



DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

Cilt / Volume : 30

Sayı / Number : 3

Yıl / Year : 2016



ISSN : 1300-6622

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ YAYINLARI

TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

Cilt: 30 Sayı: 3 Yıl: 2016

Yayın No: 09.0100.0000.000/BY.016.112.869

ISSN: 1300 - 6622

1. Baskı

Derginin Sahibi : Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Adına Sahibi - Baş Editör, Prof. Dr. Oğuz DİCLE

Editör : Prof. Dr. Canan ÇOKER

Sorumlu Müdür : Prof. Dr. Yeşim TUNÇOK

Editörler Kurulu : Prof. Dr. Mehmet Ali ÖZCAN, Prof. Dr. Hatice DURAK, Prof. Dr. İzge GÜNAL, Prof. Dr. Reyhan UÇKU,
Prof. Dr. Salih KAVUKÇU, Prof. Dr. Tunç ALKIN, Prof. Dr. Zeynep GÜLAY, Prof. Dr. Dayimi KAYA,
Prof. Dr. Erdem ÖZKARA, Prof. Dr. Sezer UYSAL, Prof. Dr. Taner K. ERDAĞ, Prof. Dr. Koray ATİLA

Yönetici Editör : Işık EZBER

Yönetim Yer : T.C. Dokuz Eylül Üniversitesi

Tıp Fakültesi

Sağlık Yerleşkesi İnciraltı 35340 İzmir

Yayının Türü : Yılda en az üç kez yayınlanan Akademik Hakemli Dergidir.

4 ayda bir yayımlanır.

Dergi URL : <http://www.journalagent.com/deutip>

Yazışma Adresi : Dokuz Eylül Üniversitesi - Tıp Fakültesi Dekanlığı Yayın Kurulu - İnciraltı 35340 İzmir

Tel: (232) 412 22 63

e-posta: tipdersisi@deu.edu.tr

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi'nde yayımlanan yazıların yayın hakkı Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne aittir.

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

Dergide yayımlanan makaleler kaynak gösterilmeden kullanılamaz.

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi TÜRKİYE ATIF DİZİNİ'nde yer almaktadır.

Basım Yeri : Dokuz Eylül Üniversitesi Matbaası

Basım Tarihi : 13 .01. 2017

Basım Adedi : 200 adet

Basım Yeri Adresi : Dokuz Eylül Üniversitesi Matbaası

DEÜ Tınaztepe Kampüsü 35390 Buca - İZMİR

Tel : 0(232) 301 93 00 - Fax : 0(232) 301 93 13

İçindekiler

Araştırma Yazıları

- Kronik Myeloid Lösemi Tanılı Hastalarımızın Retrospektif Değerlendirilmesi**, *Aysegül Karaman, Şerife Solmaz Medeni, Ömür Gökmen Sevindik, Celal Acar, Selda Kabraman, Sunay Tunalı, İnci Alacacıoğlu, Oğuz Altıngöz, Özden Pişkin, Fatih Demirkan, Hayri Güner Özşan, Mehmet Ali Özcan* **103 - 112**
- Yoğun Bakım Ünitesine yatan kritik hastalarda kabul sırasında akut böbrek yetmezliğinin mortalite üzerine etkisi**, *Yusuף Savran, Serçin Karakaş, Sümeýra Haruż, Meral Ezgi Kırbyık, Ceren Akçanal, Sinem Aydođan, Sezen Ersoy, Gizem Zeynep Gülmüş* **113 - 116**
- İzmir'in Bir Mahallesinde Yaşayan 6-17 Yaş Arasındaki Suriyeli Çocukların Çalışma Durumları ve Çalışma Durumlarını Etkileyen Etmenler**, *Hande Bahadır, Reyhan Uçku* **117 - 124**
- Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Eğitim Programı ve İşleyişine İlişkin Eğitici ve Öğrenci Görüşleri**, *Berna Musal, Oğuz Kalınç, Gamze Çapa Kaya* **125 - 130**

Derleme

- Kolorektal Kanser ve İmmünoterapi**, *Suna Çokmert, Zekiye Altun, İlhan Öztop, Safiye Aktaş, Nur Olgun* . . **131 - 137**
- Patoloji için Bilişim**, *Sülen Sarıoğlu* **139 - 143**

Olgu Sunumları

- Akut Nefes Darlığının Nadir bir Nedeni Olarak Periton Diyalizi ile İlişkili Hidrotoraks**, *Aysun Şengül, Kerem Melek, Erkan Şengül* **145 - 147**
- Testisin Epidermoid Kisti: Üç Olgu Sunumu**, *Selma Şengiz Erhan, Sevinç Hallaç Keser, Aylin Ege Gül, Şükran Kayıpmaz Sarıkaya* **149 - 153**

Yazara Bilgi **I - IV**

Kronik Myeloid Lösemi Tanılı Hastalarımızın Retrospektif Değerlendirilmesi

RETROSPECTIVE EVALUATION OF OUR PATIENTS DIAGNOSED CHRONIC MYELOID LEUKEMIA

Ayşegül KARAMAN¹, Şerife SOLMAZ MEDENİ², Ömür GÖKMEN SEVİNDİK³, Celal ACAR¹, Selda KAHRAMAN⁴, Sunay TUNALI¹, İnci ALACACIOĞLU¹, Oğuz ALTINGÖZ⁵, Özden PİŞKİN¹, Fatih DEMİRKAN¹, Hayri Güner ÖZSAN¹, Mehmet Ali ÖZCAN¹

¹ Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji AD, İzmir

² Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği, İzmir

³ Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji AD, Elazığ

⁴ İzmir Üniversitesi Medikal Park Hastanesi, Hematoloji Kliniği, İzmir

⁵ Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Genetik AD, İzmir

ÖZ

Amaç: Kronik Miyeloid Lösemi (KML) pluripotent kök hücrelerin anormal çoğalması ile oluşan miyeloproliferatif bir hastalıktır ve erişkin lösemilerinin %15'ini oluşturur. Tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ) KML'nin ana tedavisi haline gelmiştir. Yeni kuşak TKİ'lerinin kullanımı ile dirençli vakalarda etkin tedavi sağlanmıştır. Çalışmamızda KML tanılı hastaların retrospektif olarak verilerini inceleyerek literatüre katkı amaçlı sunmayı planladık.

Gereç ve yöntem: Çalışmamıza 2003 -2014 tarihleri arasında KML tanısı ile tedavi edilen 88 hastanın, demografik özellikleri, birinci ve ikinci sıra TKİ alan hastaların tedavi yanıtları,TKİ yan etkileri, tüm sağkalım (OS) durumları retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Olguların 36'sı kadın, 52'si erkek olup medyan yaş 52 idi. TKİ ile hematolojik, sitogenetik ve moleküler yanıtlar European Leukemia Net 2013 kılavuzuna göre değerlendirildi. Hastaların (n=88) TKİ'ne tedavi yanıtları 3. ay Tam Hematolojik Yanıt (THY) %80, 12. ay Tam Sitogenetik Yanıt(TSY) %75, 18. Ay Major Moleküler Yanıt (MMY) %75 olarak gözlemlendi. Buna göre İmatinib alan hastaların %66'sının optimal yanıtta oldukları saptandı. 2. Kuşak TKİ ile optimal yanıtta olan hasta yüzdesi %33 idi. Tüm KML hastalarında ortalama izlem süresi 5,5 yıldır. Olguların tüm sağkalım oranı (OS) % 83'tür. Hastalıksız sağ kalım süresi 100 ay (8,3 yıl), 5 yıllık tüm sağkalım oranı ise % 92 bulunmuştur.

Tartışma ve sonuç: Sonuç olarak KML hastalarında kılavuzlara uygun şekilde moleküler izlem yapılmalıdır. Tedavi değişikliği, zamanında ve hastanın komorbid durumlarını da gözetenerek olmalıdır. Böylece uzun dönem sağkalım ve hastalıksız sağkalım elde edilebilir. Ancak iyi bir hasta izlemi için sitogenetik ve moleküler izleme özen gösterilmelidir.

Anahtar kelimeler: Kronik Myeloid Lösemi, Tirozin Kinaz İnhibitörü, Tedavi Yanıtları

ABSTRACT

Objective: Chronic myeloid leukemia(CML) is a myeloproliferative neoplasm, characterized by the unrestrained expansion of pluripotent bone marrow stem cells and accounts for %15 of newly diagnosed cases of leukemia in adults.

Ayşegül KARAMAN
Dokuz Eylül Üniversitesi
Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları AD
Hematoloji BD
İZMİR

Tyrosine kinase inhibitors (TKI) have become the main treatment of CML. Effective treatment for resistant cases has been achieved through the use of new-generation TKIs. In our study, we plan to offer contribution to the literature by examining the data of diagnosed CML patients retrospectively.

Material and Method: We retrospectively evaluated 88 CML patients, who demographic features, TKIs toxicity profiles and TKIs treatment responses, overall survival of the CML patients in Dokuz Eylül University Department of Hematology between 2003 and 2014

Results: We found that 36 of the patients were women and 53 of the patients were men and median age was 52. Response to treatment with imatinib was evaluated in terms of hematological, cytogenetic and molecular response based on ELN guidelines. On this analysis, 80% of patients treated TKIs had Complete Hematologic Response (CHR) at the 3. month, 75% of patient treated TKIs had Complete Cytogenetic Response (CCR) at the 12 month and 75% of patient treated TKIs had Major Molecular Response (MMR) at the 18. month. The optimal response to imatinib was determined in 66% of patients. However, optimal response rate was 33% with the second generation of TKIs. The average follow-up period was 5.5 years for all patients with CML. All of the patients survival (OS) was 83%, Disease Free Survivor (DFS) was 100 months and 5 year overall survival rates of 92%.

Conclusion: As a result, CML patients with molecular monitoring should be done in accordance with all guidelines. Treatment changes must be made at the appropriate time and by considering the patient's comorbid conditions. Thus, long-term survival and disease-free survival can be achieved. However, care must be taken for cytogenetic and molecular monitoring to achieve a good patient follow-up.

Keywords: Chronic Myeloid Leukemia, Tyrosine Kinase Inhibitor, Treatment respons

Kronik Miyeloid Lösemi (KML) pluripotent kök hücrelerin anormal klonal çoğalması ile kendini gösteren bir myeloproliferatif hastalıktır (1). Erişkin lösemilerinin % 15'ini oluşturur ve insidansı 1-2/100.000'dir (2). KML'de t(9:22) sonucu BCR-ABL1 füzyon geni meydana gelir ve bu genin ürünü olan p210, peptidil tirozin kinaz aktivitesine sahip olup; Ph pozitif hücre klonunun çoğalması ve apoptoza karşı direnç gelişmesi sonucu hastalık kliniği oluşur (3,4). Hastalık kronik, akselere ve blastik faz olmak üzere 3 fazdan oluşmaktadır (5). KML tedavisi bir dönem interferon, hidroksiüre ve sitarabin tedavileri ile sınırlı olmuştur (6). 1998'de bir tirozin kinaz inhibitörü (TKİ) olan imatinib mesilatın kullanıma girmesi ile ölümcül bir hastalık olarak değerlendirilen KML hastalığının uzun dönem kronik fazda izlenmesi sağlanmıştır (7,8). Ancak KML hastalarında izlemde gelişebilecek ek mutasyon ve direnç gibi durumlar nedeniyle imatinibe yanıtızsızlık gelişmesi üzerine ya da imatinib tedavisine intolerans durumlarında ikinci kuşak TKİ (dasatinib ve nilotinib), 3. kuşak TKİ (ponatinib) klinik kullanıma girmiştir (9,10).

KML hastalarında izlemde hematolojik, sitogenetik ve moleküler yanıtlar değerlendirilmektedir. Hematolojik yanıt değerlendirilmesinde fizik muayenede splenomegali, hemogram ve periferik kan yayması değerlendirilir. Konvansiyonel sitogenetik incelemesinde kemik iliği aspirasyon örneklerinde Ph kromozom varlığı ve yüzdesi, Ph dışındaki ek yapısal kromozom anomalileri değerlendirilir (11). KML'de sitogenetik, moleküler ve hematolojik tedavi yanıtlarının eldesi hedeflenir. Tedavi yanıtızsızlığı ya da izlemde yanıt kaybı gelişen hastalar erken dönemde saptanarak etkin tedavi değişikliği yapılmalıdır. KML hastalarında beklenen uzun sağ kalım süresi ve ömür boyu tedavi uygulanması nedeniyle tedavi maliyeti hasta yönetiminde göz önünde bulundurulmalıdır. Son yıllarda tedavi maliyetlerinin ülke ekonomisine ek yük getirmesi nedeni ile ilaçların jenerik formülasyonları desteklenmektedir. İmatinib mesilat için de ülkemizde 2012 yılı sonrasında jenerik formülasyonlar tedavide yerini almıştır (12). Mevcut kararları doğru ve zamanında verebilmek adına yeterli klinik gözlem sahibi olmak amaçlı güncel kılavuzlar ve kontrollü çalışmalar

yapılmalıdır. Demografik özellikler, ilaç yan etki, direnç, maliyet gibi faktörler değerlendirilmelidir.

Bu çalışmada da 2003-2014 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'nda tedavi altında olan KML hastalarının demografik özelliklerinin klinik seyirlerinin ve güncel kılavuzlara göre tedavi takiplerinin geriye dönük değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

2003-2014 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'nda KML tanısı ile tirozin kinaz inhibitörü tedavisi alan hastalarımızın demografik özellikleri, klinik seyirleri, tedavi yanıtları geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. Klinik ve laboratuvar verileri yeterli olan 88 KML hastası çalışmaya alınmıştır.

Hastaların tanı anındaki demografik verileri, hastalığın fazı, dalak boyutları (kot kavşından cm olarak palpe edildiği uzaklık), laboratuvar bulguları 'SPSS for Windows 20.0' programı aracılığı ile kaydedilmiştir. Hematolojik, sitogenetik ve moleküler yanıtlar ELN kriterlerine göre değerlendirilmiştir. Değerlendirmeler imatinib başlangıç tarihinden itibaren geçen sürelerle göre yapılmıştır. Hastaların TKİ tedavisi altında 3, 6, 12. aydaki ve en son bakılan hematolojik, sitogenetik ve moleküler yanıtları değerlendirilmiştir. TKİ tedavisine yanıt alınamayan ya da yan etkisi nedeniyle tedavi değişikliği yapılan hastalar da geriye dönük değerlendirilmiştir. Hematolojik yanıt değerlendirilmesinde beyaz küre ve trombosit sayısının normale gelmesi ($WBC < 10.000 / mm^3$, $Trombosit < 450.000 / mm^3$), periferik yaymada immatür granülosit olmaması, %5'den daha az bazofili varlığı ve dalağın non-palpabl olması dikkate alınmıştır. Konvansiyonel sitogenetik analiz yeterli olması için en az 20 metafaz değerlendirilmiş olması dikkate alınmış, sitogenetik yanıt için kemik iliğinden yapılan karyotip analizinde metafazlardaki Ph kromozomu yüzde oranları değerlendirilmiştir. Tam sitogenetik yanıt: % 0, Parsiyel sitogenetik yanıt: %1-35, Minör sitogenetik yanıt: % 36-65, Minimal sitogenetik yanıt: % 66-94, Yanıt yok: % 95 ve üzerinde metafazda Ph kromozomu olarak tanımlanmıştır. Moleküler yanıt değerlendirilmesinde;

2011 yılı öncesi hastanemizde Real Time kantitatif PCR ile bcr-abl transkript düzeyleri değerlendirilmekteydi. Bu yöntemle göre Major Moleküler Yanıt Bcr-abl transkript düzeyinde 3-log azalma, Tam Moleküler Yanıt Bcr-abl transkript saptanmaması olarak tanımlanmıştır. 2011 yılı sonrasında ise daha duyarlı bir yöntem olan ve uluslararası standardizasyon ile hesaplama yapılan internasyonal skala sistemi (IS)'ne geçilmiştir. IS'e göre yanıt tanımı için IS değeri $< 0,005$ olması major moleküler yanıt. IS değerinin %0 olması tam moleküler yanıt olarak tanımlanmıştır.

İstatistiksel Değerlendirme

Bütün veriler "SPSS 20.0 for Windows" (SPSS Inc.) yazılımı kullanılarak yapılmıştır. Hastaların Hastalısız sağkalım süreleri Kaplan-mayer yöntemine göre hesaplanmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya toplam 88 hasta alındı. Hastaların 52'si (%59,1) erkek, 36'sı (%40,9) kadındı. Tanı anındaki ortalama (median) yaş 52 idi (18-82) Tanı anında fizik muayenede kot altında palpabl dalak boyutu ortalama değeri 2,2 cm saptandı (Max: 22, Min: 0). 73 hastaya 2003 yılı ve sonrasında tanı konmuş ve ilk sırada TKİ başlanmıştı. 15 hastada TKİ dönemi öncesinde tanı almaları nedeni ile IFN-alfa, Ara-C, Hidroksiüre gibi değişik tedaviler uygulanmış, 2003 yılı sonrasında TKİ tedavilerine geçilmişti. Tüm hastaların ortalama laboratuvar verileri değerlendirildiğinde hemoglobün ortalama değeri 11,5 g / dl ($SD \pm 1,8$) lökosit ortalama değeri 92.000 / mm^3 (Min: 4.900-Max: 560.000) (Lökosit minimum değerinin düşüklüğünün nedeni TKİ tedavisi öncesinde IFN tedavisi almış olan hastaların da çalışmaya dahil edilmesidir). Trombosit ortalama değeri 430.000 / μl (Min: 32.000-Max: 1.600.000) (Tablo I).

Tanı anında hastaların 68'si (%77) kronik fazda, 18' u (%20) akselere fazda ve 2'si (%2,3) blastik fazda idi. İzlemede kronik faz hastalarının 5'inin (%7,4) blastik ve akselere faza ilerlediği saptandı. Tanı anında akselere fazda olan 18 hastanın 8'inde yanıtızsızlık nedeniyle 2. kuşak TKİ tedavilerine geçildiği saptandı.

Tablo I. Hastaların demografik ve klinik bulguları

	n=88
E/K	52/36
Yaş	52 (18-82)
WBC/Mikrolitre	92.000 (4.900-560.000)
Plt /Mikrolitre	430.000 (32.000-1.600.000)
Hb g/dL	11,5 ±1,8
Faz:	
Kronik faz	68 (%76)
Akselere faz	18 (%20)
Blastik faz	2 (%2,3)
Ex (%)	10 (%11)

Tanı anında kemik iliği örneklerinden yapılan sitogenetik incelemede yeterli metafaz elde edilen ve Philadelphia kromozomu saptanan hasta sayısı 52 (%59,1) idi. Sitogenetik yetersiz 36 hastada FISH ile Philadelphia kromozomu pozitif saptandı. Sitogenetik izlemde metafaz sayısı eksik olan olgularda aynı zamanda FISH verileri de kullanıldı.

KML nedeniyle takip edilen hastaların 87 sinde ilk başlanan TKİ imatinib mesilat idi. Bir hasta ilaç araştırma grubunda olması nedeniyle ilk sırada Nilotinib başlanmıştı. Hastada izlemde ilaç yan etkisi (karaciğer toksisitesi) gelişmesi üzerine imatinib mesilata geçilmişti.

TKİ tedavileri altında hastaların yanıt oranları Tablo II'de verilmiştir. Burada imatinib tedavisi ile başlayarak izlemde yetersiz yanıt ya da yanıt kaybı nedeni ile 2. Kuşak TKİ kullanan hastalar da dahil edilmiştir. İzlemde 2. Kuşak TKİ' a geçilen hastaların yanıt oranları da Tablo 3'de verilmiştir.

İmatinib tedavisinin 3. ayında tam hematolojik yanıt elde edilen hasta sayısı 80 (%90,9), bir hastada tanı sonrası 2. ayda hastalık progresyonundan dolayı exitus olması nedeniyle hematolojik yanıt değerlendirilememiştir.

Tablo II: KML hastalarının TKİ'ne tedavi yanıtları

Değerlendirmeye alınan hasta sayısı (n)	THY n=88	TCY n(88):yeni/toplam	MMY n(88):yeni/toplam
3. ay	80	2	9
6. ay	5	22/24	14/23
12. ay	2	26/50	20/43
18. ay	0	16/66	23/66
Toplam	87	66	66

THY: Tam Hematolojik Yanıt, TSY: Tam Sitogenetik Yanıt, MMY: Majör Moleküler Yanıt

Tablo III. 2. kuşak TKİ'ne geçilen olgularda yanıt durumları

Değerlendirmeye alınan hasta sayısı (n)	THY n=23	TSY n(23):yeni/toplam	MMY n(23):yeni/toplam
3. ay	22	9	7
6. ay	0/22	5/14	5/12
12. ay	0/22	2/16	2/14
18. ay	0/22	1/17	2/16
Toplam	22	17	16

Çalışmamızda tüm KML hastaları için tanı konulduktan sonraki ilk 18 aylık süreçte yeterli (20 ve üzeri) metafaz ile sitogenetik verileri değerlendirilebilen hasta sayısı 77 idi, bu hastalar içinde 12. Ayda tam sitogenetik yanıtta olan hasta sayısı 48 idi (%62). İlk 18 aylık süreçte yetersiz sitogenetik inceleme yapılan ve/veya sitogenetik inceleme yapılamayan 11 hastanın 4'ünde FISH verileri değerlendirilmiş ve 2 hastanın 12. ayda Philadelphia kromozomu negatif olduğu gösterilmiştir (FISH yöntemi ile tam sitogenetik yanıtta oldukları gösterilmiştir). FISH ve standart karyotipik analizinin tümü birlikte değerlendirildiğinde toplam 50 hastada (%64) (değerlendirilebilen 79 hastanın) 12. ayda TSY elde edildiği görülmüştür. 18. ay sonunda ise sitogenetik değerlendirmenin yapılabildiği 79 hastadan 66'sı (%84) TSY da izlemededir.

Moleküler takip için hastanemizde 2011 yılına kadar Real Time kantitatif PCR kullanılırken, 2011 yılından sonra bcl-abl gen ürünü daha duyarlı bir yöntem olan ISS yöntemi ile değerlendirilmeye başlanmıştır. Bu nedenle moleküler yanıt değerlendirilmesinde 2011 öncesi ve sonrasında tanı alan hastalar ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Buna göre 2011 yılı öncesinde tanı alan 58 hastadan RT-PCR ile değerlendirilebilen 44 hastada 18. aya kadar major moleküler yanıt elde edilmiş toplam hasta sayısının 35

olduğu saptandı (%84). 2011 yılından itibaren tanı konulan ve ISS yöntemi ile değerlendirilen 30 hastada 18. ay sonunda major moleküler yanıt elde edilmiş toplam hasta sayısının 19 olduğu saptandı (%63). 2011 yılı ve öncesi RT-PCR ile tam-major moleküler yanıt elde edilen 35 hastanın 2011 yılından itibaren ISS yöntemi ile moleküler yanıtlar değerlendirildiğinde 35 hastanın 15'inin 2011 yılında MMY'da olmadığı görüldü. Yine bu 35 hastadan son vizitte major moleküler yanıtta olan hasta sayısı 30'du. Bu 35 hastanın 7'sinde ikinci kuşak TKİ kullanımına geçilmiştir.

Çalışmadaki 88 hastadan 7'si takiplerde izlem dışı olması nedeniyle bu hastaların tedavi yanıt değerlendirilmeleri yapılamamıştır. Geriye kalan 81 hastanın 27'sinde (%32) izlemde ikinci kuşak TKİ (nilotinib veya dasatinib) tedavilerine geçilmiştir. Bu 27 hasta içinde 21 hastada İmatinibe yanıtızlık nedeniyle ikinci sıra TKİ'ye geçilmiştir. 6 hastada ise imatinib altında yan etki gelişmesi nedeniyle tedavi değiştirilmiştir. 4 hastada sitopeni, 1 hastada karaciğer fonksiyon testlerinde artış ve 1 hastada dermatolojik yan etki nedeniyle tedavi değişikliğine gidilmiştir.

İmatinib tedavisine yanıtız hastalar değerlendirildiğinde 1 hasta 3. aya ulaşmadan kaybedilmiş, 7 hastada 3. ayda HY elde edilememiştir. Bu hastalardan 4'ünde 2. sıra TKİ'ne geçilmiş, 3 hasta ise aynı tedavi ile izlenmiştir. 18. aya kadar halen MMY elde edilemeyen 6 hastada, izlemde MMY'ta bozulma olan 3 hastada, izlemde sitogenetik yanıtta bozulma saptanan 7 hastada, sitogenetik yanıt elde edilemeyen 1 hastada, ikinci kuşak TKİ tedavilerine geçilmiştir. Tedavi değişikliğinin en sık nedeni moleküler yanıt elde edememe ve sitogenetik yanıtta bozulmadır (Tablo V).

Tablo IV. İlk sırada TKİ başlanan hastaların tedavi yanıtları

Değerlendirmeye alınan hasta sayısı (n)	THY n=73	TSY n(73) yeni/toplam	MMY n(73) yeni/toplam
3. ay	65	Değerlendirilmedi	9
6. ay	5/70	24	17/26
12. ay	1/71	25/49	20/46
18. ay	0/71	10/59	10/56
Toplam	71	69	56

Tablo V. İmatinib tedavisine yanıtızlık nedenleri

n=40	
Hematolojik yanıt elde edememe	4
Moleküler yanıt elde edememe	6
Moleküler yanıtta bozulma	3
Sitogenetik yanıt elde edememe	1
Sitogenetik yanıtta bozulma	7

İkinci kuşak TKİ tedavi başlanan 27 hastanın 15'ine nilotinib, 12'sine dasatinib başlanmıştır. İkinci kuşak TKİ başlanan hastaların 9'unda izlemde üçüncü sıra tedavilere (ponatinib, dasatinib veya nilotinib) geçilmiştir.

Dasatinibden nilotinibe geçilen 3 hastanın 1'inde yanıtızlık, 2 hastada yan etki (sitopeni ve plevral/perikardiyal efüzyon) nedeniyle tedavi değişikliği uygulanmıştır.

Nilotinibden dasatinibe geçilen 5 hastanın 3'ünde yanıtızlık, 2'sinde yan etki (pankreatit, toksik hepatit) saptanmıştır. Yanıtızlık nedenleri sitogenetik yanıt elde üçüncü kuşak TKİ olarak ponatinibe geçilen tek hasta 18 yıl önce KML tanısı alan ve izleminde hiç bir zaman moleküler yanıt, hatta TSY elde edilemeyen hastadır. Mutasyon analiz yapılamamış olan hastada ponatinib altında hematolojik yanıt devam etmesine rağmen en son bakılan BCR/ABL (p210) IS değeri %157 ile hastada moleküler yanıt halen elde edilememiştir. Tam uyumlu donörü olmayan hasta akraba dışı donör taramasını da kendi kabul etmediği için allogeneik kök hücre nakli hastada yapılamamıştır. İkinci sıra tedavi alanlardan 2 hasta, üçüncü sıra tedavi alanlardan 1 hasta izlemde akselere faza ilerlemiştir.

Çalışmamaya dahil edilen tüm hastalar 2013 yılında yayınlanan ELN kriterlerine göre 3.ay, 6.ay, 12.ay ve son tedavi yanıt tanımları optimal, uyarı ve yanıtız olmak üzere tekrar değerlendirildiğinde, ELN 2013'e göre 1 kez yanıtız veya 2 kez uyarı alan hastalarda tedavi değişikliği önerilmekteydi. Çalışmamızdaki ELN'ye göre tedavi değişikliğini hak eden hastalar ve aldıkları tedaviler gözden geçirildi. Buna göre İmatinib alan hastaların %66'sının verilen dönüm noktalarına göre optimal yanıtta oldukları saptandı. ELN'ye göre tedavi değişikliğini hak

eden 3 hastada imatinib kullanımına devam edildiği saptandı.

