 nolu rapora göre doku

ağırlık faktörü, 0.12) radyasyona bağlı bir karsinogenesis oluşma riski de artar ki bu nedenle mamografi kaynaklı meme dozlarının değerlendirilmesi büyük önem taşımaktadır. Bu nedenle yeni teknoloji DM Tomosentez cihazları da, hem 2B hem de 3B görüntüleme yapabilmeleri nedeniyle ekran / film sistemli mamografi cihazlarına göre büyük üstünlükleri bulunmaktadır. Dijital mamografi teknolojisi; arşivleme, tekrar gözden geçirme, görüntünün cihazlar arası kolay transferi, ortalama glandüler dozun azaltımı, daha hızlı hasta alımı ve gelişen tanısız doğruluk gibi üstünlüklere sahiptir (4,5).

Dijital Mamografi'de memenin glandüler dozu bu kadar büyük önem taşıırken ALARA prensibi göz ardı edilmeden optimum görüntü kalitesi en az radyasyon dozu ile elde edilmelidir. Optimum görüntü kalitesinin

sağlandığı bir mamografi çekiminde memedeki mikro kalsifikasyonlar gösterilebilirse kişinin gelecekte meme kanseri olma olasılığı da tanımlanabilecektir (6,7). Mikrokalsifikasyonların kitleden daha yüksek kontrasta sahip olmalarına rağmen çok küçük boyutlu olmaları ve gürültü (noise) olan görüntülerde ayırt edilmelerinin zorluğu yaşanan ortak sorunlardandır. DM uygulamalarında gürültüyü azaltmak için tüp akımı-ışınlama süresi (mAs) artırmak bir çözüm olabilir ancak bu da memenin glandüler dozunun artmasına neden olacaktır (6, 8). Bu nedenle mamografide, X ışını spektrumunu belirlemede görüntü kalitesi, radyasyon dozu ve görüntüdeki istatistiksel gürültü arasındaki ilişki göz önünde bulundurulur. Burada, kVp, mAs ve Hedef/Filtre kombinasyonları X ışını spektrumunu etkileyen en önemli parametreler iken görüntü kalitesinin etkileyen önemli durumlardan biri de DM cihazlarının dedektör teknolojileridir. DM cihazlarında görüntü kalitesini değerlendirmede SNR ve Kontrast Gürültü oranı (Contrast Noise Ratio- CNR), meme dozlarıyla birlikte görüntü kalitesini değerlendirmede FOM (Figure of Merit) göz önüne alınmaktadır (6, 8-10).

Özellikle kalın ve yoğun memelerde tanısal doğruluğu garantilemek zordur ve çok yüksek dozlarla çalışıldığında radyasyona duyarlı bir organ olmasından dolayı kanser oluşturma riski de göz önüne alındığında görüntü kalitesi ve meme glandüler dozu arasında bir optimizasyon çalışması yapılması gerekmektedir. Bu nedenle bu çalışmada, Dijital Mamografi'de radyasyon dozu ve görüntü kalitesi arasındaki optimizasyon için BI-RADS kriterlerine göre farklı glandüler yapısına sahip meme için herbir uygulamadaki ortalama glandüler doz değeri ile görüntü kalitesi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, retrospektif olarak Dokuz Eylül Üniversitesi Radyoloji Anabilim dalı Mamografi biriminde gerçekleştirildi. İlk olarak, Hologic Selenia Dimension marka dijital mamografi tomosentez cihazının dozimetrik kalite kontrol çalışmaları yapıldı ve sonra retrospektif olarak hastaların CC ve MLO 2B ve 3B tomosentez görüntüleri üzerinden veriler, farklı yoğunluklara sahip

memelerin BI-RADS kriterlerine göre 4 grupta incelendi. Amerikan Radyoloji Koleji tarafından, standart bir yolla sonuçları ve mamografi bulgularını tanımlamak için BI-RADS kriterleri belirlenmiş ve meme yapısı tamamıyla yağlı ise A tipi, fibroglandüler yapının dağınık alanlara sahip olduğu meme B tipi, meme yapısı heterojen olarak yoğun ise C tipi ve çok yoğun meme yapısı ise D tipi olarak tanımlanmıştır (11,12). Bu çalışmada PACS (Picture and Achieving Communication System) sisteminden A tipi, B tipi ve C tipi meme gruplarında sırasıyla 45, 47 ve 42 hasta değerlendirildi. Hastaların hangi meme tipine sahip olduğu da radyolog tarafından yorumlanmış hasta raporlarından kaydedildi. D tipi meme yapısında hasta sayısının yetersiz olması ve 3B görüntüleme yapılmamasından dolayı bu grup çalışmada değerlendirmeye alınmadı.

Çalışmaya başlamadan önce DM cihazından alınacak verileri doğrulamak için cihazın dozimetrik kalite kontrol testleri yapıldı. Tüp çıkışı doz değerlerini belirlemede mamografi enerji aralığına sahip Raysafe Xi Mam Dedektörü kullanıldı. Bu kalite kontrol çalışmasında farklı meme kalınlıklarını tanımlayabilmek için değişik kalınlıklardaki PMMA (Polimetilmetakrilat) fantomlar kullanıldı. Yapılan dozimetrik kalite kontrol testlerinde Uluslararası Atom Enerjisi Ajansı (International Atom Energy Agency- IAEA) protokolü ve DM tomosentez cihazının kullanım kılavuzu kullanıldı. Yapılan testlerde, radyasyon dozunu etkileyen kVp, mAs, hedef/filtre, HVL gibi parametreler değerlendirildi. Bunun birlikte yapılan doz ölçümleriyle CGD belirlenirken buradan OGD formül 1 kullanılarak hesaplandı. 3B DM tomosentez için OGD formülü (13-15);

$$OGD=K_{i,t} g_t c_t s.T \quad (1)$$

OGD, Ortalama glandüler doz

$K_{i,t}$ , t kalınlığına sahip PMMA fantomun hava KERMA giriş dozu

$g_t$ , t kalınlıkta %50 fibroglandular %50 yağ bileşimine sahip olan bir meme için OGD hava kerma dönüşüm faktörü

$c_t$ , t kalınlığındaki standart meme glandüritesini gösteren dönüşüm faktörü

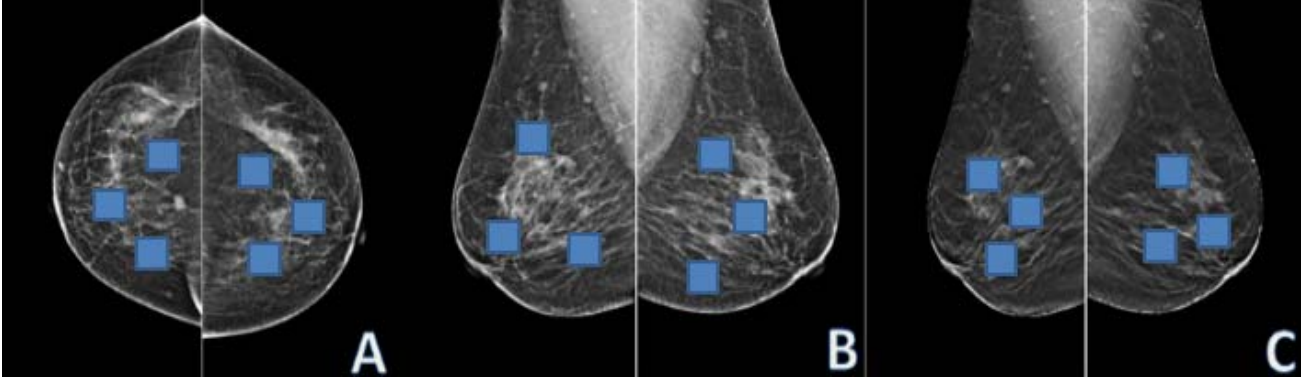
s, hedef/filtre kombinasyonuna göre değişen düzeltme faktörü

T, tomo faktör (2D dijital mamografide tomo faktör 1'dir.)

Bu çalışmada SNR değeri tüm dijital görüntülerde (Şekil 1) olduğu gibi ilgili bölge (Region of Interest- ROI)

ile belirlenen küçük alanlardaki ölçümlerden elde edilen verilerle DM cihazının hesaplama yöntemi kullanılarak (Eşitlik 2) her bir görüntünün SNR değeri hesaplandı (6, 8, 16).

$$SNR = \frac{\text{Ortalama-dcoffset}}{\text{Standart sapma}} \quad (2)$$



Şekil 1. A: RCC ve LCC B: RMLO ve LMLO ve C: RMLOc ve LMLOc pozisyonları için 3 farklı noktada ROI belirleyerek SNR'nin belirlenmesi

Ortalama, ROI içindeki ortalama piksel değeri iken standart sapma ise gürültü olarak tanımlanmaktadır. dcoffset parametresi ise Selenia marka Dijital Mamografi cihazımızın SNR hesaplamada kullandığı bir düzeltme parametresidir ve değeri bu hesaplamalarda 50 olarak alınmaktadır. Tüm dozimetrik testlerde, OGD ve SNR değeri kabul sınırları içerisinde bulunduğundan dolayı her bir hastaya ait veriler direkt sistemden alınarak Eşitlik 3'de yerine konularak FOM değerleri hesaplandı.

Dijital Mamografi'de doz arttıkça görüntü kalitesi de artmaktadır, ancak memenin glandüler dozu da artmaktadır. Dijital Mamografi'de görüntü kalitesini değerlendirirken SNR ve CNR tanımlanır, fakat görüntü kalitesinin doz ile ilişkisi de değerlendirilecekse FOM tanımlanır (6, 8-10, 17).

$$FOM = \frac{SNR^2}{OGD} \quad (3)$$

Hastaya verilen doz ve görüntü kalitesi arasındaki ilişkinin sayısal olarak değerlendirmek için FOM hesaplandı. Gruplara göre OGD, SNR ve FOM değerlerinin istatistiksel analizleri SPSS 15 programı kullanılarak

parametrik gruplarda Pearson korelasyonu anlamlılık değeri p hesaplanmış ve p<0,05 olarak alınmıştır.

#### BULGULAR

BI-RADS kriterlerine göre gruplandırılan ve PACS sisteminden elde edilen OGD ve SNR değerleriyle hesaplanan FOM değerinin istatistik analizi yapılmış ve her grup ve her çekim pozisyonları için OGD, SNR ve FOM değerleri arasında anlamlı bir korelasyon bulunmuştur (p<0,05).

B ve C meme tiplerinde rutin uygulamalarda RMLO, LMLO (2B mamografik görüntü), RMLOc ve LMLOc (3B tomosentez görüntü; sağ ve sol Mediolateral Oblik-Kombo) çekim pozisyonları ayrı ayrı değerlendirilmiş ve her çekim pozisyonunda OGD-FOM ve SNR-FOM arasında anlamlı bir korelasyon olduğu görülmüştür (p<0,001 ve p<0,002). Bunun yanısıra 2B özellikle A meme tipi için RCC, LCC, RMLO ve LMLO çekim pozisyonları değerlendirilmiş ve OGD-FOM ve SNR-FOM arasında anlamlı bir korelasyon tespit edilmiştir (p<0,002).

## TARTIŞMA

Dijital Mamografinin hedefi, birbirine yakın yoğunluklara sahip farklı dokuları ayırt edebilmek ve mikro düzeydeki yapıları belirleyebilmektir. Mamografi'de kullanılan enerji aralığında, meme dokusu ve patolojik bulguların lineer atenuasyon katsayısı değerleri birbirine çok yakın olduklarından mamografi'de tanıda zorluklar yaşanabilir (6). Bu nedenle kitle ve mikrokalsifikasyonların tespit edilmesinde mamografi'de görüntü kalitesi çok büyük önem taşımaktadır. Dijital Mamografi 'de artan doz ile görüntü kalitesinin arttığı da bir gerçektir ve bu nedenle mamografi uygulamalarında doz optimizasyonu yapılmalıdır. Mamografi üzerinde sayısal bir değerlendirme yapmak istersek CNR ve SNR değerleri göz önüne alınır. FOM kullanımı ise dijital mamografide görüntü kalitesi ve hasta dozu açısından kantitatif değerlendirmeyi mümkün kılan nispeten yeni bir kavramdır. FOM değeri, son zamanlarda özellikle DM'de Tıpta Dijital Görüntüleme ve İletişim (Digital Imaging and Communications in Medicine – DICOM) görüntüleri olmak üzere sayısal bir değerlendirme yapmada sıklıkla kullanılmaktadır.

Borg ve arkadaşlarının ele aldıkları makalede FOM hesaplamada 4 farklı metot olduğu vurgulanmıştır ve her birinde CNR veya SNR ile AGD veya ESE dikkate alınmıştır (9). Çalışmamızda, BI-RADS kriterleri göz önüne alındığından SNR ve OGD arasındaki ilişkinin matematiksel ifadesi olarak eşitlik 3 kullanılmıştır.

Bunun yanı sıra doz ve görüntü kalitesi arasındaki ilişki ve optimizasyon çalışmalarında da FOM kavramı kullanılmıştır. Rojas ve Fausto arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, CDMAM (Detaylı Kontrast Mamografi) ve ACR akreditasyon fantomlarını kullanarak yaptıkları ölçümlerden FOM değerlerini hesaplamış ve görüntüleme parametreleriyle ilişkisini değerlendirmişlerdir. Her iki çalışmada, farklı meme kalınlıkları için sistemin otomatik ışınlama kontrolü kullanılarak ışınlama gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmalar sonucunda, özellikle de küçük memelerde otomatik ışınlama kontrolünün kullanılmasıyla optimizasyonun sağlanabileceği vurgulanmıştır (6,8). Sharma ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da, CIRS mamografi akreditasyon fantomu ve

değişik kalınlıktaki BARC PMMA fantomlarla yaptıkları çalışmada, sisteme ait otomatik ışınlama sistemi ve OPDOSE modunda görüntüler elde etmişlerdir. CNR, detaylı kontrast çözünürlük, DM sistemi flat panel dedektörüne ait modülasyon transfer fonksiyonu (modulation transfer function- MTF) ve gürültü güç spektrumu (noise power spectrum- NPS) gibi değişik görüntüleme parametreleri, Avrupa Birliği referans değerlerine göre değerlendirilmiş ve her iki modunda da fantom kalınlığı arttıkça CNR ve FOM değerlerinin azaldığını görmüşlerdir. Bununla birlikte meme eşdeğeri fantomlarla OGD değerlerinin referans değerler içinde kaldığı vurgulanmıştır (5). Zhou ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da otomatik ışınlama kontrolü kullanımına bağlı olarak meme kalınlığı arttıkça FOM değerinin azaldığını vurgulanmıştır (10).

DM tomosentez cihazlarında gerçekleştirilen doz ve görüntü kalitesinin değerlendirildiği çalışmalar ağırlıklı olarak görüntü fantomları üzerinde gerçekleştirilmiştir. Çalışmamızda ise hastaların 2B ve 3B mamografi çekimleri sonrası memenin aldığı doz ve görüntü kalitesi değerlendirilmesi yapılmış ve OGD, SNR ve FOM değerleri arasında güçlü bir korelasyon bulunmuştur. Burada, FOM'un artması, ya OGD'nin azalması ya da SNR değerinin artması anlamına gelir. Ancak meme tipi yanısıra meme kalınlığı arttığında, OGD arttığı için FOM değerinin düştüğü görülür. Ancak kliniğimizde dijital mamografi uygulamalarında otomatik ışınlama kontrolü kullanıldığından dolayı her meme tipi OGD, SNR ve FOM arasındaki korelasyon oldukça kuvvetli bulundu.

Sonuç olarak, BI-RADS kriterleri göz önüne alınarak tanımlanan meme glandüler yapısına göre, doz ve görüntü kalitesi arasında anlamlı bir korelasyon olması verilen doz karşısında elde edilen görüntü kalitesinin optimum şartlarda olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte bu çalışma, optimum koşullarda FOM'un artması için mamografik uygulamalarda otomatik ışınlama kontrolü kullanımının büyük önem taşımakta olduğunu göstermiştir.

## KAYNAKLAR

1. World Cancer Research Fund and American Institute for Cancer Research. Breast Cancer Statistics: Breast cancer is the most common cancer in women worldwide. 2018 [Erişim Tarihi: 30 Eylül 2019]. (Erişim Adresi: <https://www.wcrf.org/dietandcancer/cancer-trends/breast-cancer-statistics>)
2. Michaelson J, Satija S, Moore R, Weber G, Halpern E, Garland A, et al. The pattern of breast cancer screening utilization and its consequences. *Cancer*. 2002;94(1):37-43.
3. Friedewald SM, Rafferty EA, Rose SL, Durand MA, Plecha DM, Greenberg JS, et al. Breast cancer screening using tomosynthesis in combination with digital mammography. *JAMA*. 2014;311(24):2499-507.
4. Sosu EK, Boadu M, Mensah SY. Determination of dose delivery accuracy and image quality in full - field digital mammography. *J Radiat Res Appl Sci*. 2019;11(3):232-6.
5. Sharma R SS, Sarkar PS, Datta D. Imaging and dosimetric study on direct flat-panel detector based digital mammography system. *J Med Phys*. 2018;4(43):255-63.
6. Fausto AM, Lopes MC, de Sousa MC, Furquim TA, Mol AW, Velasco FG. Optimization of image quality and dose in digital mammography. *J Digit Imaging*. 2017;30(2):185-96.
7. Taskin F. Dijital meme tomosentezi ve kontrastlı mamografi. *Türk Radyoloji Seminerleri*. 2014;2(2):182-91.
8. Rojas LJ, Fausto AMF, Mol AW, Velasco FG, Abreu POS, Henriques G, et al. Optimization of the exposure parameters in digital mammography using contrast-detail metrics. *Phys Med*. 2017;42:13-8.
9. Borg M, Badr I, Royle GJ. The use of a figure-of-merit (FOM) for optimisation in digital mammography: a literature review. *Radiat Prot Dosimetry*. 2012;151(1):81-8.
10. Zhou Y, Scott A 2nd, Allahverdian J, Frankel S. Evaluation of automatic exposure control options in digital mammography. *J Xray Sci Technol*. 2014;22(3):377-94.
11. Rao AA, Feneis J, Lalonde C, Ojeda-Fournier H. A pictorial review of changes in the BI-RADS fifth edition. *Radiographics*. 2016;36(3):623-39.
12. Baek JE KB, Kim SH and Lee HS. Radiation dose affected by mammographic composition and breast size: first application of a radiation dose management system for full-field digital mammography in Korean women. *World J Surg Oncol*. 2017:15-38.
13. Dance DR, Skinner CL, Carlsson GA. Breast dosimetry. *Appl Radiat Isot*. 1999;50(1):185-203.
14. Public Health England. Routine quality control tests for breast tomosynthesis (physicists). NHS Breast Screening Programme Equipmant Report 1407. 2015:5-47.
15. Sechopoulos I, Sabol JM, Berglund J, Bolch WE, Brateman L, Christodoulou E, et al. Radiation dosimetry in digital breast tomosynthesis: report of AAPM Tomosynthesis Subcommittee Task Group 223. *Med Phys*. 2014;41(9):091501.
16. Magnotta VA, Friedman L, First B. Measurement of Signal-to-Noise and Contrast-to-Noise in the fBIRN multicenter imaging study. *J Digit Imaging*. 2006;19(2):140-7.
17. Ranger NT, Lo JY, Samei E. A technique optimization protocol and the potential for dose reduction in digital mammography. *Med Phys*. 2010;37(3):962-9.



# Nefroloji kliniğimizde takip edilen birincil membranöz glomerülo nefritli hastalarda klasik prognoz kriterlerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi

RETROSPECTIVE EVALUATION OF THE CLASSICAL CRITERIA OF PROGNOSIS IN PATIENTS WITH PRIMARY MEMBRANOUS GLOMERULONEPHRITIS IN OUR NEPHROLOGY CLINIC

 Erhan ADALI<sup>1</sup>,  Mehmet Ası OKTAN<sup>2</sup>,  Cihan HEYBELİ<sup>2</sup>,  Mehtat ÜNLÜ<sup>3</sup>,  Serkan YILDIZ<sup>2</sup>,  
 Ali ÇELİK<sup>2</sup>,  Sülen SARIOĞLU<sup>3</sup>,  Caner ÇAVDAR<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir

<sup>2</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı, İzmir

<sup>3</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, İzmir

## ÖZ

**Amaç:** Kliniğimizde takip edilen birincil membranöz glomerülo nefritli hastalarda klasik prognoz kriterlerinin retrospektif olarak değerlendirilmesidir.

**Gereç ve Yöntem:** Kliniğimizde takipli birincil membranöz glomerülo nefrit tanılı 54 hastanın retrospektif olarak arşiv kayıtları incelenmiştir. Üç hasta ikincil membranöz glomerülo nefrit tanılı, 12 hasta dış merkez biyopsi tanılı, 2 hastanın yetersiz glomerül sayısı ve 7 hastanın da yetersiz laboratuvar verisi olması sebebiyle toplam 24 hasta çalışma kapsamı dışında bırakılarak kalan 30 hastanın demografik-klinik ve laboratuvar verileri not edilmiştir. Böbrek histopatolojik bulgularından yararlanılarak toplam böbrek kronisite indeksi hesaplanmıştır. Klinik prognostik faktörlerinin yanında böbrek kronisite indeksinin hastalık remisyonuna etkisi incelenmiştir.

**Bulgular:** Tanı yaşının (>50), erkek cinsiyetin, hipertansiyon varlığının ( $\geq 140/90$  mmHg), tanı anındaki proteinüri miktarının ( $\geq 8$  g/gün) ve yüksek böbrek kronisite skorunun (2-3) hastalık prognozuna olumsuz etkisi gözlenmiştir. Çalışmamızda günlük idrar protein kaçağı 8 gramdan fazla olan ve böbrek kronisite skoru 2-3 olan olguların tedaviye dirençli olduğu, daha az remisyon elde edildiği ve daha sık relapslarla seyrettiği görülmüştür.

**Sonuç:** İleri evre histopatolojik hasarlanma bulgularının varlığının hastalık remisyonuna olumsuz etkisi gözlenmiştir. Proteinüri miktarı ve histopatolojik özellikler; risk sınıfını, remisyon ve relaps durumunu değerlendirmede ve seçilecek tedavide belirleyici olacaktır.

## Erhan ADALI

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir

 <https://orcid.org/0000-0002-6599-315X>

**Anahtar Sözcükler:** membranöz nefropati, proteinüri, son dönem böbrek yetmezliği, hipertansiyon

#### ABSTRACT

**Objective:** The aim of the study is retrospective evaluation of the classic criteria for prognosis in primary membranous glomerulonephritis patients in our clinic.

**Materials and Methods:** The records of 54 patients with primary membranous glomerulonephritis who were followed-up by our clinic were retrospectively reviewed. A total of 24 patients were excluded from the study due to the fact that 3 patients had a secondary membranous glomerulonephritis, 12 patients had an external center biopsy, 2 patients had an inadequate glomerular material and 7 patients had inadequate laboratory data. Total renal chronicity index was calculated by using renal histopathological findings. Besides the clinical prognostic factors, the effect of renal chronicity index on disease remission was investigated.

**Results:** The age (>50) of diagnosis, male sex, presence of hypertension ( $\geq 140/90$  mmHg), proteinuria at the time of diagnosis and high renal chronicity score (2-3) had a negative effect on the prognosis of the disease. In our study, the patients with daily urine protein leakage more than 8 grams and renal chronicity score 2-3, were found to be resistant to treatment, had less remission and more frequent relapses.

**Conclusion:** The presence of signs of advanced histopathological damage had a negative effect on disease remission. Amount of proteinuria and histopathological features will be decisive in the evaluation of the risk class, remission and relapse status and selection of the treatment.

**Keywords:** membranous nephropathy, proteinuria, end stage kidney disease, hypertension

Membranöz glomerülo nefrit (MGN) diyabetik olmayan erişkinlerde nefrotik sendromun en sık görülen nedenidir. Olguların yaklaşık olarak %20'si diğer hastalıklara ikincil gelişir (1). Hastalığa neden olan ikincil sebepler arasında enfeksiyonlar, ilaçlar, solid organ ve kemik iliği kanserleri, romatolojik ve bağ doku hastalıkları gibi birçok hastalık yer almaktadır (2,3). Erişkinlerde primer MGN %80 nefrotik sendrom ile kendini gösterir (4). Hastaların geri kalanında ise subnefrotik proteinüri vardır. Hastaların yaklaşık %30'unda spontan tam remisyon, %15-20'sinde kısmi remisyon gelişirken; yarısında remisyon elde edilemez. Remisyon sağlanamayan nefrotik sendromlu hastaların %30-40'ı 10 yıl içinde son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) ilerler (5, 6).

MGN'de kötü prognoz kriterlerini taşıyan hastalarda SDBY gelişim riski yüksektir. Bu hasta grubu hastalık sağaltımını sağlamak için tanı anından itibaren bağışıklık baskılayıcı tedaviye adaydır. Bağışıklık baskılayıcı tedaviye aday hastaları öngörmek için bazı

linik ve laboratuvar parametreleri içeren prognostik belirteçler kullanılmaktadır. Tanı anında serum kreatinin düzeyinin normal, günlük protein kaçığının 4 gramdan az ve proteinüri süresinin 6 ay ile sınırlı olması, hipertansiyonun olmaması, kadın cinsiyet ve genç yaş iyi prognostik belirteçler olarak yer alırken; erkek cinsiyet, hipertansiyon varlığı, ileri yaş, yüksek serum kreatinin değeri, günlük protein kaçığının 8 gramdan fazla olması ve böbrek biyopsisinde ileri düzey histopatolojik hasarlanma bulguları varlığı kötü prognostik göstergelerdendir (7-14).

Sethi ve arkadaşları böbrekteki histopatolojik bulgular içeren (glomerüloskleroz, intertisyel fibrozis, tübüler atrofi ve arteriyoskleroz) bir skorlama sistemi oluşturmuştur (15). Glomerüloskleroz, intertisyel fibrozis ve tübüler atrofi ve arterioskleroz yüzdelik olarak lezyonun şiddetine göre puanlandırılmaktadır.

Altı aylık proteinüri takibi, tanı sırasında kreatinin klirensi değeri ve 6 aylık takip sürecinde kreatinin klirens eğrisini baz alarak tasarlanmış bir algoritma modeli,

progresyon riski taşıyan hastaları %85-90 olasılıkla belirleyebilir (16). Bu modele göre hastalar düşük, orta ve yüksek riskli olarak üç gruba ayrılırlar.

Düşük riskli grup için SDBY'ne gidiş son derece düşük iken, orta risk sınıfındaki hastalarda %50-55 olasılıkla tanıdan sonraki 10 yıl içerisinde ilerleyici kronik böbrek hastalığı (KBH) geliştiği bildirilmiştir. Yüksek riskli hastalarda ise, %65-80 olasılıkla tanıdan sonraki 10 yılda SDBY gelişecektir (17, 18).

Bu retrospektif çalışmada kliniğimizde takip edilen birincil membranöz glomerülonefritli hastalarda klasik prognoz kriterlerinin güncel literatür verileri ile değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

#### GEREÇ VE YÖNTEM

Kliniğimizde takip edilen 54 MGN tanılı hasta değerlendirildi. Üç hasta ikincil MGN, 12 hasta dış merkez biyopsi tanılı, 2 hastanın yetersiz glomerül sayısı ve 7 hastanın da yetersiz laboratuvar verisi olması sebebiyle toplam 24 hasta çalışma kapsamı dışında bırakılarak; kalan

hastaların tanı anındaki klinik (yaş, cinsiyet, kan basıncı), laboratuvar özellikleri (proteinüri), histopatolojik bulguları, renal replasman tedavi ihtiyacı, mortalite ve böbrek sağkalımları tedaviye verdikleri yanıtlar relaps ve remisyon ile ilişkilendirilerek değerlendirildi. Biyopsi yeterlilik kriterlerini karşılayan (en az 8 sklerotik olmayan glomerül dokusu) ve 18 yaş üzerinde birincil MGN tanılı 30 hasta çalışmaya dahil edildi.

Glomerüloskleroz, intertisyel fibrozis ve tübüler atrofi yüzdelik olarak lezyonun şiddetine göre 0-3 arasında puanlandırıldı. Buradan hareketle patolojik bulgular açısından toplam böbrek kronisite skoru; minimal kronik değişiklikler (0-1), hafif kronik değişiklikler (2-4), orta kronik değişiklikler (5-7) ve şiddetli kronik değişiklikler (>7) olarak değerlendirildi (Tablo 1 ve 2). Hastalar, düşük ve yüksek kronisite skoruna sahiplik açısından iki gruba ayrıldı. Sıfır ve bir puan alan alanlar düşük riskli grubu oluştururken, iki ve üç puan alanlar yüksek riskli kronisite skoruna sahip grubu oluşturdu.

**Tablo 1.** Böbrek Kronisite İndeksi

Histopatoloji	Skor			
	0	1	2	3
Glomerüloskleroz	<%10	% 10–25	% 26 – 50	>%50
İntertisyel Fibrozis	<%10	%10–25	% 26 – 50	>%50
Tübüler Atrofi	<%10	% 10–25	% 26 – 50	>%50
Arteriyoskleroz	Hafif intimal kalınlaşma	Şiddetli intimal kalınlaşma		

**Tablo 2.** Böbrek Kronisite Skoru

Histopatoloji	Toplam Böbrek Kronisite Skoru
Minimal Kronik Değişiklikler	0-1
Hafif Kronik Değişiklikler	2-4
Orta Kronik Değişiklikler	5-7
Şiddetli Kronik Değişiklikler	>7

Hastaların proteinüri miktarına göre yapılan gruplandırmada düşük, orta ve yüksek riskli olarak 3 gruba ayrılmıştır. Bu modele göre düşük riskli hastalar; başlangıçta normal kreatinin klirensi olan ve proteinürisi sürekli 4 g/gün altında olup 6 aylık gözlem sürecinde böbrek fonksiyonları stabil kalanlardır. Orta riskli hastalar ise başlangıçta böbrek fonksiyonları normal olup, 6 aylık takipte de değişiklik göstermeyen ancak proteinürisi 4-8 g/gün düzeylerinde devam edenlerdir. Yüksek riskli hastalarda böbrek fonksiyonlarındaki bozukluğun derecesinden bağımsız olarak sürekli günlük 8 gramın üstünde proteinüri vardır.

Çalışmamızda remisyon ve relaps kavramları:

Tam remisyon: İdrarda protein atılımı 500 mg/gün'den az, buna eşlik eden normal serum albümin ve serum kreatinin düzeyleri.

Kısmi (Parsiyel) remisyon: İdrarda protein atılımı 3,5 g/gün'den az, proteinüri miktarında %50 azalma; serum albümin düzeyinde düzelmeye ya da normal düzeye gelmesi ve serum kreatinin düzeyinin stabil seyretmesi.

Relaps: 3,5 g/gün düzeyinin altındaki proteinürinin izlemde 3,5 g/gün düzeyinin üstüne çıkması olarak tanımlandı.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken istatistiksel analiz için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22.0 paket programı kullanıldı. Sürekli değişkenler ortanca (en küçük - en büyük değerler); kategorik değişkenler sayı ve yüzdelerle özetlendi. Kategorik değişkenler Ki-kare ve Fisher'in kesin testi kullanılarak; sürekli değişkenler Mann-Whitney U testi ve Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırıldı. Tek değişkenli analizlerde anlamlı bulunan değişkenler Logistik Regresyon modelinde analiz edildi. Sürekli bağımlı değişkenlerle sürekli bağımsız değişkenler arasındaki ilişki Spearman korelasyon testiyle çözümlendi. Çalışmada p değerinin 0,05'ten küçük saptanması durumunda söz konusu bulgular istatistiksel açıdan anlamlı olarak değerlendirildi.

Çalışmamız için, 12.10.2017 tarih ve 3591-GOA protokol numaralı 217/24-04 karar numarası ile "DEÜ

Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu" onayı alındı.

## BULGULAR

Çalışmamıza dahil edilen hasta sayısı 30 olup (n=30); hasta grubunun %43,3'ünü (n=13) erkek; %56,7'sini (n=17) kadın hastalar oluşturmaktaydı. Hastalarımızın yaş ortalaması 47,73 yıl (18-75 yıl) olarak saptandı. Hastaların ortalama izlem süresi 43,75 ay (en kısa 6 ay, en uzun 180 ay) olarak kaydedildi.

Çalışmamızda tanı anında hastalarımızın %56,7'sinde (n=17) hipertansiyon vardı. Hastalarımızın ortalama serum albümin değeri 2,83 g/dL idi. Çalışmaya dahil edilen hastaların eGFR değeri ortalaması 89,96±32,03ml/dk/1,73m<sup>2</sup> idi. Hastaların ortalama serum kreatinin değeri 1,03 mg/dL idi.

Hastalarımız, proteinüri ağırlığına göre düşük-orta-yüksek olarak sınıflandırıldığında tanı anında proteinüri miktarı 4 g/gün altı, 4-8 g/gün arasında ve 8 g/gün üstü proteinürisi olanlar olarak üç grup oluşturuldu. Düşük riske sahip hasta yüzdesi %30 (n=9), orta risk %36,7 (n=11) ve yüksek riske sahip hastalar ise hasta grubunun %33,3'ünü (n=10) oluşturmaktaydı.

Böbrekteki patolojik bulgular içerisinde minimal, hafif, orta ve şiddetli hasar kronisite indeksi eşliğinde değerlendirilmiş; bulgulardan orta ve şiddetli tübüler atrofi hastaların %10'unda (n=3), orta ve şiddetli glomerüloskleroz hastaların %13,4'ünde (n=4) ve orta ve şiddetli interstisyel fibrozis hastaların %10'unda (n=3) görülmüştür. Arteriyoskleroz %40 (n=12) hastada saptanmıştır. Patolojik bulguların diğer yüzdelerle kısımlarını minimal ve hafif patolojik bulgular oluşturmaktadır. Hastalarımızı böbrek kronisite skoruna göre gruplandırdığımızda %23,3'ünde (n=7) minimal kronik değişiklikler varken; %66,7'si (n=20) hafif, %6,7'si (n=2) orta ve %3,3'ü (n=1) şiddetli histomorfolojik bulgulara sahipti.

Tedavi rejimi olarak çalışmaya dahil edilen hastalarımızın %96,7'si renin anjiyotensin aldosteron blokajı alırken (n=29), %3,3'ü (n=1) renin anjiyotensin aldosteron blokajı almıyordu. İmmünsüpresif tedavi olarak hastaların

%26,7'si (n=8) steroid, %3,3'ü (n=1) steroid ve (n=12) ise immünsüpresif tedavi almıyordu. Hastaların siklofosamid, %13,3'ü (n=4) steroid ve siklosporin, %3,3'ü demografik ve klinik bilgileri Tablo 3 içerisinde (n=1) steroid ve klorambusil, %6,7'si (n=2) steroid, özetlenmiştir. siklosporin (ve devam eden takip sürecinde klorambusil), %6,7'si (n=2) steroid, siklosporin (ve devam eden takip sürecinde siklofosamid) almaktaydı. Hastaların %40'ı

Tablo 3. Demografik ve Klinik Veriler

DEMOGRAFİK VERİLER			
Yaş ortalama (minimum-maksimum)		47,73 (18-75)	n
Cinsiyet	Erkek	%43,3	13
	Kadın	%56,7	17
İzlem Süresi ortalama ay		43,75	30
KLİNİK VERİLER			
Serum albümin düzeyi ortalama ( g/dL ) (Referans Aralık: 3,5-5)		2,83	30
eGFR değeri ortalama±SS ( ml/dk/1,73 m <sup>2</sup> ) (Referans Aralık: ≥90)		89,96±32,03	30
Serum kreatinin değeri ortalama (mg/dL ) (Referans Aralık: 0,51-0,95)		1,03	30
Serum ürik asit düzeyi ortalama ( mg/dL ) (Referans Aralık: 2,6-6)		6,67	30
Proteinüri düzeyi	< 3,5 g/gün	%26,7	8
	> 3,5 g/gün	%73,3	22
Hipertansiyon varlığı (≥140/90mmHg)		%56,7	17
Proteinüri risk sınıflaması	< 4 g/gün	%30	9
	4-8 g/gün	%36,7	11
	> 8 g/gün	%33,3	10
Patolojik bulgular açısından orta ve şiddetli hasar	Tübüler atrofi derecesi (>%25)	%10	3
	Glomerüloskleroz derecesi (>%25)	%13,4	4
	İntertisyel Fibrozis derecesi (>%25)	%10	3
	Arteriyoskleroz derecesi (Şiddetli intimal kalınlık)	%40	12
Patolojik bulgular açısından-Böbrek kronisite skoru	Minimal kronik değişiklikler (0-1)	%23,3	7
	Hafif şiddette bulgular (2-4)	%66,7	20
	Orta şiddette bulgular (5-7)	%6,7	2
	Şiddetli bulgular (>7)	%3,3	1

<b>RAS blokağı tedavisi alanlar</b>		%96,7	29
<b>İmmünsüpresif tedavi</b>	Almayan	%40	12
	Steroid	%26,7	8
	Steroid + Siklofosamid	%3,3	1
	Steroid + Siklosporin	%13,3	4
	Steroid + Klorambusil	%3,3	1
	Steroid + Siklosporin + (İzlem sürecinde klorambusil)	%6,7	2
	Steroid + Siklosporin + (İzlem sürecinde Siklofosamid)	%6,7	2

Çalışmamızda tam remisyonda olan hastalarımızın yaş ortalaması 45,95 yıl; parsiyel remisyonda olanların 50,75 yıl; remisyonda olmayanların ise 54,5 yıl olarak saptandı.

Çalışmamızda erkek hastaların %38,5'i ve kadınların %70,6'sının son vizitte remisyonda olduğu görüldü. Cinsiyet faktörünün relapsa olan etkisi incelendiğinde erkeklerde relaps oranı %30,8, kadınlarda %23,5 olarak görüldü.

Hipertansif hastaların %47,1'inde, hipertansiyonu olmayan hastaların %69,2'sinde remisyona görüldü.

Proteinüri düzeyi tanı anında <8g/gün olan hastalarda son remisyona durumu %60 oranında saptanırken; >8 g/gün olanlarda son remisyona durumu %50 oranında tespit edildi. Proteinüri düzeyi tanı anında <8g/gün olan hastalarda relaps oranı %25 oranında saptanırken; >8 g/gün olanlarda relaps oranı %30 olarak bulundu.

Histomorfolojik bulgulardan arteriyoskleroza olan hastalarda remisyona oranı %50 iken, arteriyoskleroz

olmayan hastalarda remisyona oranı %61,1 olarak izlendi. Böbrek kronisite skoru açısından düşük kronisite skoruna sahip hastalarda remisyona oranı %63 iken, yüksek kronisite skoruna sahip hastalarda remisyona olmadığı görüldü. Toplam kronisite skorunun relapsa olan etkisi incelendiğinde kronisite skoru 0 ve 1 olan hastaların %25,9'unda; 2 ve 3 olanların %33,3'ünde relaps olduğu saptandı.

Remisyona ve relapsa açısından incelenen parametrelerde; ileri yaş(>50), erkek cinsiyet, hipertansiyon ( $\geq 140/90$  mmHg), proteinürinin şiddetli olması (>8g/gün) ve böbrek histopatolojik bulgularının şiddetli hasarla uyumlu olması kötü prognostik kriterler olarak tespit edildi (Tablo 4 ve 5).

İzlem sürecince çalışmaya dahil edilen hastalarımız arasında böbrek yerine koyma tedavisi gereksinimi ve mortalite izlenmedi.

Çalışmamızda yeterli hasta sayısına sahip olunamadığından sonuçlar istatistiksel açıdan anlamlılığa ulaşmamıştır.

**Tablo 4.** Prognostik Kriterlerin Remisyon Üzerine Etkisi

	<b>Tüm hastalar (n=30)</b>	<b>Remisyon var (n=17)</b>	<b>Remisyon yok (n=13)</b>
	<b>n(%)</b>	<b>n(%)</b>	<b>n(%)</b>
<b>Cinsiyet</b>			
Erkek	13 (%43,3)	5 (%38,5)	8 (%61,5)
Kadın	17 (%56,7)	12 (%70,6)	5 (%29,4)
<b>Yaş, yıl, ort±SS</b>	47,73	45,4	50,8
<b>Hipertansiyon</b>			
Var	17 (%56,7)	8 (%47,1)	9 (%52,9)
Yok	13 (%43,3)	9 (%69,2)	4 (%30,8)
<b>Proteinüri, g/gün</b>			
<3.5	8 (%26,7)	4 (%50,0)	4 (%50,0)
>3.5	22 (%73,3)	13 (%59,1)	9 (%40,9)
<b>Proteinüri, g/gün</b>			
<8	20 (%66,7)	12 (%60,0)	8 (%40,0)
>8	10 (%33,3)	5 (%50,0)	5 (%50,0)
<b>Arteriyoskleroz</b>			
Var	12 (%40,0)	6 (%50,0)	6 (%50,0)
Yok	18 (%60,0)	11 (%61,1)	7 (%38,9)
<b>Toplam Kronisite Skoru</b>			
0-1	27 (%90,0)	17 (%63,0)	10 (% 37,0)
2-3	3 (%10,0)	0 (% 0,0)	3 (%100,0)

**Tablo 5.** Prognostik Kriterlerin Relaps Üzerine Etkisi

	<b>Tüm hastalar (n=30)</b>	<b>Relaps var (n=17)</b>	<b>Relaps yok (n=13)</b>
	<b>n(%)</b>	<b>n(%)</b>	<b>n(%)</b>
<b>Cinsiyet</b>			
Erkek	13 (%43,3)	4 (%30,8)	9 (%69,2)
Kadın	17 (%56,7)	4 (%23,5)	13 (%76,5)
<b>Yaş, yıl, ort±SS</b>	47,73	47,0	48,0
<b>Proteinüri, g/gün</b>			
<3.5	8 (%26,7)	1 (%12,5)	7 (%87,5)
>3.5	22 (%73,3)	7 (%31,8)	15 (%68,2)
<b>Proteinüri, g/gün</b>			
<8	20 (%66,7)	5 (%25,0)	15 (%75,0)
>8	10 (%33,3)	3 (%30,0)	7 (%70,0)
<b>Toplam Kronisite Skoru</b>			
0-1	27 (%90,0)	7 (%25,9)	20 (%74,1)
2-3	3 (%10,0)	1 (%33,3)	2 (%66,7)

## TARTIŞMA

Kliniğimizde takip edilen birincil membranöz glomerülo nefritli hastalarda klasik prognoz kriterlerinin retrospektif olarak analiz edildiği çalışmamızda yaş, cinsiyet, kan basıncı düzeyi, proteinüri miktarı, böbrekteki histomorfolojik bulgular değerlendirilmiş; bu faktörlerin mevcut durumda renal sağkalım ile ilişkisi incelenmiştir. Hasta sayısı sebebiyle anlamlı p değerine ulaşamamış olan analizlerimizde oransal-yüzdeler değerlendirilmiştir. Araştırmamızda ileri yaşın (>50), erkek cinsiyetin, tanı anındaki proteinüri ağırlığının (>8 g) ve histomorfolojik olarak yüksek böbrek kronisite skorunun (2-3) remisyon üzerinde olumsuz etkisi olduğunu düşünmekteyiz.

