



e-ISSN: 2687-2781

akdeniz ^{dergisi} tip medical journal

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

Cilt / Volume : 8, Sayı / Number : 2, Mayıs / May 2022



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

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

Ulusal / National

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

Uluslararası / International

| | |
|----------------|------------------|
| Emanuele CIGNA | Pisa, Italy |
| Hung Chi CHEN | Taichung, Taiwan |

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

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin Hakemli Yayın Organıdır

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

Yılda üç kez yayımlanır (Ocak, Mayıs, Eylül)

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

Yayın Türü : Ulusal süreli yayın

Publication type : National periodical

Grafik Tasarım : Özden ÖZ



TÜBİTAK-ULAKBİM

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



TURK MEDLINE

(www.turkmedline.net)



SOBIAD

(www.atif.sobiad.com)

tarafından dizinlenmektedir.

AMAÇ ve KAPSAM

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

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

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

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

YAYIN POLİTİKASI

Açık Erişim ve Makale İşleme

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

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

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

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

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

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

Yayın Süreci ve Makale Değerlendirme Süresi

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

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

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

ETİK İLKELER

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

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

İnsanlar üzerinde yapılan araştırmalar: Dergi, “İnsan” ögesi içinde bulunduğu tüm çalışmalarda WMA”Helsinki Bildirgesi”, “İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu” ve “İyi Laboratuvar Uygulamaları Kılavuzu”nda belirtilen esaslara ve T.C. Sağlık Bakanlığı’nın ilgili yönetmeliklerine uygunluk ilkesini kabul eder. İnsanlar üzerinde yapılan araştırmalarda, “Klinik Araştırmalar Etik Kurul”undan izin alınması ve ilgili belgenin dergiye gönderilmesi zorunludur. Yazarlar, makalenin Gereç ve Yöntem bölümünde ilgili etik kuruldan ve çalışmaya katılmış insanlardan imzalı “Bilgilendirilmiş onam” (informed consent) belgesini aldıklarını belirtmek zorundadır. Olgu sunumlarında hastanın kimliğinin ortaya çıkmasına bakılmaksızın hastalardan veya gereği durumunda yasal temsilcisinden “Bilgilendirilmiş onam” (informed consent) belgesi alınmalı ve makalenin olgu sunumu başlığı altında yazılı olarak ifade edilmelidir. Hastadan veya yasal temsilcisinden alınan “Bilgilendirilmiş onam” belgesi dergiye yollanmalıdır.

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

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



Creative Commons Atıf-Gayriticari 4.0 Uluslararası Lisansı

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

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

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

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

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

ETİK SORUMLULUKLAR

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

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

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

Yazarların Etik Sorumlulukları

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

Editörlerin Etik Görev ve Sorumlulukları

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

Hakemlerin Etik Sorumlulukları

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

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

Bilimsel araştırma ve yayın etiğine aykırı olduğu düşünülen eylemlerden bazıları:

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

YAZIM KURALLARI

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

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

Başlık Sayfası:

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

Öz:

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

Anahtar Sözcükler:

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

Bölümler:

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

Kaynaklar:

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

Kaynakların Yazımı İçin Örnekler:

Dergiler için

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

Kıtaplar için

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

Kıtaplardan alınan bölümler için

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

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

Toplantı bildirileri için

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

Çevrim-içi makaleler için

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

Dergi ekleri için

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

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

Tablolar:

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

Şekiller:

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

Makalelerin Dergiye Gönderilmesi:

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

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

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

Son Kontrol Listesi:

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

Yazışma Adresi:

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

AIMS and SCOPE

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

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

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

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

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

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

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

PUBLICATION POLICY

Open Access and Article Processing

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

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

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

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

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

The Publication Process and the Article Evaluation Period

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

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

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

ETHICAL PRINCIPLES

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

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

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

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

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



Creative Commons Attribution-Noncommercial-ShareAlike 4.0

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

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

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

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

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

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

ETHICAL RESPONSIBILITIES

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

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

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

Ethical Responsibilities of the Authors

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

Ethical Duties and Responsibilities of the Editors

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

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

Ethical Responsibilities of the Referees

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

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

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

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

MANUSCRIPT STYLE RULES

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

Title Page:

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

Abstract:

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

Key Words:

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

Sections:

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

References:

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

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

Examples for Writing of References:

For Journals

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

For Books

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

For chapters taken from books

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

For conference papers

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

For online articles

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

For journal annexes

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

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

Tables:

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

Figures:

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

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

Sending Articles to the Journal:

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

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

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

Final Checklist:

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

Correspondence Address:

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

- 113** Hemşirelik Öğrencilerinin İnternete Yönelik Epistemolojik İnançlarının Belirlenmesi
Determination of The Epistemological Beliefs of Nursing Students Towards The Internet
Nihan TÜRKÖĞLU - Esin KAVURAN - Serkan KARACA
- 121** L-Theanine Reduces Epileptiform Activity in Brain Slices
L-Theanin Beyin Kesitlerinde Epileptiform Aktiviteyi Azaltır
Harun BAŞOĞLU - Hilal ÖZTÜRK - Hatice KESER - Selcen AYDIN ABİDİN - İsmail ABİDİN
- 128** The Quality of Information about Periodontal Disease in Turkish Internet Sites
Türkçe İnternet Sitelerinde Periodontal Hastalıklar ile ilgili Bilgi Kalitesi
Özlem DALTABAN - Kemal ÜSTÜN
- 134** Pentacam Scheimpflug Sistemi, Topcon KR-8100P Otokeratorefraktometre ve Lenstar LS900 Biyometri ile Ölçülen Keratometrik Değerler için Cihazların Uyumuna Kornea Çapının Etkisi
Effect of Corneal Diameter on Compliance of Devices for Keratometric Values Measured by Pentacam Scheimpflug System, Topcon KR-8100P Autokeratorefractometer and Lenstar LS900 Biometer
Haşim USLU - Meltem Güzin ALTINEL - Ayşe Yağmur KANRA
- 140** Antalya İlinde Yoğun Bakım Takibi Gerektiren Çocuk Travma Olgularının Genel Özellikleri ve Cerrahi Gerekseim Sıklığı
General Characteristics and Frequency of Surgical Requirements of Pediatric Trauma Cases Requiring Intensive Care Follow-up in Antalya Province
Hasan Serdar KIHTIR - Alper TAŞKIN
- 145** Alt Çene Çoklu Dişeti Çekilmesi Tedavisi: İki Farklı Kök Yüzeyi Örtme Tekniğinin Karşılaştırılması
Treatment of Mandibular Multiple Gingival Recession: Comparison of Two Different Techniques of Root Coverage
Nezahat Arzu KAYAR - Mükerrrem HATİPOĞLU
- 153** Latanoprost İçeren İki Çoklu Doz Göz Damlasının Fiziksel Özelliklerinin ve Yıllık Maliyetlerinin Karşılaştırılması
Comparison of Physical Properties and Annual Costs of Two Multi-dose Eye Drops Containing Latanoprost
İbrahim TUNCER
- 158** Epidemiological and Clinical Features Of Eye-Related Emergency Department Visits Involving An Ophthalmology Consultation In Geriatrics
Acil Servise Başvuran ve Oftalmoloji Konsültasyonu İstenen Geriatrik Hastaların Epidemiyolojik ve Klinik Özelliklerinin Belirlenmesi
Aslı ÇETİNKAYA YAPRAK - Hatice Deniz İLHAN
- 166** Romatolojik Hastalıklarda COVID-19 Pandemi Sürecinde Tedaviyi Bırakma Oranları
Treatment Discontinuation Rates In Rheumatological Diseases During COVID-19 Pandemic
Samet KARAHAN - Kemal EROL - Merve ÖZÇETİN - Neslihan YAĞMUR
- 173** Elekta Synergy Platform Linear Hızlandırıcı Cihazında On yıllık periyod için Foton Yüzde Derin Doz ve Işın Profil Parametrelerinin Değerlendirilmesi
Evaluation of Photon Percent Deep Dose and Beam Profile Parameters for a period of ten years in the Elekta Synergy Platform Linear Accelerator Device
Aysun İNAL - İsmail Hakkı SARPÜN

- 179** İnvaziv Meme Kanserinde Preoperatif Kor İğne Biyopsi ile Postoperatif Cerrahi Spesmenler Arasında ER, PR, HER2 ve Ki67 Açısından Karşılaştırma
Comparing Between Preoperative Core Needle Biopsy and Postoperative Surgery Specimens in ER, PR, HER2 and Ki67 in Invasive Breast Cancer
Pınar CELEPLİ - Pelin Seher ÖZTEKİN - Salih CELEPLİ - İrem BİGAT - Sema HÜCÜMENOĞLU
- 186** Meme Kanseri ve Moleküler Alt Tiplerinin Menopoz Durumu ve Vücut Kitle İndeksi İle İlişkisi
Relationship Of Breast Cancer And Molecular Subtypes With Menopausal Status And Body Mass Index
Mehmet İlker TURAN - Mustafa KARACA - Mehmet ÇELİK - Direnç YİĞİT - Nedim AKGÜL - Özge Deniz KARACA
Tuğrul ÇAKIR - İrem BİLGETEKİN - Sema ERTÜRK - Banu ÖZTÜRK
- 194** Postmenopozal Kadınlarda Fiziksel Aktivite Düzeyinin Fonksiyonel Kapasite, Kardiyovasküler Risk Faktörleri, Menopozal Semptomlar ve Yaşam Kalitesi ile İlişkisi
The Relationship Between Physical Activity Level with Functional Capacity, Cardiovascular Risk Factors, Menopausal Symptoms and Quality of Life in Postmenopausal Women
Hazal ÖZGEN - Seda SAKA
- 202** Evaluation of C-Reactive Protein Levels In The Differentiation Of Non-Alcoholic Steatohepatitis and Simple Liver Steatosis
Non-Alkolik Steatohepatit ve Basit Karaciğer Yağlanması Ayırımında C-Reaktif Protein Düzeylerinin Değerlendirilmesi
Süleyman GÜNAY - Zehra Betül PAKÖZ - Haydar ADANIR
- 208** Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesinde Uygulanan Uzaktan Eğitim Sürecinin Değerlendirilmesi
Evaluation of The Distance Education Process Applied at Akdeniz University Faculty of Medicine
Neval BOZTUĞ - Yeşim ŞENOL - Levent SARIKÇIOĞLU - Aslı BOSTANCI - Ramazan ÇETINKAYA
Erol GÜRPINAR - Aylin Fidan KORCUM - Ali ÜNAL - Murat TURHAN

DERLEME Review

- 218** Oral Kanserlerin Tanısında Tükürük Biyobelirteçlerinin Rolü
The Role of Saliva Biomarkers in the Diagnosis of Oral Cancers
Gamze COŞAN ATA - Selmi YILMAZ
- 225** Tarihi Perspektifle Solid Organ ve Kompozit Doku Nakillerindeki Gelişmeler
The Achievements In Solid Organ And Composite Tissue Transplantation: A Historical Perspective
Nur ALTINÖRS - Faruk ALTINEL

OLGU SUNUMU Case Report

- 232** Persistan Müllerian Kanal Sendromu: Kriptorşidizmin Nadir Bir Nedeni
Persistent Müllerian Duct Syndrome: A Rare Etiology of Cryptorchidism
Orkun BATMAZ, Ahmet Ender CAYLAN - Murat UÇAR - İsmail Türker KÖKSAL

Yazışma Adresi
Correspondence Address

Nihan TÜRKOĞLU
Atatürk Üniversitesi,
Hemşirelik Fakültesi,
Erzurum, Türkiye
nihan-25-kilic@hotmail.com

Geliş Tarihi : Şub 03, 2021
Received
Kabul Tarihi : Nis 20, 2021
Accepted
E Yayın Tarihi : May 01, 2022
Online published

Bu makalede yapılacak atıf
Cite this article as

**Türkoğlu N, Kavuran E,
Karaca S.**
Hemşirelik Öğrencilerinin
İnternete Yönelik Epistemolojik
İnançlarının Belirlenmesi
Akd Tıp D 2022; 8(2):113-120

Nihan TÜRKOĞLU
Atatürk Üniversitesi,
Hemşirelik Fakültesi,
Erzurum, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-5843-9097

Esin KAVURAN
Atatürk Üniversitesi,
Hemşirelik Fakültesi,
Erzurum, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-4890-520X

Serkan KARACA
Atatürk Üniversitesi,
Hemşirelik Fakültesi,
Erzurum, Türkiye
ORCID ID: 0000-0003-4433-2085

Hemşirelik Öğrencilerinin İnternete Yönelik Epistemolojik İnançlarının Belirlenmesi

Determination of The Epistemological Beliefs of Nursing Students Towards The Internet

ÖZ

Amaç:

Bu araştırma, hemşirelik öğrencilerinin internete yönelik epistemolojik inançlarını belirlemek amacıyla yapılmıştır.

Gereç ve Yöntem:

Araştırmanın evrenini Atatürk Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi'nde 2018-2019 eğitim-öğretim yılında öğrenim gören 1187 öğrenci oluşturmuştur. Örneklemeye yöntemine gidilmeden araştırmaya katılmayı kabul eden 608 öğrenci çalışma kapsamına alınmıştır. Verilerin toplanmasında 12 soruluk kişisel bilgi formu ve Türkçe geçerlilik güvenilirliği Kılıç Çakmak, Karaoğlan Yılmaz ve Yılmaz (2015) tarafından yapılan İnternete Yönelik Epistemolojik İnanç Ölçeği kullanılmıştır. Araştırma için etik kurul onayı ve ilgili kurumdan resmi izin alınmıştır. Toplanan veriler bilgisayar ortamında istatistik paket programlarının yardımı ile değerlendirilmiştir.

Bulgular:

Araştırma sonucunda öğrencilerin internete yönelik epistemolojik inançlarında yaş grubu, sınıf, ikamet ettiği yerde internet bağlantısı olma durumu, günlük internet kullanma süresi, interneti kullanma amacı ve internete bağlanma aracı değişkenleri açısından bir farklılık görülmezken; cinsiyet, öğrencinin hemşirelik bölümünü seçme nedenleri, internet kullanma süresi ve doğru bilgiye ulaşmak açısından interneti kullanmayı güvenli bulma açısından anlamlı farklılıklar olduğu görülmüştür. Ölçek puan ortalamasına bakıldığında; kesinlik ve bilginin kaynağı alt boyutundan 45,41±14,15, bilginin gerekçelendirilmesi alt boyutundan 16,72±8,42, bilginin yapısı alt boyutundan 24,30±7,49 ve toplamda 86,37±16,74 olduğu saptanmıştır.

Sonuç:

Hemşirelik öğrencilerinin internete yönelik epistemolojik inançlarının orta/net olmayan düzeyde olduğu belirlenmiştir.

Anahtar Sözcükler:

Epistemiyolojik İnanç, Hemşirelik, İnternet

ABSTRACT

Objective:

This study was conducted to determine the epistemological beliefs of the nursing students about the Internet.

Methods:

The study population consisted of 1187 students studying at the Atatürk University Faculty of Nursing in the 2018-2019 academic year. Without sampling selection, 608 students, who agreed to participate in the study, were included in the study. A 12-item Personal Information Form and the Internet-oriented Epistemological Belief Scale, the Turkish validity and reliability of which was adapted by Kılıç Çakmak, Karaoğlu and Yılmaz and Yılmaz (2015), was used for data collection. Ethical committee approval and permission from the related institution was obtained for conducting the research. The data collected were evaluated with the help of statistical package programs in a computer environment.

Results:

There was no difference between epistemological beliefs of the students and age, education level, having an Internet connection in their places of residence, daily Internet use time, the purpose of using the Internet and means of connection to the Internet; however, a significant difference was found in terms of students' gender and reasons for choosing the department of nursing. The Certainty and source of knowledge sub-scale score average was 45.41 ± 14.15 , justification for knowing sub-scale score average was 16.72 ± 8.42 , structure of knowledge sub-scale score average was 24.30 ± 7.49 , and the total scale score average was 86.37 ± 16.74 .

Conclusion:

It was found that the epistemological beliefs of nursing students towards the Internet were at a moderate/unclear level.

Key Words:

Epistemological Beliefs, Using Internet, Nursing

GİRİŞ

Modern sağlık hizmetlerine ait bilgi kaynaklarında sürekli bir artış ve değişim yaşanmaktadır. Bu gelişmeler sonucu oluşan bilgi kaynaklarına erişim ve en doğru bilgiyi kullanma zorunluluğu ortaya çıkmaktadır. Sağlık hizmetinde geleneksel uygulamaların kullanılması güncel bilgilerin uygulamaya aktarılmasını zorlaştırmaktadır. Bu sebeple sağlık hizmeti sunumunda sağlık disiplinlerinin kanıta dayalı uygulamaları takip etmeleri gerekmektedir (1). Hemşirelik eğitim ve uygulamalarında güvenilir ve doğru bilginin belirlenmesi, bulunması, elde edilmesi, değerlendirilmesi ve kullanımı oldukça önemlidir (2). Hemşireler özellikle sürekli artan bilgi kaynaklarından doğru bilgiye ulaşabilmeli ve karar almayı başarmelidirler. Dolayısıyla hemşirelerin kullandıkları bilgi kaynaklarının güvenilirliği verilen hizmetin etkinliğini de etkilemektedir. Hemşireler bu becerileri, en iyi lisans öğrenimleri sürecinde edinebileceği ve eğitimleri süresince geliştirilebileceği özellikle vurgulanmaktadır (3). Hemşirelik lisans programlarından mezun olan meslek üyelerinin sağlık bakım hizmetlerine hem teorik hem de uygulama becerisi yönüyle önemli bir iş gücü unsuru olarak katılmaktadırlar. Bu

temel unsur ise öğrencilerin sağlıklı ve yeterli bilgi arama davranışı sergilemelerine bağlıdır (1).

Yunanca bilgi anlamına gelen epistemi ile bilim ve kuramı ifade eden logos kelimelerinden oluşan epistemoloji, bilginin ne olduğu, nasıl ulaşılabileceği, kaynağı, yapısı, imkânı, sınırı, yöntemleri ve değerlerini inceleyen felsefi bir akımdır (4). İnanç ise, kişinin şüphe duymaksızın doğru olduğunu varsaydığı olay, olgu, kişi ya da nesneye karşı oluşturduğu içsel kabulüdür (5). Son yıllarda eğitim ve psikoloji alanındaki çalışma konuları arasında önem kazanmaya başlayan epistemolojik inanç, bilginin ne olduğu, nasıl üretildiği, sınırlarının neler olduğu ve gerçeklik derecesi ile bireylerin düşünce ve inançlarını tanımlamaktadır (6).

Bireylerin epistemolojik inanç düzeyleri onların öğrenmelerinde önemli ölçüde etkilidir. Hofer (2001), sabit yeteneğin ve hızlı öğrenmenin epistemolojik inançlarla ilişkili olduğunu ifade etmiştir (7). Deryakulu (2004) yapmış olduğu çalışmada epistemolojik inanç ile öğrencilerin öğrenme ve ders çalışma stratejilerini (5), Gürol ve arkadaşları (2010) çalışmalarında öz yeterlilik düzeyini (8), Aksan ve Sözer (2007) çalışmasında problem çözme becerilerini (9), Özşaker ve arkadaşlarının (10) (2011) yapmış olduğu çalışmada benlik saygısını ve Başbay'ın (2013) yaptığı çalışmada da eleştirel düşünme becerilerini incelediği görülmüştür (11). Epistemolojik inanç ve öğrenme ile ilgili yapılan çalışmalar incelendiğinde epistemolojik inançları yüksek olan öğrencilerin, düşük olanlara göre daha avantajlı olduğu, akademik başarılarının daha yüksek olduğu ve yeni karşılaştıkları bilgileri ne düzeyde kavradıklarını denetlemede daha başarılı oldukları görülmüştür (12). Ayrıca epistemolojik inanç ile ders başarısı arasında anlamlı bir ilişki olduğu (13,14), epistemolojik inançları yüksek olan öğrencilerin not ortalamasının da yüksek olduğu görülmüştür (15).

Sağlık eğitiminde epistemoloji inancı değerlendirmek ve nasıl geliştiğini anlamak, öğretim sürecinde önemli veri sağlayabilir ve eğitim programlarının düzenlenmesi ve uygun öğretim yöntemlerinin belirlenmesi amacıyla kullanılabilir (16). Hemşirelik öğrencilerinin eğitimlerini bitirmeden önce internetten bilgi elde etmek, bu bilginin güvenilirliğini doğrulayabilmek, nitelikli bilgiye ulaşmak için teknolojik veriyi nasıl doğru şekilde kullanacaklarını öğrenmeleri gerekmektedir (1). Dolayısıyla öğrencilerin teknolojik bilgi okuryazarı olmaları, internete yönelik epistemolojik inançlarında ki gelişmeleri gözlemlemek açısından elde edilecek verilerin sonuçlarına dayalı analizler yapılması gerekmektedir. Buradan yola çıkarak araştırma, hemşirelik öğrencilerinin dersleri hakkında internetten edindikleri bilgilerin doğruluğuna olan inançlarını belirlemek amacıyla tanımlayıcı tasarımda yapılmıştır.

Araştırma Sorusu 1:

Katılımcıların internete yönelik epistemolojik inançları ne düzeydedir?

Araştırma Sorusu 2:

Katılımcıların cinsiyetine göre internete yönelik epistemolojik inanç düzeyleri anlamlı farklılık gösterir mi?

Araştırma Sorusu 3: Katılımcıların internet kullanma süresi ile internete yönelik epistemolojik inançları arasında nasıl bir ilişki vardır?

GEREÇ ve YÖNTEM

Hemşirelik öğrencilerinin epistemolojik inançlarını belirlemek amacıyla tanımlayıcı türde yapılan çalışma Atatürk Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi'nde Eylül-Ekim 2019 tarihleri arasında yapılmıştır.

Evren ve Örneklem:

Araştırmanın evrenini, Atatürk Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi'nin bütün sınıf düzeylerinde öğrenim gören toplam 1187 hemşirelik öğrencisi oluşturmuştur. Araştırmada, herhangi bir örneklem seçim yöntemine gidilmeden, araştırmaya katılmayı kabul eden 608 öğrenci çalışma kapsamına alınmıştır.

Veri Toplama Araçları:

Verilerin toplanmasında araştırmacılar tarafından hazırlanan ve öğrencilerin sosyo demografik özellikleri ile internet kullanımına ilişkin bilgilerini içeren 12 soruluk "Kişisel Bilgi Formu" ve Türkçe geçerlilik güvenilirliği Kılıç Çakmak, Karaoğlu Yılmaz ve Yılmaz (2015) tarafından yapılan "İnternete Yönelik Epistemolojik İnanç Ölçeği" kullanılmıştır (17). "İnternete Yönelik Epistemolojik İnanç Ölçeği; Kesinlik ve Bilginin Kaynağı (Certainty and Source of Knowledge) sekiz madde, Bilginin Gerekçelenirilmesi (Justification for Knowing) dört madde ve Bilginin Yapısı (Structure of Knowledge) dört madde olmak üzere toplam üç faktör ve 16 maddeden oluşmaktadır". "Ölçekteki Bilginin Gerekçelenirilmesi faktörü altındaki 9, 10, 11, 12. maddeler ters madde olup diğer maddeler olumlu ifadelerden oluşmaktadır". "Ölçek onlu likert şeklinde olup; katılma düzeyleri "(1) Kesinlikle Katılmıyorum" ve "(10) Kesinlikle Katılıyorum" arasında değerlendirilmektedir. Ölçek toplam ve alt boyutlarından alınan toplam puanın yüksek olması öğrencilerin internete yönelik epistemolojik inançlarının gelişmemiş/olgunlaşmamış (naive) olduğunu, düşük puan alınması ise internete yönelik epistemolojik inançlarının gelişmiş/olgunlaşmış (sophisticated) olduğunu göstermektedir. "Öğrencilerin internete yönelik epistemolojik inanç ölçeğinden 64 ve altı puan alması gelişmiş/olgunlaşmış; 65 ve 112 arasında alması orta/net olmayan; 113 ve üstü alması ise internete yönelik epistemolojik inançlarının gelişmemiş/olgunlaşmamış epistemolojik inanca sahip olduğu şeklinde değerlendirilmektedir". Özgün ölçekteki faktörler için bulunan Cronbach alfa iç tutarlılık katsayıları sırasıyla; Kesinlik ve Bilginin Kaynağı için .82, Bilginin Gerekçelenirilmesi için .81 ve Bilginin Yapısı için .75 biçimindedir. Bu araştırmada ise Cronbach alfa iç tutarlılık katsayıları sırasıyla; Kesinlik ve Bilginin Kaynağı için .91, Bilginin Gerekçelenirilmesi için .91, Bilginin Yapısı için .86 ve toplamda .75 biçimindedir."

Etik Kurul Onayı:

Bu araştırma, ilgili tüm ulusal düzenlemelere, kurumsal

politikalara ve Helsinki Bildirgesinin ilkelerine uygundur ve Atatürk Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (onay tarihi: 09.09.2019-5/8).

Katılımcı Onamı:

Tüm katılımcıların hakları korunmuş ve Helsinki Deklarasyonuna göre prosedürlerden önce yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır. Ayrıca araştırmada kullanılan ölçek için İnternete Yönelik Epistemolojik İnanç Ölçeğinin Türkçe uyarlamasını yapmış olan Gizem Karaoğlu Yılmaz 'dan da e-mail yoluyla izin alınmıştır.

Verilerin Toplanması ve Analizi:

Verilerin toplanmasında online anket yöntemi kullanılmıştır. Oluşturulan anket linki ve çalışma ile ilgili bilgiler hemşirelik fakültesi öğrenci bilgi sistemi üzerinden öğrencilerin cep telefonlarına sms olarak gönderilmiştir. İstatistik analizlerinde SPSS 20.0 istatistik paket programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler sayı (n), yüzde (%), aritmetik ortalama, standart sapma ve ortanca olarak belirtilmiştir. Sürekli değişkenlerin normallik varsayımlarını test etmek için tek örneklem Kolmogorov Smirnov testi, normal dağılım gösteren sürekli değişkenlerde hipotez testleri için bağımsız örneklemelerde t testi ve tek yönlü varyans analizi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerde hipotez testleri için Mann Whitney U ve Kruskal Wallis testleri kullanılmıştır.

BULGULAR

Hemşirelik öğrencilerinin epistemolojik inançlarını belirlemek amacı ile yapmış olduğumuz çalışmada öğrencilerin %50,8'i 20-21 yaşlarında olduğu, %72,9'u kadın ve %39,8'i hemşirelik 2. Sınıf öğrencisidir. Çalışmaya katılan öğrencilerin %42,'i hemşirelik bölümünü sevdiği için, %27,8'i mecburi nedenlerden ve % 1,6'sı ise arkadaş tavsiyesi ile seçtiğini belirtmiştir (Tablo I).

Tablo I. Öğrencilerin Sosyo-demografik Özelliklerine Göre Dağılımı (n=608)

| Sosyo-demografik Özellikler | S | % |
|---|-----|------|
| Yaş Grupları | | |
| 17-19 yaş | 146 | 24,0 |
| 20-21 yaş | 309 | 50,8 |
| 22 ve üzeri | 153 | 25,2 |
| Cinsiyet | | |
| Kadın | 443 | 72,9 |
| Erkek | 165 | 27,1 |
| Sınıf | | |
| 1. sınıf | 60 | 9,9 |
| 2. sınıf | 242 | 39,8 |
| 3. sınıf | 159 | 26,2 |
| 4. sınıf | 147 | 24,2 |
| Hemşirelik bölümünü seçme nedeni | | |
| Sevdiğim için | 258 | 42,4 |
| Mecburi nedenlerden | 169 | 27,8 |
| Arkadaş tavsiyesi | 10 | 1,6 |
| Diğer | 171 | 28,1 |

Çalışmaya katılan öğrencilerin % 70,7'si ikamet ettikleri yerde internet bağlantısı olduğunu, internete en çok (%96,2) mobil telefonları ile bağlandıklarını, %36,3'ü internet kullanma sürelerinin en az 5, en çok 8 yıl olduğunu ve günlük internet kullanma sürelerinin en fazla (%54,3) 1 ile 4 saat arasında olduğunu belirtmişlerdir. İnterneti güvenli bulma durumlarına bakıldığında %70,7'si güvenli olduğunu, %5,0'i

de interneti zaman geçirmek amacı ile kullandıklarını belirtmişlerdir (Tablo II).

Tablo II. Öğrencilerin İnternet Kullanımına İlişkin Özelliklerin Dağılımı

| Özellikler | S | % |
|--|-----|------|
| İkamet Edilen Yerin İnternet Bağlantısı Olma Durumu | | |
| Evet | 430 | 70,7 |
| Hayır | 178 | 29,3 |
| İnternet Kullanma Süresi | | |
| 1-4 yıl | 174 | 28,6 |
| 5-8 yıl | 221 | 36,3 |
| 8-10 yıl | 130 | 21,4 |
| 11 yıl ve üstü | 83 | 13,7 |
| Günlük İnternet Kullanma Süresi | | |
| 1 saatten az | 39 | 6,4 |
| 1-4 saat arası | 330 | 54,3 |
| 5-8 saat arası | 198 | 32,6 |
| 9 saat ve üstü | 41 | 6,7 |
| İnternete güven durumu | | |
| Güvenirim | 430 | 70,7 |
| Güvenmem | 178 | 29,3 |
| İnternet Kullanım Amacı | | |
| Eğitim | 116 | 19,1 |
| Eğlence | 138 | 22,7 |
| Zaman geçirme | 322 | 53,0 |
| İnsanlarla tanışma | 4 | 0,7 |
| Diğer | 28 | 4,6 |
| İnternete ulaşım aracı | | |
| Mobil telefon | 585 | 96,2 |
| Tablet | 14 | 2,3 |
| Bilgisayar | 4 | 0,7 |
| TV | 5 | 0,8 |

Öğrencilerin İnternete Yönelik Epistemiyolojik İnanç Ölçeği alt boyut puan ortalamalarına baktığımız da Kesinlik ve Bilginin Kaynağı alt boyutundan 45,41±14,15, Bilginin Gerekçelendirilmesi alt boyutundan 16,72±8,42, Bilginin Yapısı alt boyutundan 24,30±7,49 ve ölçek toplam puanında da 86,37±16,74 aldıkları görülmektedir (Tablo III).