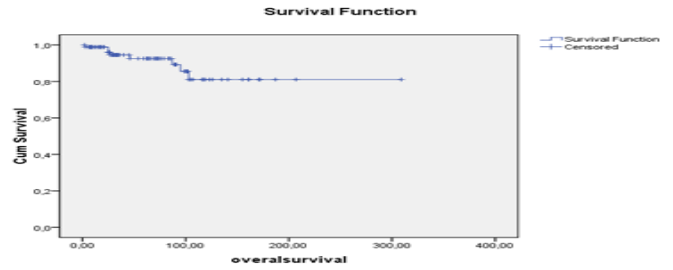
Hematoloji kliniğimizde halen takipli 77 hastadan MMY'da olan hasta sayısı 56 saptanmıştır.(%72) KML nedeniyle 3 hastaya Allojeneik Kök Hücre Nakli(AKHN) uygulanmıştır. AKHN sonrası 2 hastada TKİ kullanımına devam edilmiştir. KML hastalarında İmatinib kullanıma girmeden önce KML tanılı bir hastaya AKHN uygulanmış, AKHN sonrası TKİ kullanım ihtiyacı olmayan bu hasta tam kür olması nedeniyle takipten çıkarılmıştır.

İzlemede KML'den akut lösemiye transforme olan hasta sayısının 4 (% 4,5) olduğu görüldü. Bu 4 hastadan bir tanesi tanı anında %100 uyumlu kardeşinden AKHN yapılan ve takiplerini aksatan, tanıdan 10 yıl sonra akselere faza girerek dasatinib başlanan hastaydı. Sonrasında AML transformasyon gelişmesi üzerine 7+3 AML indüksiyon kemoterapisi uygulanmış, ardından ikinci kez aynı kardeşinden AKHN uygulanmış. Nakilden 8 ay sonra halen MMY elde edilmemiş olması nedeniyle nilotinib başlanan hastada izlemede MMY elde edilmiştir. Bir diğer hastamız 4 yıl önce tanı almış KML hastasıdır. İmatinib tedavisinin 1. yılında akselere faz gelişen hastada dasatinib tedavisi başlanmış. HY elde edilen fakat sonrasında hızla yanıt kaybı olan hastada ALL transformasyonu olmuş tedavi sırasında hasta kaybedilmiştir. KML tanısının 2. yılında AML transformasyonu gelişmiş bir diğer hastada ise IDA-FLAG kemoterapisine rağmen hasta kaybedilmiştir. Hastanın özgeçmişinde 10 yıl önce mide kanseri olduğu ve total gastrektomi + splenektomi ile mide kanseri açısından kür elde edilmiş olduğu saptanmıştır. 2001 yılında tanı konulmuş olan bir diğer hasta lökoz nedeniyle kemoterapi almıştır.

KML dışı hastalık yönünden incelendiğinde 27 (%33) hastada mevcuttu. Üç hastada hematolojik malignite dışı kanser saptandı (meme, mide, akciğer). Mide kanseri olan hasta KML nedeniyle exitus olmuştur. Diğer iki hastanın KML ve diğer onkolojik tedavileri devam etmektedir. KML tedavisi altında DM, hipertansiyon, atrial fibrilasyon, koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalıklarından birine sahip olan hasta sayısı 8, kalp, böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hasta sayısı 12,

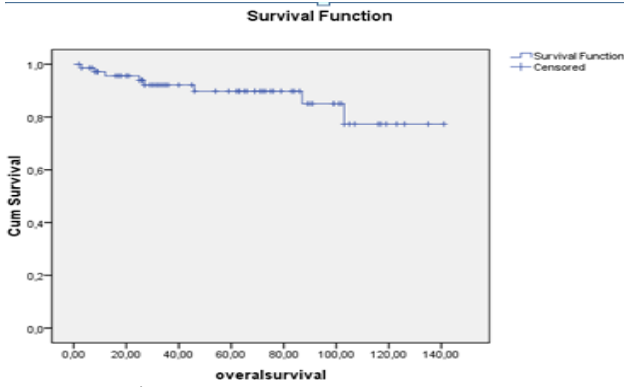
akciğer tüberkülozu eşlik eden hasta sayısı 2, kronik hepatit b nedeniyle antiviral tedavi almakta olan hasta sayısı birdir. TKİ tedavisi alan KML hastalarından 7 hastada ek sitogenetik anomali mevcuttu (Hipodiploidi, Monozomi 7, monozomi 18, y kromozom kaybı, t(8:21), t(21:22), trizomi 8) saptandı. KML nedeniyle izlenen 88 hastanın 10'u (%11) eksitus olmuştur.

Tüm KML hastalarında hastalarda ortalama izlem süresi 5,5 yıl (67 ay, min:2-max:309 ay) olup bu izlem süresi sonunda olguların sağkalım oranı (OS) % 83'tür (ortalama yaşam süresi: 263 ay; 232-294 ay; güven aralığı %95; medyan sağkalıma ulaşılamadı). Hastaliksız sağ kalım süresi 100 ay (8,3 yıl). 5 yıllık sağkalım oranı % 92, 10 yıllık sağkalım oranı %82 olarak saptandı. 5 yıldan önce exitus olan hasta sayısı 5 (%5,6) idi ve hastaların tümünün hastalık nedeniyle exitus olduğu saptandı. Tanı sonrası 5-10 yıl arası exitus olan hasta sayısı 3'tü. 1 hasta nilotinib ilişkili nefrotik sendrom gelişmesi ile ilaç yan etkisi, 1 hasta enfeksiyon ve 1 hastada KML nedeniyle exitus oldu. 10 yıl ve üzerinde takipli olan hastalardan eksitus olan hasta saptanmadı.(Şekil 1)



Şekil 1. Tüm KML hastalarının oversurvival (OS) analizi

2003 yılı ve sonrasında tanı konulan tanı anından itibaren TKİ tedavisi almış olan hastalarda ortalama izlem süresi 4,8 yıl (56,8 ay, 2-141 ay) olup bu izlem süresi sonunda olguların tüm sağkalım oranı (OS) % 77'dir (ortalama yaşam süresi 123 ay;112- 134 ay; medyan sağkalıma ulaşılamadı). 5 yıllık sağkalım oranı % 89,8, 8 yıllık sağkalım oranı % 85, 10 yıllık sağkalım oranı %77 olarak saptandı (Şekil 2).



Şekil 2. TKİ alan KML hastalarının oversurvival (OS) analizi

TARTIŞMA

KML erişkin lösemilerin %15'ini oluşturmakta olup, insidansı yaşla birlikte artış gösterir. Tanı sırasında ortalama yaş 65 ve erkeklerde görülme sıklığı kadınlara göre biraz daha fazladır (2/1,2). Çalışmamızda E/K oranı 1.4/1, medyan yaş 51 olup veriler literatür ile uyumlu bulunmuştur. KML'de çoğu hasta kronik fazda başvurmaktadır. Kronik faz 3-6 yıl sürmekte ve hastalık doğal seyri sonucunda akselere veya blastik faza progrese olmaktadır. KML hastalarının %80-85'i kronik fazda, %10'u akselere fazda, %10'u da blastik fazda teşhis edilmektedir (13). Çalışmamızdaki hastaların tanı anında 68'si (%77) kronik fazda, 18'i (%20) akselere fazda ve 2'si (%2,3) blastik fazda idi. İzlemede kronik faz hastalarının 3'ünün (%4.4) blastik ve 2'sinin akseler faza ilerlediği saptandı. Çalışmamızda tanı anındaki kronik fazda prezente olan hasta sayısı literatür ile benzerdir. TKİ tedavisi alan KML hastalarında tanı anında ek anomalileri olan hasta sayısı 7 idi. Bu anomaliler Hipodiploidi, Monozomi 7, monozomi 18, y kromozom kaybı, t(8:21), t(21:22), trizomi 18 olup, KML için yüksek risk kabul edilen kompleks karyotipli anomaliler (trizomi Ph (+der(22)t(9;22)), izokromozom 17, trizomi 19) çalışmamızdaki hastalarda saptanmamıştır.

IRIS çalışmasının 8 yıllık verilerinde sağkalım 8 yıllık verilerde %85 olarak saptanmıştır (güven aralığı %95) (14). ELN 2013 de yayınlanan kılavuza göre hastaliksız sağkalım oranı %94, genel sağkalım oranı %97 saptanmıştır (15). Çalışmamızda KML nedeniyle TKİ tedavisi alan hastalarda ise sağkalım % 83 olarak

bulunmuş olup IRIS verileri ile uyumludur. Ancak ELN 2013'e göre sağkalım oranlarının daha az olmasının nedeni dirençli vakalarda tedavi yönetim yetersizliği ya da KML dışı nedenlerden dolayı hastaların beklenen süreden önce ex olması olabilir.

Çalışmamızda KML dışı hastalık 27 (%33) hastada mevcut idi. Bu 27 hastanın 2'si KML dışı nedenlerden dolayı ex olmuştur. Üç hastada solid tümör (mide, meme, akciğer) tesbit edilmiş, mide kanseri olan hasta KML nedeniyle exitus olmuştur. Solid organ tümörlerinin eşlik ettiği KML hastalarının prognozunun daha kötü olduğu yorumu için solid organ tümörü ve KML birlikteliği olan daha çok hasta ile kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. IRIS çalışmasının 8 yıllık analizleri sonucunda MMY oranları 6.ayda %24, 12.ayda %39 ve 8 yıl sonunda en iyi MMY oranı %86 olarak bulunmuştur. Çalışmamızdaki MMY oranları ise 6. ayda %37, 12. ayda %48 olarak saptandı. Verilerimizin IRIS çalışmasından daha iyi olmasındaki temel neden moleküler yanıt için IS uygulamasının 2011 yılı sonrasında ünitemizde gerçekleştirilmeye başlanması, mevcut verilerin RT-PZR dönemini de kapsamasından kaynaklanmaktadır.

IRIS çalışmasından elde edilen veriler göz önüne alındığında 12. ayda MMY elde edilen hastalarda akselere ve blastik faz gelişimi olmadığı bildirilmektedir. Çalışmamızda 12. ayda MMY yanıt gelişen hastalarımızın da akselere ve blastik faza ilerlemediği saptanmıştır. Veriler IRIS çalışması ile paralellik göstermektedir.

ENESTnd çalışması verileri de göz önüne alındığında sağkalım olasılığı imatinib ile 22,76 yıl ve nilotinib ile 32,56 yıl olarak hesaplanmıştır (16). Dasatinib ile ilgili çalışma START-C de hastaliksız sağkalım oranı %90 iken, genel sağkalım %96 bulunmuştur (17). DASİSİON çalışmasının 3 yıllık verilere bakıldığında birinci sıra tedavide imatinib ile dasatinib tedavileri karşılaştırıldığında dasatinib kullanan hastalarda tedavi yanıtı daha hızlı ve daha derin olduğu saptanmış. Tedavi yanıtı hızlı ve derin olan olgularda ise hastaliksız sağkalım ve genel sağ kalım diğer hasta gruplarına göre daha iyi saptanmıştır. İkinci kuşak TKİ kullanımı ile sağkalım olasılığı daha yüksek saptanmış (18,19). Çalışmamızdaki hastaların ortalama yaşam süresi 21

yıl(263 ay) olarak saptandı(güven aralığı %95). Çalışmamızda ikinci kuşak TKİ'lerin de dahil edilmesi ile sağkalımın daha yüksek çıkması beklenirken sağkalım değeri imatinib kullananlar ile benzer saptanmıştır. Bu durumun nedeni 2 kuşak TKİ birinci sıra olarak tercih edilmemeleri ve sadece tedaviye dirençli olgularda ve yan etki gelişimi durumunda kullanılabilir olması ile ilgili olabilir.

ELN 2013 kılavuzunda yayınlanan bilgiler ışığında birinci basamak olarak imatinib başlanan hasta çalışmalarının son güncellemelerine göre 12.ay sonunda TSY oranları %77, MMY oranları ise %58 saptanmıştır. Çalışmamızda sitogenetik verileri yeterli olan 79 hastada 12. ayda TSY olan hasta sayısı 50 idi (%63,2). 2011 yılından itibaren tanı konulan ve IS yöntemi ile değerlendirilen 30 hastada 18. ayda MMY'da olan toplam hasta sayısının 19 olduğu saptandı (%63). MMY değerleri ELN 2013 ile benzerlik göstermekte ancak sitogenetik veriler güncel klinik verilerle paralellik göstermemektedir. TSY ve MMY oranları ikinci kuşak TKİ'lerinin ilk sırada kullanılması ya da imatinib alan olgularda daha erken dönemde 2. kuşak TKİ'lerine geçilmesi ile arttırılabilir. ELN kriterlerine göre THD 3.ayda THY alınmasını optimal yanıt olarak bildirmiştir. IRIS çalışmasının imatinib alan hasta grubunda THY oranı %95,3 saptanmıştır. Çalışmamızda TKİ tedavisinin 3. ayında tam hematolojik yanıt elde edilen hasta sayısı 80 (%91). IRIS verilerine yakın bulunmuştur.

Çalışmamızdaki veriler ELN 2013'e göre yeniden gözden geçirildi. Buna göre İmatinib alan hastaların %66'sının optimal yanıtta oldukları saptandı. 2. kuşak TKİ'ne geçilen hastalarda optimal yanıt elde edilen hasta yüzdesi %33 idi. ELN ye göre tedavi değişikliğini hak eden 3 hastada imatinib kullanımına devam edildiği saptandı. ELN'ye göre tedavi değişikliğini hak eden 3 hastada 2. Kuşak TKİ kullanımına devam edildiği saptandı. Optimal yanıt oranlarının düşük olmasını ve tedavi değişikliği hak etmesine rağmen tedavi değiştirilmemesinin nedeni çalışmaya dahil edilen hastalarda ELN 2013 yayınlanmadan önce imatinib tedavisi başlanmış ve hastalığın kronik fazda stabil olarak devam etmesidir.

Şahin ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli 1133 hastanın incelendiği çalışmada imatinib tedavisi alan hastaların THY oranları %95,7, TSY oranları ise %63,8, 2. Kuşak TKİ ile TSY oranları %31 olarak saptandı (20). Bizim çalışmamızda ise ulaşılabilir sitogenetik sonuçları olan hasta grubumuzda imatinib ile TSY oranı %63,2 olup benzer bulunmuştur. 2. sıra TKİ alan hastalarımızda ise ancak %33'ünün optimal yanıtı olduğu görüldü.

2012 yılı sonrasında ülkemizde glivec jeneriği tedaviler kullanıma girmiş, maliyet yönünden düşük olmaları nedeni ile pazarda yerlerini almışlardır. Literatürde Jenerik formülasyonlar ile veriler sınırlıdır ve farklı sonuçlar bildirilmiştir. Bu konuda ülkemizden yapılmış Eşkazan ve arkadaşlarının 2012 yılı sonrasında jenerik kullanan hastaları içeren çalışmalarında, hastaların tamamında 3. ayda THY elde edilmiş, jenerik kullanan hastalarda 6. ayda TSY oranlarının %52 olduğu saptanmıştır. 6. ay MMY elde edilmiş hasta oranları glivec alanlarda % 33, diğer jenerik formülasyonları kullananlarda %33'tür (12). Tedavi maliyetleri göz önünde bulundurulduğunda glivec dışı jenerik ilaç formülasyonları KML hastalarında tedavi yanıt kaybına neden olmadıkları için tercih edilebilir. Ancak daha net veriler sunabilmek için prospektif geniş hasta sayılı uzun dönem takipli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Yapılan çok merkezli çalışmalarda ilk sıra olarak başlanan 2. kuşak TKİ'lerde tedavi 3. ayında TSY ve MMY oranları imatinib'e göre daha yüksek olmakla birlikte ülkemizde geri ödeme problemleri nedeni ile 2. kuşak TKİ'leri ilk sırada kullanılmamaktadır. Çalışmamızda sadece bir hastada dahil olduğu çalışma gereği ilk sıra tedavi olarak 2. kuşak TKİ başlanmış ve tedavinin erken döneminde ilaç yan etkisi gelişmesi nedeniyle imatinibe geçilmiştir. Bu nedenle veri karşılaştırılması yapılamamıştır.

3. sıra TKİ olan ponatinib T315I mutasyonu olan KML hastalarında en potent TKI olup faz 2 ve 3 çalışmalarında ponatinib 45 mg ve imatinib 400 mg karşılaştırılmıştır. Ponatinib ile daha derin ve erken moleküler yanıtlar elde edilmiştir. Ponatinib alan grupta major arteriyel tromboembolik olaylar görülmüştür (21,22,23). Bizim de bir hastamız ponatinib almakta olup 18 yıl önce KML

tanısı alan ve izleminde hiç bir zaman moleküler yanıt, hatta TSY elde edilemeyen hastadır. Mutasyon analiz yapılamamış olan hastada ponatinib altında hematolojik yanıt devam etmesine rağmen en son bakılan BCR/ABL(p210) IS değeri %157 ile hastada moleküler yanıt halen elde edilememiştir. Tam uyumlu donörü olmayan hastada allogeneik kök hücre nakli yapılamamıştır. Hastamızda aynı zamanda komorbid hastalık olarak koroner arter hastalığı mevcut olup stent öyküsü de vardır.

KML hastalarında AKHN artık akselere faz veya blastik fazda olan hastalarda gündeme gelmektedir. Bunun yanında tüm TKİ tedavileri denenmiş ve tolerasyon sorunu olan, TKİ rezistan olan seçilmiş yüksek riskli kronik fazda olan KML hastalarında AKHN yapılabilmektedir. Bu hastalarda AKHN sonuçları değerlendirildiğinde sağkalım oranları %85 civarındadır (24,25). Alman KML grubunun bir çalışmasında AKHN sonrası 3. yıl sonuçları değerlendirildiğinde sağkalım verileri yüksek riskli kronik fazda olan hastalarda %88, imatinip yanıtı kronik faz hastalarda %94, akselere/blastik faz hastalarda %59 olarak bulunmuştur (26). Bizim hastalarımızda nakil yapılan hastalara bakıldığında KML blastik fazda olan 3 hastaya AKHN uygulanmıştır. Tüm hastalarda öncelikle TKİ tedavisi tercih edilmiş, ilk sırada AKHN hiçbir hastada tercih edilmemiştir. AKHN tirozin kinaz inhibitörü kullanıma girdikten sonra KML tedavisinde 3. hatta 4. sıraya gerilemiştir. Ancak halen KML için tam kür elde edilen tek tedavi şeklidir ve dirençli vakalarda halen kullanılmaktadır.

Sonuç: Sonuç olarak KML hastalarında sitogenetik ve moleküler izlemlere uyularak, zamanında ve hastanın komorbid durumlarını da gözetenek yapılan tedavi değişiklikleri ile literatüre destekler düzeyde uzun dönem sağkalım ve hastaliksız sağkalım elde edilebilmektedir. Ancak iyi bir hasta izlemi için sitogenetik ve moleküler izleme özen gösterilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Melo JV, Hughes TP, Apperley JF. Chronic Myeloid Leukemia. In ASH Education Program Book 2003:132-152.
2. Jemal A, Siegel R, Xu J, et al. Cancer statistics, 2010. CA Cancer J Clin 2010;60:277-300.
3. Groffeu J, Stephenson JR, Heisterkamp N, de Klein A, Bartram CR, Grosveld G. Philadelphia chromosomal breakpoints are clustered within a limited region, bcr, on chromosome 22. Cell 1984;36:93-99.
4. Rowley JD. Letter: a new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. Nature 1973;243:290-293.
5. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2014 update on diagnosis, monitoring and management. In ASH Education Program Book 2014;89:547-556.
6. Silver RT, Woolf SH, Hehlmann R, et al. An evidence-based analysis of the effect of busulfan, hydroxyurea, interferon and allogeneic bone marrow transplantation in treating the chronic phase of chronic myeloid leukemia: developed for the American Society of Hematology. Blood 1999;94:1517-1536.
7. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2003;348:994-1004.
8. Hughes TP, Kaeda J, Branford S, et al. Frequency of major molecular responses to imatinib or interferon alfa plus cytarabine in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2003;349:1423-1432.
9. Garcia-Gutierrez JV, Herrera Pabalo LL, et al. Impact of second-generation tyrosine kinase inhibitors as second line treatment for patients with chronic myeloid leukemia. Blood 2011;118:632.
10. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, et al. A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias. N Engl J Med 2013;369:1783-1796.
11. Eskazan AE, Ayer M, Kantarcioglu B, Arica et al. First line treatment of chronic phase chronic myeloid leukaemia patients with the generic formulations of imatinib mesylate. Br J Haematol 2014;167:139-41.

12. Kırkızlar O, Demir AM. Kronik Myeloid Lösemi: Patogenez, Klinik Özellikler, Tanı. Türkiye Klinikleri J Hem Onc-Special Topics 2015;5:1-6.
13. Deininger M, O'Brien SG, Guilhot F. et al. International randomized study of interferon vs. STI571 (IRIS) 8 year follow up: sustained survival and low risk for progression of events in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with imatinib. Blood 2009;114:3376-3381.
14. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al. European Leukemia Net recommendations for the management of chronic myeloid leukemia. Blood 2013;122:872-884.
15. Giuseppe Saglio, Dong-Wook Kim, Surapol Issaragrisil et al. Nilotinib versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia N Engl J Med 2010;362:2251-2259.
16. Hochhaus A, Baccarani M, Deininger M, et al. Dasatinib induces durable cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase with resistance or intolerance to imatinib. Leukemia 2008;22:1200-1206.
17. Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2010;362:2260-2270.
18. Jabbour E, Kantarjian HM, Saglio G, et al. Early response with dasatinib or imatinib in chronic myeloid leukemia: 3 year follow-up from a randomized phase 3 trial. (DASISION). Blood 2014;123:494-500.
19. Sahin F, Saydam G, Cömert M. et al. Turkish Chronic Myeloid Leukemia Study: Retrospective Sectional Analysis of CML Patients. Turk J Hematol 2013;30:351-358.
20. Jain P, Kantarjian H, Alattar ML, et al. Long term molecular and cytogenetic response and survival outcomes with imatinib 400 mg, imatinib 800, dasatinib and nilotinib in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia: retrospective analysis of patient data from five clinical trials. Lancet Haematol 2015;2:118-12.
21. Lipton JH, Chuah C, Guerci-Bresler A, et al. Epic: a phase 3 trial of ponatinib compared with imatinib in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CP-CML). Blood 2014;124:519.
22. Philip A, Thompson MBBS, Hagop M, et al. Diagnosis and treatment of Chronic Myeloid Leukemia in 2015. Mayo Clinic 2015;90:1440-1454.
23. Barret AJ and Ito S. The role of stem cell transplantation for chronic myelogenous leukemia in the 21st century. Blood 2015;125:3230-3235.
24. Gratwohl A. The EBMT risk score. Bone Marrow Transplant 2012;47:749-756.
25. Saussele S, Lauseker M, Gratwohl A et al. German CML Study Group. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo SCT) for chronic myeloid leukemia in the imatinib area: evaluation of its impact within subgroup of the randomized German CML Study IV. Blood 2010;115:1880-1885.

Yoğun Bakım Ünitesine yatan kritik hastalarda kabul sırasında akut böbrek yetmezliğinin mortalite üzerine etkisi

THE EFFECT OF ACUTE KIDNEY FAILURE AT ADMISSION TO INTENSIVE CARE UNIT ON MORTALITY IN CRITICALLY ILL PATIENTS

Yusuf SAVRAN, Serçin KARAKAŞ, Sümeyra HAVUZ, Meral Ezgi KIRBIYIK, Ceren AKÇANAL, Sinem AYDOĞAN, Sezen ERSOY, Gizem Zeynep GÜLMÜŞ

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir

ÖZ

Amaç: Yoğun Bakım Ünitesine yatan kritik hastalarda akut böbrek yetmezliği sık görülmekte olup, yüksek mortalite oranlarına sahiptir. Çalışmamızda Yoğun Bakım Ünitesine ilk yatış anında saptanan akut böbrek yetmezliğinin mortalite üzerine etkisini saptamayı amaçladık.

Yöntem ve gereçler: Dahili Bilimler Yoğun Bakım servisinde 1 Ocak 2013 - 31 Aralık 2014 tarihleri arasında yatan hastaların retrospektif dosya incelemesini yaptık. Hastaların yatış sırasında yaş, cinsiyet, üre ve kreatinin değerlerini kaydettik ve glomerüler filtrasyon hızlarını hesapladık. Bilinen kronik böbrek yetmezliği olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. RIFLE sınıflama sistemine göre hastaları sınıflandırdık. Glomerüler filtrasyon hızında kayıp derecesi ile mortalite ilişkisini çalıştık.

Bulgular: Çalışmaya alınan 579 hastanın 244'ü kadın, 335'i erkekti ve yaş ortalaması 66,91 olarak saptandı. RIFLE sınıflamasına göre; Grup 1 (GFR<15 ml/dk)'de 53 (%9,2), Grup 2 (GFR=15-30 ml/dk)'de 110 (%19), Grup 3 (GFR=30-45 ml/dk)'de 76 (%13,1), Grup 4 (GFR=45-60 ml/dk)'de 64 (%11,1) ve Grup 5 (GFR>60 ml/dk)'de 276 (%47,7) hasta saptandı. Kadın ve erkek hastalar arasında mortalite açısından fark bulunamadı [kadın: 131 (%53,7) vs. erkek: 178 (%53,1); p=0,933]. Grup 1'de %67,9, Grup 2'de %66,4, Grup 3'de %61,8, Grup 4'de % 50 ve Grup 5'de %43,8 mortalite oranları belirlendi. Yapılan lojistik regresyon analizinde glomerüler filtrasyon hızının \leq 45 ml/dk olması mortalite açısından bağımsız risk faktörü olarak saptandı [Odds ratio: 2,297; %95 güven aralığı: 1,633-3,232; p<0,001].

Tartışma ve sonuç: Kritik hastalarda akut böbrek yetmezliği mortalitesi yüksektir. Bu nedenle ilk yatış anında böbrek fonksiyon kaybının derecesi saptanarak eğer mümkün ise nedene yönelik tedaviye erken dönemde başlanması esastır.

Anahtar Kelimeler: Akut böbrek yetmezliği, kritik hastalık, yoğun bakım, ölüm oranı

ABSTRACT

Objective: Acute renal failure is a frequent clinical phenomenon in intensive care unit patients and associated with high mortality. We aimed to study the effect of acute renal failure on mortality at admission to intensive care unit.

Methods: Retrospective analysis of medical records of patients hospitalized in Medical Intensive Care Unit covering the period between January 1st, 2013 to December 31st, 2014 was done. Age, gender, urea and creatinin levels at admission

Yusuf SAVRAN
Dokuz Eylül Üniversitesi
Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları AD
İZMİR

were recorded and glomerular filtration rate was calculated for each patient. Patients with prior chronic renal failure were excluded. We grouped the patients according to RIFLE classification. We studied the relation between the amount of loss in glomerular filtration rate and mortality.

Results: 579 patients (244 female, 335 male) were included. Mean age was 66,91. According to RIFLE classification the distribution of number of patients were; Group 1 (GFR<15 ml/min): 53 (9.2%), Group 2 (GFR=15-30 ml/min): 110 (19%), Group 3 (GFR=30-45 ml/min): 76 (13.1%), Group 4 (GFR=45-60 ml/min): 64 (11.1%) and Group 5 (GFR>60 ml/min): 276 (47.7%). No significant difference was detected in mortality according to gender [female: 131 (53.7%) vs. male: 178 (53.1%); $p=0.933$]. Detected mortality rates in groups starting from the first group were 67.9%, 66.4%, 61.8%, 50% and 43.8% respectively. Logistic regression analysis identified glomerular filtration rate ≤ 45 ml/min. as independent risk factor for mortality [Odds ratio: 2.297; %95 Confidence Interval: 1.633-3.232; $p<0.001$].