Bir çok çalışmada saptandığı üzere; çalışmamızda da erkek cinsiyetin hastalık progresyonuna olan olumsuz etkisi görülmüştür. Çalışmamızda erkek hastaların %38,5'i ve kadınların %70,6'sının remisyonunda olduğu; erkeklerde relaps oranının %30,8 ve kadınlarda %23,5 olduğu

görülmüştür. Erkek cinsiyetin hem remisyon hem de relaps oranında olumsuz etkisi gözlenmiştir. Bu konuda yapılmış çalışmalardan bir tanesi olan Shiiki ve arkadaşlarının araştırmasına 592 erkek 357 kadın dahil edilmiş, kadın hastaların %4,2'sinin (n=15) ve erkek hastaların %10,2'sinin (n=62) SDBY'ne ilerlediği saptanmış, Proteinüri ve renal sağkalım açısından erkek cinsiyetin kötü prognostik özelliği vurgulanmıştır (19).

Çalışmamızda tam remisyonunda olan hastalarımızın yaş ortalaması 45,95 yıl, parsiyel remisyonunda olanların 50,75 yıl ve remisyonunda olmayanların 54,5 yıl idi. Tam remisyonunda olan hastaların yaş ortalaması parsiyel remisyon ve remisyon girmeyen hastalara göre daha düşük izlendi. Bu konuda Schieppati ve arkadaşlarının 68 erkek ve 32 kadından oluşan ortalama izlem süresinin 52 ay olduğu çalışmada, kadınların %62'sinin erkeklerin ise %59'unun tam-parsiyel remisyon girdiği bildirilmiştir. 50 yaş üstü olmak ve erkek cinsiyetin istatistiksel olarak anlamlı



biçimde renal sağkalımı olumsuz yönde etkilediği tespit edilmiştir(20).

MGN'de hipertansiyon birlikteliğinin böbrek sağkalımını olumsuz yönde etkilediği düşünülmektedir. Hipertansiyon kronik glomerülo nefrit tanılı hastalarda üç hastanın birinde ortaya çıkan bir antitedir. Segmental skleroz varlığı hipertansiyon gelişimini olumsuz yönde etkiler. MGN'li hasta grubunda renal biyopsiden beş yıl sonra normotansif kalanların % 92'sinde ve hipertansif olanların ise ancak % 47'sinde böbrek işlevlerinin normal aralıkta kaldığı rapor edilmiştir. Bu bulgular, kronik glomerulonefritte yüksek kan basıncının renal fonksiyonlarda azalma ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir (21). Çalışmamızda da hipertansiyon varlığının remisyona olan olumsuz etkisi gözlenmiştir. Çalışmamızda hipertansif hastaların %47,1'inin, kan basıncı normal olan hastaların ise %69,2'sinin remisyonda kaldığı görülmüştür.

MGN seyrine proteinüri miktarı ve süresinin etkisi birçok çalışmada değerlendirilmiştir. Bunlardan bir tanesi olan 2009'da Hladunewich ve arkadaşlarının yapmış olduğu 395 birincil MGN tanılı hasta grubunda nefrotik düzey proteinüri ile seyreden hastalarda eGFR düşüşü, subnefrotik proteinüri ile seyreden hastalara kıyasla 4 kat hızlı olduğu sonucuna varılmıştır(11, 22-24).

Çalışmamızda proteinüri iki açıdan incelenmiştir. Hastalarımız ilk olarak tanı anında protein kaçağı 3.5 g/gün altında ve üstünde olanlar; ikinci değerlendirmede ise tanı anında protein kaçağı 8 g/gün altında ve üstünde olanlar olarak sınıflandırılmıştır. Protein kaçağı 3,5 g/gün baz alınarak yapılan analizde; 3,5 g/gün üstünde protein kaçağı olanlarda daha fazla relaps olduğu gözlenmiştir. Proteinüri miktarı 3,5 g/gün altında olanlarda relaps oranı %12,5 iken; 3,5 g/gün üzerinde olanlarda relaps oranı %31,8 olarak tespit edilmiştir. Proteinüri miktarı 8 g/gün baz alınarak yapılan analizde ise tanı anında protein kaçağı 8 g/gün üstünde olan hastalarda oransal olarak daha düşük remisyon ve daha yüksek relaps yüzdeleri görülmüştür. Proteinüri düzeyi tanı anında 8 g/gün altında olan hastalarda son remisyon oranı %60 saptanırken; 8 g/gün üstünde olanlarda remisyon oranı %50 olarak tespit edilmiştir. Proteinüri düzeyi tanı anında 8 g/gün altında olan hastalarda relaps oranı %25 oranında saptanırken 8 g/gün üstünde olanlarda %30 olarak bulunmuştur. 8 g/gün

üstünde protein kaçağı olan hastalarda remisyon oranının daha düşük ve relaps oranının ise daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu doğrultuda tanı anındaki proteinüri düzeyinin hastalığın seyrini öngörmeye önemli bir prognostik belirteç olduğu değerlendirilmiştir.

Membranöz nefropati seyrinde klinik ve laboratuvar özelliklerin belirleyici rolü olduğu kadar histomorfolojik özelliklerinde hastalık seyrine olan etkisi birçok çalışmada irdelenmiştir. Bu çalışmalarda tübül atrofisi, glomerüloskleroz, intertisyel fibrozis ve arteriyosklerozun hastalık seyrindeki rolü değerlendirilmiştir. Çalışmamızda yer alan böbrek kronisite skoru ve arteriyosklerozun hastalık seyri ile ilişkisi gözden geçirildiğinde; tanı anında böbrek biyopsi materyalinde arteriyosklerozu olmayan hastalarda remisyon yüzdesi oransal olarak daha yüksek bulunmuştur. Hastalarımızı böbrek kronisite skoru olarak yorumlanan ve içeriğinde yer alan glomerüloskleroz, intertisyel fibrozis, tübül atrofisi ve arteriyoskleroz parametrelerinin yüzdelik oranına göre puanlanarak, düşük ve yüksek skorlular olarak gruplandırığımızda; düşük risk skoruna sahip hastalarda daha yüksek remisyon oranları ve daha düşük relaps yüzdeleri görülmüştür. Sethi ve arkadaşları böbrek kronisite skorlamasının, kronik glomerülo nefritin tedavi kararı ve prognoz tayininde gözönünde bulundurulması gereken önemli bir skorlama sistemi olduğunu vurgulamışlardır(18). Japonya'da yapılan yaklaşık 950 birincil MGN hastanın değerlendirildiği bir çalışmada histopatolojik bulguların son dönem böbrek yetmezliğine olan etkisi değerlendirilmiştir. Parametre olarak global-segmental skleroz, tübülointertisyel hasar ve vasküler değişiklikler incelenmiş; primer sonlanım noktalarına etkili en önemli parametrenin tübülointertisyel hasar varlığı olarak değerlendirilmiştir(19). Bu sonuca paralel olarak yine Asya kökenli 75 MGN tanılı hastanın dahil edildiği bir popülasyonda hastalığın histopatolojik bulguların renal sağkalım üzerindeki rolü incelenmiş olup; eGFR'de %30'luk bir düşüş kaybı ile tübülointertisyel hasar arasında anlamlı bir birliktelik olduğu ortaya konulmuştur (25).

Çalışmamızda tanı yaşının (>50), erkek cinsiyetin, hipertansiyon varlığının ( $\geq 140/90$  mmHg), tanı anındaki proteinüri miktarının (>8 g/gün) ve yüksek böbrek kronisite skorunun (2-3) hastalık prognozuna olumsuz

etkisi gözlenmiştir. Bu doğrultuda MGN hastalarının yönetiminde klinik izlem sıklığı ve tedavi prensipleri klinik ve histopatolojik risk sınıflamasına göre belirlenmelidir.

MGN; seyir biçimi, tedavi kararı, seçilecek ajan, hastanın tedaviye vereceği yanıt açısından önemli bir böbrek patolojisi olup; hem klinik hem laboratuvar verileri ile zengin ve geniş bir bakış açısı ile irdelenmesi gerekmektedir.

#### KAYNAKLAR

1. Couser WG. Primary membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*.2017; 12(6):983-97.
2. Zeng C, Chen H, Wang R, et al. Etiology and clinical characteristics of membranous nephropathy in Chinese patients. *Am J Kidney Dis*.2008; 52: 691-8.
3. Cahen R, Francois B, Trolliet P, et al.Etiology of membranous glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant*.1989;4:172–80.
4. Glasscock RJ. Diagnosis and natural course of membranous nephropathy. *Semin Nephrol*.2003; 23:324–32.
5. Cattran DC. Idiopathic membranous glomerulonephritis. *Kidney Int*. 2001;59:1983–94.
6. Cattran D. Management of membranous nephropathy: when and what for treatment. *J Am Soc Nephrol*.2005;16:1188–94.
7. Shiiki H, Saito T, Nishitani Y, et al. Prognosis and risk factors for idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome in Japan. *Kidney Int*. 2004;65:1400-7.
8. Cattran D, Reich H, Beanlands H, et al. The impact of sex in primary glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23:2247-53.
9. Du-Buf Vereijken P, Branten A, Wetzels J, et al. Idiopathic membranous nephropathy: Outline and rationale of treatment strategy. *Am J Kidney Dis*.2005;46:1012-29.
10. KDIGO Work Group KDIGO clinical practice guidelines for glomerulonephritis. *Kidney Int*.2012; 2 (2):1-174.
11. Reichert L J, Koene RA, Wetzels JF, et al. Prognostic factors in idiopathic membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis*.1998;31 (1):1-11.
12. Koene RA, Wetzels JF, Reichert LJ, et al. Urinary Beta-2 microglobulin predicts renal outcome with idiopathic in patients membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*.1995; 6 (6): 1666-9.
13. Branten AJW, Du Buf-Vereijken PW, Klasen IS, et al. Urinary excretion of beta2-microglobulin and IgG predict prognosis in idiopathic membranous nephropathy: a validation study. *J Am Soc Nephrol*.2005;16:169-74.
14. Segal Paul E. Recent advances and prognosis in idiopathic membranous nephropathy. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2012;19:114-9.
15. Sethi S, D'Agati VD, Nast CC, et al. A proposal for standardized grading of chronic changes in native kidney biopsy specimens. *Kidney Int*.2017;91: 787–9.
16. Pei Y, Cattran D, Greenwood C. Predicting chronic renal insufficiency in idiopathic membranousglomerulonephritis. *Kidney Int*. 1992;42:960–6.
17. Cattran DC, Pei Y, Greenwood CM, et al. Validation of a predictive model of idiopathic membranous nephropathy: its clinical and research implications. *Kidney Int*.1997;51: 901–7.
18. Fervenza FC, Sethi S, Specks U. Idiopathic membranous nephropathy: diagnosis and treatment. *Clin J Am Soc Nephrol*.2008;3:905–19.
19. Shiiki H, Saito T, Nishitani Y, et al. Prognosis and risk factors for idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome in Japan *Kidney Int*. 2004;65:1400-7
20. Schieppati A, Mosconi L, Perna A, et al. Prognosis of untreated patients with Idiopathic Membranous Nephropathy. *N Engl J Med*. 1993;329:85-9.

21. Csiky B, Kovacs T, Wagner L, et al. Ambulatory blood pressure monitoring and progression in patients with IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14:86–90.
22. Hogan SL, Muller KE, Jennette JC, et al. Review of the therapeutic studies of idiopathic membranous glomerulopathy. *Am J Kidney Dis*. 1995; 25:862.
23. Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, et al. A 10-year follow-up of a randomized study with methylprednisolone and chlorambucil in membranous nephropathy. *Kidney Int*. 1995; 48:1600.
24. Hladunewich MA, Troyanov S, Calafati J, et al. The natural history of the non-nephrotic membranous nephropathy patient. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4:1417.
25. Zhang B, Cheng M, Yang M, et al. Analysis of the prognostic risk factors of idiopathic membranous nephropathy using a new surrogate end-point. *Biomed Rep*. 2016;4:147-52.



# Yaşlı dişi sıçanlarda akut ve kronik stres yanıtlarının midede TNF- $\alpha$ ve IL-10 düzeylerine etkileri

EFFECTS OF ACUTE AND CHRONIC STRESS RESPONSES ON GASTRIC TNF- $\alpha$  AND IL-10 LEVELS IN FEMALE ELDERLY RATS

 Ferda HOŞGÖRLER<sup>1</sup>,  Servet KIZILDAĞ<sup>2</sup>,  Başar KOÇ<sup>1</sup>,  Güven GÜVENDİ<sup>1</sup>,  Sevim KANDİŞ<sup>1</sup>,  Mehmet ATEŞ<sup>2</sup>,  Nazan UYSAL<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji AD, İzmir

<sup>2</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, İzmir

## ÖZ

**Amaç:** Stres karşısında enerji ve kan akımını gereken bölgelere yönlendiren Hipotalamus-Pitüiter-Adrenal (HPA) aksın yanıtları yaşlılarda bozulmaktadır. Mide, stres ve kortisol etkilerine oldukça duyarlıdır. Akut stres ve kronik stres farklı kortisol cevapları oluşturabilir. Çalışmanın amacı yaşlı dişi sıçanlarda akut ve kronik stresin mide inflamasyon belirteçleri üzerine etkisinin değerlendirilmesidir.

**Gereç ve Yöntem:** 24-30 aylık dişi Sprague Dawley sıçanlar (n=18), kontrol, akut stres (60 dakikalık restraint stresi) ve kronik stres (14 gün tekrarlayan 60 dakikalık restraint stresi) gruplarında değerlendirildi. Stres sonrası serumda kortikosteron, mide dokularında TNF- $\alpha$  ve IL-10 düzeyleri ELISA yöntemi ile incelendi. Sonuçlar SPSS 24 programında One Way Anova ve post-hoc Tukey testi ile analiz edildi. Pearson korelasyon analiziyle kortikosteron düzeyleri ve sitokin düzeyleri arasındaki ilişki belirlendi, p<0,05 anlamlı kabul edildi.

**Bulgular:** Akut stres grubunda kontrol grubuna göre serum kortikosteron düzeylerinin arttığı, kronik stres grubunda kontrole göre değişmediği görüldü. Mide TNF- $\alpha$  düzeylerinin akut ve kronik stres grubunda kontrole göre arttığı görüldü. Akut stres ve kontrol gruplarında kortikosteron ve TNF- $\alpha$  arasında pozitif korelasyon saptandı. Mide IL-10 düzeylerinde gruplar arası belirgin bir fark saptanmadı.

**Sonuç:** Araştırmamızda yaşlı dişi sıçanlarda kronik stresin akut strese göre daha düşük kortikosteron yanıtı oluşturduğu ortaya konulmuştur. Bu durum böbrek üstü bezinin glukokortikoid replasman yeteneğinin yaşlılarda yetersizliğiyle ilişkili olabilir. Tekrarlayan stresle akut inflamasyon bulgularının daha da artmaması, kronik strese karşı midenin adaptasyon geliştirme mekanizmalarını akla getirmiştir. Akut stresle ilişkili midedeki proinflamatuvar sitokin TNF- $\alpha$  düzeylerinin değişiminde kortikosteronun rolü olduğu ortaya konmuştur.

**Anahtar Sözcükler:** yaşlı, mide, stres

## Ferda HOŞGÖRLER

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Fizyoloji Anabilim Dalı, İZMİR/TÜRKİYE

 <https://orcid.org/0000-0001-6846-5312>

#### ABSTRACT

**Objective:** The physiological responses of the hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) axis, which directs energy and blood flow to required regions against stress, are impaired in the elderly. Stomach is very sensitive to stress and cortisol effects. Acute and chronic stress can produce different cortisol responses. The aim of this study was to evaluate the effect of acute and chronic stress on gastric inflammation markers in elderly female rats.

**Materials and Methods:** Sprague Dawley female rats (n = 18) aged 24-30 months were evaluated in the control, acute stress (60-minute restraint stress) and chronic stress (restraint stress for 14 day) groups. Following stress, serum corticosterone, TNF- $\alpha$  and IL-10 levels in gastric tissues were examined by ELISA method. Results were analyzed by One Way Anova and post-hoc Tukey test in SPSS 24 program. Pearson correlation analysis was used and p<0.05 was considered significant.

**Results:** Serum corticosterone levels increased in the acute stress group but did not change in the chronic stress group compared to controls. Gastric TNF- $\alpha$  levels increased both in the acute and chronic stress group compared to controls. There was a positive correlation between corticosterone and TNF- $\alpha$  in acute stress and control groups. IL-10 levels did not change in groups.

**Conclusion:** In elderly female rats, lower corticosterone response occurred with chronic stress. This may be related to insufficiency of glucocorticoid replacement ability of adrenal gland. Markers of acute inflammation did not increase further in chronic stress due to possible adaptation mechanisms of the stomach. Corticosterone caused changes in TNF- $\alpha$  levels, a proinflammatory cytokine in the stomach, during acute stress.

**Keywords:** elderly, stomach, stress

Yaşlı insanların organik beyin bozuklukları, hormonal eksiklikleri vardır ve bilişsel yetenekleri giderek azalmaktadır (1-3). Bilişsel fonksiyonlarla ilişkili beyin bölgelerinin (dorsolateral prefrontal korteks, anterior singulat korteks, hipokampus, striatum, amigdala) anksiyete bozuklukları ile de ilişkili olduğu ortaya koyulmuştur (4, 5). Yaşlılarda stresle başa çıkmayı kolaylaştıran adaptasyon yanıtları (stres cevapları) muhtemelen bu bölgelerin fonksiyonlarının bozulması ile ilişkili etkilenmektedir (3). Tehlikeye maruz kalındığı zaman stres yanıtları fizyolojik olarak ihtiyaçların karşılanması için uyarılır; hipotalamik-pituiter-adrenal aks (HPA) aktive olur, katekolamin ve kortisol düzeyleri artar, enerji kaynakları ve kan akımı ihtiyaç olan bölgelere yönlendirilir (6, 7). Yaşlıların HPA yanıtlarında bozulmalar olduğu, hipotalamus-hipofiz üzerindeki negatif feedback mekanizmalara duyarsızlık olduğu ve kortisol cevaplarının yükselebileceği bazı çalışmalarda önerilmiştir (8-10).

Akut ve kronik stresle oluşan stres yanıtları değişmektedir. Yaşlılarda kronik streste uzun süreli kortisol cevabında beyinde Glukokortikoid reseptör duyarlılığının azalması ve negatif feedback ile Adrenokortikotropik Hormon (ACTH) baskılanması olmayacağı ve Kortisol yüksekliğinin devam edebileceği bildirilmiştir (8, 9). Diğer yandan yaşlı sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada HPA aksının aktivitesinin artmasına rağmen strese karşı Kortikosteron yanıtlarının köreldiği kaydedilmiştir (11). Strese maruz kalan yaşlılarda HPA yanıtı bozukluklarıyla ilişkili akut ve kronik kortisol değişimleri araştırmaya açık bir konudur.

Mide stresten en çok etkilenen organlardan biridir ve yaşlılığa bağlı midenin mukozal direnci gland atrofisi, bikarbonat ve prostoglandin sentezi azalması, kan akımı azalması, anjiogenezisin bozulması gibi mekanizmalarla azalmaktadır (12). Stres mide fonksiyonlarını bozar (emilim süreçleri, mukus ve asid sekresyonu, iyon kanalları fonksiyonu gibi) ve mide inflamasyonuna yol açar (13, 14). Öte yandan streste yükselen Kortisolün güçlü anti-

inflamatuvar etkinliği de bilinmektedir (15). Glukokortikoidlerin sindirim sistemindeki inflamasyon baskılayıcı etkileri çalışmalarda gösterilmiştir. Corticotropin-releasing factor (CRF) ve kortikosteron üretimi baskılanmış Lewis sıçanlarda stresle ilişkili bağırsak inflamasyonunun daha şiddetli olduğu gözlenmiştir (14). Stresle ilişkili kortisolün midede ülser oluşumunu önleyebildiği de işaret edilmiştir (16). Kortisolün bu koruyucu etkisi başlangıçta oluşan inflamasyona karşı ikincil anti-inflamatuvar etki oluşturması ile ilişkilendirilmiştir (17). Stresle ilişkili oluşan mide inflamasyonunda kortisolün iki yönlü etkinliği nedeniyle akut ve kronik süreçte mide inflamasyonu üzerine etkisi net bilinmemektedir.

Yaşlıların yetersizlikleri, mağduriyetleri ve bakıma muhtaç olmaları nedeniyle psikososyal strese maruz kalma olasılıklarının yüksek olduğu bildirilmiştir (9). Yaşlılarda HPA aksı bozulmuş olduğundan ve yaşlılarda strese karşı Kortisol yanıtları çok değişken olduğundan, stres ve kortisol ile ilişkili organ etkilenmeleri araştırılması gereken konulardandır. Yaşlılarda stres karşısında kortisol artışlarının bazı sağlık sorunlarına yol açabileceği işaret edilmiştir (9, 18). Bu nedenle yaşlılarda akut ve kronik stresin kortisol düzeylerine etkisi ve kortisolün periferik organlardaki etkisinin değerlendirilmesi önemlidir. Yüksek kortisol düzeylerinin inflamasyon açısından inflamatuvar ya da anti-inflamatuvar etkisi olabilir. Çalışmanın amacı yaşlı dişi sıçanlarda akut ve kronik stresin kortisol düzeyleri ve mide inflamasyon belirteçleri üzerine etkisini değerlendirmektir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada 300-350 gr ağırlığında, 24-30 aylık erişkin dişi Sprague-Dawley sıçanlar (n=18) kullanıldı. İncelemeler için sıçanlar kontrol (n=6), akut stres (n=6), kronik stres (n=6) olmak üzere üç grupta randomize edildi. Tüm sıçanlar 23±2 °C oda sıcaklığında, 12 saat aydınlık-12 saat karanlık periyodunda, standart pellet yemlerine ve suya serbestçe erişebildikleri şartlarda bulunduruldu. Deneysel prosedürler kurumsal etik kurul tarafından onaylandı (Onay No: 14.08.2018-47/2018). Deney hayvanlarının bakımı ve deney prosedürleri 'Guide for the Care and Use of Laboratory Animals' kılavuzuna uygun olarak çalışma

ekibi tarafından gerçekleştirildi. Stres deneyleri bitiminde sıçanlara CO<sub>2</sub> inhalasyon anestezisi altında torakotomi uygulandı ve kardiyak sağ ventrikülden enjektörle (21 Gauge-10 ml) aspirasyon yoluyla kan örnekleri alındı. Dekapitasyonla ötenazi edildikten sonra laparotomi yapıldı ve midenin doku örnekleri korpus-pilor bileşkesinden alındı. Serumlar ve doku örnekleri -80 °C'de ölçümlere kadar saklandı.

## Stres uygulaması

Sıçanlarda akut ve kronik stres, hareket kısıtlaması sağlayan restraint aparatı kullanılarak 7-21 ardışık günde oluşturulabilmektedir (19). Restraint uygulamasının sıçanlarda emosyonel ve otonomik stres cevaplarını uyardığı bildirilmiştir (20). Aparat hayvanın nefes almasını sağlayacak delikler içeren ve tüm hareketini kısıtlayan plastik şeffaf silindirik tüp şeklindedir. Bu çalışmada akut stres grubunda 60 dakika restraint stresi uygulandı ve kronik stres grubunda 14 gün süreyle günde 60 dakika restraint stresi tekrarlandı. Akut ve kronik stres gruplarındaki sıçanlar restraint aparatından ayrıldıktan hemen sonra sakrifikasyona alındı. Kontrol grubunda stres uygulaması yapılmadı.

## Biyokimyasal Değerlendirmeler

Dondurulmuş mide dokusu örnekleri, çelik boncuklar ile pH: 7.4'te, 10 hacim PBS kullanılarak, Biospec Mini-Beadbeater-16 (BioSpec Products Inc., ABD) cihazında homojenize edildi. Homojenizasyondan sonra homojenatlar 15 dakika süreyle 5000 g devir hızında 4 °C'de santrifüjlendi. Süpernatantları alınarak tüm ELISA ölçümleri için kullanıldı. Absorbans değişiklikleri, microplate okuyucuda (ELx800, BioTek Instruments, Inc., Winooski, VT, ABD), ELISA kitleri için 450 nm'de ve protein analiz kiti için 560 nm'de ölçüldü.

Mide dokularında TNF- $\alpha$  ve IL-10 protein düzeylerinin ölçümü rat spesifik ELISA kitleri ile, kit protokollerine uygun olarak yapıldı. Rat spesifik TNF- $\alpha$  kiti (Elabscience®, USA; Katalog Numarası: E-EL-R0019), rat spesifik IL-10 kiti (Bioassay Technology Laboratory, Shanghai, China; Katalog Numarası: E0108Ra) ve protein ölçümlerinde Thermo Scientific™ Pierce™ BCA Protein Assay kit (Thermo Fisher Scientific, USA; Katalog Numarası: 23227) kullanıldı. Serumda kortikosteron

ölçümlerinde rat spesifik Kortikosteron ELISA kiti (Bioassay Technology Laboratory, Shanghai, China; Katalog No: E0496Ra) kullanıldı.

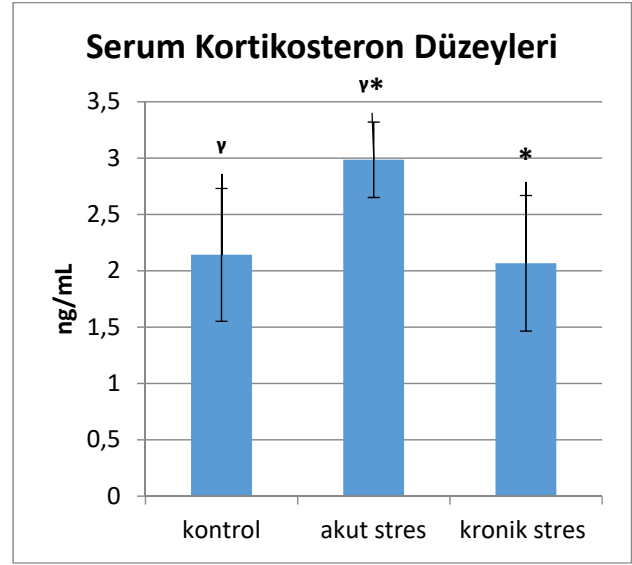
### İstatistik

İstatistiksel analizler SPSS 24 (IBM, Türkiye) programında yapıldı. İki'den fazla grubun karşılaştırılmasında One Way Anova testi, ikili alt grupların karşılaştırmasında post-hoc Tukey testi uygulandı. Kortisol düzeyleri ve inflamatuvar belirteçler arasındaki ilişkiyi belirlemek için Pearson korelasyon analizi uygulandı,  $p < 0,05$  değerler anlamlı kabul edildi. Veriler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak gösterildi.

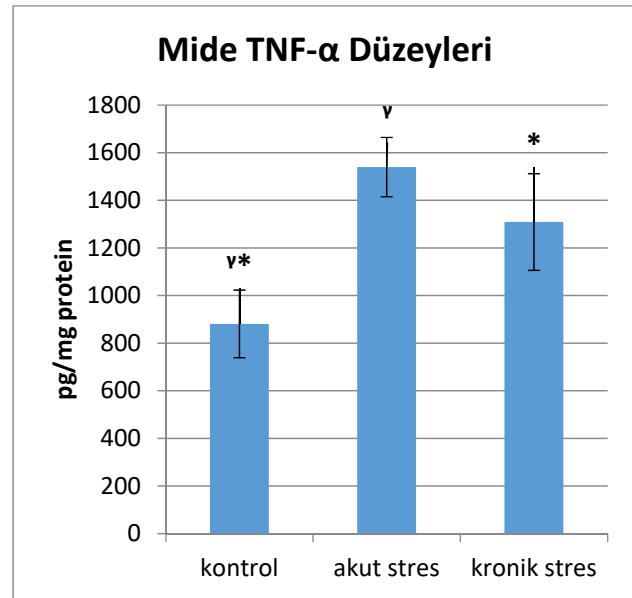
### BULGULAR

Biyokimyasal değerlendirmelerde istatistik fark saptanan ölçüm sonuçları tabloda özetlenmiştir. Serum kortikosteron düzeyleri açısından 3 grup arasında belirgin bir fark saptandı ( $p=0,014$ , Şekil 1). Kortikosteron düzeyleri akut stres grubunda kontrol grubuna göre belirgin artmış (akut grupta  $2,98 \pm 0,60$  ng/mL ve kontrol grubunda  $2,14 \pm 0,58$  ng/mL;  $p=0,034$ ) ve kronik stres grubunda akut stres grubuna göre belirgin azalmış bulundu (kronik grupta  $2,06 \pm 0,33$  ng/mL;  $p=0,021$ , Şekil 1). Kronik grup ve kontrol grubu arasında belirgin fark yoktu.

Doku TNF- $\alpha$  düzeyleri açısından 3 grup arasında belirgin bir fark saptandı ( $p=0,001$ , Şekil 2). Akut grupta kontrol grubuna göre TNF- $\alpha$  düzeyleri belirgin artmış (sırasıyla  $1539,51 \pm 124,66$  pg/mg ve  $965,20 \pm 242,48$  pg/mg;  $p=0,0003$ ) ve kronik grupta kontrol grubuna göre belirgin artmış (kronik grupta  $1308,81 \pm 203,07$  pg/mg ve kontrol grubunda  $965,20 \pm 242,48$  pg/mg;  $p=0,022$ ) bulundu. Akut ve kronik grup arasında TNF- $\alpha$  düzeyleri açısından fark saptanmadı.



Şekil 1. Serum Kortikosteron Düzeyleri. Akut stres grubunda hem kontrol hem de kronik stres grubuna göre serum kortikosteron düzeyleri belirgin yüksektir (sırasıyla  $\gamma$  için  $p=0,034$ , \* için  $p=0,021$ )

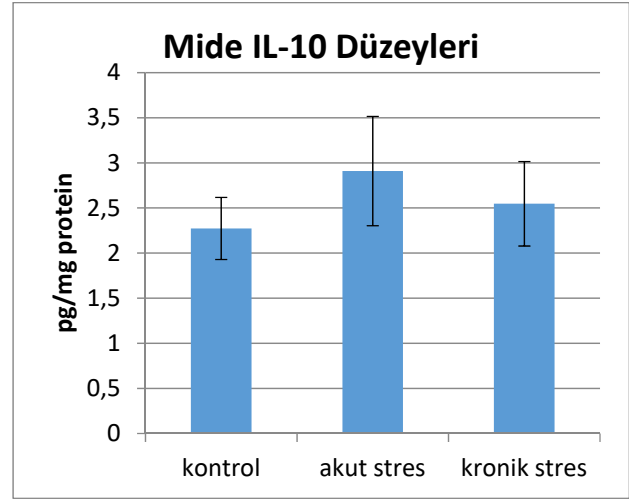


Şekil 2. Mide TNF- $\alpha$  Düzeyleri: Hem akut stres grubunda hem de kronik stres grubunda kontrol grubuna göre TNF- $\alpha$  düzeyleri belirgin yüksektir (sırasıyla  $\gamma$  için  $p=0,0003$ , \* için  $p=0,022$ )

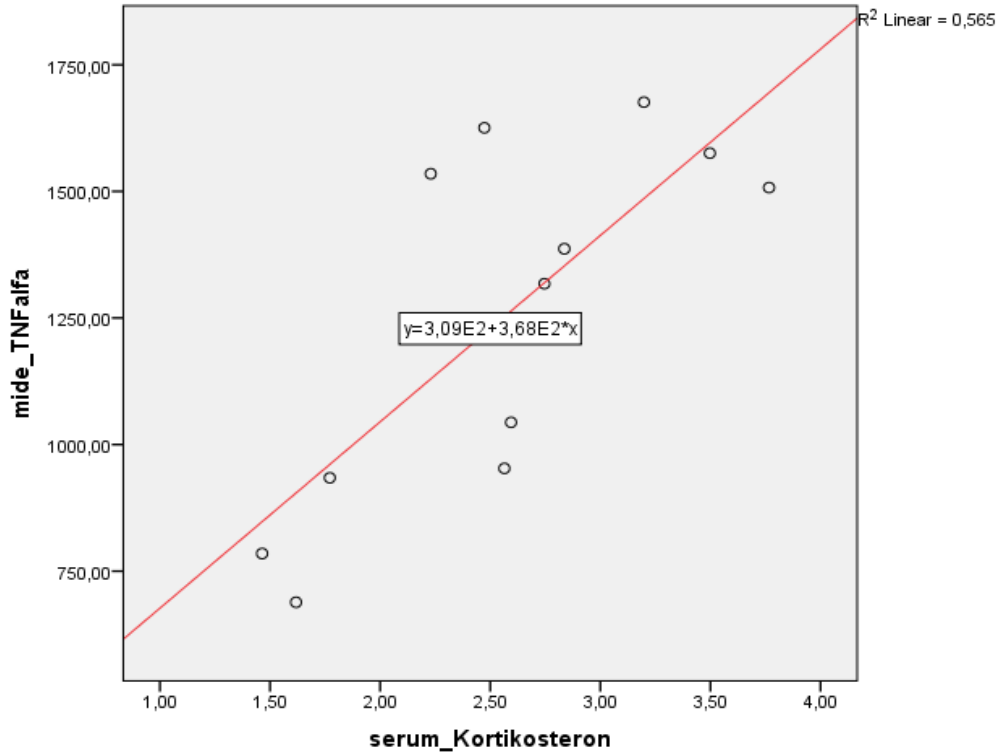


Mide dokularında IL-10 düzeyleri açısından gruplar arasında belirgin bir fark saptanmadı (Şekil 3).

Kortikosteron düzeyleri ile TNF- $\alpha$  düzeyleri arasında kontrol ve akut stres gruplarında güçlü pozitif korelasyon saptandı ( $r=0,752$ ,  $p=0,005$ , Şekil 4). Kronik stres grubunda TNF- $\alpha$  düzeyleri ve kortikosteron düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Kortikosteron düzeyleri ve IL-10 düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.



Şekil 3. Mide IL-10 Düzeyleri: Gruplar arasında IL-10 düzeyleri açısından fark izlenmedi.



Şekil 4. Akut stres ve Kontrol Gruplarında Serum Kortikosteron ve Mide TNF- $\alpha$  İlişkisi: Serum Kortikosteron düzeyleri ile mide TNF- $\alpha$  düzeyleri arasında güçlü pozitif korelasyon izlendi ( $r=0,752$ ,  $p=0,005$ ).

## TARTIŞMA

Kemirgenlerde kortisol yanıtlarını kortikosteron hormonu oluşturmaktadır (7). Çalışmamızda kullanılan restraint düzeneği ile akut streste kortikosteron düzeylerinin artışıyla belirlenen stres süreçlerinin tetiklendiğini gördük. Ancak akut streste yüksek kortikosteron yanıtının yanı sıra sıçanlara 14 gün süreyle 60 dakika restraint stresinin tekrarlanmasında Kortikosteron düzeylerinin kontrol grubuna göre değişmediği, hatta azalmaya eğilim gösterdiği görülmüştür. Yapılan bir çalışmada akut strese yaşlı sıçanların gençlere benzer kortikosteron yanıtı gösterdiği ancak kronik streste yaşlıların kortikosteron yanıtının artmadığı kaydedilmiştir (21). Son yıllarda yayınlanan diğer bir çalışmada da yaşlı sıçanların bazal kortikosteron düzeylerinin gençlere göre daha yüksek olduğu ancak stres karşısında yeterli kortikosteron üretmedikleri, glukokortikoidlerin tekrar kazanılmasının geciktiği ortaya koyulmuştur (22). Stresin çok uzun sürmesi böbrek üstü bezinin hormon salgısında yetersizlik oluşturmuş olabilir. Bu durumda ACTH düzeyleri yüksek olsa da kortikosteron salgısında artış oluşmayacaktır. Bizim bulgularımız uzun süreli stres karşısında kortikosteron replasmanının oluşmadığını ve stres cevabının akut strese göre düşük olduğunu desteklemektedir.

Stresle ilişkili hedef organlardan midenin inflamasyon değişiklikleri üzerine yaptığımız incelemede hem akut hem de kronik stres etkisi ile TNF- $\alpha$  düzeylerinde artış oluştuğunu saptadık. Bu artış akut streste daha belirgindi ve kronik streste akut strese göre TNF- $\alpha$  düzeylerinde azalma eğilimi gördük. Stres ve HPA aksı tetiklenmesiyle Nükleer Faktör Kappa B (NF- $\kappa$ B) ekspresyonunun baskılandığı bildirilmiştir (23). Bu transkripsiyon faktörünün baskılanması inflamatuvar sitokin ekspresyonunu düşürür. Güçlü anti-inflamatuvar olarak bilinen kortisolün direkt inflamatuvar sitokin TNF- $\alpha$ 'ı baskılama, IL-10'u indüklemeye etkisi de vardır (24). Biz stres ve kortikosteronun akut ve kronik stres grubunda TNF- $\alpha$  ekspresyonunu baskılayıcı etkisini gözlemlemedik. Glukokortikoidlerin reseptörlerine bağlandıktan sonra hücrede transkripsiyon faktörleri üzerinden proinflamatuvar genleri baskılamalarının yanı sıra glukokortikoid reseptörlerin kinazlarla etkileşerek

inflamatuvar sinyal yolları üzerinden çift yönlü etki gösterebildikleri rapor edilmiştir (25, 26). Kortisolün stres karşısında immun sistemi stres oluşturan etkene karşı hazırlamak üzere akut safhada inflamasyonu tetiklediği ve ardından homeostazisi sağlamak üzere inflamasyonu baskıladığı öne sürülmüştür (27). Bizim çalışmamızda da kortikosteronun akut etkisinin inflamasyonu tetikleyen yönde olduğu ve kortikosteron artışları ile TNF- $\alpha$  artışları arasında güçlü ilişki olduğu ortaya koyulmuştur. TNF- $\alpha$ 'nın stres ilişkili tetiklenmesinde kortikosteron dışında Adrenalin ve Noradrenalinin cAMP aktivasyonu ile inflamatuvar sitokinlerin transkripsiyonlarını uyarmaları da etkili olmuş olabilir ancak bu değişimler bu çalışmada araştırılmamıştır (28). Gastrointestinal sistemin immun homeostazında önemli rolü olan anti-inflamatuvar sitokin IL-10 ekspresyonunda ise akut ve kronik stres ilişkili bir değişiklik çalışmamızda saptanmamıştır (29).

Kronik stres uygulanan sıçanlarda kortikosteron düzeyleri akut döneme göre azalırken TNF- $\alpha$  düzeyleri yüksekti. Kronik stres grubunun kortikosteron düzeyleri ile TNF- $\alpha$  düzeyleri arasında bir korelasyon saptanmaması TNF- $\alpha$ 'nın yüksek düzeylerinde kortikosteron dışı etkilerin baskın olduğunu düşündürdü. Kronik streste inflamatuvar sitokin düzeylerinin kendi kendilerini negatif-feed back mekanizmalarla baskılayabildikleri belirtilmektedir (30). Kronik streste daha uzun süreli NF- $\kappa$ B inhibisyonu ve inflamatuvar sitokinlerin kendi ekspresyonlarına negatif feed-back etkileri üzerinden TNF- $\alpha$  düzeylerinde düşme eğilimi oluşmuş olabilir. Deneysel hayvan modelinde kronik stresle ilişkili gastrik asiditenin akut strestekine göre baskılandığı ve kronik streste mide için koruyucu anabolik etkileri olan Gherelin ekspresyonunun arttığı, kronik streste midenin akut strese göre güçlendiği kaydedilmiştir (31, 32). Bizim çalışmamızda da stresin uzun süre tekrarlayan uygulamasında incelediğimiz inflamatuvar sitokinler açısından artan bir inflamasyon cevabı saptanmadı. Bu çalışmanın sonuçlarıyla tekrarlayan stres karşısında midenin bir ölçüde adaptasyon geliştirdiği söylenebilir ancak kronik streste midenin güçlendiğini işaret eden anti-inflamatuvar bir etkinlik saptamadık. Bu durum deneklerin yaşlı popülasyon olmasıyla ve stres uygulanma süresinin anti-inflamatuvar etkilerin ortaya çıkması için yetersiz olmasıyla ilişkili olabilir.