Tablo III. Öğrencilerin İnternete Yönelik Epistemiyolojik İnanç Ölçeği Alt Boyut Puan Ortalamaları

| İnternete Yönelik Epistemiyolojik İnanç Ölçeği | Madde Sayısı | X±SS | Min-Max | Cronbach Alfa |
|--|--------------|--------------------|---------------|---------------|
| Kesinlik ve Bilginin Kaynağı | 8 | 45,41±14,15 | 8-80 | 0,91 |
| Bilginin Gerekçelendirilmesi | 4 | 16,72±8,42 | 4-40 | 0,91 |
| Bilginin Yapısı | 4 | 24,30±7,49 | 4-40 | 0,86 |
| Toplam | 16 | 86,37±16,74 | 25-127 | 0,75 |

Öğrencilerin tanıtıcı özelliklerine göre internete yönelik epistemiyolojik inanç ölçeği puan ortalamalarını karşılaştırdığımızda yaş gruplarına ve okudukları sınıfa göre alt boyutlarda ve ölçek toplam puan arasında herhangi bir anlamlılık yoktur. Cinsiyet değişkenine baktığımızda kadınların ölçek toplam puanının 85,34±16,44, erkeklerin toplam puanının 89,21±0,13 olduğu ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir. Öğrencilerin hemşirelik bölümünü seçme nedenlerine göre ölçek puanlarına baktığımız da Bilginin Gerekçelendirilmesi alt boyutunda mesleği sevdiği için seçenlerin puan ortalaması (15,78±8,75), mesleği mecburi nedenlerden seçenlerden (18,28±8,17), arkadaş tavsiyesi ile seçenlerden (17,40±6,07), ve diğer sebeplerle seçenlerden (16,54±8,10) daha düşük olduğu ve aradaki farkın ise istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur (Tablo IV).

Tablo IV. Öğrencilerin Tanıtıcı Özelliklerine Göre İnternete Yönelik Epistemiyolojik İnanç Ölçeği Puan Ortalamalarının Karşılaştırılması

| Sosyo-demografik Özellikler | n | Kesinlik ve Bilginin Kaynağı | Bilginin Gerekçelendirilmesi | Bilginin Yapısı | Toplam |
|---|-----|------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|
| Yaş Grupları | | | | | |
| 17-19 yaş | 146 | 45,46±13,23 | 17,04±8,43 | 24,51±7,32 | 86,97±15,26 |
| 20-21 yaş | 309 | 45,05±13,87 | 16,68±8,15 | 23,78±7,05 | 85,47±16,66 |
| 22 ve üzeri | 153 | 46,07±15,56 F=0,260 p=0,771 | 16,48±8,97 F=0,170 p=0,843 | 25,12±8,45 F=1,684 p=0,186 | 87,56±18,25 F=0,904 p=0,406 |
| Cinsiyet | | | | | |
| Kadın | 443 | 44,81±13,84 | 16,58±8,22 | 23,98±7,29 | 85,34±16,44 |
| Erkek | 165 | 47,04±14,88 t=1,723 p=0,085 | 17,11±8,95 t=0,683 p=0,495 | 25,13±7,98 t=1,655 p=0,098 | 89,21±0,013 t=2,494 p=0,013 |
| Sınıf | | | | | |
| 1. sınıf | 60 | 44,88±12,72 | 18,80±9,20 | 23,56±6,77 | 87,25±15,36 |
| 2. sınıf | 242 | 45,25±13,47 | 16,52±8,12 | 24,37±7,36 | 85,95±15,56 |
| 3. sınıf | 159 | 44,97±14,63 | 16,31±8,30 | 24,22±7,26 | 85,66±17,04 |
| 4. sınıf | 147 | 46,36±15,29 F=0,307 p=0,820 | 16,62±8,67 F=1,389 p=0,245 | 24,52±8,26 F=0,249 p=0,862 | 87,41±18,79 F=0,383 p=0,765 |
| Hemşirelik bölümünü seçme nedeni | | | | | |
| Sevdiğim için | 258 | 46,12±14,96 | 15,78±8,75 | 25,00±7,86 | 86,89±17,75 |
| Mecburi nedenlerden | 169 | 43,95±13,30 | 18,28±8,17 | 23,29±7,28 | 85,54±16,33 |
| Arkadaş tavsiyesi | 10 | 49,50±8,48 | 17,40±6,07 | 24,11±5,73 | 91,33±9,72 |
| Diğer | 171 | 45,54±13,95 KW=2,779 p=0,427 | 16,54±8,10 KW=11,420 p=0,010 | 24,23±7,16 KW=5,333 p=0,149 | 86,14±15,93 KW=1,872 p=0,599 |

Öğrencilerin ikamet edilen yerin internet bağlantısı olma durumu, günlük internet kullanma süresi, internet kullanım amacı ve internete bağlanmak için kullandıkları cihazlar öğrencilerin epistemiyolojik inançları ve alt boyutları arasında anlamlı bir farklılık yaratmadığı belirlenmiştir. Ancak interneti kullanma sürelerine bakıldığında tüm alt boyutlarda ve toplam puanları arasında istatistiksel olarak anlamlılık vardır. Öğrencilerin interneti güvenli bulma durumları incelendiğinde ise Kesinlik ve Bilginin Kaynağı alt boyutu ile ölçek toplam puanında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptanmıştır (Tablo V).

Tablo V. Öğrencilerin İnternet Kullanımına İlişkin Özelliklerine Göre İnternete Yönelik Epistemiyolojik İnanç Ölçeği Puan Ortalamalarının Karşılaştırılması

| Özellikler | N | Kesinlik ve Bilginin Kaynağı | Bilginin Gerekçelendirilmesi | Bilginin Yapısı | Toplam |
|--|-----|------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|
| İkamet Edilen Yerin İnternet Bağlantısı Olma Durumu | | | | | |
| Evet | 430 | 45,70±14,34 | 16,44±8,69 | 24,30±7,51 | 86,40±17,03 |
| Hayır | 178 | 44,70±13,69 t=0,790 p=0,430 | 17,37±7,72 t=1,234 p=0,218 | 24,26±7,48 t=0,058 p=0,954 | 86,28±16,13 t=0,077 p=0,938 |
| İnternet Kullanma Süresi | | | | | |
| 1-4 yıl | 174 | 43,15±13,54 | 18,37±8,71 | 23,22±7,76 | 84,55±15,94 |
| 5-8 yıl | 221 | 44,58±13,52 | 16,86±8,17 | 23,85±7,25 | 85,09±16,47 |
| 8-10 yıl | 130 | 46,07±12,86 | 15,53±7,52 | 24,94±6,78 | 86,53±16,43 |
| 11 yıl ve üstü | 83 | 51,32±17,22 F=6,760 p=0,000 | 14,71±9,25 F=4,668 p=0,003 | 26,62±8,15 F=4,474 p=0,000 | 93,49±18,15 F=5,992 p=0,004 |
| Günlük İnternet Kullanma Süresi | | | | | |
| 1 saatten az | 39 | 43,86±15,44 | 15,78±10,46 | 25,42±9,80 | 85,07±19,05 |
| 1-4 saat arası | 330 | 45,42±13,79 | 16,57±8,03 | 24,56±7,20 | 86,57±16,78 |
| 5-8 saat arası | 198 | 45,40±14,01 | 17,34±8,41 | 23,59±7,54 | 86,10±15,86 |
| 9 saat ve üstü | 41 | 46,87±16,77 F=0,288 p=0,834 | 15,80±9,54 F=0,701 p=0,552 | 24,40±7,14 F=0,997 p=0,394 | 87,17±18,93 F=0,137 p=0,938 |
| İnternete güven durumu | | | | | |
| Güvenirim | 430 | 46,99±14,56 | 16,60±8,55 | 24,55±7,79 | 88,20±16,85 |
| Güvenmem | 178 | 41,63±12,37 t=4,286 p=0,000 | 17,00±8,13 t=0,519 p=0,604 | 23,66±6,70 t=1,325 p=0,186 | 81,98±15,73 t=4,178 p=0,000 |
| İnternet Kullanım Amacı | | | | | |
| Eğitim | 116 | 45,06±14,89 | 16,23±9,56 | 25,34±8,71 | 86,65±17,55 |
| Eğlence | 138 | 45,91±14,73 | 16,32±7,89 | 24,43±7,57 | 86,31±17,71 |
| Zaman geçirme | 322 | 45,55±13,63 | 17,20±8,06 | 23,94±6,90 | 86,74±15,81 |
| İnsanlarla tanışma | 4 | 44,00±14,53 | 23,50±12,79 | 20,50±7,14 | 88,00±12,35 |
| Diğer | 28 | 43,03±14,61 KW=1,079 p=0,898 | 14,28±8,91 KW=8,107 p=0,088 | 23,82±8,25 KW=4,263 p=0,372 | 81,14±19,45 KW=2,089 p=0,719 |
| İnternete ulaşım aracı | | | | | |
| Mobil telefon | 585 | 45,29±14,16 | 16,75±8,34 | 24,24±7,48 | 86,22±16,78 |
| Tablet | 14 | 52,00±16,08 | 13,85±9,55 | 26,07±9,29 | 91,92±18,28 |
| Bilgisayar | 4 | 40,00±2,00 | 14,00±16,06 | 27,00±7,39 | 81,00±6,68 |
| TV | 5 | 45,60±8,53 KW=4,490 p=0,213 | 23,00±5,24 KW=7,044 p=0,070 | 23,00±4,06 KW=2,457 p=0,483 | 91,60±13,48 KW=1,079 p=0,898 |

TARTIŞMA

Bakım kalitesinin artırılması, maliyetinin düşürülmesi ve hasta merkezli bakımın geliştirilmesi, hemşirelerin mesleki bilgi ve becerilerini arttırmak amacıyla bilgi ve iletişim teknolojilerinden faydalanmaları ile mümkündür (18). Hemşirelik öğrencilerinin epistemoloji inançlarını belirlemek amacıyla yaptığımız bu çalışmada katılımcıların tanıtıcı özellikleri incelendiğinde; çoğunluğunun kadın (%72,9) olduğu ve %42,4'ünün hemşirelik bölümünü sevdiği için seçtiği ve %50,8'inin 20-21 yaş arasında olduğu belirlenmiştir (Tablo I). Yapılan çalışmalarda da internet kullanıcılarının büyük çoğunluğunun özellikle 18-24 yaş aralığındaki genç yetişkinlerden oluştuğu görülmektedir (19). Türkiye İstatistik Kurumu 2018 yılı verileri de benzer şekilde, ülkemizde internet kullananların %90,7'sinin 16-24 yaş grubunda olduğunu belirtmiştir (20). Bu açıdan değerlendirildiğinde çalışmamızda yer alan öğrenci grubunun yaşamında internet önemli bir rol oynamaktadır. Araştırmada öğrencilerin internet kullanımına ilişkin özelliklerinin dağılımı incelendiğinde; %70,7'sinin ikamet edilen yerin internet bağlantısı bulunmakta, %36,3'ü 5-8 yıldır internet kullanmakta, %54,3'ü günde 1-4 saat arasında internet kullanmakta, %70,7'si doğru bilgiye ulaşmak için interneti güvenli bulmaktadır. Öğrencilerin %53'ü interneti zaman geçirme amacıyla kullanırken, %96,2'si mobil telefon kullanarak internet ulaşımını sağlamaktadır (Tablo II). Bu durum, üniversite öğrencilerinin büyük çoğunluğunun teknoloji kullanımına yatkın Y ve Z kuşağı olduğu internet ve sosyal medyanın önemli bir iletişim aracı olarak kabul edildiği göz önüne alındığında şaşırtıcı değildir. Epistemolojik inanç ölçeğinde bireyin düşük puan alması öğrenme kabiliyetinin artabileceğine, bilgiyi oluşturarak bilgi üretebileceğine, öğrenmenin çabalar sonucu oluşacağına ve gerçeklerin zaman içinde değişebileceğine olan inancını ifade eder. Yüksek puan alması ise öğrenme kabiliyetinin genetik olduğuna, zeki bireylerin çaba göstermeden daha çabuk öğrendiklerine, diğerlerinin ise sınırlı öğrenme yeteneklerinden dolayı zor problemleri ne kadar uğraşsalar da çözemeyeceklerine, böyle kişiler için çabanın öğrenme ile sonuçlanmayacağına, gerçeklerin kesin ve değişmezliğine olan inancı ifade eder (21). Araştırmada, öğrencilerin İnternete Yönelik Epistemiyolojik İnanç Ölçeği puan ortalamalarının dağılımı incelendiğinde; katılımcıların İnternete Yönelik Epistemiyolojik İnanç Ölçeğinden aldığı ortalama puan ortalaması $86,37 \pm 16,74$ olarak bulunmuştur. Ayrıca, öğrencilerin Kesinlik ve Bilginin Kaynağı alt boyutundan $45,41 \pm 14,15$, Bilginin Gerekelendirilmesi alt boyutundan $16,72 \pm 8,42$, bilginin yapısı alt boyutundan $24,30 \pm 7,49$ puanı almışlardır (Tablo III). Ölçeğin puan aralıkları dikkate alındığında hemşirelik öğrencilerinin internete yönelik epistemolojik inançlarının orta düzeyde yani net olmadığı söylenebilir. Ölçeğin her bir alt boyutundan alınan yüksek puan, bireyin o alt boyuta ilişkin gelişmemiş/olgunlaşmamış epistemolojik inançlara sahip olduğunu; düşük puan ise gelişmiş/olgunlaşmış epistemolojik inançlara sahip olduğunu göstermektedir (5). Bu bilgiye dayanarak; öğrenci hemşirelerin kesinlik ve bilginin kaynağı ve bilginin yapısı inançlarının orta düzeyde olduğu, bilginin gerekelendirilmesi inançlarının ise orta düzeyin

üzerinde olduğu görülmektedir. Yani, öğrenci hemşirelerin en gelişmiş inançlarının bilginin gerekelendirilmesi olduğu anlaşılmaktadır. Çalışma bulgularımıza benzer şekilde Karaoğlu Yılmaz ve Kılıç Çakmak (2016) tarafından öğretmen adaylarının internete yönelik epistemolojik inançlarını belirlemeye yönelik araştırmada da öğretmen adaylarının internete yönelik epistemolojik inançlarının orta yani net olmayan düzeyde olduğu belirlenmiştir (22). Araştırmada öğrencilerin epistemolojik inançlarının yaş gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda yaş grupları ile epistemolojik inançları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu ve yaş arttıkça katılımcıların daha gelişmiş epistemolojik inanca sahip oldukları bildirilmiştir. Ancak diğer çalışmalardaki sonuçlar ile çalışmamız benzerlik göstermektedir. Bunun nedeninin ise, çalışma grubunun farklılık göstermesi olabilir (23). Araştırmada öğrencilerin tanıtıcı özelliklerine göre internete yönelik epistemiyolojik inanç ölçeği puan ortalamaları karşılaştırıldığında; kadınların İnternete Yönelik Epistemiyolojik İnanç Ölçeği toplam puan ortalaması erkeklere göre daha düşük olduğu belirlenmiş ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptanmıştır. Ölçekten düşük puan alınması internete yönelik epistemolojik inançlarının gelişmiş olduğunu göstermektedir. Biçer ve ark. benzer şekilde öğretmen adaylarıyla bir çalışma yapmış ve sonuç olarak kadın öğretmen adaylarının epistemiyolojik inançlarının daha olumlu yönde olduğu belirlemiştir (24). Yapılan bir çalışmada da kadın öğrenciler, erkek öğrencilere göre öğrenmenin yetenekten çok gösterilen çabaya bağlı olduğuna inanmaktadırlar ve bulgu elde edilen araştırma bulgularıyla benzerlik göstermektedir (25). Kadın öğrencilerin erkek öğrencilere göre daha gelişmiş epistemolojik inançlara sahip olduğunu söylemektedir. Deryakulu (2005) yaptığı çalışmada, üniversite öğrencilerinin bilgi ve öğrenmeye ilişkin inançlarda anlamlı fark bulmasa da kız öğrencilerin bu alandaki puan ortalamalarının daha yüksek olduğunu saptamıştır (5). Araştırmalarda cinsiyet değişkenine göre farklı sonuçlara ulaşılmasının öğrencilerin okul dışındaki yaşantılarından, öğrencilik sırasındaki yaşantılardan ve okullarda eğitim veren kişilerin öğretme alışkanlıklarından kaynaklandığı düşünülmektedir. Aynı öğrenme ortamında bulunan kız ve erkek öğrencilerin epistemolojik inançlarının farklılık göstermesinin farklı nedenleri olmalıdır. Bu nedenler arasında eğitimcilerin epistemolojik inançlarının farklılık göstermesi, öğrenme sürecinde öğrencilerin sürece katılım düzeyi, öğrencilerin kişisel özellikleri, sosyo-kültürel yapının cinsiyetlere yüklediği roller gibi değişkenleri sayılabilir.

Araştırmada hemşirelik bölümü seçme nedenine göre ölçek puan ortalamaları karşılaştırıldığında; bölüme sevk gelen öğrencilerin İnternete Yönelik Epistemiyolojik İnanç Ölçeği bilginin gerekelendirilmesi alt boyut puan ortalamasının diğer gruplara göre daha düşük olduğu belirlenmiş ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptanmıştır ($p < 0,05$) (Tablo IV). Ülkemizde hemşirelik mesleğinin gelişmesi ve statüsünün artırılması için mesleğin tam anlamıyla uygulanıp yerine getirilmesi önem taşımaktadır. Bu nedenle bu meslekleri seçen kişilerin bilinçli olarak seçmeleri, mesleği iyi tanımaları, kabullenmeleri ve sevmeleri

gerekmektedir (26). Bu çalışmada öğrencilerin çoğunluğunun hemşirelik bölümünü severek seçmeleri, hem eğitim kalitesini hem de bireysel başarıyı artıracığından önemli görülmektedir. Bunun yanında başarıyı artırmanın yollarından biri de öğrencilere, kendi kendine öğrenme becerisi kazandırmak, mesleki ve sosyal hedeflerine ulaşabilmelerini sağlamak için internete yönelik becerilerinin kazandırılması, önemli olan bir gerekliliktir.

Araştırmada epistemolojik inançlar açısından sınıf düzeylerine göre farklılığın olmadığı belirlenmiştir. Yapılan bir araştırmada öğrencilerin sınıf düzeyleri arttıkça epistemolojik inançlarının da arttığı saptanmıştır (27). Diğer bir çalışmada ise fen bilgisi öğretmen adaylarıyla yapılmış; benzer şekilde epistemolojik inançların zamanla değişebildiğini göstermişlerdir (28). Öğrencilerin epistemolojik inançlarının sınıf düzeyine göre fark olmaması, var olan hedef kazanımlarının yeniden gözden geçirilmesini gerektirmektedir. Çünkü olması gereken, sınıf seviyeleri arttıkça alınan eğitimin ve üniversite eğitiminin kişilere kattığı niteliklerin bir sonucu olarak epistemolojik inançların da artması gerekmektedir. Araştırmada, öğrencilerin internet kullanımına ilişkin özelliklerine göre internete yönelik epistemolojik inanç ölçeği puan ortalamaları karşılaştırıldığında; 1-4 yıldır internet kullanan öğrencilerin Kesinlik ve Bilginin Kaynağı, Bilginin Yapısı ve toplam boyutta puan ortalaması diğer gruplara göre daha düşük, bilginin gerekçelendirilmesi alt boyutunda da daha yüksek olduğu belirlenmiş ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptanmıştır ($p<0.05$). Ayrıca doğru bilgiye ulaşmak için interneti kullanmayı güvenli bulmayan öğrencilerin Kesinlik ve Bilginin Kaynağı ve toplam boyutta aldıkları puan ortalaması güvenli bulan öğrencilere göre daha düşük olduğu bulunmuş ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptanmıştır ($p<0.001$) (Tablo V). Öğrencilerin %53'ü (322) interneti zaman geçirmek için kullandığını belirtmiştir, internet kullanım amacına göre ölçek toplam puanına bakıldığında eğlence amacı ile kullananların (%22,7) toplam puanlarının ($86,31\pm 17,71$) daha düşük olduğu ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir. Literatürde öğrencilerin interneti daha çok bilgiye erişme aracı olarak kullandığını ifade eden çalışmaların yanı sıra (29) çalışma bulgularımıza paralel olarak öğrencilerin interneti daha çok sosyal medya amacı ile kullandığını belirten çalışmalar da mevcuttur (30). Öğrencilerinin interneti büyük oranda sosyal bir eğlence kaynağı olarak görmeleri epistemolojik inançları üzerinde etkili olmadığını düşündürülebilir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Araştırma sonucunda öğrencilerin internete yönelik epistemolojik inançlarında yaş grubu, sınıf, ikamet ettiği yerde internet bağlantısı olma durumu, günlük internet kullanma süresi, interneti kullanma amacı ve internete bağlanma aracı değişkenleri açısından bir farklılık görülmezken; cinsiyet açısından bakıldığında kadınların erkeklere oranla epistemolojik inançlarının daha gelişmiş/olgunlaşmış olduğu görülmektedir. Sonuç olarak hemşirelik öğrencilerinin internete yönelik epistemolojik inançlarının orta/net olmayan düzeyde olduğu belirlenmiştir. Hemşirelik öğrencilerinin büyük bir çoğunluğu interneti çeşitli amaçlarla kullanmaktadır. Ancak, internet kullanımının öğrencilerin gelişimini destekleyici bir kullanım alanına yönlendirilmesi gerekmektedir. Bunun için de hemşirelik eğitimine özgün internette içerikler ve etkinlikler geliştirilebilir ya da öğrencilerin internette başarılı bir arama yapma becerilerini geliştirmelerini destekleyecek eğitimler düzenlenebilir.

Etik Kurul Onayı:

Bu araştırma, ilgili tüm ulusal düzenlemelere, kurumsal politikalara ve Helsinki Bildirgesinin ilkelerine uygundur ve Atatürk Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (onay tarihi: 09.09.2019-5/8).

Katılımcı Onamı:

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

Yazar Katkıları:

Fikir – N.T., E.K., S.K.; Tasarım - N.T., E.K., S.K.; Denetleme - N.T., E.K.; Kaynaklar - N.T., E.K., S.K.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi – S.K.; Analiz ve/veya Yorum – N.T., E.K., Literatür Taraması - N.T., E.K., S.K.; Yazıyı Yazan - N.T., E.K., S.K.; Eleştirel İnceleme - N.T., E.K., S.K.

Çıkar Çatışması:

Yazarların beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek:

Bu çalışma için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Sunulduğu Kongre: 24-26 Ekim 2019, Erzurum Palandöken Uluslararası Hemşirelik Eğitim Kongresi'nde sözel bildiri olarak sunulmuştur.

1. Yılmaz M. Hemşirelik bakım hizmetinin kalitesini geliştirme yolu olarak kanıta dayalı uygulama. Cumhuriyet Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi. 2005; 9(1): 41-48.
2. Faydalıgöl ÖD. Hemşirelik öğrencilerinde bilgi okuryazarlığı eğitimi. 25-27 Kasım 2015 tarihinde gerçekleşen 6th International Symposium on Information Management in an Changing World'de sunulmuştur. (Erişim tarihi: 15.09.2020), <https://ab.org.tr/ab16/bildiri/137.pdf>
3. Hallila, L. E., Al Zubaidi, R., Al Ghamdi, N., & Alexander, G. Nursing students' use of Internet and Computer for their Education in the College of Nursing. Int J Nurs Clin Pract, 2014; 1(108):1-5.
4. Çakmak EK, Yılmaz FGK, Yılmaz R. İnternete yönelik epistemolojik inanç ölçeğinin uyarlama çalışması. Eğitim Teknolojisi Kuram ve Uygulama. 2016; 5(1): 53-71.
5. Deryakulu D. Epistemolojik inançlar. Kuzgun Y, Deryakulu D, editörler. Eğitimde Bireysel Farklılıklar. 2.basım. Ankara: Nobel Yayın-Dağıtım. 2006; 261-91.
6. Tezci E, Erdener MA. ve Atici S. The effect of pre-service teachers' epistemological beliefs on teaching approaches. Universal Journal of Educational Research. 2016; 4(12A): 205-15.
7. Hofer B. Personal epistemology research: Implications for teaching and learning. Journal of Educational Psychology Review. 2001; 13(4): 353-83.
8. Gürol A, Altunbaş S, ve Karaaslan N. Öğretmen adaylarının öz yeterlik inançları ve epistemolojik inançları üzerine bir çalışma. e-Journal of New World Sciences Academy. 2010; 5: 1395-404.
9. Aksan N, Sözer MA. Üniversite öğrencilerinin epistemolojik inançları ile problem çözme becerileri arasındaki ilişkiler. Ahi Evran Üniversitesi Kırşehir Eğitim Fakültesi Dergisi. 2007; 8(1): 31-50.
10. Özşaker M, Canpolat M, ve Yıldız L. Beden eğitimi öğretmen adaylarının epistemolojik inançları ve benlik saygıları arasındaki ilişki. Niğde Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Bilimleri Dergisi. 2011;5(2): 155-64.
11. Başbay M. Epistemolojik inancın eleştirel düşünme ve üstbilgi ile ilişkisinin yapısal eşitlik modeli ile incelenmesi. Eğitim ve Bilim. 2013;38(169): 249-62.
12. Schommer M. Effects of beliefs about the nature of knowledge on comprehension. Journal of Educational Psychology. 1990; 82(3): 498- 504.
13. Topçu MS, Tüzün ÖY. Elementary students' metacognition and epistemological beliefs considering science achievement, gender and socioeconomic status. Elementary Education Online. 2009; 8(3): 676-93.
14. Sapanç A. Öğretmen adaylarının epistemolojik inançları ile bilişüstü düzeylerinin akademik başarıyla ilişkisi. Celal Bayar Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi. 2012; 10(1): 311-31.
15. Erol M, Ercan L. Türkiye'de öğrenim gören yabancı uyruklu üniversite öğrencilerinin kişisel epistemolojileri ve benlik algılarının incelenmesi. Eğitimde Kuram ve Uygulama. 2015; 11(2): 492-520.
16. Evans L, Trotter D.R, Jones BG, Ragain R.M, Cook RL, Prabhu F.R, Linton KS. Epistemology and uncertainty. Family medicine, 2012; 44(1):14-21.
17. Çakmak EK, Yılmaz FGK, Yılmaz R. İnternete yönelik epistemolojik inanç ölçeğinin uyarlama çalışması. Eğitim Teknolojisi Kuram ve Uygulama. 2015; 5(1): 53-71.
18. Stroehlein M, Bayer T. Social media and nursing today. SOJ Nur Health Care. 2016; 2(2): 1-3.
19. Karasu F, Bayır B, Çam HH. Üniversite Öğrencilerinin İnternet Bağımlılığı ile Sosyal Destek Arasındaki İlişkinin İncelenmesi. Sosyal Bilimler Dergisi. 2017; 7(14): 372-86.
20. Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK). Hane Halkı Bilişim Teknolojileri Kullanım Araştırması. 2018. http://www.tuik.gov.tr/PreTablo.do?alt_id=1028. Erişim Tarihi:23.05.2019
21. Karhan İ. İlköğretim okullarında görev yapan öğretmenlerin epistemolojik inançlarının demografik özelliklerine ve bilgi teknolojilerini kullanma durumlarına göre incelenmesi (Doktora tezi). İstanbul, Yıldız Teknik Üniversitesi, 2007.
22. Karaoğlan Yılmaz FG & Kılıç Çakmak E. Internet specific epistemological beliefs and online information searching strategies of pre service teachers gender and department differences. Participatory Educational Research. 2016; 3(2): 63- 80.
23. Bayrak, E., Çoban, B., Çınar, V., & Coşkun, Z. Beden eğitimi ve spor yüksekokulu öğretmen

- adayları ile eğitim fakültesi öğretmen adaylarının bilimsel epistemolojik inançlarının farklı değişkenler açısından incelenmesi (Fırat Üniversitesi örneği). *International Journal of Social Science*. 2013; 6(2): 1817-28.
24. Biçer B, Er H, Özel A. Öğretmen Adaylarının Epistemolojik İnançları ve Benimsedikleri Eğitim Felsefeleri Arasındaki İlişki. *Journal of Theory & Practice in Education (Jtpe)*. 2013; 9(3): 229-42.
25. Aypay A. Epistemolojik inançlar ölçeğinin Türkiye uyarlaması ve öğretmen adaylarının epistemolojik inançlarının incelenmesi. *Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi*. 2011; 12(1): 1-15.
26. Andsoy I.I, Güngör T, Bayburtluoğlu T. Karabük Üniversitesi Sağlık yüksekokulu öğrencilerinin hemşireliği tercih etme nedenleri ve mesleğin geleceği ile ilgili görüşleri. *Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2012; 1(3): 124-30.
27. Schommer M, Calvert C, Gariglietti G, Bajaj A. The development of epistemological beliefs among secondary students: A longitudinal study. *Journal of Educational Psychology*. 1997; 89: 37-40.
28. Tüzün ÖY, Topçu MS. Exploration of preservice science teachers' epistemological beliefs, world views, and self-efficacy considering gender and achievement. *Elementary Education Online*. 2013; 12(3): 659-7.
29. Tatlı Z, Aydın A, Şimşek P, Özdemir M, Gölbaşı S, Karacan S, Gürsoy A, Gündüz A. Hemşirelerin ve Hemşirelik Öğrencilerinin Bilişim Teknolojilerini Kullanma Durumları. *Ordu Üniversitesi Hemşirelik Çalışmaları Dergisi*. 2018; 1(1): 18-27.
30. Kırağ N, Yıldız H, Hayar E, Güdü G, Kandemir E, Çınar H, Öztürk N. Hemşirelik öğrencilerinin internet bağımlılığı ve ilişkili faktörler. *Uluslararası Hakemli Hemşirelik Araştırmaları Dergisi*. 2016; 8: 15-36.