Discussion and conclusion: Acute renal failure in critically ill patients is associated with high mortality. Therefore, the grade of renal failure at admission should be identified immediately and treatment against the etiology should be started as soon as possible.

Keywords: Acute renal failure, critical illness, intensive care, mortality

Oligüri ve renal disfonksiyon, yoğun bakım hastalarında sık karşılaşılan klinik problemlerdendir. Akut böbrek yetmezliği (ABY), saatler-günler içinde böbrek fonksiyonlarının bozulmasıyla ve glomerular filtrasyon hızında azalmayla seyreden bir tablo olup, tanımında çeşitli farklılıklar olmakla birlikte, 48 saat içinde serum kreatinin düzeyinde $\geq 0,3$ mg/ dl artış olması ya da, son 7 gün içerisinde ortaya çıktığı bilinen ya da tahmin edilen serum kreatinin düzeyinde bazale göre $\geq 1,5$ kat artış olması ya da idrar çıkışının 6 saattir $< 0,5$ ml/kg/saat azalması olarak tanımlanabilir (1). Yoğun bakım hastalarında serumda ölçülen iki atık maddeden biri olan üre; gastrointestinal kanama, nitrojen alımında değişiklikler ve protein katabolizması değişiklikleri gibi ekstrarenal faktörlerden belirgin bir şekilde etkilenmektedir. Kreatinin ise glomerüler filtrasyon değeri saptanmasında daha güvenilir bir belirteç olup, ABY tablosunun varlığını tanımlamak için kullanılmaktadır (2). RIFLE kriterleri böbreğin risk durumunu (R: Risk), böbrek hasarını (I: Injury) ve de böbrek yetmezliğinin (F: Failure) gerçekleşip gerçekleşmediğinin diagnostik olarak belirlemede avantaj sağlayan bir sınıflandırmadır. Ayrıca, renal fonksiyon kaybı (L: Loss of renal function) ve böbrek hastalığının son dönemini (E: end-stage kidney disease) belirlemektedir (3).

Yoğun Bakım Ünitesinde ABY, % 25'e varan oranlarda görülmekte olup % 40- 50 gibi yüksek mortalite oranlarına sahiptir (4).

GEREÇ ve YÖNTEMLER

1 Ocak 2013 – 31 Aralık 2014 tarihleri arasında Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesi'ne yatırılarak tedavi edilen hastaların retrospektif olarak listesini çıkardık.

Hastaların Yoğun Bakım Ünitesine ilk kabul edildikleri gün serum kreatinin(mg/dl), yaş, cinsiyet ve etnik köken parametrelerini kayıt altına aldık. Hastaların yoğun bakıma yatırılmadan önce kayıtlardan bazal kreatinin değerlerini araştırdık. Yoğun bakıma yatırıldıkları ilk gün Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) formülünü kullanarak hastaların glomerüler filtrasyon hızlarını hesapladık (5,6). Akut böbrek yetmezliği olarak glomeruler filtrasyon hızı (GFR) < 60 mL/dk/1.73 m² kabul edildi (5,6). Bilinen kronik böbrek yetmezliği olan hastalar çalışmaya alınmadı. Hastaları RIFLE sınıflama sistemine göre GFR; >60 , 45-60, 30-45, 15-30 ve $15 <$ mL/dk/1,73 m² olmak üzere 5 gruba ayırdık. Her grupta gerçekleşen mortalite oranlarını hesapladık ve bunları birbirleriyle karşılaştırdık.

Bu çalışmada istatistiksel değerlendirmeler için "Windows 13.0 için SPSS" paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı değişkenler için frekans (n) ve yüzde (%)

hesaplandı. RIFLE grupları arasındaki laboratuvar değerleri ve mortalite oranlarının gruplara göre karşılaştırılması için ki-kare istatistiksel yöntemi kullanıldı ve değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olup olmadığını değerlendirmek için Mann-Whitney U testi kullanıldı. İstatistiksel olarak $p<0.05$ anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

1 Ocak 2013 – 31 Aralık 2014 tarihleri arasında Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesi'ne yatırılarak tedavi edilen hastaların retrospektif olarak incelenmesinde 638 hasta saptandı. Kronik böbrek yetmezliği tanısı olan 59 hasta çalışmaya dahil edilmedi. İncelemeye alınan 579 hastanın 244'ü kadın, 335'i erkekti. Hastaların yaş ortalaması 66,91 olarak saptandı.

İncelemeye alınan 579 hasta RIFLE sınıflamasına göre gruplandırıldığında; Grup 1 (GFR<15 ml/dk)'de 53 (%9,2), Grup 2 (GFR=15-30 ml/dk)'de 110 (%19), Grup 3 (GFR=30-45 ml/dk)'de 76 (%13,1), Grup 4 (GFR=45-60 ml/dk)'de 64 (%11,1) ve Grup 5 (GFR>60 ml/dk)'de 276 (%47,7) hasta saptandı (Tablo I).

Kadın ve erkek hastalar arasında mortalite açısından fark bulunamadı [kadın: 131 (%53,7) vs. erkek: 178 (%53,1); $p=0,933$].

Mortalite açısından RIFLE sınıflamasına göre gruplar ayrı ayrı irdelendiğinde Grup 1'de %67,9, Grup 2'de %66,4, Grup 3'de %61,8, Grup 4'de % 50 ve Grup 5'de %43,8 mortalite oranları belirlendi (Tablo II). Yapılan istatistiksel analizde Grup 1, Grup 2 ve Grup 3 arasında gerçekleşen mortalite oranları bakımından anlamlı fark saptanamadı. Ancak, ilk üç grup [Grup 1, 2, 3 (GFR≤45 ml/dk)], son iki grup [Grup 4 ve 5 (GFR>45 ml/dk)] ile karşılaştırıldığında mortalite oranlarının istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu görüldü (%65,3 vs %45, $p<0,001$) (Tablo III). Yapılan lojistik regresyon analizinde GFR≤ 45 ml/dk olması bağımsız risk faktörü olarak saptandı [Odds ratio:2,297; %95 Confidence interval (güven aralığı):1,633-3,232; $p<0,001$] (Tablo IV).

Tablo I. RIFLE sınıflamasına göre hasta grupları

GFR (ml/dk)	n (%)
< 15	53 (%9,2)
15-30	110 (%19)
30-45	76 (%13,1)
45-60	64 (%11,1)
>60	276 (%47,7)

Tablo II. Farklı gruplarda gerçekleşen mortalite oranları

GFR (ml/dk)	Ölen/Toplam(n/n)	Ölüm oranı (%)
< 15	36/53	67,9
15-30	73/110	66,4
30-45	47/76	61,8
45-60	32/64	50,0
>60	121/276	43,8

Tablo III. Glomerüler filtrasyon hızına göre iki grubun mortalite oranları

GFR (ml/dk)	Ölen/Toplam hasta (n/n)	Ölüm oranı (%)
≤ 45	156/239	65,3
> 45	153/340	45,0

Tablo IV. Mortalite açısından bağımsız risk faktörü

Komorbidite/risk	OR	%95 güven aralığı	p
GFR≤45 ml/dk	2,297	1,633-3,232	<0,001

TARTIŞMA

Yapmış olduğumuz çalışmada Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesi'ne 1 Ocak 2013 – 31 Aralık 2014 tarihleri arasında yatırılan hastaların (KBY olanlar hariç tutularak) serum kreatinin değerleri baz alınarak hesapladığımız GFR sonuçlarını değerlendirdik. Yaptığımız değerlendirmelerde GFR değerinin düşmesi ile mortalitenin artış ilişkisini gözlemledik.

RIFLE daha önce çeşitli çalışmalarda araştırılmış ve bunlardan 24'ü Ricci ve arkadaşları tarafından bir derlemede toplanmıştır. Bu derlemenin sonuçlarına göre dahil edilen 71 bin hastalı 13 çalışmanın Risk, Injury ve Failure gruplarında akut böbrek yetmezliği bulunmayanlarla kıyaslandığında mortalite için rölatif risk sırasıyla 2,4, 4,15 ve 6,37 olarak tespit edilmiştir (7).

Bizim çalışmamızda Risk, Injury ve Failure gruplarının hepsinde mortalite oranları yüksek saptanmış ve bu gruplarda yer alan hastalarda mortalite için rölatif risk 2,3 olarak hesaplanmıştır. Ancak bu grupların kendi arasında karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Literatürdeki metaanalizlere kıyasla bu gruplar arasında fark bulunamaması, literatürdeki hasta sayılarına göre çalışmamızdaki hasta sayısının oldukça düşük olmasından kaynaklanmış olabilir.

Dr. Nergiz Bayrakçı ve Prof. Dr. Aykut Sifil'in danışmanlığında hazırlanmış olan iç hastalıkları uzmanlık tezine göre hem AKIN hem de RIFLE evrelerine bakıldığında ABY şiddeti arttıkça mortalitenin de arttığı görülmüştür. Ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Hasta gruplarının genel özelliklerine bakıldığında mortalitenin yüksek olması ve ABY dışında mortaliteyi etkileyebilecek başka faktörlerin de bulunması nedeniyle ABY evreleri arasında mortalite açısından farkın ortadan kalkmış olabileceği düşünülmüştür (8). Bizim çalışmamızda mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı fark özellikle GFR>45 ml/dk olan hastalarda saptanmıştır.

Ferdi Taş ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ABY olan kişilerde mortalitenin yüksek olduğu ve nedenlerinin başında enfeksiyon hastalıkları olduğu ortaya konmuştur (9). Bizim çalışmamız yalnızca ilk yatış anındaki değerlere bakılarak yapılmış retrospektif bir analiz olduğu için mortalite nedenlerine yönelik bir sonuç içermemektedir.

Spiegel ve arkadaşlarının ABY prognozuna etki eden faktörlerle ilgili yapmış olduğu çalışmada yaş ortalamasının üstünde olan hastalarda mortalite riskinin daha fazla olduğu rapor edilmiştir (10). Bizim çalışmamızda da hastaların yaş ortalaması 66,91 olarak saptanmıştır. Çalışmamız retrospektif olduğu ve yalnızca Yoğun Bakım Ünitesine yatış sırasında böbrek yetmezliği derecesi hedeflendiği ve komorbid diğer hastalıklar göz önünde bulundurulmadığı için yaşın mortalite üzerine etkisi hakkında yorum yapılması doğru olmayacaktır.

SONUÇ

Akut böbrek yetmezliği gerek ilk yatış gerek ise Yoğun Bakım Ünitesinde yatış sırasında oldukça sık karşılaşılan

linik bir durumdur. Mortalitesi oldukça yüksek olan bu organ yetmezliğinin erken tanınması ve derecelendirilmesi oldukça önemlidir. Bu nedenle bütün hastaların ilk yatış sırasında glomerüler filtrasyon hızlarının hesaplanması ve erken dönemde hedefe yönelik tedaviye başlanması esastır.

KAYNAKLAR

1. Palevsky PM, Liu KD, Brophy PD, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Am J Kidney Dis* 2013;61:649-672.
2. Kırkpantur A, Yunus E. Yoğun Bakım Ünitesinde Renal Problemler. *Yoğun Bakım Dergisi* 2004;4:94-104.
3. Biesen van W, Vanholder R, Lameire N. Defining acute renal failure: RIFLE and Beyond. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:1314-9.
4. Vincent JL. Critical care nephrology: A multidisciplinary approach. *Contrib Nephrol* 2007;156:24-31.
5. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999;130:461-70.
6. Stevens LA, Coresh J, Feldman HI, Greene T, Lash JP, Nelson RG et al. Evaluation of the modification of diet in renal disease study equation in a large diverse population. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2749-57.
7. Ricci Z, Cruz D, Ronco C, The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: a systematic review. *Kidney Int* 2008;73:538-546.
8. Nergiz Bayrakçı, Aykut Sifil, Yoğun Bakım Hastalarında Akut Böbrek Hasarı ve Mortalite İlişkisinin Belirlenmesinde RIFLE ve AKIN Kriterlerinin Yeri (Uzmanlık Tezi), Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, 2011.
9. Taş F, Cengiz K, Erdem E, Karataş A, Kaya C, Akut ve Kronik Böbrek Yetmezliğinde Mortalite Nedenleri, *Fırat Tıp Dergisi*, 2011;16(3):120-124.
10. Spiegel DM, Ullian ME, Zerbe GO, Berl T. Determinants of Survival and Recovery in Acute Renal Failure Patients Dialyzed in Intensive- Care Units. *Am J Nephrol* 1991;11:44-47.

İzmir'in Bir Mahallesinde Yaşayan 6-17 Yaş Arasındaki Suriyeli Çocukların Çalışma Durumları ve Çalışma Durumlarını Etkileyen Etmenler

WORKING SITUATIONS AND THE FACTORS AFFECTING THE WORKING SITUATION OF SYRIAN CHILDREN BETWEEN THE AGE OF 6-17 LIVING IN A NEIGHBOURHOOD OF İZMİR

Hande BAHADIR, Reyhan UÇKU

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

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada İzmir'in bir mahallesinde yaşayan 6-17 yaş arası Suriyeli çocukların çalışma durumu ve çalışma durumunu etkileyen sosyo-demografik etmenlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Kesitsel tipteki çalışmanın verisi katılımcıların evlerinde, tercüman eşliğinde toplanmıştır. Çalışmanın bağımlı değişkeni mevcut çalışma durumu (çalışıyor olma veya iş arama) iken, bağımsız değişkenleri çocukların yaşları, cinsleri, eğitim durumları, Türkiye'de eğitimlerine devam etme durumları, kayıt durumları, Türkçe konuşma durumları ve dil engeli varlığıdır. Veri analizinde bağımsız gruplarda t testi, ki-kare testi ve lojistik regresyon analizi kullanılmıştır. Araştırma TÜBİTAK tarafından 115S854 numaralı proje olarak desteklenmiştir.

Bulgular: 6-17 yaş arası 164 Suriyeli çocuk ile görüşülmüştür. Çalışma grubundaki çocukların %25,6'sı çalışmakta, %9,8'i ise iş aramaktadır. Çalışan veya iş arayan çocukların yaş ortalaması çalışmayan çocuklara göre anlamlı olarak yüksektir ($p<0,05$). Çalışma grubundaki erkekler, ortaokul mezunu veya daha üstü öğrenim düzeyine sahip olanlar, Türkçe bilen ve dil engeli yaşamayanlar anlamlı olarak daha fazla çalışmakta veya iş aramaktadır ($p<0,05$). Çok değişkenli analizde çalışma hayatına katılmayı anlamlı olarak etkileyen etmenlerin yaş ve cinsiyet olduğu saptanmıştır.

Tartışma ve sonuç: Çalışmada her üç Suriyeli çocuktan birinin çalıştığı veya iş aradığı belirlenmiştir. Toplumdaki en hassas gruplardan biri olan çocukların çalışmaları onları bir insan hakkı olan eğitimden uzak tutmaktadır. Çocuk işçilerin eğitimlerine geri dönmesi için sürdürülen ülke politikaları Suriyeli çocukları da kapsamlı, çalışma yerine eğitim hakkı sağlanmalıdır.

Anahtar kelimeler: savaş, göç, Suriye, hassas popülasyonlar, çocuk işçi

ABSTRACT

Objective: This study aimed to determine the working situations and the socio-demographic factors affecting the working situation of Syrian children between the age of 6-17 living in a neighborhood of İzmir.

Material and method: The data of this cross-sectional study was collected in the participants' dwellings through an interpreter. While the current working status

Hande BAHADIR
Dokuz Eylül Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Halk Sağlığı AD
İZMİR

was the dependent variable, the independent variables were age, gender, educational status, continuance of their education in Turkey, registration status, Turkish speaking status and presence of language barrier. Data were analyzed by independent samples t-test, chi-square test and logistic regression. The study was supported by TUBITAK with the project number of 115S854.

Results: A hundred and sixty-four Syrian children between the age 6-17 were interviewed. Of the study group 25.6% were currently working while 9.8% were looking for work. Mean age of children working or looking for work was significantly higher ($p<0.05$) than the working group. There was significant difference between gender, education, Turkish speaking status and having a language barrier between the children who are currently working/looking for a job and who are not working ($p<0.05$). In multivariable analysis, age and male gender were significant predictors of working situation.

Conclusion: One out of every three children were determined to be working or looking for work. Child labor keeps these children away from education. The national policies which are conducted for avoiding child labor must include Syrian children.

Keywords: war, migration, Syria, vulnerable populations, child labor

Arap Baharı'nın son durağı olan Suriye İç Savaşının sivil halk için en yıkıcı sonuçlarından biri zorunlu iç ve dış göç hareketleri olmuştur. İç savaş ortamından kaçmak isteyen Suriyeli bireylerin başlıca rotalarından biri olan Türkiye'ye beş yılda yaklaşık üç milyon Suriyeli ulaşmıştır (1). Bu üç milyon bireyin yaklaşık %10'u T.C. Afet ve Acil Durum Yönetimi Başkanlığı'na (AFAD) bağlı barınma merkezlerinde yaşarken, %90'ı Türkiye'nin çeşitli illerinde barınma merkezleri dışında hayatına devam etmektedir (2). Suriye-Türkiye sınırına en uzak illerden biri olan ve Yunan adalarına yakınlığı nedeniyle Avrupa ülkelerine geçişlerde sıklıkla transit bir nokta olarak kullanılan İzmir ilindeki Suriyeli sayısı da 14 Temmuz 2016 tarihinde Göç İdaresi Genel Müdürlüğü tarafından 91,216 olarak bildirilmiştir (2).

İzmir gibi barınma merkezlerinin bulunmadığı illere gelen Suriyeliler genelde kentin sosyoekonomik düzeyi düşük olan bölgelerine kendi maddi ve sosyal imkânlarıyla yerleşmekte ve hayatlarını idame ettirebilmek için çalışma yaşamına katılmaktadır (3). Çalışma izinleri 2016 yılının başında "Geçici Koruma Sağlanan Yabancıların Çalışma İzinlerine Dair Yönetmelik" ile düzenlenen Suriyeliler günümüzde Türkiye Cumhuriyeti sınırları içerisinde birçok iş kolunda yasal olarak çalışma hakkına sahiptir (4). Ancak birçok iş kolunda çalışma izni alabilmeleri için işçi ve işveren birlikteliğinin gerekliliği, işverenlerin kayıtsız ve düşük

ücretle çalıştırma eğilimi, mevzuatın yeniliği ve Suriyelilerin geçici işlerde çalışma zorunluluğu Suriyeliler özelinde kayıt dışı, merdiven altı ve vasıfsız işlerde çalışmalarına neden olmaktadır (4,5).

Göç ve çalışma konusunun en hassas gruplarından biri de çocuklardır. Uluslararası Çalışma Örgütüne (ILO) göre göç, çocuk işçiliğinin önemli nedenlerinden biridir (6). Birleşmiş Milletler (BM) tarafından 1989 yılında kabul edilen Çocuk Haklarına Dair Sözleşmeye göre tüm dünya çocukları; dininden, ırkından, kimliğinden, düşüncesinden bağımsız olarak eşit haklara sahip bir şekilde dünyaya gelir ve çocuk işçiliğinden korunma hakkı da bunlardan biridir (7). Aynı sözleşmeye göre 18 yaşın altındaki her birey çocuk sayılmakta, çalışan çocuklar sağlık yönünden özel bir risk grubu olarak ele alınmaktadır (7). Fiziksel ve ruhsal gelişme sürecini henüz tamamlamamış olan çocuklar çalışma hayatında karşılaştıkları riskler nedeniyle çeşitli hastalıklara yakalanabilmektedir (8). BM'nin tanımına göre 18 yaş altında bulunan ve aile gelirine katkıda bulunmak için çalışan her birey "çocuk işçi" olarak tanımlanmalıdır (7).

Türkiye'de 6-17 yaş arası 893.000 Türkiye Cumhuriyeti vatandaşı işgücüne katılmaktadır ve bunların %42,7'si yasal olarak çalışma izninin olmadığı 15 yaş altındadır (9). Ancak çocuklarda istihdama katılım oranı yeni politikalar ve denetimlerin artırılması sayesinde son on yılda ciddi bir düşüş göstermiştir. Örneğin 1999 yılında %10,2 olan

çocuk istihdam katılım oranı 2012 yılına gelindiğinde %5,9'a düşmüştür (9,10). Türkiye Cumhuriyeti vatandaşı olan çocukların istihdama katılması konusu incelenirken, sorun yalnızca çocuk işçiliği ve kayıt dışı çalışma açısından ele alınmaktadır. Göç sonrası hayatta kalmaya çalışan Türkiye'deki Suriyeli çocukların çalışma yaşamında yer alması ise hem çocuk işçiliği, hem kayıt dışı çalışma, hem de göçmen işçiliği açısından önemlidir.

Birleşmiş Milletler Mülteciler Yüksek Komiserliği (BMMYK)'nin verisine göre Türkiye'de yaşayan Suriyelilerin %50'sinden fazlası 18 yaş altında; %34,3'ü 5-17 yaş arasındadır (11). Kendi yaşlarına göre eğitime katılma şansları daha az olan, şiddetin her türüne daha fazla maruz kalan, çalışma hayatına daha fazla katılmak zorunda olan Suriyeli çocuklar bu çalışmanın ana konusudur (12). Bu çalışmada, İzmir ili Konak ilçesine bağlı bir mahallede yaşayan 6-17 yaş arası Suriyeli çocukların çalışma durumu ve çalışma durumunu etkileyen sosyo-demografik etmenlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Kesitsel tipteki çalışma "İzmir'in Bir Mahallesinde Yaşayan Suriyeli Sığınmacıların Sağlık Durumu, Sağlık Hizmetlerine Erişimi ve Erişimi Belirleyen Etmenler" isimli uzmanlık tezinin verisinden Suriyeli çocuklarda çalışma durumları ile ilgili bilgi vermektedir. İzmir'in yoğun Suriyeli nüfusu barındıran bir mahallesinde yapılan çalışmanın, en küçük örnek büyüklüğü, daha önce Afganistan'da yapılan bir çalışmada erkeklerde çocuk işçiliğinin %48,7, kadınlarda çocuk işçiliğinin %29,0 olmasından yola çıkılarak (13); büyüklüğü bilinmeyen evrende %38,9 sıklık, %95 güven düzeyi, %10 yanılma payı ve %10 yedek ile 101 olarak hesaplanmıştır. Örnek seçimi yapmadan tüm evrene ulaşma hedefiyle; toplamda 98 hanede 6-17 yaş arasındaki 164 çocuk bu çalışmanın örneğini oluşturmaktadır.

Çalışmanın bağımlı değişkeni mevcut çalışma durumu iken, bağımsız değişkenleri çocukların yaşları, cinsleri, eğitim durumları, Türkiye'de eğitimlerine devam etme durumları, kayıt durumları, Türkçe konuşma durumları ve dil engeli varlığıdır.

Değişkenlerin incelenmesi:

Çalışma durumu: Mevcut durum sorgulanmıştır. Çalıştığını bildiren çocukların çalıştıkları iş kolu sorulmuştur. Analizler sırasında "çalışan veya iş arayanlar" birleştirilerek 'çalışma hayatına katılıyor' olarak değerlendirilmiştir.

Yaş: Doğum yılları öğrenilmiş, doğum yılı araştırma esnasında tamamlanmış yaşa çevrilerek incelenmiştir.

Eğitim durumları: En son bitirdikleri kademe dikkate alınmıştır.

AFAD kaydı varlığı: Türkiye'de Suriyeli bireyler özelinde temel sağlık hizmetleri ve eğitime erişimin ilk gerekliliği olan AFAD kaydının varlığı sorgulanmış, AFAD kaydı sonucunda bireylere verilen AFAD kartının gösterilmesi istenmemiştir.

Türkçe konuşma durumu: Katılımcıların dil yeterliliği görüşme sırasında tercümana ihtiyaç olmaksızın iletişime geçilip geçilmemesi dikkate alınarak değerlendirilmiştir.

Dil engeli varlığı: Hem kendisi, hem de sürekli birlikte yaşadığı kişilerden herhangi biri Türkçe konuşamayan bireyler dil engeli var olarak kabul edilmiştir.

Çalışmanın verisi katılımcıların evlerinde, tercüman eşliğinde yüz yüze görüşme yöntemiyle toplanmıştır. Mahalledeki tüm sokaklar kroki eşliğinde gezilerek, tespit edilen tüm Suriyeliler ile görüşülmüştür. Hane halkındaki 15 yaş altı ve anket sorularına yanıt verme becerisi bulunmayan, konuşma, duyma ve zihinsel engelli bireyler hariç herkes kendisi için yanıt vermiştir. 15 yaşını doldurmuş bireyler için doldurulacak form varsa ebeveynleri, yoksa evde bulunan yakın bir aile büyüğü tarafından doldurulmuştur. Konuşma, duyma ve zihinsel engelli bireylerin bilgisi hanede bakımını üstlenen birey tarafından doldurulmuştur. Çalıştığı için evde bulunamayan çocuklarla görüşebilmek için uygun oldukları zamanda yeniden ziyaret edilmiştir. Türkçe olarak hazırlanan formlar araştırmacı tarafından tercüman aracılığıyla katılımcıların kendi anadillerinde uygulanmıştır. Çalışmada tercüman olarak mahalle muhtarının ana dili Arapça olan eşinden hizmet alınmıştır.

Veri SPSS 15.0 paket programı ile değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı bulgular için sayımla belirtilen değişkenler sayı ve yüzdelerle, ölçümle belirlenen değişkenler, ortalama±standart sapma (ortanca; minimum değer ve maksimum değer) şeklinde belirtilmiştir. Veri analizinde bağımsız gruplarda t testi ve ki-kare testi kullanılmıştır. Çalışma hayatına katılmayı belirleyen etmenler üzerinden bir model oluşturmak amacıyla lojistik regresyon analizi kullanılmıştır. Lojistik modele tek değişkenli analizlerde anlamlı bulunan değişkenler dahil edilmiş, aralarında yüksek korelasyon bulunan değişkenlerden biri dışlanmıştır. Modele yaş değişkeni sürekli değişken olarak alınmış iken, cins, eğitim durumu ve Türkçe bilme durumu değişkenleri kategorik değişken olarak alınmıştır. Model uyumu için Hosmer-Lemeshow testi kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi $p<0,05$ kabul edilmiştir.

Çalışmanın etik onayı Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır. Çalışma Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK) tarafından 115S854 numaralı proje olarak desteklenmiştir. Çalışma Ekim, 2015'de 18.Ulusal Halk Sağlığı Kongresi kapsamında poster başı tartışma olarak sunulmuştur.

BULGULAR

Çalışma tarihleri arasında 6-17 yaş arası 164 Suriyeli çocuk ile görüşülmüştür. Grubun yaş ortalaması $11,6\pm 3,3$ (ortanca: 12; min:6-max:17)'dür ve %54,9'u erkektir. Çocukların yalnızca %11,0'ı Türkiye'de eğitimine devam ederken; %15,9'unun herhangi bir ilde AFAD kaydı yoktur. Çalışma grubundaki çocukların %25,6'sı çalışmakta, %9,8'i ise iş aramaktadır. Çalışma hayatına katılan çocukların hiçbirinin Türkiye'de eğitimine devam etmediği saptanmıştır. Çalışma grubuna ait sosyo-demografik özellikler Tablo I'de gösterilmiştir.

Çalışan en küçük çocuğun 9 yaşında olduğu grupta, çocukların %54,8'i bölgedeki terzilerde ütü yapmak, dikmek gibi işlerde çalışırken, geriye kalanlar hurdacıda, inşaatlarda çalışmakta, bir bölümü ise sigara satarak veya bulaşıkçılık yaparak hane gelirini katkıda bulunmaktadır.