Anksiyete bozukluklarının kadınlarda erkeklerden daha sık görüldüğü rapor edildiği için çalışmaya dişi sıçanlar dâhil edilmiştir (33). Ayrıca yapılan çalışmalarda HPA aksı ile ilgili bozulmaların ve kortisol değişimlerinin kadın cinsiyette erkek cinsiyete göre daha belirgin olduğu belirtilmektedir. HPA düzenleme mekanizmalarının bozukluğuyla ilişkilendirilen kronik yorgunluk sendromu gösteren kadınlarda kortisol düzeylerinin daha düşük olduğu, erkeklerde değişmediği kaydedilmiştir (34). Sabah oluşan kortisol yanıtlarının premenapozal kadınlarda erkeklerden daha güçlü olduğu kaydedilmiştir (35). Bazal düzeylere göre kortisol değişimlerinin genç erkeklerde kadınlara göre daha belirginken yaşlı gruplarda kadınların bazale göre daha yüksek kortisol değişimleri gösterdiği işaret edilmiştir (36). Kortisol değişimlerinin mide inflamasyonu üzerine etkisi değerlendirileceğinden bu değişimlerin daha belirgin gözlenebildiği dişi cinsiyet bu çalışmada seçilmiştir. Yaşlı dişi sıçan stres modelinde akut ve kronik streste kortisol değişimleri bu çalışmada saptanabildi ve kortisol ile TNF- $\alpha$  ilişkisi gösterilebildi ancak bu sonuçların inflamasyonla ilişkilendirilebilmesi ve yaşlı popülasyona genellenebilmesi için her iki cinsiyetin de dâhil edildiği daha geniş ölçekli inflamasyon bulgularının araştırılması gereklidir.

Sonuç olarak, çalışmamızda yaşlı dişi sıçanların mide dokusunda akut stres karşısında proinflamatuvar sitokin TNF- $\alpha$  sinyalinde artış ve tekrarlayan streste akut strese göre bu sinyalde düşme eğilimi görülmüştür. Ayrıca midede stres ilişkili kortisolün akut dönemde immun uyarıcı etkilerinin belirgin olduğu ve kronik stres uyarısında bu etkileşimin zayıfladığı söylenebilir. Yaşlılarda akut ve kronik stresin midede hasar oluşturuvcu etkiler oluşturup oluşturmadığı her iki cinsiyet için de kortisol, inflamatuvar yolaklar, adrenalin-noradrenalin ve morfolojik değişikliklerin de dâhil edildiği ileri çalışmalarda araştırılabilir.

#### KAYNAKLAR

- Lamberts SW, van den Beld AW, van der Lely AJ. The endocrinology of aging. *Science* (New York, NY). 1997;278(5337):419-24.
- Soreq L, Rose J, Soreq E, Hardy J, Trabzuni D, Cookson MR, et al. Major shifts in glial regional identity are a transcriptional hallmark of human brain aging. *Cell Rep*. 2017;18(2):557-70.
- Buechel H, Popovic J, Staggs K, Anderson K, Thibault O, Blalock E. Aged rats are hypo-responsive to acute restraint: implications for psychosocial stress in aging. *Front Aging Neurosci*. 2014;6(13).
- Yang Y, Zhang X, Zhu Y, Dai Y, Liu T, Wang Y. Cognitive impairment in generalized anxiety disorder revealed by event-related potential N270. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015;11:1405-11.
- Mathews A. Why worry? The cognitive function of anxiety. *Behav Res Ther*. 1990;28(6):455-68.
- Schneiderman N, Ironson G, Siegel SD. Stress and Health: Psychological, Behavioral, and Biological Determinants. *Annu Rev Clin Psychol*. 2005;1:607-28.
- Ahn T, Bae CS, Yun C-H. Acute stress-induced changes in hormone and lipid levels in mouse plasma *Veterinárni Medicína*. 2016;61:57-64.
- Sapolsky RM, Krey LC, McEwen BS. The neuroendocrinology of stress and aging: the glucocorticoid cascade hypothesis. *Endocr Rev*. 1986;7(3):284-301.
- Gaffey AE, Bergeman CS, Clark LA, Wirth MM. Aging and the HPA axis: Stress and resilience in older adults. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016;68:928-45.
- Goncharova ND, Oganyan TE. Age-related differences in stress responsiveness of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis of nonhuman primates with various types of adaptive behavior. *Gen Comp Endocrinol*. 2018;258:163-72.
- Buechel HM, Popovic J, Staggs K, Anderson KL, Thibault O, Blalock EM. Aged rats are hypo-responsive to acute restraint: implications for psychosocial stress in aging. *Front Aging Neurosci*. 2014;6:13-.

12. Ahluwalia A, Jones MK, Hoa N, Zhu E, Brzozowski T, Tarnawski AS. Reduced NGF in gastric endothelial cells is one of the main causes of impaired angiogenesis in aging gastric mucosa. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2018;6(2):199-213.
13. Konturek PC, Brzozowski T, Konturek SJ. Stress and the gut: pathophysiology, clinical consequences, diagnostic approach and treatment options. *J Physiol Pharmacol*. 2011;62(6):591-9.
14. Collins SM. Stress and the Gastrointestinal Tract IV. Modulation of intestinal inflammation by stress: basic mechanisms and clinical relevance. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2001;280(3):G315-8.
15. Dong J, Li J, Cui L, Wang Y, Lin J, Qu Y, et al. Cortisol modulates inflammatory responses in LPS-stimulated RAW264.7 cells via the NF- $\kappa$ B and MAPK pathways. *BMC Vet Res*. 2018;14(1):30.
16. Selye H, Jean P, Cantin M. Prevention by stress and cortisol of gastric ulcers normally produced by 48/80. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1960;103(2):444-6.
17. Robert A, Nezamis JE. Effect of cortisol on gastric ulcers of the Shay rat. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1958;98(1):9-12.
18. Roelfsema F, van Heemst D, Iranmanesh A, Takahashi P, Yang R, Veldhuis JD. Impact of age, sex and body mass index on cortisol secretion in 143 healthy adults. *Endocr Connect*. 2017;6(7):500-9.
19. Campos AC, Fogaca MV, Aguiar DC, Guimaraes FS. Animal models of anxiety disorders and stress. *Braz J Psychiatry*. 2013;35 Suppl 2:S101-11.
20. Reis DG, Scopinho AA, Guimarães FS, Corrêa FMA, Resstel LBM. Behavioral and autonomic responses to acute restraint stress are segregated within the lateral septal area of rats. *PloS one*. 2011;6(8):e23171-e.
21. Brodish A, Odio M. Age-dependent effects of chronic stress on ACTH and corticosterone responses to an acute novel stress. *Neuroendocrinology*. 1989;49(5):496-501.
22. Oh HJ, Song M, Kim YK, Bae JR, Cha SY, Bae JY, et al. Age-related decrease in stress responsiveness and proactive coping in male mice. *Front Aging Neurosci*. 2018;10:128.
23. Koo JW, Russo SJ, Ferguson D, Nestler EJ, Duman RS. Nuclear factor-kappaB is a critical mediator of stress-impaired neurogenesis and depressive behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(6):2669-74.
24. Tracey KJ. The inflammatory reflex. *Nature*. 2002;420(6917):853-9.
25. Busillo JM, Cidlowski JA. The five Rs of glucocorticoid action during inflammation: ready, reinforce, repress, resolve, and restore. *Trends Endocrinol Metab*. 2013;24(3):109-19.
26. Ayroldi E, Cannarile L, Migliorati G, Nocentini G, Delfino DV, Riccardi C. Mechanisms of the anti-inflammatory effects of glucocorticoids: genomic and nongenomic interference with MAPK signaling pathways. *FASEB J*. 2012;26(12):4805-20.
27. Cruz-Topete D, Cidlowski JA. One hormone, two actions: anti- and pro-inflammatory effects of glucocorticoids. *Neuroimmunomodulation*. 2015;22(1-2):20-32.
28. Padgett DA, Glaser R. How stress influences the immune response. *Trends Immunol*. 2003;24(8):444-8.
29. Zhu L, Shi T, Zhong C, Wang Y, Chang M, Liu X. IL-10 and IL-10 Receptor mutations in very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology Res*. 2017;10(2):65-9.
30. Tian R, Hou G, Li D, Yuan T-F. A possible change process of inflammatory cytokines in the prolonged chronic stress and its ultimate implications for health. *ScientificWorldJournal*. 2014;2014:8.

31. Ochi M, Tominaga K, Tanaka F, Tanigawa T, Shiba M, Watanabe T, et al. Effect of chronic stress on gastric emptying and plasma ghrelin levels in rats. *Life Sci.* 2008;82(15):862-8.
32. Mikhail AA. Effects of acute and chronic stress situations on stomach acidity in rats. *J Comp Physiol Psychol.* 1971;74(1, Pt.1):23-7.
33. McLean CP, Asnaani A, Litz BT, Hofmann SG. Gender differences in anxiety disorders: prevalence, course of illness, comorbidity and burden of illness. *J Psychiatr Res.* 2011;45(8):1027-35.
34. Nater UM, Maloney E, Boneva RS, Gurbaxani BM, Lin J-M, Jones JF, et al. Attenuated morning salivary cortisol concentrations in a population-based study of persons with chronic fatigue syndrome and well controls. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(3):703-9.
35. Pruessner JC, Wolf OT, Hellhammer DH, Buske-Kirschbaum A, von Auer K, Jobst S, et al. Free cortisol levels after awakening: a reliable biological marker for the assessment of adrenocortical activity. *Life Sci.* 1997;61(26):2539-49.
36. Seeman TE, Singer B, Wilkinson CW, Bruce M. Gender differences in age-related changes in HPA axis reactivity. *Psychoneuroendocrinology.* 2001;26(3):225-40.



# Kistik fibrozisli çocuklarda toraks bilgisayarlı tomografi bulgularının klinik bulgular ile korelasyonunun değerlendirilmesi

THE ASSESSMENT OF THE CORRELATION BETWEEN THORAX COMPUTED TOMOGRAPHY AND CLINICAL FINDINGS IN CHILDREN WITH CYSTIC FIBROSIS

 Fatma Ceren SARIOĞLU<sup>1</sup>,  Seda ŞİRİN KÖSE<sup>2</sup>,  Handan GÜLERYÜZ<sup>1</sup>,  Suna ASILSOY<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji AD, Pediatrik Radyoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hast. AD, Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

## ÖZ

**Amaç:** Çalışmamızın amacı kistik fibrozisli çocuklarda toraks bilgisayarlı tomografi (BT) bulgularının klinik bulgular ile korelasyonunu araştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Hastanemizin Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı arşivi 2005-2019 yılları arasında izlenen kistik fibrozis (KF) hastalarını saptamak amacıyla retrospektif olarak tarandı. Kistik fibrozis tanısı almış, 0-18 yaş arasındaki 49 hastanın toraks BT görüntüleri retrospektif olarak değerlendirildi. BT’de bronşiektazi, peribronşial kalınlaşma, mukus tıkaçı, sakkülasyon, abse, bül, amfizem, kollaps ve konsolidasyon varlığı değerlendirildi. Hastaların BT bulguları ile Bhalla skorlamasına göre puan elde edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, boy, vücut kitle indeksi ve kültür sonuçları arşiv kayıt sisteminden kaydedildi. Ayrıca 49 hastanın 35 tanesinin solunum fonksiyon testi sonuçları kaydedildi. İstatistiksel analiz için korelasyon testleri uygulandı ve p değerinin 0,05’in altında olması anlamlı kabul edildi.

**Bulgular:** Kırk dokuz hastanın (24 erkek, 25 kız) yaşları 1-17 (ortalama 9,33±4,82) arasındaydı. BT’de en sık bulgular sırasıyla peribronşial kalınlaşma (%85,7), kollaps/konsolidasyon (%75,5) ve bronşiektazi (%73,4) idi. Hastaların FEV1 (p<0,001), FVC (p=0,002), FEV1/FVC (p=0,032) ve FEF25-75 (p=0,013) sonuçları ile BT skorları arasında negatif yönde korelasyon saptandı. Kültürde Pseudomonas aureginosa üremesi ile BT skoru arasında korelasyon bulundu (p<0,001). Ayrıca kültürde Pseudomonas aureginosa (p<0,001) ve/veya Staphylococcus aureus (p=0,001) üreyen hastaların BT skorları ile üremeyen hastaların BT skorları arasında anlamlı farklılık bulundu.

**Sonuç:** Kistik fibrozisli çocuklarda toraks BT bulguları, solunum fonksiyon testleri ve kültür sonuçlarıyla korelasyon göstermektedir. BT hastaların klinik takibinde önemli olup, Bhalla skoru KF hastalarını değerlendirmede kullanılabilir skorlama yöntemidir.

**Anahtar Sözcükler:** Kistik fibrozis, çocuk, bilgisayarlı tomografi, akciğer

**Fatma Ceren SARIOĞLU**

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Pediatrik Radyoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

 <https://orcid.org/0000-0002-6714-2367>

#### ABSTRACT

**Objective:** The aim of this study is to evaluate the correlation between thorax computed tomography (CT) and clinical findings in children with cystic fibrosis.

**Materials and Methods:** The archive of our hospital between 2005 and 2019 was reviewed retrospectively. Forty-nine children with cystic fibrosis were included. By using thorax CT, bronchiectasis, peribronchial thickening, mucus plugging, sacculatation, abscess, bulla, emphysema, collaps, and consolidation were evaluated retrospectively. The patients' CT findings were scored according to Bhalla scoring system. The clinical findings of the children (age, sex, weight, height, body mass index, and the result of sputum or deep throat culture) were recorded. Respiratory function test results were also recorded in 35 of 49 patients who had been evaluated with spirometry. Correlation analysis was performed and a p value less than 0.05 was considered statistically significant.

**Results:** Forty-nine children (24 girls, 25 boys) were between 1-17 years (mean 9.33±4.82). The most common CT findings were peribronchial thickening (85.7%), collaps/consolidation (75.5%), and bronchiectasis (73.4%). There were significant correlations between the CT scores and FEV1 (p<0.001), FVC (p=0.002), FEV1/FVC (p=0.032), FEF25-75 (p=0.013), and Pseudomonas aureginosa growth in the culture (p<0.001). There was a significant difference in the CT scores between patients with Pseudomonas aureginosa (p<0.001) and/or Staphylococcus aureus (p=0.001) overgrowth and noovergrowth in the culture.

**Conclusion:** The thorax CT and clinical findings showed correlations in children with cystic fibrosis. Bhalla scoring system is a useful method to evaluate the cystic fibrosis patients in follow-up.

**Keywords:** Cystic fibrosis, pediatrics, computed tomography, lung

Kistik fibrosis (KF) yaklaşık 1/2400 oranında görülen otozomal resesif geçişli çoklu organ ve sistemi tutan bir hastalıktır (1). Hastalığın oluşumundan 7. kromozomda bulunan "cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)" geninin mutasyonu sorumludur (2). KF'te ölümlerin %80'inden akciğer enfeksiyonları sorumludur (2). Hava yolunun patojen bakteriler ile kolonizasyonu genellikle yaşamın erken dönemlerinden itibaren başlar. CFTR geninin mutasyonu ile mukosilier aktivite bozulur ve yapışkan mukusa tutunan mikroorganizmalar akut semptomlara veya kronik hasara neden olur (3).

KF'de hastaların takibinde klinik değerlendirme kadar görüntüleme de oldukça önemlidir. Direkt grafi akciğerlerin değerlendirilmesinde başlangıç tetkiki olarak kullanılsa da erken dönemde bulguların gösterilmesinde yetersiz kalabilmektedir (4). Bilgisayarlı tomografi (BT) KF'nin akciğer bulgularını değerlendirmede altın standart yöntem olarak kabul edilmiştir (5). Solunum fonksiyon testleri (SFT) ise hastalığın tanı aşamasında ve klinik takibinde oldukça önemli olmakla birlikte yaş ve cinsiyet

gibi faktörlere göre sonuçları değişkenlik göstermektedir (5). Ayrıca okul öncesi çocuklar için test sonuçlarının güvenilirliği düşüktür (5). KF olan küçük çocuklarda normal SFT sonuçlarına rağmen bronşiektazi gelişmiş olabileceği belirtilmiştir (6).

Bhalla ve ark.larının (7) 1991 yılında KF hastalarında BT bulgularına göre oluşturduğu skorlama sistemi parankim bulgularının ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmesini sağlayan bir yöntemdir. Bhalla skorlamasında akciğer parankimi bronşiektazi, peribronşial kalınlaşma, mukus tıkaçı, sakkülasyon, abse, bül, amfizem, kollaps, konsolidasyon açısından değerlendirilir ve bulguların varlığı ve/veya ciddiyetine göre 0-25 arasında bir puan elde edilir (7).

Kronik hastalıklar çocukluk döneminde erişkinlerden farklı klinik sonuçlara ve prognoza neden olabilmektedir. KF'li çocukların BT skorları ile çocukların büyüme ve gelişimleri, SFT sonuçları, Pseudomonas aureginosa (PsA) ve Staphylococcus aureus (S. Aureus)



kültür sonuçları ile arasındaki ilişkinin anlaşılması, bu hastalığın yönetimine yarar sağlayabilir.

Literatürde KF hastalarında BT bulgularının klinik bulgular ile korelasyonunu değerlendiren çalışmalar vardır. Ancak izole olarak pediatrik hasta grubunun çalışıldığı çok az sayıda çalışmaya rastlanmış olup bu çalışmaların bazılarında hasta sayısının az olması önemli bir limitasyondur (4, 6, 8, 9). Çalışmamızın amacı çocukluk yaş grubundaki KF'li hastaların BT skorları ile klinik ve laboratuvar bulguları arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

### Hasta grubu

2005-2019 yılları arasında hastanemizin Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı'nda takip edilen, genetik olarak kanıtlanmış CFTR gen mutasyonu bulunan, klinik olarak KF tanısı almış, 0-18 yaş aralığında 84 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Toraks BT incelemesi olmayan hastalar (n=30) ve BT incelemesi artefaktlar nedeniyle yeterli tanısız kalitede olmayanlar (n=5) çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dahil olan 49 hastanın (24 erkek, 25 kız) yaşı, cinsiyeti, vücut ağırlığı, boyu ve vücut kitle indeksi (VKI) hastanemizin arşiv kayıt sisteminden kaydedildi. Hastaların klinik bilgilerinin kayıtları ile BT incelemesinin yapıldığı tarih arasında  $\pm$  üç gün vardı. Etik onay, 03.07.2019 tarihi, 2019/17-05 karar no. ile "DEÜ Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu" ndan alındı.

### Balgam kültürü sonuçları

PsA ve S. Aureus kültür sonuçları hastanemizin arşiv kayıt sisteminden kaydedildi. Kültür sonuçları kaydı BT incelemesinin yapıldığı tarihe göre değerlendirildi. Önceki kültür sonuçlarında PsA veya S. Aureus üremesi olan, ancak BT incelemesinin yapıldığı başvuru tarihinde kültür sonucunda üremesi olmayan hastaların sonuçları, "kültürde üreme yok" olarak kabul edildi.

### Solunum fonksiyon testleri

Spirometrik değerlendirme spirometri cihazı (ZAN 100, Taiwan) standart olarak normal solunum sonrasında derin bir nefes aldıktan sonra komutla birlikte beklenmeden hızlı ve kuvvetli şekilde hastanın nefesini

vermesiyle sağlandı. Hastalar zorlayarak en az 6 saniye nefesini vermeye devam etti. Nefesini verdikten sonra tekrar derin nefes aldı ve test sonlandırıldı. Hastaların SFT sonuçları, arşiv kayıtlarından tarandı. Spirometride zorlu vital kapasite (FVC), birinci saniyedeki zorlu ekspiratuvar volüm (FEV1), FEV1/FVC ve vital kapasitenin %50'sindeki maksimum ekspiratuvar akım (FEF25-75) değerlendirildi. Obstrüktif patolojiler için önemli bir belirteç olan FEV1 sonuçlarına göre hastalar beklenen değerin < %80 ise düşük,  $\geq$  %80 ise normal olarak kabul edildi (11).

### Toraks BT incelemesi

Kırk dokuz hastaya ait BT görüntüleri retrospektif olarak değerlendirildi. Literatürde KF'nin, toraks BT bulgularına göre hazırlanmış yaşa ve parankimal bulgulara göre değişkenlik gösteren çeşitli skorlama sistemleri mevcuttur (6, 7, 12-17). Bunlardan biri olan Bhalla skorlamasında (7), akciğerde bronşiektazi, peribronşial kalınlaşma, mukus tıkaçı, bül ve abse formasyonları, amfizem, kollaps ve konsolidasyonların varlığına göre değerlendirme yapılır ve bir puan elde edilir (Tablo 1). Bhalla skorlama sistemine göre BT'de a) bronşiektazi ciddiyeti, b) peribronşial kalınlaşma, c) bronşiektazik bronkopulmoner segment sayısı, d) mukus tıkaçı içeren bronkopulmoner segment sayısı, e) sakkulasyon gösteren bronkopulmoner segment veya abse sayısı, f) bronşiektazi veya mukus tıkaçı gösteren bronşial yapıların jenerasyonu, g) bül sayısı, h) amfizematöz bronkopulmoner segment sayısı, h) kollaps veya konsolidasyon varlığı kaydedildi. Skorlama sisteminde bulguların varlığı ve ciddiyetine göre 0-25 arasındaki puanlar kaydedildi. BT bulgularına, 2 yıllık ve 20 yıllık pediatrik radyoloji tecrübesi bulunan iki radyoloğun ortak görüşü ile karar verildi.

BT görüntüleri, hasta supin pozisyonda yatarak, 16 ve 64 dedektörlü BT cihazları (Brilliance Philips; Philips Medical Systems©, Eindhoven, The Netherlands) ile elde edildi. Çekim protokolleri: kesit kalınlığı: 0,9mm kesistler arası interval: 0,45mm; pencere seviyesi: (-600) ile (+600); FOV: 350mm; matriks: 768 x 768; pitch: 0,5; kvp:120; mA: 120-300 idi. Görüntüler akciğer parankimi penceresinde rekonstrükte edildi. İncelemeler tek fazlı olarak ve nefes tutabilen hastalarda inspiyum fazında gerçekleştirildi. İntravenöz kontrast madde veya sedatif ajan kullanılmadı.

Tablo 1. Bhalla Skorlaması<sup>7</sup>

Kategori	Skor			
	0	1	2	3
Bronşiektazi ciddiyeti	Yok	Hafif (komşu damardan hafif geniş)	Orta (komşuluğundaki damarın 2-3 katı genişlikte)	Ağır (komşuluğundaki damarın 3 katından fazla)
Peribronşial kalınlaşma	Yok	Hafif (komşu damar kadar)	Orta (komşu damarın 2 katından az kalınlıkta)	Ağır (damarın 2 katından fazla kalın)
Bronşiektazik BPS sayısı	Yok	1-5	6-9	6-9
Mukus tıkaçı içeren BPS sayısı	Yok	1-5	6-9	6-9
Sakkulasyon gösteren BPS veya abse sayısı	Yok	1-5	6-9	6-9
Bronşial yapıların jenerasyonu*	Yok	4. jenerasyona kadar	5. jenerasyona kadar	6. jenerasyona kadar
Bül sayısı	Yok	Unilateral (<4)	Bilateral (<4)	>4
Amfizematöz BPS sayısı	Yok		1-5	>5
Kollaps veya konsolidasyon	Yok		Subsegmental	Segmental/lober
*Bronşiektazi veya mukus tıkaçı gösteren BPS: Bronkopulmoner segment				

### İstatistiksel analiz

Kantitatif veriler ortalama ve standart sapmalar ile belirlendi. Verilerin dağılım analizi Kolmogorov-Smirnov testine göre yapıldı. Sürekli değişkenlerin korelasyonunu değerlendirmek için korelasyon testleri yapıldı. Normal dağılım gösteren veriler için Pearson korelasyon testi, normal dağılım göstermeyenler için Spearman's korelasyon testi kullanıldı. Korelasyon katsayısı ( $\rho=r$ ) 0,2'nin altında ise çok zayıf korelasyon ya da korelasyon yok, 0,2 - 0,4 ise zayıf korelasyon, 0,4 - 0,6 ise orta korelasyon, 0,6 - 0,8 ise yüksek korelasyon, 0,8'in üzerinde ise çok yüksek korelasyon olarak kabul edildi. FEV1 değerlerine göre hastaların BT skorları arasındaki farklılık t-testi ile değerlendirildi. Hastaların enfeksiyon durumları

ile ortalama BT skorları arasındaki farkın değerlendirilmesinde ANOVA testi, gruplar arasındaki farklılığı belirlemek için post-hoc analiz (Tukey ve Scheffe yöntemleri) yapıldı. İstatistiksel değerlendirme IBM SPSS ver. 22.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) ile gerçekleştirildi; p değerinin 0,05'in altında olması anlamlı kabul edildi.

### BULGULAR

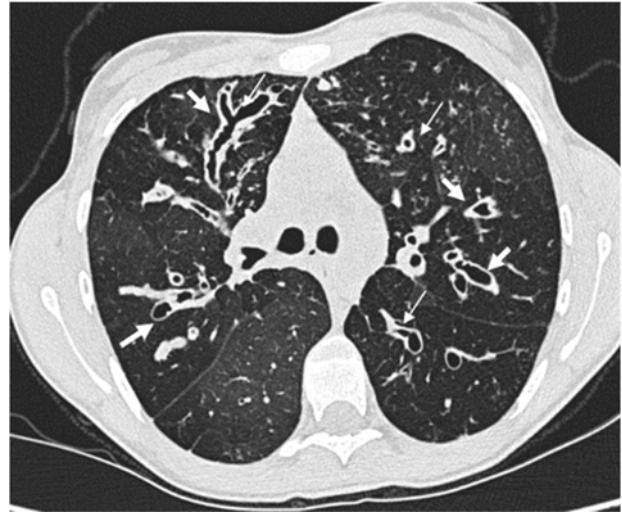
Çalışmaya dahil olan 49 çocuk hastanın (24 erkek, 25 kız) yaşları 1-17 yaş (ortalama  $\pm$  standart sapma: 9,33  $\pm$  4,82) arasındaydı. Hastaların klinik özellikleri Tablo 2'de gösterildi.

**Tablo 2.** Kistik fibrozis hastalarının demografik ve klinik özellikleri

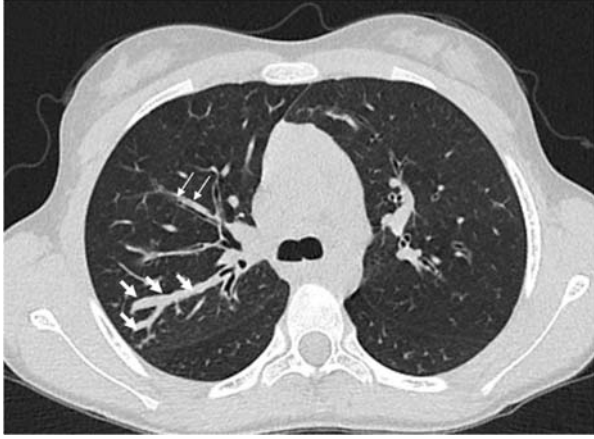
	n (%)	Minimum-Maksimum	Ort. ± St. Sapma
Yaş	49 (100)	1-17	9,33 ± 4,82
Cinsiyet (E/K)	24/25 (48,9/51)		
Ağırlık (kg)	49 (100)	6-78	30,43 ± 16,23
Boy (cm)	49 (100)	62-182	130,59 ± 31,76
VKI	49 (100)	12,24-28,62	16,56 ± 3,17
Spirometrik testler			
FEV1	35 (71,4)	26-115	79,77 ± 21,9
FVC	35 (71,4)	28-120	79,8 ± 19,9
FEV1/FVC	35 (71,4)	64-117	97,57 ± 11,72
FEF 25-75	35 (71,4)	16-132	70,66 ± 29,98
Kültür sonuçları			
Üreme yok	21 (42,8)		
Sadece PsA üreyen	12 (24,4)		
Sadece S. Aureus üreyen	9 (18,3)		
PsA ve S. Aureus üreyen	7 (14,2)		
Bhalla skoru	49 (100)	0-18	7,27 ± 4,97

Hastaların BT bulgularının dağılımı: Bronşiektazi (36/49; %73,4), peribronşial kalınlaşma (42/49; %85,7), mukus tıkaçı (21/49; %42,8), sakkülasyon veya abse (12/49; %24,4), bül (5/49; %10,2), amfizem (2/49; %4), kollaps veya konsolidasyon (37/49; %75,5) idi. Bronşiektazi derecesine göre 36 hastanın 27'sinde (%75) hafif düzeyde, 6'sında (%16,6) orta düzeyde, 3 tanesinde (%8,3) ise ağır düzeyde bronşiektazi vardı (Şekil 1). Peribronşial kalınlaşması olan 42 hastanın peribronşial kalınlaşma derecesi 31 hastada hafif (%78,6), 9 hastada (%21,4) orta düzeydeydi. Ağır peribronşial kalınlaşması olan hasta yoktu. Bronşiektazik bronkopulmoner segment sayısı 14 hastada (%38,8) 1-5 arasında, 6 hastada (%16,6) 6-9 arasında, 15 hastada (%41,6) ise >9'du. Mukus tıkaçı içeren bronkopulmoner segment sayısı 12 hastada (%57,1) 1-5 arasında, 6 hastada (%28,5) 6-9 arasında, 3 hastada (%14,2) ise >9'du (Şekil 2). Sakkülasyon veya absesi bulunan 12 hastanın etkilenen bronkopulmoner segment sayısı 11 hastada (%91,6) 1-5 arasında, 1 hastada (%8,4) ise >9'du. Bül sayısı 5 hastanın 4'ünde (%80) unilateral olup 4'ün altında, 1 hastada (%20) ise 4'ten fazla bulundu. Amfizemi olan 2 hastanın etkilenen bronkopulmoner segment sayısı 1 hastada (%50) 1-5 arasında, 1 hastada (%50) ise 5'ten fazlaydı. Kollaps ve

konsolidasyonu olan 37 hastanın 26'sında (%70,2) subsegmental, 11 hastada (%29,7) segmental/lober tutulum bulundu. 49 hastanın BT skoru 0 – 17 (ortalama =7,26 ± 4,97) arasındaydı.



**Şekil 1:** 16 yaşında kız hastada her iki akciğerde bronşiektazi (kalın oklar) ve peribronşial kalınlaşmalar (ince oklar).



**Şekil 2:** 13 yaşında kız hastada peribronşial kalınlaşmalar (ince oklar) ve mukus tıkaçı (kalın oklar).

Hastaların BT skorları ile ağırlık, boy, VKI ve solunum fonksiyon testleri arasındaki korelasyon sonuçları Tablo 3'te gösterilmiştir. Altı yaşından küçük çocuklara spirometrik testler uygulanmadığından, > 6 yaş olan 35 hastaya ait SFT sonuçları ile değerlendirmeler yapıldı. Hastaların FEV1, FVC, FEV1/FVC ve FEF25-75% sonuçları ile BT skorları arasında negatif yönde anlamlı korelasyon saptandı ( $p < 0,05$ ). BT skoru ile SFT arasındaki en yüksek düzeyde korelasyon FEV1 ile gösterildi ( $r = 0,572$ ;  $p < 0,001$ ). Hastalar FEV1 sonuçlarına göre düşük FEV1 ( $n = 15$ , BT skoru ort.  $9,8 \pm 5,74$ ) ve normal FEV1 ( $n = 20$ , BT skoru ort.  $6,25 \pm 4,03$ ) olmak üzere 2 gruba ayrıldığında ise iki grubun Bhalla skorları arasında anlamlı farklılık saptandı ( $p = 0,039$ ). Ayrıca kültürde PsA üremesi ile BT skoru arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon bulundu ( $p < 0,001$ ). Ağırlık, boy, VKI, S. Aureus üremesi ile BT skoru arasında korelasyon saptanmadı. Kültür sonuçlarında yalnız S. Aureus, yalnız PsA veya her iki enfeksiyon üremesi olan hastaların BT skorları, kültür sonucunda üremesi olmayan hastaların BT skorlarına göre anlamlı olarak yüksekti (Tablo 4). Kültür sonucunda S. Aureus ve PsA üreyen hastaların BT skorları arasında ise anlamlı farklılık saptanmadı ( $p = 0,425$ ).

**Tablo 3.** Bhalla skoru ile klinik bulguların korelasyonu

	Bhalla skoru	
	Rho değeri	p değeri
Ağırlık (kg)	-0,143	0,412
Boy (cm)	-0,006	0,973
VKI	-0,254	0,078
Spirometrik testler		
FEV1	-0,572	<0,001
FVC	-0,514	0,002
FEV1/FVC	-0,363	0,032
FEF 25-75	-0,416	0,013
Kültür sonuçları		
PsA üreyen	0,544	<0,001
S. Aureus üreyen	0,254	0,078
PsA ve S. Aureus üreyen	0,132	0,366

**Tablo 4.** Kültür sonuçlarına göre hastaların ortalama Bhalla skorları farkları

	Bhalla skoru	p değeri
Üreme yok	3,38 ± 3,69	
sadece PsA pozitif	11,67 ± 3,82	<0,001
sadece S.aureus pozitif	9,22 ± 3,66	0,001
PsA ve S. Aureus pozitif	8,86 ± 2,73	0,006

BT skorunu oluşturan parametreler ile klinik bulgular arasındaki korelasyon ayrı ayrı değerlendirildi. Bronşiektazi dereceleri ile klinik bulguları arasındaki korelasyon incelendiğinde bronşiektazi derecesi ile BMI, FEV1, FVC, FEF25-75 arasında negatif yönde anlamlı korelasyon saptandı (sırasıyla  $r = 0,343$ ,  $p = 0,016$ ;  $r = 0,491$ ,  $p = 0,003$ ;  $r = 0,464$ ,  $p = 0,005$ ;  $r = 0,365$ ,  $p = 0,031$ ) arasında negatif yönde anlamlı korelasyon saptandı. Peribronşial kalınlaşma derecesi ile ağırlık, FEV1, FVC, FEF25-75 arasında negatif yönde anlamlı korelasyon saptandı (sırasıyla  $r = 0,288$ ,  $p = 0,045$ ;  $r = 0,543$ ,  $p = 0,001$ ;  $r = 0,488$ ,  $p = 0,003$ ;  $r = 0,433$ ,  $p = 0,009$ ). Bronşiektazik bronkopulmoner segment sayısı ile FEV1 ve FVC arasında negatif yönde anlamlı korelasyon saptandı (sırasıyla  $r = 0,452$ ,  $p = 0,006$ ;

$r=0,436$ ,  $p=0,009$ ). Mukus tıkaçı içeren bronkopulmoner segment sayısı ile FEV1, FVC, FEF25-75 (sırasıyla  $r=0,493$ ,  $p=0,003$ ;  $r=0,406$ ,  $p=0,015$ ;  $r=0,473$ ,  $p=0,004$ ) arasında negatif yönde anlamlı korelasyon saptandı. Sakkülasyon/abse, bül, amfizem ve kollaps/konsolidasyon ile klinik bulgular arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

## TARTIŞMA

Çalışma sonuçlarına göre KF'de BT bulguları, hastaların ST sonuçları ve balgam kültürü sonuçlarıyla korelasyon göstermektedir. Bu çalışmada BT skoru ile FEV1, FVC, FEV1/FVC ve FEF25-75 değerleri arasında korelasyon saptanmıştır. Hastaların BT skorları arttıkça FEV1, FVC, FEV1/FVC ve FEF25-75 değerlerinde azalma görülmüştür. Normal FEV1'e sahip hastaların BT skorları düşük FEV1'e sahip hastaların BT skorlarına göre yüksek bulunmuştur. Ayrıca çalışmamızda PsA veya S.aureus enfeksiyonu varlığının, BT'de saptanan akciğer parankim bulgularını ve buna bağlı olarak BT skorunu arttırdığı gösterilmiştir. Ayrıca çalışmamız en fazla KF'li çocuk hasta grubunu içeren tek merkez ile yapılmış çalışma özelliğinde olup literatüre katkı sağlayacaktır.

Farklı BT skora sistemlerinde benzer parankimal bulgular kullanılırken, ekspiryum fazında elde edilen görüntülerin erken parankimal değişiklikleri gösterebileceği de bildirilmiştir (10, 16-18). Ancak radyasyonun olumsuz etkilerinden dolayı çocuk hastalarda görüntüler tek fazlı olarak, mümkünse inspiryum fazında elde edilmektedir. Literatürde farklı çalışmalar bulunmasına rağmen Bhalla ve ark.larının yaptığı Bhalla skorlaması tüm bronkopulmoner segmentlerin kapsamlı bir şekilde değerlendirildiği skora sistemidir (19). Ayrıca Marchant ve ark.larının (20) Bhalla skorlaması (7) ve Nathanson (14) skorlamasının karşılaştırıldığı çalışmada, Bhalla skorlamasının Nathanson skorlamasına göre daha yüksek klinik korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Bu nedenle bizim çalışmamızda hastaların klinik bulguları Bhalla skorlaması ile korele edilmiştir.

KF hastalarının BT bulguları değerlendirildiğinde, bu çalışmada en yaygın olarak sırasıyla peribronşial kalınlaşma (%85,7), kollaps/konsolidasyon (%75,5) ve bronşiektazi (%73,4) bulunmuştur. En az görülen bulgu ise

%4 ile amfizem olarak saptanmıştır. Çalışmamızda hastaların peribronşial kalınlaşma, bronşiektazi, mukus tıkaçı, sakkülasyon/abse ve bül sıklığı literatür ile benzerlik göstermektedir (4, 8). Carpio ve ark.ları (4) çalışmalarında hava hapsi alanlarını amfizem olarak kabul ettiklerini belirtmişler ve hastaların %94'ünde hava hapsi alanı saptamışlardır. Sasihuseyinoglu ve ark.ları'nın (8) çalışmasında da amfizem oranı %64,3 olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda amfizem alanları Bhalla ve ark.larının (7) çalışması ile aynı metod kullanılarak değerlendirilmiş olup Bhalla ve ark.larının çalışması ile benzer sonuçlara ulaşılmıştır.

Çalışmamızda literatüre göre daha sık oranda bulunan kollaps ve kondolidasyonun (37/49 [%75,5]) büyük kısmını subsegmental etkilenmenin oluşturduğu görülmüştür. Bu durumun geçirilmiş enfeksiyonlar ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Bunun yanında kollaps alanları solunum fizyoterapisi ve kullanılan tedavi ile de yakın ilişkili olduğundan bu faktörlerin de kollaps sıklığı ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Literatürde çocuk hastaların BT skorları ile SFT'leri arasında farklı düzeylerde korelasyonlar gösterilmiştir. BT skorları ile SFT arasında; Merchant ve ark. (20) ile Sasihuseyinoglu ve ark. (8) zayıf korelasyon, Carpio ve ark. (4) ise yüksek düzeyde korelasyon bulmuştur. Brody ve ark. (6) küçük çocuklar için geliştirdikleri kendi skora sistemlerinde ise BT skorları ile SFT arasında zayıf – orta korelasyon bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda hastaların SFT'leri ile BT skorları arasında orta düzeyde korelasyon bulunmuştur. Bu farklılıkların sebebi hastaların yaş grubunun aynı olmaması, hasta sayılarının farklı olması ve spirometrik testlere uyumun hastaya bağlı bir faktör olması olabilir. Bu çalışmada bronşiektazi derecesi ve peribronşial kalınlaşma derecesi arttıkça, hastaların FEV1, FVC ve FEF25-75 değerlerinde azalma bulunmuştur. Bu sonuç bronşiektazi ve peribronşial kalınlaşmanın derecesinin de hastaların SFT sonucunu etkilediğini göstermiştir. Kistik fibrozis bronşiektazi ve mukus tıkaçı, bronş duvarında kronik inflamasyon gibi süreçlere sebep olarak obstrüktif, akciğer parankiminde hasara neden olarak restriktif tipte hasara neden olmaktadır. Bilindiği gibi SFT'lerde obstrüktif hastalıklar için FEV1, restriktif hastalıklar için FVC, obstrüktif-restriktif hastalıkların ayırımında ise

FEV1/FVC kullanılmaktadır. Çalışmamızda BT skorunun artmasıyla saptadığımız FEV1, FVC, FEV1/FVC ve FEF25-75 değerlerindeki azalma kistik fibrozisin hem obstrüktif hem de restriktif tipte hasara neden olduğunu doğrular niteliktedir.

Solunum fonksiyon testleri akciğer fonksiyonlarındaki bozukluğu ve bozukluğun derecesini belirlemek, hastalık ve tedaviye yanıtı değerlendirmek ve cerrahi girişimlerde riski belirlemek için kullanılan objektif testlerdir (23). Ancak bes yaşından küçük çocuklarda nefes kooperasyonunun sağlanmasının güç olacağı belirtilmiştir (5). Bu nedenle Beydon ve ark. (24) KF'li okul öncesi çocuklarda helyum dilüsyon yöntemi kullanılarak ölçülen fonksiyonel rezidüel kapasite ve hava akımı kesilme (interrupter) tekniği (Rint) kullanılarak ölçülen hava yolu rezistansının takipte kullanılabileceğini bildirmişlerdir. Altı yaşından büyük çocuklarda ise, test öncesi uygulanacak nefes alıştırılmaları ile güvenilir SFT sonuçları elde etmek mümkündür (5). Ancak Carpio ve ark (4) çalışmasında 4 yıllık izlem sonuçlarına göre hastaların BT bulgularının takipte progresyon göstermesine rağmen SFT'lerin stabil kaldığını veya iyiye gittiğini bulmuşlardır. Bu durumun küçük çocukların spirometrik testlere olan uyumsuzluğu ile ilgili olabileceğini düşünmüşlerdir. Bilgisayarlı tomografi KF'de takip görüntüleme için de oldukça önemlidir. Brody ve ark. (21) BT bulgularının 2 yıl içindeki akciğer enfeksiyonlarının alevlenme riskini ön görebileceğini bildirmişlerdir. Robinson ve ark. (17) ve Shah ve ark. ları (22) çalışmalarında akciğer alevlenmelerinin tedavisi ile BT skorlarının da düzeldiğini göstermişlerdir. Akciğer enfeksiyonları, özellikle PsA, kronik hava yolu hasarı ve hastalığın alevlenmeleri için önemli bir risk faktörüdür (25). Robinson ve ark. (26) çocuk hastalar ile yaptığı çalışmalarında kültür sonuçlarında PsA üreyen hastaların BT skorlarını üremeyenlere göre belirgin olarak yüksek bulmuştur ( $p<0,001$ ). Carpio ve ark.larının (4) longitudinal çalışmasında PsA üremeyen hastaların takiplerinde BT skorlarının azaldığı belirtilmiştir. Çalışmamızda PsA hastaların 19 tanesinde (sadece PsA üreyen=12, PsA ve S. Aureus üreyen=7) pozitif olarak bulunmuş olup sonuçlar literatür ile benzerlik göstermektedir. Bizim çalışmamızda kültür sonuçlarında

PsA üremesi ile BT skorları arasında pozitif korelasyon saptanmıştır ( $r=0,544$ ,  $p<0,001$ ).