ORIGINAL ARTICLE

Özgün Araştırma

Yazışma Adresi

Correspondence Address

İsmail ABİDİN

Department of Biophysics,
Faculty of Medicine,
Karadeniz Tech. University,
Trabzon, Turkey

ismailabidin@yahoo.com

Geliş Tarihi : Nis 05, 2021
Received

Kabul Tarihi : May 17, 2021
Accepted

E Yayın Tarihi : May 01, 2022
Online published

Bu makalede yapılacak atf

Cite this article as

Basoglu H, Ozturk H, Keser H,

Aydin - Abidin S, Abidin I.

L-Theanine reduces epileptiform
activity in brain slices
Akd Med J 2022; 8(2):121-127

Harun BAŞOĞLU

Department of Biophysics,
Faculty of Medicine,
Karadeniz Tech. University,
Trabzon, Turkey

ORCID ID: 0000-0002-0853-028X

Hilal ÖZTÜRK

Department of Biophysics,
Faculty of Medicine,
Karadeniz Tech. University,
Trabzon, Turkey

ORCID ID: 0000-0003-0079-5184

Hatice KESER

Department of Biophysics,
Faculty of Medicine,
Karadeniz Tech. University,
Trabzon, Turkey

ORCID ID: 0000-0002-0990-2612

Selcen AYDIN ABİDİN

Department of Biophysics,
Faculty of Medicine,
Karadeniz Tech. University,
Trabzon, Turkey

ORCID ID: 0000-0002-5843-5539

İsmail ABİDİN

Department of Biophysics,
Faculty of Medicine,
Karadeniz Tech. University,
Trabzon, Turkey

ORCID ID: 0000-0003-2510-9718

L-Theanine Reduces Epileptiform Activity in Brain Slices

L-Theanin Beyin Kesitlerinde Epileptiform Aktiviteyi Azaltır

ABSTRACT

Objective:

L-theanine is one of the main amino acids of tea plant which can cross the blood brain barrier. In the central nervous system, L-theanine has certain effects on a number of neurotransmitter systems. In this study we tested whether acute application of L-theanine could induce any seizure like or inhibitory activity in the brain slice.

Materials and Methods:

Effects of L-theanine on epileptiform activity were investigated in two different brain regions. Horizontal hippocampal-entorhinal cortex slices were obtained from 30-35 days old C57BL/6 mice. Extracellular field potentials were recorded from medial entorhinal cortex (EC) and CA3 region of hippocampus. Epileptiform activity was induced by application of 4 Aminopyridine (4AP, 100 μ M) in the brain slices and 50 μ M L-theanine was applied. From the recordings, the duration and frequencies of ictal like events as well as frequency and amplitude of inter-ictal like activities were calculated.

Results:

L-theanine alone did not initiate any synchronized activity. Although, bath application of L-theanine after 4AP-induced epileptiform activities, did not significantly alter the duration and frequency of ictal discharges, L-theanine attenuated the interictal discharges. In EC the frequencies of interictal discharges were significantly decreased. In CA3, the amplitudes of interictal activities were significantly reduced.

Conclusion:

The present findings suggest that L-theanine do not induce any seizure like event but rather had a suppressive effect on ongoing epileptiform activity.

Key Words:

Theanine, 4 Aminopyridine, Brain Slice, Epileptiform activity, CA3, Entorhinal cortex

ÖZ

Amaç:

L-theanine, kan beyin bariyerini geçebilen çay bitkisinin ana amino asitlerinden biridir. Merkezi sinir sisteminde, L-theanine'in bir dizi nörotransmitter sistemi üzerinde belirli etkileri vardır. Bu çalışmada, L-theanine'nin akut uygulamasının beyin kesitlerinde herhangi bir nöbet benzeri veya inhibe edici aktiviteye yol açıp açmayacağını test ettik.

Gereç ve Yöntemler:

L-theanine'in epileptiform aktivite üzerindeki etkileri iki farklı beyin bölgesinde araştırıldı. Yatay hipokampal-entorinal korteks dilimleri, 32-36 günlük C57BL/6 farelerinden elde edildi. Hücre dışı alan potansiyelleri medial entorinal korteks (EC) ve hipokampusun CA3 bölgesinden kaydedildi. Epileptiform aktivite, beyin dilimlerine 4 Aminopiridin (4AP, 100 µM) uygulanarak indüklendi ve 50 µM L-theanine uygulandı. Kayıtlardan iktal benzeri olayların süresi ve sıklığı ile interiktal benzeri aktivitelerin frekansı ve genliği hesaplandı.

Bulgular:

L-theanine tek başına herhangi bir senkronize aktivite başlatmadı. 4AP ile indüklenen epileptiform aktivite sonrası L-theanine'in banyo uygulaması iktal deşarjların süresini ve sıklığını önemli ölçüde değiştirmese de, L-theanine interiktal deşarjları azalttı. EC'de interiktal deşarjların sıklıkları anlamlı ölçüde azaldı. CA3'te, interiktal aktivitelerin amplitüdü anlamlı ölçüde azaldı.

Sonuç:

Bulgularımız, L-theanine'in herhangi bir nöbet benzeri olay uyarmadığını, bunun yerine devam eden epileptiform aktivite üzerinde baskılayıcı bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir.

Anahtar Sözcükler:

Theanine, 4 Aminopiridin, Beyin Kesiti, Epileptiform aktivite, CA3, Entorinal Korteks

INTRODUCTION

L-theanine, a nonprotein derivative amino acid, is abundantly found in tea leaves and also named as γ -glutamylethylamid, 5-N-ethylglutamin, γ -glutamic-L-ethylamide, γ -ethylamino-L-glutamic acid, and γ -L-glu-ethylamide (1). Tea has been consumed for over thousands of years and spread to all around the world. It has been shown that L-theanine can cross the blood brain barrier in rats (2). L-theanine has both psychological and physiological effects such as reduction in the heart rate and salivary immunoglobulin-A which most likely depends on the effects on sympathetic nervous system (3). L-theanine showed neuroprotective effects against dopamine induced neurotoxicity via raising glutathione supply in astrocytes (4). L-theanine also reduces Amyloid Beta (A β) (1-42) levels which resulted in A β (1-42) induced neuronal cell death in the cortex and hippocampus (5).

Glutamine participates in a variety of metabolic pathways which is synthesized from glutamate and ammonia in astrocytes, so it participates the amino acid needs in the synaptic neurotransmitter pools (6). It is thought that L-theanine might be able to take a part like glutamine in the brain because of the structural similarities (7). Accumulation of theanine in the brain is selectively inhibited by glutamine, thus theanine could suppress spontaneous and/or exocytotic release of glutamine (8).

In the rat brain ischemia-reperfusion model, L-theanine has been shown to reduce the damage in the hippocampus, and it

has been reported that this is achieved by inhibiting heme oxygenase-1 (HO-1) expression and activating the extracellular signal-regulated kinase 1/2 (ERK1 / 2) pathway (9). In addition, L-theanine has been reported to have a neuroprotective effect by modulating GABAergic transmission (through the Gamma-Aminobutyric Acid-A (GABA-A) receptor) in the mouse ischemia model (10). L-theanine has been reported to increase the exocytosis of various neurotransmitters such as GABA, glycine and dopamine in the rat striatal neurons (11).

Epilepsy is a neurological disorder, characterized by recurrent spontaneous, unpredictable, synchronous neuronal discharges (12). In neuronal circuitry, the imbalance between synaptic inputs of excitation/inhibition and neuronal excitability have been suggested as two major neuronal mechanisms leading to synchronized discharges (13). In spite of its neuroprotective effects and being involved in various neurotransmitter systems, the effects of L-theanine on seizure susceptibility has been reported in only few studies. It has been shown that acute and chronic administration of tea extracts, but not pure L-theanine, exerted proconvulsive effects (14). In a more recent study, the effects of 2 weeks application of L-theanine before the experiments were investigated. The results showed that L-theanine changed the convulsion thresholds of two seizure models. While increasing the threshold for limbic seizures, L-theanine partially protected against generalized seizures (15). In the present study, for the first time, we described the acute effects of L-theanine on epileptiform activity in ex-vivo brain slices. We investigated whether (I) the acute application of L-theanine could induce any seizure like activity and (II) L-theanine has the potential to manipulate ongoing seizure like activity in two different brain regions.

MATERIALS and METHODS

The study was approved by Karadeniz Technical University, Animal Care and Ethics Committee (Approval number: 53488718-108 and date: 08.01.2021) and complies with the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals principles and tenets of the Helsinki Declaration. All the chemicals were purchased Sigma-Aldrich unless specified.

Slice Preparation

Acute brain slices were obtained from 30-35 days-old 14 C57BL/6 female mice as described elsewhere (16, 17). Briefly, following decapitation, brain was rapidly transferred into chilled (1.5–2 °C) artificial cerebrospinal fluid (ACSF) containing; 125 mM NaCl, 2.5 mM KCl, 1.25 mM NaH₂PO₄, 25 mM NaHCO₃, 25 mM d-glucose, 2 mM CaCl₂ and 1.5 mM MgCl₂. After the whole brain is immersed in cold ACSF solution for 3-4 minutes, 370 µm thick horizontal hippocampal-EC slices were obtained by cutting the whole brain at the microtome (Leica VT100S, Germany) in ice-cold ACSF. Brain slices were transferred into the 30 ± 1 °C ACSF containing chamber which was oxygenated with 95% O₂ and 5% CO₂ at pH 7.4, for recovery at least 1h. Brain slices were kept at the same ACSF conditions during the experiment.

Electrophysiological Recordings

The submerged recording chamber was used to record electrophysiological signals. The chamber was continuously perfused with oxygen saturated ACSF and the temperature of the chamber was maintained at 30 ± 1 °C. For the recordings, glass micropipette electrodes were used. The pipettes were positioned to two recording sites on the same slice (EC and hippocampus CA3 regions) (Fig. 1 A). Following the transfer, the slice was allowed to accommodate for 10-15 minutes and then 10 min of recording was monitored. During this period none of the studied slices showed abnormal activity or discharges. After that 100 μ M 4-Aminopyridine (4AP) were applied to induce epileptiform activities and the epileptiform activities were observed within 20 min.

To evaluate the effects of L-theanine on epileptiform activity, 30 min of 4AP induced activities were recorded. Then the bath solution was replaced by ACSF containing 100 μ M 4AP + 50 μ M L-theanine. After 20 min incubation, the activity was recorded for another 30 min. 50 μ M L-theanine concentration indicated significant effect on rats brain slices against Alzheimer diseases (18). Therefore same concentration was applied as a single dose for this experiment.

Borosilicate glass pipettes were prepared for recordings. Pipettes were pulled by a puller (Sutter P-1000, Japan) from borosilicate glass capillaries (GB 150F-8P, Sutter, Japan). The pipettes were filled with ACSF and the resistances were around 1 M Ω . Extracellular field potentials were recorded simultaneously from two channels both from the upper layers of medial EC and CA3 region of hippocampus (Figure 1). The analog biological signals were fed to a differential amplifier (A-M systems Model 1700). The records were obtained under AC mode and filtered between 0.1 Hz – 5 kHz and amplified at x1000. Data were digitized at 5 kHz using a Digidata-1400 acquisition system. pCLAMP10 software (Molecular Devices, Sunnyvale, CA, USA) was used for acquisition and off-line analysis.

The recordings were analyzed off-line. Similar to previous studies, 4AP induced epileptiform activities classified as ictal and interictal like events (17, 19). The sharp rise deflections with an amplitude at least 4 times higher than baseline amplitude were accepted as epileptiform activity (Fig. 1 B). Those activities which were lasted less than 4 s was named as “inter-ictal” (Fig. 1 D). However the duration of events which were longer than 4s were accepted as “ictal” (Fig. 1 C). The time points between initial deflection and return to baseline potentials were defined as the duration of synchronous events.

Statistical Analysis

Paired t-tests were performed for statistical analysis by using GraphPad Prism software. Data were presented as mean \pm SEM and $p < 0.05$ was accepted as significant.

RESULTS

Field potentials of epileptiform activities were obtained from both EC and CA3 of the hippocampus (Fig. 1 A). 4AP induced either only interictal like activities (Fig. 2 B and C)

or both interictal and ictal like activities (Fig 1. B). At the outset, we tested whether L-theanine triggers any spikes or synchronous discharges that could be interpreted as an epileptiform activity. In six slices, bath application of 50 μ M L-theanine did not induce any such activities (Fig-2A). Then the effects of acute application of L-theanine on ongoing epileptiform activity were investigated.

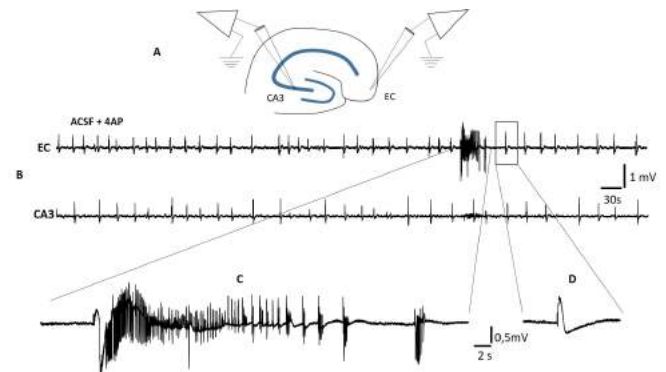


Figure 1. Location of electrodes and field potential recordings samples from EC and CA3 of hippocampus. A. Position of recording electrodes. B. The sample records of interictal and ictal like activities after 100 μ M 4AP induced epileptiform discharges. (C) Ictal like activities. (D) Interictal-like activity.

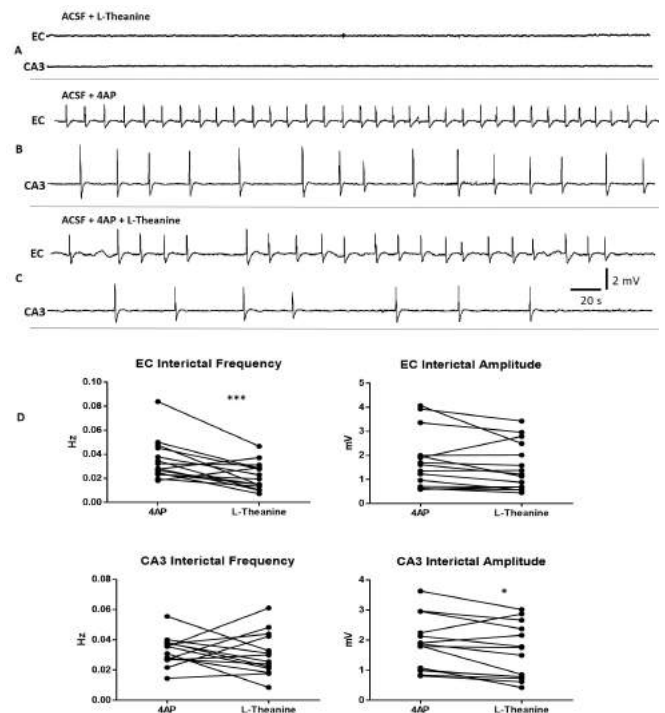


Figure 2. Sample traces of basal and only interictal like events. A. Effect of L-theanine (50 μ M) alone without discharges which were similar to the basal activities in normal ACSF. Only interictal like events records before (B) and after the application of L-theanine (C). D. Amplitudes and interictal frequencies at the EC and CA3 before and after L-theanine application (n=14), (***) $p < 0,005$; * $p < 0,05$).

in EC interictal event frequency significantly reduced by L-theanine application (Figure 2.D). The average frequency was $0,0349 \pm 0,004$ Hz before and reduced to $0,0218 \pm 0,003$ Hz ($p= 0,0024$; $n=14$) after L-theanine application. The amplitudes of interictal events were not affected ($1,78 \pm 0,30$ mV before and $1,52 \pm 0,25$ mV after). In CA3, L-theanine had no effect on frequency of interictal discharges; before $0,0336 \pm 0,003$ Hz and after $0,031 \pm 0,004$ Hz., yet, diminished the amplitudes of interictal event from $1,86 \pm 0,24$ to $1,59 \pm 0,24$ mV significantly ($p=0,025$ and $n=14$) (Figure 2D).

Ictal events were observed only in 6 slices in EC and 5 in CA3. The durations and frequencies of ictal events were analyzed. L-theanine did not change the ictal parameters. In EC, the durations of ictal events were $25,30 \pm 5,7$ s and $33,78 \pm 11,62$ s after L-theanine. The frequencies were $0,0023 \pm 0,001$ Hz and $0,0032 \pm 0,001$ Hz after L-theanine application ($n=6$). Similarly, in CA3, the durations ($19,58 \pm 5,5$ s before and $15,98 \pm 7,1$ s after) and frequencies ($0,0025 \pm 0,0013$ Hz before and $0,0019 \pm 0,0009$ after) was not changed by L-theanine ($n= 5$).

DISCUSSION

In this study, we report for the first time the acute effects of L-theanine on brain slices by employing extracellular field potential records. Our results demonstrated two main findings. First, L-theanine application alone did not initiate any synchronized discharges. Second, when applied following induction to epileptiform activity, L-theanine attenuated selectively the interictal like activities in EC and hippocampus.

Brain slice models constitute ideal preparations to study the functions of neuronal circuitry as the cellular structures, synapses and projections are protected. 4AP model of brain slice seizure model has been commonly used as in vitro model of epilepsy. 4AP is a Potassium channel blocker and induces mainly two types of synchronous discharges (20). Ictal like events are observed in EC and spread to hippocampus. The ictal like events generally last longer (>4 s). In the present study we show that L-theanine did not alter the ictal duration and frequency. Previous studies suggested that fast ionotropic glutamatergic transmission and GABAA receptor mediated signaling is required for interictal discharges (21). Interictal-like events correlate with paroxysmal depolarizing shift which is subnormal fluctuation of membrane potential and requires activation of glutamate receptors (22). In this study, L-theanine could have interacted with glutamatergic transmission at a mild to moderate level. A previous study has shown that Theanine mildly inhibits the binding of glutamate to AMPA, Kainate and other Glutamate receptors (23).

In the literature there are few studies that investigated the link between L-theanine and seizures. Tea consumption has been suggested to potentiate Pentilentetrazole induced convulsions (14). Schalier et al. investigated the effects of 14 days of L-theanine administration, not tea extract, on seizure susceptibility. The doses of convulsant chemicals need to induce seizure are altered by L-theanine (15). The application period and the experimental models of the mentioned studies make

it difficult to compare with our present findings. However, researchers showed that, L-theanine application decreased the susceptibility for limbic seizures (15). This particular finding supports our results as the slice model we have used is ideally mimics the limbic seizures (24). Another study that evaluated the acute effect of L-theanine is in line with our findings. Yu X. et al. showed that, L-theanine application enhanced the anticonvulsion capacity of pentobarbital sodium in a strychnine model of seizure (25). An earlier study also showed that, intraperitoneal injection of Theanine inhibited the convulsive action of caffeine (26). Our findings showed suppressed interictal activity which is parallel to the reports where the acute effects of L-theanine were evaluated. In the present study we have investigated the effects on of L-theanine $50 \mu\text{M}$. Repeating experiments with different doses would certainly give a better idea about the L-theanine on epileptiform activity. However in the literature, it is shown that L-theanine is an active molecule in the concentration range ($1-100 \mu\text{M}$) on cultured hippocampal neurons and induces an influx of Ca^{2+} depending on the NMDA receptors on mature hippocampal neurons (27). It is also stated that $50 \mu\text{M}$ L-theanine in brain slices contributes to NMDA receptor mediated synaptic transmission and modulates LTP (18). As can be seen from these reports, and also from our present findings, $50 \mu\text{M}$ L-theanine is sufficient to modulate synaptic and neuronal circuitry function.

CONCLUSION

In this study L-theanine indicated mild to moderate effects in the 4AP induced epileptiform activity. Reduction in the interictal frequency at EC can be explained as L-theanine might increase extracellular GABA which resulted in Cl^- influx and inhibitions in the cells. Similarly in the rat brain, L-theanine modulates neurotransmitter concentrations and can cause increased exocytosis of GABA. However L-theanine has no effect on neuronal network function under normal physiological conditions which suggests that the effect of theanine is somehow eliminated in healthy neurons. Amplitude reduction at the hippocampus possibly related with the decrease in the number of stimulated neurons due to the activation of inhibitory neurons. In this case either inhomogeneity of inhibitory neurons might cause this result or L-theanine might affect GABA, Parvalbumin or type 3 serotonin receptor. Nevertheless extensive future studies are required to identify which inhibitory neurons are activated or which ionic pathway causes these results.

L-theanine has an effect on neuronal cells that tend to be stimulated, therefore L-theanine might be considered as a supplementary molecule to control seizures.

Ethics Committee Approval:

The study was approved by Karadeniz Technical University, Animal Care and Ethics Committee (Approval number: 53488718-108 and date: 08.01.2021) and complies with the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals principles and tenets of the Helsinki Declaration. All the chemicals purchased from Sigma-Aldrich unless specified.

Author contribution statement

H.B, S.A.A. and I.A.: Conceptualization
H.B., H.O., H.K. and I.A.: Investigation
H.B. and S.A.A.: Formal Analysis and visualization
H.B. : Writing- Original draft preparation
S.A.A. and I.A.: Writing- Reviewing and Editing
I.A.: Supervision

Informed Consent:

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

Conflict of Interest:

The authors have no conflict of interest to declare.

Financial Disclosure:

The authors declared that this study has received no financial support.

1. Türközü D, Şanlıer N. L-theanine, unique amino acid of tea, and its metabolism, health effects, and safety. *Critical reviews in food science and nutrition*. 2017;57(8):1681-7.
2. Yokogoshi H, Kobayashi M, Mochizuki M, Terashima T. Effect of theanine, r-glutamylethylamide, on brain monoamines and striatal dopamine release in conscious rats. *Neurochemical research*. 1998;23(5):667-73.
3. Kimura K, Ozeki M, Juneja LR, Ohira H. L-Theanine reduces psychological and physiological stress responses. *Biological psychology*. 2007;74(1):39-45.
4. Takeshima M, Miyazaki I, Murakami S, Kita T, Asanuma M. L-Theanine protects against excess dopamine-induced neurotoxicity in the presence of astrocytes. *Journal of clinical biochemistry and nutrition*. 2016;59(2):93-9.
5. Kim TI, Lee YK, Park SG, Choi IS, Ban JO, Park HK, Nam SY, Yun YW, Han SB, Oh KW, Hong JT. L-Theanine, an amino acid in green tea, attenuates beta-amyloid-induced cognitive dysfunction and neurotoxicity: reduction in oxidative damage and inactivation of ERK/p38 kinase and NF-kappaB pathways. *Free radical biology & medicine*. 2009;47(11):1601-10.
6. Albrecht J, Sidoryk-Węgrzynowicz M, Zielińska M, Aschner M. Roles of glutamine in neurotransmission. *Neuron glia biology*. 2010;6(4):263-76.
7. Yoneda Y. An L-Glutamine Transporter Isoform for Neurogenesis Facilitated by L-Theanine. *Neurochemical research*. 2017;42(10):2686-97.
8. Yoneda Y, Kuramoto N, Kawada K. The role of glutamine in neurogenesis promoted by the green tea amino acid theanine in neural progenitor cells for brain health. *Neurochemistry international*. 2019;129:104505.
9. Zhao J, Zhao X, Tian J, Xue R, Luo B, Lv J, Gao J, Wang M. Theanine attenuates hippocampus damage of rat cerebral ischemia-reperfusion injury by inhibiting HO-1 expression and activating ERK1/2 pathway. *Life sciences*. 2020;241:117160.
10. Egashira N, Hayakawa K, Osajima M, Mishima K, Iwasaki K, Oishi R, Fujivara M. Involvement of GABA(A) receptors in the neuroprotective effect of theanine on focal cerebral ischemia in mice. *Journal of pharmacological sciences*. 2007;105(2):211-4.
11. Yamada T, Terashima T, Kawano S, Furuno R, Okubo T, Juneja LR, Yokogoshi H. Theanine, gamma-glutamylethylamide, a unique amino acid in tea leaves, modulates neurotransmitter concentrations in the brain striatum interstitium in conscious rats. *Amino acids*. 2009;36(1):21-7.
12. Uhlhaas PJ, Singer W. Neural synchrony in brain disorders: relevance for cognitive dysfunctions and pathophysiology. *Neuron*. 2006;52(1):155-68.
13. Scharfman HE. The neurobiology of epilepsy. *Current neurology and neuroscience reports*. 2007;7(4):348-54.
14. Gomes A, Das M, Vedasiromoni JR, Ganguly DK. Proconvulsive effect of tea (*Camellia sinensis*) in mice. *Phytotherapy research : PTR*. 1999;13(5):376-9.
15. Schallier A, Vermoesen K, Loyens E, Van Liefveringe J, Michotte Y, Smolders I, et al. L-Theanine intake increases threshold for limbic seizures but decreases threshold for generalized seizures. *Nutritional neuroscience*. 2013;16(2):78-82.
16. Abidin İ, Aydin-Abidin S, Mittmann T. Neuronal excitability and spontaneous synaptic transmission in the entorhinal cortex of BDNF heterozygous mice. *Neuroscience letters*. 2019;690:69-75.
17. Aydin-Abidin S, Abidin İ. 7,8-Dihydroxyflavone potentiates ongoing epileptiform activity in mice brain slices. *Neuroscience letters*. 2019;703:25-31.
18. Zhu G, Yang S, Xie Z, Wan X. Synaptic modification by L-theanine, a natural constituent in green tea, rescues the impairment of hippocampal long-term potentiation and memory in AD mice. *Neuropharmacology*. 2018;138:331-40.
19. D'Arcangelo G, Panuccio G, Tancredi V, Avoli M. Repetitive low-frequency stimulation reduces epileptiform synchronization in limbic neuronal networks. *Neurobiology of disease*. 2005;19(1-2):119-28.
20. Myers TL, Gonzalez OC, Stein JB, Bazhenov M. Characterizing Concentration-Dependent Neural Dynamics of 4-Aminopyridine-Induced Epileptiform Activity. *Epilepsy journal*. 2018;4(2).
21. Panuccio G, Sanchez G, Lévesque M, Salami P, de Curtis M, Avoli M. On the ictogenic properties of the piriform cortex in vitro. *Epilepsia*. 2012;53(3):459-68.

22. Uva L, Breschi GL, Gnatkovsky V, Taverna S, de Curtis M. Synchronous inhibitory potentials precede seizure-like events in acute models of focal limbic seizures. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2015;35(7):3048-55.
23. Kakuda T, Nozawa A, Sugimoto A, Niino H. Inhibition by theanine of binding of [3H]AMPA, [3H]kainate, and [3H]MDL 105,519 to glutamate receptors. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*. 2002;66(12):2683-6.
24. Avoli M, Biagini G, de Curtis M. Do interictal spikes sustain seizures and epileptogenesis? *Epilepsy currents*. 2006;6(6):203-7.
25. Yu XC, Wu BL, Gao JC, Yang W. Theanine enhanced both the toxicity of strychnine and anticonvulsion of pentobarbital sodium. *Drug and chemical toxicology*. 2016;39(2):217-23.
26. Kimura R, Murata T. Influence of alkylamides of glutamic acid and related compounds on the central nervous system. I. Central depressant effect of theanine. *Chemical & pharmaceutical bulletin*. 1971;19(6):1257-61.
27. Sebih F, Rousset M, Bellahouel S, Rolland M, de Jesus Ferreira MC, Guiramand J, et al. Characterization of l-Theanine Excitatory Actions on Hippocampal Neurons: Toward the Generation of Novel N-Methyl-d-aspartate Receptor Modulators Based on Its Backbone. 2017;8(8):1724-34.

ORIGINAL ARTICLE

Özgün Araştırma

Yazışma Adresi

Correspondence Address

Özlem DALTABAN

Department of Periodontology,
Faculty of Dentistry,
Akdeniz University, Antalya, Turkey
daltabanozlem@yahoo.com

Geliş Tarihi : Oca 25, 2021

Received

Kabul Tarihi : Nis 13, 2021

Accepted

E Yayın Tarihi : May 01, 2022

Online published

Bu makalede yapılacak atf

Cite this article as

Daltaban Ö. and Üstün K.

The Quality of Information about

Periodontal Disease in Turkish

Internet Sites.

Akd Med J 2022; 8(2):128-133

Özlem DALTABAN

Department of Periodontology,
Faculty of Dentistry,
Akdeniz University,
Antalya, Turkey

ORCID ID: 0000-0003-2246-8782

Kemal ÜSTÜN

Department of Periodontology,
Faculty of Dentistry,
Akdeniz University,
Antalya, Turkey

ORCID ID: 0000-0001-9696-2041

The Quality of Information about Periodontal Disease in Turkish Internet Sites

Türkçe İnternet Sitelerinde Periodontal Hastalıklar ile ilgili Bilgi Kalitesi

ABSTRACT

Objective:

The aim of this study was to determine the quality of periodontal disease-related information provided on the Turkish webpages.

Methods:

An internet search was performed with the term 'gum disease' using the Google search engine. The first 100 websites were analyzed for content presentation and quality of information by the Journal of the American Medical Association (JAMA) criteria and DISCERN instrument.