Çalışma hayatına katılan çocukların yaş ortalaması anlamlı olarak çalışmayan çocuklara göre yüksektir

($p<0,05$; sırasıyla $14,3\pm 2,3$ ve $10,1\pm 2,9$). Çalışma grubundaki erkekler, ortaokul mezunu veya daha üstü öğrenim düzeyine sahip olanlar, Türkçe bilen ve dil engeli yaşamayanlar anlamlı olarak daha fazla çalışmakta veya iş aramaktadır ($p<0,05$). AFAD'a kaydı olanlar ile olmayanlar arasında çalışma hayatına katılma açısından anlamlı fark yoktur (Tablo II).

Tablo III'de çalışma hayatına katılımı açıklamak için yaş, cins, öğrenim durumu ve Türkçe bilme durumu değişkenlerini içeren bir lojistik regresyon analizi "geriye doğru azaltma" (backward elimination) yöntemiyle yapılmıştır. Her bir birim yaş artışında çalışma hayatına katılım 1,8 kat artmakta iken; erkekler kadınlara göre 11,8 kat daha fazla çalışma hayatına katılmaktadır ($p=0,001$).

Tablo I. Çalışma grubunu oluşturan 6-17 yaş arası Suriyeli çocukların sosyo-demografik özellikleri, İzmir, 2015

Özellik (n=164)		n (%)
Cinsiyet	Kadın	74 (45,1)
	Erkek	90 (54,9)
Eğitim durumu	Okuryazar değil	22 (13,4)
	Okuryazar	67 (40,9)
	İlkokul mezunu	44 (26,8)
	Ortaokul mezunu	28 (17,1)
	Lise mezunu	3 (1,8)
Türkiye'de eğitime devam etme durumu	Evet	18 (11,0)
	Hayır	146 (89,0)
Kayıt durumu	Evet	138 (84,1)
	Hayır	26 (15,9)
Türkçe bilme durumu	Evet	54 (32,9)
	Hayır	110 (67,1)
Kendisi Türkçe bilmiyorsa sürekli yaşadığı bireylerden birinin Türkçe bilme durumu (n=110)	Evet	43 (39,1)
	Hayır	67 (60,9)
Dil engeli varlığı	Dil engeli var	67 (40,9)
	Dil engeli yok	97 (59,1)
Çalışma durumu	Çalışmıyor, iş aramıyor	106 (64,6)
	Çalışmıyor, iş arıyor	16 (9,8)
	Çalışıyor	42 (25,6)

Tablo II. Suriyeli çocukların sosyo-demografik özelliklerinin çalışma durumu ile ilişkisi, İzmir, 2015

Sosyoekonomik özellikler (n=164)		Çalışma hayatına katılıyor (n=58)		Çalışma hayatına katılmıyor (n=106)		p
		n	%	n	%	
Cinsiyet	Kadın	10	13,5	64	86,5	<0,001
	Erkek	48	53,3	42	46,7	
Eğitim durumu	İlkokul mezunu ve altı	34	25,6	99	74,4	<0,001
	Ortaokul mezunu ve üzeri	24	77,4	7	22,6	
Kayıt durumu	Evet	49	35,5	89	64,5	1.000
	Hayır	9	34,6	17	65,4	
Türkçe bilme durumu	Evet	27	50,0	27	50,0	0,009
	Hayır	31	28,2	79	71,7	
Dil engeli varlığı	Var	16	23,9	51	76,1	0,013
	Yok	42	43,3	55	56,7	

Tablo III. Çalışma grubundaki çocukların çalışma hayatına katılımını öngören lojistik regresyon analizi sonuç tablosu, İzmir, 2015

	Beta	SE	p	OR	%95 GA
Yaş (sürekli)	0,601	0,119	0,001	1,798	1,486-2,174
Cinsiyet					
Erkek (Referans: Kadın)	2,470	0,547	0,001	11,837	4,062-34,491
Türkçe bilme durumu					
Evet (Referans: Hayır)	0,856	0,504	0,089	2,353	0,877-6,314
Constant	-9,660	1,456	0,000	0,000	
-2Loglikelihood: 113.123					
Modelle alınan değişkenler: Yaş. cins. eğitim durumu. Türkçe bilme durumu.					

TARTIŞMA

Çalışma grubundaki yaklaşık olarak her üç Suriyeli 6-17 yaş arası çocuktan birinin çalıştığı veya iş aradığı; yaşı daha büyük olanların, erkeklerin, ortaokul veya daha üstü eğitim düzeyine sahip olanların, Türkçe bilenlerin ve dil engeli yaşamayanların anlamlı olarak daha fazla istihdama katıldıkları belirlenmiştir.

Araştırma grubundaki 164 Suriyeli çocuğun %54,9'unun erkek olduğu belirlenmiştir. AFAD'ın sınıra yakın illerde yürüttüğü bir çalışmada 18 yaş ve altı Suriyelilerin %50,9'unun; 12-18 yaş arası Suriyelilerin %51,2'sinin erkek olduğu belirlenmiştir (14). Her ne kadar aradaki farklar küçük olsa da kadınların zorlu yolculuk şartlarına erkeklere göre daha dayanıksız ve gönülsüz olması, batı illerindeki erkek oranının daha yüksek olmasına neden olmuş olabilir. Batıya gittikçe erkek

oranındaki artış özellikle Avrupa çalışmalarında daha da ön plana çıkmakta ve Türkiye'nin Batı illeri üzerinden Yunan adaları üzerine geçebilen Suriyelilerin %83,1 gibi çok büyük bir oranının erkek olduğu bildirilmektedir (15).

İçlerinde %51,0'ının 18 yaş ve altı çocuk; bu çocukların da %15,8'inin okul çağında olduğu Türkiye'deki Suriyeliler bakımından yaşanan en önemli sorunlardan birisi çocukların eğitimidir (16,17). Türkiye'nin de taraf olduğu Çocuk Hakları Sözleşmesi'ne göre devletler "kendi yetkileri altında bulunan her çocuğa, hiçbir ayırım gözetmeksizin yazılı olan hakları tanır". Dolayısıyla Suriyeli çocuklar vatandaşımız olmasalar da geçici koruma statüsünde olduklarından Türkiye'nin yetki alanındadır ve Türkiye'nin ülkesinde bulunan Suriyeli çocuklara eğitim verme sorumluluğu bulunmaktadır. Türkiye'de Suriyeli çocukların eğitimleri için önemli

adımlar atılmıştır ve eğitimler barınma merkezlerinin içinde ve dışında kurulan geçici eğitim merkezlerinde, barınma merkezleri dışında bulunan devlet okullarında, ya da sivil toplum kuruluşları ya da belediyelerin öncülüğünde açılan okullarda sürdürülmeye çalışılmaktadır. Yine bakanlık tarafından 2014 yılında yayınlanan bir genelgeyle eğitime erişim için ikamet izni şartı ortadan kaldırılmış, geçici kimlik belgesi olan her çocuğa eğitime erişim hakkı tanınmıştır (18). Bu genelgeye göre kayıtlı tüm Suriyeli çocuklar devlet okullarına devam edebilmektedir. Eğitime erişimdeki zorluklar çocuğun barınma merkezlerinin içinde veya dışında yaşaması ve kayıtlı olup olmaması ile yakından ilişkilidir. UNICEF'in verisine göre barınma merkezlerinde yaşayan okul çağındaki Suriyeli çocukların okula kayıt oranı %80,0'dır (17). Barınma merkezleri dışında yaşayan çocuklar ülkedeki tüm Suriyeli çocukların yaklaşık %90,0'ını oluşturmaktadır ve bu çocuklar eğitime erişimde bir takım sorunlarla karşılaşmaktadır. AFAD'ın yaptığı çalışmada ise barınma merkezlerinin dışındaki 6-11 yaş arasındaki Suriyeli çocukların yalnızca %14,0'nun eğitimine devam ettiği belirlenmiştir (16). Antep'te yapılan bir çalışmada ise okul çağındaki bulunan Suriyeli çocukların %16'sının okula devam ettiği belirtilmiştir (19). Bizim bulgumuzun AFAD ve Antep çalışmalarına göre daha düşük olması çalışma grubumuzun ortaokul ve lise çağındaki çocukları da içermesi olabilir.

Araştırma grubumuzdaki çocukların yaklaşık 1/3'ünün çalışmakta veya iş aramakta olduğu ve bu çocukların hiçbirinin Türkiye'de eğitimine devam etmediği saptanmıştır. Bu oran ILO'nun Türk çocuklarında %10,2 olarak tahmin ettiği çocuk işçiliği oranından oldukça fazladır (20). Bu durum göçmen çocukların, yerel çocuklara göre dezavantajlı yaşam koşullarına sahip olduğunu göstermektedir. ILO'nun Lübnan'da yaptığı çalışmada da Suriyeli çocuklar arasındaki çocuk işçiliğinin fazlalığı belirtilmiş ve çalışma yaşının altı yaşa kadar düştüğü üzerinde durulmuştur (21). Çalışmamızdaki çocukların neredeyse tamamı geçici ve vasıfsız işlerde kayıt dışı çalışmaktadır. Kayıt dışı ve vasıfsız işlerde çalışma oranının yüksekliği önceki çalışmalarda ve saha gözlemlerinde de belirtilmiş bir sorundur (5,22,23). Atasü çalışmasında Türkiye'de

göçmen çocukların en sık iş bulabildikleri sektörün tekstil sektörü olduğunu ve bu çocukların haftanın altı günü, günde 11 saat boyunca, güvencesiz çalıştırıldığını belirtmiştir (24).

İstihdam ile ilgili önemli bir diğer konu ise çalışma hayatına katılan çocukların %80'inden fazlasının erkek olmasıdır. Türkiye'de olduğu gibi tüm dünyada erkek çocuklar kızlara göre daha fazla istihdama katılmaktadır (25,26). Örneğin Türkiye'de ekonomik bir faaliyette bulunan çocukların % 61,8'ini erkekler, % 38,2'sini ise kızlar oluşturmaktadır (20). Ancak kadın işçiliğinin ve kız çocuklarındaki işçiliğin, ağır ev işlerinde çalışmayı göz ardı ederek, olduğundan az tahmin edildiği ve gösterildiği de düşünülmektedir (27).

Araştırmamızda ortaokul mezunu ve üzeri çocukların anlamlı olarak daha fazla çalışma hayatına katıldığı belirlenmiştir. Eğitim düzeyi yaşla ilişkili bir durumdur ve yaş arttıkça çocukların istihdama katılımı da artmaktadır (25,26). Çalışma hayatına katılan çocukların eğitim düzeyinin daha yüksek olması, araştırma bulgularımızdan biri olan çalışma hayatına katılan çocukların yaş ortalamasının anlamlı olarak yüksek olması ile ilişkili olabilir. Önemli noktalardan biri yaşı kaç olursa olsun çalışma hayatına katılan çocukların Türkiye'de eğitimine devam etmemesidir. Eğitim ile çocuk işçiliği arasında çift taraflı bir ilişki vardır. Eğitim; çocukların erken yaşta çalışmasının önlenmesi için en önemli faktörlerden biri iken, çocuk işçiliği de eğitimin önündeki en büyük engellerden biridir (28). Dünyanın birçok bölgesinde çalışan çocukların eğitime ulaşma konusunda yaşlılarına göre dezavantajlı olduğu bildirilmiştir (28).

Dil, sosyal yaşama uyum sağlama ve hizmetlere ulaşmada en önemli araçlardan biridir. Çalışma hayatına katılan çocukların anlamlı olarak daha az dil engeli yaşıyor olması, bu çocukların çalışma hayatı ile birlikte Türkçelerini geliştirmeleriyle ilgili olabileceği gibi, zaten dil bildikleri için daha kolay iletişime geçip daha kolay iş bulmaları olabilirler. Ancak çoklu analiz sonrası dil engeli anlamlılığını yitirmiştir; bu nedenle dil engeli olsa bile göçmen çocukların çalışma yaşamında yer aldığı ve iletişim ile ilgili sorunlar yaşayabildiği söylenebilir.

Toplumdaki en hassas gruplardan biri olan çocukların çalışma hayatına katılmaları, onları bir insan hakkı olan eğitimden uzak tutmanın yanı sıra, fiziksel, ruhsal ve sosyal gelişimlerini de olumsuz etkilemektedir. Suriye iç savaşı sonrasında ülkeye yönelik göç hareketlerini iyi bir şekilde yönetmeye çalışan Türkiye’de, çocuk işçiliğini önleme ve toplumsal eğitimi arttırmaya yönelik sürdürülen ve başarıya ulaşan ülke politikaları göçmen çocukları da kapsamalıdır.

TEŞEKKÜRLER

Araştırmayı 115S854 numaralı proje olarak destekleyen TÜBİTAK’a desteğinden ötürü teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. <http://data.unhcr.org/syrianrefugees/regional.php> (Erişim tarihi: 19 Temmuz 2016).
2. http://www.goc.gov.tr/icerik6/gecici-koruma_363_378_4713_icerik (Erişim tarihi: 24 Mayıs 2016).
3. Mavi Kalem. Kamp dışında yaşayan Suriyeli sığınmacılar için durum analizi raporu. İstanbul,2013 :15-17.
4. Geçici Koruma Sağlanan Yabancıların Çalışma İzinlerine Dair Yönetmelik 15.01.2016 tarih ve 29594 sayılı Resmi Gazete.
5. TTB. Suriyeli Sığınmacılar ve Sağlık Hizmetleri Raporu. Ankara, Türk Tabipleri Birliği Yayınları, 2014.
6. Van de Glind H. ILO’s International Programme on the Elimination of Child Labour (IPEC), Migration and child labour, exploring child migrant vulnerabilities and those of children left-behind, Geneva: ILO, 2010.
7. UNICEF. Convention on the rights of the child: first part, articles 1-20. Internet erişimi: <http://www.unicef.org/turkey/crc/cr23c.html> (Erişim tarihi:26 Temmuz 2016).
8. Tor H. Türkiye’de çocuk işçiliğinin boyutları. ZfWT 2010;2:25-42.
9. TÜİK. Çocuk işgücü anketi sonuçları Internet erişimi: <http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=13659> (Erişim tarihi: 24 Temmuz 2016).
10. Günöz M. Türkiye’de çocuk işçiliği sorunu ve çözüm önerileri, T.C. Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı Türkiye İş Kurumu Genel Müdürlüğü, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2007.
11. UNHCR. Syria regional response plan. Internet erişimi: <http://data.unhcr.org/syrianrefugees/country.php?id=224> (Erişim tarihi: 29 Haziran 2016).
12. Santos Pais M. Global migration group symposium migration and youth: harnessing opportunities for development, New York, 2011. Internet erişimi: http://srs.g.violenceagainstchildren.org/sites/default/files/documents/SRSG_statements/GMG%20symposium%20Migration%20and%20Development.pdf (Erişim tarihi: 27 Temmuz 2016).
13. Catani C, Schauer E, Elbert T, Missmahl I, Bette JP, Neuner F. ve ark. 2009. War trauma, child labor and family violence: life adversities and PTSD in a sample of school children in Kabul. Journal of Traumatic Stress 2009; 22(3):163-171.
14. AFAD. Türkiye’deki Suriyeli sığınmacılar, 2013 saha araştırması sonuçları, Ankara, 2013, 22-27.
15. UNHCR Greece. Interim Survey Results on the Profile of Persons from Syria arriving at the Greek borders, 2015.
16. AFAD. Suriye’den Türkiye’ye Nüfus Hareketleri. Ankara, 2014.
17. http://unicef.org.tr/files/bilgimerkezi/doc/T%C3%BCrkiyedeki%20Suriyeli%20%C3%87ocuklar_Bilgi%20Notu%20Subat%202016_2.pdf (Erişim tarihi: 27 Temmuz 2016).
18. http://mevzuat.meb.gov.tr/html/yabyonegiogr_1/yabyonegiogr_1.html (Erişim tarihi: 27 Temmuz 2016).
19. <http://www.aciktoplumvakfi.org.tr/medya/02062015bekl-emeodasi.pdf> (Erişim tarihi: 14 Nisan 2016).
20. ILO. Çocuk işçiliği. <http://www.ilo.org/ankara/areas-of-work/child-labour/lang--tr/index.htm>

21. http://www.ilo.org/wcmsp5/groups/public/---dgreports/--exrel/documents/briefingnote/wcms_368225.pdf (Erişim tarihi: 27 Temmuz 2016).
22. http://globalcenters.columbia.edu/istanbul/files/globalcenters_turkey/content/Meliksah%20Ertem.pdf (Erişim tarihi: 27 Temmuz 2016)
23. Dedeoğlu N. Önsöz. In: Ergin I, ed. Savaş, göç ve sağlık. 1. Basım. Ankara: Türk Tabipleri Birliği Yayınları; 2016. 5.
24. Atasü Topçuoğlu R. Göç ve sermaye ilişkisi ve Türkiye'de göçmen çocuk emeği. DİSKAR 2015;4:116-125.
25. ILO. Working children in the Republic of Tajikistan: The results of the child labour survey 2013. International Labour Office, International Programme on the Elimination of Child Labour , ILO DWT and Country Office for Eastern Europe and Central Asia, Moscow: 2015.
26. ILO. The twin challenges of child labour and youth employment in the Arab States: an overview. ILO Regional Office for the Arab States; Fundamental Principles and Rights at Work Branch, Geneva, 2016.
27. Amorim A, Badrinath S, Samouiller S, Murray U. 2004. ILO, International Programme on the Elimination of Child Labour. Gender equality and child labour: a participatory tool for facilitators.
28. Guarcello L, Lyon S, Rosati FC. Child labour and Education For All: an issue paper. Understanding Children's Work (UCW) Project. Internet erişimi: http://www.ucw.project.org/attachment/standard_EFAC_L_revised%5B1%5D20110420_115151.pdf (Erişim tarihi: 27 Temmuz 2016).

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Eğitim Programı ve İşleyişine İlişkin Eğitici ve Öğrenci Görüşleri

OPINIONS OF TRAINERS AND STUDENTS ABOUT CLINICAL EDUCATIONAL PROGRAMME OF DOKUZ EYLUL UNIVERSITY FACULTY OF MEDICINE

Berna MUSAL¹, Oğuz KILINÇ², Gamze ÇAPA KAYA³

¹ Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıp Eğitimi AD, İzmir

² Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs hastalıkları AD, İzmir

³ Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp AD, İzmir

ÖZ

Amaç: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde klinik eğitim programına ilişkin olarak eğitici ve öğrenci görüş ve önerilerinin belirlenmesine yönelik yapılan çalışmaların sunulması amaçlanmaktadır.

Yöntem ve gereçler: Task ve/veya blok başkanlığı yapan öğretim üyelerine Mart 2016'da yedi kapalı, bir açık uçlu soru ve iki ölçek içeren anket formları gönderilmiştir. Ölçeklerden biri klinik eğitim programının değerlendirilmesi, diğeri ise SPICES modelindeki altı eğitim stratejisine ilişkin istekler ve fakülte'deki uygulamaların değerlendirilmesi amacıyla hazırlanmıştır. Dönem 4 ve 5 öğrencilerine eğitim etkinliklerini değerlendirmelerine yönelik olarak 2015-16 akademik yılında uygulanan anket çalışmasının bulguları değerlendirilmiştir.

Bulgular: Eğiticilerin ve öğrencilerin klinik eğitim etkinliklerine verdikleri puanlar incelendiğinde en yüksek puan verilen üç etkinliğin sunumlar, uygulamalar ve hasta başı teorik; en düşük puan verilen etkinliklerin ise poliklinik çalışması ve laboratuvar etkinlikleri olduğu saptanmıştır.

Eğiticilerin SPICES modelindeki eğitim stratejilerine ilişkin isteklerinin yenilikçi stratejiler lehine olduğu, fakülte'deki uygulamalardan üç stratejiyi (öğrenci merkezli, probleme dayalı ve seçmeli) yenilikçi strateji yönünde değerlendirdikleri saptanmıştır.

Tartışma ve sonuç: Eğiticilerin ve öğrencilerin görüşlerinin ilgili eğitim kurullarında tartışılarak programın geliştirilmesi yönünde kullanılması planlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Taska Dayalı Öğrenim, program değerlendirme, mezuniyet öncesi tıp eğitimi

ABSTRACT

Objective: The purpose of this paper is to present the studies on the opinions and suggestions of trainers and students about clinical educational programme of Dokuz Eylul University Faculty of Medicine.

Methods: The questionnaires which consisted of seven closed-end, one open-end questions and two scales were sent to task/block chairs in March 2016. One of the

Berna MUSAL
Dokuz Eylül Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Tıp Eğitimi AD
İZMİR

scales was prepared for evaluation of clinical educational program, and the other was prepared to explore the trainers' expectations and perceptions about the application of SPICES Model's educational strategies in Faculty. The findings of the survey study applied in 2015-2016 academic year to evaluate the effectiveness of educational activities by Phase 4 and 5 students were included.

Results: Trainers and students gave highest ratings to the lectures, practicals and bed-side visits; lowest ratings to the outpatient clinics and laboratory practicals. Trainers' ratings on expectations about educational strategies in the SPICES model were in favour of innovative strategies. Trainers evaluated the application of three educational strategy (student centered, problem-based and electives) in Faculty as innovative.

Discussion and conclusion: It is planned to carry out discussions of the opinions of trainers and students in related educational committees and to utilize the findings for the improvement of the educational programme.

Keywords: Task-based Learning, programme evaluation, undergraduate medical education

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF) mezuniyet öncesi eğitim programının prelinik yıllarında 1997-1998 akademik yılından bu yana merkezinde Probleme Dayalı Öğrenim (PDÖ) oturumlarının yer aldığı bir program uygulanmaktadır (1). PDÖ programının klinik yıllarda devamı olarak Dönem IV. ve V. öğrencilerine 2000-2001 akademik yılından itibaren Taska Dayalı Öğrenim (TDÖ) programı uygulanmaya başlanmıştır (2-4)

Farklı disiplinlerin zengin öğrenme olanakları ve ortamlarını öğrenciye sunan, probleme dayalı öğrenmeyle entegrasyonu multidisipliner öğrenme ve öğretme bakış açısıyla kaynaştıran çağdaş bir eğitim modeli olan TDÖ ilk kez 1988 yılında Harden tarafından tanımlanmıştır (5). TDÖ' de öğrenme hastanın semptomu veya sorununu konu alan tasklara odaklanmakta ve taskla ilgili temel bilgilerin gözden geçirilmesi, alta yatan mekanizmaların ve kavramların öğrenilmesi hedeflenmektedir. Taskla ilgili öykü alma, fizik bakı yapma, uygun tetkikler isteme, tanı algoritması oluşturma, tedavi seçeneklerini irdeleme gibi taska yönelik bilgi ve beceri kazanımlarının yanı sıra uygun iletişim kurma, problem çözme gibi genel ve mesleki gelişime yönelik becerilerin kazanılması hedeflenmektedir. Kazanılması hedeflenen bilgi ve beceriler klinik çalışma rehberlerinde tanımlanmaktadır. Öğrenciler mesleki yaşamlarında karşılaştıkları sorunlar/olgularla hizmet sunulan öğrenme ortamında karşılaşılarak klinik çalışma rehberleri ve eğiticilerin desteği ile planlanan bilgi ve becerileri kazanmaktadırlar.

TDÖ'nün literatürde tanımlanmış kazanımları; öğrencilerin sistematik ve planlı bir eğitim yaklaşımı ile tanımlanmış bilgi ve becerileri elde etmesini sağlaması, temel ve klinik bilimler arasında dikey ve yatay entegrasyonu kolaylaştırması, öğrenme sorumluluğunu öğrencilerin üstlenmesini kolaylaştırması, elde edilen bilgi ve becerilerin mesleki yaşama aktarımını kolaylaştırması, eğitimin gerçek öğrenme ortamında hizmet sunumu ile birlikte yürütülmesinin eğiticilerin zamanının daha verimli şekilde kullanılmasını sağlaması olarak özetlenebilir (5-8).

Eğitim programlarının, eğiticilerin, öğrencilerin görüş ve önerilerini içeren, nicel ve nitel yöntemlerle gerçekleştirilen program değerlendirme çalışmalarıyla sürekli olarak değerlendirilmesi, olumlu ve geliştirilmesi gereken yönlerin tanımlanarak iyileştirilmesi önem taşımaktadır (9,10). DEÜTF'de sürdürülen eğitim programı alınan geribildirimler ve sistematik olarak sürdürülen program değerlendirme çalışmalarıyla gözden geçirilmektedir (11). Bu çalışmada DEÜTF klinik eğitim programına ilişkin olarak eğitici ve öğrenci görüş ve önerilerinin belirlenmesine yönelik olarak yapılan çalışmaların sunulması amaçlanmaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Dönem 4 ve 5 programında task ve/veya blok başkanlığı yapan öğretim üyelerine Mart 2016'da yedi kapalı, bir açık uçlu soru ve iki ölçek içeren anket formları gönderilmiştir. Ölçeklerden biri klinik eğitim programının

değerlendirilmesi, diğeri ise SPICES modelindeki (12) altı eğitim stratejisine ilişkin istekler ve fakülte'deki uygulamaların değerlendirilmesi amacıyla hazırlanmıştır. Anket gönderilen 75 öğretim üyesinden 42'sinden (%56) geri dönüş gerçekleşmiştir.

Klinik eğitim programına ilişkin öğrencilerin değerlendirmeleriyle karşılaştırmalar yapılabilmesi için Dönem 4 ve 5 öğrencilerine her akademik takvim sonunda uygulanan, yıl içindeki eğitim etkinlikleri ile ilgili hoşnutluk düzeylerini belirlemeye yönelik anket verilerinin 2015-16 akademik yılına ilişkin olan bölümü kullanılmıştır.

Her iki anket formunda da eğitim etkinlikleri 1-5 arasında (1:en düşük, 3:orta, 5:en yüksek) puan verilerek değerlendirilmiştir.

Eğiticilere uygulanan anketteki eğitim stratejilerinin değerlendirildiği iki ölçeğe 1-5 arasında (5:yenilikçi yaklaşım lehine, 3:orta, 1:geleneksel yaklaşım lehine) puan verilmesi istenmiştir.

BULGULAR

Anketi yanıtlayan öğretim üyelerinin 38'i (%90,5) Profesör, 3'ü (%7,1) Doçent, 1'i (%2,4) Yardımcı Doçent olup, 23'ü (%54,8) Dahili Bilimler, 18'i (%42,9) Cerrahi Bilimler Anabilim Dallarında çalışmakta, 14'ü (%33,3) Dönem 4, 27'si (%64,3) Dönem 5 programında görev yapmaktadır.

Task/blok başkanlığının hizmet ve araştırma etkinliğini etkileme durumuna ilişkin soruya %54,8'i hayır, %40,5'i kısmen, %4,8'i ise evet yanıtını vermiştir.

Çalıştıkları dönem işleyişini %19,0 olumlu, %59,5 kısmen olumlu, %14,3 ise olumsuz olarak değerlendirmiştir.

Eğiticilerin eğitim etkinliklerine verdikleri puanlar incelendiğinde en yüksek puanın sırasıyla sunumlar, uygulamalar ve hasta başı teorik etkinliklerine, en düşük puanın ise laboratuvar çalışmaları ve poliklinik etkinliklerine verildiği anlaşılmaktadır. Öğrencilerin eğitim etkinliklerine verdikleri puanlar incelendiğinde en yüksek puanın hasta başı teorik etkinliklerine, en düşük puanın ise poliklinik etkinliğine verildiği görülmektedir.

Hasta başı teorik ve task sonu değerlendirme dışındaki parametrelere ilişkin öğrenci puan ortalamalarının eğiticilerin puan ortalamalarından daha düşük olduğu görülmektedir (Tablo I).