PsA enfeksiyonunun KF'teki riskleri iyi bilinmesine rağmen S. Aureus ile ilgili kesin sonuçlara henüz ulaşılamamıştır. Literatürden farklı olarak çalışmamızda S. Aureus sıklığı yüksek oranda bulunmuştur (16/49 [%32,5]; sadece S.aureus üreyen=9, PsA ve S. Aureus üreyen=7). Çalışmamızda kültürlerinde izole olarak S. Aureus üreyen hastaların BT skorları üremeyen hastalara göre yüksek bulunmuştur ( $p=0,001$ ). Sonuçlarımıza göre; KF hastalarında parankimal değişikliklerden S.aureus'un da sorumlu olabileceği düşünülmüştür. Ancak geçirilmiş PsA enfeksiyonu da benzer parankimal bulgulara sebep olabileceğinden, S.Aureus enfeksiyonunun parankimal etkisini araştırmak için kapsamlı çalışmaları ihtiyaç vardır.

Ağırlık ve boy gelişimi çocuk hastaların klinik takibinde önemli parametrelerdir. Sasihuseyinoglu ve ark. (8) çalışmalarında BT skoru ile ağırlık ve VKI arasında korelasyon bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda ağırlık, boy veya VKI ile BT skoru arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Büyüme ve gelişmenin BT bulguları ile ilişkisini değerlendirmek için daha fazla hasta ile yapılmış, longitudinal çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın bazı kısıtlayıcı faktörleri vardır. Çalışmanın retrospektif olması bu faktörlerden biridir. Hastaların klinik bilgileri retrospektif olarak analiz edildiğinden kültür sonuçlarında PsA ve S. Aureus dışında enfeksiyon ajanı değerlendirmesi yapılamamıştır. Ayrıca hastaların klinik skoruna arşiv bilgilerinde ulaşılamadığından, BT skoru ile klinik skor korelasyonu yapılamamıştır. Hastaların BT incelemelerinin 2 farklı cihazdan çekilmesi de kısıtlayıcı faktörlerden biridir ancak çekim protokollerinin aynı olması, artefaktlı incelemelerin çalışma dışı bırakılması ve görüntülerin konsensus eşliğinde değerlendirilmesi ile bu durumun önüne geçmeye çalışılmıştır. Çocuk hastalarda spirometrik testlerin güvenilirliği konusundaki şüpheler çalışmamızın diğer kısıtlayıcı faktörünü oluşturmaktadır.

Sonuç olarak, çalışmamız KF hastalarında BT ile saptanabilecek akciğer parankimi bulgularının hastaların SFT'leri ve kültür sonuçları ile korele olduğunu göstermiştir. Sonuçlarımıza göre, BT hastaların klinik

takibinde önemli olup, Bhalla skoru KF hastalarını değerlendirmede kullanılabilir skorlama yöntemidir. Daha kesin sonuçlara ulaşabilmek için daha fazla hasta sayısı ile takip değerlendirmelerin yapıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

#### KAYNAKLAR

1. Dodge JA, Lewis PA, Stanton M, Wilsher J. Cystic fibrosis mortality and survival in the UK: 1947–2003. *Eur Respir J.* 2007; 29:522-6.
2. Murphy KP, Maher MM, O'Connor OJ. Imaging of Cystic Fibrosis and Pediatric Bronchiectasis. *AJR Am J Roentgenol.* 2016;206:448-54.
3. Khan TZ, Wagener JS, Bost T, et al. Early pulmonary inflammation in infants with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151:1075-82.
4. Carpio C, Albi G, Rayon-Aledo JC, et al. Changes in structural lung disease in cystic fibrosis children over 4 years as evaluated by high-resolution computed tomography. *Eur Radiol.* 2015;25:3577-85.
5. Kolodziej M, de Veer MJ, Cholewa M, Egan GF, Thompson BR. Lung function imaging methods in cystic fibrosis pulmonary disease. *Respir Res.* 2017;18:96.
6. Brody AS, Klein JS, Molina PL, Quan J, Bean JA, Wilmott RW. High resolution computed tomography in young patients with cystic fibrosis: distribution of abnormalities and correlation with pulmonary function tests. *J Pediatr.* 2004;145:32-8.
7. Bhalla M, Turcios N, Aponte V, Jenkins M, Leitman BS, McCauley DI, et al. Cystic fibrosis: scoring system with thin-section CT. *Radiology.* 1991;179:783-8.
8. Sasihuseyinoglu AS, Altıntaş DU, Soyupak S, Dogruel D, Yılmaz M, Serbes M, et al. Evaluation of high resolution computed tomography findings of cystic fibrosis. *Korean J Intern Med.* 2019;34:335-43.
9. Brody AS, Molina PL, Klein JS, Rothman BS, Ramagopal M, Swartz DR. High-resolution computed tomography of the chest in children with cystic fibrosis: support for use as an outcome surrogate. *Pediatr Radiol.* 1999;29:731-5.
10. Brand PL, van der Ent CK. The practical application and interpretation of simple lung function tests in cystic fibrosis. *J R Soc Med.* 1999;92 Suppl 37:2-12.
11. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J.* 2005;26:319-38.
12. Helbich TH, Heinz-Peer G, Fleischmann D, Wojnarowski C, Wunderbaldinger P, Huber S, Eichler I, Herold CJ. Evolution of CT findings in patients with cystic fibrosis. *AJR Am J Roentgenol.* 1999;173:81-8.
13. Maffessanti M, Candusso M, Brizzi F, Piovesana F. Cystic fibrosis in children: HRCT findings and distribution of disease. *J Thorac Imaging.* 1996;11:27-38.
14. Nathanson I, Conboy K, Murphy S, Afshani E, Kuhn JP. Ultrafast computerized tomography of the chest in cystic fibrosis: a new scoring system. *Pediatr Pulmonol.* 1991;11:81-6.
15. Santamaria F, Grillo G, Guidi G, Rotondo A, Raia V, de Ritis G, Sarnelli P, Caterino M, Greco L. Cystic fibrosis: when should high-resolution computed tomography of the chest be obtained? *Pediatrics.* 1998;101: 908-13.
16. Robinson TE, Leung AN, Northway WH, Blankenberg FG, Bloch DA, Oehlert JW, Al-Dabbagh H, Hubli S, Moss RB. Spirometer-triggered high-resolution computed tomography and pulmonary function measurements during an acute exacerbation in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2001;138:553-9.
17. Robinson TE, Leung AN, Northway WH, Blankenberg FG, Chan FP, Bloch DA, Holmes TH, Moss RB. Composite spirometric-computed tomography outcome measure in early cystic fibrosis lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168:588-93.
18. Bonnel AS, Song SM, Kesavaraju K, Newaskar M, Paxton CJ, Bloch DA, Moss RB, Robinson TE. Quantitative air-trapping analysis in children with mild cystic fibrosis lung disease. *Pediatr Pulmonol.* 2004;38:396-405.

19. de Jong PA, Tiddens HA. Cystic fibrosis specific computed tomography scoring. *Proc Am Thorac Soc.* 2007;4:338-42.
20. Marchant JM, Masel JP, Dickinson FL, Masters IB, Chang AB. Application of chest high-resolution computer tomography in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2001;31:24-9.
21. Brody AS, Sucharew H, Campbell JD, Millard SP, Molina PL, Klein JS, Quan J. Computed tomography correlates with pulmonary exacerbations in children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172:1128-32.
22. Shah RM, Sexauer W, Ostrum BJ, Fiel SB, Friedman AC. High-resolution CT in the acute exacerbation of cystic fibrosis: evaluation of acute findings, reversibility of those findings, and clinical correlation. *AJR Am J Roentgenol.* 1997;169:375-80.
23. Staitieh BS, Ioachimescu OC. Interpretation of pulmonary function tests: beyond the basics. *J Investig Med.* 2017;65:301-10.
24. Beydon N, Amsallem F, Bellet M, Boulé M, Chaussain M, Denjean A, et al. Pulmonary function tests in preschool children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:1099-104.
25. Emerson J, Rosenfeld M, McNamara S, Ramsey B, Gibson RL. *Pseudomonas aeruginosa* and other predictors of mortality and morbidity in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2002;34:91-100.
26. Robinson TE, Leung AN, Chen X, Moss RB, Emond MJ. Cystic fibrosis HRCT scores correlate strongly with *Pseudomonas* infection. *Pediatr Pulmonol.* 2009;44:1107-17.



# Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi öğrencilerinin klinik araştırmalar hakkındaki bilgi ve görüşlerinin değerlendirilmesi

EVALUATION OF DOKUZ EYLUL UNIVERSITY FACULTY OF MEDICINE STUDENTS'  
KNOWLEDGE AND OPINIONS ABOUT CLINICAL RESEARCH

 Nisan ÖNGEL<sup>1</sup>,  Pelin KOCA<sup>2</sup>,  Mukaddes GÜMÜŞTEKİN<sup>2</sup>,  Reyhan UÇKU<sup>3</sup>,  Ayşe GELAL<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji AD, Klinik İlaç Araştırmaları Y. L. Programı, İzmir.

<sup>2</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji AD, İzmir.

<sup>3</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı AD, İzmir.

## ÖZ

**Amaç:** Bu çalışmada, tıp fakültesi öğrencilerinin klinik araştırmalar hakkındaki bilgi ve görüşlerinin değerlendirilmesi, bunlar üzerine etki eden etmenlerin incelenmesi amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Tanımlayıcı, kesitsel türde olan araştırma, 30 Mayıs- 30 Eylül 2016 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde okuyan dönem 1, 3 ve 6 öğrencileri arasında yürütüldü (n=832). Araştırma verileri 4 bölümden oluşan ve öğrencilerin klinik araştırmalar hakkındaki bilgi düzeyi, düşünceleri ve eğitimlerinin değerlendirildiği anket formu ile toplandı, tanımlayıcı istatistik, ki-kare, t-testi, ANOVA, Mann-Whitney U, Kruskal Wallis ve korelasyon analizi ile değerlendirildi.

**Bulgular:** Öğrencilerin %55,8'i anketi yanıtladı (n=464; yaş: 21,2±2,3; %51,6'sı kadın). Bilgi düzeyi 33 puan üzerinden 19,8±6,3, olumlu görüş puan ortalaması 9 puan üzerinden 6,2±1,5 olarak bulundu. Bilgi düzeyi puanlarının ortalaması dönem 3 ve dönem 6 öğrencilerinde ve ileri derecede İngilizce bilen grupta daha yüksek idi (p<0,05). Bilgi düzeyi ile olumlu görüş puanları arasında pozitif yönde, orta düzeyde, anlamlı bir korelasyon bulundu (r=0,322, p<0,001). Öğrencilerin %94,1'i tıp fakültesi öğrencilerinin klinik araştırmalar hakkında daha fazla bilgi sahibi olmaları gerektiğini, %17,3'ü eğitim müfredatında klinik araştırmalar ile ilgili verilen bilgilerin yeterli olduğunu düşünüyordu.

**Sonuç:** Bu çalışma, tıp fakültesi eğitim programında yer alan eğitimlerin ve yabancı kaynakları kolaylıkla okuyabiliyor olmanın klinik araştırma bilgi puanını olumlu yönde etkilediğini, ayrıca yüksek bilgi düzeyinin daha fazla olumlu görüşe neden olduğunu gösterdi. Öğrencilerin bilgilerini geliştirmek, ileride klinik araştırma yapmalarında öncül olmalarını sağlamak için daha etkin bir eğitime ihtiyaç vardır.

**Anahtar Sözcükler:** klinik araştırma, tıp fakültesi öğrencileri, öğrencilerin bilgi düzeyi, öğrencilerin görüşleri, klinik araştırma eğitimi

**Ayşe GELAL**

DEÜTF Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı  
35340 Balçova-İzmir, Türkiye

 <https://orcid.org/0000-0003-1910-7847>

#### ABSTRACT

**Objective:** In this study, the purpose was to evaluate the knowledge, opinions about clinical trials of medical students and to investigate the affecting factors

**Materials and Methods:** A descriptive, cross-sectional study was conducted among students who were at first, third, final year of Dokuz Eylül University Medicine Faculty during May 30<sup>th</sup> - September 30<sup>th</sup> 2016 (n=832). Data was retrieved using questionnaire consisting of 4 sections evaluating the students' level of knowledge, opinion, education about clinical trials. Descriptive statistics, chi-square, t-test, ANOVA, Mann-Whitney U, Kruskal Wallis, correlation analysis were used.

**Results:** Questionnaire response was 55.8% (n=464; age: 21.2±2.3; 51.6%female). The knowledge point was 19.8±6.3 out of 33 points. The average positive opinion score was 6.2±1.5 out of 9 points. The knowledge scores were higher in the 3<sup>rd</sup> and 6<sup>th</sup> year students and in advanced level of English group (p<0.05). A positive, moderate, significant correlation was found between knowledge level and positive opinion scores (r=0.322, p<0.001). Rate of students who thought that they should have more information was 94.1%, that the given training in medical school adequate was 17.3%.

**Conclusion:** This study revealed that the education in the education curriculum and the ability to read foreign sources easily affected the knowledge score positively and higher knowledge score leads to positive opinion. There is a need more effective training to improve students' knowledge, to make them pioneer in future clinical research.

**Keywords:** clinical research, medical students, students' knowledge level, students' opinions, clinical research education

Klinik araştırma; tanı koymak, hastalığı önlemek, var olan hastalığı tedavi etmek, davranış, alışkanlık veya diğer yaşam şeklini değiştirmek gibi sağlık ile ilişkili çıktıları için insanlar üzerinde yürütölen, özel olarak tasarlanmış çalışmalardır. Son birkaç yüzyılda tıp alanındaki gelişmelere rağmen, halen tedavisi mümkün olmayan hastalıklar ve yan etkilere neden olan uygulamalar mevcuttur. Bu nedenle klinik araştırmalar yeni tedavilerinin geliştirilmesinde büyük önem taşımaktadır. Tıp biliminin ilerlemesinin yanı sıra sunulan sağlık hizmeti kalitesinin artırılması ve ölkemiz için ekonomik kaynak yaratması açısından da klinik araştırmaların önemi büyüktür (1). Ancak ölkemizde yapılan klinik araştırmaların sayısı, Amerika ve Avrupa ölkeleri ile kıyaslandığında yetersizdir (2-4). Klinik araştırmaların niceliğinin ve niteliğinin artmasında eğitim almış, yetkin araştırma ekibi önemli rol oynamaktadır (5, 6). Böylelikle araştırmaya katılan gönüllülerin güvenliği sağlanacak, uluslararası standartlarda klinik çalışma yürütölebilecektir (7, 8).

Tıp faköltesi öğrencilerinin başarılı bir klinik araştırma deneyimi edinmesi için eğitim döneminde araştırma temelli ders içeriklerini almış olması gerekmektedir. Klinik araştırmalara ilişkin yasal mevzuatlar, iyi klinik uygulamaları, araştırma etiği, araştırma metodoloğisi, klinik araştırmaların tasarımı ve yürütölmeleri, veri yönetimi, biyoistatistik gibi konuların eğitim programında bulunması önerilmektedir (9).

Tıp faköltesi öğrencilerinin sağlık araştırmalarına dair farkındalıklarının az olması bu konudaki eğitim etkinliklerinin yetersiz olması ile ilişkilendirilmiş, tıp faköltesi müfredatının yenilenecek araştırma etiğinin, metodoloğisinin de bulunduğu derslerin ve araştırmalara katılım için ayrılmış zamanların eklenmesi önerilmiştir. Diğer yandan öğretim üyelerinin öğrencileri araştırmalara dahil etmeleri için motive edilmeleri gerektiği de vurgulanmıştır (10, 11).

Tıp faköltesi çekirdek eğitim müfredatında "araştırma temellerinin" bulunması, geleceğin hekimleri olacak öğrencilerin kariyerlerini araştırmacı hekim olarak

yönlendirmelerinde, klinikte çalışan hekim olarak görev yapsalar da kanıta dayalı tıp ilkelerini uygulamalarında, böylelikle tedavi standartlarını yükseltmelerinde ve çevrelerindeki insanları klinik araştırmalara dair bilgilendirmelerinde büyük önem taşıyacaktır. Buradan yola çıkarak planlanan bu çalışmada, Dokuz Eylül Üniversitesi (DEÜ) Tıp Fakültesi öğrencilerinin klinik araştırmalar hakkındaki bilgilerinin, bilgi düzeyini etkileyen faktörlerin ve öğrencilerin klinik araştırmalara ve klinik araştırmalar eğitimine dair görüşlerinin araştırılması amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Tanımlayıcı ve kesitsel türde, 30 Mayıs-30 Eylül 2016 tarihleri arasında yürütölen ve anket formu ile veri toplanan bir araştırmadır. Çalışma, DEÜ Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu onayından sonra başladı (tarih: 26.05.2016, karar no:45803587/10436), Helsinki Bildirgesi ilkeleri doğrultusunda yürütöldü.

Araştırmanın evrenini, DEÜ Tıp Fakóltesi dönem 1, 3 ve 6 öğrencileri oluşturdu. Klinik araştırmalar eğitiminin ('klinik araştırmalarda temel kavramlar, yasal düzenlemeler ve ilaç geliştirme çalışmaları' konularının yer aldığı bir derslik sunum) dönem 3'te yer alması nedeniyle 'eğitim öncesi' ve 'eğitim sonrası' dönemlere dair bilgi edinebilmek amacıyla bu sınıflar seçildi. Araştırmanın yapıldığı tarihlerde dönem 1'de 368, dönem 3'te 228, dönem 6'da 236 olmak üzere toplam 832 öğrenci bulunuyordu.

Araştırmaya katılan öğrencilerin klinik araştırmalar hakkındaki bilgi düzeyi %50,0 kabul edilerek (bilinmeyen prevalans) bu prevalanstan sapma %5 ve güven düzeyi %95 alınarak örneklem büyüklüğü OpenEpi Version 3.01 programı ile en az 384 olarak hesaplandı. Ancak, örnek seçilmeyip tüm evrene ulaşılmaya çalışıldı. Anketler dönem 1 ve 3 öğrencileri için öğrencilerin ders saatlerinde, dersi veren eğitmenlerinin yardımı ile öğrencilere dağıtıldı ve sorular cevaplandıktan sonra toplandı. Dönem 6 öğrencilerine ise tüm öğrencilerin bir arada bulunduğu bir etkinlik sırasında araştırmacılar tarafından dağıtıldı, sorular cevaplandıktan sonra toplandı. Öğrencilerin konu ile ilgili dersleri almış

olabilmesi için anketler tüm sınıflarda eğitim yılının son günlerinde uygulandı.

Araştırmanın bağımlı değişkeni ankete katılan tıp fakóltesi öğrencilerinin klinik araştırmalar hakkındaki bilgi düzeyi; bağımsız değişkenleri tıp fakóltesi öğrencilerine ait a) cinsiyet b) eğitim dönemi c) İngilizce bilme düzeyidir. Öğrencilerin klinik araştırmalar ve klinik araştırma eğitimi hakkındaki görüşleri tanımlayıcı veri olarak sunuldu.

Araştırma verileri 4 bölümde toplamda 50 adet sorudan oluşan anket formu ile toplandı. Anketin birinci bölümünde araştırmaya katılan öğrencilerin cinsiyet, yaş, tıp fakóltesindeki eğitim dönemleri ve yabancı dil düzeyleri sorgulandı. İkinci bölümünde 33 ifade ile öğrencilerin klinik araştırmalar ile ilgili genel bilgi düzeyleri, üçüncü bölümde 9 ifade ile öğrencilerin klinik araştırmalar ile ilgili düşünceleri, dördüncü bölümde ise 8 soru ile öğrencilerin klinik araştırmalar eğitimi sorgulandı.

Tıp fakóltesi öğrencilerinin klinik araştırmalara dair bilgi düzeylerini sorgulayan 33 ifadeye verilen cevaplar doğru/yanlış/fikrim yok seçenekleri ile sorgulandı. Doğru yanıtlanan ifade için 1 puan, yanış ve fikrim yok şeklinde yanıtlanan ifade için ise 0 puan verildi. Bu bölümde bir öğrencinin alabileceği en yüksek puan 33 olacak şekilde değerlendirildi.

Tıp fakóltesi öğrencilerinin klinik araştırmalar hakkındaki ifadelerle ilişkin görüşleri 3'lü Likert ölçeği (katılıyorum / katılmıyorum / kararsızım) kullanılarak değerlendirildi. Olumlu görüş için 1 puan, olumsuz / kararsız görüş için 0 puan verildi. Bu bölümde bir öğrenci tarafından alınabilecek en yüksek puan 9 idi.

## İstatistiksel Analiz

Öğrencilere ait tanımlayıcı istatistik verileri sayı (n), yüzde (%) ve ortalama, standart sapma (S) değerler ile sunuldu. Bağımlı ve bağımsız değişkenlerin arasındaki ilişki, kategorik değişkenler için ki-kare testi ile incelendi. Sayısal değişkenler için, parametrik koşullar sağlanıyorsa t-testi ve tek yönlü varyans analizi, sağlanamıyorsa Kruskal Wallis ve Mann-Whitney U varyans analizleri kullanıldı. Post Hoc testlerinde ise Bonferroni uygulandı. Bilgi puanı ile düşünce puanları arasındaki ilişki Pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi. Veriler IBM SPSS-24 (SPSS INC.,

Chicago, IL, USA) istatistik programı ile analiz edildi.  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

### Öğrencilerin Tanımlayıcı Özelliklerine İlişkin Bulgular

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi'ndeki dönem 1, 3 ve 6'da bulunan toplam 832 öğrenciden 464'ü (%55,8) araştırmaya katılmayı kabul etti. Yaş ortalaması  $21,2 \pm 2,3$  olan öğrencilerin yabancı dil bilgi düzeyini işaretlemeyen 4 öğrenci dışında öğrencilerin hepsinin farklı düzeylerde olmak üzere İngilizce bildiği, çoğu başlangıç düzeyinde olmak üzere yaklaşık olarak %25'inin başka bir yabancı dil daha bildiği görüldü (Tablo 1).

**Tablo 1.** Öğrencilerin sosyo-demografik özelliklerinin dağılımı

Sosyo-demografik Özellikler (n=yanıtlayan öğrenci sayısı)	n	%	
<b>Cinsiyet (n=461)</b>	Kadın	238	48,4
	Erkek	223	51,6
<b>Dönem (n=464)</b>	Dönem 1	172	37,0
	Dönem 3	210	45,0
	Dönem 6	82	18,0
<b>İngilizce (n=460)</b>	Başlangıç	62	13,5
	Orta	273	59,3
	İleri	96	20,9
	Seviyemi bilmiyorum	29	6,3
<b>Diğer yabancı dil (n=112)</b>	Başlangıç	74	66,1
	Orta	19	17,0
	İleri	13	11,6
	Seviyemi bilmiyorum	6	5,4

### Öğrencilerin Klinik Araştırmalar ile İlgili Bilgi Düzeylerine İlişkin Tanımlayıcı Bulgular

Öğrencilerin klinik araştırmalara dair bilgi puanı ortalama  $19,8 \pm 6,3$  (toplam 33 puan) bulundu. Diğer bir deyişle, soruların doğru yanıtlanma oranı yaklaşık olarak %60 idi. Öğrencilerin eğitim dönemlerine göre tüm ifadeler için bilgi düzeyi ortalaması dönem 1 öğrencilerinin  $15,9 \pm 6,1$ , dönem 3 öğrencilerinin  $21,9 \pm 5,3$ , dönem 6 öğrencilerinin ise  $22,7 \pm 5,2$  idi. Öğrencilerin bilgi puanı eğitim dönemi arttıkça anlamlı düzeyde artmıştı ( $p < 0,001$ ).

Öğrencilerin klinik araştırmalar ile ilgili bilgi düzeylerini öğrenmek için sunulan 33 ifade 3 başlık halinde sınıflandırıldı (Tablo 2, 3, 4):

- İfade no 1-13: Klinik araştırmaların tanımı ve etik yönü ile ilgili düzenlemeler,

- İfade no 14-25: Klinik araştırmalarda gönüllü güvenliği,

- İfade no 26-33: Klinik araştırmaların tasarımı ve yürütülmesi.

Klinik araştırmaların tanımı ve etik yönü ile ilgili düzenlemeler konusundaki bilgi düzeyinin değerlendirildiği ilk bölümde bilgi puan ortalaması  $8,0 \pm 2,4$  (toplam 13 puan) olarak bulundu. Diğer bir deyişle, bu bölümdeki soruların doğru yanıtlanma oranı yaklaşık olarak %62 idi. Bu bölümde dönem 1, 3 ve 6 öğrencilerinin bilgi puan ortalaması sırasıyla  $7,1 \pm 2,4$ ,  $8,5 \pm 2,3$ ,  $8,5 \pm 2,2$  idi. Dönem 1 öğrencilerinin bilgi puanı dönem 3 ve 6 öğrencilerinin bilgi puanlarından anlamlı olarak daha düşüktü ( $p < 0,001$ ). "Klinik araştırmalar etik kurul izni olmadan başlatılamaz" ifadesi en fazla doğru yanıtlanan (%92,6) bilgi idi. "Klinik araştırma sırasında ortaya çıkan istenmeyen etkilerin (advers etkilerin) tedavi giderleri Sosyal Güvenlik Kurumu tarafından karşılanır" ifadesinin yanlış olduğu ise en az bilinen (%15) ifade idi (Tablo 2).

**Tablo 2.** Öğrencilerin klinik araştırmaların tanımı ve etik yönü ile ilgili düzenlemeler konusundaki bilgi düzeyleri

Klinik araştırmaların tanımı ve etik yönü ile ilgili düzenlemeler (n=yanıtlayan öğrenci sayısı)	Doğru yanıtlayanlar	
	n	%
1.Klinik araştırma, araştırma ilacının veya tıbbi cihazın klinik, farmakolojik veya diğer etkilerini ortaya çıkarmak için insanlar üzerinde yürütölen araştırmalardır (n=458).	358	78,2
2.Yeni bir ilacın veya tıbbi cihazın insanların kullanımına sunulabilmesinden önce insanlar üzerinde denenmesi zorunludur (n=461).	274	59,4
3.Klinik araştırmalar etik kurul izni olmadan başlatılamaz (n=462).	428	92,6
4.Klinik araştırmalar Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu onayı olmadan başlatılamaz (n=458).	255	55,7
5.Klinik araştırmalar, temeli Helsinki Bildirgesi'nin güncel şeklinde belirtilen esaslara dayanan İyi Klinik Uygulamalarına (İKU), ilgili ulusal ve uluslararası mevzuatlara ve etik ilkelere uygun şekilde gerçekleştirilmelidir (n=459).	353	76,9
6.İKU, insanlar üzerinde yapılacak olan klinik araştırmaların tasarımı, yürütölmeli, kaydedilmesi ve raporlanmasına ilişkin, bilimsel ve etik kalite standartlarını içeren ve uyulması gereken kurallardır (n=458).	329	71,8
7.İKU, araştırmaya katılan gönüllöülerin hakları, sağlığı ve mahremiyetlerinin korunduğuna ve araştırmadan elde edilen verilerin güvenilir olduğuna dair topluma güvence verir (n=456).	320	70,2
8.Klinik araştırmalarda sorumlu araştırmacı uzman veya doktorasını tamamlamış bir hekim olmalıdır (n=457).	232	50,8
9.Klinik bir araştırmaya katılmak gönüllölük esasına dayanır (n=461).	399	86,6
10.Klinik araştırma sırasında kullanılan araştırma ürünü ve tedavi giderleri Sosyal Güvenlik Kurumu tarafından karşılanır (n=457).*	100	21,9
11.Klinik araştırma sırasında ortaya çıkan istenmeyen etkilerin (advers etkilerin) tedavi giderleri Sosyal Güvenlik Kurumu tarafından karşılanır (n=459).*	69	15,0
12.Klinik araştırmalarda; hayvanlar üzerinde herhangi bir toksisite çalışması yapılmamış olan ilaç kullanılabilir (n=456).*	213	46,7
13.Klinik araştırmalar sadece hastalarla değil, sağlıklı gönüllölölerle de yapılabilir (n=460).	370	80,4

\*: negatif kodlanmış olan sorular

Öğrencilerin gönüllö güvenliği konusundaki bilgi düzeylerinin incelendiği ikinci bölümde bilgi puan ortalaması 7,7±2,5 (toplam 12 puan) olarak bulundu. Diğer bir deyişle, bu bölümdeki soruların doğru yanıtlanma oranı yaklaşık olarak %65 idi. Bu bölümde dönem 1, 3 ve 6 öğrencilerinin bilgi puan ortalaması sırasıyla 6,7±2,5, 8,2±2,4, 8,5±2,4 idi. Dönem 1 öğrencilerinin bilgi puanı dönem 3 ve 6 öğrencilerinin bilgi puanlarından anlamlı olarak daha düşüktü (p<0,001). En fazla doğru yanıtlanan "klinik araştırmalarda gönüllölölerin güvenliği ön

plandadır" ifadesi (%90,6) iken, "çocuklar, gebe ve lohusalar, bilinci kapalı hastalar ve kısıtlılar ile klinik araştırma yapılması Ulusal mevzuata göre kesinlikle yasaktır" ifadesinin yanlış olduğu ise en az bilinen ifade idi (%10,9). 'Gönüllölölere, klinik araştırmaya katılmalarını teşvik etmek için yüksek ödemeler yapılamaz' ifadesini doğru yanıtlayan öğrenci oranı %41,6 idi. Bu iki ifade dışında kalan 10 ifadeyi öğrencilerin yaklaşık olarak %60'dan fazlası doğru olarak yanıtladı (Tablo 3).

**Tablo 3.** Öğrencilerin klinik araştırmalarda gönüllü güvenliği konusundaki bilgi düzeyleri

Klinik araştırmalarda gönüllü güvenliği (n=yanıtlayan öğrenci sayısı)	Doğru yanıtlayanlar	
	n	%
14.Bizzat kendisinin veya kanuni temsilcisinin yazılı oluru alınmak suretiyle klinik araştırmaya katılan hasta veya sağlıklı kişilere gönüllü denir (n=455).	409	89,9
15.Klinik araştırmaya katılmayı düşünen gönüllülere araştırma hakkında ayrıntılı ve anlaşılır bilgiler verilerek alınan rızayı yazılı şekilde ispatlayan belgeye Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (BGOF) denir (n=457).	343	75,1
16.BGOF, gönüllü tarafından klinik araştırmaya başlanmadan önce imzalanmış olmalıdır (n=455).	356	78,2
17.Klinik araştırmalarda gönüllülerin güvenliği ön plandadır (n=458).	415	90,6
18.Gönüllüler, sağlıkları veya araştırma ile ilgili bilgi almak üzere araştırma ekibinden bir kişiyi her zaman arayabilme hakkına sahiptirler (n=460).	310	67,4
19.Çocuklar, gebe ve lohusalar, bilinci kapalı hastalar ve kısıtlılar ile klinik araştırma yapılması Ulusal mevzuata göre kesinlikle yasaktır (n=459).*	50	10,9
20.Gönüllüye ait germ hücrelerinin genetik yapısını bozmaya yönelik hiçbir araştırma yapılamaz (n=460).	267	58,0
21.Klinik araştırmalarda gönüllüye ait kişisel ve tıbbi bilgiler gizli tutulur (n=461).	401	87,2
22.Gönüllülere, klinik araştırmaya katılımlarını teşvik etmek için yüksek ödemeler yapılamaz (n=459).	191	41,6
23.Klinik araştırmaya katılan gönüllüler, gerekçe göstermeksizin istedikleri zaman araştırmadan ayrılabilirler (n=460).	291	63,3
24.Ruhsatsız ilaçlarla yapılan klinik çalışmalarda gönüllüler sigortalanmalıdır (n=456).	274	60,1
25. Klinik araştırmaya katılan bir gönüllü, araştırma sonlanana kadar araştırmadan ayrılamaz (n=457).*	274	60

\*: negatif kodlanmış olan sorular

Öğrencilerin klinik araştırmaların tasarımı ve yürütülmesi konusundaki bilgi düzeylerinin incelendiği 26-33 nolu ifadenin bilgi puan ortalaması  $4,3\pm 2,3$  (toplam 8 puan) olarak bulundu. Diğer bir deyişle, bu bölümdeki soruların doğru yanıtlanma oranı yaklaşık olarak %54 idi. Bu bölümde dönem 1, 3 ve 6 öğrencilerinin bilgi puan ortalaması sırasıyla  $2,4\pm 1,9$ ,  $5,2\pm 1,8$ ,  $5,8\pm 1,6$  idi. Dönem 1 öğrencilerinin bilgi puanı dönem 3 ve 6 öğrencilerinin bilgi puanlarından anlamlı olarak daha düşüktü ( $p<0,001$ ). En fazla doğru yanıtlanan "klinik araştırmalarda

yanlılığı/taf tutmayı önlemek için randomizasyon uygulanır. Randomizasyon, gönüllünün tedavisinin seğilmesinin şansa bağlı olmasıdır" (%68,7) ifadesi ve "klinik araştırmalarda yanılılığı/taf tutmayı önlemek için körlük (tek kör, çift kör) uygulanır. Tek kör, gönüllülerin; çift kör hem hekimin hem de gönüllünün uygulanan tedaviyi bilmemesidir" (%68,7) iken, "klinik araştırma yapılırken standart tedavi uygulaması yapılmaz" ifadesinin yanılış olduğu en az bilinen ifade idi (%29,8) (Tablo 4).

**Tablo 4.** Öğrencilerin klinik araştırmaların tasarımı ve yürütülmesi konusundaki bilgi düzeyleri

Klinik araştırmaların tasarımı ve yürütülmesi (n=yanıtlayan öğrenci sayısı)	Doğru yanıtlayanlar	
	n	%
26.Klinik araştırmalarda plasebo kullanılabilir (n=458).	285	62,2
27.Plasebo, etkisi olmayan bir ilaçtır (n=459).	249	54,2
28.Klinik araştırmalarda yanlılığı/taşaf tutmayı önlemek için randomizasyon uygulanır. Randomizasyon, gönüllünün tedavisinin seğilmesinin şansa bağlı olmasıdır (n=451).	310	68,7
29.Klinik araştırmalarda yanlılığı/taşaf tutmayı önlemek için körlük (tek kör, çift kör) uygulanır. Tek kör, gönüllülerin; çift kör hem hekimin hem de gönüllünün uygulanan tedaviyi bilmemesidir (n=453).	311	68,7
30.Klinik araştırma yapılırken standart tedavi uygulaması yapılmaz (n=456).*	136	29,8
31.Faz I Klinik İlaç Çalışmaları, kısıtlı sayıda sağlıklı gönüllülerde yapılır (n=454).	233	51,3
32.Ulusal mevzuata göre, Faz III çalışması tamamlanmış bir ilaç ruhsat alabilir (n=459).	256	55,8
33.Klinik araştırmalar, Toplum Sağlığı merkezlerinde yapılır (n=457).*	191	41,8

\*: negatif kodlanmış olan sorular

#### Öğrencilerin Klinik Araştırmalar ile İlgili Görüşleri

Öğrencilerin klinik araştırmalara ilişkin olumlu görüş puan ortalaması 6,2±1,5 idi (toplam 9 puan). Eğitim dönemlerine göre görüş puan ortalaması farklı bulunmadı (p=0,325). Bu 9 ifadenin tamamını olumlu olarak yanıtlayan

27 (%6,0), tamamını olumsuz yanıtlayan 1 (%0,2) öğrenci oldu. En fazla olumlu yanıtlanan ifade “klinik araştırmalar tıp biliminin ilerlemesi için önemlidir” ifadesi iken “ilaç endüstrisinin yürüttüğü klinik çalışmalar etik açıdan güvenilir çalışmalardır” ifadesi en az olumlu yanıtın alındığı ifade idi (Tablo 5).

**Tablo 5.** Öğrencilerin klinik araştırmalar ile ilgili görüşleri

Öğrencilerin klinik araştırmalar ile verilen ifadelere ilişkin görüşleri (n=yanıtlayan öğrenci sayısı)	Katılıyorum	Katılmıyorum	Kararsızım
	n (%)	n (%)	n (%)
1.Klinik araştırmalar hasta bakım kalitesini artırır (n=460).	376 (81,7)*	14 (3,0)	70 (15,2)
2.Klinik araştırmalar toplum için yararlıdır (n=461).	447 (97,0)*	6 (1,3)	8 (1,7)
3.Klinik araştırmalar tıp biliminin ilerlemesi için önemlidir (n=461).	450 (97,6)*	6 (1,3)	5 (1,1)
4.Klinik araştırmaya katılan gönüllüler kendini kobay gibi hissederek (n=461).	122 (26,5)	168 (36,4)*	171 (37,1)
5.Klinik araştırma yapmak etik değildir (n=459).	29 (6,3)	379 (82,6)*	51 (11,1)
6.Bilinen standart tedaviler, araştırılan yeni tedavilerden her zaman daha güvenilirdir (n=458).	70 (15,3)	322 (70,3)*	66 (14,4)
7.Gönüllünün klinik araştırmaya katılmayı reddetmesi onun tedavisini olumsuz olarak etkiler (n=459).	68 (14,8)	308 (67,1)*	83 (18,1)
8.İlaç endüstrisinin yürüttüğü klinik çalışmalar etik açıdan güvenilir çalışmalardır (n=459).	133 (29,0)*	121 (26,4)	205 (44,7)
9.Akademik kurumların sorumlu olduğu klinik çalışmalar etik açıdan güvenilir çalışmalardır (n=457).	278 (60,8)*	32 (7,0)	147 (32,2)

\* Olumlu yanıtlar ve olumlu yanıtlayan öğrencilerin oranı **koyu** olarak gösterilmiştir

## Öğrencilerin Klinik Araştırmalar Eğitimi ile İlgili Görüşleri

“Klinik araştırmalar ile ilgili bilginiz var mı?” sorusuna 308 (%67,0) öğrenci “evet” yanıtını verdi. Öğrencilerden “evet” yanıtını verenler dönem 1 için 74 (%43,3), dönem 3 için 170 (%81,3), dönem 6 için ise 64 (%80,0) idi. Klinik araştırmalar hakkında bilgisi olan öğrencilerin bilgi kaynağının en fazla tıp fakültesi eğitimi (sunum, ÖÇM, klinik staj) (%64,1) olduğu ve bunu sırayla internet (%19,6), medya (%16,7), bilimsel yayınlar (%15,2), bilimsel toplantılar (%7,0), ilaç endüstrisi toplantısı (%3,3) ve diğer kaynakların izlediği (%2,0) belirlendi.

Öğrencilerin %94,1’i ‘Tıp fakültesi öğrencilerinin klinik araştırmalar hakkında daha fazla bilgi sahibi olmaları gereklidir’ görüşüne katılırken; ‘Klinik araştırmalarla ilgili eğitimler tıp fakültesi müfredatında olmalıdır’ görüşüne katılanların oranı %82,8, ‘Tıp fakültesinde öğrenci iken aldığım klinik araştırmalarla ilgili eğitim, hekimlik yaşamımda faydalı olacaktır’ görüşüne katılanların oranı ise %84,3 olarak belirlendi. “Sizce Tıp Fakültesi eğitim müfredatında klinik araştırmalar ile ilgili verilen bilgiler yeterli mi?” sorusuna 78 (%17,3) öğrenci “evet”, 279 (%61,7) öğrenci “hayır” yanıtını verdi. Fikri olmayan öğrencilerin sayısı ise 95 (%21,0)’ti.

“Klinik araştırmalarda araştırmacı olarak görev almak ister misiniz?” sorusuna öğrencilerden 305 (%67,8)’i “evet” yanıtını verdi. Bu yanıtı veren dönem 1’den 100 (%60,2), dönem 3’ten 146 (%71,6) ve dönem 6’dan 59 (%73,8) öğrenci bulunmaktaydı. “Klinik bir araştırmaya gönüllü olarak dâhil olmak ister misiniz?” sorusuna ise öğrencilerin 181 (%40,9)’i “evet” yanıtını verdi. Bu yanıtı veren dönem 1’den 72 (%43,1), dönem 3’ten 79 (%40,1), dönem 6’dan ise 30 (%38,0) öğrenci bulunmaktaydı. Klinik bir araştırmaya gönüllü olarak dâhil olmak istemeyen öğrencilerin gerekçeleri arasında bilgi yetersizliği, ilaç firmalarının güvenilirliğine ve araştırmaların güvenliğine duyulan şüphe, kobay gibi hissetme düşüncesi, araştırma sonuçlarının öngörülememesi, advers etkilerden duyulan kaygı, zaman yetersizliği bulunuyordu.

## Öğrencilerin Klinik Araştırmalar İle İlgili Bilgi Düzeylerini Etkileyen Etmenler

Cinsiyete göre klinik araştırmalar ile ilgili bilgi düzeyleri arasında anlamlı bir fark olmadığı görüldü ( $p=0,236$ ). Dönem 3 ve 6 öğrencilerinin dönem 1 öğrencilerine göre veleri düzey İngilizce bilen öğrencilerin diğer düzeydeki öğrencilere göre klinik araştırmalar ile ilgili bilgi düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulundu (sırasıyla  $p<0,001$ ,  $p=0,002$ ).

## Öğrencilerin Klinik Araştırmalar İle İlgili Bilgi Düzeyi ve Klinik Araştırmalara Dair Olumlu Düşünceleri

Öğrencilerin klinik araştırmalar ile ilgili bilgi düzeyi ile olumlu düşünce puanları arasında pozitif yönde zayıf, anlamlı bir korelasyon bulundu ( $r=0,322$ ,  $p<0,001$ ).