Results:

Following the application of the exclusion criteria of this study, a total of 71 webpages were included for further analysis. According to the affiliation, 69% of the webpages belonged to a dental health center, 12% private hospital, 7% newspaper, 6% university, 3% professional organization, and 3% commercial. All websites assessed by the DISCERN instrument resulted in an average score of 2.21 (± 1.01), indicating low to moderate quality. Of the 71 websites evaluated, only 38% fulfilled the authorship, 6% the attribution, and 18% the currency benchmarks of JAMA. According to the content presentation, 75% of the sites did not have proper information about oral hygiene instructions.

Conclusion:

The present findings suggested that the quality of periodontal disease-related information provided on the Turkish webpages have important shortcomings.

Key Words:

Gingival disease, Internet, Public health informatics, Periodontal disease

ÖZ

Amaç:

Bu çalışmanın amacı, dişeti hastalıkları ile ilgili Türkçe internet sitelerindeki bilgi kalitesinin değerlendirilmesidir.

Yöntem:

Google arama motoru kullanılarak, 'dişeti hastalığı' terimi için arama yapıldı. Arama sonucu ilk 100 internet sitesi, içerik sunumu ve kalite açısından DISCERN aracı ve Journal of the American Medical Association (JAMA) kriterlerine göre analiz edildi.

Bulgular:

Çalışmaya ait dâhil edilme kriterlerine uyan toplam 71 internet sitesi analiz edildi. Sitelerinin %69'u özel ağız ve diş sağlığı merkezi, %12'si özel hastane, %7'si gazete haberi, %6'sı üniversite, %3'ü meslek kuruluşu ve %3'ü ticari kuruluşa aitti. Değerlendirilen tüm internet sitelerine ait DISCERN ortalama puanı 2,1 (\pm 1,1) olup, düşük-orta düzey kalite değeri tespit edildi. Değerlendirilen 71 internet sitesinden yalnızca %38'i yazarlık, %6'sı kaynakça ve %18'i güncellik ile ilgili JAMA kriterlerini karşıladı. İçerik sunumu açısından, internet sitelerinin %75'inde oral hijyen uygulamaları konusunda yeterli bilgi yoktu.

Sonuçlar:

Periodontal hastalıklar ile ilgili Türkçe internet sitelerinin bilgi kalitesinde önemli eksiklikler bulunmaktadır.

Anahtar Sözcükler:

Dişeti hastalıkları, İnternet, Halk sağlığı bilşimi, Periodontal hastalık

INTRODUCTION

Internet is the most popular source of health-related information for the public in general (1). People can enter keywords through a variety of search engines and in return, would receive rich content at the tip of their fingers within seconds. Ni Riordain et al., reported that over a third of patients presenting for dental treatment had searched their oral or dental condition online (2).

Although such online information is easily accessible, it is increasingly difficult to distinguish for users whether resources are appropriate or not. The quality of medical information contained in websites has also become an increasingly important concern (3). This problem has led to the development of validation methods to evaluate the quality of health-related webpages. The most commonly used are the DISCERN tool and the Journal of the American Medical Association (JAMA) criteria, which evaluate the website's accessibility, usability, reliability, and quality of information (4-6).

Numerous studies have been performed to determine the content and quality of information about a variety of medical specialist areas on webpages. Studies evaluating online information relating to dentistry, such as orthodontics, periodontology, and oral surgery, reported the quality of internet information as poor (6-10). However, to the best of our knowledge, no study evaluated the quality of online information on periodontal disease in Turkish websites.

Periodontal disease (ie, gingivitis and periodontitis) is one of the most common public health problems affecting the tooth-supporting tissues and thereby leading to tooth loss (11). The disease has an important socio-economic impact on healthcare costs and patients' quality of life (12). The successful management of the periodontal disease requires controls of both plaque biofilm and modifiable risk factors (13). In this context, the internet could play an important role in patients' awareness of periodontal disease and may promote

oral health by providing reliable and accurate information.

Based on the statements above, the aim of this study was to evaluate the quality of periodontal disease-related information provided in the Turkish websites by using DISCERN and JAMA scales.

MATERIALS and METHODS**Search Strategy**

An internet search was conducted for the term 'dişeti hastalıkları' (gum diseases) using the search engine Google™, in Turkey, on December 24, 2020. A simple search methodology was used to imitate the likely outcome of a search conducted by an individual with limited periodontal and internet knowledge. Although previous research indicated that users conducting an online search typically examine the first page of a search engine, we included the first 100 webpages in the study to provide a thorough evaluation of the available online information (14).

Websites were excluded if they had no information on "gum disease", were not in Turkish, had links to scientific articles of abstracts, duplicate websites, videos, online medical dictionaries, and non-accessible or membership/subscription requirements. The remaining 71 websites were scored by a single periodontist (ÖD), and then checked by the second periodontist (KÜ). The websites were categorized based on affiliation (10) and were evaluated on the presentation of information such as etiology, clinical signs and symptoms, and treatment process stages of periodontal disease.

Assessment of Quality

The quality of the website information was evaluated using the JAMA benchmarks and the DISCERN instrument for website analysis.

The JAMA benchmarks provide that a webpage must present the following standard concepts; authorship (proper identification of author's name, affiliations, and relevant credentials of medical content), attribution (complete references and sources of information of all contents presented on a website), disclosure (sponsorship, ownership, commercial support, or financing must be completely defined) and currency (providing dates when the content was uploaded) (5).

The DISCERN instrument, developed at the University of Oxford, (www.discern.org.uk), consists of 16 questions that may be utilized to assess the quality of written information on health-related websites (4). The DISCERN tool questions were related to the reliability (Questions 1-8), quality of information on treatment choices (questions 9-15), and overall quality of the publication (question 16). Score of each question was rated on a 5-point scale (one = very poor, two = poor, three = moderate, four = good and five = excellent) (4).

Statistical Analysis

Descriptive statistics for frequencies and percentages were calculated. The DISCERN tool results were expressed as the mean \pm standard deviation. All calculations were undertaken using a statistical software package (IBM SPSS Statistics 23,

Chicago, IL, USA). P value less than 0.05 were considered statistically significant.

RESULTS

The search process generated 676.000 sites on the Google search engine. There were no English websites, as we selected the Turkish language from the settings section of the Google search engine. Of the first 100 websites evaluated, 13 sites were duplicated websites, 10 sites were advertising products, 5 were irrelevant, and 1 was video feed (www.youtube.com). After exclusion, a total of 71 websites were included (Figure 1).

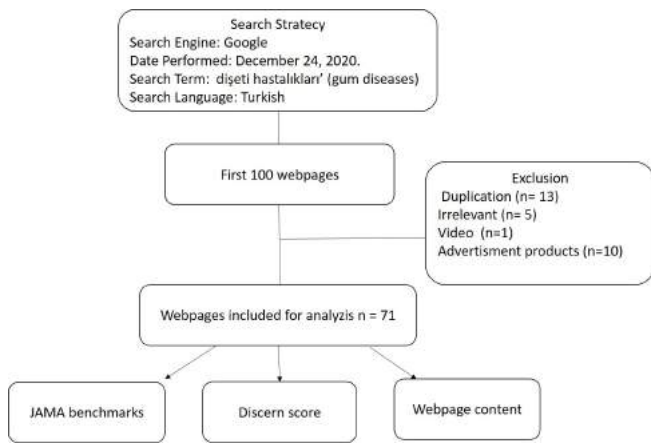


Figure 1: Flow Diagram for webpage selection process

Among the total 71 websites, 49 (69%) belonged to dental health center, 9 (12%) private hospital, 5 (7%) newspaper, 4 (6%) university, 2 (3%) professional organization and 2 (3%) commercial (Table I).

Table I: Categorization of Websites based on Affiliation

| Affiliation | Number of Websites | Percentage (%) |
|---------------------------|--------------------|----------------|
| Dental health center | 49 | 69 |
| Private hospital | 9 | 12 |
| Journalism | 5 | 7 |
| University | 4 | 6 |
| Professional organization | 2 | 3 |
| Commercial | 2 | 3 |

The website's content evaluation based on the presentation of information about the periodontal disease was represented in Table II.

Table II: Content Analysis of Websites

| Variable | Discussed n (%) |
|--|-----------------|
| Etiology of periodontal disease | |
| Plaque (as the main factor) | 92% |
| Smoking | 56% |
| Diabetes | 52% |
| Others | 68% |
| Signs and symptoms of periodontal disease | |
| 85% | |
| Treatment options | |
| Information for oral hygiene instructions | 15% |
| Nonsurgical treatment | 72% |
| Surgical treatment | 60% |

Twenty five percent of the websites have information on how to perform tooth brushing and the use of interdental cleaning devices. None of the websites included videos and audio illustrations, only twelve websites included images for content presentation.

The quality of the 71 selected websites, assessed by the DISCERN tool, resulted in a score of 2.21 (±1.01), indicating low to moderate quality (Figure 1). When Discern scores were evaluated, none of the websites received the highest score of five. Eleven websites (15%) received a score of four, 19 received (27%) three, 15 received (21%) two, and 26 webpages (37%) received a score of one. The questions with the poorest DISCERN scores were “does it describe the risks of each treatment?”, “is it clear when the information reported in the publication was produced?”, “does it describe how the treatment choices affect the overall quality of life?” and “does it provide details of additional sources of support and information?” (Figure 2).

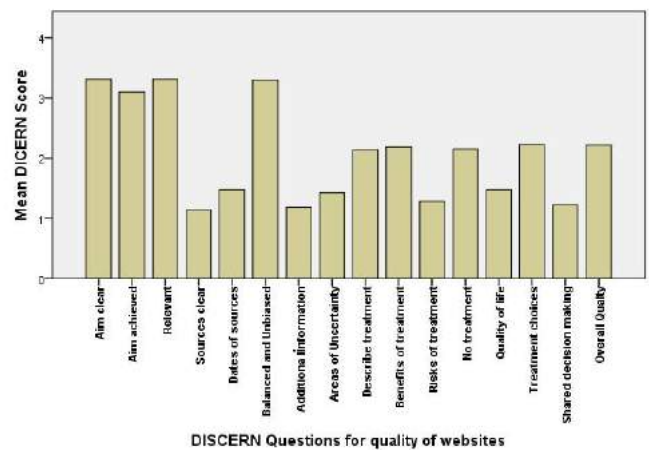


Figure 2: Quality of information on gum disease of 71 websites according to DISCERN instrument.

Concerning the total number of benchmarks obtained; four benchmarks have met the criteria in only one website (2%), three benchmarks met in 8 websites (11%), two benchmarks met in 17 websites (24%), one benchmark was met in 37 websites (52%), and no benchmark was found in 8 websites (11%) (Table III). Forty-seven of the websites (66%) displayed an author and 58 websites (82%) had no date of presentation.

Table III: Websites meeting JAMA Benchmarks and percentages

| JAMA benchmarks | Number of websites | Percentage (%) |
|-----------------|--------------------|----------------|
| Authorship | 27 | 38 |
| Attribution | 4 | 6 |
| Disclosure | 58 | 82 |
| Currency | 13 | 18 |

DISCUSSION

This is the first report analyzing the quality of information related to the periodontal disease on Turkish websites. The results of our study present that the majority of the information on websites is of low quality and content. This result is consistent with previous studies related to periodontology (7, 10, 15). Chestnutt et al., evaluated English webpages for information on gum disease using Excite, Yahoo, and Hotbot search engines, and reported that the reliability of the webpages was inadequate (15). A recent study examined the quality of German dentists' webpages on periodontal disease using DISCERN and Minervation validation instruments for healthcare webpages (the LIDA instrument) and found that most of the websites on periodontitis need to be improved in quality (7). Kanmaz and Budunelli aimed to determine the quality of information about periodontal disease symptoms on English webpages by using DISCERN, JAMA, and Health on the Net Code of Conduct Certification (HONcode) tools. The authors reported that the quality of the information for patients on the internet about periodontal disease is insufficient (10).

Although there is a huge amount of oral health related information on the internet, patients may suffer difficulty locating the most beneficial sites. In this study, according to the DISCERN questionnaire, the overall average DISCERN score of the evaluated webpages was 2.21 (± 1.01), indicating that the quality of information was insufficient (4). In conclusion with previous studies, we also found that certain questions tended to be rated low, and no website reached a 5-point score in all items (Figure II) (6, 10, 16). This result suggested that most websites have serious shortcomings.

When considering the JAMA benchmarks, many websites failed to demonstrate information about the author (authorship), appropriate reference sources of information (attribution), and dates when the information was uploaded and updated (currency) (Table III). Only one website met the full

JAMA benchmarks, while 52% of the websites achieved one benchmark. These results are in line with the articles evaluating the quality of the web-based information on various oral conditions (9, 14, 16). Information about the author and references is important, because it assures patients that the information they have read has been provided by an expert in the field with current scientific evidence.

When considering the content of the webpages searched in this study, bacterial biofilm (plaque) was discussed as the main etiological factor for periodontal disease in 92% of the 71 sites analyzed (Table II). Basic knowledge of the impact of bacterial biofilm on periodontal health is essential. But only 56% of the websites mention the risks of smoking on periodontal disease. Smoking is the main modifiable risk factor in the development and progression of periodontitis (17). The internet is effective in promoting a behavior change in the area of smoking cessation (18). Therefore, recommendations on the importance of smoking cessation should be included in dental websites.

Based on the results of our analysis, 75% of the websites did not have any information on how to perform tooth brushing and the use of interdental cleaning devices (Table II). Educating the general population about effective oral hygiene procedures is essential for the maintenance of periodontal health (12). Furthermore, our study found that although the periodontal treatment (nonsurgical and surgical) was discussed at 46 sites, 83% did not point out any risks related to treatment such as gingival recession or hypersensitivity. Kanmaz and Budunelli et al., observed similar findings in English websites (10).

None of the websites analyzed in this study included videos and audio illustrations, only twelve websites included images for content presentation. Distinction between dental plaque and stains, food debris, or dental restorations may be difficult for laypeople. There may be excessive tooth brushing problems because stains will not be easily removed. For this reason, didactic online information may be supplemented with instructional images or videos. A previous study indicated that information supplied by video clips has increased patient consciousness on the treatment of oral ulcers (19).

The current study has some limitations. First of all, the internet is a dynamic process and webpages may change over time. Secondly, only one search engine (Google) was used in this study, and other sources such as Yahoo, Medline, or social network sites (e.g. Facebook) were not evaluated. But according to the statistical report on internet development from the Turkish Statistical Institute in 2020, Google is one of the most commonly used search engines in Turkey (available at: <https://www.inter-networkworldstats.com/>).

CONCLUSION

The present findings of this study suggested that the content and quality of online information related to periodontal disease on the Turkish websites are insufficient.

Ethics Committee Approval:

The study does not require ethics committee approval.

Author Contributions:

Concept - Ö.D.; Design – Ö.D.; Supervision – Ö.D, K.Ü.; Resources – Ö.D.; Materials –Ö.D., K.Ü.; Data Collection and/or Processing – Ö.D., K.Ü.; Analysis and/ or Interpretation – Ö.D., K.Ü.; Literature Search – Ö.D.; Writing Manuscript – Ö.D.; Critical Review – K.Ü.

Conflict of Interest:

The authors declare that they have no conflict of interest.

Financial Disclosure:

The authors declared that this study has received no financial support.

1. Eysenbach G, Köhler C. How do consumers search for and appraise health information on the world wide web? Qualitative study using focus groups, usability tests, and in-depth interviews. *BMJ* 2002; 324:573-7.
2. Riordain RN, McCreary C. Dental patients' use of the Internet. *British dental journal*. 2009;207(12):583-6; 75.
3. Pang PC, Chang S. Designing Health Websites Based on Users' Web-Based Information-Seeking Behaviors: A Mixed-Method Observational Study. *J Med Internet Res* 2016; 18:145.
4. Charnock D, Shepperd S, Needham G, Gann R. DISCERN: an instrument for judging the quality of written consumer health information on treatment choices. *J Epidemiol Community Health* 1999; 53:105-11.
5. Silberg WM, Lundberg GD, Musacchio RA. Assessing, controlling, and assuring the quality of medical information on the Internet: Caveat lector et viewer--Let the reader and viewer beware. *JAMA* 1997; 277:1244-5.
6. López-Jornet P, Camacho-Alonso F. The quality of internet information relating to oral leukoplakia. *Med Oral Patol Oral Cir Buccal* 2010; 15:727-31.
7. Schwendicke F, Stange J, Stange C, Graetz C. German dentists' websites on periodontitis have low quality of information. *BMC Med Inform Decis Mak* 2017; 17:114.
8. Patel U, Cobourne MT. Orthodontic extractions and the Internet: quality of online information available to the public. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2011; 139:103-9.
9. Wiriyakijja P, Fedele S, Porter S, Ni Riordain R. Web-based information on the treatment of oral leukoplakia - quality and readability. *J Oral Pathol Med* 2016; 45:617-20.
10. Kanmaz B, Buduneli N. Evaluation of information quality on the internet for periodontal disease patients. *Oral Dis* 2021; 27:348-56.
11. Kassebaum NJ, Bernabé E, Dahiya M, Bhandari B, Murray CJ, Marcenes W. Global burden of severe periodontitis in 1990-2010: a systematic review and meta-regression. *J Dent Res* 2014; 93:1045-53.
12. Petersen PE, Ogawa H. The global burden of periodontal disease: towards integration with chronic disease prevention and control. *Periodontol 2000* 2012; 60:15-39.
13. Arweiler NB, Ausschill TM, Sculean A. Patient self-care of periodontal pocket infections. *Periodontol 2000* 2018; 76:164-79.
14. Abdouh I, Porter S, Fedele S, Elgendy N, Ni Riordain R. Web-based information on the treatment of the mouth in systemic sclerosis. *BMC Rheumatol* 2020; 4:61.
15. Chestnutt IG. The nature and quality of periodontal related patient information on the world-wide web. *Br Dent J* 2002; 193:657-9.
16. Hu X, Pan H, He W, Hua H, Yan Z. Evaluation of the content quality of websites for recurrent aphthous ulcers and oral lichen planus. *BMC Oral Health* 2017; 17:170.
17. Genco RJ, Borgnakke WS. Risk factors for periodontal disease. *Periodontol 2000* 2013; 62:59-94.
18. Mutter ER, Oettingen G, Gollwitzer PM. An online randomised controlled trial of mental contrasting with implementation intentions as a smoking behaviour change intervention. *Psychol Health* 2020; 35:318-45.
19. Riordain RN, Hodgson T. Content and quality of website information on the treatment of oral ulcers. *Br Dent J* 2014; 217:15.

Yazışma Adresi

Correspondence Address

Haşim USLU

Hisar Hospital Intercontinentale,
Göz Kliniği, İstanbul, Türkiye

ahasimuslu@yahoo.com

Geliş Tarihi : Mar 15, 2021

Received

Kabul Tarihi : Tem 27, 2021

Accepted

E Yayın Tarihi : May 01, 2022

Online published

Bu makalede yapılacak atf

Cite this article as

Uslu H, Altinel MG,

Kanra AY.

Pentacam Scheimpflug Sistemi,
Topcon KR-8100P
Otokeratorefraktometre ve
Lenstar LS900 Biyometri ile
Ölçülen Keratometrik Değerler için
Cihazların Uyumuna
Kornea Çapının Etkisi
Akd Tıp D 2022; 8(2): 134-139

Haşim USLU

Hisar Hospital Intercontinentale,
Göz Kliniği, İstanbul, Türkiye

ORCID ID: 0000-0002-6362-2056

Meltem Güzin ALTINEL

İstanbul Fatih Sultan Mehmet
Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Göz Kliniği, İstanbul, Türkiye

ORCID ID: 0000-0003-1359-8577

Ayşe Yağmur KANRA

İstanbul Sultan 2.Abdülhamid Han
Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Göz Kliniği, İstanbul, Türkiye

ORCID ID: 0000-0001-6804-5510

Pentacam Scheimpflug Sistemi, Topcon KR-8100P Otokeratorefraktometre ve Lenstar LS900 Biyometri ile Ölçülen Keratometrik Değerler için Cihazların Uyumuna Kornea Çapının Etkisi

Effect of Corneal Diameter on Compliance of Devices for Keratometric Values Measured by Pentacam Scheimpflug System, Topcon KR-8100P Autokeratorefractometer and Lenstar LS900 Biometer

ÖZ

Amaç:

Pentacam Scheimpflug sistemi, Topcon KR-8100P otokeratorefraktometre ve Lenstar LS900 biyometri ile ölçülen keratometri değerleri için cihazların uyumuna horizontal kornea çapının etkisini araştırmak.

Gereç ve Yöntemler:

Çalışmaya 78 olgunun 140 gözü dahil edildi. Çalışmadaki gözler, kornea çapı <12 mm'den küçük olanlar (n=62, %44,3) grup 1 ve kornea çapı >12 mm olanlar (n=78, %55,7) grup 2 olmak üzere iki gruba ayrıldı. Tüm gözlerde Pentacam, Topcon ve Lenstar cihazları kullanılarak ölçülen K1 (düz keratometri), K2 (dik keratometri) ve Km (ortalama keratometri) keratometrik ölçüm verileri geriye dönük olarak incelendi. Ek olarak, gruplar diğer oküler biyometrik datalar açısından da kıyaslandı. Cihazların keratometri ölçümleri açısından uyumunu saptamak için her iki grupta sınıf içi korelasyon katsayısı (ICC) ve 95% LoA (limits of agreement) hesaplandı. Cihazların ikili karşılaştırmalarında 95% LoA'ya göre alt ve üst limitler arasındaki fark 1 D altında ise cihazlar birbirinin yerine kullanılabilir kabul edildi.

Bulgular:

Çalışmadaki hastaların yaş ortalaması 31,05±8,13 olup, gruplar arasında hastaların yaşı, cinsiyeti ile gözlerin sferik eşdeğeri açısından anlamlı fark yoktu (p>0,05). Grup 1'deki ortalama K1, K2 ve Km değerleri bütün cihazlarla grup 2'den anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p<0,05). Ortalama ön kamara derinliği, aköz derinlik ve aksiyel uzunluk ölçümleri ise grup 1'de grup 2'ye göre anlamlı olarak daha düşük bulundu (p<0,05). Her iki grupta da cihazların ikili karşılaştırmalarında, ölçülen K1, K2 ve Km değerleri için cihazlar ICC'ye göre %95'in üzerinde birbiriyle uyumlu bulundu. Her iki grupta da K2 değerleri için cihazlar birbirinin yerine kullanılabilir değildi. Grup 2'de ise K1 ve Km için bütün cihazlar birbirinin yerine kullanılabilir idi. Grup 1'de ise K1 için sadece Lenstar-Topcon, Km için ise Pentacam-Lenstar ve Lenstar-Topcon birbirinin yerine kullanılabilir.

Sonuç:

Üç cihazda da keratometrik ölçümler açısından her ne kadar ICC değerleri temel alındığında istatistiksel olarak birbiriyle uyumlu görünse de, 95% LoA'ya göre K2 ölçümleri açısından kornea çapından bağımsız olarak birbiriyle uyumsuzdur ve klinik uygulamalarda birbiri yerine kullanılamaz. K1 ve Km ölçümleri için ise kornea çapı >12 mm olan grupta cihazlar arasındaki uyum daha iyidir ve cihazlar birbiri yerine kullanılabilir.

Anahtar Sözcükler:

Pentacam Scheimpflug sistemi, Keratometri, Lenstar biyometri

ABSTRACT**Objective:**

To determine the effect of white-to-white (WTW) corneal diameter on the agreement in keratometric readings obtained using Pentacam Scheimpflug system, Topcon KR-8100P auto-keratorefractometer, and Lenstar LS900 biometer.

Material and Methods:

A total of 140 eyes of 78 patients were examined in this study. The eyes in the study were divided into two groups: 62 eyes (44.3%) with corneal diameter <12 mm in group 1, and 78 eyes (55.7%) with corneal diameter >12 mm in group 2. The data of keratometric readings: K1 (flat keratometry), K2 (steep keratometry), and Km (mean keratometry) measured using the Pentacam, Topcon, and Lenstar devices was obtained retrospectively. In addition, groups were also compared in terms of other ocular biometric data. For determining the agreement of the devices for keratometric readings, interclass correlation coefficient (ICC) and 95% LoA (limits of agreement) were calculated in both of the groups. According to 95% LoA, if the difference between lower and upper limits is below 1 D, the devices were considered to be interchangeable in paired comparisons of devices.

Results:

The mean age of the patients in the study was 31.05±8.13, and there was no significant difference for age, sex, spherical equivalent, and side between the groups ($p>0.05$). The mean K1, K2, and Km values of the group 1 were significantly higher than the group 2 ($p<0.05$). The mean anterior chamber depth, aqueous depth, and axial length values were significantly lower in the group 1 ($p<0.05$). In paired comparisons of the devices in both groups, the K1, K2 and Km values measured by the devices were found to be compatible with each other over 95% according to ICC. The devices for K2 values were not interchangeable in both groups. In group 2, all devices for K1 and Km were used interchangeably. In Group 1, only Lenstar-Topcon for K1 and Pentacam-Lenstar and Lenstar-Topcon for Km can be used interchangeably.

Conclusion:

Although three devices are seen statistically compatible with each other in terms of keratometry measurements based on

ICC values, K2 measurements according to 95% LoA are incompatible with each other regardless of the corneal diameter and are not interchangeable in clinical applications. For K1 and Km measurements, the agreement between devices is better and devices are interchangeable in the group with a corneal diameter > 12 mm.

Key Words:

Pentacam Scheimpflug system, Keratometry, Lenstar biometer

GİRİŞ

Keratometri ölçümleri, katarakt ameliyatı olacak hastalarda göz içi lensi (GİL) hesaplamalarında çok önemlidir. Son zamanlarda premium GİL'lerin kullanıma girmesiyle ameliyat sonrası minimum refraktif kusur ile hastayı tedavi edebilmek açısından doğru keratometrik ölçümler yapmanın önemi daha da artmıştır. Keratometri ölçümleri aynı zamanda keratokonus tanısı ve tedavi takibinde de önemlidir. Gelişen teknoloji ile keratometri değerlerini ölçmek ya da ölçüm hatalarını azaltmak için farklı teknikler ve yeni teknolojik araçlar geliştirilmiştir (1). Keratometri değerleri saptanırken birbirinden farklı cihazlarla ölçüm yapmak ölçümlerin güvenilirliğini arttırmak için yardımcı olabilir. Ayrıca gelişmekte olan ülkelerde optik biyometriye ulaşma problemi nedeniyle katarakt ameliyatından önce GİL hesaplanmasında aplanasyon ve ultrasonik biyometri kullanılması gerekebilir. Benzer şekilde görme eksenini boyunca olan ortam opasitesi, düşük görme keskinliği veya fiksasyon kaybı olan bir göz için, optik biyometri ile ölçüm yapmak mümkün değilse, A-tarama aplanasyon ile GİL gücü hesaplaması ve ultrasonik biyometri ölçümleri dikkate alınır. Bu durumda keratometrik ölçümlerin otokeratorefraktometre, topografi veya başka bir yöntemle elde edilmesi gerekir. Pentacam Scheimpflug sistemi, dönen bir Scheimpflug kamera kullanan, invazif olmayan bir ön segment topografisidir. Korneayı, ön kamarayı ve lensi görüntüleme yeteneğine sahiptir. 2002 yılında dijital döner Scheimpflug sistemi kullanan ilk kornea ve ön segment topografi sistemi olarak tanıtıldı. Bu cihaz, korneanın eğriliğini ve diyoptik eşdeğerini ölçmek için merkezi 3,0 mm kornea halkasında birbirine dik iki ana meridyeni dikkate alır. Lenstar LS900, GİL implantasyonu için uygun güç ve GİL tipinin belirlenmesine yardımcı olmak üzere oküler ölçümler elde etmek ve hesaplamalar yapmak için kullanılan temassız bir optik biyometri cihazıdır. Lenstar LS900, aksiyel uzunluğu (AU) ölçmek için optik prensipleri (lazer interferometri) kullanır ve kornea apeksinden retina pigment epiteline (RPE) olan mesafeyi ölçer. AU'ya ek olarak, santral kornea kalınlığı (SKK), ön kamara derinliği (ÖKD), lens kalınlığı (LK), K1, K2, düz meridyenin eksenini ve limbustan-limbusa olan mesafeyi ölçer. Lenstar, keratometri değerlerini iki halka halinde düzenlenmiş içte 1.65 mm ve dışta 2.30 mm çapında 32 reflektif ışık spotu kullanarak ölçer. Topcon KR 8100P otokeratorefraktometre, gelişmiş test hassasiyeti için döner prizma ölçüm sistemi ve 10 Placido halkası kullanarak refraksiyon ve keratometriyi aynı anda ölçen çok işlevli bir cihazdır. Korneanın merkezi 3,0 mm'lik

kısının eğriliğini değerlendirir ve ön korneanın eğrilik yarıçapı ile farklı ışınlardaki değişiklikleri belirler.