Eğiticilerin eğitim stratejilerine ilişkin istekleri ve fakülte'deki uygulamalara ilişkin değerlendirmeleri incelendiğinde; tüm stratejilerde isteklerinin yenilikçi stratejiler lehine olduğu anlaşılmaktadır. Fakülte'de uygulanan öğrenci merkezli, probleme dayalı ve seçmelilerle ilgili stratejileri yenilikçi strateji eğiliminde değerlendirmişlerdir. Ancak, entegrasyon stratejisinin uygulanışını orta noktada, topluma dayalı ve sistematik olma öğelerini ise üç puanın biraz altında değerlendirmişlerdir. İstekler ve fakülte'deki uygulamalara ilişkin puanlar karşılaştırıldığında; iki başlıkta (topluma dayalı ve sistematik) isteklerinin uygulamalara göre daha yenilikçi strateji lehine olmasından kaynaklanan istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmıştır (Tablo II).

Tablo I. Araştırma Grubunun Eğitim Programı Öğelerine Verdikleri Puanlar

Eğitim etkinlikleri ve gereçleri	Öğretim Üyelerinin Puan Ortalaması* (N:42)	Öğrencilerin Puan Ortalaması* (N:477)
Hasta başı teorik	3,20±1,17	3,25±1,06
Sunumlar	3,93±0,86	2,87±0,98
Poliklinikler	2,95±1,08	2,43±1,20
Laboratuvar çalışmaları	2,77±0,99	2,52±1,22
Uygulamalar	3,34±0,88	2,92±1,14
Klinik çalışma rehberleri	3,10±1,17	3,06±1,12
Değerlendirme		
Task sonu değerlendirme	3,02±1,09	3,06±1,12
Blok sonu değerlendirme	3,67±0,93	3,17±1,12
NÖKS	3,56±0,88	3,03±1,25
Tüm eğitim etkinliklerinin genel olarak değerlendirilmesi	3,22±0,82	3,08±0,88

*Değerlendirme 1-5 puan arasındadır (1:en az, 3:orta, 5:en çok)

Tablo II. Araştırma Grubundaki Öğretim Üyelerinin Eğitim Stratejilerine İlişkin İstekleri ve Fakülte'deki Uygulamalara İlişkin Değerlendirmeleri

Eğitim Stratejileri	İstekleri*	Fakülte'deki Uygulamalara İlişkin Değerlendirmeleri*	p**
Öğrenci merkezli	3,19	3,46	0,343
Probleme dayalı	3,19	3,47	0,329
Entegre	3,35	3,00	0,091
Topluma dayalı	3,54	2,95	0,032
Seçmelilere yer veren	3,49	3,24	0,312
Sistematiik	3,86	2,81	0,000

*5: Yenilikçi Strateji Lehine, 3: Orta, 1: Geleneksel Yaklaşım Lehine Değerlendirilmiştir

**Bağımlı Gruplarda İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi

TARTIŞMA

Klinik eğitim programında aktif olarak task/blok başkanlığı görevinde bulunan eğitimcilerin yarısından fazlasının aldıkları görevlerin, hizmet ve araştırma etkinliklerini engellemediğini düşündüğü ve yaklaşık beş eğitimciden birinin çalıştığı dönem işleyişini olumlu bulduğu anlaşılmaktadır. Her iki soruya da olumsuz yanıt verenler azınlıktayken, araştırma grubunun yaklaşık yarısının kısmen yanıtını vermiş olması dikkat çekmektedir. Eğitimcilerin açık uçlu sorulara verdikleri yanıtlarda, son yıllardaki öğrenci sayısındaki artış nedeniyle özellikle hasta başı teorik ve poliklinik uygulamalarında sorunlar yaşandığı, kliniklerde büyük grupların sistemi zorladığı ve öğretim üyelerinin motivasyonlarındaki azalma dile getirilmiştir. Program işleyişinin bir çalıştay düzenlenerek öğretim üyeleri tarafından ele alınması ve çözümler üretilmesi sıklıkla ifade edilen bir öneri olmuştur.

Eğiticiler ve öğrencilerin klinik eğitim programının etkinliğini değerlendirdikleri ölçek puanları incelendiğinde en yüksek puan verilen ilk üç etkinliğin (sıraları değişmekle birlikte) sunumlar, uygulamalar ve hasta başı teorik olduğu anlaşılmaktadır. Her iki grupta da poliklinik çalışmaları ve laboratuvar çalışmalarının 3 puan olan orta değerinde değerlendirildiği anlaşılmaktadır. Öğrencilerin anket formundaki açık uçlu

sorulara verdikleri yanıtlarda genel olarak poliklinik çalışmalarının haftalık programda öğleden sonra yer alması nedeniyle yalnızca kontrol hastalarının görülebildiğine ilişkin yakınmaları dikkat çekmektedir. Laboratuvar çalışmalarında öğrenci sayısının fazlalığından kaynaklanan sorunlar dile getirilmektedir.

Eğiticiler ve öğrenciler tarafından klinik çalışma rehberleri, değerlendirme alt başlıkları ve tüm eğitim etkinliklerinin genel olarak değerlendirildiği maddeye verilen puanların orta değerinde (3.02 ile 3.67 arasında) değerlendirildiği görülmektedir. TDÖ sisteminde klinik çalışma rehberleri, eğitimciler tarafından hazırlanan, öğrencileri öğrenim hedeflerine ve uygun kaynaklara yönlendiren, öğrencilerin elde edecekleri bilgi, tutum ve becerileri standardize etmeye katkı sağlayan önemli eğitim gereçleridir (13). Öğrencilerin yazılı ifadelerinde bazı klinik çalışma rehberlerinin güncel bilgi ve kaynaklar içermediğine ilişkin yakınmalar yer almaktadır.

Hasta başı teorik ve task sonu değerlendirme parametreleri dışındaki tüm parametrelerde öğrencilerin verdikleri puanların eğitimcilerden daha düşük olduğu dikkati çekmektedir. Daha önce fakültemizde preklinik yıllarda eğitim programında uygulanan PDÖ etkinliğinin değerlendirildiği bir çalışmada da öğrenci puanlarının eğitici puanlarından daha düşük olduğu saptanmıştır (14).

Eğiticilerin, eğitim stratejilerinin nasıl uygulanacağına ilişkin istekleri incelendiğinde tüm stratejilerde isteklerinin yenilikçi stratejiler lehine olduğu dikkat çekmektedir. Fakülte'deki öğrenci merkezli, probleme dayalı ve seçmelilerle ilgili uygulamaları yenilikçi strateji eğiliminde değerlendirdikleri ancak, entegrasyon stratejisinin uygulanışını orta noktada, topluma dayalı ve sistematik olma öğelerini ise üç puanın biraz altında değerlendirdikleri saptanmıştır. İstekler ve fakülte'deki uygulamalara ilişkin puanlar karşılaştırıldığında; topluma dayalı ve sistematik başlıklarında isteklerinin uygulamalara göre daha yenilikçi strateji lehine olduğu anlaşılmıştır. Eğitimcilerin son yıllarda giderek artan öğrenci sayısı ve iş yüküne rağmen yenilikçi eğitim stratejilerine ilişkin olumlu yaklaşımlarının programın

gelişimi ve devamlılığı açısından önem taşıdığı düşünülmektedir.

Anket formlarının eğitimcilerin %56'sından geri dönmesinin ve literatürde benzer TDÖ uygulamaları ve değerlendirmelerine ulaşamaması nedeniyle tartışmada karşılaştırmalar yapılamamasının çalışmanın temel kısıtlılıkları olduğu düşünülmektedir.

SONUÇ

Araştırma grubundaki eğitimcilerin çoğunluğu eğitim programının işleyişini olumlu veya kısmen olumlu bulmakla birlikte açık uçlu sorulara verilen yanıtlarda son yıllardaki öğrenci sayısı artışı nedeniyle özellikle hasta başı teorik ve poliklinik uygulamalarında yaşanan sorunları dile getirmişlerdir.

Eğiticilerin klinik eğitim programını değerlendirdikleri ölçek puanları incelendiğinde poliklinik çalışmaları ve laboratuvar çalışmaları dışındaki tüm parametrelere verdikleri puanların orta değer üzerinde olduğu saptanmıştır. Hasta başı teorik ve task sonu değerlendirme parametreleri dışındaki tüm parametrelerde öğrencilerin verdikleri puanların eğitimcilerden daha düşük olduğu saptanmıştır.

Eğiticilerin fakültede yenilikçi eğitim stratejileri kullanılması eğiliminde oldukları, fakülteadaki uygulamalara ilişkin değerlendirmelerde ise altı stratejiden üçünü (öğrenci merkezli, probleme dayalı ve seçmeliler) yenilikçi taraf eğiliminde, birini (entegre) ortada, diğer ikisini geleneksel eğilim lehine orta noktanın biraz altında değerlendirdikleri anlaşılmaktadır.

Eğitici ve öğrenci görüşlerinin değerlendirildiği çalışmanın program değerlendirme çalışmaları kapsamında ilgili eğitim kurullarında sunulması, bulguların ve özellikle açık uçlu sorulara verilen yanıtların yardımıyla derinlemesine tartışılarak programın geliştirilmesi yönünde kullanılması planlanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Musal B. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim Programı: Temel Özellikleri ve Revizyon Çalışmaları. Tıp Eğitimi Dünyası Ocak 2012:42-48.

2. Musal B. Problem-based Learning and Task-based Learning Curriculum Revision Experience of a Turkish Medical Faculty. *Creative Education* 2013 4, 12B, 116-119.
3. Özkan H, Değirmenci H, Musal B, İtil O, Akpınar H, Akalın E, Özkan Ş, Alıcı E. Task-based Learning (TBL) in Dokuz Eylül University Medical School, Turkey. *Medical Teacher* 2004;26:3;279-280.
4. Ozkan H, Degirmenci B, Musal B, Itil O, Akalın E, Kılınç O, Ozkan S, Alıcı E. Task-Based Learning Programme for Clinical Years of Medical Education. *Education for Health* 2006;19:1;32-42.
5. Harden RM, Laidlaw JM, Ker JS, Mitchell HE. AMEE Medical Education Guide no.7 Task-based Learning: An educational strategy for undergraduate, postgraduate and continuing medical education. Part 1. *Medical Teacher* 1996;26:5:518-523.
6. Harden RM, Crosby J, Davis MH, Howie PW, Struthers AD. Task-based learning: The answer to integration and problem-based learning in the clinical years. *Medical Education* 2000;34;391-397.
7. Race P. Task-based learning. *Medical Education* 2000;34;335-336.
8. Harden RM, Laidlaw JM, Hesketh EA. AMEE Medical Education Guide No 16: Study guides-their use and preparation. *Medical Teacher* 1999;21;3;248-265.
9. Gibson KA, Boyle P, Black DA, Cunningham M, Grimm MC, McNeil PH. Enhancing evaluation in an undergraduate medical education program. *Academic Medicine* 2008;8:787-793.
10. Goldie J. AMEE Education Guide no.29: Evaluating educational programmes. *Medical Teacher* 2006 28(3):210-224.
11. Musal B, Taskıran C, Gursel Y, Ozan S, Timbıl S, Velipaşaoğlu S. An Example of Program Evaluation Project in Undergraduate Medical Education. *Education for Health* 2008;21(1):113.<http://www.educationforhealth.net/>
12. Harden RM, Sowden S, Dunn WR. ASME Medical Education Booklet No. 18. The SPICES Model. *Medical Education* 1984;18:284-297.

13. Harden RM, Laidlaw JM, Hesketh EA. AMEE Medical Education Guide No:16: Study guides-their use and preparation. Medical Teacher 1999;21(3):248-265.
14. Musal B, Taskiran C, Kelson A. Opinions of Tutors and Students about Effectiveness of PBL in Dokuz Eylül University School of Medicine. Med Educ Online (serial online) 2003;8:16.

Kolorektal Kanser ve İmmünoterapi

COLORECTAL CANCER AND IMMUNOTHERAPY

Suna ÇOKMERT¹, Zekiye ALTUN², İlhan ÖZTOP³, Safiye AKTAŞ², Nur OLGUN⁴

¹ Medical Park Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bölümü, İstanbul

² Dokuz Eylül Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Temel Onkoloji Anabilim Dalı, İzmir

³ Dokuz Eylül Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, İzmir

⁴ Dokuz Eylül Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Çocuk Onkolojisi Bilim Dalı, İzmir

ÖZ

Kolorektal kanser (KRK), her iki cinsten üçüncü en sık görülen kanser türü olup, kanser ilişkili ölüm nedenleri arasında da yine üçüncü sırada yer almaktadır. Her yıl yeni tanı alan yaklaşık 1 milyon KRK hastasının % 20'sinden fazlası tanı anında metastatik iken, erken evrede tanı alan hastaların yaklaşık % 50'sinde takipte relaps ve metastaz geliştiği izlenmektedir. Son yıllarda tedavi alanındaki gelişmeler metastatik safhadaki hastaların sağ kalım oranlarını arttırmış olsa da, yeni tedavi seçeneklerine olan ihtiyaç devam etmektedir. İmmün sistemin tümörün oluşumu, büyümesi ve metastazının önlenmesinde önemli rol oynayabileceğine dair artan bilgiler dikkatleri tedavi açısından bu alana çekmektedir. İmmünoterapi başlığı altındaki tedaviler, pek çok kanser türünde olumlu yanıtlar alınması nedeniyle KRK'de de araştırılmaktadır. Bu yazının amacı; KRK'e karşı bilinen immün yanıt mekanizmaları ve tümör tarafından geliştirilen immün kaçış mekanizmalarının analizi ve KRK için günümüz ve gelecekteki immünoterapi seçenekleri hakkında bilgileri sunabilmektir.

Anahtar Kelimeler: Kolon, Rektum, Cancer, İmmünite

ABSTRACT

Colorectal cancer (CRC) is the third most common cancer in both genders and the third most common cause of cancer related deaths. One million CRC patients are newly diagnosed annually and more than 20% of them are metastatic at the time of diagnosis. About 50% of patients diagnosed at an early stage develop relapse and metastasis on follow up. Although new advances in the treatment increased the survival rates of patients with metastatic disease, need for new treatment choices is still present. Increased knowledge on the preventive role of immune system in tumor formation, growth and metastasis draws attention to this field for new therapies. Since treatment modalities under the heading of immunotherapy yield favorable responses in many types of cancer, its use in CRC is also investigated. The aim of this study is to analyze known immune response mechanisms against CRC and immune escape mechanisms developed by tumor and present knowledge on current and future immunotherapy modalities for CRC.

Keywords: Colon, Rectum, Cancer, Immunity

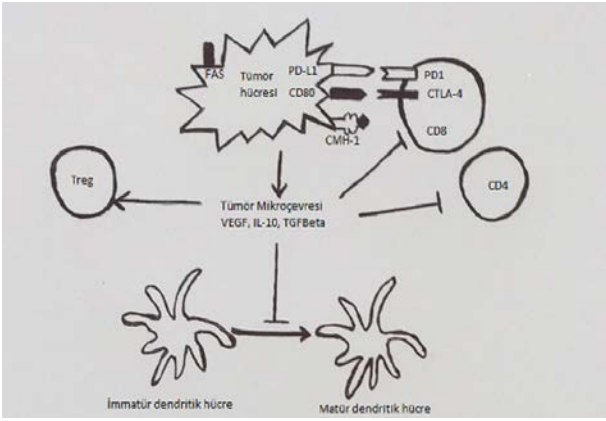
Suna ÇOKMERT

Medical Park Hastanesi
Tıbbi Onkoloji Bölümü
İSTANBUL

İmmünoterapi, tümörlerin ortadan kaldırılması için bağışıklık sistemini kullanan bir tedavi şeklidir. Kanserin oluşum ve gelişim aşamalarına bakıldığında, immün

sistem aslında her gün bir çok kanser hücrelerini tanıyarak yok etmekte, ancak çeşitli faktörlerin etkisi ile tümör hücrelerinde mutasyonların gelişimi ile karsinogenez süreci

devam etmektedir. Bu süreçte; tümör hücreleri önceleri immün sistem tarafından tanınabilen antijenlere sahipken, izleyen dönemde çoğu kez bu antijenler kaybolmakta ya da tümörden salgılanan çeşitli sitokin veya proteinlerin etkileriyle kanser hücreleri immün sistemden kaçabilmekte (immün escape) ve bu şekilde kanser progresyon göstermektedir (1). Tümörün immün sistemden kaçışına dair ana mekanizmalar Şekil 1'de özetlenmiştir (2).



Şekil 1. Tümörün başlıca immün kaçış mekanizmaları

Tümör hücreleri VEGF, interlökin-10 ya da TGFβ gibi immünosupresif sitokinler sekrete edebilirler. Bu moleküller dendritik hücre matürasyonunun blokajına katkıda bulunur ve sonra CD4+ veya CD8+ T lenfositlerden ziyade regülatuar T hücrelerinin oluşuna neden olurlar. VEGF direk olarak da Treg çoğalmasına ve etkisinin başlamasına neden olur. Tümör hücreleri CMH-1 ekspresyonunu down-regüle ederler. Tümör hücreleri PDL1 ya da CD80 gibi inhibitör moleküller eksprese ederek T lenfositlerin tükenmesine neden olurlar. Tümör hücreleri, C-FLIP gibi anti-apoptotik molekülleri aktive ederek ya da FAS gibi ölüm reseptörlerinin ekspresyonunu down-regüle ederek apoptozdan kurtulurlar.

Tarihsel olarak bakıldığında malign melanoma ve renal hücreli karsinom başta olmak üzere bazı tümörler daha immunojenik olmaları nedeniyle, immunoterapiye uygun tümörler olarak kabul edilirken, kolorektal kanserler bu grupta yer almamaktadır. Ancak son yıllarda kolorektal tümör dokusunda tümör infiltrate edici lenfositlerin (TIL) varlığının iyi prognozla ilişkisinin gösterilmesi, kolorektal kanserde dikkatleri yeniden immunoterapiye çekmiştir (3). Ayrıca, çeşitli kanser türlerinde yapılan çalışmalarda kemoterapi ve radyoterapiye dirençli olan tümörlerin de halen

immunoterapiye aday olduğunun saptanması, immunoterapinin kolorektal kanserlerin ileri evreleri için de bir tedavi seçeneği olabileceğini akla getirmektedir (4,5,6).

Spesifik olmayan bir immunoterapi yaklaşımı olan IL-2 ile yapılan çalışmalarda, bu yaklaşımın metastatik kolorektal kanserde etkili olmadığı gözlenirken, adjuvan tedavide standard tedaviye eklendiğinde potansiyel olarak yararlı olabileceği belirtilmiştir (7). Ancak gerek sağladığı katkının sınırlı olması gerekse önemli orandaki yan etkileri nedeniyle bugün için rağbet görmemektedir.

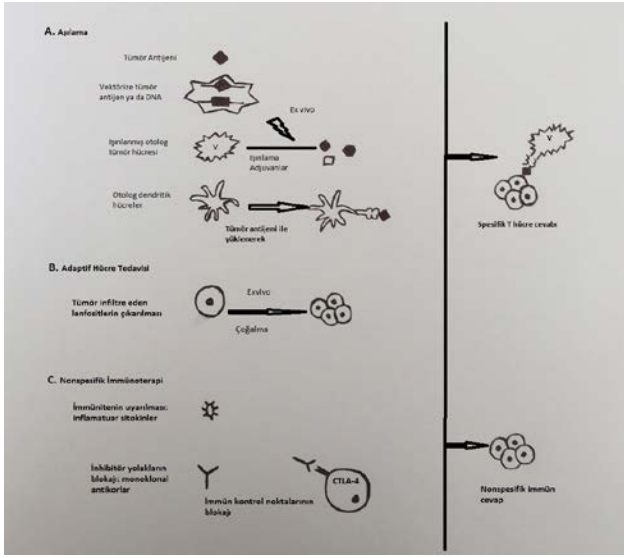
Monoklonal antikorlar, kolorektal kanser tedavisinde yıllardır kullanılmakta olan, yüksek spesifiteye sahip ve klinik olarak efektif immün tedavi ajanlarıdır. Setuksimab ve panitumumab gibi EGFR'ü hedefleyen ve bevacizumab gibi VEGF 'ü hedefleyen monoklonal antikorlar, önemli sinyal yollarını engelleyerek ve doğal immün efektör mekanizmaları kullanarak antikor bağımlı sitotoksisteye neden olmak suretiyle etkili olmaktadır (8).

Tümör mikroçevresinde süpresif mekanizmaları hedefleyen yeni bir antikor çeşidi ise, checkpoint (kontrol noktası) inhibitörleri olarak bilinen CTLA-4, PD-1 ve PD-L1'e karşı geliştirilen antikorlardır. Malign melanoma ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri'nde başarılı sonuçlar elde edilen bu antikorlar ile kolorektal kanserde yapılan ilk çalışmalar çok başarılı olmasa da bu antikorların birbiri veya kemoterapi, hedef tedaviler ya da radyoterapi ile kombine kullanımlarına dair yanıtlar henüz bilinmemektedir (9).

Güncel gelişmeler ışığında kolorektal kanseri hedefleyen immunoterapiler genellikle, kanser aşılama ve adaptif hücre tedavisi (ACT) şeklinde karşımıza çıkmaktadır (10) (Şekil 2).

AŞI ÇALIŞMALARI

Aşılama için kullanılan ajanlar 4 ana kategoride incelenebilir: peptid antijen aşılama, olog tümör hücreleri ile aşılama, dendritik hücre aşılama ve viral/bakteriyel aşılama.



Şekil 2. Güncel immünoterapi yaklaşımları

Başlıca güncel immünoterapi yaklaşımları. A. Aşılamanın amacı tümör antijenlerine karşı spesifik bir bağışıklığa neden olmaktır. Bağışıklama için kullanılan ajan, ya sistemik olarak veya vektörle edilerek direkt olarak uygulanan tek bir antijen ya da ışınlanan tümör hücrelerinden elde edilen antijen kombinasyonudur. Sonuç olarak antijen ex vivo otolog dendritik hücrelerine yüklenebilir. B. Adaptif hücre tedavisi spesifik klonların çoğaltmasına izin veren tümör hücrelerinin varlığında konağın immün hücrelerinin ex vivo çoğaltılmasına dayanır. Bunlar çoğunlukla T hücreleridir fakat doğal öldürücü hücreleri ya da immün hücrelerin kombinasyonunu da kapsayabilir. C. İmmün sistemin nonspesifik uyarımı granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör gibi proinflammatuar sitokinlerin verilmesi ile ya da inhibitör yolların blokajı ile elde edilebilir. İpilimumab sitotoksik T lenfosit ilişkili antijen-4 (CTLA-4)'ü bloke eden monoklonal bir antikordur.

Tümör Antijenlerine Karşı Aşılama

Kanser aşısı konsepti, kanser hücrelerinin çoğunluğunda bulunan self-antijenlerin immün sistem tarafından tanınarak ortadan kaldırılması esasına dayanır. Tümör hücreleri üzerindeki MHC Class I molekülleri ile T hücre reseptörü (TCR) etkileşimi, T hücre aracılı antitümör immün yanıtta çok önemli bir olaydır. Özellikle CD8+ T hücreleri, tümör hücreleri üzerindeki MHC class I molekülleri ile TAA'den kaynaklanan peptidleri tanır. Buradan hareketle immünoterapi, tümör hücreleri üzerindeki spesifik TAA'lerin tanınarak antitümör immün yanıt ile kanser hücre ölümünü destekleyebilir. Antijen spesifik CD8+ sitotoksik T lenfositleri (CTL) indüklemek

için TAA'lerden köken alan peptitlerin, MHC Class I molekülleri ile tanınması sürecinde antijen sunan hücrelerin (APC) yüzeyine sunulması gereklidir. Tersine, CD4+ T hücreleri, APC üzerindeki MHC Class II moleküllerinin katkılarıyla peptidleri direk olarak tanır ve interferon- γ ve IL-2 sekresyonu yoluyla antijen spesifik CD8+ CTL'lerin sürekliliğini artırır. Bu nedenle, APC'ler üzerindeki MHC Class I ve II molekülleri ve peptit komplekslerinin $\alpha\beta$ T hücre reseptörü ile etkileşimi kanser immünoterapisinde merkezi bir olaydır. CD8+ CTL'ler tarafından eksprese edilen $\alpha\beta$ TCR, tümör hücreleri üzerindeki MHC Class I-peptit komplekslerini tanır ve perforin ve granzyme B gibi efektör moleküller yoluyla tümör hücre ölümüne yol açarlar (10,11). İnsan T lenfositlerinin nadir bir alt tipi, TCR- $\gamma\delta$ eksprese eder. İnsan $\gamma\delta$ T hücreleri kendi TCR'leri tarafından tanımlanmış çeşitli hücre alt tipleri içerir. Kanser immünoterapi stratejileri, MHC-kısıtlı T hücrelerinin aktivasyonu üzerine odaklanmasına rağmen, $\gamma\delta$ T hücreleri sitokin üretimi ve potent sitotoksik aktivite gibi bazı dengeleyici fonksiyonlara katılırlar ve non-MHC-kısıtlı şekildeki antijenleri tanır. Böylece T hücreleri salgılanan sitokinler kadar kendi HLA-kısıtlı olmayan sitotoksik kapasitedeki tümörlere de saldırabilir. Gerçekten tümör infiltre eden $\gamma\delta$ T hücreleri, kolorektal kanserleri de içeren geniş bir kanser türünde saptanmıştır. Aktive edilen $\gamma\delta$ T hücreleri normal, transforme olmamış hücreleri ayırarak metastatik kolorektal, prostat, meme ve renal karsinomlardan kaynaklanan hücreleri öldürebilir (11,12).

KRK'de birkaç faz II, antijen içeren aşılama çalışması bildirilmiştir. β -human chorionic gonadotropin peptid aşısı ile immünizasyon, daha önce tedavi almış metastatik KRK'li 77 hastanın 56'sında hCG antikoru oluşturmuştur ve yüksek antikor varlığı daha uzun sağkalım ile ilişkili bulunmuştur (13). Hepatik metastazların küratif rezeksiyonu sonrası CEA ile immünizasyon, 2 yıllık rekürrensiz sağkalımı etkilememiştir (14). Mutant bir RAS peptidi ile adjuvan aşılama şeklindeki bir pilot çalışmada, evre II ve III KRAS mutant KRK'de, 7 hastanın 4'ünde artmış IFN- γ mRNA ekspresyonu spesifik bir immün yanıtı neden olmuştur (15).

MUC 1, KRK'de ilk tespit edilen tümör antijenlerinden olup, 15 yıldır MUC1 ile oluşturulan aşı çalışmaları devam etmektedir. Son zamanlarda saptanan ilginç bir bulgu MUC1 ile oluşturulan aşının, premalign lezyonların oluşumu önlemesi dolayısıyla kolorektal tümörögenizi geri döndürmesi ile ilgilidir (16). MUC1, MSI ya da HER2neu gibi çeşitli peptidler kullanarak antijen aşılarının kullanıldığı çeşitli faz I/II çalışmaları devam etmektedir.

Peptid temelli aşılardan etkinliğinin artırılması için daha uzun sentetik peptidlerin kullanılmasının daha yararlı olacağı ifade edilmektedir. Bununla ilgili yapılan bir faz I/II çalışmada kolorektal kanserli 10 hastaya iki katı miktarda p53 sentetik uzun peptid uygulanmış ve hastaların 9'unda p53 spesifik CD4+ ve CD8+ T-hücre yanıtı elde edilmiştir. Altı hastada yanıt 6 aydan uzun sürmüştür (17).