## TARTIŞMA

Çalışmamızda öğrencilerin klinik araştırmalar ile ilgili bilgilerinin orta düzeyde olduğunu bulduk. Tıp fakültesi dönem 3 ve 6 öğrencilerinin bilgi puanları dönem 1 öğrencilerine göre yüksekti. Ayrıca ileri derecede İngilizce bilen öğrencilerin de bilgi puanı diğer öğrencilere göre daha yüksekti. Öğrencilerin bilgi puanı ile klinik araştırmalara dair olumlu görüşleri arasında pozitif korelasyon vardı. Öğrencilerin çoğu tıp fakültesi eğitim müfredatında klinik araştırmalar ile ilgili verilen bilgilerin yeterli olmadığını, büyük çoğunluğu tıp fakültesi öğrencilerinin klinik araştırmalar hakkında daha fazla bilgi sahibi olmaları gerektiğini ve bu bilgilerin hekimlik yaşamlarında faydalı olacağını düşünüyordu.

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi eğitim müfredatı; bilimsel araştırmalarda temel kavramlar, sağlıkta araştırma metodolojileri, araştırma etiği, sağlıkta veri ve bilgi yönetimi, biyoistatistik, bilgiye erişim, tarih boyunca sağlık, sağlık ve hukuk, klinik araştırmalarda temel kavramlar, ilaçların geliştirilmesi konularını içermektedir. Ayrıca öğrencilerin edindikleri bu teorik bilgileri uygulayabilecekleri araştırmalara katıldıkları Özel Çalışma Modülleri (ÖÇM) de ilk 3 yılın müfredatında yer almaktadır. Son sınıfta da Halk Sağlığı rotasyonlarında bir araştırma planlayıp, sunmaları istenmektedir. Öğrencilerin klinik araştırma etkinliklerine erken dönemde katılmaları gelecekte araştırmada etkin olarak rol oynamalarında



teşvik edici olabilmektedir (12). Öğrencilerin araştırma projeleri yürütmelerinin, çalışma sonuçlarını 'indeksli öğrenci dergileri'nde akademik yayına dönüştürmelerinin, öğrenci araştırmalarına yönelik eğitimlerin, konferans düzenlenmesinin ve katılımın desteklenmesinin öğrencilerin araştırmacı hekim olma kararlarını pozitif yönde etkileyebileceği bildirilmiştir (12, 13). Ancak üniversitemiz tıp fakültesi öğrencilerinin 'klinik araştırmalara' katılımını sağlayacak organizasyona, alt yapıya henüz sahip değildir. Bununla birlikte öğrenciler ÖÇM'nde klinik araştırma olmasa da sağlık ile çıktıkları olan, araştırma projelerine katılmaktadır. Bu projeler öğrencilerin bilgiye ulaşma, bilgiyi özümseme / kullanabilme, araştırma metodolojisi, araştırma etiği, veri toplama / analiz etme, makale yazımı ve sunumu gibi araştırmanın temelleri hakkında bilgi ve beceri kazanmasını sağlamaktadır. Araştırma projeleri ile kanıt dayalı tıp ilkelerini öğrenen bu öğrencilerin ileride mesleki yaşamlarında da bu ilkelere uyacakları öngörülmektedir.

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi öğrencilerinin klinik araştırmalar ile ilgili bilgi düzeylerini değerlendirmek için hazırlanan 33 sorunun / ifadenin doğru bilinme oranı yaklaşık olarak %60 idi. Vittalrao ve ark.'nın tıp fakültesi 2. ve 6. sınıf öğrencilerinin klinik araştırmalara dair bilgilerinin, 14 ana ve birçok alt soru ile araştırdıkları anket çalışmalarında da bizim sonuçlarımıza benzer olarak 'orta' düzeyde olduğu bulunmuştur (14).

Klinik araştırmaların tanımı ve etik yönü ile ilgili düzenlemelere ait ifadeleri öğrencilerin bilme oranı %62 idi. Bu bölümde dönem 1 öğrencilerinin bilgi puanının dönem 3 ve 6 öğrencilerine göre düşük olduğu görüldü. Dönem 3'te farmakoloji dersleri arasında anlatılan klinik araştırmalarda temel kavramlar, ilaçların geliştirilmesi süreci derslerinin öğrencilerin bilgi düzeyini artırmada etkisi olabileceğini düşündürdü. Dönem 6 öğrencilerinin de bilgi puanının dönem 3 öğrencileri ile benzer olması literatür ile uyumlu olarak öğrencilerin bilgilerini ileri dönemlere transfer edebildiğini gösterdi (12).

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi öğrencilerinin %70'ten fazlası İKU'nun tanımı ve temel ilkeleri ile ilgili ifadeleri doğru yanıtlamıştı. Bir grup tıp fakültesi öğrencisinin İKU'ya dair bilgi düzeyini %58,8'inin

kötü, %28,7'sinin orta ve %12,5'inin iyi olarak değerlendiren Sharma ve ark. sonucuna göre bizim öğrencilerimizin bu konuda bilgi puanının yüksek olması anket sorularından kaynaklanmış olabilir. Bizim çalışmamızda doğru / yanlış / fikrim yok olarak yanıtlamalarını istediğimiz sorular Sharma ve ark.'nın çalışmasında klasik olarak sorulmuş, temel kavramları yazılı olarak yanıtlamaları istenmiştir (15).

Klinik araştırmalarda kullanılan araştırma ürününün, tedavi giderlerinin ve ortaya çıkan advers etki tedavi giderlerinin Sosyal Güvenlik Kurumu tarafından karşılanmadığını öğrencilerin yaklaşık olarak %25'ten azının bilmesi klinik araştırmalarda sponsorun sorumlulukları hakkında bilgilerinin oldukça yetersiz olduğunu ve eğitime ihtiyaç olduğunu gösterdi. İyi klinik uygulamaları, etik düzenlemeler ve yasal süreçler hakkında yapılan eğitimlerin katılımcıların bilgi düzeylerini arttığı gösterilmiştir (7, 16).

Klinik araştırmalarda gönüllü güvenliği ile ilgili ifadeleri öğrencilerin bilme oranı %65 idi. Gönüllü tanımı, bilgilendirilmiş gönüllü olur formu (BGOF) tanımı, BGOF'nun araştırmadan önce imzalanmış olma gerekliliği, gönüllü güvenliği, gönüllü bilgilerinin gizliliği literatür ile benzer olarak DEÜ Tıp Fakültesi öğrencilerinin iyi bildiği konulardı (9, 17, 18). Gönüllü tanımı, BGOF tanımı, BGOF'nun araştırmadan önce imzalanmış olma gerekliliği konusundaki ifadelerin dönem 3 ve 6 öğrencileri tarafından anlamlı olarak daha yüksek oranda doğru yanıtlamaları dönem 3'te alınan klinik araştırmalar dersinin yansımaları olabilir. Ayrıca dönem 3'ten itibaren öğrencilerin yer aldığı klinikteki rutin uygulamalardan gelen aşinalıklarının da katkısı olabilir. Klinik araştırmalarda gönüllü güvenliği ve gönüllü bilgilerinin gizliliği ile ilgili ifadelerle verilen yanıtlarda dönemler arasında farklılık olmaması dönem 1'den itibaren verilen etik ve sağlıkta hukuk derslerinin sonucu ve bilginin ileri dönemlere transferi olarak değerlendirilebilir. Kısıtlıların klinik araştırmalara katılımı (%10,9) ve klinik araştırmaya katılımda gönüllülere yapılacak ödemeler (%41,6) ile ilgili 2 ifadeyi öğrencilerin %50'den azının doğru yanıtlaması verilen eğitimlerde bu konulara yapılan vurgunun artırılması, ilgili yasal mevzuatlara değinilmesi gerekliliğini gösterdi. Kısıtlı bireylerle klinik araştırma yapılması oldukça hassas bir

konudur. Bu kişilerde iletişim ve algılama ile ilgili sorunların ortadan kaldırılması, bilgilendirilmiş olurun değerlendirilmesi ve haklarının korunması oldukça önemlidir.

Klinik araştırmaların tasarımı ve yürütülmesi ile ilgili soruları öğrencilerin bilme oranı %54 idi. Öğrencilerin klinik araştırmaların tasarımı/yürütülmesi ile ilgili bilgilerinin klinik araştırmaların tanımı/etik yönü (%62) ve gönüllü güvenliği (%65) ile ilgili bilgilerinden daha az olduğu görüldü. Literatürde de öğrencilerin araştırma metodolojisi, araştırmanın yürütülmesi ile ilgili bilgilerinin daha az olduğu gösterilmiştir (9). Bu bölümde verilen doğru yanıtlar dönemlere göre incelendiğinde dönem 1 öğrencilerinin bilgi puanının dönem 3 ve 6 öğrencilerine göre düşük olduğu görüldü. Öğrencilerin %60'tan fazlası tarafından doğru yanıtlanan 3 ifade klinik araştırmalarda taraf tutmayı önlemek amacıyla uygulanan plasebo kullanımı, randomizasyon ve maskeleye (körlük) ile ilgiliydi. Bu 3 ifadenin anlamlı olarak dönem 3 ve 6 öğrencileri tarafından daha çok doğru yanıtlanması dönem 3'te verilen eğitimin etkisini ve bilginin dönem 6'ya aktarıldığını gösterdi. Diğer yandan klinik araştırmada standart tedavi uygulanabilmesi ve klinik araştırmaların toplum sağlığı merkezlerinde yapılamayacağı bilgisinin öğrencilerin yarısından çoğu tarafından doğru yanıtlanmaması bu konuların ağırlıklı olarak ele alındığı klinik araştırmalarda metodoloji ve klinik araştırmaların yürütülmesi derslerine gereksinimi gösterdi.

Öğrencilerin klinik araştırmalar hakkındaki görüşlerinin araştırmaya katılım konusundaki kararlarını etkileyebileceği, alınan araştırma eğitimleri ile birlikte olumlu görüşlerin artabileceği ve araştırmacı olarak katılımlarında araştırmayı başarılı kılabilen çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (9, 12, 19). Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi öğrencilerinin klinik araştırmalar ile ilgili olumlu görüş puanlarının ortalaması 9 puan üzerinden  $6,2 \pm 1,5$  idi. İki ifade ('gönüllüler kendini kobay gibi hisseder' ve 'ilaç endüstrisinin yürüttüğü klinik çalışmalar etik açıdan güvenilir çalışmalardır' ifadeleri) dışında öğrencilerin %60'tan fazlası olumlu görüş bildirdi. Öğrencilerin %80'den fazlası klinik araştırmaların hasta bakım kalitesini artırdığını, toplum için faydalı olduğunu, tıp biliminin ilerlemesi için önemli olduğunu belirtti ve

klinik araştırmaları etik olarak yorumladı. Ancak ilaç endüstrisi tarafından yürütülen araştırmaların etik açıdan güvenilir olduğuna öğrencilerin yaklaşık olarak 1/3'ünün inandığı görüldü. Yine 'gönüllüler kobay gibi hisseder' ifadesine öğrencilerin %26,5'inin katılması literatür ile benzer olarak ilaç endüstrisine duyulan güvenin az olduğunu gösterdi (20). Kobay, araştırmaya oluru olmadan alınan insanlar için kullanılan bir metafordur (20). Ülkemizde ve dünyada klinik araştırmalarda kobay algısı vardır. Çalışmaya katılan sağlıklı veya hasta kişiler kobay değil birer araştırma gönüllüsüdür. İlaç endüstrisi tarafından yürütülen klinik araştırmalara dair geçmişte basında yer alan olumsuz haberlerin izlerinin öğrencilerde hala devam ettiği görülmektedir. Ancak günümüzde klinik araştırmalara katılan gönüllülerin güvenliği çok ciddi yasal düzenlemeler ve bunların uygulanması ile sağlanmaktadır (1, 8, 21). Bu yasal düzenlemeler ve bu düzenlemelerin uygulandığını takip eden kurum ve kuruluşlar hakkında tıp fakültesinde var olan eğitimlerin yeterli olmadığı, bu konuda daha kapsamlı eğitimsel ihtiyaç olduğu görülmektedir. Öncelikle geleceğin hekimleri olan öğrencilerin bu konuda bilgilerinin tam olması gereklidir. Klinik araştırmalara dair yanlış algıları ortadan kaldırmak, klinik araştırmalara katılımı artırmak için topluma yönelik bilgilendirme toplantıları düzenlenmelidir (15).

Öğrencilerin klinik araştırmalara dair bilgi düzeyi ile klinik araştırmalar hakkında olumlu düşünce puanları arasında pozitif yönde zayıf derecede, anlamlı bir ilişki bulunması da erken dönemde tıp fakültesi öğrencilerinin bu konuda bilgilendirilmelerinin önemine dikkat çekmektedir.

Öğrencilerin %67,0'si klinik araştırmalar ile ilgili bilgilerinin bulunduğunu ve çoğu bu bilgiyi tıp fakültesi eğitiminde kazandığını bildirdi. Öğrencilerin %82,8'i klinik araştırmalarla ilgili eğitimlerin tıp fakültesi müfredatında olması gerektiğini düşünüyordu. Ancak öğrencilerinin %61,7'si tıp fakültesindeki eğitim müfredatında klinik araştırmalar ile ilgili verilen eğitimlerin yeterli olmadığını, %94,1'i klinik araştırmalar ile ilgili daha fazla bilgi sahibi olmak istediğini belirtti. Tıp fakültesi eğitim müfredatında araştırma konularına daha etkili bir biçimde yer verilmesi ile öğrencilerin bilgi düzeyinde artış sağlanacağını vurgulanmaktadır (11, 14). Alghamdi ve ark., tıp fakültesi

müfredatının araştırma yöntemlerini içerecek şekilde güncellenmesi, araştırma eğitimlerinde yetkin eğitimcilerin yer alması, araştırmalara özel zaman ayrılması, eğitimcilerin öğrencileri araştırmaya katılması için teşvik edici rol oynamaları gerektiğine dair görüşlerini bildirmektedir (19). Abushouk ve ark.'nın çalışmasında öğrencilerin çoğu, klinik araştırmalar eğitiminin zorunlu olmasını istemiştir (12). Diğer yandan Alfaar ve ark. klinik araştırmalarla ilgili eğitimlerin gelişmekte olan ülkelerde yetersiz olduğunu, bunun sonucu olarak eğitilmiş araştırmacı hekim sayısının düşük oranda kaldığını vurgulamıştır (9). Öğrencilere verilen klinik araştırmalar hakkındaki eğitimlerin ve çalıştayların yetersiz olması ve öğrencilerin akademik yazım konusundaki yetersizlikleri, onların klinik araştırmalarla ilgili olumsuz tutumlar geliştirmesine zemin hazırlamıştır. Diğer yandan yoğun bir tıp eğitim müfredatı da öğrencilerin araştırma konularına yeterince zaman ayıramamalarına neden olmaktadır (19).

Öğrencilerin %67,8'i klinik araştırmalarda araştırmacı olarak görev almak isterken ancak %40,9'u gönüllü olarak katılabileceğini bildirdi. Öğrenciler klinik araştırmaya araştırmacı olarak katılmak istemekte ancak çeşitli engeller ile karşılaşmaktadır (10, 12, 17, 19). Engellerin türü ülkeden ülkeye değişmekle birlikte eğitim kurumunun müfredatı, öğrencilerin ağır iş yükleri nedeniyle araştırma eğitimlerine katılamamaları, maddi desteğin sağlanamaması, araştırma eğitimcilerinin araştırma konusunda zayıf bilgiye sahip olması ve öğrencileri yeterince teşvik edememeleri gibi genel ortak sebeplere dayandırılmıştır (10). Klinik bir araştırmaya gönüllü olarak dahil olmak istemeyen öğrencilerin gerekçeleri arasında bilgi yetersizliği, ilaç firmalarının güvenilirliğine ve araştırmaların güvenliğine duyulan şüpheler, kobay gibi hissetme düşüncesi, araştırma sonuçlarının öngörülememesi, advers etkilerden duyulan kaygı, zaman yetersizliği bulunuyordu.

Araştırmaya katılan öğrenci sayısı bu çalışma için yeterli olan en az örnek büyüklüğünü aşmıştır. Ancak tüm öğrencilere ulaşılması planlandığından ulaşma oranının düşük kalması bu çalışmanın sınırlılığıdır. Ayrıca sınıflara göre öğrencilere ulaşma oranının farklılık göstermesi de bir diğer sınırlılık olarak verilebilir. Ancak bu alanda Ülkemize ait ilk veri olması araştırmanın güçlü yönüdür.

Sonuç olarak, bu araştırmaya katılan DEÜ Tıp Fakültesi dönem 1, dönem 3 ve dönem 6 öğrencilerinin klinik araştırmaların tanımı ve etik yönü, gönüllü güvenliği ve klinik araştırmaların tasarımı ve yürütmesi kavramları hakkında orta düzeyde bilgiye sahip olduğu; bilgi puanlarının dönem 3, 6 öğrencilerinde ve ileri derecede İngilizce bilen grupta daha yüksek olduğu; bilgi puanı ile öğrencilerin klinik araştırmalara dair olumlu görüşleri arasında pozitif yönde korelasyon olduğu; tıp fakültesi öğrencilerinin klinik araştırmalar hakkında daha fazla bilgi sahibi olmak istedikleri bulunmuştur. Klinik araştırmalar sağlıkta kalite standardının yükselmesinde önemli rol oynamaktadır. Geleceğin hekimleri olacak öğrencilerin bu alandaki bilgilerini geliştirmek, yanlış anlamaları gidermek ve ileride klinik araştırma yapmalarında öncül olmalarını sağlamak için klinik araştırmalar hakkında daha etkin bir eğitime ihtiyaç vardır.

#### KAYNAKLAR

1. Joshi VD, Kulkarni AA, Oka GA, Bivalkar VV. Public awareness and perception of clinical trials: quantitative study in pune. *Perspect Clin Res.* 2014;4:169-74.
2. U.S. National Library of Medicine. Clinical Trials.gov. [Erişim Tarihi: 08 Ağustos 2019]. Erişim adresi: <https://clinicaltrials.gov/ct2/search/map>
3. U.S. National Library of Medicine. Clinical Trials.gov. [Erişim Tarihi: 08 Ağustos 2019]. Erişim adresi: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=&country=TR&state=&city=&dist=>
4. U.S. National Library of Medicine. Clinical Trials.gov. [Erişim Tarihi: 08 Ağustos 2019]. Erişim adresi: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=&country=US&state=&city=&dist=>
5. Johnson C, Lizama C, Harrison M, Bayly E, Bowyer J, Haddow L. Cancer health professionals need funding, time, research knowledge and skills to be involved in health services research. *J Cancer Educ.* 2014;29(2):389-94.
6. Aksoy HB, Arici MA, Uçku R, Gelal A. Bir üniversite hastanesinde çalışan hemşirelerin klinik araştırmalar

- hakkındaki bilgi düzeylerinin değerlendirilmesi. DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi. 2017;31(1):9-18.
7. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu, 13 Kasım 2015. [Erişim tarihi: 18 Haziran 2019]. Erişim adresi: <https://www.etu.edu.tr/files/dosyalar/2018/06/06/2d4cd49dea35e98863640b76186f89cc.pdf>
  8. Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi, Fortaleza, 2013. [Erişim Tarihi: 12 Haziran 2019]. Erişim Adresi: [http://www.journalagent.com/aot/Helsinki\\_Declaration\\_tur.pdf](http://www.journalagent.com/aot/Helsinki_Declaration_tur.pdf)
  9. Alfaar AS, Hassan WM, Bakry MS, Ezzat S. Clinical research recession: training needs perception among medical students. J Cancer Educ. 2017;32(4):728-33.
  10. Memarpour M, Fard AP, Ghasemi R. Evaluation of attitude to, knowledge of and barriers toward research among medical science students. Asia Pac Fam Med. 2015;14:1:1-7.
  11. Jusoh R, Abidin ZZ. The Teaching-Research Nexus: A study on the students' awareness, experiences and perceptions of research. Procedia – Soc Behav Sci. 2012;38:141-48.
  12. Abushouk AI, Hatata AN, Omran IM, Youniss MM, Elmansy KF, Meawed AG. Attitudes and perceived barriers among medical students towards clinical research: A cross-sectional study in an Egyptian medical school. J Biomed Educ. 2016;2016:1-7.
  13. Goel D, Walia R, Sharma P, Kaur H, Agnihotri P. Impact of educational intervention on knowledge, attitude and awareness of good clinical practice among health care providers. Perspect Clin Res. 2017;8(2):90-4.
  14. Vittalrao AM, Kumari KM, Kumari KS, Gill R, Thomson SR. A questionnaire survey on awareness of clinical trials among medical students. Biomed Pharmacol J. 2018;11(4):2005-9.
  15. Sharma K, Jindal A. Low awareness of clinical research in India amongst final year medical students and physicians: Need for increased emphasis on clinical research in medical curriculum. Arch Med Heal Sci. 2014;2(2):234-7.
  16. Pandya AS, Panchal PJ, Kataria BC, Parmar MR. Evaluation of knowledge regarding good clinical practice among faculties at a tertiary care teaching hospital. Int J Clin Trials. 2015;2(2):34-7.
  17. Gupta R, Malhotra A, Malhotra P. An observational study on awareness about medical research among postgraduate students in a tertiary care teaching hospital in North India. Int J Med Sci Public Health. 2018;7(1):859-63.
  18. Yanagawa H, Takai S, Yoshimaru M, Miyamoto T, Katashima R, Kida K. Nurse awareness of clinical research: a survey in a Japanese University Hospital. BMC Med Res Methodol. 2014;2:14:85.
  19. Alghamdi KM, Moussa NA, Alessa DS, Alothimeen N, Al-Saud AS. Perceptions, attitudes and practices toward research among senior medical students. Saudi Pharm J. 2014;22:113-7.
  20. Baynum B. Guineapig. The Lancet. 2008;372:9633:107.
  21. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları, Resmi Gazete, 28617; 14 Nisan 2013. [Erişim tarihi: 11 Haziran 2019]. Erişim adresi: <http://www.mevzuat.gov.tr/Metin.aspx?MevzuatKod=7.5.17285&MevzuatIliski=0&sourceXmlSearch=ila%C3%A7%20ve%20biyolojik>

# Nicolau Syndrome after intramuscular clindamycin injection

İNTRAMUSKÜLER KLİNDAMİSİN ENJEKSİYONU SONRASI NICOLAU SENDROMU

**Erhan AYGÜN<sup>1</sup>, Yakup YEŞİL<sup>2</sup>, Mehmet Fatih KELEŞOĞLU<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>Kanuni Sultan Süleyman Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>3</sup>İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Romatoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

## ABSTRACT

Nicolau syndrome is a rare complication of intramuscular injections caused by various drugs that presents with severe pain at the injection site. It is characterized by local aseptic necrosis, skin necrosis, and rarely, muscle necrosis on the injection site. Although it may rarely occur after intramuscular injection of anti-inflammatory drugs, corticosteroids, local anesthetics, penicillin and interferon, in our literature search we encountered no cases of Nicolau syndrome after clindamycin injections. Herein, we report a case of Nicolau syndrome that occurred after intramuscular clindamycin injection in the right-middle thigh because of its rarity.

**Keywords:** Nicolau Syndrome, clindamycin, intramuscular injection

## ÖZ

Nikolau sendromu, enjeksiyon bölgesinde şiddetli ağrı ile ortaya çıkan çeşitli ilaçların neden olduğu kas içi enjeksiyonların nadir görülen bir komplikasyonudur. Lokal aseptik nekroz, cilt nekrozu ve nadiren enjeksiyon bölgesinde kas nekrozu ile karakterizedir. Antienflamatuar ilaçların, kortikosteroidlerin, lokal anesteziğin, penisilin ve interferonun intramüsküler enjeksiyonundan sonra nadiren görülebilmemesine rağmen, literatür araştırmamızda klindamisin enjeksiyonlarından sonra hiçbir Nikolau sendromu vakasıyla karşılaşmadık. Bu yazıda, sağ orta uylukta intramüsküler klindamisin enjeksiyonu sonrası meydana gelen bir Nikolau sendromu olgusu sunuldu.

**Anahtar Kelimeler:** Nikolau Sendromu, klindamisin, intramüsküler enjeksiyon

## Erhan AYGÜN

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi,  
Çocuk Sağlığı ve Hast. A.D., Neonatoloji  
B.D., İstanbul, TÜRKİYE

[orcid.org/0000-0002-4495-5824](https://orcid.org/0000-0002-4495-5824)

Nicolau syndrome was first reported in 1920 after the use of intramuscular bismuth salts for the treatment of syphilis [1]. In the pathogenesis, most reasonable hypotheses point towards arterial embolism of the drug itself or to ischemia resulting from periarterial injection. Periarterial injection can provoke ischemia either owing to compression when sizeable volumes are injected or owing to arterial vasospasm. Nicolau syndrome typically presents

with the development of burning and stabbing excruciating pain after injection, along with pallor, followed by bluish-red reticulate erythema and the formation of a necrotic eschar that heals in a few days with an atrophic scar [2]. It has been associated with the injections of antibiotics, piroxicam, diclofenac, corticosteroids, local anesthetics, and sclerotherapy agents [3, 4].

We report a case with typical features of Nicolau syndrome that was notable because of the rarity of the syndrome coupled with the fact that it has not previously been reported after clindamycin injection.

### CASE

A boy aged 7 years was admitted with symptoms of diffuse pain, swelling, red discoloration, and patchy ecchymosis in the right thigh after injection of clindamycin for acute tonsillitis. There was no history of other trauma or use of systemic or topical medications. The patient was hospitalized for further evaluation. On examination, a well-defined, tender, large lesion of 15 × 5 cm with sharp borders was found at the top of the right thigh (Figure 1). Heterogenic echogenicity was seen in the ultrasound examination. Doppler ultrasound of the right lower limb was normal. Other system examinations were normal. Laboratory workup including kidney function, liver function tests, electrolytes, creatine kinase levels, complete blood count variables, and coagulation tests were normal. The patient was treated with systemic antibiotics (for suspected cellulitis), analgesics, and low-molecular-weight heparin. The patient's pain resolved in a few days but there was no significant improvement in the lesion. Nicolau syndrome was suspected and the patient was discharged without any treatment. At the end of the first month, there was partial improvement with hyperpigmentation and scarring (Figure 2). The last follow-up visit took place eight months after the incident and the wound was nearly completely healed (Figure 3).



Figure 1.



Figure 2.



Figure 3.

## DISCUSSION

The prevalence of the complications occurring after intramuscular injections ranges from 0.4 to 19.3%. Complications include pain, hemorrhage, nerve damage, tissue necrosis, joint contractures, development of scar, hematoma, and pseudotumor. If the drug is injected into subcutaneous tissue instead of muscle, its absorption is delayed, which then leads to more tissue reaction. This reaction induces lichenification with local tissue necrosis and inflammation [2, 5].

Nicolau syndrome has been related to the administration of a variety of drugs including non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) such as diclofenac sodium, ketoprofen, and piroxicam; corticosteroids; diphtheria; tetanus and pertussis vaccines; meperidine; the penicillin group; and glatiramer acetate [6-11].

As far as we know, our patient is the first case first Nicolau syndrome associated with clindamycin in the literature. Nicolau Syndrome, a substantially rare clinical situation characterized by pain, skin discoloration, and necrosis, occurs following intramuscular drug injection [12]. This syndrome may be seen within a spectrum of symptoms ranging from simple skin ulcerations to sepsis and extremity amputations [13]. Our patient had symptoms of diffuse pain, swelling, red discoloration, and patchy ecchymosis in the right thigh.

There is no specific treatment for this syndrome. Conservative methods have been suggested such as wound dressing, debridement, bed rest, pain control, antibiotics for superimposed infections, vasoactive agents such as pentoxifylline to impede the vasospasm, anticoagulants such as heparin, and hyperbaric oxygen have been found to be helpful [11, 14].

Even though this syndrome develops very rarely, it is an important cause of morbidity. It is an iatrogenic condition, in particular of injection administration in particular by nurses [14]. However, a seemingly simple procedure for healthcare workers, it needs to be done carefully. Some precautions have been suggested to prevent such cases [15, 16]. Aspiration must be practiced before the injection to ensure that the injection point is correct.

Although safe drug volumes in intramuscular injection administration change according to the patients' age and injection site, it must be 0.5-1 mL for deltoid muscle, 0.5-2 mL for the vastus lateralis, 0.5-3 mL for the ventrogluteal region, and 1.4-4 mL for dorsogluteal region.

Cold compress application after intramuscular injection should be avoided. If more than one injection is needed, different sites must be chosen instead of the same site. If the patient reports excessive unpredicted pain during administration, injections should be stopped. Care should be taken with the choice of needle size, region, and method to decrease complication rates after intramuscular injection administrations.

## REFERENCES

1. Corazza M, Capozzi O, Virgilit A: Five cases of livedo-like dermatitis (Nicolau's syndrome) due to bismuth salts and various other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2001;15(6):585-588.
2. Nischal K, Basavaraj H, Swaroop M, Agrawal D, Sathyanarayana B, Umashankar N: Nicolau syndrome: an iatrogenic cutaneous necrosis. *J Cutan Aesthet Surg.* 2009;2(2):92-95.
3. Sarifakioglu E: Nicolau syndrome after diclofenac injection. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007;21(2):266-267.
4. Ramelet AA, Parmentier L: Delayed Nicolau's livedoid dermatitis after ultrasound-guided sclerotherapy. *Dermatol Surg.* 2010; 36(1):155-158.
5. Kim SK, Kim TH, Lee KC: Nicolau syndrome after intramuscular injection: 3 cases. *Arch Plast Surg.* 2012;39(3):249-252.
6. McGee AM, Davison PM: Skin necrosis following injection of non-steroidal anti-inflammatory drug. *Br J Anaesth.* 2002;88(1):139-140.
7. Kim KK: Nicolau syndrome in patient following diclofenac administration: a case report. *Ann Dermatol.* 2011;23(4):501-503.

8. Lee DP, Bae GY, Lee MW, Choi JH, Moon KC, Koh JK: Nicolau syndrome caused by piroxicam. *Int J Dermatol* 2005;44(12):1069-1070.
9. Guarneri C, Bevelacqua V, Polimeni G: Embolia cutis medicamentosa (Nicolau syndrome). *QJM* 2012, 105(11):1127-1128.
10. Kienast AK, Mentze D, Hoeger PH: Nicolau's syndrome induced by intramuscular vaccinations in children: report of seven patients and review of the literature. *Clin Exp Dermatol*. 2008;33(5):555-558.
11. Ocak S, Ekici B, Cam H, Taştan Y: Nicolau syndrome after intramuscular benzathine penicillin treatment. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25(8):749.
12. Hamilton B, Fowler P, Galloway H, Popovic N: Nicolau syndrome in an athlete following intramuscular diclofenac injection. *Acta Orthop Belg*. 2008;74(6):860-864.
13. De Sousa R, Dang A, Rataboli PV: Nicolau syndrome following intramuscular benzathine penicillin. *J Postgrad Med*. 2008;54(4):332-334.
14. Uzun S, Arslan F: Commentary on Tang FI, Sheu JS, Yu S, Wei IL, Chen CH (2007) nurses relate the contributing factors involved in medication errors. *Journal of Clinical Nursing* 16, 447-457. *J Clin Nurs*. 2008;17(17):2375-2376.
15. Dadaci M, Altuntas Z, Ince B, Bilgen F, Tufekci O, Poyraz N: Nicolau syndrome after intramuscular injection of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID). *Bosn J Basic Med Sci* 2015, 15(1):57-60.
16. Pullen RL: Administering medication by the Z-track method. *Nursing*. 2005;35(7):24.



# Retrosternal guatrda sternotomi ihtiyacı

## STERNOTOMY REQUIREMENT IN RETROSTERNAL GOITER

 Taygun GÜLŞEN,  Mustafa DEMİR,  Yavuz KURT,  Ahmet Ziya BALTA

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sultan Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi

### ÖZ

Retrosternal guatr servikal tiroit dokusunun mediastene uzanmasından veya mediasten içinde izole embriyolojik tiroit dokusu bulunmasından kaynaklanan bir durumdur. Büyük boyutlara ulaştığında çeşitli bası semptomlarına yol açabilir. Kliniğimizde 2005 ve 2019 yılları arasında 267 hastaya multinoduler guatr nedeniyle total tiroidektomi yapılmış olup bunların 6 tanesinde retrosternal guatr mevcuttu. Bu 6 hastanın üçünde Collar insizyon yeterli oldu. Diğer üç hastanın ikisinde Collar insizyona ek olarak parsiyel sternotomi yapıldı. Bir hastada ise collar insizyona ek olarak parsiyel sternotomi, anterior torakotomi ve boyundan j kesi yapıldı. Bu üç hastayı yazımızda sunmayı amaçladık.

**Anahtar Kelimeler:** retrosternal guatr, sternotomi, tiroidektomi

### ABSTRACT

Retrosternal goiter is a condition caused by cervical thyroid tissue reaching out to mediastinum or isolated embryological thyroid tissue in mediastinum. It can cause various compression symptoms when it reaches large dimensions. Between 2005 and 2019, 267 patients underwent total thyroidectomy for multinodular goiter. Six of them had retrosternal goiter. Collar incision was sufficient in three of these 6 patients. In two of the other three patients, partial sternotomy was performed in addition to collar incision. In one patient, in addition to the collar incision, partial sternotomy, anterior thoracotomy, and "J" neck incision were performed. We aimed to present these three patients in our article.

**Keywords:** retrosternal goiter, sternotomy, thyroidectomy

## Taygun GÜLŞEN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sultan Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği  
İstanbul-TÜRKİYE

 orcid.org/0000-0002-4536-7776

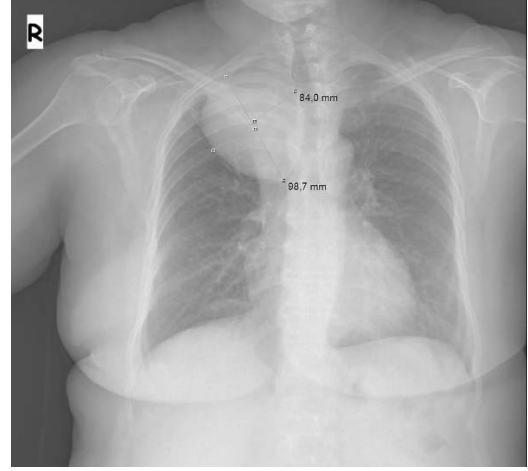
Retrosternal guatr, servikal tiroit dokusunun mediastene uzanmasından veya mediasten içinde izole embriyolojik tiroit dokusu bulunmasından kaynaklanan bir durumdur. Mediasten içinde izole olan embriyolojik tiroit dokusundan kaynaklanan formu oldukça nadirdir, izole tiroit dokusunun boyundaki yapılarla ilişkisi yoktur ve kanlanması mediastendeki damarlar tarafından sağlanır (1). Retrosternal/intratorasik guatr terimi ilk olarak Haller tarafından 1749 yılında tanımlanmıştır (2). Genellikle

anterior mediastende yerleşim gösterir. Büyük boyutlara ulaştığında çeşitli bası semptomlarına yol açabilir (3). Anterior mediasten yerleşimli guatrlarda genellikle servikal yaklaşım yeterli olmaktadır. Posterior mediasten yerleşimli ve servikal yaklaşımın yeterli olmadığı olgularda sternotomi ve/veya torakotomi gerekli olabilmektedir. Bu yazımızda retrosternal guatr olgularında, total tiroidektomi için Collar insizyonunun yeterli olmadığı 3 olgumuzu sunmayı amaçladık.

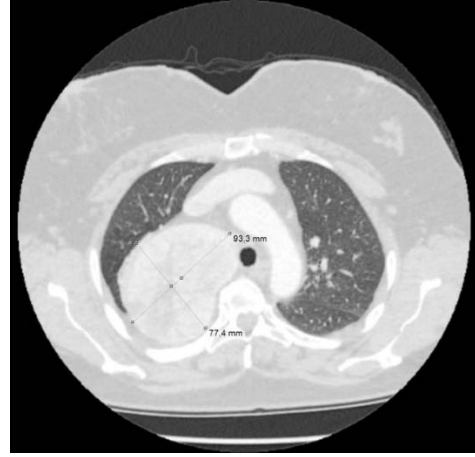
## OLGU SUNUMU

Kliniğimizde 2005 ve 2019 yılları arasında multinoduler guatr nedeniyle 267 hastaya total tiroidektomi yapıldı. Retrosternal guatr olan hastaların üçünde Collar insizyonu yeterli oldu. Geriye kalan üç hastadan ikisinde ek olarak parsiyel sternotomi yapıldı. Bir hastada ise Collar insizyonuna ek olarak parsiyel sternotomi, anterior torakotomi ve boyundan j kesi yapıldı.

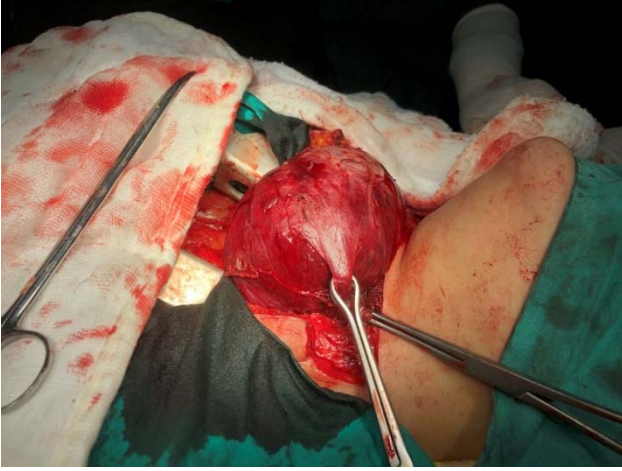
**Olgu-1:** Kırk dokuz yaşında kadın hasta boyunda şişlik ve solunum sıkıntısı şikâyeti ile polikliniğe müracaat etti. Özgeçmişinde hipertiroidi nedeniyle üç yıldır medikal tedavi aldığı ve bunun dışında yandaş bir hastalığının olmadığı öğrenildi. Fizik muayenede, kısa boyunlu olan hastanın tiroid bezinin sternum arkasına doğru uzanım gösterdiği görüldü. Boyun ultrasonografi (USG) incelemesinde tiroit bezinin her iki lobunun boyutlarının artmış olduğu, her iki lobda çok sayıda nodüllerin olduğu, sağda daha belirgin olmak üzere her iki lobun retrosternal uzanım gösterdiği, sağ tiroit inferiorunda bulunan ve 5 cm olarak ölçülen tiroit nodülünün mediastene doğru uzanım gösterdiği tespit edildi. Direkt grafide sağ akciğer apeksinde kitle ile uyumlu lezyon görüldü (Şekil 1). Toraks bilgisayarlı tomografi (BT) incelemesinde her iki tiroit lobunun da boyutlarının arttığı; solda retrosternal, sağda intratorasik yerleşim gösterdiği; sağ tiroit lobunun en geniş yerinde 10x10x7 cm ölçüldüğü, sağ pulmoner hilus düzeyine uzanım gösterdiği ve sağ akciğer üst lob apikal segmentini doldurduğu; trakeada bası bulgularının olduğu ve trakeanın sola deviye olduğu görüldü (Şekil 2). USG eşliğinde tiroit sol lobunda bulunan 1,5 cm boyutundaki nodülden biyopsi alındı. Patoloji raporu, önemi belirgin olmayan atipik foliküler hücreler olarak sonuçlandı. Laboratuvar incelemelerinde ötiroid olduğu belirlenen hasta retrosternal guatr ön tanısı ile ameliyata alındı. Tiroit bezinin tamamının Collar insizyonu ile çıkartılamayacağına kanaat getirilerek parsiyel sternotomi insizyonu ilave edilip total tiroidektomi uygulandı (Şekil 3). Ameliyat sonrası dönemde komplikasyon gözlenmeyen hasta postoperatif beşinci günde taburcu edildi. Çıkartılan tiroit dokusunun patolojik inceleme sonucu multinoduler guatr olarak sonuçlandı.



Şekil 1. Sağ akciğer apeksinden karınaya kadar uzanım gösteren dev retrosternal guatr



Şekil 2. Aksiyel ve koronal planda Toraks BT'de izlenen sağ akciğer üst lobun tamamına yakını dolduran dev retrosternal guatr



**Şekil 3.** Peroperatif retrosternal uzanım gösteren dev tiroit dokusu görünümü

**Olgu-2:** Yetmiş üç yaşında kadın hasta polikliniğe boyunda şişlik ve solunum sıkıntısı şikâyeti ile başvurmuş olup 1 yıl önce subtotal tiroidektomi öyküsü bulunmaktaydı. Tetkiklerle hastanın ötiroid olduğu değerlendirildi. Yapılan tiroit ultrasonografisinde rezidü tiroit bezinde en büyüğü 3 cm olan multipl nodüllerinin olduğu görüldü. Çekilen toraks BT’de mediastende sağ akciğer apeksinde 7 cm boyutunda kitlenin olduğu değerlendirildi. Operasyon esnasında tiroit bezi ve mediastendeki kitlenin Collar insizyonu ile çıkartılamayacağına karar verilerek parsiyel sternotomi yapıp tiroidektomi tamamlandı. Mediastenden çıkartılan kitlenin patolojik inceleme sonucu da tiroit dokusu ile uyumlu olarak geldi. Ameliyat sonrası dönemde komplikasyon gözlenmeyen hasta postoperatif dördüncü günde taburcu edildi. Çıkartılan tiroit dokusunun patolojik inceleme sonucu multinoduler guatr olarak sonuçlandı.