Çalışmamızda limbustan-limbusa kornea çapı ölçümleri farklı olan gözleri içeren iki grupta Pentacam Scheimpflug sistemi, Lenstar LS900 biyometri ve Topcon otokeratorefraktometre cihazlarının keratometrik değerlerin ölçümündeki uyumu değerlendirerek, kornea çapı değişkeninin cihazların uyumuna etkisini test etmeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmada göz kliniğimizde Ocak 2018-Ağustos 2020 arasında refraktif cerrahi işlemi yapılmış, Pentacam Scheimpflug sistemi (Oculus Wetzlar, Germany), Lenstar LS900 optik biyometri (Haag-Streit AG, Koeniz, Switzerland) ve Topcon KR-8100P otokeratorefraktometre ile keratometri ölçüm kayıtları mevcut olan 78 hastanın 140 gözüne ait veriler retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmadaki gözler, Lenstar LS900 biyometri cihazıyla ölçülen limbustan-limbusa kornea çapı ölçümüne göre >12 mm olanlar grup 1 ve <12 mm olanlar grup 2 olmak üzere iki gruba ayrıldı. Son altı hafta içinde yumuşak ya da sert kontakt lens kullanıma öyküsü olan, keratokonus tanısı olan, korneaya müdahale edilerek uygulanan herhangi bir cerrahi operasyon geçirme öyküsü olan, korneadan ölçüm almayı engelleyecek boyutta opasitesi olan, korneal patolojisi olan ve 18 yaş altı hastalar çalışma dışı bırakıldı. Gruplardaki hastaların yaşları, cinsiyetleri ile gruplardaki gözlerin taraf farklılıkları ve refraktif kusur sferik eşdeğerleri (SE) karşılaştırıldı. K1 (düz meridyen), K2 (dik meridyen) ve Km (ortalama keratometri) değerleri için her üç cihazın da birbirleri ile olan uyumu değerlendirildi. Cihazlar ile ölçülen korneal astigmatizma (AST), SKK, ÖKD, aköz derinliği (AD), AU ve LK değerleri için gruplar karşılaştırıldı. Bu çalışma, Beykoz Üniversitesi Araştırma ve Proje Geliştirme Etik Komisyonundan Etik Kurul onayı alınarak (16.11.2020 tarihli, 2020/4 sayılı karar) ve Helsinki Deklarasyonu'na uyularak yapılmıştır.

İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile değerlendirilmiştir. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma, frekans) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student t test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki Kare testi kullanıldı. Cihazların uyum düzeylerinin belirlenmesinde sınıf içi korelasyon katsayısı (interclass correlation coefficient-ICC) hesaplandı. Cihazların keratometrik ölçümlerinin uyumunun limitlerini belirlemek için 95% LoA (limits of agreement) bakıldı. Anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışma 41'i (%52,6) kadın ve 37'si (%47,4) erkek olmak üzere toplam 78 hastanın 140 gözünü ile yapılmıştır. Hastaların

yaş ortalaması $31,05 \pm 8,13$ 'tür (21-55). Çalışmadaki gözler kornea çapına göre iki gruba ayrılarak incelenmiş olup, grup 1'de kornea çapı 12 mm'nin altında 62 göz (%44,3); grup 2'de ise 12 mm'nin üzerinde 78 göz (%55,7) bulunmaktadır. Grup 2'deki 78 gözün çap ortalaması 12,53 (12,01-13,35) mm olup, grup 1'deki 62 gözün kornea çapı ortalaması ise 11,77 mm'dir (11,14-11,99).

Gruplardaki hastaların genel özellikleri ile gözlerin SE ve taraf farklılıkları karşılaştırması Tablo I'de gösterilmiştir.

Tablo I. Gruplardaki hastaların genel özelliklerin ve gözlerin sferik eşdeğer ve taraf farklılıklarının değerlendirilmesi

| | Kornea çapı | | Total | |
|-----------|---------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|------------|
| | <12 mm (Grup 1) | >12 mm (Grup 2) | | |
| | (Min-Maks) (Ort±SS) | (Min-Maks) (Ort±SS) | | |
| Yaş | (21-54) (31,77±8,25) | (22-55) (30,86±8,05) | (21-55) (31,26±8,12) | |
| SE | ((-6,38)-(-1,88)) ((-2,8)±1,66) | ((-5,63)-(-2,5)) ((-2,56)±1,58) | ((-6,38)-(-2,5)) ((-2,67)±1,6) | |
| | n (%) | n (%) | n (%) | |
| Cinsiyet | K | 34 (%54,8) | 39 (%50) | 73 (%52,1) |
| | E | 28 (%45,2) | 39 (%50) | 67 (%47,9) |
| Göz taraf | Sağ | 30 (%49,2) | 39 (%50,6) | 69 (%50) |
| | Sol | 31 (%50,8) | 38 (%49,4) | 69 (%50) |

¹Student t Test

²Ki-Kare Test

Min: minimum, Maks: maksimum, Ort: ortalama, SS: standart sapma,

K: kadın, E: erkek, SE: sferik eşdeğer.

iki grup değişik ölçüm parametreleri açısından karşılaştırıldığında, her üç cihaz ile de ölçülen K1, K2 ve Km değerleri ortalamaları grup 1'de diğer gruptan istatistiksel olarak anlamlı biçimde yüksek bulundu ($p < 0,05$). Pentacam ve Lenstar ile ölçülen ÖKD, her iki cihazla olan ölçümde, grup 1'de diğer gruba göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde düşük bulundu ($p < 0,05$). Ayrıca Lenstar ile ölçülen AU ve AD değeri de grup 1'de, diğer gruba göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde düşük bulundu ($p < 0,05$). AST, SKK ve LK değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmedi ($p > 0,05$). Ölçüm parametreleri farklılıklarının gruplar arasında karşılaştırılması Tablo II'de gösterilmiştir.

Tablo II. Cihazlarla ölçülen farklı ölçüm parametrelerinin gruplar arası karşılaştırması

| | | Kornea çapı | | Total | p |
|----------|-----------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|--------|
| | | <12 mm (Grup 1) | >12 mm (Grup 2) | | |
| | | (Min-Maks) (Ort±SS) | (Min-Maks) (Ort±SS) | | |
| Pentacam | K1 | (40,2-47,2) (43,77±1,47) | (40,1-44,8) (42,57±1,11) | (40,1-47,2) (43,1±1,41) | 0,000* |
| | K2 | (41,3-47,6) (44,88±1,48) | (40,7-47,4) (43,87±1,34) | (40,7-47,6) (44,32±1,49) | 0,000* |
| | Km | (40,7-47,4) (44,32±1,45) | (40,6-46,1) (43,22±1,19) | (40,6-47,4) (43,71±1,42) | 0,000* |
| | AST | (0,1-2,9) (1,1±0,69) | (0,1-3,5) (1,27±0,68) | (0,1-3,5) (1,2±0,69) | 0,132 |
| | SKK | (497-605) (563±26,01) | (509-639) (560,68±31,57) | (497-639) (561,71±29,16) | 0,642 |
| | ÖKD | (2,84-4,22) (3,71±0,29) | (3,15-4,31) (3,89±0,28) | (2,84-4,31) (3,81±0,29) | 0,000* |
| Lenstar | K1 | (40,19-46,82) (43,74±1,49) | (40,18-44,84) (42,59±1,09) | (40,18-46,82) (43,1±1,4) | 0,000* |
| | K2 | (41,46-47,74) (44,82±1,51) | (40,65-47,73) (43,81±1,36) | (40,65-47,74) (44,25±1,51) | 0,000* |
| | Km | (40,86-47,07) (44,28±1,45) | (40,6-46,22) (43,2±1,18) | (40,6-47,07) (43,68±1,41) | 0,000* |
| | AST | (0,-3,17) (1,07±0,74) | (0,11-3,72) (1,22±0,72) | (0,-3,72) (1,15±0,73) | 0,255 |
| | SKK | (482-604) (555,35±26,03) | (510-639) (553,47±30,78) | (482-639) (554,31±28,09) | 0,702 |
| | ÖKD | (2,61-4,27) (3,59±0,46) | (3,13-4,62) (3,83±0,28) | (2,61-4,62) (3,72±0,39) | 0,000* |
| Topcon | AU | (22,52-26,76) (24,39±0,84) | (22,26-26,14) (24,87±0,85) | (22,26-26,76) (24,66±0,88) | 0,001* |
| | AD | (2,52-3,73) (3,08±0,24) | (2,72-4,01) (3,19±0,89) | (2,72-4,01) (3,14±0,68) | 0,000* |
| | LK | (3,26-4,25) (3,68±0,26) | (2,94-4,34) (3,69±0,28) | (2,94-4,34) (3,69±0,27) | 0,807 |
| | K1 | (40,47-5) (43,86±1,61) | (40,25-44,75) (42,62±1,11) | (40,47-5) (43,17±1,48) | 0,000* |
| | K2 | (41,5-47,75) (44,66±1,47) | (40,75-47,5) (43,64±1,3) | (40,75-47,75) (44,09±1,47) | 0,000* |
| | Km | (40,75-47,38) (44,26±1,49) | (40,63-46,13) (43,13±1,17) | (40,63-47,38) (43,63±1,43) | 0,000* |
| AST | (0,-2,75) (0,93±0,65) | (0,-2,75) (1,04±0,59) | (0,-2,75) (0,99±0,62) | 0,295 | |

Student t Test * $p < 0,05$

Min: minimum, Maks: maksimum, Ort: ortalama, SS: standart sapma, K1: dik keratometri, K2: dik keratometri, Km: ortalama keratometri, AST: korneal astigmatizma değeri, SKK: santral korneal kalınlık, ÖKD: ön kamara derinliği, AU: aksiyel uzunluk, AD: aköz derinliği, LK: lens kalınlığı

Gruplarda cihaz uyumlarının ikili karşılaştırılması için bakılan ortalama, standart sapma, ortalama fark, 95% LoA ve ICC Tablo III, IV ve V'te gösterilmiştir.

Pentacam ve Lenstar cihazlarının karşılaştırmasında grup 1'de, K1 ve K2 değerleri için 95% LoA'ya göre alt limit ve üst limitler arasındaki fark 1 D'nin üzerindeyken, Km değeri için 1 D'nin altındadır. Grup 2'de ise K2 için 1 D'nin üzerindeyken, K1 ve Km için 1 D'nin altındadır (Tablo III).

Tablo III. Keratometrik değerler için kornea çapına göre Pentacam-Lenstar cihazlarının uyumu

| Kornea çapı | | Pentacam | Topcon | Ortalama | p | 95% LoA | | ICC |
|-------------|----|------------|------------|------------|--------|-----------|-----------|-------|
| | | Ort±SS | Ort±SS | fark | | Alt limit | Üst limit | |
| | | | | | | | | |
| <12 mm | K1 | 43,77±1,47 | 43,86±1,61 | -0,09±0,37 | 0,076 | -0,82 | 0,64 | 0,971 |
| | K2 | 44,88±1,48 | 44,66±1,47 | 0,23±0,45 | 0,000* | -0,65 | 1,11 | 0,954 |
| | Km | 44,32±1,45 | 44,26±1,49 | 0,06±0,32 | 0,151 | -0,57 | 0,69 | 0,977 |
| >12 mm | K1 | 42,57±1,11 | 42,62±1,11 | -0,05±0,25 | 0,094 | -0,54 | 0,44 | 0,974 |
| | K2 | 43,87±1,34 | 43,64±1,3 | 0,23±0,32 | 0,000* | -0,40 | 0,86 | 0,971 |
| | Km | 43,22±1,19 | 43,13±1,17 | 0,09±0,23 | 0,001* | -0,36 | 0,54 | 0,980 |

Paired Samples t test *p<0.05

LoA: limits of agreement (cihaz uyumunun sınırları), ICC: Interclass correlation coefficient (Sınıf içi korelasyon katsayısı), K1: düz keratometri, K2: dik keratometri, Km: ortalama keratometri, Ort: ortalama, SS: standart sapma

Pentacam ve Topcon cihazlarının karşılaştırmasında, grup 1'de 95% LoA'ya göre alt ve üst limitler arasındaki fark tüm keratometrik değerler için 1 D'nin üzerindedir. Grup 2'de ise, K2 için 1 D'nin üzerinde, K1 ve Km için 1 D'nin altındadır (Tablo IV).

Tablo IV. Keratometrik değerler için kornea çapına göre Pentacam-Topcon cihazlarının uyumu

| Kornea çapı | | Pentacam | Topcon | Ortalama | p | 95% LoA | | ICC |
|-------------|----|------------|------------|------------|--------|-----------|-----------|-------|
| | | Ort±SS | Ort±SS | fark | | Alt limit | Üst limit | |
| | | | | | | | | |
| <12 mm | K1 | 43,77±1,47 | 43,86±1,61 | -0,09±0,37 | 0,076 | -0,82 | 0,64 | 0,971 |
| | K2 | 44,88±1,48 | 44,66±1,47 | 0,23±0,45 | 0,000* | -0,65 | 1,11 | 0,954 |
| | Km | 44,32±1,45 | 44,26±1,49 | 0,06±0,32 | 0,151 | -0,57 | 0,69 | 0,977 |
| >12 mm | K1 | 42,57±1,11 | 42,62±1,11 | -0,05±0,25 | 0,094 | -0,54 | 0,44 | 0,974 |
| | K2 | 43,87±1,34 | 43,64±1,3 | 0,23±0,32 | 0,000* | -0,40 | 0,86 | 0,971 |
| | Km | 43,22±1,19 | 43,13±1,17 | 0,09±0,23 | 0,001* | -0,36 | 0,54 | 0,980 |

Paired Samples t test *p<0.05

LoA: limits of agreement (cihaz uyumunun sınırları), ICC: Interclass correlation coefficient (Sınıf içi korelasyon katsayısı), K1: düz keratometri, K2: dik keratometri, Km: ortalama keratometri, Ort: ortalama, SS: standart sapma

Lenstar ve Topcon cihazları karşılaştırıldığı zaman grup 1'de, K2 için 95% LoA'ya göre alt ve üst limitler arasındaki fark 1 D'nin üzerindeyken, K1 ve Km için 1 D'nin altındadır. Grup 2'de ise benzer şekilde 95% LoA'ya göre alt ve üst limitler arasındaki fark K2 için 1 D'nin üzerindeyken, K1 ve Km için 1 D'nin altındadır (Tablo V).

Tablo V. Keratometrik değerler için kornea çapına göre Lenstar-Topcon cihazlarının uyumu

| Kornea çapı | grup | Lenstar | Topcon | Ortalama fark | p | 95% LoA | | ICC |
|-------------|------|------------|------------|---------------|--------|-----------|-----------|-------|
| | | Ort±SS | Ort±SS | Ort±SS | | Alt limit | Üst limit | |
| | | | | | | | | |
| <12 mm | K1 | 43,74±1,49 | 43,86±1,61 | -0,12±0,25 | 0,000* | -0,61 | 0,37 | 0,987 |
| | K2 | 44,82±1,51 | 44,66±1,47 | 0,16±0,32 | 0,000* | -0,47 | 0,79 | 0,977 |
| | Km | 44,28±1,45 | 44,26±1,49 | 0,02±0,19 | 0,384 | -0,35 | 0,39 | 0,992 |
| >12 mm | K1 | 42,59±1,09 | 42,62±1,11 | -0,03±0,16 | 0,114 | -0,33 | 0,27 | 0,990 |
| | K2 | 43,81±1,36 | 43,64±1,3 | 0,17±0,31 | 0,000* | -0,44 | 0,78 | 0,973 |
| | Km | 43,2±1,18 | 43,13±1,17 | 0,07±0,21 | 0,004* | -0,34 | 0,48 | 0,985 |

Paired Samples t test *p<0.05

LoA: limits of agreement (cihaz uyumunun sınırları), ICC: Interclass correlation coefficient (Sınıf içi korelasyon katsayısı), K1: düz keratometri, K2: dik keratometri, Km: ortalama keratometri, Ort: ortalama, SS: standart sapma

TARTIŞMA

Oftalmoloji pratiğinde keratometri değerlerinin doğru ölçülmesi birbirinden farklı hastalıkların tanı, tedavi ve takibinde oldukça önemlidir. Hassas keratometrik ölçümler sayesinde göze uygun eğrilğe sahip uygun kontakt lenslerin reçetelenmesi, doğru ölçülmediği takdirde ciddi refraktif hatalara sebep olabilen uygun GİL'in belirlenmesi ve keratokonus tanısının konup tedavi sonrası takibinin doğru şekilde yapılması mümkün olmaktadır. Keratometrik ölçümler için pek çok farklı cihaz kullanılmaktadır ve bu cihazların hassas ölçümler alması kadar birbirinin yerine kullanılabilirliği de önemlidir. Çalışmamızda Pentacam Scheimpflug sistemi, Lenstar LS 900 optik biyometri ve Topcon KR 8100-P otorefraktometre cihazlarının keratometrik ölçümlerinin birbiriyle uyumunu ve cihazlar arasındaki uyumun horizontal kornea çapından etkilenip etkilenmediğini değerlendirmeyi amaçladık.

Çalışmamızda, limbustan-limbusa kornea çapının <12 mm ve >12 mm olmasına göre ayrılan gruplar arasında yaş, taraf ve SE açısından anlamlı fark bulunmazken (p>0,05), keratometrik değerler olan K1, K2 ve Km değerlerinde anlamlı fark bulundu (p<0.05). K1, K2 ve Km ortalamaları her üç cihazla da kornea çapı <12 mm olan grupta, diğer gruba göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha yüksek bulundu. Korneal çap arttıkça korneal kırma gücünün azaldığı görüldü. Yapılan çalışmalarda limbustan-limbusa korneal çap ile korneal kırma gücü ve AU ölçümleri arasında korelasyon tanımlanmıştır (2-5). Hoffmann ve ark. (3) korneal çap ile korneal kurvatur arasında anlamlı negatif korelasyon (r=-0,471), Iribarren ve ark. (5) korneal çap ile korneal kırma gücü arasında negatif korelasyon (r=-0,399) bildirmişlerdir. Benzer şekilde, Yaycıoğlu ve ark. (6) da yaptıkları çalışmada keratometri değerleri ile kornea çapı arasında negatif korelasyon olduğunu bildirmiştir. Touzeau ve ark. (4) ise limbustan-limbusa korneal çap ile anterior korneal radius arasında pozitif korelasyon (r=0,6) olduğunu bildirmiştir. Aksine çalışmalar olsa da birçok yazar bizim çalışmamızda olduğu gibi limbustan-limbusa korneal çap arttıkça korneal kırma gücünün azaldığını bildirmiştir.

Çalışmamızda, gruplar arasında keratometrik değerler dışında ÖKD ve AD gibi ön segment parametreleri ve AU açısından da istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu (p<0.05). Korneal çap <12 mm olan grupta AU, AD ve ÖKD diğer

gruptan istatistiksel olarak anlamlı biçimde düşük bulundu ve korneal çap arttıkça, buna uyumlu şekilde gözün diğer büyüklük ölçümlerinin de arttığı gösterildi. Literatürdeki çalışmalarda uzun gözlerde korneal kırma gücü ve lens gücünün daha az olduğu ve kısa gözlerde bunun tam tersi olduğu ve bu sayede emetropizasyonun sağlandığı, gözün doğumdan itibaren büyürken bazı biyometrik parametrelerini değiştirerek emetropizasyona katkı sağladığı bildirilmiştir (7-9). Bizim çalışmamızda da gerek keratometrik değerler ile ilgili bulgular gerekse büyüklük ölçümleri bu hipotezle uyumlu bulunmuştur. Çalışmamızda, bu hipotezden farklı olarak lens kırma gücünü etkileyebilecek LK açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

ICC, iki değişken arasındaki uyumun saptanmasında istatistiksel bir yöntem olarak kullanılabilir; ancak 95% LoA, cihazlar arasındaki uyumu değerlendirmek için daha iyi bir göstergedir (10). Farklı cihazlarla yapılan keratometrik ölçümleri karşılaştırmak için dar bir LoA - 1 D'den küçük - iyi bir cihaz uyumu olarak kabul edilir, 0,5D'den azsa mükemmel bir uyum olduğu söylenebilir. Aralık 1 D'den daha genişse, cihazlar birbirinin yerine kullanılamaz (11). Bizim çalışmamızda her iki grupta da yapılan ikili cihaz karşılaştırmalarında 95% LoA'ya göre alt ve üst limitler arasındaki fark K2 değerleri için 1 D'nin üzerinde bulunmuştur. Km için bu fark kornea çapı <12 mm olan gruptaki Pentacam-Topcon karşılaştırması hariç bütün karşılaştırmalarda 1 D'nin altında bulunmuştur. Kornea çapı <12 mm olan grupta Pentacam-Topcon karşılaştırması için bütün keratometrik değerler için 95% LoA'ya göre alt ve üst limitler arasındaki fark 1 D'nin üzerindedir ve bu grupta bu iki cihaz arasında en düşük klinik uyum olduğu söylenebilir. Genel olarak da cihazlar arasındaki uyumsuzluk kornea çapı <12 mm olan grupta daha fazladır. Cihazların birbiriyle karşılaştırılmasında bulunan geniş LoA aralıkları nedeniyle, cihazların K2 ölçümleri için birbiri yerine kullanılabilirliği kornea çapından bağımsız olarak klinik olarak uygun bulunmamıştır. K1 ve Km için ise kornea çapı >12 mm olan grupta bütün cihazların ikili karşılaştırmasında 95% LoA'ya göre alt ve üst limitler arasındaki fark 1 D'nin altındadır ve bu parametreler için cihazlar bu grupta birbiri yerine kullanılabilir. Kornea çapı <12 mm olan grupta ise 95%LoA'ya göre fark K1 için sadece Lenstar-Topcon karşılaştırmasında, Km için ise sadece Pentacam-Lenstar ve Lenstar-Topcon karşılaştırmasında 1 D'nin altındadır.

Birçok çalışmada, Lenstar'ın sağlıklı gözlerde saptadığı keratometrik değerler, IOLMaster (CarlZeiss Meditec, Jena, Almanya), Sirius Scheimpflug-Placido topografi ve Tomey-RC-5000 otomatik keratometre gibi diğer cihazlarla karşılaştırıldı (12-16). Buckhurst ve ark. (12) Lenstar ile ölçülen korneal kurvatür ölçümlerini IOLMaster ile benzer bildirmiştir. Hoffer ve ark. (13) Lenstar ve IOLMaster ile kataraktlı ve saydam lensli gözlerden elde ettikleri ölçümleri karşılaştırmış ve Lenstar ile ölçülen keratometri değerlerinin daha düz ölçüldüğünü bildirseler de cihazlar arasında uyumun iyi olduğunu bildirmiştir. Chen ve ark. (15) Scheimpflug sistem ile Lenstar'ı karşılaştırmış ve Km değer-

leri için cihazların klinik olarak birbiri yerine kullanılabilirliğini bildirmiştir. Huang ve ark. (17), Lenstar kullanılarak elde edilen K1, K2 ve Km değerlerinin Scheimpflug sisteminden daha dik olduğunu bildirirken Ucakhan ve ark. (18) da, sağlıklı gözlerde Lenstar'ın keratometrik ölçümlerinin Pentacam'dan anlamlı derecede daha dik olduğunu belirtti ($p<0.001$). Bizim çalışmamızda Pentacam-Lenstar arasında böyle bir fark tespit edilmese de Lenstar-Topcon karşılaştırmasında Lenstar'ın özellikle K2 değerini daha dik ölçtüğü gözlemlenmiştir. Benzer durum Pentacam-Topcon karşılaştırmasında da mevcut olup, Pentacam'ın özellikle K2 değerini Topcon'dan daha dik ölçtüğü görülmüştür.

Çalışmada gruplarda yer alan gözlerin ortalama kornea çapları arasında çok fazla fark olmaması çalışmanın potansiyel bir kısıtlılığıdır. Gelecekte, prospektif olarak tasarlanmış, daha fazla sayıda mikrokornea ve makrokornealı gözleri içeren çalışmalar planlanarak daha kesin sonuçlara ulaşılabilir.

SONUÇ

Çalışmamızda korneal çap arttıkça korneal kırma gücünün azaldığı ve AU, AD, ÖKD gibi değerlerin de emetropizasyonu sağlayacak şekilde korneal çap ile doğru orantılı, keratometriyle ters orantılı olarak değişim gösterdiği saptandı. Pentacam Scheimpflug sistemi, Topcon KR-8100P otokeratorefraktometre ve Lenstar LS900 biyometri cihazları keratometri ölçümleri açısından her ne kadar istatistiksel olarak birbiriyle uyumlu gibi görünse de her iki grupta da geniş 95% LoA aralıkları nedeniyle K2 ölçümü için klinik olarak birbiri yerine kullanılamaz. K1 ve Km ölçümleri için ise kornea çapı >12 mm olan grupta cihazlar uyumludur ve birbiri yerine kullanılabilir. Kornea çapı <12 mm olan grupta cihazlar arası uyum daha azdır ve birbiri yerine kullanım konusunda dikkatli olmak gereklidir.

Etik Komite Onayı:

Bu araştırma, ilgili tüm ulusal düzenlemelere, kurumsal politikalara ve Helsinki Bildirgesinin ilkelerine uygundur ve Beykoz Üniversitesi Araştırma ve Proje Geliştirme Etik Komisyonu tarafından onaylanmıştır (onay numarası: 2020/4).

Yazar Katkıları:

Fikir – H.U.; Tasarım - H.U.; Denetleme - M.G.A., A.Y.K.; Kaynaklar - H.U.; Malzemeler – H.U.; Veri Toplanması ve/veya İşlenmesi – H.U., M.G.A. ;Analiz ve/veya Yorum – M.G.A.; Literatür Taraması - A.Y.K.; Yazıyı Yazan - H.U., M.G.A.; Eleştirel İnceleme - A.Y.K.

Çıkar Çatışması:

Yazarların beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek:

Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

1. Shammaş HJ. Intraocular Lens Power Calculations. Thorofare, USA: SLACK Incorporated, 2004.
2. R fer F, Schr der A, Erb C. White-to-white corneal diameter: normal values in healthy humans obtained with the Orbscan II topography system. *Cornea* 2005;24:259-61.
3. Hoffmann PC, H tz WW. Analysis of biometry and prevalence data for corneal astigmatism in 23, 239 eyes. *J Cataract Refract Surg* 2010;36:1479-85.
4. Touzeau O, Allouch C, Borderie V, Kopito R, Laroche L. Correlation between refraction and ocular biometry. *J Fr Ophtalmol.* 2003;26:355-63.
5. Iribarren R, Fuentes Bonthoux F, Pfortner T, Chiaradia P, Stell WK. Corneal power is correlated with anterior chamber diameter. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;20;53:3788-91.
6. Yaycıoğlu RA, Pelit A, Toygar O, Akova YA. Ok ler Parametreler, G z İi Basıncı ve G z n Refraktif G c  Arasındaki Korelas yonun İncelenmesi. *T Klin Oftalmol* 2006;15:54-60.
7. Gordon RA, Donzis PB. Refractive development of the human eye. *Arch Ophthalmol* 1985;103:785-9.
8. Ronneburger A, Basarab J, Howland HC. Growth of the cornea from infancy to adolescence. *Ophthalmic Physiol Opt* 2006;26:80-7.
9. Inagaki Y. The rapid change of corneal curvature in the neonatal period and infancy. *Arch Ophthalmol* 1986;104:1026-7.
10. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurements. *Lancet.* 1986;1:307-310.
11. Hua Y, Xu Z, Qiu W, et al. Precision (repeatability and reproducibility) and agreement of corneal power measurements obtained by Topcon KR-1W and iTrace. *PLOS ONE.* 2016;11:e0147086.
12. Buckhurst PJ, Wolffsohn JS, Shah S, Naroo SA, Davies LN, Berrow EJ. A new optical low coherence reflectometry device for ocular biometry in cataract patients. *Br J Ophthalmol.* 2009;93:949–53.
13. Hoffer KJ, Shammaş HJ, Savini G. Comparison of 2 laser instruments for measuring axial length. *J Cataract Refract Surg* 2010;36:644–8.
14. Cruysberg LP, Doors M, Verbakel F, Berendschot TT, De Brabander J, Nuijts RM. Evaluation of the Lenstar LS900 non-contact biometer. *Br J Ophthalmol.* 2010;94:106–10.
15. Chen W, Mc Alinden C, Pesudovs K, Wang Q, Lu F, Feng Y, et al. Scheimpflug-Placido topographer and optical low-coherence reflectometry biometer: repeatability and agreement. *J Cataract Refract Surg* 2012;38:1626–32.
16. Huang J, Savini G, Su B, Zhu R, Feng Y, Lin S, Chen H, Wang Q. Comparison of keratometry and white-to-white measurements obtained by Lenstar with those obtained by autokeratometry and corneal topography. *Cont Lens Anterior Eye.* 2015;38(5):363-7.
17. Huang J, Pesudovs K, Wen D, Chen S, Wright T, Wang X, et al. Comparison of anterior segment measurements with rotating Scheimpflug photography and partial coherence reflectometry. *J Cataract Refract Surg.* 2011;37:341–8.
18. Ucakhan OO, Akbel V, Biyikli Z, Kanpolat A. Comparison of corneal curvature and anterior chamber depth measurements using the manual keratometer, Lenstar LS900 and the Pentacam. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2013;20:201–6.

Yazışma Adresi

Correspondence Address

Hasan Serdar KIHTIR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Antalya Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Çocuk Yoğun Bakım, Antalya,
Türkiye

serdar.kihtir@gmail.com

Geliş Tarihi : Şub 01, 2021

Received

Kabul Tarihi : Nis 12, 2021

Accepted

E Yayın Tarihi : May 01, 2022

Online published

Bu makalede yapılacak atıf

Cite this article as

Kihtir HS, Taşkın A.

Antalya İlinde Yoğun Bakım Takibi
Gerektiren Çocuk Travma
Olgularının Genel Özellikleri ve
Cerrahi Gereksinim Sıklığı.
Akd Tıp D 2022; 8(2):140-144

Hasan Serdar KIHTIR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Antalya Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Çocuk Yoğun Bakım,
Antalya, Türkiye

ORCID ID: 0000-0003-0120-8711

Alper TAŞKIN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Antalya Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları, Antalya, Türkiye

ORCID ID: 0000-0003-2517-4632

Antalya İlinde Yoğun Bakım Takibi Gerektiren Çocuk Travma Olgularının Genel Özellikleri ve Cerrahi Gereksinim Sıklığı

General Characteristics and Frequency of Surgical Requirements of Pediatric Trauma Cases Requiring Intensive Care Follow-up in Antalya Province

ÖZ

Amaç:

Bu çalışmadaki amacımız Antalya ilinde çocuk yoğun bakım takibi gerektiren travma olgularının genel özelliklerini sunmak, cerrahi girişim gerektiren olguları ve yapılan cerrahi girişimleri ortaya koymaktır.