Otolog Tümör Hücreleri ile Aşılamaya

1992'den beri, ışınlanmış otolog tümör hücreleri ile immünizasyonu içeren aktif spesifik immünoterapi birkaç faz III çalışmada incelenmiştir. Otolog tümör hücreleri içeren aşılarda yüksek oranda TAA içermesi nedeniyle cazip bir tedavi stratejisi olarak ifade edilmektedir (10,18). Otolog tümör aşılarının etkinliğini arttırmak için öncelikle immunojenitesini arttırmaya ihtiyaç vardır. Ancak bugün için hangi spesifik ajanın (kemoterapi, radyasyon veya kimyasal ajanlar) daha yüksek immunojenite sağlamak üzere en uygun olduğu bilinmemektedir (18). Yapılan çalışmalarda Newcastle Hastalığı virüsü (19,20), ya da BCG (21,22) ile otolog tümör aşısı inkübe edilerek etkinliği arttırılmaya çalışılmıştır. Daha sonra bu yaklaşımlar hem erken evrede hem de metastatik kolon kanserinde araştırılmıştır (21,22,23). Bunlardan erken evrede adjuvan tedavi olarak kullanıldığı çalışmalarda rektum kanserli hastalarda DFS ve OS yararı gösterilemezken, kolon kanserli hastalarda ise hem DFS hem de OS avantajı sağladığı bildirilmiştir. Bunu takiben yapılan ve sadece evre II-III kolon kanserli hastaların alındığı faz III çalışmada tüm grupta anlamlı bir katkı saptanmamış, ancak gecikmiş tipte hipersensitivite gözlenenlerde genel sağ kalımda uzamanın olduğu bildirilmiştir. Öte yandan 254 kolon kanserli hastada

yapılan bir diğer çalışmada yararlılığın özellikle evre II hastalarda anlamlı düzeyde olduğu ve rekkürrens oranında %44'lük azalma sağladığı rapor edilmiştir. Tüm sonuçların doğrultusunda araştırmacılar daha etkin bir tedavi için hem yüksek kaliteli aşılara ihtiyaç olduğunu hem de yararlılığın özellikle minimal rezidüel hastalıkta daha belirgin olacağını, dolayısıyla bu yaklaşımın adjuvan tedaviye aday olduğunu düşündüklerini belirtmişlerdir.

Dendritik Hücre Bazlı Aşılamaya

Antitümör aşılamada anlamlı bir gelişme de antijenlerin vektörizasyonu yoluyla sağlanmıştır. Dendritik hücreler en önemli antijen sunan hücreler olması nedeniyle kanser immünoterapisinin en önemli ilgi odaklarından biridir. Dendritik hücreler hastadan toplanarak tümör epitoplari ile yüklenir, ex-vivo olgunlaştırılır ve hastaya bir aşı şeklinde geri verilir (24). Dendritik hücrelere çeşitli antijenlerin tekli (25), ikili (26) veya multipl (27) olarak yüklenmesi suretiyle yapılan çalışmalarda genel olarak iyi bir güvenlik profili sergilediği gözlenmiştir. Ancak etkin bir tedavi için doğru antijenlerin seçilmesi önemlidir. Bu anlamda literatürde CEA, MAGE, HER-2/neu-derived peptidler en yaygın çalışılan antijenler olarak tanımlanmaktadır (10,18). Bu peptidleri içeren dendritik hücrelerle yapılan faz I-II çalışmalarda özellikle CEA-spesifik T hücrelerinin uyarıldığı ve immünolojik yanıtın klinik yanıt ile korele olduğu bildirilmiştir. Ayrıca CEA'nın immunojenitesinin düşük olması nedeniyle peptid ligandlarında değişiklik yapılarak immunojenitesinin arttırıldığı da belirtilmektedir (28). Genel olarak immünoterapi yaklaşımlarında beklenen etkinin tümör yanıtından daha çok sağ kalımda uzama olduğu ifade edilmektedir. Etkin bir immünoterapinin önündeki en önemli engellerden birisi immünotolerans durumudur. Bu tolerans içinde de dendritik hücrelerdeki tolerans durumu ayrı bir önem taşımaktadır. Munn DH ve ark. (29) dendritik hücre toleransına indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO)'ın neden olduğunu göstermişlerdir. Araştırmacılar buna dayanarak IDO içeren peptid dizileri geliştirmişler ve bu dizilerin kanserli hastalarda CTLs tarafından spontan tanındığını bildirmişlerdir (30). Dolayısıyla IDO reaktif T hücrelerinin başta tümörlü hücreler olmak üzere IDO ekspresyon eden hücreleri öldürme kapasitesine sahip olduğu ifade

edilmektedir. Bununla ilgili erken evre faz çalışmaları devam etmektedir.

Viral/bakteriyel aşular

Rekombinan virüs teknolojisi ile, tümör ilişkili antijen eksprese eden hale getirilen viral veya bakteriyel bir vektörün doğal olarak immünojenik ve tipik olarak antijen sunan hücreleri (özellikle dendritik hücreleri) enfekte etme özelliğinden yararlanılarak tedavide kullanılmasıdır. CEA/TRICOM ve ALVAC aşuları, hayvan çalışmaları ve faz II çalışmalarda gerek % 50'ya varan etkinlik gerekse de düşük yan etki profili ile ümit vaad eden tedaviler olarak görülmektedir (31,32).

Adaptif Hücre Tedavisi

Pasif immünoterapi, konağın endojen immün sistemini aktive etmekten (aktif immünoterapi) ziyade immün efektör hücrelerin ya da moleküllerin konağa transfer edildiği bir olaydır. Bu tedavinin bir formu ACT'dir. Çoğu adaptif hücre tedavileri primer olarak oldukça spesifik doğası ve T hücrelerin potent öldürme yeteneği nedeniyle T hücre tedavisi üzerine odaklanmıştır. ACT'nde otolog T hücreleri hastadan alınır, aktive edilir, *ex-vivo* çoğaltılır ve tedavi edici etki için hastaya geri transfer edilir (33). ACT'nin avantajları, *ex-vivo* yeniden programlama ve *in-vivo* T hücre aktivasyonunu inhibe eden bazı self-tolerans mekanizmalarının üstesinden gelebilmesidir. Gerçekten de, tümör antijenlerine yüksek spesifite gösteren T hücrelerin büyük miktarlarının uygulanması tümör regresyonuna neden olabilir. Evre II ve IV kolon kanseri olan 16 hastada, hasta lenf nodlarından toplanan T hücreleri ile adaptif hücre tedavisi test edilmiş ve metastatik 9 hastanın 4'ünde belirgin bir yan etki olmaksızın tam yanıt elde edilmiştir (34).

Genetik olarak T hücrelerinin aşırı ve spesifik T hücre reseptörü eksprese etmek üzere işlenmesi-programlanması esasına dayanan ve tümörleri hedefleyen tedavi yaklaşımı, büyük oranda hastanın MHC haplotip'i ile ilişkilidir. Bu yaklaşımın kullanıldığı karsino embriyojenik antijen (CEA)'e spesifik T hücre reseptörleri ile genetik olarak üretilen otolog T hücreleri KRK'de faz I çalışmada kullanılmıştır; tedavi edilen 3 hastada serum

CEA düzeylerinin azaldığı görülmüş ancak şiddetli enflamatuar kolit toksisitesi tespit edilmiştir (35).

Antikor bazlı kimerik antijen reseptörleri (CAR), hücre içi T hücre domainlerinin sinyalizasyonunu birleştirir ve MHC kısıtlaması olmadan tümör yüzeyindeki doğal antijenleri hedefler. KRK'li hastalarda, HER2'yi hedefleyen ve genetik olarak üretilen T hücre eksprese eden kimerik antijen reseptörleri, ciddi toksisiteye neden olmuştur (36). Benzer stratejiler olan allojenik lenfositler ve otolog naturel killer tedavileri, faz I ve II çalışmalarında denlenmektedir. ACT, kolorektal kanserde ciddi yan etkileri yanı sıra, T hücre üretimi için maliyet ve zaman gerektirmesi (4-16 hafta) gibi bazı dezavantajlara sahiptir ve şimdilik sadece akut ve kronik lenfoid lösemi için olumlu sonuçlar göstermiştir.

Son söz olarak; anlaşılmaktadır ki kanser ve immün sistem ilişkisi çok yönlü, birbiriyle iç içe ve oldukça dinamik bir süreçtir. Tümörün immün sistem tarafından tanınma, gözetim ve kaçış mekanizmalarının KRK'e özgü olarak anlaşılması, KRK immünoterapisinde yeni ufukların açılmasına yol açacaktır.

KAYNAKLAR:

1. Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, et al. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nat Immunol* 2002;3:991-998.
2. Pernot S, Terme M, Voron T, et al. Colorectal cancer and immunity: what we know and perspectives. *World J Gastroenterol* 2014;20(14):3738-3750.
3. Ohtani H. Focus on TILs: prognostic significance of tumor infiltrating lymphocytes in human colorectal cancer. *Cancer Immunol* 2007;7:4.
4. Weng D, Song B, Durfee J et al. Induction of cytotoxic T lymphocytes against ovarian cancer-initiating cells. *Int J Cancer* 2011;129:1990-2001.
5. Takahara A, Koido S, Ito M et al. Gemcitabine enhances Wilms' tumor gene WT1 expression and sensitizes human pancreatic cancer cells with WT1-specific T-cell-mediated antitumor immune response. *Cancer Immunol Immunother* 2011;60:1289-1297.
6. Weng D, Song B, Koido S, Calderwood SK, Gong J. Immunotherapy of radioresistant mammary tumors with early metastasis using molecular chaperone vaccines

- combined with ionizing radiation. *J Immunol* 2013;191:755-763.
7. Grande C, Firvida JL, Navas V, Casal J. Interleukin-2 for the treatment of solid tumors other than melanoma and renal cell carcinoma. *Anticancer Drugs* 2006;17:1-12.
 8. Noguchi T, Ritter G, Nishikawa H. Antibody-based therapy in colorectal cancer. *Immunotherapy* 2013;5:533-545.
 9. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012;12:252-264.
 10. Ellebaek E, Andersen MH, Svane IM, Straten PT. Immunotherapy for metastatic colorectal cancer: Present status and new options *Scand Gastroenterol* 2012;47:315-332.
 11. Corvaisier M, Moreau-Aubry A, Diez E et al. V gamma 9V delta 2 T cell response to colon carcinoma cells. *J Immunol* 2005;175:5481-5488.
 12. Kabelitz D, Wesch D, Pitters E, Zöller M. Potential of human gammadelta T lymphocytes for immunotherapy of cancer. *Int J Cancer* 2004;112:727-732.
 13. Moulton HM, Yoshihara PH, Mason DH, Iversen PL, Triozzi PL. Active specific immunotherapy with a beta-human chorionic gonadotropin peptide vaccine in patients with metastatic colorectal cancer: antibody response is associated with improved survival. *Clin Cancer Res* 2002;8:2044-2051.
 14. Posner MC, Niedzwiecki D, Venook AP et al. A phase II prospective multi-institutional trial of adjuvant active specific immunotherapy following curative resection of colorectal cancer hepatic metastases: cancer and leukemia group B study 89903. *Ann Surg Oncol* 2008;15:158-164.
 15. Toubaji A, Achar M, Provenzano M et al. Pilot study of mutant ras peptide-based vaccine as an adjuvant treatment in pancreatic and colorectal cancers. *Cancer Immunol Immunother* 2008;57:1413-1420.
 16. Kimura T, McKolanis JR, Dzubinski LA et al. MUC1 vaccine for individuals with advanced adenoma of the colon: a cancer immunoprevention feasibility study. *Cancer Prev Res (Phila)* 2013;6(1):18-26.
 17. Speetjens FM, Kuppen PJ, Welters MJ et al. Induction of p53-specific immunity by a p53 synthetic long peptide vaccine in patients treated for metastatic colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2009;15:1086-1095.
 18. Koido, Ohkuso T, Homma S et al. Immunotherapy for colorectal cancer *World J Gastroenterol* 2013;14;19(46):8531-8542.
 19. Schlag P, Manasterski M, Gerneth T et al. Active specific immunotherapy with Newcastle-disease-virus-modified autologous tumor cells following resection of liver metastases in colorectal cancer. First evaluation of clinical response of a phase II-trial. *Cancer Immunol Immunother* 1992;35:325-330.
 20. Schulze T, Kemmner W, Weitz J, Wernecke KD, Schirmmacher V, Schlag PM. Efficiency of adjuvant active specific immunization with Newcastle disease virus modified tumor cells in colorectal cancer patients following resection of liver metastases: results of a prospective randomized trial. *Cancer Immunol Immunother* 2009;58:61-69.
 21. Hoover HC Jr, Brandhorst JS, Peters LC et al. Adjuvant active specific immunotherapy for human colorectal cancer: 6.5-year median follow-up of a phase III prospectively randomized trial. *J Clin Oncol* 1993;11:390-399.
 22. Vermorken JB, Claessen AM, Van TH et al. Active specific immunotherapy for stage II and stage III human colon cancer: a randomised trial. *Lancet* 1999;353:345-350.
 23. Hanna MG Jr, Hoover HC Jr, Vermorken JB, Harris JE, Pinedo HM. Adjuvant active specific immunotherapy of stage II and stage III colon cancer with an autologous tumor cell vaccine: first randomized phase III trials show promise. *Vaccine* 2001;19(17-19):2576-2582.
 24. Palucka K, Banchereau J. Cancer immunotherapy via dendritic cells. *Nat Rev Cancer* 2012;12:265-277
 25. Liu Y, Zhang W, Zhang B, Yin X, Pang Y. DC vaccine therapy combined concurrently with oral capecitabine in metastatic colorectal cancer patients. *Hepatogastroenterology* 2013;60:23-27.
 26. Morse MA, Niedzwiecki D, Marshall JL et al. A randomized phase II study of immunization with dendritic cells modified with poxvectors encoding CEA and MUC1 compared with the same poxvectors plus

- GM-CSF for resected metastatic colorectal cancer. *Ann Surg* 2013;258:879-886.
27. Barth RJ, Fisher DA, Wallace PK et al. A randomized trial of ex vivo CD40L activation of a dendritic cell vaccine in colorectal cancer patients: tumor-specific immune responses are associated with improved survival. *Clin Cancer Res* 2010;16:5548-5556.
 28. Fong L, Hou Y, Rivas A et al. Altered peptide ligand vaccination with Flt3 ligand expanded dendritic cells for tumor immunotherapy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:8809-8814.
 29. Munn DH, Mellor AL. Indoleamine 2,3-dioxygenase and tumor-induced tolerance. *J Clin Invest.* 2007;117:1147-1154.
 30. Sorensen RB, Hadrup SR, Svane IM, Hjortso MC, Thor SP, Andersen MH. Indoleamine 2,3-dioxygenase specific, cytotoxic T cells as immune regulators. *Blood* 2011;117:2200-2210.
 31. Marshall JL, Gulley JL, Arlen PM, Beetham PK, et al. Phase I study of sequential vaccinations with fowlpox-CEA(6D)-TRICOM alone and sequentially with vaccinia-CEA(6D)-TRICOM, with and without granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, in patients with carcinoembryonic antigen-expressing carcinomas. *J Clin Oncol* 2005;23:720-731.
 32. Kaufman HL, Lenz HJ, Marshall J, et al. Combination chemotherapy and ALVAC-CEA/B7.1 vaccine in patients with metastatic colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2008;14:4843-4849.
 33. Restifo NP, Dudley ME, Rosenberg SA. Adoptive immunotherapy for cancer: harnessing the T cell response. *Nat Rev Immunol* 2012;12(4):269-281.
 34. Karlsson M, Marits P, Dahl K et al. Pilot study of sentinel-node-based adoptive immunotherapy in advanced colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2010;17:1747-1757.
 35. Parkhurst MR, Yang JC, Langan RC et al. T cells targeting carcinoembryonic antigen can mediate regression of metastatic colorectal cancer but induce severe transient colitis. *Mol Ther* 2011;19:620-62.
 36. Morgan RA, Yang JC, Kitano M, Dudley ME, Laurencot CM, Rosenberg SA. Case report of a serious adverse event following the administration of T cells transduced with a chimeric antigen receptor recognizing ERBB2. *Mol Ther* 2010;18:843-851.

Patoloji için Bilişim

INFORMATION TECHNOLOGIES FOR PATHOLOGY

Sülen SARIOĞLU

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD; İzmir, Türkiye

ÖZ

Bu derleme, histopatoloji uygulamalarında artan bilişim sistemi uygulamalarına odaklanmaktadır. Özellikle laboratuvar, hastane, sağlık sistemi, sosyal sigorta ve sigorta bilişim sistemleri yanı sıra hasta bilgilerinin korunması ve güvenliği, kalite yönetimi, sanal mikroskopik görüntü sistemleri, görüntü analizi konularına değinilmektedir. Bilişim yöntemlerinin moleküler patoloji uygulamalarındaki önemine de yer verilmekte olup, patoloji eğitiminde dijital teknolojilerin kullanımı da tartışılmaktadır. Ulusal ve uluslararası patoloji bilişim teknolojisi grupları hakkında bilgi de sunulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: patoloji, bilişim, sanal mikroskopi, hastane bilgi sistemleri, laboratuvar bilgi sistemleri, görüntü analizi

ABSTRACT

This review focuses on the increasing applications of information technologies in histopathology practice, with reference to laboratory, hospital, health care, social security and security information systems as well as patient data security, safety, quality management, virtual microscopic images, image analysis. The molecular pathology applications and pathology education with digital technologies are also discussed. Information about national and international pathology information technology working groups are presented.

Keywords: pathology, information technology, hospital information system, laboratory information system, image analysis

Sülen SARIOĞLU

Dokuz Eylül Üniversitesi
Patoloji AD
İZMİR

Patolojik değerlendirme ortaklaşa çalışan bir ekibin ürünü olarak gerçekleşmektedir ve ürün yani "patoloji raporu" oluşurken kişiler ve makineler aşamalı olarak çalışmaktadır. Bütün bu işlemler bilişim hiç kullanılmadan yapılabilir. Bundan sadece 25 yıl önce hasta kayıtları deftere yazılıyor, makroskopi ve mikroskopi çoğu kez daktilo ile hatta elde yazılıyordu. Birçok laboratuvarda ototeknikon, otomatik boyama cihazları yoktu ve elde takip ve boyama yapılıyor, blok, lam ve rapor arşivleri bulunuyordu. Hastane faturalandırma sistemi ve patoloji işlemlerinin bağlantısı varsa da patologlar bunları görmüyordu. Patologlar klinisyenin yazdıkları dışında hasta bilgilerine ancak

telefonla ulaşabiliyorlardı. Çoğu bölümde makroskopi ya da mikroskopi fotoğraflama, kaydetme olanakları yoktu. Mikroskopik kesitleri dijital olarak kaydetme ya da mikroskopik görüntüler üzerinde yazılımlar kullanılarak ölçümler ve değerlendirmeler yapılamıyordu.

Bu yazılanların en azından bir kısmı birçok laboratuvarında eskisi gibi sürüyor. Ancak çoğu yerde bir ya da birkaçı değişti ve bunların tümü de patolojide bilişim kullanımı anlamına geliyor. Geçmiş 25 yılda patoloji bölümlerinde bilişimin gelişimine pek çok patoloji uzmanı ve uzmanlık öğrencisi, teknisyeni emek verdi ve birçok alanda gelişmeler sağlandı. Bilişim ile ilgili

çalışmaların program yazılımcılarının, bilgisayar, elektrik-elektronik, sistem mühendislerinin işi olması gerektiği düşünülebilir. Kuşkusuz bu onların işidir ama ancak ekip çalışması ile yürüyen bir sistem kurulabilir. Bu amaçla Patoloji Dernekleri Federasyonu çatısı altında "Bilişim Çalışma Grubu" 2014 yılında kurularak çalışmalarına başlamıştır. Diğer çalışma gruplarından farklı olarak üyeleri patoloğlardan oluşmakta ancak çalışma grubu içinde "gözlemci" tanımlamasın ile mühendisler de yer almaktadır. "Information Technologies (Computational) Working Group", "European Society of Pathology" çalışma grupları arasında da yer almaktadır.

Bu yazının amacı patolojide bilişim kullanımının boyutları, önemi ve kapsamını tanıtmaktır.

Patolojide bilişim denildiğinde ilk akla gelen son dönemde giderek ilginin arttığı sanal mikroskobik görüntüler ve bunların oluşturulma teknolojileri gelmektedir. Ancak patolojide bilişim bunları da kapsayan ama çok daha kapsamlı bir alandır.

Laboratuvar Bilişim Sistemi (LBS): Bu sistem hasta ismi, materyal kaydı, materyalin işlemin hangi aşamasında olduğu, gibi birçok aşamanın kaydedileceği sistemdir. Bu şekilde incelenen olgu sayısı, raporlama süreleri, incelenen toplam blok ve lam sayısı, özel boya kullanım sıklığı, faturalama sonuç ve sorunları gibi birçok bilgiye ulaşılabilir. Elde edilecek veriler sisteme bağlantılandırılan verilerle ilişkilidir. Hasta raporunun depolanması önemlidir. Hastalık kodlarının belirlenmesi ve kaydına ve taranmasına da olanak sağlanması toplumsal sağlık ölçütlerinin elde edilebilmesini belirleyecek önemli bir sorumluluktur. Uluslar arası kullanımda olan kodlar The International Classification of Disease (ICD-10) kodları ve Systematized Nomenclature of Medicine Clinical Terms (SNOMED CT) kodları göz önünde bulundurulmalıdır. Patoloğun elektronik imzası ve tüm rapor verilerinin saklanması bu sistemle ilişkilidir (1,2). Bar kodları tüm aşamalarda LBS içinde kullanılabilir ve aşamalar izlenebilir (3). İyi yapılandırılmış bir LBS patoloğların iş akışını düzenleyerek çalışma kolaylığı sağlayabilir. Patoloğların işlemleri LBS üzerinden isteme ve yanıt almasını sağlayabilir. Raporlara görüntü, tanı kodu, elektronik imza eklenmesi yanı sıra patoloğ ses

tanıma sistemleri elektronik yazımı sağlayabilir. Patoloğlara iş listeleri sunabilir. Örneğin onaylanmamış raporlar listesi, moleküler inceleme sonuçları bekleyen raporlar listeleri gibi (4).

LBS'nin özelleştirilmiş olarak geliştirilmesi gerekebilir. Örneğin sadece belli bir grup doku izlenen dal patoloji merkezlerinin özellikli işlem ve depolamalara gereksinimi olabilir. Bunlar laboratuvara özel yazılımlar geliştirilerek çözülmeye çalışılabilir. Genellikle ek gereksinimler gelişen ek teknolojilerden doğmaktadır ve tümü LBS içinde öngörülemez olabilir (5).

Birçok LBS gelişiminde zaten bugüne kadar aramızdan farklı kişiler çalışmış durumdadır. LBS dinamik bir yapı olmalıdır, geliştirilmeli ve güncellenmeli, performansı, doğru sonuç oluşturup oluşturmadığı denetlenmelidir. Sürdürülmesi için maddi kaynak planlaması yapılmalıdır. Bu da patoloğların sürdürmeleri gereken bir diğer rolü ortaya çıkartmaktadır (6).

HBS seçimi oldukça karmaşık bir iştir. Bu yapılırken hem bölüm içi iş akış şema ve gereksinimleri göz önünde bulundurulmalı, hem de aşağıda tartışılacak olan cihazlar arası, hastane ve ülke sağlık sistemi, ödeyici kurumlarla iletişimi göz önünde bulundurulmalıdır. Hasta bilgileri güvenliğini sağlamak da bir diğer dikkat edilmesi gereken konudur (7).

Tıbbi cihaz LBS iletişimi: Patoloji laboratuvarında işlev gören makinelerin çoğunun kendi yazılımları bulunmaktadır. Bu yazılımlarla LBS arasında iletişim kurulabilmesi ve birbirleri ile iletişimleri olması işleri çok kolaylaştıracaktır. Örneğin blok numaraları yazan cihaz lam numarası yazımı yapan cihaz arası iletişim işleri çok kolaylaştıracaktır. İmmünohistokimyasal boyama istemi yapıldığında, numara ve istenilen boyama, immünohistokimya lam yazım cihazına aktarılabileceği yine zaman ve iş kazancı sağlanacaktır (6,8). LBS iletişimi ile LBS'den alınacak raporların içeriği de genişleyecektir.

İletişimin gerçekleştirilebilmesi ara yazılımlarla sağlanabilir. Bu tür ara yazılımları gerçekleştirmek bazen çok zor olabilir. Cihaz ve LBS seçimlerinde bu tür iletişimlerin sağlanmasını destekleme durumu da bir ölçüt olarak göz önüne alınmalıdır.

Hastane Bilişim Sistemi (HBS), Sağlık Bilişim Sistemi (SBS): Hastanelerde çoğu kez Sağlık Bakanlığı ile bağlantılandırılmış bilişim sistemleri bulunmaktadır. Bu bilişim sistemleri hasta tıbbi bilgileri, departmantal yapılanma, finansal yapı ve yapılanma bilgilerini içerirler. tüm tıbbi işlemler gibi birçok veriyi depolamakta ve analize olanak sağlamaktadır. LBS ve bu sistemlerin iletişim içinde olmaları gereklidir. Bu sağlandıktan sonra bile iletişim gerçekten sağlanabiliyor mu sorusuna yanıt aranmalı ve denetlenmelidir: Örneğin LBS de hazırlanan patoloji raporu HBS’de aynı ve okunabilir formatta izlenebiliyor mu? Raporu sadece belirlenmiş hasta doktorunun görmesi sağlanabiliyor mu? LBS’den aktarım sırasında örneğin ICD10 kodları da aktarılabilir mi? (9). Hasta kayıt sistemlerinde patoloğların rolü büyüktür ve patoloji bu konuda lider konumda yer alabilir (10).

Kalite; hasta, materyal, tanı kalite ve güvenliği: Kalite ölçütlerinin belirlenmesinde bilişim teknolojilerinden yararlanmak çok önemli kolaylıklar sağlayacağı gibi bunlar olmadan veri sağlamak da neredeyse olanaksız hale gelmiştir. Kalite belirlemeleri için *preanalitik* (spesimenin doğru kaydı, uygun transportu, klinik bilgi gibi), *analitik* (blok ve kesit numaralama hataları, değişiklik yapılan rapor sayısı, frozen kesit kalıcı kesit sayı oranı farkı gibi) ve *postanalitik* aşamalar (raporlama süresi, acil sonuçların iletilmesi, raporların ilgili hekime ulaştırılması gibi) değerlendirilmelidir. Ayrıca otopsi, sitoloji, frozen kesit yanıtama zamanları ile patolojiden hizmet alanların memnuniyetinin de belirlenmesi ölçütler arasındadır. Tüm bunlara ulaşma için bilişim teknolojileri son derece önemli yarar sağlayacaktır (11,12).

Görüntü kayıt, analiz ve paylaşım sistemleri: Otopsi, makroskopi ve mikroskopi görüntülerinin kaydı, saklanması, raporla eşleştirilmesi hasta, patolojik değerlendirme, sağlık sistemi, eğitim için çok değerlidir. Kaydedilen görüntüler üzerinde ölçüm ve değerlendirme işlemleri yapılabilmektedir. Sık olarak objektifliği sorgulanan patolojik değerlendirmeye ölçümsel ya da otomatize destek sağlamak patoloğlar için cazip bir alandır. Bu amaçla birçok yazılım gerçekleştirilip kullanıma girmiştir.

Telepatoloji olgu görüntülerinin görsel (slyt) ya da sanal görüntü şeklinde kayıtlarının patoloğlar arasında paylaşılması ve ikinci görüş alınmasını sağlamakta hatta kalite çalışmalarında da rol oynayabilmektedir. Uzaktaki bir patoloğun mikroskop görüntüsünde gezinmesini, büyütme değiştirmesini sağlayan bu yöntemler özellikle patoloğların çok az olduğu ülkeler için gelişmeye başlamıştır. Daha sonra sanal görüntü sistemleri tüm kesiti kaydedebilmekte ve bu da uzaktan bilgisayar ekranından değerlendirmeye olanak sağlamaktadır (13-17). Bu yöntemlerin gelişmesi gözlemciler arası uyum çalışmalarını kolaylaştırmıştır.