**Olgu-3:** Kırk bir yaşında kadın hasta nefes darlığı ve boyunda şişlik şikâyeti ile polikliniğimize başvurdu. Boyun ultrasonografi incelemesinde tiroit bezinin her iki lobunun boyutlarının artmış olduğu, en büyüğü solda 4 cm olmak üzere her iki lobda çok sayıda nodüllerin bulunduğu, solda daha belirgin olmak üzere her iki lobun retrosternal uzanım gösterdiği tespit edildi. Preoperatif 4 cm boyutundaki nodülden alınan biyopsinin patoloji sonucu benign olarak sonuçlandı. Operasyonda Collar insizyon yapıldıktan sonra tiroid dokusunun çevre dokularla yoğun yapışıklıklar gösterdiği ve mediastene doğru uzanım

gösterdiği görüldü. Bunun üzerine sol taraftan boyundan j kesi yapılarak yapışıklıklar giderilmeye çalışıldı. Mediastene uzanım gösteren tiroid dokusunu çıkarmak için öncelikle parsiyel sternotomi yapıldı. Bu kesi ile tiroid dokusunun eksplorasyonu yeterli olmayınca anterior torakotomi eklenerek total tiroidektomi tamamlandı. Hasta postoperatif yedinci günde komplikasyonsuz olarak taburcu edildi. Çıkartılan tiroit dokusunun patolojik inceleme sonucu multinoduler guatr olarak sonuçlandı.

### TARTIŞMA

Tiroit cerrahisi nedeniyle ameliyat edilmiş hastaların yaklaşık %5,1–15,7’sinde retrosternal guatr görülmektedir (4,5). Retrosternal guatr ile ilgili çeşitli tanımlamalar yapılmıştır. Örneğin, kitlenin %50’sinden fazlasının toraks içinde yer alması (6,7), kitlenin herhangi bir kısmının torasik girişin altına uzanması (4,5), kitlenin sternal çentiğın 3 cm ve daha fazla altına veya dördüncü torasik vertebranın altına uzanması (8,9) şeklinde literatürde tanımlamalar mevcuttur. Retrosternal guatrların görülme sıklığı, bu tanımlardaki farklılıklar nedeniyle çeşitli yayınlarda değişiklik göstermektedir. Lin ve ark. tek taraflı uzanım gösteren retrosternal guatrların iki taraflı uzanım gösterenlere göre daha yaygın olduğunu bildirmiştir (4). Bizim vakalarımızda retrosternal guatrlar tek taraflı uzanım göstermekteydi.

Birçok olguda retrosternal guatr yavaş büyür, bu yüzden yıllarca asemptomatik olarak kalır. Retrosternal guatrların yaklaşık %20–40’ı akciğer röntgeni gibi radyografik değerlendirmede insidental olarak görülmektedir. En sık görülen semptomlar uyku bozukluğu, solunum yolu veya özefagus basısı ile ilgilidir. Dispne, boğulma, rahatça uyuyamama, yutma güçlüğü ve ses kısıklığı ile ilişkili olabilir (5). Bu bası semptomları genellikle ameliyat için endikasyon oluşturur. Bununla birlikte trakeal deviasyon gibi radyolojik bası belirtileri de cerrahi endikasyonlarının arasındadır. Bazı hastalarda semptomlar ile trakeal deviasyonun varlığı veya yokluğu, guatrın büyüklüğü veya BT ile değerlendirilen substernal uzanım derecesi arasında korelasyon olmayabilir (10). Bizim üç vakamızda da solunum sıkıntısı mevcuttu.

Genel fikir birliği olarak, retrosternal guatrlarda en iyi tedavi yönetimi cerrahi ile mümkündür. Retrosternal

guatrlar hemen hemen tüm vakalarda Collar insizyon yoluyla tiroidektomi ile güvenle tedavi edilebilir (11). Tiroidektomi sırasında sternotomiye ihtiyaç duyulma ihtimalinin %0,6 ile %9,5 arasında değiştiği bildirilmiştir (11). Ancak bu oranın endokrin cerrahları tarafından ameliyat gerçekleştirildiğinde %2 civarında olduğu tahmin edilmektedir (12). Sternotominin endikasyonları arasında arka mediasten yerleşimi, guatrın aort arkasına yayılması, tekrarlayan guatr, ektoptik tiroit, superior vena kava tıkanıklığı, lokal invazyon yapmış olan malignite ve acil hava yolu tıkanıklığı vardır (4,5). Aort arkusuna uzanan bazı retrosternal guatrlar transservikal bir yaklaşımla çıkarılabilir ancak guatrın çapı 10 cm'den büyük veya torasik giriş çapından önemli ölçüde genişse bunu yapmak mümkün olamayabilir (10). Bizim iki guatr vakamız retrosternal yerleşimliydi; bunlardan birinde Collar insizyonuna ek olarak parsiyel sternotomi, anterior torakotomi ve boyundan J kesi yapılırken diğerinde ek olarak parsiyel sternotomi yapıldı. Diğer hastamızda ektoptik tiroit dokusu mevcuttu ve Collar insizyonuna ek olarak parsiyel sternotomi yapıldı.

Lin ve ark. retrosternal guatrdaki malignite olasılığının servikal guatrlardan önemli ölçüde farklı olmadığını ve yaklaşık %10 civarında olduğunu göstermişlerdir (4). Bizim vakalarımızda histopatolojik incelemede malignite belirtileri görülmedi. Öte yandan bazı yazarlar, retrosternal guatrlarda servikal guatrlara göre daha fazla malignite riski olduğunu ifade etmişlerdir (13).

Retrosternal guatlarda ameliyat sonrası cerrahi komplikasyon olarak mediastinal cerrahi işlemlerin karakteristik komplikasyonları gibi görünen pnömoni, ateletazi, pnömotoraks, plevral efüzyon ve innominat ven yaralanmaları meydana gelebilir (14). En sık görülen komplikasyon geçici hipokalsemidir ve sıklığının %2 ile %28,9 arasında olduğu bildirilmektedir. Öte yandan, kalıcı hipokalsemi sıklığının da %0 ile %8,1 arasında değiştiği bildirilmiştir (14,15). Bizim vakalarımızda hipokalsemi gözlenmedi. Geçici rekürren laringeal sinir (RLS) paralizisinin %4,7 ile %13,8 arasında, kalıcı RLS paralizisinin ise %0 ile %4,7 arasında olduğu bildirilmektedir (14,16). Raffaelli ve ark. RLS hasarı ve kontrol edilmesi zor mediastinal kanama riskini azaltmak

için tiroit loblarının kör parmak ile diseksiyonundan kaçınılması gerektiğini bildirmiştir (11). Bizim olgularımızda geçici veya kalıcı RLS paralizisi gözlenmemiştir.

Son yıllarda retrosternal guatr olgularında minimal invaziv yöntemler kullanılmaya başlanmıştır. Mediastinoskopinin retrosternal guatrlı 7 olguda başarılı bir şekilde uygulandığı Migliore ve ark. tarafından bildirilmiştir (17). Al-Mufarrej ve ark. ile Podgaetz ve ark. tarafından ise robotik cerrahinin retrosternal guatrlı olgularda kullanılabilirliği gösterilmiştir (18,19).

Sonuç olarak; retrosternal guatr olgularında Collar insizyon yeterli olmaz ise sternotomi ve/veya torakotomi ile tiroidektomi komplikasyonları arttırmadan güvenle uygulanabilir.

#### KAYNAKLAR

1. Katlic MR, Wang C, Grillo HC. Substernal Goiter. *Am Thorac Surg.* 1985; 39(4): 391-9.
2. Ben Nun A, Soudack M, Best LA. Retrosternal Thyroid Goiter: 15 Years Experience. *Isr Med Assoc J.* 2006;8(2): 106-9.
3. Hedeyati N, McHenry CR. The clinical presentation and operative management of nodular and diffuse substernal thyroid disease. *Am Surg.* 2002;68(3):245-51.
4. Lin YS, Wu HY, Lee CW, Hsu CC, Chao TC, Yu MC. Surgical management of substernal goitres at a tertiary referral centre: a retrospective cohort study of 2,104 patients. *Int J Surg.* 2016;27:46-52.
5. Coskun A, Yildirim M, Erkan N. Substernal goiter: when is a sternotomy required? *Int Surg.* 2014; 99:419-25.
6. de Souza FM, Smith PE. Retrosternal goiter. *J Otolaryngol.* 1983;12:393-6.
7. Rios A, Rodriguez JM, Balsalobre MD, Tebar FJ, Parrilla P. The value of various definitions of intrathoracic goiter for predicting intra-operative and postoperative complications. *Surgery.* 2010;147(2):233-8.

8. Cannon CR, Lee R, Didlake R. Management of the substernal goiter: a team approach. *J Miss State Med Assoc.* 2010;51 (7):179–82.
9. Flati G, Giacomo T, Porowska B, Flati D, Gai F, Talarico C, et al. Surgical management of substernal goitres. When is sternotomy inevitable? *Clin Ter.* 2005;156 (5):191–5.
10. Machado NO, Grant CS, Sharma AK, Sabti HA, Kolidyan SV. Large posterior mediastinal retrosternal goiter managed by a transcervical and lateral thoracotomy approach. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;59 (7): 507–11.
11. Raffaelli M, de Crea C, Ronti S, Bellantone R, Lombardi C P. Substernal goiters: incidence, surgical approach, and complications in a tertiary care referral center," *Head&Neck.* 2011;33 (10): 1420–25.
12. White ML, Doherty GM, Gauger PG. Evidence based surgical management of substernal goiter. *World J Surg,* 2008;32 (7): 1285–1300.
13. Testini M, Gurrado A, Avenia N, Bellantone N, Biondi A, Brazzarola P. Does mediastinal extension of the goiter increase morbidity of total thyroidectomy? A multicenter study of 19,662 patients. *Ann Surg Oncol.* 2011;18 (8):p. 2251–9.
14. Rolighed L, Ronning H, Christiansen P. Sternotomy for substernal goiter: retrospective study of 52 operations. *Langenbeck's Arch Surg.* 2015;400 (3):301–6.
15. Benbakh M, Abou-elfadl M, Rouadi S, Abada RL, Roubal M, Mahtar M. Substernal goiter: experience with 50 cases *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2016;133(1):19–22.
16. Mercante G, Gabrielli E, Pedroni C, Formisano D, Bertolini L, Nicoli F, et al. CT cross-sectional imaging classification system for substernal goiter based on risk factors for an extracervical surgical approach. *Head Neck.* 2011;33(6):792–9.
17. Migliore M, Costanzo M, Cannizzaro MA. Cervicomediastinal goiter: Is telescopic exploration of the mediastinum (videomediastinoscopy) useful? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2010; 10(3): 439-440.
18. Al-Mufarrej F, Margolis M, Tempesta B, Strother E, Gharagozloo F. Novel thoracoscopic approach to posterior mediastinal goiters: Report of two cases. *J Car-diothorac Surg* 2008; 3: 55.
19. Podgaetz E, Gharagozloo F, Najam F, Sadeghi N, MargolisM, Tempesta B. A Novel Robot-assisted technique for excision of a posterior mediastinal thyroid goiter. *Innovations (Phila)*2009; 4(4): 225-228.



# Pankreatik kitle gibi görünen benign bir lezyon; duodenal divertikül: Olgu sunumu

A BENIGN LESION THAT APPEARS TO BE A PANCREATIC MASS; DUODENAL DIVERTICULUM, CASE REPORT

 **Mustafa SALIŞ**,  **Arda Şakir YILMAZ**

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Eskişehir-TÜRKİYE

## ÖZ

Bu çalışmamızda, kliniğimize dış merkezden pankreatik kitle ön tanısıyla yönlendirilen, yapılan ileri tetkik ve değerlendirmeler sonucunda duodenal divertikül tanısı konulan bir hastayı sunmayı amaçladık.

59 yaşında erkek hastaya dış merkezde pankreas kitlesi tanısı konulduğu ve cerrahi rezeksiyon önerilerek hastanemize sevk edildiği öğrenildi. Hastanın ana yakınması epigastrik ağrıydı. Fizik muayenesi normaldi. Tam kan sayımı, biyokimyasal parametreler ve tümör belirteçleri normaldi. İlk merkezde yapılan görüntüleme kistik bir pankreatik kitleden bahsedilmekteydi. Hastaya çekilen oral ve intravenöz kontrastlı bilgisayarlı tomografide mide fundusunda 6 cm'lik gastrik divertikül izlendi. Ek olarak, duodenumun ikinci bölümünde çoklu divertiküller görüldü. Ortak safra kanalı ve ana pankreas kanalının dilate olduğu görüldü. Endoskopide, fundusta geniş bir divertikül orifisi görüldü. Buna ek olarak, başka bir papilla Vater tespit edildi. Endoskopik ultrason, divertikül tanısını doğruladı. Ortak safra kanalı ve pankreas kanalının da dilate olduğu bulundu (sırasıyla 12 mm ve 8,9 mm). Hasta bulgular hakkında bilgilendirildi ve ek bir tedavi yapılmadan taburcu edildi.

Sonuç olarak, duodenal divertikül, nadiren pankreas neoplazmlarıyla karıştırıldığı bildirilen bir durumdur. Ayırıcı tanıda akılda tutulması gerekir

**Keywords:** duodenal divertikül, pankreatik kitle, gastrointestinal kanal, divertiküler hastalık

## ABSTRACT

We here in present a patient who was referred to our clinic from another center with a diagnosis of pancreatic mass. Detailed evaluation in our clinic revealed a final diagnosis of duodenal diverticula.

A 59-year-old male patient was diagnosed as pancreatic mass in another center. Surgical resection was recommended and the patient was referred to our hospital. The main complaint of the patient was epigastric pain. The physical examination was normal. Complete blood count, biochemical parameters, and tumor markers were found to be normal. The imaging performed at the initial center showed a cystic pancreatic mass. Oral and intravenous contrast-enhanced computed tomography revealed a 6-cm gastric diverticula in the fundus. In addition, multiple diverticula was seen in the second portion of the duodenum. Common bile duct and the main pancreatic duct were found to be dilated. On endoscopy, a wide orifice of diverticula was seen in the fundus. In addition, another the papilla of Vater was observed. Endoscopic ultrasound confirmed the

## Mustafa SALIŞ

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi,  
Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim  
Dalı, Eskişehir-TÜRKİYE

 [orcid.org/0000-0002-3085-0087](https://orcid.org/0000-0002-3085-0087)

diverticula. Common bile duct and pancreatic duct was also found to be dilated (12 mm and 8.9 mm, respectively). The patient was informed about the findings and was discharged without any additional-treatment. Duodenal diverticulum is a rare condition, which have been rarely reported to be confused with pancreatic neoplasms. It should be kept in mind in the differential diagnosis.

**Keywords:** duodenal diverticula, pancreatic mass, gastrointestinales tractus, diverticular disease

Duodenum divertikülü olgularının %90'ı asemptomatiktir ve semptomatik olduğu zaman en sık epigastrik ağrıya neden olur(1). Bu ağrının kliniği, özofagus, mide, duodenum ve hepatobilier sisteme ait diğer patolojilerin ağrılarında genelde ayırt edilemez (2-4). Duodenum divertikülünün insidansı yaklaşık olarak %2-5'dir (5). Gastrik divertikül nadir görülen üst gastrointestinal patolojisidir. Tüm üst gastrointestinal sistem endoskopilerinde %0,01 oranında görülürler (6).

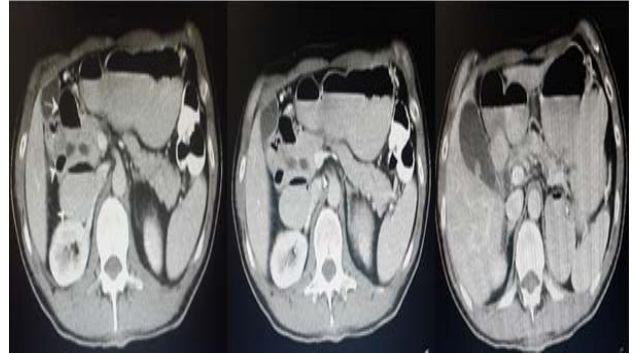
#### OLGU SUNUMU

59 yaşında erkek hasta epigastrik bölgede ağrı nedeniyle dış merkeze başvurmuş. Yapılan tetkikler sonucu pankreas baş kesiminde kistik kitle tanısı ile hastanemize refere edilmiş. Hastanın yapılan muayenesinde aktif muayene bulgusu saptanmadı. Yapılan kan tetkiklerinde tam kan sayımı, biyokimyasal parametreler, ve tümör markerları normal olduğu görüldü. Yapılan manyetik rezonans (MR) görüntülemesinde, pankreas baş kesim komşuluğu düzeyinde yaklaşık 4 cm çapında hava-sıvı seviyesi içeren divertikül ile uyumlu olabilecek dolum fazlalığı izlendi. Bu düzeye kadar pankreatik kanal ve koledok geniş görüntülendi, bu düzeyden sonra pankreatik kanal ve koledok seçilemedi. Duodenum seviyesinde büyüğü yaklaşık 4,5 cm çapında olmak üzere birkaç adet divertikül ile uyumlu olarak değerlendirilen hava-sıvı seviyesi içeren görünüm dikkati çekti (Şekil.1).

Çekilen oral ve IV kontrastlı BT de mide fundus kesiminde sürrenal loja uzanan 6 cm çapında içerisi kontrast madde ile dolu divertiküler görünüm izlendi. Ayrıca duodenum 2.kıta düzeyinde multiple divertiküler görünüm izlendi. Wirsung kanalı ve koledok söz konusu divertiküller arasından ampulla Vateri'ye açılmakta olup divertiküler görünümün bası etkisine ikincil Wirsung kanalı ve koledok dilate olarak izlendi (Şekil.2).



Şekil.1. Duodenum-duodenum-mide divertikülü(MR)



Şekil.2 Duodenum-safra yolları-mide divertikülü (BT)

Yapılan üst gastrointestinal sistem endoskopisinde mide fundus kesiminde büyük divertikül orifisi görüldü. Endoskopik olarak papilin yaklaşık 1 cm sağında daha büyük bir divertikül ağzı görüldü. Yapılan endoskopik ultrasonografide (EUS) papilla endoskopik olarak normal görünümde olup, periampuller küçük bir divertikül mevcuttu. Papilla proksimalinde medial duvardan distale doğru inen geniş bir divertikül ağzı daha görüldü. Duodenuma ve divertikül içerisine kontrast madde verilerek yapılan EUS incelemede koledok 12mm olup,



geniş izlendi. Distalde periampuller divertikül içerisinde sonlanmaktaydı. Lümeninde patoloji saptanmadı. Pankreas parankimi homojen olup, parankimde yer kaplayan lezyon izlenmedi. Pankreas kanalı genişti ve baş kesiminde 8,9 mm ölçüldü. Pankreas baş kesiminde semilunar izlenimi veren bir parça ile kanalın devam ettiği, bu parçanın kontrast ile doldurulan büyük divertikülün etrafını sardığı izlenimi alındı (Şekil.3).

Tüm bu tetkiklerin sonucunda hastanın asemptomatik olması sebebiyle ek bir tedavi yapılmadan taburcu edildi.



**Şekil.3.** Mide Fundus-duodenum divertikülü endoskopik görünüm

### TARTIŞMA

Duodenal divertiküller genellikle hayat boyu semptom vermezler ve tesadüfen tanı alırlar (7). Bununla beraber hastalarda farklı semptomlar da izlenebilir. Karın ağrısı ve bulantı gibi nonspesifik şikâyetler izlenebilir. Divertiküle bağlı perforasyonlar, endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi (ERCP)'ye bağlı iatrojenik olarak ya da divertikülite bağlı gelişebilir (8,9). Yine jukstapapiller divertikülü olanlarda akut pankreatit görülme sıklığının arttığını gösteren çalışmalar da vardır(10). Duodenal divertiküllerin pankreas başına olan komşulukları, görüntüleme yöntemlerinde pankreasın kistik malign neoplazmları ile karışmalarına neden olmaktadır. Hariri BT incelemesine karşın preoperatif tanısı konulamayan ve pankreasın kistik neoplazmı ön tanısıyla pankreatikoduodenektomi yapılan, operasyon sonrası duodenal divertikül tanısı alan bir olgu sunmuştur (11). Mallappa' da, pankreas başında yerleşik kistik neoplazm ön tanısıyla opere edilen ve tanısı duodenal divertikül

gelen bir olgu sunmuştur(12). Sonuç olarak görüntüleme yöntemlerinde pankreas başı kistik malign neoplazmları düşünülen hastalarda mutlaka duodenal divertiküller de akılda tutulmalı ve hastalar bu yönden de tetkik edilmeli ve gereksiz cerrahi girişimler yapılmamalıdır.

Yazarların bu çalışmada herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

### KAYNAKLAR

1. Huang R, Romano A, Stone M, Nathanson N. Diagnosis and treatment of a perforated duodenal diverticulum. *Emerg Radiol* 2007;13:285-7.
2. Scott L Friedman, Keneth R.Mc Guard, Jones H. Grandel: Current Diagnosis and Treatment in Gastroenterology 2003 page:403.
3. Deodato G, Consoli A, Saggio A, Impellizzeri T, Bondi M, Cultrera P: Gastric diverticula. *Chir aİtal*1976.
4. Marra B: Stomach diverticulum. A case report. *Minerva Chir.* 1993 Apr 15;48(7):355-7.
5. Mahajan KS, et al. Doudenal diverticulum: review of literature. *Indian J Surg.*2004;66:140 5.
6. Rodeberg DA, Zaheer S, Moir CR, Ishitani MB. Gastric diverticulum:a series of four pediatric patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 34: 564-567 [PMID: 12050587 DOI: 10.1097/01.MPG.0000014963.68729.15].
7. Afridi SA, Fichenbaum CJ, Taubin H. Review of duodenal diverticula. *Am J Gastroenterology* 1991;86:935-8.
8. Sakurai Y, Miura H, Matsubara T, et al. Perforated duodenal diverticulum successfully diagnosed preoperatively with abdominal CT scan associated with upper gastrointestinal series. *J Gastroenterol* 2004;39:379-83.
9. Cavanagh JE Jr. Iatrogenic perforation of perivaterion duodenal diverticulum: Report of a case. *Can J Surg* 1996;39:336-8.

10. Uoma G, Manes G, Ragozzino A, et al. Periapillary extraluminal duodenal diverticula and acute pancreatitis: An underestimated etiological association. *Am J Gastroenterol* 1996;91:1186-8.
11. Hariri A, Siegelman SS, Hruban RH. Duodenal diverticulum mimicking a cystic pancreatic neoplasm. *Br J Radiol* 2005;78:562-4.
12. Mallappa S, Jiao LR. Jukstapapillary duodenal diverticulum masquera dingas as a cystic pancreatic neoplasm. *JRSM Short Rep* 2011;2:89.

## Kök Hücreler

STEM CELLS

 Hale ÖREN

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, İzmir

### ÖZ

Kök hücreler kendini yenileyebilen ve spesifik hücre tiplerine dönüşebilen farklılaşmamış hücrelerdir. Kök hücreler vücutta buldukları yere göre başlıca embriyonik kök hücreler ve erişkin kök hücreler olarak iki ana sınıfa ayrılır. Farklılaşma ve gelişme potansiyellerine göre ise kök hücreler totipotent, pluripotent, multipotent, oligopotent veya unipotent olabilirler. Çeşitli hastalıklarda tedavi amacıyla kullanılabilme ve rejeneratif tıptaki potansiyelleri nedeniyle embriyonik kök hücreler, indüklenmiş pluripotent kök hücreler, mezenkimal kök hücreler, hematopoietik kök hücreler ve kanser kök hücreleri ile farklı bilim alanlarında yapılmış çalışmalar vardır. Bu yazıda kök hücre tanımı, genel özellikleri ve klinikteki kullanımları üzerinde durulacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** kök hücre, embriyonik kök hücre, indüklenmiş pluripotent kök hücre, mezenkimal kök hücre, hematopoietik kök hücre, kanser kök hücre

### ABSTRACT

A stem cell is an undifferentiated cell that can self-renew itself and can commit to a specific cell type. Depending on their residency, stem cells are classified into two main categories as embryonic stem cells and adult stem cells. According to their differentiation and developmental potential, stem cells may be classified as totipotent, pluripotent, multipotent, and unipotent. The therapeutic potential in disease states and in regenerative medicine of embryonic stem cells, induced pluripotent stem cells, mesenchymal stem cells, hematopoietic stem cells, and cancer stem cells have been studied in different scientific areas. In this review, the definition, common characteristics, and clinical use of different stem cells will be discussed.

**Keywords:** stem cell, embryonic stem cell, induced pluripotent stem cell, mesenchymal stem cell, hematopoietic stem cell, cancer stem cell

### Hale ÖREN

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, 35340 İZMİR,  
TÜRKİYE

 [orcid.org/0000-0001-5760-8007](https://orcid.org/0000-0001-5760-8007)

### KÖK HÜCRE TANIMI VE GENEL ÖZELLİKLERİ

Kök hücre terimi organizmanın tüm hücrelerinin köken aldığı, değişik hücre tiplerine farklılaşabilen, kendini yenileyebilme ve klon oluşturma özelliklerine sahip farklı yapı ve gelişim sürecindeki hücreleri kapsar (1-3). Kök hücreler vücutta buldukları yere göre başlıca embriyonik kök hücreler (EKH) ve erişkin kök hücreler olarak iki ana sınıfa ayrılır. Farklılaşma ve gelişme potansiyellerine göre ise kök hücreler totipotent,

pluripotent, multipotent, oligopotent veya unipotent olabilirler (3).

Sperm ve ovumun birleşmesi ile ortaya çıkan zigot tek başına tüm organizmayı ortaya çıkarabilecek genetik yapıya sahiptir. İşte bu tüm hücrelere dönüşme potansiyeline sahip ilk embriyonik hücreye "totipotent" hücre adı verilir. Yaklaşık beş-altı gün sonrasında oluşan 64-200 kadar hücreden oluşan hücre kitlesine blastosist denir ki içindeki hücreler vücuttaki tüm hücrelere

farklılaşabilse de tek başlarına bir organizmayı oluşturamazlar, bu nedenle “pluripotent” embriyonik kök hücreler olarak adlandırılırlar. Pluripotent kök hücreler blastosist aşamasındaki iç hücrelerden elde edilebilir ve endoderm, mezoderm ve ektoderm tabakalarını oluşturabilir. Biraz daha özelleşmiş kök hücreler erişkin kök hücrelerini oluştururlar, kaynaklandıkları dokuya ait hücreye farklılaşma yeteneği gösterirler. Mezenkimal kök hücre (MKH), hematopoietik kök hücre (HKH), nöronal kök hücre ve intestinal kök hücre “multipotent” erişkin kök hücrelerine örnek olarak gösterilebilirler (4,5). Her üç germ tabakasının türevlerine farklılaşmadıkları için pluripotent değildirlir. Birkaç hücre tipine farklılaşabilen kök hücreler “oligopotent”, tek bir hücre tipine farklılaşabilen kök hücreler ise “unipotent” olarak adlandırılırlar (örnek: kas lifi çevresindeki satellit hücreler, epidermisi yenileyen kök hücreler). Unipotent olanları kök hücre olarak isimlendirmek yerine onları öncü (progenitör, prokürsör) hücre olarak değerlendirenler de vardır (2-5).

Kök hücreler embriyonik dönemde doku ve organların gelişmesini sağlarken daha ileri evrelerde doku ve organların korunması, yenilenme ve onarımında önemli rol oynarlar. Birçok doku için bu süreç hızlı ve kesintisizdir. Örneğin kan hücreleri sürekli kemik iliğinde bulunan hematopoietik kök hücrelerden farklılaşıp olgunlaşırken, bağırsak epitel hücreleri 3-4 günde bir kriptalarda yer alan bağırsak kök hücrelerinden yenilenir. Hücrede kendini yenileme hücrenin eskiyen kısmını onarma değil, kök hücre havuzunun yenilenmesi demektir. Kök hücreler gereken durumlarda geometrik olarak çoğalan geçici hücreleri oluştururlar. Kök hücrenin ilk asimetric bölünmesi sonucunda hücrelerden birisi tekrar kök hücre havuzuna dönerek kök hücre havuzunun sayıca azalmasını engeller. Kök hücreler asimetric olarak bölünürken sadece sitoplazma ve hücre zarı asimetrici değil, bölünen DNA yapısında da asimetrici gelişir. Çeşitli deneylerde kök hücrelerin kromozomlarının sentromer bölgelerinde yer alan bazı moleküler etiketlerin (immortal DNA kalıbı) bölünme sonucunda sadece yavru hücrelerden birisine aktarıldığı ve bu hücrenin kök hücre havuzunda kalacak olan kök hücre olduğu gözlemlenmiştir (3-6). Kök hücreler dokularda az sayıda bulunurlar, yaşam boyu sınırsız bölünürler. Genellikle bölünme hızları yavaştır ancak doku

kayı gibi durumlarda bölünme hızlarını en az iki katına çıkartırlar. Kök hücreler dokulardaki en uzun ömürlü ve kalıcı hücrelerdir ancak organizma yaşlanınca sayıları azalır, belli sayıdaki mitoz sonunda yaşlanıp ölürler. Kök hücrelerin klon oluşturma yetenekleri sayesinde tek bir kök hücreden çok sayıda yeni kök hücre ürer (3).

Erişkin kök hücrelerin ontogenezi günümüzde ilgi çeken araştırma konuları arasındadır. Örneğin, fetüste büyük yer tutan ve etkin olan bir erişkin kök hücre grubu, yetişkin organizmada oluşturduğu organ içinde küçük anatomik bir bölgede istirahat halinde bulunabilir. Bazı dokuların sadece bir tek tür kök hücresi olabileceği hipotezi ortaya konmuştur. Bu konuda dikkati çeken organlardan birisi bağırsak mukozasıdır. Elde edilen veriler LGR5+ kök hücrelerinin çevredeki tüm hücrelerin kökeni olabileceğini göstermektedir (3,5).

Kök hücrelerin karakterlerinin belirlenmesinde hücredeki kromatin modifikasyonlar ve epigenetik değişimler çok önemlidir. Kök hücreler hücre içi düzenleyici mekanizmalar ve mikroçevreden (niş) aldıkları sinyallerle dinlenme evresinde kalabilir, kendini yenileyebilir ve farklılaşma gösterebilir. Kök hücrelerin bu işlevlerinin sinyal ileti yolları, transkripsiyon faktörleri, hücre döngüsü düzenleyicileri ve miRNA'lar üzerinden kontrol edildiği gösterilmiştir. Kök hücrelerin farklılaşmasında ve kendini yenilemesinde LIF-STAT, MAP-ERK, PI3K ve Wnt gibi sinyal ileti yolları rol oynar. Kök hücrelerin farklılaşma sürecindeki hücre içi mekanizmalar arasında miRNA'lar ve Oct4, Sox2, Nanog gibi transkripsiyon faktörleri sayılabilir (7). Halen kök hücrelerin bölünme ile dinlenme arasındaki karar mekanizmaları, hangi koşullarda birden fazla hücre tipine farklılaşabildikleri, farklılaşma yönünü etkileyen unsurlar ve bunların moleküler mekanizmaları net olarak açıklanamamaktadır.

Kök hücrelerde farklılaşma her zaman ileri değil, geriye doğru da olabilir, kök hücrenin plastisitesi söz konusudur. Bir kök hücre köken aldığı dokunun dışında farklı bir dokuya farklılaşabilmektedir. Örneğin, ektoderm kökenli olan bir kök hücrenin in vivo ve/veya in vitro ortamda endoderm veya mezoderm kökenli hücrelere farklılaşmasının gösterilmesi bu hücrelerdeki plastisitesiyi

gösterir. Plastisitenin varlığından söz etmek için değişen hücrenin orijinal kökeni çeşitli hücre belirteçleri ile gösterilmiş olmalı, bulunduğu dokunun morfolojik özelliklerini taşıdığı anlaşılmalı ve bulunduğu doku ya da organın fonksiyonlarına sahip olmalıdır. Bir hücredeki DNA ifadesinin yeniden programlanabilmesi ve hücre içi ve dışındaki sinyallerin doğru kullanılabilmesiyle bir kök hücre başka bir kök hücreye farklılaştırılabilir, bu da tedavi için klinikte kullanılabilir (3).

### KLİNİKTE İNSAN EMBRİYONİK KÖK HÜCRELERİ

EKH üç farklı kaynaktan elde edilebilir (4,8,9):

1. İn vitro fertilizasyon ünitelerinde kullanılmayan embriyolardan elde edilen EKH: Bu hücreler gerçek EKH veya fertil EKH olarak isimlendirilir. HLA tam uyumlu hücre serileri nadiren elde edilir, doku reddine neden olabilir. Tümör gelişme riski yüksektir.

2. Somatik nükleer transfer metoduyla elde edilen EKH: Yumurta hücre çekirdeği ince iğne ile çıkarılıp, onun yerine vücut somatik hücre çekirdeği transfer edilir; yeniden programlanan yumurta hücresi aktive edilip çoğalmaya bırakılır. Bu metotla elde edilen hücre nükleer transfer EKH olarak isimlendirilir.

3. Döllenenmemiş yumurta hücrelerinden parthenogenez ile elde edilen EKH: Bu hücrelere parthenogenetik EKH (pgEKH) denir. Elde edilen embriyoya parthenot denir (14). Döllenenmemiş memeli oositi, mekanik ve kimyasal etkenlerle uyarılarak in vitro koşullarda parthenogenetik aktivasyonla embriyonik olmayan blastosist oluşturulabilir. Oluşan blastosist iç hücre kitlesinden pluripotent pgEKH elde edilebilir. Virüs ve plasmidler kullanılmaz. Bu hücrelerde in vitro kendini yenileme özelliği ve klonojenik kapasite vardır; normal embriyonik ve ekstra embriyonik gelişim görülmez. HLA tam uyumlu hücre serileri kolayca elde edilir, doku reddi görülme oranı düşüktür. pgEKH ile tümör gelişme riski azdır.

Kök hücrelerin tedavide kullanımı söz konusu olduğunda güvenlik ön plana geçer. Embriyonik hücrelerin tedavide kullanımı ile tümör oluşumu veya mikrobiyal bulaş görülebilir (10,11). Üretilen ürünün kalitesi belli bir düzeyin üzerinde olmalıdır. Ülkemizde 2005 yılında

yayınlanan bir genelgeyle insan EKH'si ile ilgili araştırmalar durdurulmuştur. EKH dışındaki indüklenmiş hücrelerin klinik kullanımları "İnsan Doku ve Hücreleri ile Bunlarla İlgili Merkezlerin Kalite ve Güvenliği Hakkında Yönetmelik" ile kalite güvenliği açısından denetim altına alınmıştır. İdeal olarak, "İyi Üretim Uygulamaları" (Good Manufacturing Practices, GMP) kalitesindeki bir kültür ortamı kimyasal tanımlanmış kültür ortamı olmalı ve hayvan ürünü içermemelidir. Bu standartlara uygun insan deri fibroblastları üretilmesi, retinadaki pigment epitelinin oluşturulması, omurilik yaralanmalarında indüklenmiş kök hücrelerin kullanılması yapılan klinik çalışmalar arasında sayılabilir, ancak bazı çalışmalar çeşitli nedenlerle sonlandırılmıştır (3,4,12,13).

### İNDÜKLENMİŞ PLURİPOTENT KÖK HÜCRELERİN (İPKH) KULLANIMI

İPKH'ler spesifik faktörler yardımıyla uyarılmış somatik hücrelerin pluripotent evreye yeniden programlanması sonucu oluşmaktadır (12,13). İlk olarak retroviral gen aktarım metodu ile Oct<sup>3/4</sup>, Sox-2, Klf-4, c-Myc genleri kullanılarak fare cilt fibroblast hücreleri pluripotent kök hücreye dönüştürülmesi ile İPK hücresi elde edilmiştir (14). Bir yıl sonra aynı ekip insan cilt fibroblast hücrelerinden pluripotent İPKH'lerini geliştirmiştir (15). Vücut somatik hücreleri, üç temel metot kullanılarak pluripotent kök hücreye dönüştürülmüştür:

1. İlk kez Gurdon ve ark. kurbağa bağırsak epitel hücre çekirdeğini yumurta hücresine naklederek somatik nükleer transfer metodunu geliştirmiş ve kurbağa yavrusu elde etmiştir (16). Benzer bir metotla Wilmut ve ark. (17) memeli epitel hücresini klonlamış ve Dolly'nin doğumunu 1996 yılında rapor etmişlerdir.

2. Somatik hücre füzyonu metodu yeniden programlanmada kullanılan ikinci uygulama olup hücrenin farklılaşma kabiliyeti kazanmasını sağlamıştır (18).

3. Üçüncü yeniden programlama metodu ise bazı transkripsiyon faktörlerini kullanarak vücut somatik hücrelerinin pluripotent kök hücre haline dönüştürülmesidir (12,14,19).

İPKH'ler de morfolojileri, pluripotensi belirteçlerinin ekspresyonu ve kendini sınırsız yenileyebilme kapasitesi açısından EKH'lere benzemektedirler. İPKH'ler benzer pluripotent karaktere sahip olmalarına karşın terapötik kullanım açısından daha iyi bir kaynaktır. EKH'lerin izolasyonu, gelişimini tamamladığında yeni bir canlıya dönüşebilecek blastosistin yok edilmesine neden olduğundan, çeşitli etik ve yasal tartışmalara yol açmaktadır. İPKH'ler çok farklı orijindeki somatik hücrelerden elde edilebildiğinden kullanımına ilişkin etik ve yasal sınırlamalar bulunmamaktadır. EKH'lerin ayrıca doku uyumsuzluğu ve teratom oluşma riski gibi dezavantajları da vardır. Otolog farklılaşmış hücreler için sınırsız kaynak yaratan İPKH'ler doku rejeksiyonu durumunda klinik avantaj sağlarlar. Yeniden programlama işlemi kaynaklı artık DNA veya DNA integrasyonuna bağlı tümörojenite riski ve teratom oluşma riski İPKH'lerle de söz konusudur (12,19,20).

İPK hücre elde etmek için yapılan yeniden programlama işleminde farklı gen aktarım yöntemleri uygulanabilmektedir. Oct4, Sox2, Klf4, Nanog ve c-Myc gibi transkriptasyon faktörleri İPKH'nun yeniden programlama fonksiyonel sürecinde önemli rol oynarlar (18,21). Yeniden programlamada kullanılan hücreye aktarım viral (retrovirüs, lentivirüs, adenovirüs, sendai virüs) veya viral olmayan (çeşitli vektörler, miRNA, mRNA, protein ve küçük moleküller) yöntemlerle gerçekleştirilir. İPKH'lerin programlanma kalitesi ve pluripotensi düzeyleri teratom ve embriyonumsu cisim oluşumu ile ölçülebilir. Pluripotensi immünohistokimyasal testler, RT-PCR, akım sitometri ve mikrodizin analizi, Oct4, Nanog, Sox2, Klf4, SSEA3/4 gibi belirteçlerin taranması ve alkalen fosfataz boyama ile değerlendirilebilir (12,21,22).

İlk İPKH hücresinin elde edilmesinden kısa süre sonra orak hücreli anemi, Fanconi anemisi, juvenil miyelomonositik lösemi, konjenital megakaryositik trombositopeni, kronik granülatöz hastalık gibi hematolojik hastalıklar, spinal kord yaralanması, amiyotrofik lateral sklerozis ve Parkinson gibi nörolojik hastalıklar, miyokard enfarktüsü gibi kardiyolojik hastalıklar ve genetik defektin saptandığı diğer bazı hastalıkların düzeltilmesi için iyi modeller oluşturulmuş; tip 1 diyabet, ADA eksikliği, talasemi majör, Gaucher

hastalığı, kas distrofi, astım ve işitme kayıpları diğer araştırılan hastalıklar arasında yer almıştır (4,12,22-31). Son yıllarda eritroid, megakaryosit ve miyeloid hücreler gibi kan ürünleri de elde edilmeye çalışılmaktadır (32). İPKH teknolojisinde hızlı ve umut veren gelişmeler olmasına rağmen, bu hücrelerin klinik uygulamasında bazı temel sorunlar devam etmektedir. Yeniden programlama sürecinin geliştirilmesi, epigenetik ve kromozomal aberasyonlara yol açmayacak farklılaştırma hücre kültürü çalışmalarının kullanılabilmesi, tüm İPKH'lerin istenilen hücre tipine farklılaştığının gösterilmesi ve daha kısa sürede daha ekonomik hücre serileri elde edilmesi beklenen gelişmeler arasında sayılabilir.

#### KLİNİKTE MEZENKİMAL KÖK HÜCRE KULLANIMI

MKH'ler erişkin tip kök hücrelerdir. Stromal kökenlidirler ve "destek hücresi" özelliği taşımaları nedeniyle tıbbın birçok alanında kullanım potansiyelleri vardır. Yağ, kemik, kırıkta, kas, tendon, ligament, sinir gibi hücrelere farklılaşabilirler (33-39). MKH'ler homojen bir topluluk olmayıp içerisinde değişik kök hücreleri de bulundurlar. Multipotent erişkin progenitör hücreler, multilineage uyarılabilir kök hücreler ve çok küçük embriyonik hücre benzeri kök hücreler bunlar arasında sayılabilir; bu kök hücrelerin klasik MKH ve hematopoietik kök hücrelerin öncülü oldukları düşünülmektedir. MKH'ler kemik iliği dışında kemik, kas dokusu, karaciğer, diş pulpası ve maksillofasial dokular, lipoaspirasyon materyalleri, kordon kanı, kordon stroması, plasenta ve zarları, endometriyum, amniyon sıvısı, sinoviyal sıvı, hatta mobilize periferik kandan izole edilebilirler. Farklı dokulardan elde edilebilen MKH'ler proliferasyon, differansiyasyon ve immunomodülatuar etkileri açısından incelendiğinde aralarında bazı farklılıklar saptanmıştır. Örneğin özellikle fetal membranlardan elde edilen MKH'lerin proliferasyon kapasitelerinin daha iyi olduğu ancak differansiyasyon kapasitelerinin zayıf olduğu bulunmuştur. Ancak bu hücrelerin in vitro immunsupresif etkilerinin kemik iliği ve kordon kanı hücrelerinden daha iyi olduğu gösterilmiştir (40). Yetişkin organizmada MKH sayısı yaşla ters orantılı değişiklik göstermektedir.