Yöntemler:

Ağustos 2018 ile Ekim 2019 tarihleri arasında çocuk yoğun bakımda tedavi gören travma olguları geriye dönük olarak derlendi.

Bulgular:

Çalışmaya ortanca yaşları 68,7 ay (24,2-120,7) olan 106 olgu (39 kız ve 67 erkek) dahil edildi. Olguların %83'ü (88) 14 yaş ve altı olgulardı. En sık gözlenen travma şekli 52 (%49,1) olguda görülen trafik kazalarıydı ve en sık gözlenen patolojiler 44 olguda (%41,5) kranial kırıklar, 33 olguda (%31,4) intrakranial kanamalar ve 22 olguda görülen (%20,8) akciğer kontüzyonuydu. Toplam 29 olguda (%27,3) cerrahi girişim gereksinimi olurken en sık cerrahi gereksinimi 13 olguda (%12,2) yapılan beyin cerrahisi girişimleriydi. Yoğun bakım yatışı süresince 4 (%3,8) olgu hayatını kaybetti.

Sonuçlar:

Travma, halen çocuk yaş grubunda önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Travmalar adolesan yaş grubu için daha sık bir ölüm sebebi olsa da çalışmamız sonuçları 14 yaş altında çocuk yoğun bakım gereksiniminin daha sık olabileceğini göstermektedir. Travma olguları cerrahi hastalıklar grubunda kabul edilse de çalışmamız, olguların neredeyse %70'inin sadece medikal yoğun bakım tedavileriyle tedavi edilebileceğini göstermektedir.

Anahtar Sözcükler:

Pediyatri, Kazara yaralanmalar, Cerrahi işlemler

ABSTRACT

Objective:

Our aim in this study was to present the general characteristics of trauma cases requiring pediatric intensive care follow-up in Antalya province and to reveal the cases requiring surgical interventions.

Methods:

Trauma cases treated in the pediatric intensive care unit between August 2018 and October 2019 were retrospectively collected.

Results:

One hundred and six cases (39 girls and 67 boys) with a median age of 68.7 months (24.2-120.7) were included in the study. Eighty-three percent (88) of the cases were 14 years old or younger. The most common form of trauma was traffic accidents in 52 (49.1%) cases and the most common pathologies were cranial fractures in 44 cases (41.5%), intracranial hemorrhages in 33 cases (3.4%), and lung contusion in 22 cases (20.8%). Surgical intervention was required in a total of 29 cases (27.3%), while the most frequent need for surgery was neurosurgical interventions in 13 cases (12.2%). Four (3.8%) cases did not survive to PICU discharge.

Conclusion:

Trauma is still an important cause of mortality and morbidity in the pediatric age group. Although traumas are a more common cause of death for the adolescent age group, the results of our study show that the need for intensive care for children under 14 years of age may be more frequent. Although trauma cases are accepted in the surgical diseases group, our study shows that almost 70% of the cases can be treated with only medical intensive care treatments.

Key Words:

Pediatrics, Accidental Injuries, Surgical Procedures

GİRİŞ

Koruyucu hekimlik ve tedavi olanaklarının artışı çocuk sağlığı alanında önemli iyileşmelere neden olmuşsa da travmalara bağlı ölümler ve kalıcı sakatlıklar halen önemli bir sağlık sorunu olarak görülmektedir. Küresel Hastalık Yüğü 2020 Raporu'nda çocuklarda son otuz yılda travmatik yaralanmalarda anlamlı bir azalma olmadığı görülmektedir (1). Koruyucu önlemler, ebeveyn eğitimleri ve ulaşım güvenliğini arttıran (zorunlu çocuk koltuğu vb.) uygulamalar çocuklarda travmatik yaralanmaların artmasını engellemektedir (2). Bununla birlikte, acil sağlık hizmetlerinin yaygınlaşması ve hastanelerde tedavi edici hizmetlerin iyileştirilmesi, kalıcı sakatlık ve ölüm oranlarını azaltmaktadır. Ülkemizde çocuk hastalarda travma sonrası erken dönemde ciddi cerrahi girişim gereksinim sıklığına yönelik bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmadaki amacımız, Antalya ilinde bir eğitim ve araştırma hastanesindeki çocuk yoğun bakım takibi gerektiren travma olgularının genel özelliklerini sunmak ve cerrahi girişim gerektiren olguları ve yapılan cerrahi girişimleri ortaya koymaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma, yıllık ortalama 600 hastanın takip edildiği (tıbbi ve cerrahi olgular) 12 yataklı 3. basamak çocuk yoğun bakım ünitesinde yapılmıştır. Ağustos 2018 ile Ekim 2019 tarihleri arasında Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi çocuk yoğun

bakım ünitesine yatırılan olgular geriye dönük olarak gözden geçirildi. Yatış sebebi primer travmatik etyolojiler olan olgular çalışmaya dahil edildi. Olguların demografik verileriyle birlikte Prism 3-24 (pediatric risk of mortality) ve Glasgow koma skorları, travma şekli, etkilenen vücut bölgeleri, yapılan tıbbi ve cerrahi tedaviler ve taburculuk durumları kaydedildi. Cerrahi tedavilerde ilk bir hafta içinde ve ameliyathane koşullarında yapılan müdahaleler dikkate alınırken yüzeysel kesiklere yapılan basit cerrahi müdahaleler dikkate alınmadı. Kardiyak kontüzyon tanısında hipoksi ya da kardiyak arrest hikayesi olmayan, özellikle toraks travmalı olgularda artmış troponin düzeyi (Troponin T>14 ng/L) dikkate alındı. Deksmetomidin sedasyonu düşük dozlarda (0.25 mcg/kg/saat) ve yükleme dozu yapılmadan uygulandı. Klinik gerekliliğe göre daha erken ya da ilk 24 saat sonunda azaltılarak 24-48 saat içinde sonlandırılacak şekilde kullanıldı.

Sürekli değişkenler ortanca ve çeyreklikler arası mesafe (25 persentil-75 persentil) olarak ifade edildi. Kategorik değişkenler n (%) olarak ifade edildi. Kategorik değişkenlerin gruplar arasındaki karşılaştırmalarında Ki-kare testi kullanıldı. Sürekli değişkenlerin üç veya daha fazla grup arasındaki karşılaştırmalarında Kruskal-Wallis testi kullanıldı. İstatistiksel olarak p<0.05 olması anlamlı kabul edildi. İstatistiksel hesaplamalarda Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows sürüm 23 programı kullanıldı.

Bu çalışma Antalya Eğitim ve Araştırma hastanesi klinik araştırmalar etik kurulunda 2019-197 başvuru numarası ile değerlendirilmiş olup 20/06/2019 tarih ve 15/10 numaralı kararlar onaylanmıştır. Çalışmamızda bilimsel araştırma ve yayın etiği ilkelerine aykırı içerik bulunmamakta olup Helsinki Deklerasyonu ilkelerine uyulmuştur.

BULGULAR

Çalışmaya 106 olgu (39 kız ve 67 erkek) dahil edildi. Olguların ortanca yaşı 68,7 aydı (24,2-120,7). Olguların yaş gruplarına göre ayrıldığında 0-6 yaş grubunda 57 olgu (%53,8), 7-14 yaş grubunda 31 olgu (%29,2) ve ≥15 yaş grubunda ise 18 (%17) olgu bulunmaktaydı. En sık gözlenen travma şekli 52 (%49,1) olguda görülen trafik kazalarıydı (Tablo I).

Olguların 55'i (%51,9) hastanemiz acil servisinden kabul edilirken 51 olgu (%48,1) diğer hastanelerden (ilçeler ve çevre iller) kabul edildi. Olgular kabul edildikleri yere göre sınıflandığında (kendi hastanemiz-diğer hastaneler) hastanemiz dışından kabul edilen olgularda adolesan olguların daha az (15[%27,3] olguya karşılık 3 [%5,9] olgu, p=0,009) olduğu görüldü. Olguların 52'sinde (49,1%) kafa travması, 24'ünde (%22,6) toraks travması, 24'ünde (%22,6) abdomen travması, 23'ünde (%21,7) iskelet sistemi travması ve 12'sinde (%11,3) kardiyovasküler sistem travması bulguları mevcuttu (Tablo II).

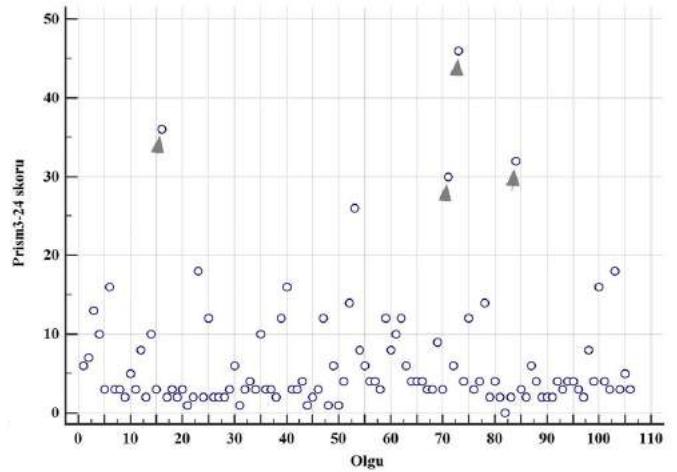
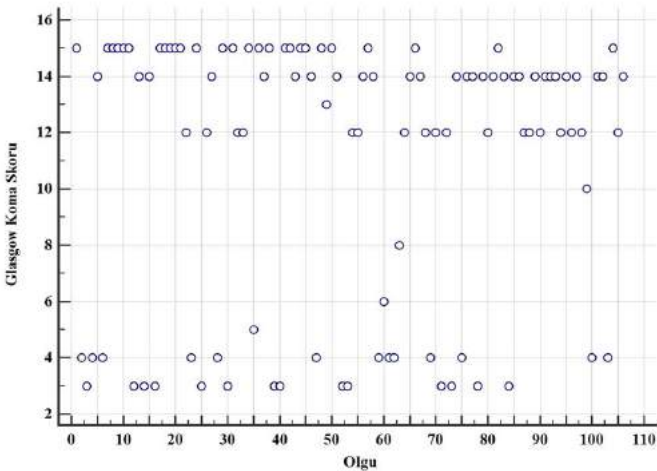
Tablo I: Olguların genel özellikleri ve uygulanan medikal tedaviler.

| | | |
|--|----------------------------------|------------|
| Yaş (ay) ortanca (25p-75p) (min-max) | 68,7 (24,2-120,7) (3,3-210,9) | |
| Cinsiyet (Erkek/Kız) n(%) | 67 (%63,2)/39 (%36,8) | |
| Travma Etiyolojisi n(%) | Trafik Kazaları Araç içi | 15 (%14,2) |
| | Trafik Kazaları Araç dışı | 37 (%34,9) |
| | Yüksekten düşme | 40 (%37,7) |
| | Kesici-Delici alet yaralanmaları | 3 (%2,8) |
| | İzole kafa travması | 11 (%10,4) |
| PRISM3-24' skoru ortanca (25p-75p) (min-max) | 4 (3-8) (0-46) | |
| Yoğun bakım yatış süresi (gün) ortanca (25p-75p) (min-max) | 3 (2-4) (1-69) | |
| GKS2 ortanca (25p-75p) | 14 (4-15) (3-15) | |
| Başvuruda Solunum Desteği n(%) | İnvaziv Ventilasyon | 29 (%27,4) |
| | Non-invaziv ventilasyon | 5 (%4,7) |
| | Oksijen maskesi | 45 (%42,5) |
| | Oda havası | 27 (%25,5) |
| İnvaziv ventilasyon süresi (gün) ortanca (25p-75p) (min-max) | 2 (1-7) (1-30) | |
| Non-Invaziv ventilasyon süresi (gün) ortanca (25p-75p) (min-max) | 2 (1-3) (1-10) | |
| İntravenöz idame sıvı seçimi n(%) | %5 Dekstroz % 0,9 NaCl | 78 (%73,6) |
| | %5 Dekstroz % 0,45 NaCl | 6 (%5,7) |
| Anti-ödem tedaviler n(%) | Hipertonik NaCl (%3) | 29 (%27,3) |
| | Mannitol | 1 (%0,9) |
| Anti-ödem tedavi süresi (gün) ortanca (25p-75p) (min-max) | 3 (2-10) (1-19) | |
| Sedatif ilaçlar n(%) | Midazolam | 23 (%21,7) |
| | Deksmedetomidin | 18 (%16,9) |
| | Tiopental | 7 (%6,6) |
| Analjezik ilaçlar n(%) | Ketamin | 3 (%2,8) |
| | Fentanil | 28 (%26,4) |
| | Parasetamol | 22 (%20,8) |
| | Ibuprofen | 2 (%1,8) |
| | Tramadol | 6 (%5,6) |
| Kan ürünü transfüzyonu n(%) | Eritrosit süspansiyonu | 38 (%35,8) |
| | Taze Donmuş plazma | 18 (%16,9) |
| | Trombosit süspansiyonu | 3 (%2,7) |
| Vazoaktif-inotropik gereksinimi n(%) | 8 (%7,5) | |
| 1. Pedyatrik mortalite risk skoru | | |
| 2. Glasgow koma skoru | | |

Tablo II: Olgularda gözlenen travmatik bulgular

| | | |
|----------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------|
| Baş n=52 (%49,1) | Kırıklar | 44 (%41,5) |
| | İntrakranial kanama | 33 (%31,4) |
| | Bein ödemi | 13 (%12,3) |
| Toraks n=24 (%22,6) | Kosta kırıkları | 9 (%8,4) |
| | Akciğer kontüzyonu | 22 (%20,8) |
| | Hemotoraks | 4 (%3,8) |
| | Pnömotoraks | 13 (%12,3) |
| | Kardiyovasküler sistem n=12 (%11,3) | Kardiyak kontüzyon |
| | Hemo-pnömo perikardiyum | 0 (%0) |
| | Büyük damarlarda yaralanmalar | 2 (%1,8) |
| Abdomen n=24 (%22,6) | Karaciğer kontüzyonu | 7 (%6,6) |
| | Dalak kontüzyonu | 14 (%13,2) |
| | Böbrek kontüzyonu | 4 (%3,7) |
| | İntestinal perforasyon | 2 (%1,8) |
| | Peritonda serbest sıvı | 21 (%19,8) |
| | İskelet sistemi n=23 (%21,7) | Servikal vertebra kırıkları |
| Torako-lomber vertebra kırıkları | | 3 (%2,8) |
| Üst ekstremitte kırıkları | | 9 (%8,4) |
| Alt ekstremitte kırıkları | | 11 (%10,3) |
| Pelvis kırıkları | | 6 (%5,7) |

Olguların yatıştaki Glasgow koma skorları 14 (4-15), Prizm 3-24 skorları ise 4 (3-8) olarak tespit edildi (Grafik 1).



Olguların 31'ine (%29,2) cerrahi girişim yapıldı ve bu olgulardan sadece 2'si (%1,8) yoğun bakım yatışı öncesinde acil ameliyat edilen (bir delici travmaya bağlı bağırsak perforasyonu ile birlikte olan vena kava inferior yaralanması olgusu ve bir ezici künt travmaya bağlı bağırsak perforasyonu ve aort yaralanması olgusu) olgulardı (Tablo III).

Tablo III: Olgulara uygulanan cerrahi tedaviler n=29 (%27,3)

| | | |
|--------------------|---------------------------------|---|
| Baş n=13 (%12,2) | Cökme Kırığı | 6 (%5,6) |
| | Hematoma drenajı | 5 (%4,7) |
| | Dekompresif kraniyotomi | 3 (%2,8) |
| | Eksternal ventriküler drenaj | 2 (%1,8) |
| Toraks n=3 (%2,8) | Tüp drenaj | 5 (%4,7) |
| | Torakotomi | 0 (%0) |
| Abdomen n=4 (%3,7) | Laparotomi | 4 (%3,7) |
| | Splenektomi | 1 (%0,9) |
| | İskelet sistemi n=9 (%8,4) | Ekstremitte kırıklarına yönelik cerrahi |
| | Pelvis cerrahisi | 3 (%2,8) |
| | Servikal vertebra cerrahisi | 1 (%0,9) |
| | Torakolomber vertebra cerrahisi | 0 (%0) |
| | Amputasyon | 1 (%0,9) |

Olguların 79'unda (%74,5) solunum desteği gereksinimi mevcuttu. Olguların 31'inde (%29,2) invaziv mekanik ventilasyon (IMV) gerekirken 19 (%17,9) olguda non-invaziv ventilasyon (NIV) teknikleri kullanıldı. Travma etiyojileri ile IMV ya da NIV gereksinimi arasında istatistiksel bağlantı görülmedi ($p=0,383$, $p=0,943$). Travma etiyojisine göre Çocuk Yoğun Bakım yatış süresi, IMV ve NIV süreleri açısından da istatistiksel farklılık gözlenmedi ($p=0,148$, $p=0,427$, $p=0,927$). Profilaktik antibiyotik 65 (%61,3) olguda kullanıldı. En sık kullanılan idame sıvısı 78 (%73,6) olguda kullanılan %5 dekstroz %0,9 NaCl'dü. En sık kullanılan sedatif ilaç 23 (%21,6) olguda midazolam iken, en sık kullanılan analjezik ilaç 28 (%26,4) olguda kullanılan fentanildi. Entübe olmayan olgularda en sık kullanılan sedatif ve analjezik ilaçlar sırasıyla 11 olguda (%10,3) kullanılan deksmedetomidin ve 20 olguda (%18,8) kullanılan parasetamoldü. Deksmetomidin sürekli infüzyon olarak ortanca 1 gün (1-2) süreyle (azami 3 gün) kullanıldı ve bu olgularda deksmedetomidin ilişkili olabilecek ciddi bir hemodinamik yan etki gözlenmedi. Vertebral kırıkları olan 4 olguda (%3,7) şüpheli medulla spinalis hasarı nedeniyle, 1 olguda (%0,9) ciddi üst hava yolu ödemi nedeniyle ve 8 (%7,5) olguda da entübasyon ilişkili hava yolu ödemi şüphesiyle deksametazon kullanıldı. Otuz sekiz (%35,8) olguda kan ve kan ürünü transfüzyonları yapıldı. Ortanca yoğun bakım yatış süresi 3 gündü (2-5). Yetmiş (%66) olgu yoğun bakım sonrası cerrahi

kliniklere devredilirken 23 (%21,6) olgu genel çocuk servisine devredildi. Dokuz olgu (%8,4) yoğun bakım sonrası taburcu edildi. Yaşları ortanca 91 ay (29,1-132,9) olan üç erkek ve bir kız olgu (%3,8) yoğun bakım yatışı sırasında kaybedildi. Kaybedilen olguların üçü araç dışı, biri ise araç içi trafik kazası nedeniyle takip edilen olgulardı. İki olgu apne testi ve kranial görüntülemeyle beyin ölümü olarak kabul edilirken diğer olgular travma ilişkili çoklu organ yetmezlikleri nedeniyle kaybedildi.

TARTIŞMA

Ülkemizde adolesan (>14 yaş) yaş grubundaki ölümlerin yarısına yakını travmalar nedeniyle gerçekleşmektedir. Türkiye İstatistik Kurumu verilerine göre 2017 ve 2018 yıllarında 0-14 yaş grubunda travma ve zehirlenmelere bağlı 2874 (% 7,2) (%63 erkek-%37 kız) ölüm bildirilirken 15-24 yaş grubunda bu sayı 5698 (%51,4) olarak görülmektedir (3). Orantısız olarak düşük görünse de 14 yaş altı travma ilişkili ölümler 15 yaş ve üstündeki ölümlerin yarısından fazladır. Çalışmamızda olguların %80'den fazlası 15 yaş altı olgulardır ve ölüm olgularının tamamı bu gruptadır. Bunun en olası sebebi adolesan yaş grubunun daha sık oranda yüksek enerjili kazalara maruz kalıyor olması ve bu nedenle olay yeri ölümlerinin bu grupta daha yüksek olması olabilir. Bununla birlikte hasta grubumuzun yaklaşık yarısı (%48,1) çevre il ya da ilçelerden sevkle alınan olgulardır ve adolesan olgularda sevk yerine erişkin yoğun bakım ya da servis takibi daha sık tercih ediliyor gibi görülmektedir.

Travma sürecinin neden olduğu ağrılı uyaranlar, yabancı ortamlarda bulunma ve aileden uzak olmak gibi etkenler çocuk travma olgularında anksiyete ve ajitasyona sıklıkla neden olmaktadır. Bilinci açık hastaların yoğun bakımda annesi refakatinde takibi sıklıkla olumlu etki gösterse de sakinliğini koruyamayan ebeveynler süreci olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Bu nedenlerle analjezik ve sedatif uygulamalara çocuk travma olgularında sıklıkla gerek duyulmaktadır (4). Olgularımızda en sık kullanılan sedatif ajan midazolam iken entübe olmayan olgularda en sık alfa-2 agonist olan deksmedetomidin kullanıldı. Midazolam sedatif ve anksiyolitik etkinliğine ek olarak anterograd amnestik etkileri de olması nedeniyle pediatrik sedasyon işlemlerinde sıklıkla kullanılmaktadır (5). Bununla birlikte analjezik etkilerinin olmaması ve solunum depresyonu yapabilmesi nedeniyle dikkatle kullanılması gereken bir ilaçtır. Deksmetomidin sedatif ve anksiyolitik etkileri olan bununla birlikte orta düzeyde analjezi de sağlayabilen ve solunum depresyonu yapmayan bir ilaçtır (6). Erişkin yaş grubunda 1999 yılından beri kullanım onayı olan bu ilaç çocuk olgularda da artan sıklıkla kullanılmaktadır (7). Deksmetomidinin kliniğimizde tercih edilmesindeki en önemli neden solunum depresyonu yapmaksızın yeterli sedasyon ve analjezi sağlayabilmesidir. Deksmetomidin ile ilgili çalışmalar çocuklarda uzun süreli kullanımlarda bile güvenli olabileceğini göstermektedir (8).

Çocuk travma olgularında cerrahi girişim gerekliliği farklı çalışmalara konu olmuştur. Yousefzadeh Chabok ve arkadaşlarının (9) yaptıkları ve 588 olgunun değerlendirildiği bir çalışmada acil serviste değerlendirilen çocuk travma

olgularının %46'sında herhangi bir cerrahi girişimin gerekli olduğu bildirilmektedir. McGaha ve arkadaşlarının (10) çalışmasında ise acil travma servisine getirilen 526 çocuk olgudan 72'sinde (%13,6) cerrahi girişim gerektiği bildirilmektedir. Çalışmamızda cerrahi girişim sıklığı %29,2 olarak görülmektedir. Bununla birlikte çalışmamızdaki hasta grubu yoğun bakım gerektiren travma olgularıdır. Çocuk yoğun bakımda takip edilen travma olgularının derlendiği bir çalışmada cerrahi girişim sıklığı %28 olarak bildirilmektedir (11). Bu oran çalışmamız verileriyle uyumlu görünmektedir. Kısıtlı hasta sayısı ve hastaların uzun dönem takip verilerine ulaşamamış olmamız çalışmamızın en önemli kısıtlılıkları arasındadır. Ayrıca acil servise başvuran toplam çocuk travma olgu sayısını tespit edemememiz ilk başvuru sürecindeki cerrahi gereksinim sıklığını tespit etmemizi mümkün kılmamıştır. Bununla birlikte Antalya ili, ilçeleri ve komşu illerdeki yoğun bakım gerektirebilen pediatrik travma olgularının genel özelliklerini yansıtabilmesi nedeniyle çalışmamızın literatüre olumlu katkıda bulunacağı kanaatindeyiz.

SONUÇ

Travma halen çocuk yaş grubunda önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Travmalar adolesan yaş grubu için daha sık bir ölüm sebebi olsa da çalışmamız sonuçları 14 yaş altında çocuk yoğun bakım gereksiniminin daha sık olabileceğini göstermektedir. Travma olguları cerrahi hastalıklar grubunda kabul edilse de çalışmamız, olguların neredeyse %70'inin sadece medikal yoğun bakım tedavileriyle tedavi edilebileceğini göstermektedir. Erişkin cerrahi yoğun bakım ünitelerinde küçük çocukların takibi zorluklara neden olurken genel pediatri uzmanları için de travma olguları çekinilen hastalardır. Çocuk yoğun bakım ve çocuk acil tıp uzmanlarının yaygınlaşmasının çocuk travma olgularının mortalite ve morbiditesini olumlu yönde etkileyeceği kanaatindeyiz.

Etik Kurul Onayı:

Bu çalışma Antalya Eğitim ve Araştırma hastanesi klinik araştırmalar etik kurulunda 2019-197 başvuru numarası ile değerlendirilmiş olup 20.06.2019 tarih ve 15/10 numaralı kararla onaylanmıştır. Çalışmamızda bilimsel araştırma ve yayın etiği ilkelerine aykırı içerik bulunmamakta olup Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uyulmuştur.

Hasta Onamı:

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

Yazar Katkıları:

Fikir – H.S.K., A.T.; Tasarım - H.S.K., A.T.; Denetleme - H.S.K., A.T.; Kaynaklar - H.S.K., A.T.; Malzemeler - H.S.K., A.T.; Veri Toplanması ve/veya İşlenmesi - H.S.K., A.T.; Analiz ve/veya Yorum – H.S.K. Literatür Taraması - H.S.K., A.T.; Yazıyı Yazan – H.S.K. Eleştirel İnceleme – H.S.K., A.T.

Çıkar Çatışması:

Yazarların beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek:

Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

1. Vos T, Lim SS, Abbafati C, Abbas KM, Abbasi M, Abbasifard M, Abbasi-Kangevari M, Abbas-tabar H, Abd-Allah F, Abdelalim A, Abdollahi M. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2020;396:1204–22.
2. Col D, Bicer S, Ugras M, Giray T, Kucuk O, Ciler Erdag G, Vitrinel A. A Survey Study on Families Child Car Safety Seats Usage and Awareness. *Turkish J Pediatr Emerg Intensive Care Med* 2014;1:87–95.
3. Türkiye İstatistik Kurumu Haber Bülteni, TS30626. Yayın Tarihi: 26 Nisan 2019. Erişim Tarihi: 26 Ocak 2021. Erişim adresi: <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Olum-Nedeni-Istatistikleri-2018-30626>
4. Ramaiah R, Bhananker S, Grabinsky A. Sedation and analgesia for the pediatric trauma patients. *Int J Crit Illn Inj Sci* 2012;2:156.
5. Pacifici GM. Clinical Pharmacology of Midazolam in Neonates and Children: Effect of Disease—A Review. *Int J Pediatr* 2014; 2014:1–20.
6. Gertler R, Brown HC, Mitchell DH, Silvius EN. Dexmedetomidine: A Novel Sedative-Analgesic Agent. *Baylor Univ Med Cent Proc* 2001; 14:13–21.
7. Buck ML. Dexmedetomidine use in pediatric intensive care and procedural sedation. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2010;15:17–29.
8. Gupta P, Whiteside W, Sabati A, Tesoro TM, Gossett JM, Tobias JD, Roth SJ. Safety and efficacy of prolonged dexmedetomidine use in critically ill children with heart disease*. *Pediatr Crit Care Med* 2012;13:660–6.
9. Yousefzadeh chabok S, Ranjbar taklimie F, Malekpouri R, Razzaghi A. Predicting mortality, hospital length of stay and need for surgery in pediatric trauma patients. *Chinese J Traumatol* 2017;20:339–42.
10. McGaha II P, Garwe T, Stewart K, Sarwar Z, Robbins J, Johnson J, Letton RW. Factors that predict the need for early surgeon presence in the setting of pediatric trauma. *J Pediatr Surg. Elsevier Inc* 2020;55:698–701.
11. Coulthard MG, Varghese V, Harvey LP, Gillen TC, Kimble RM, Ware RS. A review of children with severe trauma admitted to pediatric intensive care in Queensland, Australia. Mink R, editor. *PLoS One* 2019;14:e0211530.

Yazışma Adresi
Correspondence Address

Nezahat Arzu KAYAR
Akdeniz Üniversitesi
Diş Hekimliği Fakültesi,
Periodontoloji Anabilim Dalı,
Antalya, Türkiye
narzu@hotmail.com

Geliş Tarihi : Mar 23, 2021
Received
Kabul Tarihi : Nis 20, 2021
Accepted
E Yayın Tarihi : May 01, 2022
Online published

Bu makalede yapılacak atıf
Cite this article as

Kayar NA, Hatipoğlu M.
Alt Çene Çoklu Dişeti Çekilmesi
Tedavisi: İki Farklı Kök Yüzeyi
Örtme Tekniğinin Karşılaştırılması

Akd Tıp D 2022; 8(2):145-152

Nezahat Arzu KAYAR
Akdeniz Üniversitesi
Diş Hekimliği Fakültesi,
Periodontoloji Anabilim Dalı,
Antalya, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-2325-2900

Mükerrem HATİPOĞLU
Akdeniz Üniversitesi
Diş Hekimliği Fakültesi,
Periodontoloji Anabilim Dalı,
Antalya, Türkiye
ORCID ID: 0000-0003-4698-292X

Alt Çene Çoklu Dişeti Çekilmesi Tedavisi: İki Farklı Kök Yüzeyi Örtme Tekniğinin Karşılaştırılması

Treatment of Mandibular Multiple Gingival Recession: Comparison of Two Different Techniques of Root Coverage

ÖZ

Amaç:

Bu çalışmanın amacı, mandibular köpek ve küçük azı dişlerindeki dişeti çekilmesinin tedavisinde, tünel tekniği (TT) veya koronale kaydırılan flep (KKF) ile uygulanan bağ dokusu greftinin (BDG) kök yüzeyi örtmedeki başarısının karşılaştırmalı olarak incelemektir.