Son dönemde *in vivo* ve *ex vivo* görüntüleme yöntemleri gelişmiştir. Bunlar da patoloğların kullanım alanları arasında yer almalıdır. Özellikle optik uyumluluk (coherence tomography) yöntemi makroskopik inceleme sırasında oldukça yararlı bilgiler sağlayabilecek olan mikroskopik doku kesitine benzeyen görüntüler oluşturulmasını sağlamaktadır. Mikroskopik patern benzerliği nedeniyle, patoloğlar tarafından değerlendirilmeleri yararlı olacaktır (18).

Görüntü analizi ile ilgili birçok aşamada yazılımlar, patoloğlara tanıda yardımcı olma amacıyla geliştirilmektedir. Bunlar arasında görüntü iyileştirme, segmentasyon, alan ölçümü, optik dansite belirleme, otomatik olarak nukleus ya da tümör alanı seçimi ve sayımı gibi pek çok yöntem yer almaktadır (19-25).

Moleküler Patoloji: *In situ* hibridizasyon çalışmalarında görüntü analiz sistemleri ile görüntü iyileştirme ve otomatik sayım yapma, hem sanal mikroskopi görüntülerinde hem de mikroskop görüntülerinde gerçekleştirilebilmektedir.

Bilişim yöntemlerinin çok önemli olduğu bir alan sekanslama sonuçlarının yorumlanmasıdır. Elde edilen çok büyük verilerin anlamlı hale gelmesi de oldukça ileri teknoloji gerektirmektedir. Moleküler patolojinin hızlı gelişimi bu alandaki bilişim uygulamalarının gelişimi ile birlikte gerçekleşmektedir (26,27).

Patolojide Eğitim ve Bilişim:

Patoloji eğitiminde bilişim teknolojileri kullanımı pek çok yarar sağlamaktadır. Digitalize görüntüler otopside

moleküler tekniklere kendi kendine çalışma saatlerinin verimini arttırmakta, eğiticiler hastalıkları tanımlayacaklarına gösterebilmektedirler. Bir uzmanlık öğrencisi eğitim süresince kurumuna ulaşamayacak ender birçok olguyu bu yöntemlerle görüp inceleyebilir. Lisans eğitiminde de sanal mikroskopi ve/veya telepatoloji etkin olarak kullanılabilir (13-17).

Öte yandan patolojide bilişim o kadar geniş bir alan haline gelmiştir ki patoloji uzmanlık eğitiminde belli süre rotasyon yapılan bir alan olması gereği tartışılmaya başlanmış ve bu konuda pilot çalışma yapılmıştır (28). Kuşkusuz bilgiye ulaşma becerisi de günümüzde bilişim yöntemlerini etkin biçimde kullanmayı gerektirmektedir.

Bilişim, patolojide giderek önemi artan bir alandır ve bu alanda kişisel gelişim yanı sıra eğitim sağlanması önem taşımaktadır. Araştırma ve geliştirmeye en açık alanlar arasında yer almaktadır.

KAYNAKLAR:

- Henricks WH. Laboratory Information Systems. *Surg Pathol Clin* 2015;8(2):101-108.
- Amin M, Dhir R. Data Representation, Coding, and Communication Standards. *Surg Pathol Clin* 2015;8(2):109-121.
- Hanna MG, Pantanowitz L. Bar Coding and Tracking in Pathology. *Surg Pathol Clin* 2015;8(2):123-135.
- Hartman DJ. Enhancing and Customizing Laboratory Information Systems to Improve/Enhance Pathologist Workflow. *Surg Pathol Clin* 2015;8(2):137-143.
- Dangott B. Specialized Laboratory Information Systems. *Surg Pathol Clin* 2015;8(2):145-152.
- Cucoranu IC. Laboratory Information Systems Management and Operations. *Surg Pathol Clin* 2015;8(2):153-157.
- Kaplan KJ, Rao LK. Selection and Implementation of New Information Systems. *Surg Pathol Clin* 2015;8(2):239-253.
- Riben M. Laboratory Automation and Middleware. *Surg Pathol Clin* 2015;8(2):175-186.
- Sirintrapun SJ, Artz DR. Health Information Systems. *Surg Pathol Clin* 2015;8(2):255-268.
- Henricks WH, Wilkerson ML, Castellani WJ, Whitsitt MS, Sinard JH. Pathologists' place in the electronic health record landscape. *Arch Pathol Lab Med* 2015;139(3):307-10.
- Nakhleh RE. What is quality in surgical pathology? *J Clin Pathol* 2006;59(7):669-72.
- Nakhleh RE. Role of Informatics in Patient Safety and Quality Assurance. *Surg Pathol Clin* 2015;8(2):301-307
- Levy B. Informatics and Autopsy Pathology. *Surg Pathol Clin* 2015;8(2):159-174.
- Rampy BA, Glassy EF. Pathology Gross Photography: The Beginning of Digital Pathology. *Surg Pathol Clin* 2015;8(2):195-211.
- Farahani N, Pantanowitz L. Overview of Telepathology. *Surg Pathol Clin* 2015;8(2):223-231.
- Hartman DJ. Mobile Technologies for the Surgical Pathologist. *Surg Pathol Clin* 2015;8(2):233-238.
- Sağol Ö, Yörükoğlu K, Lebe B, Durak MG, Ulukuş Ç, Tuna B, Musal B, Canda T, Özer E. Transition to Virtual Microscopy in Medical Undergraduate Pathology Education: First Experience of Turkey in Dokuz Eylül University Hospital. *Turk Patoloji Derg* 2015;31(3):175-80.
- Fine JL. Advanced Imaging Techniques for the Pathologist. *Surg Pathol Clin* 2015;8(2):213-221.
- Sarioglu S, Unlu M, Sakar M, Camsari T, Turkmen M, Ellidokuz H. Quantification of immune deposits in renal diseases. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2011;19(5):470-7.
- Sakar M, Lebe B, Akkan T, Sarioglu S. A quantitative description of immunofluorescein images using mathematical morphology. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2010;18(1):97-101.
- Sis B, Sarioglu S, Sokmen S, Sakar M, Kupelioglu A, Fuzun M. Desmoplasia measured by computer assisted image analysis: an independent prognostic marker in colorectal carcinoma. *J Clin Pathol* 2005;58(1):32-8.
- Sarioglu S, Celik A, Sakar M, Sonmez D, Tekis D. Methenamine silver staining quantitative digital histochemistry in chronic allograft nephropathy. *Transplant Proc* 2004;36(10):2991-2
- Zengin S, Sakar M, Onder D, Sarioglu S. Color Correction of Stained Tissue Section Images by Histogram Transfer According to Control Images. *Anal Quant Cytopathol Histopathol* 2015;37(3):177-86.

24. Onder D, Sarioglu S, Karacali B. Automated labeling of cancer textures in larynx histopathology slides using quasi-supervised learning. *Anal Quant Cytopathol Histopathol* 2014;36(6):314-23
25. Onder D, Zengin S, Sarioglu S. A review on color normalization and color deconvolution methods in histopathology. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2014;22(10):713-9.
26. Sirintrapun SJ, Zehir A, Syed A, Gao J, Schultz N, Cheng DT. Translational Bioinformatics and Clinical Research (Biomedical) Informatics. *Surg Pathol Clin* 2015;8(2):269-288.
27. Roy S. Molecular Pathology Informatics. *Surg Pathol Clin* 2015;8(2):187-194.
28. Hassell LA, Blick KE. Training in Informatics: Teaching Informatics in Surgical Pathology. *Surg Pathol Clin* 2015;8(2):289-300.

Akut Nefes Darlığının Nadir bir Nedeni Olarak Periton Diyalizi ile İlişkili Hidrotoraks

HYDROTHORAX ASSOCIATED WITH PERITONEAL DIALYSIS AS AN UNUSUAL CAUSE OF SHORTNESS OF BREATH

Aysun ŞENGÜL¹, Kevser MELEK¹, Erkan ŞENGÜL²

¹ Kocaeli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Kocaeli

² Kocaeli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, Kocaeli

ÖZ

Sürekli ayaktan periton diyalizi (SAPD) hastalarında plöroperitoneal geçişlere bağlı plevral effüzyon gelişimi sık rastlanan bir komplikasyon değildir. Genellikle diafragmatik defektlere bağlı olarak gelişmekte ve sıklıkla sağ tarafta ortaya çıkmaktadır. Bu durumun, transüda özelliği olan plevral effüzyonların ayırıcı tanısında yer alması gerekir. Burada SAPD tedavisi olan 42 yaşında bir kadın hastada ani gelişen nefes darlığı ve ultrafiltrasyon kaybı ile ortaya çıkan plöroperitoneal geçiş ile ilişkili plevral effüzyon sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: glukoz, periton diyalizi, plevral effüzyon, transüda

ABSTRACT

Pleural effusion due to pleuroperitoneal communication is not a common complication in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). It usually occurs as a result of diaphragmatic defect and develops on the right hemithorax. Pleuroperitoneal leak should be considered in the differential diagnosis of a transudative pleural effusion. We present the case of a 42-year-old woman treated with CAPD who had acute shortness of breath and ultrafiltration loss as a result of pleural effusion due to pleuroperitoneal leak.

Keywords: glucose, peritoneal dialysis, pleural effusion, transuda

Erkan ŞENGÜL

Kocaeli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Nefroloji Kliniği
KOCAELİ

Sürekli ayaktan periton diyalizi (SAPD), son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanılan bir tedavi yöntemidir. Tedavi yöntemi ile ilişkili plevral effüzyon gelişimi sık rastlanan bir durum değildir. Genellikle diafragmatik defektlere bağlı olarak gelişmekte ve sıklıkla sağ tarafta ortaya çıkmaktadır. Zamanında tanı konması için ayırıcı tanıda yer alması gerekir (1,2). Burada SAPD tedavisi olan bir hastada ani gelişen nefes darlığı ile ortaya çıkan SAPD ile ilişkili plevralfüzyonlu bir olgu sunulmuştur.

OLGU

Kırk iki yaşında kronik böbrek yetmezliği nedeni ile SAPD tedavisi alan bir kadın hasta akut gelişen nefes darlığı ile göğüs hastalıkları polikliniğine başvurdu. Son birkaç gün içinde periton değişimlerinde belirgin ultrafiltrasyon kaybı dışında eşlik eden başka bir yakınması yoktu. Fizik muayenede genel durum iyi, bilinç açık, koopere idi. Kan basıncı 110/70 mmHg, kalp hızı 84/dakika/ritmik idi. Solunum sistemi muayenesinde sağ hemitoraksın solunuma az katıldığı, vibrasyon torasiğin azaldığı, perküsyonda matite ve oskültasyonda sağ orta-

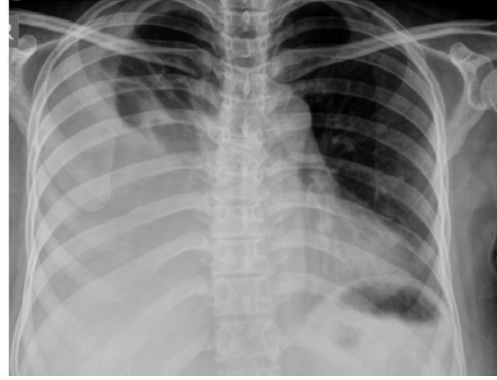
alt zonlarda solunum seslerinin alınmadığı saptandı. Batında SAPD katateri mevcuttu. Hassasiyet yoktu. Hastada hipervolemi bulgusu mevcut değildi. Laboratuvar incelemelerinde serum glukoz: 102 mg/dL, kan üre azotu (BUN): 26 mg/dl, kreatinin: 3,8 mg/dl, kalsiyum: 8,3 mg/dl, fosfor: 3,2 mg/dl, parathormon: 137 pgr/ml, albümin: 2,7 gr/dl, laktat dehidrogenaz (LDH): 152 U/L, hemogloblin: 9,4 gr/dl, lokosit: 6,200 /mm³, trombosit: 200000/mm³ olarak saptandı. Akciğer grafisinde sağ hemitoraksta alt zon, orta zon ve hilusu kapatan, apekse kadar uzanan *damoiseau* hattı oluşturan, massif plevral effüzyonla uyumlu homojen dansite artışı mevcuttu (Resim 1). Kardiyotorasik indeks 0,5'in altında idi. Hastaya toraks tüpü takıldı. Plevral sıvı berrak görünümde ve glukoz: 214 mg/dl, LDH: 22 U/L, albümin:0,4 gr/dl ve total protein: 0,8 gr/dl idi. Plevral sıvıda lökosit ve eritrosit saptanmadı. Plevral mayinin transuda özelliği, plevral sıvı ve serum glukoz konsantrasyonu farkının 50 mg/dl'nin üzerinde olması ve hastanın periton değişimleri sırasında toraks tüpünde gelen miktarında akut artışlar olması nedeni ile mevcut tablo SAPD ile ilişkili hidrotoraks olarak değerlendirildi. SAPD tedavisi sonlandırıldı. Geçici hemodializ katateri ile hasta hemodiyalize alındı. Takibinde toraks tüpünden gelen sıvı olmadı (Resim 2). Hastanın tercihi üzerine hasta kronik hemodiyaliz programına alındı.

TARTIŞMA

SAPD hastalarında plevral effüzyon ayırıcı tanısında nadir bir neden olarak plöroperitoneal kaçaklar ile ilişkili effüzyon göz önüne alınmalıdır. PD'ye bağlı hidrotoraks ilk olarak 1967 yılında bildirilmiştir (3). Ancak, bu hastalarda sık rastlanan bir durum değildir (4). Bizim olgumuzda da olduğu üzere, sıklıkla sağ tarafta gelişmektedir (1). Kalp ve perikardın koruyucu etkisi nedeni ile solda nadir olarak geliştiği düşünülmektedir. Konjenital diafram defektleri dışında, lenfatik drenaj bozuklukları, plöro-peritoneal basınç farklılıkları (özellikle inspiryum sırasında plevral boşlukta oluşan negatif basınç) effüzyon gelişimini etkileyen faktörlerdir. Ayrıca, ani öksürük, ıkınma, sıkı giysilerin kullanımı ve artmış dializat volumü de risk faktörü olarak ileri sürülmektedir (5-7,2). PD tedavisine başladıktan kısa bir süre sonra

gelişebilmekle birlikte, hastaların %50'sinden fazlasında 3 aydan sonra ortaya çıktığı saptanmıştır (1).

Tekrarlayan tek taraflı plevral effüzyon ve/veya özellikle diyalizat infüzyonunu takiben akut gelişen nefes darlığı PD ile ilişkili effüzyon olasılığını akla getirmelidir. Bizim olgumuzda da özellikle başvuru öncesi birkaç günde gelişen ultrafiltrasyon kaybı olması dikkat çekici idi.



Resim 1. Ön arka akciğer grafisi



Resim 2. Ön arka akciğer grafisi (hemodiyaliz sonrası)

Plevral effüzyonlar transüda ve eksüda vasfında olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Plevral sıvı serum laktat dehidrogenaz enzim (LDH) oranı 0,6'nın, protein oranının 0,5'in üzerinde olması eksüda ile uyumludur. Plöroperitoneal geçiş genellikle düşük protein düzeyi LDH oranı ve hücre sayısı olan transüda niteliğinde effüzyonlara yol açmaktadır (8). Bizim olgumuzda LDH

oranı düşük, hücreden fakir transüda özelliği olan effüzyon mevcuttu. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda transüda özelliğinde olan effüzyon varlığında kalp yetmezliği, hipoalbuminemi ve hipervolemi ayırıcı tanıda yer almaktadır. Bizim olgumuzda kalp yetmezliği ve hipervolemi belirti ve bulgusu saptanmadı. PD ile ilişkili plevral effüzyonlarda tanısal yaklaşım biyokimyasal ve görüntüleme yöntemleri olarak iki gruba ayrılabilir. Yüksek glukoz düzeyi önemli bir tanısal belirteçtir. Bazı araştırmacılar plevral sıvıda 300 mg/dl'den fazla glukoz düzeyinin tanısal değerinin olduğunu belirtmişlerdir (9). Ayrıca, plevral sıvı serum glukoz düzeyindeki farkın 50 mg/dl'nin üzerinde olması tanı için sınır değer olarak ileri sürülmüştür (10). Ayrıca, plevral sıvı serum glukoz oranının >1 olması plöroperitoneal geçiş ile uyumlu bulunmuştur (1). Bizim olgumuzdaki biyokimyasal bulgular plöroperitoneal geçişi desteklemekte idi. Tanıyı destekleyecek diğer bir bulgu, bizim olgumuzda da olduğu gibi, periton değişimi sırasında toraks tüpündeki gelen miktarında akut artışların olmasıdır. Bu bulgulara ek olarak olgumuzda, kalp yetmezliği, hipoalbuminemi, kronik böbrek yetmezliği gibi transudatif plevral effüzyonlarda saptananlardan da çok daha düşük plevra sıvısı protein düzeyinin olması (0,8 gr/dl) PD'ye bağlı hidrotoraksı düşündürmüştür.

Peritoneal sintigrafik incelemeler diafragmatik defektleri göstermek için kullanılacak non-invaziv metodlardır (11). Video aracılı torakoskopik cerrahi (VATS), plevra ve diyaframdaki defektleri saptamada kullanılacak bir yöntemdir (2).

Hastalara uygulanacak tedavi hastanın klinik durumuna göre değişmekle birlikte, genellikle geçici veya kalıcı olarak periton diyalizine ara verilmesini gerektirir. Hemodiyalize geçilmesi veya düşük volümlü PD değişimleri uygulanabilecek yöntemlerdir. Bizim hastamızda hastanın kendi tercihi de göz önüne alınarak hemodiyalize geçildi. Takibinde plevral effüzyon tekrarlamadı. Açık torakotomi ve VATS cerrahi tedavi seçenekleridir (2).

Sonuç olarak, SAPD tedavisindeki hastalarda plevral effüzyon varlığında plöroperitoneal geçişler dikkate alınmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Momenin N, Colletti PM, Kaptein EM. Low pleural fluid-to-serum glucose gradient indicates pleuroperitoneal communication in peritoneal dialysis patients: presentation of two cases and a review of the literature. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:1212-1219.
2. Lew SQ. Hydrothorax: pleural effusion associated with peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2010;30:13-18.
3. Edward SR, Unger AM: Acute hydrothorax: a new complication of peritoneal dialysis. *JAMA* 1967;199:853-855.
4. Nomoto Y, Suga T, Nakajima K, et al. Acute hydrothorax in continuous ambulatory peritoneal dialysis: a collaborative study of 161 centres. *Am J Nephrol* 1989;9:363-367.
5. Ramon RG, Carrasco AM: Hydrothorax in peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 1998;18:540-546.
6. Yim AP, Lee TW, Wan IY, Ng C. Images in cardiothoracic surgery. Pleuroperitoneal fistula. *Ann Thorac Surg* 2002; 73: 1327.
7. Saillen P, Mossiman F, Wauters JP. Hydrothorax and end-stage chronic renal failure. *Chest* 1991;99:1010-1011.
8. Kennedy C, McCarthy C, Alken S, et al. Pleuroperitoneal leak complicating peritoneal dialysis: a case series. *Int J Nephrol* 2011;2011:526753.
9. Leblanc M, Ouimet D, Pichette V. Dialysate leaks in peritoneal dialysis. *Semin Dial* 2001;14:50-54.
10. Chow KM, Szeto CC, Wong TY, Li P. Hydrothorax complicating peritoneal dialysis: diagnostic value of glucose concentration in pleural fluid aspirate. *Perit Dial Int* 2002;22:525-528.
11. Ramaema DP, Mpikashe P. Pleuroperitoneal leak: an unusual cause of acute shortness of breath in a peritoneal dialysis patient. *Case Rep Radiol* 2014;2014:614846.

Testisin Epidermoid Kisti: Üç Olgu Sunumu

EPIDERMOID CYSTS OF THE TESTIS: A REPORT OF THREE CASES

Selma ŞENGİZ ERHAN¹, Sevinç HALLAÇ KESER², Aylin EGE GÜL², Şükran KAYIPMAZ SARIKAYA²

¹ Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü, İstanbul

² Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü, İstanbul

ÖZ

Testiküler epidermoid kist nadir görülür ve intratestiküler tümörler içinde yaklaşık olarak % 1-2 oranındadır. Histogenezi tartışmalı olmakla birlikte; benign biyolojik davranışa sahiptir. En çok 2.-4. dekadlarda ve sağ testiste izlenir. Ayrırcı tanıya teratom ve dermoid kist alınmalıdır. Özellikle teratomlardaki malignite potansiyeli nedeniyle bu ayırım oldukça önemlidir. Üç olgumuzda sol testiste lokalize kitlesel lezyon tespit edilmiş; ultrasonografi bulguları ve tümör belirleyicileri eşliğinde testis tümörü ön tanısı ile orşiektomi uygulanmıştır. Histopatolojik incelemede fibröz duvara sahip keratinize skuamöz epitel ile döşeli kistler izlendi. Olgular bu bulgular eşliğinde epidermoid kist tanısı aldı. Nadir görülen testisin epidermoid kistleri literatür bilgileri ışığında sunuldu ve tartışıldı.

Anahtar Kelimeler: Epidermoid kist, testis, testiküler tümör

ABSTRACT

Testicular epidermoid cyst is a rare entity that accounts for approximately 1-2 % of all intratesticular tumors. Although the histogenesis of the lesion is not clear, its biological behaviour is benign. It is seen frequently in right testis and on the 2nd and 4th decades. It has to be distinguished from teratomas and dermoid cysts and due to the malignant potential of teratomas, this differential diagnosis has a significant value. Mass lesions of left testis were found in three cases; ultrasonography findings and tumor markers lead to preoperative diagnosis of testicular tumor and subsequently, orchiectomy was performed. At the histopathological investigation, the cysts lined by keratinized squamous epithelium overlying dense fibrous tissue were observed and diagnosis as epidermoid cyst. Epidermoid cyst of testis, being as a rare entity, is presented and discussed by means of literature.

Keywords: Epidermoid cyst, testis, testicular tumor

Selma ŞENGİZ ERHAN

Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Patoloji Bölümü
İSTANBUL

Epidermoid kist; testisin nadir görülen ve malign potansiyel taşımayan benign tümördür. Daha çok ikinci-dördüncü dekatlar arasında görülmekle birlikte; tüm yaş gruplarında ortaya çıkabilir (1-3). Bilateral ve çoklu epidermoid kistler nadirdir (3-4). Histogenezi tartışmalıdır. Epidermoid kistlerde koruyucu organ cerrahisi ile tüm lezyonun çıkarılması yeterli

olabilmektedir (5-6). Diğer organ tümörlerinden ayırımı, olguların prognozu ve tedavisi açısından önemlidir (7).

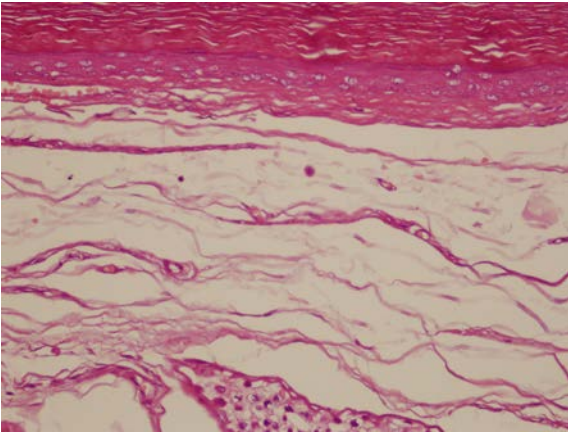
OLGU SUNUMU

Olgu 1. Kırkbir yaşındaki hastanın 2-3 yıldır sol testisinde ağrısız şişme ve sonrasında gerileme şikâyeti mevcuttu. Yaklaşık bir haftadır devam eden büyüme

nedeniyle yapılan ultrasonografi (USG) incelemesinde testis dokusu içinde yaklaşık olarak 36x27 mm boyutunda heterojen ekojenitede kitlesel lezyon gözlemlendi. Tümör belirleyicilerinden alfa-fetoprotein (AFP) 11,18 ng/ml ($N < 5,8$ ng/ml) ve beta human korionik gonodotropin (beta HCG) 0,35 IU/L ($N < 5$ IU/L) sonuçları elde edildi. Klinik olarak testis tümörü şüphesi nedeniyle orşiektomi uygulandı. Makroskopik incelemede; 7x4,5x3 cm ölçülerindeki testis dokusunun kesit yüzeyinde 4x3,5 cm boyutunda düzgün sınırlara sahip kistik lezyon izlendi (Resim 1). Lezyonun lümeninde yumuşak kıvamlı, kolay parçalanan sarı beyaz renkli keratinöz materyal mevcuttu.



Şekil 1. Çevre dokudan düzgün sınırla ayrılmış kistik lezyon



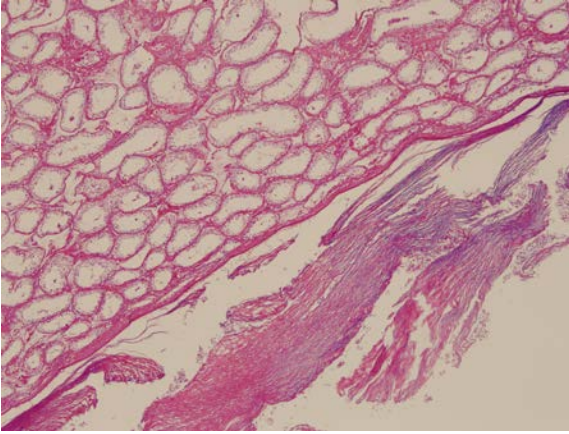
Şekil 2. Granüler tabakası belirgin skuamöz epitel ile döşeli kist duvarı (H&E, x400)

Olgu 2. Kırkbir yaşında olan ve 1 ay önce ortaya çıkan sol testiste şişlik nedeniyle üroloji polikliniğine başvuran

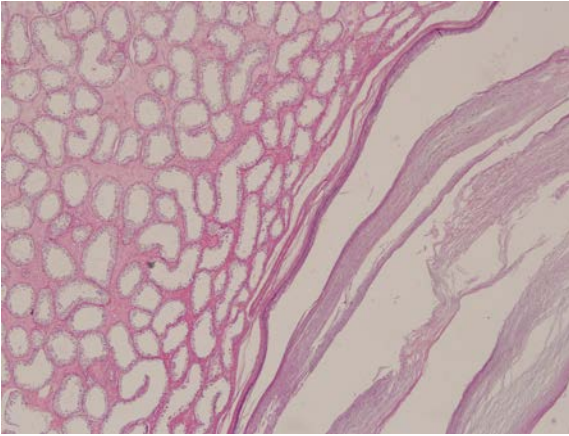
hastanın yapılan USG incelemesinde sol testisin %75'ini infiltre eden 4x3,8 cm boyutunda hipoeoik hipervasküler lezyon izlendi. Tümör belirleyicilerinden AFP 3,3 ng/ml ve beta HCG 0,1 IU/L olarak saptandı. Malign testis tümörü ön tanısı nedeniyle orşiektomi uygulandı. Makroskopik incelemede; 6x4,5x3,5 cm ölçülerindeki testis dokusunun kesit yüzeyinde 4x3,8 cm boyutunda düzgün sınırlara sahip kistik lezyon izlendi. Lezyonun lümeninde yumuşak kıvamlı, kolay parçalanan sarı beyaz renkli keratinöz materyal mevcuttu.