Mezenkimal kök hücreler rejeneratif tıp için uygun hücrelerdir. İn vitro koşullarda uygun uyarımlarla

osteojenik, adipojenik, kondrojenik, miyojenik farklılaşma kapasitelerinin olduğu ve hematopoietik stroma oluşturabildikleri gösterilmiştir (41-43). Klinik deneyim en fazla hematopoetik kök hücre nakli alanındadır, MKH tedavisi akut greft versus host hastalığında ikinci sıra tedaviler arasına girmiştir (43-45). MKH'lerle ilgili kemik, kıkırdak, tendon ve kas tamirinde ortopedik, beta adacık hücrelerin rejenesyonunda endokrinolojik, kardiyovasküler hasarların giderilmesinde kardiyolojik amaçlı araştırmalar vardır. Kemik yenilenmesi ya da tamirinde MKH'nin kullanımı çok önemlidir; ancak olumlu etkilerini, güvenilirliğini, en uygun kaynak ve tedavi bölgesine uygulanma yöntemini belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Kardiyak tamirde MKH'nin istenilen bölgeye yerleşimi çok düşük ve tamir için yetersiz kaldığı, etkilerini daha çok parakrin olarak gerçekleştirdiği rapor edilmiştir (41,42). Yara iyileşmesi, oral patolojiler, diş implantları, periferik arter hastalığına bağlı iskemiler, iskemik inmeler, multipl skleroz başta olmak üzere bazı nöral hastalıklar, spinal yaralanmalar, retinal hastalıklar ve otizm tedavisinde de denenmiştir (41,46). Bazı uygulamalarda istenilen sonuca ulaşamamıştır, örneğin nöral hastalıklarda uygun uyaranlarla MKH'lerden nöronal morfolojide ve nöronal antijenleri taşıyan hücreler farklılaştırılsa da bu hücrelerin gerçek nöron özelliklerinde ve fonksiyonunda olduğu kanıtlanamamıştır (47,48). Bazı retinal hastalıklarda in vivo uygulamalar yapılmış olup, özellikle diyabetik retinopatide faydalı olabileceği bildirilmiştir (49,50). Çalışmalardaki çelişkili sonuçlar nedeniyle MKH'nin standart diyabet tedavisinde uygulanabilmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Kronik karaciğer hastalıklarında MKH uygulamaları olmasına rağmen henüz insanlara uygulanması ile ilgili sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Akut respiratuvar distres sendromu ve kronik solunum yolu hastalıklarında MKH kullanımı olumlu sonuç verebilmektedir (51,52).

Klinik uygulamalarda MKH'ler sıklıkla intravenöz infüzyonla hastaya verildikten sonra mikroçevre koşullarına bağlı olarak nasıl bir karakter kazanacağı, proveya anti-enflamatuvar yanıt ortaya çıkaracağı iyi bilinmemektedir (46). Ayrıca, MKH olarak verilmesinde immün baskılayıcı özellik göstermesi beklenirken hastaya verildikten sonra farklılaşma gösterdiği takdirde bu

özelliğın aksi bir cevaba dönüşebileceği de tartışılmaktadır (27). MKH ile bir dokunun tamirinde sadece tamiri gerçekleştirilecek hücrelerin yerine geçmesi genellikle yeterli olmamakta, aktarılan bölgede çoğalabilmesi için özel büyüme faktörleri ve sitokinlerle etkileşebileceği bir yapıya da ihtiyaç duyulmaktadır (30). MKH'ler ile yeterince klinik deneyim kazanılmadan, hücre hazırlama metotları optimize edilmeden kullanımının potansiyel sakıncaları üzerinde durulmakta ve bu nedenle klinikte gerçekleştirilen çalışma sayısı beklenenin altında kalmaktadır.

### KLİNİKTE HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE KULLANIMI

HKH'ler kemik iliği, kordon kanı ve mobilize edilmiş periferik kanda bulunurlar (3). Hücre seri belirteçleri yoktur (Lin-), ancak CD34+ hücrelerdir; kemik iliği hücrelerinin %0.5-5 kadarını oluştururlar. Erken progenitorlarda CD34+ bulunurken, olgun hücrelerde saptanmaz. Hematopoietik potansiyeli olan kök hücrelerin saflaştırılmasında kullanılan diğer önemli belirteçler arasında CD133, vasküler endotelial büyüme faktör (VEGF) reseptör 2, CD90 (Thy-1), CD117 (c-kit), CD164, CXC-kemokin reseptör 4 (CXCR-4), p-glikoprotein, Sca-1, AA4, CD45 sayılabilir. Kültür yöntemleri sayesinde kök hücreleri ve progenitor hücreleri en farklılaşmamıştan en olgun olana dek tanıma imkanı ortaya çıkmıştır. Hücre farklılaştıkça proliferasyon kapasitesi azalmakta, diferansiasyonu artmaktadır. HKH'den progenitor hücrelere, onlardan da kemik iliği aspirasyon yaymalarında morfolojik olarak tanımlanabilen prekürsör hücrelere farklılaşma olur. Prekürsör hücreler olgunlaşmalarını tamamlayarak periferik kan hücrelerini oluştururlar. HKH'ler nötrofil, monosit/makrofaj, bazofil/mast hücresi, eozinofil, eritrosit, trombosit, dendritik hücre, B ve T lenfositler, NK hücreleri gibi farklı olgun hücre tiplerini oluşturabilirler.

HKH'ler kendi kendini yenileyebilen, uzun süre hücre oluşturabilme kapasitesi olan, daha olgun hücrelere farklılaşabilme özelliklerine sahip multipotent erişkin kök hücreleridir. HKH'lerin gelişimi, kendi kendini yenilemeleri, farklılaşmaları, istirahatte kalmaları, periferik kana mobilize olmaları veya kök hücre nakli sonrasında

tekrar bulunduğu mikroçevre içerisine dönmeleri, çeşitli sitokin kombinasyonları, transkripsiyon ve büyüme faktörleri aracılığıyla sağlanmaktadır (53-56). Kemik iliğinde, MKH'lerden kaynaklanan osteoblast, fibroblast, adipozit gibi kemik iliği stroma hücreleri nişi oluştururlar; salgıladıkları sitokinler ve hücre adezyonuyla başlatılan hücreler arası sinyallerle HKH'lerin kendi kendilerini yenileme ve farklılaşmasını düzenlerler (54,56). Hematopoietik organlardan elde edilen kök hücrelerin, hematopoietik hücrelerden farklı olarak kemik, kırıldak, nöral hücreler, pnömositler, kas, deri, endotel, epitel hücreleri, hepatositler gibi hücreleri oluşturma kapasiteleri vardır (3). Hematopoietik hücreleri oluşturan dokularda HKH'ler yanısıra başka progenitor kök hücreler de yer alır:

1. Hemanjioblastlar: Damar endotel hücrelerinin prekürsörüdür.

2. MKH: Osteojenik, adipojenik, kondrojenik, miyojenik farklılaşma kapasiteleri vardır, hematopoietik stroma oluşturabilirler.

3. Erişkin kök hücreler: Ektodermal, endodermal, mezodermal kökenli hücrelerin çoğuna farklılaşabilirler.

HKH nakli bazı malign ve benign hastalıklarda günümüzde başarıyla uygulanan bir tedavi komponenti olmuştur. Otolog HKH nakli hastanın kendi HKH'lerinin kendisine verilmesiyle yapılır; hastaya yüksek doz kemoterapi vermeyi sağlar. Doku tipi uygun akraba veya akraba dışı vericilerden yapılan allojeneik HKH nakli günümüzde daha az toksik ve verimli hale geldiyse de %10-%30'a kadar düşürülebilmüş transplanta bağlı mortalite yine de büyük sorun olmaya devam etmektedir. Hazırlık rejiminde indirgenmiş yoğunlukta kemoterapi, destek tedavilerdeki gelişmeler ve HLA tiplendirilmesindeki hassasiyet ile önemli ölçüde mortalite azalmasına rağmen, posttransplant gelişebilen greft versus hastalığı, hastalık tekrarı, azalan yaşam kalitesi ve ikincil kanserler önemli sorunları oluşturmaktadır. Haploidentik akraba vericiden yapılan HKH nakilleri mortalite ve komplikasyon gelişimi açısından riskli olsa da ülkemizde de başarıyla yapılmaya başlanmış, endikasyonu olan hastalarda kullanmaya başlanmıştır (53).

HKH klinik kullanımında diğer alanlarda kardiyoloji öne geçmiş, takiben nörolojik bilimler, karaciğer

rahatsızlıkları ve diyabet hastalığında kemik iliği veya periferik kan kaynaklı HKH'ler hastalara uygulanmıştır (53). By-pass operasyonu ile nekrotik sahadaki hasarlanmış hücrelerle kalp fonksiyonunu düzeltmek mümkün değildir. Bu alana yeni kan akımının sağlanması ve kalp kasının yenilenmesi için yeni hücre desteği yapılmaya çalışılmaktadır; bu amaçla koroner damara veya lezyon içine, by-pass operasyonuna ilave olarak otolog kemik iliği hücrelerinin verildiği araştırmalar vardır (57). Diğer yandan kemik iliği mononükleer hücrelerin alt gruplarından elde edilen MKH ve erişkin kök hücrelerin insan, fare ve ratlarda in vitro olarak nöron, oligodendrosit ve astrositleri oluşturabildikleri rapor edilmiştir (58,59). Lösemi veya immün yetmezlik nedeniyle erkek donörden kemik iliği nakli yapılan kadın hastaların beyinlerinde donör Y kromozomunun olduğu immünohistokimyasal incelemeler ve FISH ile gösterilmiştir (59). Farklı çalışmalarda letal dozda ışınlanmış dişi ratlara singeneik erkek ratlardan HKH nakli yapıldığında erkek donör kemik iliği kaynaklı hücrelerin dişi ratların karaciğerinde yamalandığı ve karaciğerin oval hücrelerine, bilier epitel hücrelerine ve hepatositlere diferansiye olduğu izlenmiştir (60,61). Kemik iliği kökenli hücreler in vivo pankreas adacık hücrelerine de farklılaşabilirler. Bir çalışmada, GFP+ erkek fare kemik iliği hücrelerinin dişi farelere naklinden 4-6 hafta sonra alıcı farelerin pankreas adacık hücrelerinden GFP+ hücreler izole edilmiş, alıcıdaki adacık hücrelerinin %1.7-3'ünün donör kaynaklı olduğu ve in vitro kültüre edildiklerinde kemik iliği kökenli hücrelerin normal morfolojide oldukları ve glukoz ve exendine (glukagona benzer bir peptid) cevaben insülin salgıladıkları saptanmıştır (62). Çalışmaların sayısı artsa da henüz standart klinik kullanım için veriler ve uzun dönem sonuçları yetersizdir.

## KANSER KÖK HÜCRELERİ (KKH)

Kendini yenileyebilme ve farklılaşabilme özelliklerine sahip KKH varlığı, hastalarda tedaviye direnç ve nükse neden olabilmektedir. Bu nedenle son yıllarda çeşitli kanser türlerinde KKH'lerin tanımlanmasıyla bu hücrelerin yüzey belirteçleri, sinyal yolları, yerleşim yerleri ve mikroRNA (miRNA) ekspresyonlarına yönelik tedavi yaklaşımları gündeme gelmiştir (63-70). KKH'lerin çoğalma, kendini yenileme ve yayılmasında wnt/ $\beta$ -catetin, hedgehog, notch,



hox ailesi, BMI-1, PTEN ve nodal/activin sinyal yolları gibi faktörler etkin rol oynamaktadır (64,66). Genellikle vasküler yapılara yakın yerleşim gösteren KKH nişlerinin anti-anjiogenik tedavi ile etkilenmesi, bu yapıların KKH'lerin yaşam, korunma, çoğalma ve farklılaşmasında önemli rol oynadığını göstermektedir (71,72). Ayrıca miRNA'ların KKH gelişiminde tümör supressör ve onkogenler üzerinden etkili olabileceği ve bazı anahtar genlerin sentezlenmesine yol açarak KKH'lerin kendini yenileme ve farklılaşma özelliği kazanmasını sağlayabildikleri gösterilmiştir (73,74). Günümüzde kanser kök hücrelerinin yüzey belirteçleri, sinyal yolları, yerleşim yerleri ve mikroRNA ekspresyonlarını hedefleyen çalışmalar devam etmektedir, gelecekte tedavide remisyonun sağlanmasında ve sağkalımın artırılmasında rol oynayabileceği düşünülmektedir.

## SONUÇ

Halen kullanılan tekniklerin geliştirilmesi, GMP koşullarında hedef doku ya da hücrelere farklılaştırılması ve kullanılacakları hedef doku veya organlarla in vivo entegrasyonun sağlanması, tümör gelişiminin ve doku reddinin engellenmesi, daha kısa sürede kullanıma hazır hale getirilmesi ve maliyetin azaltılması gibi konularda problemlerin aşılması gerekse de kök hücrelerin kullanımıyla gelecekte farklı hastalıklarda tedavi temelli yaklaşımlar ve rejeneratif tıpta gelişmeler kaçınılmazdır.

## KAYNAKLAR

- Schöler HR. The Potential of Stem Cells: An Inventory. In: Knoepffler N, Schipanski D, Sorgner SL ed. Humanbiotechnology as Social Challenge. London: Ashgate Publishing, 2007.
- Can A. Kök Hücre. In: Can A, ed. Kök Hücre Biyolojisi, Türleri ve Klinik Kullanımları. Ankara: Akademisyen Tıp Kitabevi, 2014.
- Can A. Kök hücrelerin genel özellikleri, embriyonik ve yetişkin kök hücrelere genel bakış. Hematolog 2014;4:238-254.
- Avçılar H, Saraymen B, Özturan OÖ, Köker MY. Embriyonik kök hücreler ve indüklenmiş pluripotent kök hücreler. Asthma Allergy Immunol 2018;16:1-10.
- Dulak J, Szade K, Szade A, Nowak W, Józkwicz A. Adult stem cells: hopes and hypes of regenerative medicine. Acta Biochim Pol 2015;62:329-337.
- Shinin V, Gayraud-Morel B, Gomès D, Tajbakhsh S. Asymmetric division and cosegregation of template DNA strands in adult muscle satellite cells. Nat Cell Biol 2006;8:677-687.
- Kiraz Y, Ünlü M, Yandım MK, Baran Y. Kök hücrelerin moleküler biyolojisi. Hematolog 2014;4:255-265.
- Tachibana M, Amato P, Sparman M, Gutierrez NM, Tippner-Hedges R, Ma H, et al. Human embryonic stem cells derived by somatic cell nuclear transfer. Cell 2013;153:1228-1238.
- Daughtry B, Mitalipov S. Concise review: Parthenote stem cells for regenerative medicine: Genetic, epigenetic, and developmental features. Stem Cells Transl Med 2014;3:290-8.
- Blum B, Benvenisty N. The tumorigenicity of human embryonic stem cells. Adv Cancer Res 2008;100:133-158.
- Unger C, Skottman H, Blomberg P, Dilber MS, Hovatta O. Good manufacturing practice and clinical-grade human embryonic stem cell lines. Hum Mol Genet 2008;17:48-53.
- Kozan S, Öztuna A. İndüklenmiş pluripotent kök hücrelerin genel özellikleri ve temel kavramlar. Hematolog 2014;4:351-364.
- Ebben D, Zorniak M, Clark PA, Kuo JS. Introduction to induced pluripotent stem cells: advancing the potential for personalized medicine. World Neurosurg 2011;76:270-275.
- Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. Cell 2006;126:663-676.
- Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K, et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. Cell 2007;131:861-872.

16. Gurdon JB, Elsdale TR, Fischberg M. Sexually mature individuals of *Xenopus laevis* from the transplantation of single somatic nuclei. *Nature* 1958;182:64-65.
17. Wilmut I, Schnieke AE, McWhir J, Kind AJ, Campbell KH. Viable offspring derived from fetal and adult mammalian cells. *Nature* 1997;385:810-813.
18. Miyazaki S, Yamamoto H, Miyoshi N, Takahashi H, Suzuki Y, Haraguchi N, et al. Emerging methods for preparing iPS cells. *Jpn J Clin Oncol* 2012;42:773-779.
19. Yamanaka S. A fresh look at iPS cells. *Cell* 2009;137:13-7.
20. Lee AS, Tang C, Rao MS, Weissman IL, Wu JC. Tumorigenicity as a clinical hurdle for pluripotent stem cell therapies. *Nat Med* 2013;19:998-1004.
21. Pei D. Regulation of pluripotency and reprogramming by transcription factors. *J Biol Chem* 2009;284:3365-3369.
22. Kim C. Disease modeling and cell based therapy with iPSC: future therapeutic option with fast and safe application. *Blood Res* 2014;49:7-14.
23. Inoue H, Nagata N, Kurokawa H, Yamanaka S. iPS cells: a game changer for future medicine. *EMBO J* 2014;33:409-417.
24. Greene WA, Kaini RR, Wang HC. Utility of induced pluripotent stem cell-derived retinal pigment epithelium for an in vitro model of proliferative vitreoretinopathy. *Adv Exp Med Biol* 2019;1186:33-53.
25. Dalvi S, Galloway CA, Singh R. Pluripotent stem cells to model degenerative retinal diseases: the RPE perspective. *Adv Exp Med Biol* 2019;1186:1-31.
26. Chen KH, Lin KC, Wallace CG, Li YC, Shao PL, Chiang JY, et al. Human induced pluripotent stem cell-derived mesenchymal stem cell therapy effectively reduced brain infarct volume and preserved neurological function in rat after acute intracranial hemorrhage. *Am J Transl Res* 2019;11:6232-6248.
27. Taga A, Dastgheyb R, Habela C, Joseph J, Richard JP, Gross SK, et al. Role of human-induced pluripotent stem cell-derived spinal cord astrocytes in the functional maturation of motor neurons in a multielectrode array system. *Stem Cells Transl Med* 2019; doi:10.1002/sctm.19-0147 [Epub ahead of print].
28. Mao SH, Chen CH, Chen CT. Osteogenic potential of induced pluripotent stem cells from human adipose-derived stem cells. *Stem Cell Res Ther* 2019;10:303.
29. Ke M, Chong CM, Su H. Using induced pluripotent stem cells for modeling Parkinson's disease. *World J Stem Cells* 2019;11:634-649.
30. Atkinson-Dell R, Mohamet L. Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Astroglia: a new tool for research towards the treatment of Alzheimer's disease. *Adv Exp Med Biol* 2019;1175:383-405.
31. Gintant G, Burridge P, Gepstein L, Harding S, Herron T, Hong C, et al. Use of human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes in preclinical cancer drug cardiotoxicity testing: a scientific statement from the American Heart Association. *Circ Res* 2019;125:e75-e92.
32. Hansen M, von Lindern M, van den Akker E, Varga E. Human-induced pluripotent stem cell-derived blood products: state of the art and future directions. *FEBS Lett* 2019; doi: 10.1002/1873-3468.13599 [Epub ahead of print].
33. Dazzi F, Horwood NJ. Potential of mesenchymal stem cell therapy. *Curr Opin Oncol* 2007;19:650-1655.
34. Dazzi F, Ramasamy R, Glennie S, Jones SP, Roberts I. The role of mesenchymal stem cells in haemopoiesis. *Blood Rev* 2006;20:161-171.
35. Arthur A, Zannettino A, Gronthos S. The therapeutic applications of multipotential mesenchymal/stromal stem cells in skeletal tissue repair. *J Cell Physiol* 2008;218:237-245.
36. Lazarus HM, Haynesworth SE, Gerson SL, Rosenthal NS, Caplan AI. Ex vivo expansion and subsequent infusion of human bone marrow-derived stromal progenitor cells (mesenchymal progenitor cells):

- implications for therapeutic use. *Bone Marrow Transplant* 1995;16:557-564.
37. Deans RJ, Moseley AB. Mesenchymal stem cells: biology and potential clinical uses. *Exp Hematol* 2000;28:875-884.
  38. Atkinson SP. A Preview of Selected Articles. *Stem Cells Transl Med.* 2019;8:871-873.
  39. Chamberlain G, Fox J, Ashton B, Middleton J. Concise review: mesenchymal stem cells: their phenotype, differentiation capacity, immunological features, and potential for homing. *Stem Cells* 2007;25:2739-2749.
  40. Karlsson H, Erkers T, Nava S, Ruhm S, Westgren M, Ringden O. Stromal cells from term fetal membrane are highly suppressive in allogeneic settings in vitro. *Clin Exp Immunol* 2012;167:543-555.
  41. Pansky A, Roitzheim B, Tobiasch E. Differentiation potential of adult human mesenchymal stem cells. *Clin Lab* 2007;53:81-84.
  42. van den Brink L, Grandela C, Mummery CL, Davis RP. Inherited cardiac diseases, pluripotent stem cells and genome editing combined - the past, present and future. *Stem Cells* 2019; doi: 10.1002/stem.3110 [Epub ahead of print].
  43. Le Blanc K, Rasmusson I, Sundberg B, Götherström C, Hassan M, Uzunel M, et al. Treatment of severe acute graft-versus-host disease with third party haploidentical mesenchymal stem cells. *Lancet* 2004;363:1439-1441.
  44. Miura Y, Yoshioka S, Yao H, Takaori-Kondo A, Maekawa T, Ichinohe T. Chimerism of bone marrow mesenchymal stem/stromal cells in allogeneic hematopoietic cell transplantation: is it clinically relevant? *Chimerism* 2013;4:78-83.
  45. Ball LM, Bernardo ME, Roelofs H, van Tol MJ, Contoli B, Zwaginga JJ, et al. Multiple infusions of mesenchymal stromal cells induce sustained remission in children with steroid-refractory, grade III-IV acute graft-versus-host disease. *Br J Haematol* 2013;163:501-509.
  46. Sykova E, Forostyak S. Stem Cells in Regenerative Medicine. *Laser Ther* 2013;22:87-92.
  47. Tropel P, Platet N, Platel JC, Noël D, Albrieux M, Benabid AL, Berger F. Functional neuronal differentiation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Stem Cells* 2006;24:2868-2876.
  48. Volkman R, Offen D. Concise Review: mesenchymal stem cells in neurodegenerative diseases. *Stem Cells* 2017;35:1867-1880.
  49. Ezquer F, Ezquer M, Arango-Rodriguez M, Conget P. Could donor multipotent mesenchymal stromal cells prevent or delay the onset of diabetic retinopathy? *Acta Ophthalmol* 2014;92:e86-e95.
  50. Wu H, Mahato RI. Mesenchymal stem cell-based therapy for type 1 diabetes. *Discov Med* 2014;17:139-143.
  51. Shah TG, Predescu D, Predescu S. Mesenchymal stem cells-derived extracellular vesicles in acute respiratory distress syndrome: a review of current literature and potential future treatment options. *Clin Transl Med.* 2019;8:25-35.
  52. Cruz FF, Rocco PRM. The potential of mesenchymal stem cell therapy for chronic lung disease. *Expert Rev Respir Med* 2019;15:1-9.
  53. Arat M. Hematopoetik kök hücrelerin klinik kullanımı. *Hematolog* 2014;4:298-311.
  54. Uçkan Çetinkaya D, Kılıç E. Hematopoetik kök hücre ve mikroçevre ilişkisi. *Hematolog* 2014;4:284-297.
  55. Huang X, Cho S, Spangrude GJ. Hematopoietic stem cells: generation and self renewal. *Cell Death Differ* 2007;14:1851-1859.
  56. Suda T, Takubo K, Semenza, GL. Metabolic regulation of hematopoietic stem cells in the hypoxic niche. *Cell Stem Cell* 2011;9:298-310.
  57. Akar AR, Durdu S, Arat M, Kilickap M, Kucuk NO, Arslan O, et al. Five-year follow-up after transepicaldial implantation of autologous bone marrow mononuclear cells to ungraftable coronary territories for patients with ischaemic

- cardiomyopathy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;36:633-643.
58. Özdemir M, Attar A, Kuzu I, Ayten M, Ozgencil E, Bozkurt M, et al. Stem cell therapy in spinal cord injury: in vivo and postmortem tracking of bone marrow mononuclear or mesenchymal stem cells. *Stem Cell Rev* 2012;8:953-962.
  59. Mezey E, Key S, Vogelsang G, Szalayova I, Lange GD, Crain B. Transplanted bone marrow generates new neurons in human brains. *PNAS* 2003;100:1364-1369.
  60. Petersen BE, Bowen WC, Patrene KD, Mars WM, Sullivan AK. Bone marrow as a potential source of hepatic oval cells. *Science* 1999;284:1168-1170.
  61. Lagasse E, Connors H, Al-Dhalimy M, Reitsma M, Dohse M, Osborne L, et al. Purified hematopoietic stem cells can differentiate into hepatocytes in vivo. *Nature Medicine* 2000;6:1229-1234.
  62. Ianus A, Holz GG, Theise ND, Hussain MA. In vivo derivation of glucose-compentent pancreatic endocrine cells from bone marrow without evidence of cell fusion. *J Clin Invest* 2003;111:843-850.
  63. Yu Z, Pestell TG, Lisanti MP, Pestell RG. Cancer stem cells. *Int J Biochem Cell Biol* 2012;44:2144-2451.
  64. Sönmez M, Özbaş HM, Yüzbaşıoğlu Ş. Hedefe yönelik tedavide kanser kök hücreleri. *Hematolog* 2014;4:345-350.
  65. Tu LC, Foltz G, Lin E, Hood L, Tian Q. Targeting stem cells-clinical implications for cancer therapy. *Curr Stem Cell Res Ther* 2009;4:147-53.
  66. Hatina J. The dynamics of cancer stem cells. *Neoplasia* 2012;59:700-707.
  67. Chao MP, Alizadeh AA, Tang C, Jan M, Weisman-Tsukamoto R, Zhao F, et al. Therapeutic antibody targeting of CD47 eliminates human acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Res* 2011;71:1374-84.
  68. Akbulut H, Babahan C, Abgarmi SA, Ocal M, Besler M. Recent advances in cancer stem cell targeted therapy. *Crit Rev Oncog* 2019;24:1-20.
  69. Scadden DT. The stem-cell niche as an entity of action. *Nature* 2006;441:1075-1079.
  70. Toh TB, Lim JJ, Chow EK. Epigenetics in cancer stem cells. *Mol Cancer* 2017;16:29-36.
  71. Mak AB, Schnegg C, Lai CY, Ghosh S, Yang MH, Moffat J, et al. CD133-Targeted Niche-Dependent Therapy in Cancer: A Multipronged Approach. *Am J Pathol* 2014;184:1256-1262.
  72. Su J, Zhang L, Zhang W, Choi DS, Wen J, Jiang B, et al. Targeting the biophysical properties of the myeloma initiating cell niches: a pharmaceutical synergism analysis using multi-scale agent-based modeling. *PLoS One* 2014:e85059.
  73. Sassen S, Miska EA, Caldas C. MicroRNA: implications for cancer. *Virchows Arch* 2008;452:1-10.
  74. Liu S, Clouthier SG, Wicha MS. Role of microRNAs in the regulation of breast cancers stem cells. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2012;17:15-21.

## YAZARLARA BİLGİ

1. Derginin Kapsamı ve Temel İşleyiş
2. Yayın Hakkı ve Yazarlık
3. Etik Kurallar
4. Yazının Hazırlanması
  - a. Dil
  - b. Temel İlkeler
  - c. Makale türleri ve genel biçimleri
  - d. Makale bölümleri
5. Yazının Gönderilmesi
6. Kabul Sonrası

### KAPSAM ve TEMEL İŞLEYİŞ

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi (DEU Tıp Derg), Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesinin yayın organı olup yılda üç kez yayınlanır. Dergi, tıbbın her alanından temel ve klinik araştırmaları, toplum temelli araştırmaları, güncel konularda derlemeleri, ender rastlanan tıbbi olguları, eğitim amaçlı kısa tıbbi bulmacaları, editör görüşlerini, alanında uzman hekimlerin deneyim ve yorumlarını içeren editöre mektupları yayımlar. Yayınlanması istenen makaleler elektronik ortamda <https://tip.deu.edu.tr/tr/tip-fakultesi-dergisi/> adresi üzerinden gönderilmelidir.

Dergide yayımlanmak üzere gönderilen yazıların daha önce elektronik ya da basılı olarak, başka bir yerde yayımlanmamış olması ya da gönderim zamanında başka bir derginin incelemesi altında olmaması gerekir. Yazı, bir tezden kaynaklanmakta ya da tezin bir bölümü ise veya daha önce bilimsel toplantılarda sunulmuş ise toplantının adı, düzenlendiği tarih ve şehir belirtilerek başlık sayfasında bilgi verilmelidir.

Dergide yayımlanan makalelerde sunulan veriler, görüşler ve ifadelerin bilimsel, etik ve hukuki sorumluluğu yazar(lar)a ait olup Editör, Yayın Kurulu üyeleri, Yayıncı ve Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin bu konularda herhangi bir sorumluluğu yoktur.

Dergiye gönderilen tüm yazılar, Yayın Kurulu tarafından, dergi kapsamına ve yazım kurallarına uygunluğu açısından değerlendirir. Editörler, yazıyı danışman değerlendirmesine göndermeden önce red etme veya düzeltilmek üzere yazar(lar)a geri gönderme kararı verebilir.

DEU Tıp Derg, çift kör bir dergi olup, yazılar ilgili konuda uzman en az iki danışmana gönderilir. DEU Tıp Derg, makalenin dergiye gönderilmesinden itibaren 6-8 hafta içinde değerlendirme sonucu hakkında yazar(lar)a bilgi vermeyi hedefler. Editör, danışmanların önerilerini göz önüne alarak makalenin revizyonunu isteyebilir. Revizyon 8 hafta içinde tamamlanmalıdır. Yazının revize versiyonu zamanında dergiye gönderilmez ise, yazı yeni bir başvuru olarak değerlendirilecektir.

Makale ile ilgili nihai karar (kabul/red), editör tarafından yazara bildirilir.

Son karar aşamasına yakın dönemde, makul bir açıklama olmaksızın yapılan geri çekme istekleri reddedilir.

Tüm yazarlar, editörün temel anlamı değiştirmeden yapacağı düzeltmeleri kabul ederler.

DEU Tıp Derg, gönderilen yazıların değerlendirilmesi ve/veya basılması ile ilgili yazar(lar)dan herhangi bir ücret talep etmez.

### **YAYIN HAKKI ve YAZARLIK**

DEU Tıp Derg'e gönderilmiş olan yazının tüm yerel ve uluslararası yayın hakları yazarların hepsinin imzaladığı "Yayın Hakkı Devir Formu" ile DEU Tıp Derg'e devredilir. (Ek 1).

Yazarların her birinin makaleye katkısı, form üzerinde açıkça belirtilmelidir.

Makale dergiye gönderildikten sonra, yazar ismi ekleme veya çıkarma ya da yazar sırasını değiştirme mümkün olmayacaktır. Derginin bu konudaki uygulamaları *International Committee of Medical Journal Editors-ICMJE* (<http://www.icmje.org>) ve *Council of Science Editors-CSE* (<https://www.councilscienceeditors.org>) kurallarına uygundur.

### **ETİK KURALLAR**

DEU Tıp Derg, etik ve bilimsel standartlara uygun makaleleri yayımlar.

Yayın Kurulu, gönderilen tüm yazıları intihal ve yeniden yayınlama açısından inceler. Eğer etik bir sorun saptanır ise *Committee on Publication Ethics-COPE* (<https://publicationethics.org/guidance/guidelines>) rehberlerine uyulur.

Klinik araştırmalar için "WMA Helsinki Deklarasyonu-İnsanlar ile yapılan Tıbbi Araştırmalarda Etik İlkeler" (<https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>), deney hayvanları ile yapılan çalışmalar için "Hayvanlar ile yapılan Biyotıp Araştırmalarında Uluslararası Rehber İlkeler" (<http://iclas.org/wp-content/uploads/2013/03/CIOMS-ICLAS-Principles-Final.pdf>) ve "Laboratuvar Hayvanlarının Kullanımı ve Bakımı için Kılavuz" (<https://grants.nih.gov/grants/olaw/guide-for-the-care-and-use-of-laboratory-animals.pdf>) ile uyumlu olarak ilgili Etik Kurul onayı alınmalıdır. Etik Kurul Onay Formunun bir kopyası başvuru sırasında sisteme yüklenmelidir.

Olgu sunumlarının hazırlanmasında; hastanın mahremiyetinin korunmasına özen gösterilmelidir. Hastaların kimliğini tanımlayıcı bilgiler ve fotoğraflar, hastane kayıt numarası ve tarihler kullanılmamalıdır. Olgu sunumları için, "Bilgilendirilmiş Onam" alınmalıdır.

DeneySEL hayvan çalışmalarında, ağrı ve huzursuzluğu en aza indirmek için yapılan işlemler yazının içinde açıklanmalıdır.

Yazar(lar), makalenin kaynaklandığı araştırma ile ilgili olarak resmi ya da özel kurumlardan aldıkları finansal destek, bağış veya her türlü ticari bağlantı hakkında editöre bilgi vermeli ve teşekkür bölümünde belirtmelidirler.

## YAZININ HAZIRLANMASI

### Yazı Dili

DEU Tıp Derg yazı dili, Türkçe ve İngilizce'dir. Gerek Türkçe, gerekse İngilizce yazılar diğer dilde başlık, öz ve anahtar sözcükleri içermelidir.

### Temel İlkeler

DEU Tıp Derg, *International Committee of Medical Journal Editors-ICMJE* tarafından hazırlanmış olan, "Biyomedikal Dergilere Gönderilen Makalelerin Uyması Gereken Standartlar: Biyomedikal Yayınların Yazımı ve Baskıya Hazırlanması" (*Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication*) standartlarını (<http://www.icmje.org/recommendations>) kullanmayı kabul etmektedir.

Yazarların; randomize çalışmalar için CONSORT, gözlemsel çalışmalar için STROBE, tanısal/prognostik çalışmalar için STARD, sistematik derleme ve meta-analizler için PRISMA, deney hayvanları ile yapılan prelinik çalışmalar için ARRIVE, non-randomize davranışsal ve toplum sağlığı girişimsel çalışmaları için TREND ve olgu sunumları için CARE kılavuzlarına uymaları önerilir. Bu raporlama kılavuzlarına EQUATOR ağından ([www.equator-network.org/home/](http://www.equator-network.org/home/)) ve *National Library of Medicine-NLM* "Research Reporting Guidelines and Initiatives" başlıklı web sitesinden ([www.nlm.nih.gov/services/research\\_report\\_guide.html](http://www.nlm.nih.gov/services/research_report_guide.html)) ulaşılabilir.

### Yazı Türleri

#### *Araştırma makalesi*

Bir araştırma makalesinin temel özelliği gerçek orijinal araştırma içermesidir. Randomize çalışmalar, gözlemsel çalışmalar, tanısal/prognostik doğruluk çalışmaları, sistematik derlemeler ve meta-analizler, pre-klinik deneysel hayvan çalışmaları, randomize olmayan davranışsal ve toplum tabanlı çalışmalar araştırma makalesi olarak kabul edilirler.

#### *Derleme makalesi*

Derleme makalesi, bilgi birikimi ve deneyimi olan ve yetkin çalışmaları ile bilime katkıda bulunmuş uzmanlar tarafından hazırlanan, tıbbın özel bir alanındaki güncel bilgilerin kapsamlı olarak ele alındığı bir yazı türüdür. Editör, seçilen konuda özgün çalışmaları olan bilim adamlarından derleme yazısı talebinde bulunabilir.

#### *Olgu sunumları*

Olgu sunumları, az rastlanan ve tanı ve/veya tedavisi zor olan hastalar ile ilgili, tıp literatürüne yeni bilgi sağlayan makalelerdir.

*Editöre mektuplar*

Bu tür yazılar; daha önceden dergide yayınlanmış bir makalenin önemine, eksik kısımlarına veya gözden kaçan bir özelliğine vurgu yapmak üzere hazırlanır. Bu yazıda bahsedilen makalenin başlığı, yazar isimleri, yayın yılı, cildi, sayısı ve sayfa numaraları açıkça belirtilmelidir.

*Dergiye başvuran makalelerin genel formatı*

	<b>Bölümler</b>	<b>Kelime Sayısı- Ana Metin *</b>	<b>Kelime Sayısı- Öz</b>	<b>Anahtar Sözcük Sayısı</b>
<b>Araştırma Makalesi</b>	Başlık, Öz, Anahtar Sözcükler, Giriş, Gereç ve Yöntem, Bulgular, Tartışma, Kaynaklar	3500	250, yapılandırılmış: Amaç, Gereç ve Yöntem, Bulgular, Sonuç	3-6
<b>Derleme Makalesi</b>	Başlık, Öz, Anahtar Sözcükler, Ana Metin(alt başlıklar içerebilir), Kaynaklar	5000	250, yapılandırılmamış	3-6
<b>Olgu Sunumu</b>	Başlık, Öz, Anahtar Sözcükler, Giriş, Olgu, Tartışma, Kaynaklar	1500	150, yapılandırılmamış	3-6
<b>Editöre Mektup</b>	yapılandırılmamış	1000	-	-

\*Ana metin: Başlık, Öz, Anahtar Sözcükler, Kaynaklar, Tablolar, Şekiller HARIÇ

*Yazının Bölümleri**Başlık (Title)*

Açık ve kapsayıcı olmalı ve makalenin en önemli yönlerini tanımlamalı. Başlık 150 harfi aşmamalı, yanısıra başlık sayfasında 50 harfi aşmayacak şekilde kısa başlık belirtilmelidir.

*Öz (Abstract)*

Araştırmanın içeriğini doğru olarak yansıtmalı; amaç, uygulanan başlıca yöntemler, başlıca bulgular ve temel sonuçlar belirtilmelidir. Kaynak kullanılmamalıdır.

*Anahtar sözcükler (Key words)*

Anahtar sözcükler; bilimsel yazının ana başlıklarını yakalamalı, makaleye erişimi ve indekslenmeyi sağlayacak nitelikte olmalıdır.



İngilizce anahtar sözcükler, *Index Medicus Medical Subject Headings (MeSH)* (<https://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html>); Türkçe anahtar sözcükler, *Türkiye Bilim Terimlerine* (<https://www.bilimterimleri.com/>) uygun olarak seçilmelidir.

### **Giriş**

Giriş bölümünde çalışmanın yapılmasını gerekli kılan ön bilgiler ve çalışmanın amacı ya da hipotezi kısa ve net olarak açıklanmalıdır.

### **Gereç ve Yöntem**

Bu bölüm; çalışma grubuna ve kaynak topluma ilişkin özellikleri, yöntemlerin tanımlanmasını içeren teknik bilgiyi, cihazlar ve işlemler hakkında bulguların yeniden üretilebilmesini sağlayacak şekilde ayrıntılı açıklamaları, istatistiksel yöntemler hakkında çalışmaya uygunluğunu ortaya koyacak ve raporlanan bulguların okuyucu tarafından doğrulanabilirliğini sağlayacak şekilde ayrıntılı açıklamaları içermelidir.

İstatistiksel analiz için kullanılan yazılım (lar) ve versiyonları belirtilmelidir.

“Gereç ve Yöntem”, aynı zamanda çalışmanın etik onayına ve bilgilendirilmiş onama dair bilgileri içermelidir. Etik Kurul Onayı, tarih ve numara ile belirtilmelidir. İnsanlar ile yapılan araştırmalarda ve olgu sunumlarında, hastalardan ve gönüllülerden “Bilgilendirilmiş Onam” alındığını belirten bir ifade yazıda yer almalıdır.

### **Bulgular**

Bulgular; metinde, tablolarda ve grafiklerde mantıklı bir sıra ile sunulmalıdır. Tablo ve grafiklerde yer alan tüm bulgular metinde tekrarlanmamalı, sadece önemli bulgular vurgulanmalı ve özetlenmelidir. Benzer şekilde, grafikler ve tablolar da birbirinin tekrarı olmamalı; grafikler çok sayıda veri barındıran tablolara alternatif olarak kullanılmalıdır.

### **Tablolar ve Tablo Başlıkları**

Tablolar, ana metin içinde değil, her biri ayrı sayfalarda olmak üzere ayrı bir dosya halinde sisteme yüklenmelidir. Tablolar, metni tamamlayıcı ve açıklayıcı olmalı, metin içerisinde sunulan verilerin tekrarını içermemelidir. Tablolar açık ve anlaşılır biçimde düzenlenmelidir. Her bir tablo kısa ve açıklayıcı bir başlığa sahip olmalı, bu başlıklar tablonun üstünde yer almalıdır. Tablolar, metin içindeki geçiş sırasına uygun olarak Arabik (1,2,3,...) rakamlar ile numaralandırılmalı ve metinde parantez içinde yazılmalıdır.

Tabloların içinde kullanılan kısaltmalar, ana metin içinde tanımlanmış olsalar bile, tablonun hemen altında tanımlanmalıdır. Başka kaynaklardan veri alınmış ise, kaynak dipnot olarak belirtilmelidir. Dipnotlar için simgeler şu şekilde sıralanmalıdır: \*, \*\*, \*\*\*, †, ‡, §, ¶.

### *Şekiller ve Şekil Alt Yazıları*

Şekil, resim, grafik ve fotoğrafların tümü "Şekil" olarak adlandırılmalı ve ayrı birer dosya olarak (TIFF veya JPEG formatında) sisteme eklenmelidir. Şekiller, en az 300 DPI çözünürlükte, net ve en az 100x100 mm boyutunda olmalıdır. Şekillerin üzerinde oklar, ok başlıkları, yıldız ve benzeri simgeler, şeklin alt yazısında yer alan açıklamaları desteklemek üzere, kullanılabilir. Şekillerin üzerinde, bir bireyi ya da kurumu belirten herhangi bir bilgi yer almamalıdır.

Şekiller, metin içinde geçiş sırasında uygun olarak Arabik rakamlar ile numaralandırılmalı ve metinde parantez içinde yazılmalıdır.

Şekillerin açıklamaları, ana metnin sonunda listelenmelidir. Şekillerin alt bölümleri var ise, şekil açıklamaları aşağıdaki formata uygun olarak yapılandırılmalıdır:

**Örnek:** Şekil 1. a-b. Lamina propria ve submukozada kalretinin immunohistokimyası. (DAP, x200). Ganglionik zon +++ (a), Hipoganglionik zon ++ (b).