Gereç ve Yöntemler:

Bu split-mouth çalışmaya, çoklu dişeti çekilmesi defekti bulunan yaş ortalaması $36,5 \pm 2,5$ yıl olan 8 hasta (5 erkek, 3 kadın) katıldı. Toplamda otuz sekiz defekt randomize olarak TT + BDG veya KKF + BDG grubuna dahil edildi. Plak indeksi (PI), gingival indeks (Gİ), sondalama derinliği (SD), klinik ataşman kaybı (KAK), dişeti çekilme derinliği (DÇ) ve keratinize doku genişliği (KD) gibi periodontal parametreler başlangıçta ve 6. ayda değerlendirildi.

Bulgular:

Başlangıçtan ameliyattan sonraki 6. aya kadar kök kapsama yüzdesi TT + BDG grubu için % 58,33 ve KKF + BDG grubu için % 75,43'tür. Keratinize doku genişliği her iki grupta da başlangıçtan 6. aya yükseldi ($p < 0.001$) ve bu artış her iki grupta da benzerdi.

Sonuç:

Her iki teknik de kök kapanmasında ve keratinize doku artışında etkili olsa da KKF + BDG grubu, çoklu mandibular gingival çekilmelerin tedavisi için TT + BDG 'ye kıyasla önemli ölçüde daha iyi klinik sonuçlar göstermiştir.

Anahtar Sözcükler:

Dişeti çekilmesi, Koronale kaydırılan flep, Subepitelyal bağ dokusu grefti, Tünel tekniği

ABSTRACT

Objective:

The aim of this study was to evaluate the effect of connective tissue graft (CTG) either with tunnel technique (TT) or coronally advanced flap (CAF) in the treatment of gingival recession in mandibular canine and premolars, comparatively.

Material and Methods:

This randomized, controlled, split-mouth study, comparatively 38 defects in 8 patients (5 males,

3 females) with a systemically healthy mean age of 36.5 ± 2.5 years and randomly divided into 2 groups, TT + CTG and CAF+ CTG. Periodontal parameters including plaque index (PI), gingival index (GI), probing depth (PD), clinical attachment loss (CAL), gingival recession depth (GR), and keratinized tissue width (KT) were evaluated at baseline and 6 months.

Results:

Percentage of root coverage from baseline to 6 months post-surgery was 58.33 % for TT+CTG group and 75.43 % for CAF+CTG group. Keratinized tissue width was increased in both groups from baseline to 6 months ($p < 0.001$), and this increase was similar in both groups.

Conclusion:

Both techniques were effective in root coverage and increased the keratinized tissue. CAF+CTG group demonstrated significantly better clinical outcomes for the treatment of multiple mandibular gingival recessions compared to TT + CTG.

Key Words:

Coronally advanced flap, Gingival recession, Subepithelial connective tissue graft, Tunnel technique

GİRİŞ

Dişeti çekilmesi, dişeti kenarının mine sement sınırının apikaline doğru yer değiştirmesi ile kök yüzeyinin ağız ortamına açılması şeklinde tanımlanmaktadır (1,2). Günümüzde dişeti çekilmelerinin etiolojisinin multifaktöriyel olduğu; birden fazla faktörün aynı anda etki etmesi ve kümülatif etkilerinin sonucunda dişeti çekilmesine yol açtığı düşünülmektedir (3). Meydana gelen dişeti çekilmesi, dişeti ve alveol mukoza arasındaki sağlıklı ilişkinin bozulmasıyla mukogingival problemleri ortaya çıkarmaktadır (4,5). Dentin hassasiyeti, kök çürüğü, plak kontrolünün zorlaşması, dişeti kenarının apikale doğru çekilmesiyle estetiğin bozulması gibi problemler karşılaşılan sorunlar arasındadır (5-8). Hastanın çiğneme fonksiyonunun bozulması, meydana gelecek olan doku harabiyetinin önlenmesi ve estetik kaygıların önüne geçilmesi amacıyla kök yüzeyi kapamayı amaçlayan birçok periodontal plastik cerrahi teknik periodontoloji alanında rutin olarak kullanılmaktadır (9). Kullanılan teknikler arasında saplı yumuşak doku greftleri (kronale kaydırılan flep (KKF), laterale kaydırılan flep, çift papil flep) serbest dişeti grefti, bağ dokusu grefti (BDG), hücreli dermal matriksler, yönlendirilmiş doku rejenerasyonları, mine matriks proteinleri, trombosit konsantreleri, tünel tekniği (TT) veya bu tekniklerin kombinasyonları yer almaktadır (3,5,10,11). Hastaların en çok şikâyet ettikleri diş hassasiyeti ve estetik kaygılarının önüne geçilmesi adına çekilme bölgesindeki dokuyla birebir uyum sağlayan otojen BDG, yaygın olarak kullanılmaktadır (5,12). Alınan otojen BDG'nin dişeti çekilmesi bulunan bölgeye yerleştirmesinde kullanılan birçok cerrahi teknik bulunmaktadır (5). Geçmişten günümüze kök kapamasındaki yüksek başarı oranı sebebiyle en sık tercih

edileni KKF cerrahisidir (13,14). Bu teknik çekilmenin apikalindeki dişetin koronal yönde kaydırılması prensibine dayanarak kök yüzeyi örtülmesini amaçlamaktadır (15). Son yıllarda periodontal cerrahi alanında kanıta dayalı uygulamalar ve hastaların artan estetik beklentileri mevcut tedavi modellerinin gelişmesini sağlamıştır (16). Bu gelişmeler özellikle yara iyileşmesinin hızlanması, tedavi edilen bölgenin kanlanması artırmak ve hasta konforu üzerine odaklanmıştır (17). Bu durum periodontal plastik cerrahide spesifik endikasyonlarda kullanılan flep tasarımlarının ilerlemesini ve gelişmesini sağlamıştır. Minimal invaziv ve daha az insizyon gerektiren tekniklerin flep ve grefte sağladıkları kan desteğini, geleneksel flep tasarımlarına oranla anlamlı ölçüde arttırdığı bildirilmiştir (13). Sağladığı avantajlardan dolayı tünel tekniği son 10 yıldır dişeti çekilmelerinin tedavisinde sık kullanılmaya başlanmıştır (11,16-20).

Çoklu dişeti çekilmelerinin öngörülebilir kapatma işlemi, plastik estetik periodontal cerrahide hala en zorlanılan durumlardan birini temsil etmektedir (19). Cerrahi alanın büyüklüğünden dolayı daha geniş avasküler yüzey bulunması, daha zayıf kan akışı, diş köklerinin pozisyonu, sığ vestibüller, çekilme derinliklerindeki farklılıklar gibi anatomik varyasyonlar operasyonu ve yara iyileşmesini zorlaştıran etkenlerdendir (6, 21).

Özellikle alt çene köpek dişi ve küçük azı bölgesinde split flep yaklaşımının uygulanması zor olabilir ve iyileşme aşamasında flep perforasyonu ve / veya greft nekrozu riski taşır. TT'nin BDG'e mümkün olan en iyi kan akışını sağlayacağından birlikte uygulandıklarında, alt çene çoklu dişeti çekilmesi tedavisinde KKF + BDG uygulaması kadar etkili olabileceğini varsaydık. Bu çalışmada, mandibular köpek ve küçük azı dişlerinde dişeti çekilmesi olan hastalarda KKF + BDG ve TT + BDG'nin periodontal dokular üzerindeki etkilerinin karşılaştırılması yapılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışma Popülasyonu Akdeniz Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'nda alt çene köpek dişi ve küçük azı bölgesinde simetrik dişeti çekilmesi tedavisi (KKF ve TT) uygulanmış, başlangıç ve 6. ay takibi kayıtları tam olan 8 hasta çalışmaya dâhil edildi. Hastalar çalışmanın amacı ve yöntemi hakkında bilgilendirildikten sonra bilgilendirilmiş onam formu imzaladılar. Seçilen tüm hastalar tamamen Helsinki Deklarasyonu ile yazılı olarak bilgilendirildi ve çalışma protokolü onaylandı. Çalışma protokolü Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (9.12.2020 KAEK:947). Bu araştırma, periodontal ve sistemik olarak sağlıklı, sigara içmeyen hastalar için aşağıdaki dahil edilme kriterlerine dayanmaktadır: Benzer bilateral Miller Sınıf I veya II (22), her iki çenede köpek dişlerinde veya küçük azı dişlerinde bulunan en az 2 mm'lik lokalize dişeti çekilmeleri; belirlenebilen sement-mine bağlantısı; 18 yaşından büyük olma; tedavi edilecek bölgede diş canlılığının varlığı ve restorasyonların ve yüzeysel çürüklerin olmaması; son 24 ayda en azından ilgili bölgelerde periodontal cerrahi tedavi uygulanmamış; DÇ bölgesi için 0,8 mm'de diş eti sağlığı; ve belirtilen BDG için en az 2,5 mm kalınlıkta yeterli palatal donör

dokusu.

Bu klinik çalışma, randomize ve split-mouth bir klinik çalışma olarak planlanmıştır. Başlangıçta klinik parametrelerin değerlendirilmesinden sonra, simetrik gingival çekilme defektleri TT + BDG veya KKF + BDG rastgele seçildi.

Klinik Değerlendirmeler

Çalışma süresince, kalibre edilmiş ve hangi cerrahi prosedürün uygulandığı hakkında bilgisi olmayan bir denetçi (MH) tüm klinik ölçümleri yapmıştır. Plak indeksi (PI) (23), gingival indeks (Gİ) (24), sondalama derinliği (SD), klinik ataçman kaybı (KAK), dişeti çekilme derinliği (DÇ) ve Keratinize doku genişliği (KD) dâhil olmak üzere periodontal parametreler değerlendirildi. Bu ölçümler, milimetre ile kalibre edilmiş Williams periodontal prob (Hu Friedy, Chicago, IL, ABD) ile taban çizgisi, 1. ve 6. aylarda yapıldı. Endeks puanları aşağıdaki şekilde değerlendirildi.

- SD; Dişeti kenarından dişin orta yüzünden cebin en alt sınırına kadar.
- DÇ; Dişin orta yüz yüzünün serbest dişeti kenarından mine-sement birleşimine olan mesafesi.
- Cerrahi prosedür

Her iki cerrahi operasyon da periodontal plastik cerrahi klinik deneyimi olan tek bir operatör (NAK) tarafından gerçekleştirilmiştir.

KKF+BDG grubunda dişeti çekilmelerinin tedavisi için zarf flep tasarımı kullanıldı (25). Lokal anesteziyi takiben, dişeti çekilmeleri olan bölgenin en az bir diş mezialini ve en az bir diş distalini içeren intrasulkuler insizyon yapıldı. Cerrahisi yapılan papilin koronal rotasyonunu sağlamak için interdentel yumuşak doku seviyesinde oblik insizyon yapıldı. Flep daha sonra bir periost elevatörü ile mukogingival birleşime kadar yükseltildi ve mukogingival birleşimin apikalinde keskin yatay bir periost kesisi ile mobilize edildi. Herhangi bir kas gerginliği olmayacak şekilde rahatlatıldı. Açığa çıkan kök yüzeylerinin düzenlenmesi dikkatlice yapıldı. Anatomik interdentel papil daha sonra dikkatli bir şekilde deepitelize edildi. Daha sonra ikinci ameliyat yeri olan damaktan "trap door" tekniğiyle bağ dokusu grefti alındı (15). Mine-sement sınırını yaklaşık 1 mm koronalini de örtecek şekilde açıkta kalan kök yüzeyine rezorbe olan suturlar kullanılarak bağ dokusu yerleştirildi. Sırasıyla, yarım-tam-yarım kalınlıktaki flepler daha sonra pasif olarak ilgili dişlerin mine-sement sınırını aşacak şekilde yerleştirildi. Optimal bukkal flep adaptasyonunu sağlamak için askı suturlar (5-0 propilen sutur, Ethicon, Johnson and Johnson Intl, St. Stevens, Woluwe, Belçika) kullanıldı.

TT+BDG prosedürü Zuhr ve arkadaşlarının (26) modifiye mikrocerrahi tünel tekniğinin tanımlarına uygun olarak gerçekleştirildi. Lokal anesteziyi takiben dişeti çekilmeleri olan bölgenin en az bir diş mezialini ve en az bir diş distalini içeren intrasulkuler insizyon yapıldı. Keskin tünel elevatörleri kullanılarak flep, koronal yönde pasif, gerilimsiz kapanmaya izin vermek için mugogingival sınıra kadar tam kalınlık olarak kaldırıldı. Flebin iç yüzeyinde kalan kolajen demetler, flebin, pasif koronal yer değiştirmesi elde edilene kadar Gracey küretler (Hu-Friedy, Chicago, IL, USA) kullanılarak dikkatlice kesildi ve kök yüzeyleri düzenlendi. Flep perforasyonundan kaçınmak için özen gösterildi. Daha

sonra ikinci ameliyat yeri olan damaktan trap door tekniğiyle bağ dokusu grefti alındı. Bağ dokusu greftinin elde edilmesinin hemen ardından greft flebin her iki ucuna doğru ulaşacak şekilde lateral yönde yerleştirildi. Flep askı sutur (5-0 propilen sutur, Ethicon, Johnson and Johnson Intl, St. Stevens, Woluwe, Belçika) kullanılarak mine-sement sınırını 1 mm koronal yönde aşacak şekilde kapatıldı.

Cerrahi sonrası bakım

Cerrahi işlemden sonra tüm hastalara analjezikler (günde iki kez flurbiprofen 100 mg, Majezik) ve antibiyotikler (amoksisilin, 1 g, günde iki kez, Augmentin) reçete edildi. Hastalara işlemden sonraki gün % 0,12 Klorheksidin içeren gargara ile günde iki kez ağızlarını çalkalamaları söylendi. Herhangi bir mekanik travmadan kaçınarak bölgelerin fırçalanması açıklandı. On gün sonra cerrahi bölgelerdeki dikişler alındı. Standart formüle göre, kök kapsamı ve tam kök kapsamı yüzdeleri belirlenmiştir (27). Hastalar 1. ve 6. aylarda ameliyat bölgesini değerlendirmek, supragingival temizlik yapmak ve ağız hijyeni prosedürlerini açıklamak için ameliyat sonrası kontrollere çağrıldı.

İstatistiksel Analiz

Örnek boyutu, DÇ minimum klinik olarak anlamlı 1 mm'lik farkı (= 0.05 kullanılarak) ve 1 mm'lik standart sapmayı saptamak için varsayılan %85'lik bir güçle hesaplandı. Her iki grupta ortalama değerler ve standart sapma ifade edildi. Verilerin normalliği Shapiro-Wilk testi kullanılarak test edildi. Tüm veriler normal dağılım göstermedi. Her grup içinde ve arasında tedavi öncesi ve sonrası önemli farklılıklar Wilcoxon testi ile tespit edildi. Başlangıçta, klinik parametrelerdeki farklılıkların istatistiksel önemi ve iki grup arasındaki kök kapsamı yüzdeleri, Mann-Whitney U testi kullanılarak analiz edildi. Temel klinik periodontal parametreler ortak değişkenler olarak kabul edildi ve çalışma grupları arasındaki farklılıkları değerlendirmek için Univari-ant analiz kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak alındı.

BULGULAR

Tüm muayeneler sekiz kişide (ortalama yaş $36,5 \pm 2,58$, 31-43 yaş, 5 erkek, 3 kadın) 6 ayda tamamlandı. Bu hastalarda alt çene köpek dişleri ve küçük azı dişlerindeki 38 Miller Sınıf I veya II çekilme tipi defektler (Şekil 1a,c) tedavi edilmiştir. Her iki gruplarındaki tüm alıcı bölgeleri postoperatif döneme ilişkin sorunsuz bir şekilde iyileşmiştir.



Şekil 1 Çoklu mandibular Miller Sınıf I ve II dişeti çekilmelerinin tedavi sonuçları: Tünel tekniği (TT) ile subepitelyal bağ dokusu grefti (BDG) uygulamasının başlangıç görünümü(a); Ameliyat sonrası 6 aylık görünüm (b) Koronale kaydırılan flep (KAF) ile BDG uygulamasının başlangıç görünümü (c) Ameliyat sonrası 6 ay (d)

Tablo I, başlangıç ve postoperatif parametreleri özetlemektedir. Başlangıçta iki grup arasında PI, GI, PD, KAK ve SD değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. KKF + BDG grubunun başlangıç KD değerleri, kontrol grubuna göre daha yüksekti ($p = 0,02$).

Tablo I: Başlangıçta ve 6. aydaki klinik parametreler

| | Başlangıç ortalama \pm SD | 6. ay Mean \pm SD | Başlangıç – 6 ay karşılaştırması p-değeri |
|------------------|--------------------------------|------------------------|---|
| PI TT+BDG | 0,52 \pm 0,50 | 0,27 \pm 0,51 | <0,001 |
| PI CAF+BDG | 0,57 \pm 0,50 | 0,15 \pm 0,37 | <0,001 |
| <i>p-değeri</i> | 0,34 | 0,02 | – |
| GI TT+BDG | 0,89 \pm 0,31 | 0,36 \pm 0,49 | <0,001 |
| GI CAF+BDG | 0,57 \pm 0,50 | 0,58 \pm 0,50 | 0,10 |
| <i>p-değeri</i> | 0,03 | 0,03 | – |
| SD (mm) TT+BDG | 1,31 \pm 0,48 | 1,0 \pm 0,47 | 0,14 |
| SD (mm) CAF+BDG | 1,26 \pm 0,45 | 1,10 \pm 0,32 | 0,25 |
| <i>p-değeri</i> | 0,72 | 0,40 | – |
| KAK (mm) TT+BDG | 3,94 \pm 0,91 | 1,73 \pm 0,80 | <0,001 |
| KAK (mm) CAF+BDG | 4,10 \pm 1,59 | 1,84 \pm 1,01 | <0,001 |
| <i>p-değeri</i> | 0,80 | 0,71 | – |
| DÇ (mm) TT+BDG | 3,10 \pm 0,56 | 1,31 \pm 0,58 | <0,001 |
| DÇ (mm) CAF+BDG | 3,47 \pm 1,17 | 0,84 \pm 0,76 | <0,001 |
| <i>p-değeri</i> | 0,32 | 0,04 | – |
| KDG (mm) TT+BDG | 1,58 \pm 0,51 | 3,21 \pm 0,63 | <0,001 |
| KDG (mm) CAF+BDG | 2 \pm 0,58 | 3,58 \pm 0,76 | <0,001 |
| <i>p-değeri</i> | 0,02 | 0,08 | – |

TT (tünel tekniğinin), KKF (koronale kaydırılan flep), PI (plak indeksi), GI (gingival indeks), SD (sondalama derinliği), KAK (klinik ataçman kaybı), DÇ (dişeti çekilme derinliği), KDG (keratinize doku genişliği).

GI skorları 6. ayda TT+BDG grubunda başlangıca göre anlamlı olarak azalırken ($p < 0,001$), CAF+BDG grubunda benzerdi. İki çalışma grubu arasında 6. ayda PI puanları başlangıç değerlerine göre anlamlı bir fark vardı. SD değerleri her iki grupta da başlangıca göre 6. ayda azalsa da istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Başlangıç ile karşılaştırıldığında, her iki tedavi grubu da 6 ayda KAK değerlerini önemli ölçüde azalmıştı ($p < 0,001$); ancak 6. ayda iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p > 0,05$). DÇ değeri her iki grupta da başlangıçtan 6. aya anlamlı olarak azaldı ($p < 0,001$) (Şekil 1b, d). Altıncı ayda KD değerleri iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı olmasına rağmen ($p > 0,05$), KD değerleri istatistiksel olarak birbirinden farklı değildi.



Kök kapsama yüzdesi 6 ayda TT+BDG yapılan bölgede %58,33 ve KKF + BDG yapılan bölgede %75,43 olarak ölçüldü. İki grup arasında 6. ayda kök örtme yüzdelерinin anlamlı farklılıklar olduğu görüldü ($p < 0,05$).

Başlangıç değerleri ile kıyaslandığında 6. ayda DÇ'deki fark TT+BDG grubunda 1,78mm iken KKF + BDG grubunda 2,63mm olarak bulundu ve iki grup arasında anlamlı bir fark vardı ($p < 0,05$). KD'daki artış TT+BDG grubunda 1,63mm iken KKF + BDG grubunda 1,57mm olarak hesaplandı ve gruplar arasında fark yoktu ($p > 0,05$).

TARTIŞMA

Randomize kontrollü klinik çalışmada, 6 ayda alt çene köpek dişi ve küçük azı bölgesinde çoklu dişeti çekilmesi tedavisi için TT + BDG ile KKF+BDG klinik sonuçlarını karşılaştırarak belirlemeyi amaçladık. Elde edilen veriler, TT + BDG ve KKF+BDG 'nin çoklu dişeti çekilmesinin kapatılmasında etkili bir yöntem olduğunu göstermektedir. Altı aylık ölçümleri temel değerlendirmelerle karşılaştırırken KAK, DÇ ve KDG parametrelerinde önemli bir iyileşme gözlemlendi. Ayrıca KKF+BDG kombinasyonu ile daha iyi klinik ve estetik sonuçlar elde edildi. Mevcut çalışmanın bulguları, alt çene çoklu dişeti çekilmesi tedavisinde TT + BDG ile KKF+BDG tekniklerinin farklı kök kapanma oranlarına sahip oldukları göstermiştir (sırasıyla yüzde 75,43 ve 58,33).

Literatürdeki çalışmalarla (28,29) uyumlu olarak bu çalışmada her iki tedavi grubunda da cerrahi işlemden 6 ay sonra ortalama PI skorlarında önemli bir azalma görülmüştür. Belki de bu, hastalara plak oluşumunu ve birikimini önleyen düzen-

li ve periyodik hatırlama ziyaretlerinden kaynaklanmaktadır. Kök yüzeyi örtme prosedürleri için potansiyel adaylar, estetik problemlerden ve kök aşırı duyarlılığından yakından dişeti çekilmesi olan hastalardır. Mukogingival cerrahi yapmadan önce kök yüzeyi örtme alanı elde etmek için en öngörülebilir cerrahi teknikler seçilmelidir. Tek başına KKF tedavisi %55-91 oranında ortalama kök yüzeyi örtümü sağlar ve dişeti çekilmesi tedavisi için hala uygun bir seçenektir (30). Bu çalışmanın sonuçları, dişeti çekilmelerinin KKF+BDG ile tedavi edilmesinden sonra da Silva ve arkadaşları (31) ve Jepsen ve arkadaşları (32) tarafından yayınlanan değerlere (sırasıyla %75,3 ve %72,0) benzer görünmektedir. Bu çalışmada, mandibular köpek ve küçük azı dişlerinde sadece çoklu dişeti çekilmeleri dâhil edilmiş ve kök yüzeyi örtme yüzdesi %75,43 olarak bulunmuştur. Yayınlanmış araştırmalarda kanıtlar, KKF + BDG birlikte uygulanmasının dişeti çekilme kusurlarını kapatmak için en başarılı ve öngörülebilir cerrahi teknik olduğunu göstermiştir.

İnce dişeti fenotipi ve daha az keratinize doku gibi istenmeyen anatomik durumlar için vertikal bir kesiyi ve mukozanın koronal ilerlemesini içeren bir dişeti çekilmesi yüzeyi örtme prosedürünü gerçekleştirmek zor görünmektedir (25,29). Flebin pasif olarak koronal konumlandırmasını sağlamak için kas lifleri ve artık kolajen demetleri kesilmelidir. Cerrahi sonrası flebin stabilitesi, sorunsuz ve hızlı bir iyileşme süreci için önemli bir konudur. Gelişmiş vaskülarizasyon ile daha iyi klinik sonuçların alınabileceği öne sürüldüğü için bu çalışmada KKF yaklaşımı dikey kesilerle kullanılmamıştır (33). Mörmann'ın histolojik olarak gösterdiği flep içindeki ana dişeti damarlarının korunması greftin beslenmesini artırır (34).

Son dönemlerdeki çalışmalar (16-21,35-39) TT'leri kök kapsama prosedürleri için araştırılmış bunlardan bazıları esas olarak KKF ile karşılaştırmaya odaklanmıştır (36-39). Bunlardan bazıları, çoklu dişeti çekilmelerinde bu karşılaştırmayı yapmışlardır (37-39). Geleneksel trapezoidal KKF (iki dikey kesi ile) ile karşılaştırıldığı en eski çalışmada, TT + BDG %96,4 ve KKF + BDG %75,5 ortalama kök kapsama oranları elde edilmiştir (38). Diğer çalışmada (33), birinci molara kadar üst ve alt çenede tekli ve çoklu dişeti çekilmeleri içeren bir popülasyonda TT + BDG (%98,3) daha yüksek kök kapsama yüzdesi (%97,2) ile sonuçlanmıştır. Santamaria ve ark. (2017) (36) tekli maksiller çekilme kusurlarının kök kaplaması için KKF + BDG'nin, TT + BDG'den daha etkili olduğunu bildirmişlerdir. Bununla benzer sonucu bulduğumuz bu çalışmada özellikle mandibular köpek ve küçük azı dişlerde çoklu DÇ tedavisinin sonuçlara odaklanılmıştır. Alt çenede mukogingival cerrahinin daha zor olduğu ve köklerin kapatılmasının daha zor olduğu yaygın olarak kabul edilmektedir. Ayrıca, KKF + BDG bölgesindeki DÇ'deki azalma 2,63 iken, TT+BDG bölgesinde 1,78 olarak bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı.

Çalışmamızda KD değerleri iki grupta 6. ayda istatistiksel olarak anlamlı artış gösterdi. Sadece Salhi ve arkadaşları (39) KD kazancının, TT + BDG ile KKF+BDG maksiller kesici dişler, köpek veya küçük azı dişlerinden daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Daha önce mandibular köpek ve

küçük azı dişlerindeki çoklu dişeti çekilmelerinin tedavisinde TT + BDG ve / veya KKF+ BDG kullandıktan sonra KD değerlerini değerlendiren çalışma yoktu. TT + BDG ($1,57 \pm 0,60$) ile karşılaştırıldığında KKF + BDG ($1,63 \pm 0,49$) ile anlamlı bir KD artışı bulundu. Bu çalışmada, KKF + BDG grubunun ortalama başlangıç KD değeri TT grubununkinden daha yüksekti, ancak 6. ayda her iki grupta da benzerdi.

Bu çalışmada, cerrahi prosedürlerden sonra hiçbir önemli yan etki bildirilmemiştir veya gözlenmemiştir. Hastalar, KKF+BDG uygulanan bölgelerde hafif ve orta şiddette intraoperatif ve postoperatif ağrı, rahatsızlık ve şişlik bildirirken; TT + BDG uygulanan bölgelerde hafif postoperatif rahatsızlıktan bahsetmişlerdir.

TT, büyük mezial-distal uzantı olmaksızın komşu dişlerin orta bukkalına kadar uzatıldı. Bu yöntem, komşu dişlerin gingival marjinin bozulmasını önlemek ve minimal invaziv bir teknik kullanmak için seçildi. Bu yaklaşım flebin hareketliliğinin azalmasına ve ardından koronal yer değiştirmenin azalmasına ve dikildiğinde flebin daha fazla gerilmesine yol açmış olabilir. Bu çalışmanın sınırları dâhilinde hem TT + BDG hem de KKF + BDG işlemleri dişeti çekilmesinin tedavisinde kök kapatmada etkili olmuştur. Ancak KKF ile daha iyi klinik ve estetik sonuçlar elde edildi. Öte yandan, azaltılmış cerrahi travma ile TT, daha az hasta sıkıntısı ile sonuçlanmıştır. TT değerli bir teknik olmasına rağmen, teknikteki değişiklikler kullanıldığında etkinliğini artırabilir. Bu nedenle farklı flep tasarımları ile yapılacak ileri çalışmalar klinisyenlere fikir verecektir.

SONUÇ

Bu çalışmanın sınırları dahilinde, hem TT + BDG hem de KKF + BDG prosedürlerinin çoklu mandibular dişeti çekilmesi defektlerinin kök kaplamasında başarılı olduğu sonucuna varılabilir; ancak KKF + BDG daha iyi estetik ve klinik ilerleme elde etti. Öte yandan, azaltılmış cerrahi travma ile TT + BDG daha az hasta rahatsızlığına yol açtı. TT + BDG değerli bir teknik olsa da teknikteki değişiklikler etkinliğini artırabilir. Bu tekniklerin etkinliğini değerlendirmek için, daha büyük örneklem büyüklükleri ile daha uzun vadeli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik Komite Onayı:

Bu araştırma, ilgili tüm ulusal düzenlemelere, kurumsal politikalara ve Helsinki Bildirgesinin ilkelerine uygundur ve Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (onay numarası: 9.12.2020 KAEK:947).