Olgu 3. Otuzbeş yaşında sol testisinde 1,5 yıl önce başlayan ve giderek artan ağrı ve şişlik yakınması olan hastanın yapılan USG incelemesinde testis içinde lokalize 29x21 mm boyutunda heterojen hipoeoik solid kitle saptandı. Tümör belirleyicilerinden beta HCG 1.20 IU/L ve AFP 5,14 ng/ml olarak gözlemlendi. Klinik olarak malign testis tümörü ön tanısı nedeniyle orşiektomi uygulandı. Makroskopik incelemede; 6,5x6x2,8 cm ölçülerindeki testis dokusunun kesit yüzeyinde 5x3,5 cm boyutunda düzgün sınırlara sahip kistik lezyon izlendi. Lezyonun lümeninde yumuşak kıvamlı sarı beyaz renkli materyal mevcuttu.

Her üç olguda testis dokusunun mikroskopik incelemelerinde; luminal yüzeyde granüler tabakası belirgin, keratinize skuamöz epitel ile döşeli olan fibröz duvara sahip kistik lezyon gözlemlendi (Resim 2). Lümenlerinde lameller keratin mevcuttu (Resim 3). Testis dokusunun diğer alanları morfolojik olarak düzenli yapıdaydı (Resim 4). Ayırıcı tanıya dermoid kist ve teratom alındı. Her üç olguda kist duvarı ve çevre parankim içinde intratübüler germ hücre neoplazisi ya da deri ekleri ve adneksiyel yapılar saptanmadı. Bu bulgular ile olgulara epidermoid kist tanısı verildi.



Şekil 3. Lümeninde lameller keratin (H&E, x40)



Şekil 4. Morfolojik olarak düzenli çevre testis dokusu (H&E, x40)

TARTIŞMA

Testisin epidermoid kistleri intratestiküler tümörler içinde yaklaşık olarak % 1-2 oranındadır (8). Histogenezi hala tartışmalıdır. Çoğunlukla kabul edilen görüş malign özellik içermeyen monodermal teratom olduğudur. Bunun yanısıra; rete testis epiteli, seminifer tübül hücreleri veya mezotel inklüzyonlarının çok katlı yassı epitele metaplazisi sonucu ortaya çıktığı yönünde de görüşler vardır (1,2,8).

Hormonal olarak inaktif olan epidermoid kistler ağrısız, soliter palpabl kitlelerdir (3). Çoğunlukla hastaların kendileri tarafından ya da rutin fiziksel muayene sırasında raslantısal olarak fark edilirler (9,10).

Literatürde sıklıkla sağ testiste lokalize oldukları bildirilmektedir (1,11). Olgularımızın üçünde de kistik lezyonlar sol testis yerleşimliydi.

AFP ve beta HCG başta olmak üzere tümör belirleyicileri klinikte yaygın kullanım olanağına sahip tanı ve prognostik belirleyicilerdir. Epidermoid kist olgularında genelde normal düzeylerde izlenmektedir (3,12). Çalışmamızda ilk olgumuzda AFP seviyesinde bir artış izlenmekle birlikte beta HCG normal değerde bulundu. Diğer iki olgumuzda da her iki belirleyici normal sınırlardaydı.

Radyolojik olarak epidermoid kistin USG görünümününün maturasyon, bütünlük ve mevcut keratin miktarına bağlı olarak değişiklikler gösterdiği bildirilmiştir (13,14). Manyetik rezonans (MRI) için literatürde epidermoid kist özelliklerini tanımlayan az sayıda veri mevcuttur (15).

Büyüklikleri 0,5-10,5 cm arasında değişen epidermoid kistlerin ortalama çapı 2 cm dir (2,3). Her üç olgumuzda kistlerin çapı 4-5 cm'di ve literatürde bildirilen ortalamanın üzerindeydi.

Klinik bulgular, serum tümör belirleyicileri, USG ve MRI gibi görüntüleme yöntemleri dolaylı olarak epidermoid kisti tanımlamakla birlikte; histolojik inceleme dışında kesin tanıya ulaşmamızı sağlayacak güvenilir bir teknik yoktur. Bazı araştırmacılar tarafından histolojik tanı için olası alternatif görüşün ince iğne aspirasyonu (İİA) olabileceği belirtilmektedir. Bu konuda yayınlanan literatür verileri az sayıda olmakla birlikte; tecrübeli ellerde güvenilir ve uygulaması kolay bir yöntem olarak ele alınmaktadır (16,17). Büyük ve içinde germ hücre komponenti seyrek olan olgularda; İİA'nın tüm alanların örneklenmesine olanak tanımadığı için malign germ hücre komponentinin gözden kaçabileceği ve sitolojik raporun sadece epidermoid kisti içerebileceği de vurgulanmaktadır. Bu sebeplerden dolayı İİA'nın tanı için değerli bir araç olarak görülmesine karşılık; yine de kesin tanının sadece histolojik incelemeye dayanması gerektiği ayrıca savunulmaktadır (17).

Testiküler epidermoid kist için histolojik kriterler Price tarafından tanımlanmış ve yaygın olarak kabul edilmiştir

(8). Bu kriterlere göre epidermal kistler; intraparakimal kist olmalı, lümen keratinize debri ya da yarık benzeri alanlar içeren amorf materyal ile dolu olmalı, duvar tamamıyla veya kısmen skuamöz epitel ile döşeli fibröz dokudan oluşmalı ve teratomatöz ya da adneksiyel elemanlar (sebase bezler ve kıl folikülleri) bulunmamalı ve son olarak testis dokusunun diğer alanları skar ve intratubuler germ hücreli neoplazi içermemelidir. Çalışmamızda üç olgumuzda da kistin tümü makroskopik olarak işleme alınmıştı ve tanımlanan tüm histolojik kriterleri sağlamaktaydı.

Ayrıncı tanıda önemine göre ilk sırada teratom yer almaktadır. Erişkin yaşta görülen testisin teratomları yüksek metastaz insidensine sahip tümörlerdir ve tedavilerinde orşiektomi ile tüm tümörün çıkarılmasına ek olarak retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu ve kemoterapi uygulandığından epidermoid kistlerden ayrımı daha da önem taşımaktadır. Bu tümörlerde epidermoid kistten farklı olarak çok katlı yassı epitel yanında diğer teratomatöz elemanlar ve intratübüler germ hücreli neoplazi izlenir (7). Üç olgumuzda da dermoid kist ya da teratom için gerekli olan histolojik kriterler gözlenmemiştir.

Preoperatif dönemde epidermoid kist tanısını koymada yararlı olabilecek yeni tanısal teknikler geliştirilmeye çalışılmaktadır. Neoplastik patogenezi destekleyen ve özellikle malign germ hücre tümörlerinden farklı olan belli kromozomal bölgeler için heterozigosite kaybının gösterilmesi bu tekniklerden biridir (18). Başka bir çalışmada kromozom 12p anormalliklerinin testiküler germ hücre tümörlerin büyük çoğunluğunda gözleendiği, ancak epidermoid kistlerin bu anormalliği içermediği ve buna bağlı olarak teratomlardan genetik olarak ayrılacakları vurgulanmaktadır (19).

Son yıllarda özellikle anamnez, fizik muayene, normal sınırlardaki tümör belirleyicileri ve epidermoid kist ile uyumlu olabilecek USG ve MRI verileri mevcut olan olgularda; intraoperatif frozen sırasında da epidermoid kist ile uyumlu bulguların izlenmesi sonucu testis koruyucu cerrahi önerilmektedir (20,21). Prepubertal ve genç yaştaki hastalarda kozmetik, psikolojik, endokrin ve dölleme ile ilgili komplikasyonlar göz önüne alındığında

ve özellikle tek testise sahip olgularda, testisin korunması amaçlandığında koruyucu cerrahi önem kazanmaktadır (3,22). Teratomların epidermoid kist ile birlikteliğini gösteren çalışmalar yanı sıra, çoklu kistlerin varlığı, kitlenin kabul edilebilir sınır olarak 2,5 cm'den büyük olması ve operasyon öncesi şüpheli bulguların varlığı sebebiyle; tedavi seçeneği genelde orşiektomi yönündedir (10,11).

Literatürde bir olguda enükleasyon sonrası lokal nüks gözlenmiş olmakla birlikte; genelde cerrahi tedavi sonrası epidermoid kistlerin lokal nüks ve metastaz yapmadıkları bildirilmektedir (1,23,24).

Sonuç olarak nadir görülmeleri, tartışmalı histogenezi, ayrıncı tanuları, prepubertal ve postpubertal dönem için farklı tedavi seçeneklerinin ileri sürülmesi sebebiyle epidermoid kistler testis dokusu içinde ayrı bir öneme sahiptir. Olgularımız literatür verileriyle karşılaştırıldığında; olgularımızdan ikisinin 5. dekatta yer alması, her üçünün sol testiste lokalize olması ve tümör boyutlarının literatürlerde bildirilen ortalamanın üzerinde olması ile ayrıca önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR:

1. Malek RS, Rosen JS, Farrow GM. Epidermoid cyst of the testis: A critical analysis. *Br J Urol* 1986;58(1):55-9.
2. Shah KH, Maxted WC, Chun B. Epidermoid cysts of the testis: a report of three cases and an analysis of 141 cases from the world literature. *Cancer* 1981;47(3):577-82.
3. Heidenreich A, Engelmann UH, Vietsch HV, Derschum W. Organ preserving surgery in testicular epidermoid cysts. *J Urol* 1995;153(4):1147-50.
4. Cittadini G, Gauglio C, Pretolesi F, Santacroce E, Derchi LE. Bilateral epidermoid cysts of the testis: sonographic and MRI findings. *J Clin Ultrasound* 2004;3(7):370-2.
5. Walsh C, Rushton HG. Diagnosis and management of teratomas and epidermoid cysts. *Urol Clin North Am* 2000;27(3):509-18.
6. Gupta SK, Golash A, Thomas JA, Cochlin D, Griffiths D, Jenkins BJ. Epidermoid cysts of the testis: the case for conservative surgery. *Ann R Coll Surg Engl* 2000;82(6):411-3.
7. Ulbright TM. Germ cell tumors of the gonads: a selective review emphasizing problems in differential diagnosis,

- newly appreciated, and controversial issues. *Mod Pathol* 2005;18(suppl 2):S61-S79.
8. Price EB. Epidermoid cysts of the testis: a clinical and pathological analysis of 69 cases from the testicular tumor registry. *J Urol* 1969;102(6):708-13.
 9. Dieckmann KP, Loy V. Epidermoid cyst of the testis: a review of clinical and histogenetic considerations. *Br J Urol* 1994;73(4):436-41.
 10. Mansfield JT, Cartwright PC. Bilateral testis tumors in an infant: Synchronous teratoma and epidermoid cyst. *J Urol* 1995;158(3 Pt 2):1077-9.
 11. Davi RC, Braslis GK, Perez JL. Bilateral epidermoid cyst of the testis. *Eur Urol* 1996;29 (1):122-4.
 12. Klein EA. Tumour markers in testis cancer. *Urol Clin North Am* 1993;20(1):67-73.
 13. Bhatt S, Jafri SZH, Wasserman N, Dogra VS. Imaging of non-neoplastic intratesticular masses. *Diagn Interv Radiol* 2011;17(1):52-63.
 14. Dogra VS, Gottlieb RH, Rubens DJ, Oka M, Di Sant Agnese AP. Testicular epidermoid cysts: sonographic features with histopathologic correlation. *J Clin Ultrasound* 2001;29(3):192-6.
 15. Öztürk M, Mavili E, Erdoğan N, Demirci D. Epidermoid cyst of the testicle: unusual magnetic resonance imaging findings. *Acta Radiologica* 2004;45(8):882-4.
 16. Berner A, Franzen S, Heilo A. Fine needle aspiration (FNA) cytology in diagnosis of epidermoid cyst in testis. *Cytopathology* 1998;9(2):126-9.
 17. Perez-Guillermo M, Garcia-Solano J, Sánchez-Sánchez C et al. Diagnostic limitations in testicular cytopathology: To what extent is fine-needle aspiration reliable for the diagnosis of epidermoid cyst of the testis? *Diagn Cytopathol* 2004;31(2):83-6.
 18. Younger C, Ulbright TM, Zhang S. Molecular evidence supporting the neoplastic nature of some epidermoid cysts of the testis. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127(7):858-60.
 19. Cheng L, Zhang S, Maclennan GT, Poulos CK, Sung MT. Interphase fluorescence in situ hybridization analysis of chromosome 12p abnormalities is useful for distinguishing epidermoid cysts of the testis from pure mature teratoma. *Clin Cancer Res* 2006;12(19):5668-72.
 20. Steiner H, Hörtl L, Maneschg C. Frozen section analysis-guide organ-sparing approach in testicular tumors: technique, feasibility, and long-term results. *Urology* 2003;62(3):508-13.
 21. Passman C, Urban D, Klemm K, Lockhart M, Kenney P, Kolettis P. Testicular lesions other than germ cell tumours: feasibility of testis-sparing surgery. *BJU Int* 2009;103(4):488-91.
 22. Parlaktaş BS, Köseoğlu RD, Uluocak N, Erdemir F. Testis sparing surgery for epidermoid cyst of testis in an infertile man. *Erciyes Tıp Dergisi* 2005;27(2):75-7.
 23. Reinberg Y, Manivel JC, Lerena J. Epidermoid cyst (monodermal teratoma) of the testis. *Br J Urol* 1990;66(6):648-51.
 24. Chiong E, Tan KB, Siew E, Rajwanshi A, Esuvaranathan K. Uncommon benign intrascrotal tumours. *Ann Acad Med Singapore* 2004;33(3):351-5.

YAZARLARA BİLGİ

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi yılda üç kez yayınlanır. Yayınlanması istenen yazılar Editöre gönderilir. (ADRES: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Editörler Kurulu 35340 Balçova-İzmir)
Tüm yazılar danışman değerlendirmesinden sonra yayınlanır. Dergide yayınlanmış olan yazıların kısmen veya tamamen kullanımı editörün iznine bağlıdır. Yayınlanmayan yazılar iade edilmez.

Gönderilecek yazılar

Dergimiz tıp dünyasında değişik alanlarda üretilen deneysel ve klinik araştırmalar ile inceleme yazıları, olgu sunumları, derlemeler ve diğer ilgili konulardaki bilimsel yazıları bilim dünyasına kazandırmak amacıyla yayınlanmaktadır. Daha önce yayınlanmamış, yayınlanmak üzere başka bir dergide değerlendirilmekte olmayan ve her bir yazarı tarafından onaylanan makaleler Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi'nde değerlendirilmek üzere kabul edilir (Ek).
Yazılarda anlam ve yazım bakımından gerekli görülen düzeltmeler editörler veya danışmanlar tarafından yapılabilir. Yazıların dergimizde yayınlanabilmesi için belirtilen kurallara uyulması gerekmektedir.

Yayın hakkı transferi

Dergiye gönderilen yazıların yayınlanmasına karar verildiğinde yazının yayın hakkı tüm yazarları tarafından imzalanan bir belgeyle Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi'ne devredilir (Ek).

Etik kurallar

Hasta haklarının korunması amacıyla olgu sunumlarında isim, rumuz, hastane kayıt numarası ve tarihlerden kaçınılmalıdır. Gerekli değilse detaylar bildirilmemeli, basılacak metin hastaya gösterilerek bilgilendirilmiş onay alınmalı, **onay alındığı yazıda belirtilmelidir.**

Klinik çalışmalarda, iyi klinik ve laboratuvar uygulamaları esaslarına uyulduğu, Helsinki Bildirgesinin dikkate alındığı ve kurumsal veya bölgesel etik standartlara uyulduğu yazının yöntem bölümünde belirtilmelidir. İlaç araştırmalarında, uluslararası kabul gören kılavuzlar ve Sağlık Bakanlığının "İlaç araştırmaları hakkındaki yönetmelik"i dikkate alınmalıdır. Hayvan deneyleri için ilgili etik standartlara ilişkin açıklama yapılmalıdır.

Değerlendirme süreci

Tüm yazılar orijinallik, geçerlilik, içeriğin önemi ve tartışması düzeyinde yazar adları belirtilmeksizin konuyla ilgili iki danışman tarafından değerlendirilir. Değerlendirme süreci tamamlandıktan sonra editörün görüşü yazara iletilir.

Dergi yayın dili Türkçe olup, yazıların değerlendirilmesinde Türk Dil Kurumu'nun Yeni Yazım Kılavuzu ve Türkçe Sözlüğü esas alınır.

Genel İlkeler

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi yayınlanmak üzere gönderilen yazıları aşağıdaki bölümlerde dikkate alacaktır:

Araştırma yazıları

Bilimsel bilgiye katkıda bulunan, derlenen yeni verilerin tartışıldığı araştırma yazılarıdır. Gönderilen yazılar 250 sözcüğü geçmeyen İngilizce ve Türkçe başlık ve özet içermeli ve tablo, resim, şekiller ve kaynaklar hariç 3500 sözcüğü geçmemelidir.

Gözden geçirme ve derleme yazıları

Bu yazılar genel olarak tıbbın çeşitli alanlarında önemli güncel bilgilerin tartışıldığı yazılardır. Orijinal çalışmaların verilerinin yayınlanması amaçlanmamaktadır.

Sürekli eğitim başlığı altında yer almak üzere gönderilebilir. Bu başlıkta değerlendirilmesi amaçlanıyorsa beş soru ve yanıtlarının eklenmesi gerekir. Sürekli eğitim başlığında değerlendirilmek üzere editör, seçilen konuda yetkin çalışmaları olan bilim adamlarından yazı talebinde bulunabilir.

Derleme ve gözden geçirme yazıları 250 sözcüğü geçmeyen İngilizce ve Türkçe özet içermeli ve tablo, resim, şekiller ve kaynaklar hariç 5000 sözcüğü geçmemelidir.

Olgu sunumları

Bu başlıkta değerlendirilmesi istenen yazılar 150 sözcüğü geçmeyen İngilizce ve Türkçe başlık ve özet içermeli ve resim şekiller ve kaynaklar hariç 1500 sözcüğü geçmemelidir.

Editöre mektuplar

Olgu sunumları veya kontrolsüz gözlem çalışmaları bu bölümde değerlendirilmek üzere gönderilebilir. Bu başlıkta değerlendirilmesi istenen yazılar için özet gerekmez, 500 sözcüğü geçmemelidir.

Kitap tanıtım

Tıbbın çeşitli alanlarında yayınlanan kitapların tanıtımı bu bölümde yer alır. Yazarlar da bu bölümde kitaplarının değerlendirilmesi için başvurabilirler.

Yazım biçemi

Kısaltmalar ilk geçtiği yerde açık olarak belirtilmeli, başlıklarda kısaltma kullanılmamalıdır. Kısaltmalar özetten sonraki bölümde bir çerçeve içinde tanımlanabilir.

II

İlaçların piyasa ismi yerine jenerik ismi yeğlenmelidir.

Hastalık isimleri, Dünya Sağlık Örgütü Hastalıkların Uluslararası Sınıflandırması başlıklarına uygun olarak kullanılmalıdır.

Gereksiz dipnotlardan kaçınılmalıdır.

Makale aşağıdaki başlıkları içeren bölümlerden oluşmalıdır.

Başlık

Aşağıdaki bilgileri içerir:

1. Yazının başlığı: Kısa kapsayıcı ve anlaşılır olmalıdır.
2. Yazının daha önce yayınlanıp yayınlanmadığı belirtilmelidir.
3. Yazarlara ilişkin bilgiler: Çalıştıkları kurumlar belirtilmeli ve iletişim kurulacak kişinin, tam iletişim adresi (telefon (iş, GSM), faks, e-posta adresi) yer almalıdır.

Özet

Türkçe ve İngilizce özet, bölümlü özetlerde (araştırma yazıları) 250, bölümsüz özetlerde (gözden geçirme, olgu sunumu) 150 kelimedenden daha uzun olmamalı ve bölümlü özetler aşağıdaki gibi yapılandırılmalıdır:

Amaç (Objective): Yazının birincil amacı

Gereç ve Yöntem (Material and method): Veri kaynakları, araştırma tipi, hastalar ya da çalışmaya katılanlar, görüşme/değerlendirmeler ve temel ölçümler

Bulgular (Results): Ana bulgular

Sonuç (Conclusion): Doğrudan klinik uygulamalar, çıkarılacak sonuç belirtilmelidir.

Olgu sunumlarında, gözden geçirme yazılarında özetlerin yapılandırılması gerekmez.

Anahtar sözcükler (Key words): 3-10 adet Türkiye Bilim Terimleri (<http://bilimterimleri.com>)'nden seçilen anahtar kelimeler bu sayfada yer almalı, bu kurala titizlikle uyulmalıdır.

Başlık ve özetler İngilizce ve Türkçe düzenlenmelidir.

Yazının Metni

Orijinal makalelerin metinleri aşağıdaki şekilde düzenlenmelidir:

Giriş

"Giriş" diye başlık yazılmadan direkt olarak konuya geçilmelidir, giriş bölümünde çalışmanın yapılmasını gerekli kılan kaynaklar ve çalışmanın amacı kısaca yazılır.

Gereç ve Yöntem

Çalışma grubuna ilişkin özellikler, kullanılan materyalin kaynağı ve değerlendirme yöntemlerinin uygulama biçimleri ve güvenilirliğine ilişkin kaynakların ayrıntılı betimlenmesini, deneklerin bilgilendirilmiş onayını ve deneysel çalışmalarda etik kurul görüşünü içerir. Yöntem çalışmaların aynen yinelenebileceği düzeyde açıklama gerektirir. Kullanılan istatistik yöntem bu bölümde belirtilir. Metinde geçecek her bir istatistik değeri, serbestlik derecesi ve olasılık değerini kapsamalıdır. Okurun bildirilen sonuçları doğrulamasına olanak verecek biçimde düzenlenmelidir. İstatistiksel eğilimler (trends), bu amaçla yapılmış istatistikler olmadıkça belirtilmemelidir.

Bulgular

Bulguları hem metin hem tabloda yinelemekten kaçınılmalıdır.

Tartışma

Araştırmalar için çalışmanın güçlü ve zayıf yanlarının belirtilerek, bulguların tartışıldığı bölümdür.

Teşekkür

Eğer varsa destekleyen, katkıda bulunan kişi ya da kurumlara ilişkin kişisel ve teknik yardımla ilgili bilgi ve teşekkür bu bölümde yer almalıdır.

Kaynaklar

Kaynaklar metindeki geçiş sırasına göre numaralandırılmalı ve dizilmelidir. Alfabetik sıra gerekmez. Kaynaklar cümle sonunda parantez içinde belirtilmelidir. Kaynakların listesiyle metin içinde yer alışı arasında uyumsuzluk bulunmamalıdır. Kaynakların doğruluğundan yazar(lar) sorumludur. Tüm kaynaklar metinde belirtilmelidir. Kaynaklar aşağıdaki örneklerdeki gibi gösterilmelidir. Altı yazara kadar tümü yazılmalı, altıdan fazla yazar varsa üçü yazılıp, Türkçe makalelerde "ve ark.", İngilizce makalelerde "et al" ibaresi kullanılmalıdır. Dergi adlarının kısaltılması Index Medicus'a uygun olmalıdır. Index Medicus'ta indekslenmeyen bir dergi kısaltılmadan yazılmalıdır.

Kaynaklar aşağıdaki gibi düzenlenmelidir.

Dergi Yazıları: Pugazhennti S, Khandelwai RL. Insulin-like effects of vanadate on hepatic glycogen metabolism in nondiabetic and streptozotocin-induced diabetic rats. Diabetes 1990;39:821-827.

Kitaplar: Ravel R. Clinical Laboratory Medicine. Fourth Edition. Chicago: Yearbook Medical Publishers Inc, 1984; 265-281.

Derleme Kitaplar: Elevitch FR, Hicks GP, Microprocessors and computers in the clinical laboratory, In:Tietz NW, ed. Fundamental of clinical chemistry, third edition. Philadelphia: W.B.Saunders, 1987; 254-265.

Yazar bir kuruluşta: The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise testing. Safety and performance guidelines. Medl Aust 1996; 164-228.

Yazar belirtilmemişse: Cancer in South Africa (editorial). S Afr Med 1994; 84-115.

Kitaptan bölüm: Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995. p. 465-478.

Elektronik ortamda dergi yazısı: Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. Emerg Infect Dis [serial online] 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5];1(1):[24 screens]. Available from: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>

Elektronik ortamda monograf: CDI, clinical dermatology illustrated [monograph on CD-ROM]. Reeves JRT, Maibach H. CMEA Multimedia Group, producers. 2nd ed. Version 2.0. San Diego: CMEA; 1995.

Türkçe kitap: Yazıcı O. İki uçlu duygudurum bozuklukları ve diğer duygudurum bozuklukları. Psikiyatri Temel Kitabı (1) içinde Ed: C Güleç, E Köroğlu, Hekimler Yayın Birliği, Ankara 1997; 429-448.
ICD-10- Ruhsal ve Davranışsal Bozukluklar Sınıflandırması: Ed: O Öztürk, B Uluğ, Türkiye Sınır ve Ruh Sağlığı Derneği Yayını, 1993.

İnternet erişimi: <http://www.wma.net/e/policy/b3.htm> (Erişim tarihi 26 Haziran 2010).

Tablo, Şekil ve Resimler

Tablolar çift aralıklı olmalı, 120'den fazla yazı karakterine sahip olmamalı ve 70 sıradan daha uzun olmamalıdır. Tabloların her biri ayrı sayfalarda metin sonunda kaynaklardan da sonra yer almalıdır. Her bir tablo başlıklı olmalı ve bu başlıklar metin içinde geçiş sırasında uygun olarak romen rakamları ile numaralandırılmalıdır. Tablolar kendilerini açıklayacak biçimde düzenlenmelidir. Başka kaynaklardan veri alınmış ise izin alınmalı, kaynak dipnot olarak belirtilmelidir.

Şekil başlıkları metin içinde geçiş sırasında uygun olarak numaralandırılmalıdır. Metin sonuna tablolardan sonra, şekillerden önce ayrı bir sayfaya şekiller için başlıklar adı altında yazılmalıdır.

Dijital fotoğrafların dijital fotoğraf makinesi ile çekilmiş olması tercih edilmektedir.

Yazıların Gönderilmesi

Orjinal makale <http://www.journalagent.com/deutip/> 'internet adresinden yönergeler takip edilerek kayıt ettirilir.

Ön yazıda makalenin derginin hangi bölümünde yayınlanmasının hedeflendiği belirtilmelidir.

Yazıların alınmasının ardından yazarlara makalenin alındığı, bir makale numarası ile bildirilecektir. Tüm yazışmalarda bu makale numarası kullanılacaktır. Düzeltme isteği sonrası 6 ay içinde yazar tarafından düzeltilmeyen makalelerin tüm yazışmaları iptal edilir.

IV

Ek: YAYIN HAKKI DEVİR FORMU

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ EDITÖRLÜĞÜ'NE

Yayınlanması dileğiyle gönderdiğimiz:

.....
.....
.....

başlıklı makalenin yazar(lar)ı olarak, yazının; her türlü yayın haklarının Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi'ne ait olduğunu, derginin belirttiği yazım ve yayın kurallarına uygun olduğunu, makalenin orijinal ve daha önce yurt içinde ve yurt dışında Türkçe veya yabancı bir dilde yayınlanmadığını ve yayınlanmak üzere değerlendirme aşamasında olmadığını, bilisel ve etik sorumluluğunun tarafımıza ait olduğunu, diğer yazarlara ulaşılabilmesi halinde; tüm yazarların çalışmadan haberdar olduklarını ve diğer yazarların sorumluluklarını, makalenin birinci yazarı olarak üzerime aldığımı kabul ve beyan ederim.

<u>Yazar adı</u>	<u>Tarih, İmza</u>
1.	
2.	
3.	
4.	
5.	
6.	
7.	
8.	
9.	
10.	