Başka yerde yayınlanmış olan şekiller kullanıldığında, bu konuda izin alınmış olması yazarın sorumluluğundadır.

### *Tartışma*

Tartışma; ana bulguların literatür eşliğinde yorumlanmasını içerir. Çalışmanın yenilik içeren ve önemli özellikleri yanısıra kısıtlılıkları da belirtilmelidir. Bu bölümde ayrıca; konu ile ilgili daha ileri çalışmalar/ klinik uygulamalar/izlenecek yöntemlere dair öneriler geliştirilmelidir. Tartışmanın son paragraf(lar)ı makalenin sonucunu özetlemelidir.

### *Teşekkür*

Eğer varsa, destekleyen kişi ya da kurumlara ilişkin bilgi ve teşekkür bu bölümde yer almalıdır. Örneğin sadece teknik destek veren ya da makalenin yazılmasına yardımcı olan ancak yazarlık kriterlerini karşılamayan kişiler bu bölümde anılmalıdır. Finansal destek ve malzeme desteği de bu bölümde yer almalıdır.

### *Kaynaklar*

Yazarlar, makale konusu ile doğrudan ilgili en güncel kaynakları kullanmalıdır.

Kaynaklar metindeki geçiş sırasına göre Arabik rakamlarla numaralandırılmalı ve dizilmelidir. Kaynak numarası, metnin içinde yazar adı belirtildi ise yazar adından hemen sonra, diğer durumlarda cümle sonunda parantez içinde belirtilmelidir.

Kaynak gösteriminde, Vancouver stili kullanılmalıdır.

Dergilerin kısa isimleri MEDLINE ([www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals)) stiline uygun olmalıdır. Altı ya da daha az sayıdaki yazara kadar tüm yazarlar yazılmalı, yedi ya da daha fazla yazar varsa ilk altı yazar yazılıp, Türkçe makalelerde "ve ark.", İngilizce makalelerde "et al." ibaresi kullanılmalıdır.

Kaynakların yazım stili ve noktalamalar ile ilgili olarak ayrıntılı bilgi ve örneklere [https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html) web adresinden ulaşılabilir. En sık kullanılan kaynak türlerine dair örnekler aşağıda yer almaktadır

### **Dergi Makaleleri**

- **Standart dergi makalesi (altı ya da daha az sayıda yazar):**

Kutcher S, Wei Y, Coniglio C. Mental health literacy: past, present, and future. Can J Psychiatry. 2016;61:154-8.

- **Standart dergi makalesi (yedi ya da daha fazla sayıda yazar):**

Zhou S, Ma Y, Shi Y, Tang L, Zheng Z, Fang F, et al. Mean platelet volume predicts prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma. Hematol Oncol. 2018;36:104-9.

- **Ek sayı(supplement) da yer alan makaleler:**

Yoon RS, Patel JN, Liporace FA. Nail and Plate Combination Fixation for Periprosthetic and Interprosthetic Fractures. J Orthop Trauma 2019;33 (Suppl 6):S18-S20.

- **Editorial:**

Dirchwolf M, Marciano S, Martínez J, Ruf AE. Unresolved issues in the prophylaxis of bacterial infections in patients with cirrhosis. [Editorial] World J Hepatol. 2018;10:892-7.

- **Basım öncesi elektronik olarak yayımlanan makaleler:**

Stanojcic N, Hull C, O'Brart DP. Clinical and material degradations of intraocular lenses: A review. Eur J Ophthalmol. 2019 Aug 6: 1120672119867818. [Epub ahead of print]

### **Kitaplar ve Diğer Monograflar**

- **Kitap:** Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF, editors. Genetics in Medicine. 6th ed. Pennsylvania: WB. Saunders; 2001.
- **Kitap bölümü:** Kelly A, Stanley CA. Hyperinsulinism. In: Sarafoglu K, Hoffman GF, Roth KS, editors. Pediatric Endocrinology and Inborn Errors of Metabolism. 1st ed. New York: Mc Graw-Hill Companies; 2009:465-78.
- **Türkçe kitap bölümü:** Uysal S. Biyolojik Değişkenlik ve Referans Aralık. Tıbbi Laboratuvar Yönetimi (1) içinde Ed: Önvural B, Çoker C, Akan P, Küme T. Meta Basım, İzmir 2019; 301-307.

### **Elektronik Materyal**

- **Sadece internet'de yer alan dergilerde yayımlanan makaleler:**

Rolfjord LB, Skjerven HO, Bakkeheim E, Berents TL, Carlsen KH, Carlsen KCL. Quality of life, salivary cortisol and atopic diseases in young children. PLoS One 2019 Aug 30;14(8):e0214040. doi:

10.1371/journal.pone.0214040. Erişim adresi:

<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0214040>

- **Bir web sitesinin bir bölümü:** European Clinical Research Infrastructure Network [Internet]. Trial Management. [Erişim tarihi: 02 Eylül 2019]. Erişim adresi: <https://www.ecrin.org/activities/trial-management>.

### YAZININ GÖNDERİLMESİ

Lütfen makaleleri tamamiyle “online” olarak <https://www.journalagent.com/deutip/> adresine gönderin. Bu adrese, derginin web sayfasından da (<https://tip.deu.edu.tr/tr/tip-fakultesi-dergisi/>) ulaşabilirsiniz.

İletişim kurulacak yazarın, tam iletişim adresi, telefon (iş, GSM) ve e-posta adresi dahil yer almalıdır.

**Makaleyi göndermeden önce;** lütfen aşağıdaki kurallara uyulduğundan emin olunuz:

- Kısaltmalar ilk kez kullanıldığı yerde açıklanır ve parantez içinde gösterilir. Başlık ve Özde kısaltma kullanımından kaçınılmalıdır.
- Metinde, tablolarda ve şekillerde ondalık kesirler Türkçe’de virgül; İngilizce’de nokta ile ayrılmalıdır.
- Ölçüm sonuçları ve istatistiksel veriler, cümle başına denk gelmedikçe rakamlar ile yazılmalıdır. Birimi olmayan ve dokuza eşit ya da küçük sayılar yazı ile yazılmalıdır.
- Ölçüm sonuçları metrik birimler ile ifade edilmelidir. Laboratuvar sonuçlarının kullanılmakta olan yerel birimler yanısıra *International System of Units (SI)* ile ifade edilmesi uygundur.
- İlaçların ticari isimleri yerine jenerik isimleri kullanılmalıdır.
- Hastalıkların isimleri, Dünya Sağlık Örgütü’nün <https://www.who.int> adresindeki web sitesinde belirtilen başlıklara uygun olmalıdır.

**Gönderimi tamamlamadan önce;** aşağıdaki tüm dosyaların yüklendiğinden ve tüm bilgilerin girildiğinden emin olunuz:

- Başlık sayfası aşağıdakileri içermelidir:
  - Yazının başlığı ve kısa başlığı
  - Yazarların her birinin adı,soyadı, kurumu, bölümü ve akademik ünvanı
  - İletişim kurulacak yazarın e-posta adresi ve tüm iletişim bilgileri
  - Ana metnin ve özün kelime sayısı, tablo sayısı ve şekil sayısı, kaynak sayısı
  - Çalışma önceden tez ve/veya bildiri şeklinde sunuldu ise bilgilendirme

- Destek veren kurum ve/veya kişiler var ise bilgilendirme
- Çıkar çatışması beyanı
- Öz
- Ana metin
- Tablolar
- Şekiller
- Etik Kurul Onayı
- Yayın Hakkı Devir Formu
- Teşekkür (eğer gerekli ise)
- Tüm yazarların ORCID bilgileri

**Revizyon gerektiği durumlarda** yazar, yazının revize versiyonu yanısıra danışmanların belirttiği konuların her birinin nasıl ele alındığını ve/veya düzeltildiğini ayrıntılı olarak açıklayan bir “Danışmanlara Yanıt” belgesini sisteme yüklemelidir. Revize yazı üzerinde yapılan düzeltme ve değişiklikler işaretlenmiş olmalıdır.

#### **KABUL SONRASI**

**Son kontrol (proof):** Yayınlanmak üzere kabul edilen yazılar, dil bilgisi kuralları, noktalama ve format açısından gözden geçirilir; daha sonra PDF formatında iletişim yazarına son kontrol için gönderilir. Bu aşamada önemli değişiklikler yapılmaz. Yazarın bu son kontrolü, 2 gün içinde tamamlaması beklenir.

**DOI numarası:** Son kontrolün ardından, yazılara DOI numaraları alınır.

**Basılan yazılar:** Yazarlar, makalelerine PDF formatında, elektronik dosya olarak herhangi bir ücrete ödemededen ulaşabilirler.

#### **İletişim:**

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi  
DEU Tıp Derg Yayın Koordinatörlüğü  
35340 – İZMİR

E posta: [tipdergisi@deu.edu.tr](mailto:tipdergisi@deu.edu.tr)

Tel: 0090 232 412 2263

Web adresi: <https://tip.deu.edu.tr/tr/tip-fakultesi-dergisi/>



## INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

1. Scope and Main Policies of the Journal
2. Copyright and Authorship
3. Ethical Guidelines
4. Preparation of the Manuscript
  - a. Language
  - b. Basic Principals
  - c. Types of Articles and General Format
  - d. Manuscript sections
5. Submission of the Manuscript
6. Post Acceptance

### ***SCOPE and MAIN POLICIES***

Journal of Dokuz Eylul University Medical Faculty (J DEU Med) is published by Dokuz Eylul University Medical Faculty three times a year. The journal publishes basic and clinical research articles from all fields of medicine, review articles on up-to-date topics, case reports, editorials and letters to the editor. Article submissions need to be made electronically (<https://tip.deu.edu.tr/tr/tip-fakultesi-dergisi/>).

It is essential for a submitted article to be non-previously published or under consideration in any other printed or electronic media. If a submitted manuscript has previously been presented at any meeting, the name, date and city in which the meeting was held should be stated in the title page. Besides, it should be mentioned whether a submitted manuscript is a preliminary study or part of a thesis.

The scientific, ethical and legal responsibility for data, opinions and statements of published articles belong to the author(s). The Editors, Editorial Board, Publisher and Dokuz Eylul University Medical Faculty disclaim any responsibility on these issues.

All manuscripts will pass through a pre-evaluation process by the Editorial Board as to whether a submitted manuscript is prepared in accordance with the journal's scope and manuscript preparation rules. The editors may decide to reject or request revision of the format before assigning the manuscript to reviewers.

J DEU Med is a double blind journal and the manuscripts are assigned to at least two reviewers selected among specialists in the related field. J DEU Med aspires to notify authors about the review decision within 6-8 weeks following submission. Considering the suggestions of the reviewers, the editor may request revision of the article. The revision should be completed within 8 weeks. If the revised version of the manuscript is not submitted within the allocated time, the manuscript will be evaluated as a new submission.

The authors will be informed about the final decision (rejection / acceptance) for the article by the editor.

Any requests for withdrawal of manuscripts close to the final decision, without reasonable explanation, will be rejected.

All authors of a manuscript accepted for publication should consent that editors could make corrections without changing the basic meaning of the text of the manuscript written.

No charge is requested from the author(s) regarding the evaluation and/or publication process of the manuscripts submitted to J DEU Med.

### ***COPYRIGHT and AUTHORSHIP***

The author(s) should transfer all their local and international copyrights of their submitted article to "J DEU Med" by the "Copyright Transfer Form" (FORM 1) signed by all authors.

The contribution of each author to the article should be clearly defined on the form.

Following the submission of the article, no change is possible concerning the names or order of the authors. Practices of the journal on this subject are in accordance with the rules of the *International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)* (<http://www.icjme.org>) and *Council of Science Editors (CSE)* (<https://www.councilscienceeditors.org>).

### ***ETHICAL GUIDELINES***

J DEU Med, accepts articles in accordance with the ethical and scientific standards.

The Editorial Office inspects all submitted manuscripts concerning plagiarism and duplication. If an ethical problem is detected, the editorial office will act according to the *Committee on Publication Ethics (COPE)* (<https://publicationethics.org/guidance/guidelines>) guidelines.

For clinical research studies, the approval of Ethics Committee in accordance with "WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects" (<https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>); for studies involving animals the approval of Ethics Committee in accordance with "International Guiding Principles for Biomedical Research Involving Animals" (<http://iclas.org/wp-content/uploads/2013/03/CIOMS-ICLAS-Principles-Final.pdf>) and/or "Guide for the care and use of laboratory animals" (<https://grants.nih.gov/grants/olaw/guide-for-the-care-and-use-of-laboratory-animals.pdf>) is required. A copy of the Ethics Committee Approval Form should be submitted online.

Case reports should be prepared with care for the patient privacy. Any kind of definitive information or photographs, hospital registry number or dates which will define the identity of the patient should not be used. Informed consent must also be obtained for case reports.

For experimental studies on animals, measures taken to reduce pain and discomfort should be clearly stated.



The authors should acknowledge and provide information to the Editor on grants or other financial interests or affiliations with institutions, organizations, or companies relevant to the manuscript.

## **PREPARATION OF THE MANUSCRIPT**

### ***Language***

J DEU Med accepts the articles written in Turkish and in English. The Turkish as well as the English manuscripts should include title, abstract and keywords in both languages.

### ***Basic Principles***

J DEU Med uses the standards called “*Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication*” (<http://www.icmje.org/recommendations>) stated by ICMJE.

The authors are recommended to follow CONSORT guidelines for randomized trials, STROBE guidelines for observational studies, STARD for diagnostic/prognostic studies, PRISMA for systematic reviews and meta-analysis, ARRIVE for animal pre-clinical studies, TREND for non-randomized behavioral and public health intervention studies and CARE for case reports. The reporting guidelines are available at the EQUATOR Network ([www.equator-network.org/home/](http://www.equator-network.org/home/)) and the NLM’s “*Research Reporting Guidelines and Initiatives*” ([www.nlm.nih.gov/services/research\\_report\\_guide.html](http://www.nlm.nih.gov/services/research_report_guide.html)) .

## ***Types of articles accepted for submission***

### ***Research article***

The main feature of a research article is that it contains substantial novel research. Manuscripts on randomized trials, observational studies, diagnostic/prognostic accuracy studies, systematic reviews and meta-analysis, animal pre-clinical studies, non-randomized behavioral and public health intervention studies are considered as research articles.

### ***Review article***

Review article is a comprehensive discussion of the recent knowledge on specific topics in medicine, prepared by experts with extensive knowledge and experience in the field who have contributed to the scientific literature. The editor may invite scientists with original research for review articles.

### ***Case report***

Case reports are articles about patients which are unique and difficult to diagnose and/or treat and provide new information for the medical literature.

### *Letter to the Editor*

This type of manuscript discusses the importance, missing parts or an overlooked structure of a previously published article. Authors can also submit their comments to the editor on a subject which may be in the reader's field of interest especially on educational cases, in the Letter to the Editor form. Volume, year, issue, page numbers, title and author names of the article mentioned in a Letter to the Editor should be stated clearly.

### *General format and length of types of articles accepted for submission*

	Sections	Word Count of the Main Text*	Word Count in Abstract	Number of Keywords
Research Article	Title, Abstract, Keywords, Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion, Conclusion, References	3500	250, structured into: Objective, Materials and Methods, Results, Conclusion	3-6
Review article	Title, Abstract, Keywords, Main Text, References	5000, may include subheadings	250, unstructured	3-6
Case Report	Title, Abstract, Keywords, Introduction, the Patient, Discussion and References	1500	150, unstructured	3-6
Letter to the Editor	unstructured	1000	-	-

\* the main text: excluding Title, Abstract, Keywords, References and Tables-Figures-Images

### *Manuscript Sections*

#### *Title (Başlık)*

The title should be clear and comprehensive and should describe the most important aspects of the complete article. The title should not exceed 150 characters and the short title should not exceed 50 characters.

#### *Abstract (Öz)*

The abstract should accurately reflect the content of the article and include the aim of the study, basic procedures, main findings and fundamental conclusions. No references are used in the abstract.

#### *Keywords (Anahtar sözcükler)*

The key words are chosen to enable retrieval and indexing. Acronyms should be avoided. The keywords should be concordant with the *Index Medicus Medical Subject Headings (MeSH)* terms

(<https://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html>). For Turkish “Anahtar Sözcükler” please follow *Türkiye Bilim Terimleri* (<https://www.bilimterimleri.com/>).

### *Introduction*

The “Introduction” section explains briefly and clearly the background and the objective of, or the hypothesis tested by the study.

### *Materials and Methods*

This section includes the description of the participants and the source population; technical information including the identification of methods, equipment and procedures in sufficient detail to allow others to reproduce the results; description of statistical methods with enough detail to establish the appropriateness for the study and to enable the verification of the reported results.

The statistical software package (s) and versions used for statistical analysis should be specified.

The information about the Ethics Committee Approval, including the date and number should be stated in the “Materials and Methods” section. For articles concerning research on humans, a statement should be included that shows Informed Consent of patients and volunteers was obtained .

### *Results*

The results should be presented in logical sequence with the main or most important findings first.

Authors should take care not to repeat all the data in the tables or figures in the text. The text should include only the main findings. Similarly the data should not be duplicated in tables and graphs and graphs should be utilized as alternatives to tables with many entries.

### *Tables*

Tables should be presented within the main document following the reference list with each table on a separate page. The tables should be explanatory for the text and should not duplicate the data given in the text. The tables should be numbered with Arabic numerals consecutively in the order they are referred to within the main text. A descriptive title should be provided for all tables and the titles should be placed above the tables. Abbreviations used in the tables should be defined below the tables even if they are defined within the main text. The symbols for footnotes may be aligned as: \*, \*\*, \*\*\*, †, ‡, §, ¶. Tables should be arranged clearly to provide an easy reading. If data has been obtained from other sources, it is the authors responsibility to obtain permission and the source should be indicated as a footnote.

### *Figures*

The figures, graphics and photographs are all named as “Figure” and should be submitted as separate files ( in TIFF or JPEG format). The minimum resolution of each submitted figure should be 300DPI, and the figures should be clear in resolution and large in size (minimum dimensions 100x100 mm). Thick and thin arrows, arrowheads, stars, asterisks and similar marks can be used on the images to support figure legends. Any information within the images that may indicate an

individual or institution should be blinded. The figures should be numbered with Arabic numerals consecutively in the order they are referred to within the main text. Figure legends should be listed at the end of the main document. When there are figure subunits, the figure legends should be structured in the following format:

**Example:** Figure 1. a-b. Immunohistochemistry of kalretinin in lamina propria and submucosa. (DAP, ×200). Ganglionic zone +++ (a), Hypoganglionic zone ++ (b).

It is the responsibility of the authors to acquire copyright permissions if any tables, figures and other images previously printed are used in their manuscript.

### *Discussion*

The discussion contains the explanations of the main findings in the light of literature. The new and important aspects as well as the limitations of the study should be stated. The implications for future research/clinical practice/policy also need to be explored. The last paragraph(s) of the discussion should summarize the conclusions of the study.

### *Acknowledgements*

This section includes information regarding the supporting institution(s) or person(s) if applicable. Examples of those who might be acknowledged include a person who provided purely technical help or writing assistance. Financial and material support should also be acknowledged.

### *References*

The authors should use up-to-date references directly related to the subject of their article and take care to use Turkish references when sufficiently relevant.

References should be numbered with arabic numerals in the order of citation in the main text. References should be indicated in paranthesis at the end of the sentence or just after the author's name if mentioned in the text.

The references should follow the Vancouver style .

Abbreviations of journal titles should be done in accordance with journal abbreviations used in MEDLINE ([www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals)). For publications with 6 or fewer authors, a list of all authors is required, for publications with 7 or more authors, the first 6 authors should be listed, followed by "et al".

Detailed information about reference styles and punctuations with samples are available at [https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html). Please find below the examples for the most frequently used references:

### **Articles in Journals**

- *Standard journal article (with six or less authors):*

Kutcher S, Wei Y, Coniglio C. Mental health literacy: past, present, and future. *Can J Psychiatry*. 2016;61:154-8.

- **Standard journal article (with seven or more authors):**

Zhou S, Ma Y, Shi Y, Tang L, Zheng Z, Fang F, et al. Mean platelet volume predicts prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Hematol Oncol*. 2018;36:104-9.

- **Article in a supplement:**

Yoon RS, Patel JN, Liporace FA. Nail and Plate Combination Fixation for Periprosthetic and Interprosthetic Fractures. *J Orthop Trauma* 2019;33 (Suppl 6):S18-S20.

- **Editorial:**

Dirchwolf M, Marciano S, Martínez J, Ruf AE. Unresolved issues in the prophylaxis of bacterial infections in patients with cirrhosis. [Editorial] *World J Hepatol*. 2018;10:892-7.

- **Article published electronically ahead of the print version:**

Stanojic N, Hull C, O'Brart DP. Clinical and material degradations of intraocular lenses: A review. *Eur J Ophthalmol*. 2019 Aug 6: 1120672119867818. [Epub ahead of print]

### **Books and Other Monographs**

- **Book with editor(s) as author:** Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF, editors. *Genetics in Medicine*. 6th ed. Pennsylvania: WB. Saunders; 2001.

- **Chapter in a book:** Kelly A, Stanley CA. Hyperinsulinism. In: Sarafoglu K, Hoffman GF, Roth KS, editors. *Pediatric Endocrinology and Inborn Errors of Metabolism*. 1st ed. New York: Mc Graw-Hill Companies; 2009:465-78.

### **Electronic Material**

- **Article only the internet:**

Rolfjord LB, Skjerven HO, Bakkeheim E, Berents TL, Carlsen KH, Carlsen KCL. Quality of life, salivary cortisol and atopic diseases in young children. *PLoS One* 2019 Aug 30;14(8):e0214040. doi: 10.1371/journal.pone.0214040. Erişim adresi:

<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0214040>

- **Part of a homepage/Web site:** European Clinical Research Infrastructure Network [Internet]. Trial Management. [Erişim tarihi: 02 Eylül 2019]. Erişim adresi: <https://www.eclin.org/activities/trial-management>.

### ***SUBMISSION of the MANUSCRIPT***

Please submit manuscripts exclusively online at: <https://www.journalagent.com/deutip/> which is also available at the web site of the journal (<https://tip.deu.edu.tr/tr/tip-fakultesi-dergisi/>).

**Before submitting** the manuscript please ensure the following :

- The abbreviations must be defined the first time they are used and should be displayed in parentheses after the definition. Authors should avoid abbreviations in the title, abstract and at the beginning of the sentences.
- Decimal fractions in the text, tables and figures should be separated by decimals points in sections in English and commas in sections in Turkish.
- Measurements should be reported in metric units. It is appropriate to state the laboratory results in the International System of Units (SI) as well as the local units being used.
- Measurements and statistical data should be stated as numbers unless at the beginning of the sentence. Numbers with no unit and  $\leq 9$  should be stated in written form.
- Generical names of the drugs should be preferred instead of the commercial names.
- The names of the diseases should be in accordance with the Health Topics of World Health Organization stated at <https://www.who.int>.

**Before ending the submission**, please be sure that all files below are uploaded:

- Title page
  - o The title and short title
  - o The name, affiliation and academic degree of each author
  - o The e mail address and full contact information of the correspondence author
  - o The word count for the main text and the abstract
  - o Number of figures, tables and number of references
  - o The information about whether submitted manuscript has previously been presented at a meeting (name, date, city) and whether it is a preliminary study or part of a thesis
  - o Sources of support
  - o Conflict of Interest declaration
- Abstract
- Main text
- Figures
- Ethical approval and informed consent
- Transfer of Copyright Agreement Form
- Acknowledgements (if necessary)
- ORCID IDs of all authors

**If a revision is required**, along with the revised version of the manuscript, the author should submit a "Response to Reviewers" which states in detail how each issue raised by the reviewers has been covered. The revised manuscript should be marked and/or annotated regarding the revisions.

**POST ACCEPTANCE**

**Proofs:** Manuscripts accepted for publication are edited for grammar, punctuation and format; then a PDF proof is sent to the corresponding author to check for editing and type setting accuracy. Major changes to the articles as accepted for publication will not be considered at this stage. The author is expected to complete the proof check within 2 days.

**DOI number:** Following the proof check, the manuscripts are provided with a DOI number and published on the journal's webpage.

**Offprints:** The electronic files of typeset articles in Adobe Acrobat PDF format are provided free of charge.

**Correspondance:**

Dokuz Eylül University Medical Faculty

J DEU Med Editorial Office

35340 – İZMİR/TÜRKİYE

E mail: [tipdergisi@deu.edu.tr](mailto:tipdergisi@deu.edu.tr)

phone: 0090 232 412 2263

Web site: <https://tip.deu.edu.tr/tr/tip-fakultesi-dergisi/>





**2019 Hakem Dizini****2019 Referee Index**

*Hamdi AKAN*  
*Onur AKPINAR*  
*Mehmet AKSOY*  
*Murat ANİL*  
*Gülay AŞCI*  
*Suna ASİL SOY*  
*Ali BALOĞLU*  
*Işıl BAŞARA AKIN*  
*Sibel BAŞARAN*  
*Muharrem BATTAL*  
*Nurşen BELET*  
*Seymen BORA*  
*Çiğdem ÇAĞLAYAN*  
*Hakan CAMUZCUOĞLU*  
*Haydar ÇELİK*  
*Fatma Nazan ÇOBANOĞLU*  
*Ebru DEMİREL SEZER*  
*Nida DİNÇEL*  
*Erbil DOĞAN*  
*Nuran EKERBİÇER*  
*Aydın ERENMEMİŞOĞLU*  
*Selda EREN SOY*  
*Cem ERGON*  
*Esin ERGÖNÜL*  
*Alp ERGÖR*  
*Gül ERGÖR*  
*Yüksel ERKİN*  
*Ayşe EROL*  
*Pelin ERTAN*  
*Şermin GENÇ*  
*Naciye Sinem GEZER*  
*Mukaddes GÜMÜŞTEKİN*  
*Türkan GÜNAY*

*Özlem GÜR SOY ÇALAN*  
*Aziz Ahmad HAMİDİ*  
*Sema KALKAN UÇAR*  
*Mehmet KANADAŞI*  
*Barış KARADAŞ*  
*Mahmut Alp KARAHAN*  
*Gülmira KURUOĞLU*  
*İlknur MAVİŞ*  
*Uğur MUNGAN*  
*Muradiye NACAĞ*  
*Çimen Gülben OLGUNER*  
*Sevgi ÖZALEVLİ*  
*Sema OZAN*  
*Mücahit ÖZBİLGİN*  
*Salih ÖZGÖÇMEN*  
*Burak SADE*  
*Mustafa Turhan ŞAHİN*  
*Ismail SARI*  
*Ekin ŞAVK*  
*Neriman ŞENGÜL*  
*Koray TOPGÜL*  
*Pınar TUNCEL*  
*Burçin TUTAR*  
*Ahmet Deniz UÇAR*  
*Serpil UĞUR BAYSAL*  
*Cevval ULMAN*  
*Hava ÜSKÜDAR TEKE*  
*Nur YAPAR*  
*Alkın YAZICIOĞLU*  
*Mehmet YILDIRIM*  
*Mümtaz YILMAZ*  
*Uluç YİŞ*  
*Nesibe Gül YÜKSEL ASLIER*



2019 Yılı Yazar Dizini

2019 Author Index

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi

Journal of DEU Medical Faculty

2019; 33 (1 – 3)

2019; 33 (1 – 3)

**A-B-C-Ç-D**

Açıkgöz E, 45

Adalı E, 213

Ağalar C, 121

Aksoy SÖ, 139

Aktaş S, 93

Alparslan C, 159

Altunyurt S, 33, 103

Arı Z, 83

Arıcı MA, 109

Arun MZ, 19

Asilsoy S, 235

Ates M, 225

Atıla K, 57, 121

Aygün E, 257

Balcı P, 207

Balta AZ, 261

Barışan E, 129

Bayır D, 129

Bayraktar F, 9,199

Calan M, 199

Cengiz Özyurt B, 83

Cevlik AD, 121

Cini N, 207

Çağlıyan E, 103

Çavdar C, 213

Çelik A, 213

Çoker C, 9

Çömlekçi A, 9

Dayangaç-Erden D, 175

Demir M, 261

Derici S, 57,121

Doğruak F, 9

Dokuzlar Ö, 199

**E-F-G**

Egeli T, 121  
Eker T, 183  
Ekinci İB, 175  
Emekçi Özay Ö, 103  
Ergör A, 1, 183  
Ertuna E, 19  
Gelal A, 109, 245  
Gökdeniz D, 33  
Göktaş S, 167

Guleryuz H, 33, 235  
Gumustekin M, 245  
Guvendi G, 225  
Güler G, 45  
Gülşen T, 261  
Güray Durak M, 139  
Güvenç Demirağcı Y, 83  
Güvenç G, 69

**H-I-İ-J-K-L**

Heybeli C, 213  
Hosgorler F, 225  
Işıklı B, 167  
Kandış S, 225  
Keleşoğlu MF, 257  
Keskinoğlu A, 159  
Keskinoğlu P, 159  
Kızmazoğlu C, 69

Kizildag F, 225  
Koc B, 225  
Koca P, 245  
Kocaer SB, 199  
Kolukırık Ü, 1  
Köse S, 33  
Kurt Y, 261  
Küme T, 9

**M-N-O-Ö**

Metintaş S, 167  
 Oktan MA, 213  
 Oktay AS, 207  
 Olgun A, 121  
 Onur E, 83  
 Ozbagcivan Ö, 149  
 Öktem G, 45  
 Öncü Ş, 109

Öngel N, 245  
 Önvural B, 9  
 Ören H, 277  
 Özay AC, 103  
 Özbilgin M, 121  
 Özdemir H, 83  
 Özgür S, 159  
 Özkal S, 121

**P-R-S-Ş**

Pişkin, 121  
 Saatli HB, 93  
 Sağol Ö, 57  
 Salış M, 267  
 Sarioğlu FC, 33, 235  
 Sarioğlu S, 213

Sevinç Aİ, 139  
 Sirin Kose S, 235  
 Solmaz D, 129  
 Sultan Altun Z, 93  
 Şimşek H, 1  
 Şişman AR, 199

**T-U-Ü-V-Y-Z**

Tahirler P, 109  
 Taneli F, 83  
 Taştan İ, 83  
 Tunk CO, 139  
 Uçku R, 109, 245  
 Ulman C, 83  
 Ünal N, 225  
 Ünek T, 121

Ünlü M, 213  
 Yavascan O, 159  
 Yavuzşen HT, 93  
 Yenilmez Ç, 167  
 Yeşil Y, 257  
 Yıldız S, 213  
 Yılmaz AŞ, 267  
 Yurt A, 207



## 2019 Yılı Konu Dizini

## DEÜ Tıp Derg 2019;33(1-3)

## 0-9

2D hücreler 46, 48, 50, 52, 53

## A-B-C-Ç-D

Akciğer, 37, 59, 106, 177, 178, 179, 235, 236, 237, 239,  
241, 242, 262, 263

Akılci ilaç kullanımı, 109

Aksiyel Spondiloartrit, 129, 130, 133, 134

Ankilozan Spondilit, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135

Anksiyete, 2, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 167, 168,  
169, 170, 173, 226, 231

Anksiyete Okuryazarlığı, 167, 168, 169, 173

Antitrombotik tedavi, 19, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28,  
29

Anksiyete Okuryazarlığı (AOY)-Ölçeği, 167, 168,  
169, 170, 173

Bilgisayarlı Tomografi, 123, 235, 236, 242, 262, 267

## E-F-G

Edinburg Postpartum Depresyon Ölçeği, 1, 2

Ektopia kordis, 103, 106

Embriyonik kök hücre, 271, 272, 273

Farmasötik bakım, 19, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 29

Fetal anomaliler, 33, 34, 35, 41, 42

Fetal manyetik rezonans görüntüleme, 34, 36, 38,  
106

Fetal ultrasonografi, 34

Fruktozamin, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16

## H-I-İ

HDL kolesterol, 11, 13, 199, 201, 203, 204

Hematopoietik kök hücre, 271, 272, 274, 275

Hemşire, 20, 26, 29, 183, 184, 185, 186, 187, 189, 190,  
191, 192

Hipertansiyon, 11, 14, 160, 213, 214, 216, 217, 218,  
219, 221

3D hücreler, 46, 48, 50, 52, 53

Biyobelirteç, 93, 97, 175

Biyoeşdeğerlik, 109, 110, 113, 116

Biyoyararlanım, 109, 110

Cantrell pentalojisi, 103, 106

CFTR geni, 175, 177, 236

D vitamini eksikliği, 199, 200, 201, 203, 204

Dijital Mamografi, 207, 208, 209, 210, 211

Dirençli temporal epilepsi, 69, 70, 75

Divertiküler hastalık, 267

Diyabetik komplikasyonlar, 9, 13, 15

Doğum sonrası depresyon, 1, 2, 4

Duodenal divertikül, 267, 269

FTIR spektroskopisi, 45, 46, 47

Gastrik divertikül, 267, 268

Gastrointestinal kanal, 267

Gastrointestinal Stromal Tümör (GİST), 57, 58, 61,  
63, 64, 66

Geçerlilik ve güvenilirlik, 131, 167

Glikozile serum proteinleri, 9

Glisemik kontrol, 9, 10, 12, 15

Hipokampal skleroz (HS), 69, 70, 71, 72, 73, 75, 77,  
78, 79

İndüklenmiş pluripotent kök hücre, 271, 273

İntramüsküler enjeksiyon, 257

İmmun trombositopenik purpura (İTP), 121, 122,  
125, 126

**J-K-L**

Jenerik ilaç, 109  
 Kalite belirteçleri, 83, 87  
 Kalite iyileşmesi, 83  
 Kanser kök hücresi, 46, 271  
 Kemoterapötik ilaç, 183, 184, 185, 186, 190, 191  
 Kistik fibrozis (KF), 175, 177, 178, 179, 235, 236, 237, 239, 241, 242  
 Klindamisin, 257  
 Klinik araştırma eğitimi 245, 247

Klinik araştırma, 113, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255,  
 Klinoptilolit, 139, 140  
 Kök hücre, 45, 46, 47, 48, 50, 51, 52, 53, 54, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277  
 Laparoskopik Sleeve Gastrektomi (LSG), 57, 58, 59, 60, 64, 65, 66  
 Laparoskopik Splenektomi, 121, 122, 124, 125  
 Lenfosit, 149, 150, 275  
 Lipid metabolizması, 199, 200, 203

**M-N-O-Ö**

Mastektomi, 139, 140  
 Membranöz Nefropati, 214, 221  
 Mesleki riskler, 184  
 Mezenkimal kök hücre, 271, 272, 274  
 Mide, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 267, 268, 269  
 MikroRNA, 93, 175, 178, 276, 277  
 Morbidite, 10, 84, 86, 87, 121, 122, 124, 125, 126, 186  
 Mortalite 86, 93, 106, 121, 122, 124, 125, 126, 186, 215, 218, 276  
 Muadil ilaç, 109, 110, 115  
 Multiselüler tümör sferoidleri (MSTS), 46, 47, 49, 50, 52, 54

Neokortikal anomali, 69, 78  
 Nikolau Sendromu, 257  
 Nonenzimatik glikozilasyon, 9, 10, 15  
 Nöroendokrin tümör 57, 62, 63, 65, 66  
 Nötrofil, 149, 150, 275  
 Obezite, 42, 57, 58, 59, 63, 65, 66, 200  
 Ortalama Glandüler Doz, (OGD), 207, 208, 209, 210, 211  
 Over kanseri, 93, 94, 95, 97, 98  
 Öğrencilerin bilgi düzeyi, 245, 253, 254,  
 Öğrencilerin görüşleri, 245

**P-R-S-Ş**

Pankreatik kitle, 267  
 Paraoksonaz-1 (PON1) 199, 200, 201, 202, 203, 204  
 Plazma, 16, 83, 84, 85, 87, 88, 124, 199, 201  
 Prenatal tanı 34, 35, 40  
 Prognoz, 41, 47, 53, 78, 79, 94, 98, 106, 149, 150, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 177, 213, 214, 215, 220, 221, 236  
 Prostat kanseri, 46, 54  
 Proteinüri, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221  
 Retrosternal guatr, 261, 262, 263, 264  
 Risk etmeni, 1, 5

Risk faktörleri 29, 159, 160  
 Serbest eczacılık hizmetleri, 19  
 Seroma, 139, 140  
 Son dönem böbrek yetmezliği(SDBY), 160, 214, 215, 200, 221  
 Standart temporal lobektomi (STL) 69, 70, 72, 75, 78  
 Sternotomi, 261, 262, 263, 264  
 Stres, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 84, 179, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231  
 Süreç değerlendirme, 83



**T-U-Ü-V-Y-Z**

Tedavi yanıtı, **121**

Tıp fakültesi öğrencileri, **167, 245, 246, 247, 252, 253, 254, 255**

Tip 2 diyabetes mellitus (Tip2 DM), **9, 10**

Tiroidektomi **261, 262, 263, 264**

Tomosentez, **207, 208, 209, 210, 211**

Trombosit hacmi, **149, 150**

Trombosit, **20, 24, 29, 122, 123, 124, 149, 150, 200, 275**

Troponin I, **83, 84, 85, 86, 87, 88, 89**

Üreme sağlığı, **183, 184, 185, 186, 189, 190, 191, 192**

Ventriküler septal defekt, **103, 104, 105, 106**

Vezikoüreteral reflü (VUR), **159, 160, 161, 164**

Yara iyileşmesi, **140, 275**



## Subject Index 2019

J DEU Med 2019;33(1-3)

## 0-9

2D cells, 46

3D cells, 46

## A-B-C-D

ALIT-Scale, 167, 168

Ankylosing Spondylitis, 130, 131, 132, 134

Antithrombotic therapy, 19, 20

Anxiety, 130, 133, 134, 167, 168

Anxiety Literacy, 167, 168

Average Glandular Dose, 208

Axial Spondyloarthritis, 130

Bioavailability, 110

Bioequivalence, 110

Biomarker, 93, 175

Cancer stem cell 45, 46, 271

CFTR gene, 175

Chemotherapeutic agent, 184

Clindamycin, 257, 258, 259

Clinical research education, 246

Clinical research, 245, 246

Clinoptilolite, 139, 140, 143, 144, 145

Community pharmacy services, 20

Computed tomography, 235, 236, 267

Cystic fibrosis, 175, 235, 236

Diabetic complications, 10

Digital Mammography, 207, 208

Diverticular disease, 268

Duodenal diverticula, 268

## E-F-G

Ectopia cordis, 103

Edinburg Postpartum Depression Scale, 2

Elderly, 58, 225, 226

Embryonic stem cell, 271

End Stage Kidney Disease, 214

Fetal abnormalities, 33, 34

Fetal magnetic resonance imaging, 33, 34

Fetal ultrasonography, 34

FOM, 208

Fructosamine, 9, 10

FTIR spectroscopy, 46

Gastric diverticula, 267

Gastrointestinal stromal tumor (GIST), 57, 58

Gastrointestinales tract, 268

Generic drug, 109, 110

Generic medicine, 110

Glycated serum proteins, 10

Glycemic control, 10,

## H-I-J-K-L

HDL Cholesterol, 200

Hematopoietic stem cell, 271

Hypertension, 214

Hippocampal sclerosis, 69, 70

Image quality, 207, 208

Immune thrombocytopenic purpura, 121

Intramuscular Injection, 257, 259

ITP, 121, 122

Induced pluripotent stem cell, 271

Laparoscopic Sleeve gastrectomy, 57, 58

Laparoscopic Splenectomy, 121, 122

Lipid metabolism, 200

Lung, 156, 236,

Lymphocyte, 143, 149, 150, 151, 152, 155,

**M-N-O**

Mastectomy, 139, 140, 144,  
 Medical students, 246  
 Membranous Nephropathy, 214  
 Mesenchymal stem cell, 271  
 MicroRNA, 93, 175  
 Morbidity, 122, 140,  
 Mortality, 122  
 Multicellular tumor spheroids, 46  
 Neocortical anomaly, 70

**P-Q-R**

Pancreatic neoplasm, 268  
 Paraoxonase-1, 200  
 Pediatrics, 236  
 Pentalogy of Cantrell, 103  
 Pharmaceutical care, 19, 20  
 Plasma, 83, 84, 144, 200,  
 Platelet volume, 149, 150, 151  
 Platelet, 144, 149, 150, 151, 152, 155, 156  
 Postpartum depression, 1, 2,  
 Prenatal diagnosis, 34  
 Process assessment, 84

**S-T-U-V-W-X-Y-Z**

Seroma, 139, 140, 143, 144, 145  
 Standard temporal lobectomy, 70  
 Stem cell, 45, 46, 271  
 Sternotomy, 261  
 Stomach, 58, 226,  
 Stress, 2, 225, 226  
 Students' knowledge level, 246  
 Students' opinions, 246  
 Thyroidectomy, 261

Neuroendocrine tumor (NET), 58  
 Neutrophil, 149, 150, 151, 155  
 Nicolau Syndrome, 257, 258, 259  
 Nonenzymatic glycation, 10  
 Nurse, 184, 259  
 Obesity, 58  
 Occupational risks, 184  
 Ovarian cancer, 93

Prognosis, 149, 150, 155, 159, 160, 213, 214  
 Prostate cancer, 45, 46  
 Proteinuria, 214  
 Quality improvement, 84,  
 Quality indicators, 84  
 Ratio, 130, 134, 149, 150, 152, 155, 207, 208, 209  
 Rational drug use, 110  
 Reproductive health, 183, 184  
 Resistant temporal epilepsy, 69, 70  
 Retrosternal goiter, 261  
 Risk factors, 2, 159, 160

Tomosynthesis, 208  
 Treatment response, 122  
 Troponin I 83, 84  
 Type 2 diabetes mellitus, 10  
 Validity and Reliability, 167, 168  
 Ventricular septal defect, 103  
 Vesico-ureteral reflux, 160  
 Vitamin D deficiency, 200  
 Wound healing, 139, 140, 144, 145