Hasta Onamı:

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

Yazar Katkıları:

Fikir; Tasarım; Denetleme;Yazıyı Yazan – NAK ; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - Analiz ve/veya Yorum Literatür Taraması; Eleştirel İnceleme - MH

Çıkar Çatışması:

Yazarların beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek:

Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

1. Wennström JL. Mucogingival therapy. *Ann Periodontol* 1996; 1:671-701.
2. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol* 1999 ;4:1-6.
3. Chambrone L, Sukekava F, Araújo MG, Pustiglioni FE, Chambrone LA, Lima LA. Root-coverage procedures for the treatment of localized recession-type defects: A Cochrane systematic review. *J Periodontol* 2010; 81:452-78.
4. Miller Jr PD. Regenerative and reconstructive periodontal plastic surgery. *Mucogingival surgery. Dent Clin North Am* 1988; 32:287.
5. Chambrone L, Tatakis DN. Periodontal soft tissue root coverage procedures: A systematic review from the AAP Regeneration Workshop. *J Periodontol* 2015; 86:8-51.
6. Graziani F, Gennai S, Roldan S, et al. Efficacy of periodontal plastic procedures in the treatment of multiple gingival recessions. *J Clin Periodontol* 2014; 41:63-76.
7. Susin C, Haas AN, Oppermann RV, Haugejorden O, Albandar JM. Gingival recession: epidemiology and risk indicators in a representative urban Brazilian population. *J Periodontol* 2004; 75:1377-86.
8. Daprile G, Gatto MR, Checchi L. The evolution of buccal gingival recessions in a student population: a 5-year follow-up. *J Periodontology* 2007; 78:611-4.
9. Prato GP, Clauser C, Cortellini P. Periodontal plastic and mucogingival surgery. *Periodontol* 2000 1995; 9:90-105.
10. Aroca S, Keglevich T, Nikolidakis D, Gera I, Nagy K, Azzi R, Etienne D. Treatment of class III multiple gingival recessions: a randomized-clinical trial. *J Clin Periodontol* 2010; 37:88-97.
11. Sculean A, Cosgarea R, Stahli A, Katsaros C, Arweiler NB, Brex M, Deppe H. The modified coronally advanced tunnel combined with an enamel matrix derivative and subepithelial connective tissue graft for the treatment of isolated mandibular Miller Class I and II gingival recessions: a report of 16 cases. *Quintessence Int* 2014; 45:829-35.
12. Tonetti MS, Cortellini P, Pellegrini G, Nieri M, Bonaccini D, Allegri M, Bouchard P, Cairo F, Conforti G, Fourmouis I, Graziani F, Guerrero A, Halben J, Malet J, Rasperini G, Topoll H, Wachtel H, Wallkamm B, Zabalegui I, Zuhr O. Xenogenic collagen matrix or autologous connective tissue graft as adjunct to coronally advanced flaps for coverage of multiple adjacent gingival recession: Randomized trial assessing non-inferiority in root coverage and superiority in oral health-related quality of life. *J Clin Periodontol* 2018; 45:78-88.
13. Chambrone L. Clinical insights about the evolution of root coverage procedures: The flap, the graft, and the surgery. *J Periodontol* 2019; 90:9-15.
14. Cairo F, Nieri M, Pagliaro U. Efficacy of periodontal plastic surgery procedures in the treatment of localized facial gingival recessions. A systematic review. *J Clin Periodontol* 2014; 41:44-62.
15. Langer B, Langer L. Subepithelial connective tissue graft technique for root coverage. *J Periodontol* 1985; 56:715-20.
16. Tavelli L, Barootchi S, Nguyen TV, Tattan M, Ravidà A, Wang HL. Efficacy of tunnel technique in the treatment of localized and multiple gingival recessions: A systematic review and meta-analysis. *J Periodontol* 2018; 89:1075-90.
17. Rasperini G, Codari M, Limiroli E, Acunzo R, Tavelli L, Znamenskaite Levickiene A. Graftless Tunnel Technique for the Treatment of Multiple Gingival Recessions in Sites with Thick or Very Thick Biotype: A Prospective Case Series. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2019; 39:203-10.
18. Zabalegui I, Sicilia A, Cambra J, Gil J, Sanz M. Treatment of multiple adjacent gingival recessions with the tunnel subepithelial connective tissue graft: a clinical report. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1999; 19:199-206.
19. Sculean A, Cosgarea R, Stahli A, Katsaros C, Arweiler NB, Miron RJ, Deppe H. Treatment of multiple adjacent maxillary Miller Class I, II, and III gingival recessions with the modified coronally advanced tunnel, enamel matrix derivative, and subepithelial connective tissue graft: a report of 12 cases. *Quintessence Int* 2016; 47:653-9.
20. Aroca S, Molnár B, Windisch P, Gera I, Salvi GE, Nikolidakis D, Sculean A. Treatment of multiple adjacent Miller class I and II gingival recessions with a Modified Coronally Advanced Tunnel (MCAT) technique and a collagen matrix or palatal connective tissue graft: a randomized, controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* 2013; 40:713-20.

21. Hofmänner P, Alessandri R, Laugisch O, Aroca S, Salvi GE, Stavropoulos A, Aroca S, Salvi GE, Stavropoulos A, Sculean A. Predictability of surgical techniques used for coverage of multiple adjacent gingival recessions—A systematic review. *Quintessence Int* 2012; 43:545-54.
22. Miller PD Jr. A classification of marginal tissue recession. *Int J Periodontics Restor Dent* 1985; 5:8–13.
23. Loe H. The gingival index, the plaque index and the retention index systems. *J Periodontol*, 1967; 38:610–16.
24. Loe, H., & Silness, J. Periodontal disease in pregnancy. I. Prevalence and severity. *Acta Odontol Scand* 1963; 21:533–51.
25. Zucchelli G, De Sanctis M. Treatment of multiple recession-type defects in patients with esthetic demands. *J Periodontol* 2000; 71:1506-14.
26. Zuhr O, Fickl S, Wachtel H, Bolz W, Hürzeler MB. Covering of gingival recessions with a modified microsurgical tunnel technique: case report. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2007; 27:457-63.
27. Eren G, Atilla G. Platelet-rich fibrin in the treatment of localized gingival recessions: a split-mouth randomized clinical trial. *Clin Oral Investig* 2014; 18:1941-8.
28. Cugini MA, Haffajee AD, Smith C, Kent RL, Jr., Socransky SS. The effect of scaling and root planing on the clinical and microbiological parameters of periodontal diseases: 12-month results. *J Clin Periodontol*. 2000; 27:30-6.
29. Sameera S, Nagasri M, Aravind Kumar P, Indeevar P, Raviraj K, Musalaiah S. Comparison of two surgical techniques in the treatment of multiple gingival recessions sandwiched with a combination of A-PRF and L-PRF. *Saudi Dent J* 2018; 30:183-9.
30. Rocuzzo M, Bunino M, Needleman I, Sanz M. Periodontal plastic surgery for treatment of localized gingival recessions: a systematic review. *J Clin Periodontol* 2002; 29:178-94.
31. Silva RC, Joly JC, de Lima AF, Tatakis DN. Root coverage using the coronally positioned flap with or without a subepithelial connective tissue graft. *Journal of periodontology* 2004; 75:413-9.
32. Jepsen K, Jepsen S, Zucchelli G, Stefanini M, Sanctis M, Baldini N, Greven B, Heinz B, Wennström J, Cassel B, Vignoletti F, Sanz M. Treatment of gingival recession defects with a coronally advanced flap and a xenogeneic collagen matrix: a multicenter randomized clinical trial. *J Clin Periodontol* 2013; 40:82-9.
33. Zucchelli G, Mele M, Mazzotti C, Marzadori M, Montebugnoli L, De Sanctis M. Coronally advanced flap with and without vertical releasing incisions for the treatment of multiple gingival recessions: a comparative controlled randomized clinical trial. *J Periodontol* 2009; 80:1083-94.
34. Mörmann W, Meier C, Firestone A. Gingival blood circulation after experimental wounds in man. *J Clin Periodontol* 1979; 6:417-24.
35. Thalmeier T, Fickl S, Wachtel H. Coverage of Multiple Mandibular Gingival Recessions Using Tunnel Technique with Connective Tissue Graft: A Prospective Case Series. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2016; 36:859-67.
36. Santamaria MP, Neves F, Silveira CA, Mathias IF, Fernandes-Dias SB, Jardini MAN, Tatakis DN. Connective tissue graft and tunnel or trapezoidal flap for the treatment of single maxillary gingival recessions: a randomized clinical trial. *J Clin Periodontol* 2017; 44:540-7.
37. Azaripour A, Kissinger M, Farina VS, Noorden CJFV, Gerhold-Ay A, Willershausen B, Cortellini P. Root coverage with connective tissue graft associated with coronally advanced flap or tunnel technique: a randomized, double-blind, mono-centre clinical trial. *J Clin Periodontol* 2016; 43:1142-50.
38. Tözüm TF, Keçeli HG, Güncü GN, Hatipoğlu H, Sengün D. Treatment of gingival recession: comparison of two techniques of subepithelial connective tissue graft. *J Periodontol* 2005; 76:1842-8.
39. Salhi L, Lecloux G, Seidel L, Rompen E, Lambert F. Coronally advanced flap versus the pouch technique combined with a connective tissue graft to treat Miller's class I gingival recession: a randomized controlled trial. *J Clin Periodontol* 2014; 41:387- 95.

Yazışma Adresi
Correspondence Address

İbrahim TUNCER
Alfa Medical Center, Göz Kliniği,
İzmir, Türkiye
ibrahimtuncer106@gmail.com

Geliş Tarihi : Nis 05, 2021
Received
Kabul Tarihi : May 17, 2021
Accepted
E Yayın Tarihi : May 01, 2022
Online published

Bu makalede yapılacak atıf
Cite this article as

Tuncer İ.
Latanoprost İçeren İki Çoklu
Doz Göz Damlasının Fiziksel
Özelliklerinin ve Yıllık
Maliyetlerinin Karşılaştırılması
Akd Tıp D 2022; 8(2):153-157

İbrahim TUNCER
Alfa Medical Center, Göz Kliniği,
İzmir, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-0038-971X

Sunulduğu Kongre:
25. Avrupa Katarakt ve
Refraktif Cerrahlar Derneği
(ESCRS) Sanal Kış Toplantısı,
19-21 Şubat 2021

Latanoprost İçeren İki Çoklu Doz Göz Damlasının Fiziksel Özelliklerinin ve Yıllık Maliyetlerinin Karşılaştırılması

Comparison of Physical Properties and Annual Costs of Two Multi-dose Eye Drops Containing Latanoprost

ÖZ

Amaç:

Latanoprost içeren iki çoklu doz göz damlasının damla hacmi, mililitredeki damla sayısı, şişedeki damla sayısı, şişe hacmi ve yıllık maliyetleri bakımından karşılaştırılması.

Gereç ve Yöntem:

Türkiye’de elde edilebilir olan Xalatan ve Latapol göz damlaları çalışmaya alındı. İlk 10 damlanın hacimleri mikropipetle ölçülüp ortalaması alınarak damla hacmi bulundu. İlk 10 damla için tekrarlanabilirlik katsayısı hesaplandı. Mililitredeki damla sayısı, şişedeki damla sayısı ve şişe hacmi hesaplanırken 0.1 ml’lik artışları olan dereceli silindir kullanıldı. Yıllık maliyet şişedeki damla sayısına göre hesaplandı.

Bulgular:

Damla hacmi Xalatan ve Latapol için sırasıyla 27.56 µl ve 27.66 µl idi ($p=0.729$). Xalatan için en düşük-en yüksek damla hacmi ve tekrarlanabilirlik katsayısı sırasıyla 26-29 µl ve ± 1.39 µl, Latapol için ise 25-30 µl ve ± 1.93 µl bulundu. Xalatan için mililitredeki damla sayısı, şişedeki damla sayısı ve şişe hacmi sırasıyla 36.27 damla, 99 damla ve 2.77 ml, Latapol için ise 35.47 damla, 93.66 damla ve 2.66 ml idi (sırasıyla $p=0.672$, $p=0.007$ ve $p=0.008$). Xalatan için damla başına maliyet ve yıllık damla maliyeti sırasıyla 0.2101 ₺ ve 153.37 ₺, Latapol için ise 0.2220 ₺ ve 162.11 ₺ idi (sırasıyla $p=0.031$ ve $p=0.010$).

Sonuç:

Xalatan’ın şişedeki damla sayısı ve şişe hacmi Latapol’dan anlamlı olarak yüksek olup bu durum Xalatan’ın yıllık maliyetinin anlamlı olarak düşük olmasına yol açmaktadır.

Anahtar Sözcükler:

Damla hacmi, Damla sayısı, Göz damlası, Latanoprost, Maliyet

ABSTRACT**Objectives:**

To compare the drop volume, number of drops per milliliter, number of drops in bottle, bottle volume and annual costs of two multi-dose eye drops containing latanoprost.

Materials and Methods:

Xalatan and Latapol eye drops available in Turkey were included in this study. The first 10 drops volume was measured with a micropipette and the average of the drop volume was found. The repeatability coefficient of the first 10 drops volume was calculated. Number of drops per milliliter, number of drops in bottle and bottle volume were measured in a graduated cylinder calibrated in increments of 0.1 ml. The annual cost was calculated based on the number of drops in the bottle.

Results:

The drop volume was 27.56 µl and 27.66 µl for Xalatan and Latapol, respectively (p=0.729). The lowest-highest drop volume and repeatability coefficient for Xalatan were 26-29 µl and ±1.39 µl, respectively, 25-30 µl and ±1.93 µl for Latapol. The number of drops per milliliter, the number of drops in the bottle and the bottle volume for Xalatan were 36.27 drops, 99 drops and 2.77 ml, and 35.47 drops, 93.66 drops, and 2.66 ml for Latapol, respectively (p=0.672, p=0.007 and p=0.008, respectively). The cost per drop and the annual cost for Xalatan were 0.2101 ₺ and 153.37 ₺ respectively, 0.2220 and 162.11 ₺ for Latapol (p=0.031 and p=0.010, respectively).

Conclusion:

The number of drops in bottle and bottle volume of Xalatan is significantly higher than Latapol, which causes the annual cost of Xalatan to be significantly lower.

Key Words:

Drop volume, Drop number, Eye drop, Latanoprost, Cost

GİRİŞ

Topikal prostaglandin analogları aköz humörün üveaskleral yol üzerinden dışa akımını artırarak intraoküler basıncı düşürür. Günlük tek doz uygulanabilmesi ve sistemik yan etkisinin çok az olması nedeniyle açık açılı glokom ve oküler hipertansiyon tedavisinde ana seçeneklerdendir (1,2). Latanoprost içeren Xalatan %0.005 (Pfizer, New York, USA) ilk prostaglandin analogu olarak 2011'de patent aldıktan sonra günümüze kadar çok sayıda jenerik ilaç kullanıma sunulmuştur (3).

Glokom hastalarının tedaviye uyumunun %70'in altında olduğu, buna neden olan etmenlerin de ileri yaş, motor koordinasyon ve beceri zayıflığı, romatolojik hastalık ve görme azlığı olduğu bildirilmiştir (4,5). Glokom hastalarının bir damla damlatmaya çalışırken 1.4 ila 1.8 sayıda fazla damla damlattığı, hastaların %25'nin şişenin erken bitmesinden şikayet ettiği, hastalara göre erken bitmesinin nedeninin damla hacminin çok büyük olması ve damlatma esnasında

birden fazla damlanın şişeden çıkması olduğu rapor edilmiştir (6,7).

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda bir göz damlası hacminin 25-70 µl arasında değiştiği, göz yaşı filmi hacminin 7 µl olduğu ve oküler yüzeyin dışa taşım olmadan en fazla 30 µl sıvı kapasitesi olduğu gösterilmiştir (8,9).

Damla hacmini şişenin çıkış çapı, ilaç solüsyonunun özellikleri (yüzey gerilimi, viskozite, kohezite, dansite, vb) ve damlatma açısı belirlemektedir (10,11). Farklı göz damlaları için damla hacminin tekrarlanabilirliği ± 2.24 µl ile ± 10.76 µl arasında değişmektedir (12). Pek çok faktör ilacın oküler yüzeyden penetrasyonunu etkiler. Göz yaşı hacmi aniden arttığında nazolakrimal sistem yoluyla drene olur ve ilaç dilüe olur. Oküler yüzey daha az süre ilaca maruz kalır ve sonuçta ilacın kornea ve konjonktivadan penetrasyonu azalır. Yirmi µl damla ile göz yaşı filminde maksimal ilaç konsantrasyonu oluşturulduğu damla hacminin artırılmasıyla ilaç konsantrasyonunun artmayacağı, fazlasının israf olduğu bildirilmiştir (13,14).

Jenerik ilaç, orijinal ilaçla aynı hacimde aynı miktarda aktif madde içerdiğinde prelinik ya da klinik çalışma mecburiyeti olmadan ruhsat alabilmektedir. Ancak solüsyonun pH değeri, viskozitesi, rengi, şişe materyali ve fiziksel özellikleri, etken madde dışındaki içerikler, damla hacmi, şişedeki toplam hacmin ne olacağı ve daha pek çok diğer özellik kesin kural-lara bağlanmadığı için firmadan firmaya bu özellikler değişmekte, sonuçta ise ilacın farmakokinetiği, biyoyararlanımı ve hastanın ilaca uyumu farklılık gösterebilmektedir (8,15-17).

Bu çalışmada latanoprost içeren çoklu doz göz damlalarından orijinal ilaç Xalatan ve jenerik ilaç Latapol'un %0.005 (Abdi İbrahim, İstanbul, Türkiye) damla hacmi, mililitredeki damla sayısı, şişedeki damla sayısı, şişe hacmi ve yıllık maliyetleri bakımından karşılaştırması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma insan ya da hayvan ögesi içermediğinden etik kurul onayı gerekmemektedir. Türkiye'de elde edilebilir olan latanoprost etken maddesini içeren 2 firmanın 2 göz damlası çalışmaya alındı (Resim 1).



Resim 1. Şişe dizaynlarının dış görünümü

Bunlardan Xalatan orijinal ilaç Latapol ise jenerik ilaç idi. Damlaların ticari isim, üretici, fiyat ve şişe hacim özellikleri Tablo I’de gösterildi. Parti numarası aynı olacak şekilde her damladan 6 kutu satın alındı. Damlalar direkt üreticiden değil eczaneden temin edildi. Maliyet hesabında sosyal güvenlik kurumunun güncel geri ödeme liste fiyatları esas alındı (Tablo I).

Tablo I. Damlaların ticari isimleri, üreticileri, fiyatları ve öngörülen şişe hacimleri

| Ticari isim ve üretici | Fiyat (₺) | Şişe hacmi (ml) |
|--|-----------|-----------------|
| Xalatan %0.005 (Pfizer, Puurs, Belgium) | 20.80 | 2.5 |
| Latapol %0.005 (Abdi İbrahim, İstanbul, Türkiye) | 20.80 | 2.5 |

Fiyat bilgileri Türk Eczacılar Birliği veri tabanından 30.04.2020 tarihinde alınmıştır.

Çalışma öncesi damlalar 25 C°’de 2 saat bekletildi. Damlatma işlemi damla şişesi tam vertikal pozisyonda zeminle 90° açı oluşturacak şekilde yapıldı. Her bir damlatma işlemi sonrası şişe 180° çevrilip ağzı kapatılıp 10 saniye beklenerek hastaların damlatma modeli taklit edildi. Bekleme esnasında evaporizasyonu önlemek için enstrümanların açık kısımları daima kapalı tutuldu. Şişeden çıkan ilk 10 damla 0.5 ml’lik Eppendorf tüpüne damlatılarak, sonrasında 5-50 µl’lik mikropipetle (Zhejiang Huawei Scientific Instrument Co., Zhe Jiang, China) ölçülüp ortalaması alınarak damla hacmi bulundu. İlk 10 damlanın tekrarlanabilirlik katsayısı hesaplandı (Tekrarlanabilirlik katsayısı aynı laboratuvarında, aynı metotla, aynı cihazla, aynı numune üzerinde ve aynı kişi tarafından yapılan analiz sonuçlarının herhangi ikisi arasında, %95 ihtimalle en az veya en çok ne kadar fark olduğunu gösterir). Mililitredeki damla sayısı, şişedeki damla sayısı ve şişe hacmi hesaplanırken 0.1 ml’lik artışları olan dereceli silindir kullanıldı. Ölçümler 6 kez tekrarlanarak analiz için ortalaması kullanıldı. Yıllık maliyet hesabında kutu bazlı maliyet yerine damla sayısı bazlı maliyet hesabı kullanıldı. Kutu fiyatı şişedeki ortalama damla sayısına bölünerek damla başına maliyet hesaplandı. Bir yıl 365 gün, günlük doz 1x1 (bilateral) ve toplam yıllık doz 730 damla olacak şekilde hesaplama yapıldı.

Verilerin istatistiksel analizi için SigmaStat 4.0 (Systat Software Co., CA, USA) ve Minitab 19.0 (LLC Co., PA, USA) paket programlarında Student’s-t ve tekrarlanabilirlik testleri kullanıldı. P değerinin 0.05’ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

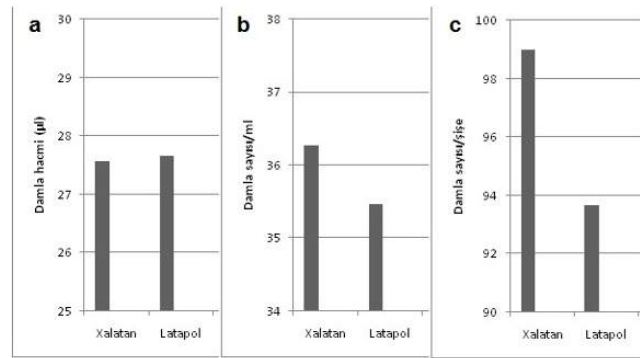
Damla hacmi Xalatan ve Latapol için sırasıyla 27.56 µl ve 27.66 µl idi (p=0.729). Xalatan için en düşük-en yüksek damla hacmi ve tekrarlanabilirlik katsayısı sırasıyla 26-29 µl ve ±1.39 µl, Latapol için ise 25-30 µl ve ±1.93 µl bulundu. Xalatan için mililitredeki damla sayısı, şişedeki damla sayısı ve şişe hacmi sırasıyla 36.27 damla, 99 damla ve 2.77 ml, Latapol için ise 35.47 damla, 93.66 damla ve 2.66 ml idi (sırasıyla p=0.672, p=0.007 ve p=0.008). Xalatan için damla başına maliyet ve yıllık damla maliyeti sırasıyla 0.2101 ₺ ve 153.37 ₺, Latapol için ise 0.2220 ₺ ve 162.11 ₺ idi (sırasıyla p=0.031 ve p=0.010). Yıllık kutu kullanımı Xalatan için 7.37

kutu, Latapol için 7.79 kutu olarak hesaplandı (p=0.007). Bulgular Tablo II, Şekil 1 ve 2’de gösterildi.

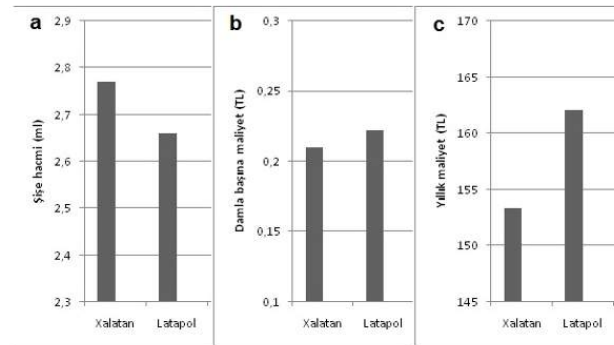
Tablo II. Damlaların fiziksel özelliklerinin ve maliyetlerinin karşılaştırılması

| Parametre | Xalatan | Latapol | p değeri |
|--------------------------|---------|---------|----------|
| Damla hacmi (µl) | 27.56 | 27.66 | 0.729 |
| Damla sayısı/ml | 36.27 | 35.47 | 0.672 |
| Damla sayısı/şişe | 99.00 | 93.66 | 0.007* |
| Şişe hacmi (ml) | 2.77 | 2.66 | 0.008* |
| Damla başına maliyet (₺) | 0.2101 | 0.2220 | 0.031* |
| Yıllık maliyet (₺) | 153.37 | 162.11 | 0.010* |

*İstatistiksel olarak anlamlı



Şekil 1. a. Damla hacimlerinin karşılaştırılması, b. Mililitredeki damla sayılarının karşılaştırılması, c. Şişedeki damla sayılarının karşılaştırılması



Şekil 2. a. Şişe hacimlerinin karşılaştırılması, b. Damla başına maliyetlerin karşılaştırılması, c. Yıllık maliyetlerin karşılaştırılması

TARTIŞMA

Bir damlada bulunan ilacın %10'nundan daha azı bazen de %1'den azı ön kamaraya geçmektedir. Damlatma sonrası göz yaşı hacminin normal seviyesine dönmesi ilk 15-30 saniyede daha çok olmakla birlikte 2-3 dakika kadar sürmektedir. Damlanın %80'den fazlası nazolakrimal sistem yoluyla drene olarak nazofarengeal mukozadan absorbe olup sistemik dolaşıma katılır ve bu nedenle sistemik yan etkiler görülür (8,18).

Bir çalışmada 15 µl ve 70 µl damla hacmindeki klonidinin intraoküler basınç üzerinde etkisinin aynı olduğu ancak 70 µl damla hacmi grubunda sistemik kan basıncında anlamlı düşüşe yol açtığı gösterilmiştir (19). Bir başka çalışmada ise fenilefrin damla hacmi 30 µl'den 8 µl'ye düşürüldüğünde pupiller dilatasyon etkisi değişmemiştir (20). Damla hacminin 5-15 µl aralığına düşürülebileceği önerilmektedir. Bu şekilde damlanın dışa taşımının, drenajının, sistemik yan etkilerinin ve maliyetinin azalacağı, buna karşın ilacın oküler biyoyararlanımının ve terapötik yanıtının değişmeyeceği bildirilmiştir (21-23).

Kolko ve Jensen (11) Danimarka'da Xalatan ve 5 jenerik ilacı kapsayan çalışmasında damla hacmini 40-46 µl aralığında bulmuştur. Moore ve ark.'nın (10) Amerika Birleşik Devletleri'nde Xalatan ve 1 jenerik ilacı kapsayan çalışmasında 2 ilaç için de damla hacmini vertikal pozisyon- da 27 µl, 30°'lik açıda ise 32 µl bulmuştur. Angmo ve ark. (24) ise Hindistan'da Xalatan ve 3 jenerik ilacı kapsayan çalışmasında damla hacmini Xalatan için 27.29 µl, diğerleri için 25.72-29.97 µl aralığında bulmuştur. Danimarka'da Xalatan için oldukça farklı damla hacmine neden olan durumun üretici firmanın farklı ülkelerde farklı üretim tesislerinde ve farklı standartlarda üretim yapıyor olması olabilir. Bu çalışmada Moore ve ark. (10) ile Angmo ve ark.'nın (24) sonuçlarına yakın olarak damla hacmi Xalatan için 27.56 µl, Latapol için 27.66 µl bulundu.

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda Xalatan için mililitredeki damla sayısı 30-37.68, şişedeki damla sayısı 87.3-101.3 ve şişe hacmi 2.5-2.91 ml aralığında, jenerik latanoprostlar için ise mililitredeki damla sayısı 30-36.59, şişedeki damla sayısı 76.6-111 ve şişe hacmi 2.37-2.68 ml aralığında rapor edilmiştir (2,10,11,25). Bu çalışmada literatürle kıyaslanabilir olarak Xalatan ve Latapol için sırasıyla mililitredeki damla sayısı 36.27 ve 35.47, şişedeki damla sayısı 99 ve 93.66, şişe

hacmi 2.77 ve 2.66 ml bulundu.

Queen ve ark. (25) Amerika Birleşik Devletleri'nde 2015'te yaptıkları çalışmada 4 farklı latanoprost formülasyonu için yıllık maliyetin 184-1198 \$ aralığında olduğunu, orijinal ilacın en yüksek maliyete sahip olduğunu bildirmiştir. Kolko ve Jensen (11) 2016'da Danimarka'da 7 farklı latanoprost formülasyonunda orijinal ilacın (~650 Danimarka Kronu) jeneriklerden yaklaşık 10 kat daha pahalı olduğunu bildirmiştir. Daha önceki çalışmaların aksine bu çalışmada istatistiksel olarak anlamlı olarak Latapol'un yıllık maliyeti Xalatan'dan 8.74 ₺ fazla bulunsa da bu fark gerçek yaşam koşullarında ekonomik olarak hastaların tercihlerini değiştirmekten uzak gibi görünmektedir. Bu sonuç şaşırtıcı olarak jenerik ilaçlarla daha ucuz tedavi maliyetinin olacağı beklentisine aykırı olmakla birlikte çalışmada sadece bir jenerik ilaç bulunduğundan genellenemez. Yurtdışından farklı olarak ülkemizdeki ilaç fiyatları sosyal güvenlik kurumunca belirlenmekte olup orijinal ve jenerik ilaç için kutu bazında aynıdır (Tablo I).

Çalışmanın kısıtlılıkları

Örneklem sayısının az olması, damla hacminin dansitometrik yöntemle hesaplanmaması ve damlatma açısının parametrelere etkisinin değerlendirilmemesi çalışmanın kısıtlayıcı unsurlarındandır.

SONUÇ

Çalışmada Xalatan ve Latapol arasında damla hacmi ve mililitredeki damla sayısı bakımından fark olmadığı, şişedeki damla sayısı ve şişe hacminin Xalatan'da daha fazla olduğu, Latapolun ise yıllık maliyetinin daha fazla olduğu bulundu. Literatürdeki bilgiler ışığında damla hacminin azaltılması tedavinin etkinliğini değiştirmeden maliyeti azaltabilir. Ek olarak jenerik ilaç ruhsatı verilirken farmasötik eşdeğerliliğe ek olarak ilaç solüsyonu ve şişeye ait pek çok fizikokimyasal özelliğin de (damla hacmi, şişedeki damla sayısı, şişe hacmi, yüzey gerilimi, pH, şişe materyali, şişe sertliği, şişe rengi vb.) değerlendirilmesi gerekir, ancak bu şekilde tam olarak orijinal ve jenerik ilaç eşdeğerliliğinden bahsedilebilir.

1. Hejkal TW, Camras CB. Prostaglandin analogs in the treatment of glaucoma. *Semin Ophthalmol.* 1999;14:114-23.
2. Lin L, Zhao YJ, Chew PT, Sng CC, Wong HT, Yip LW, Wu TS, Bautista D, Teng M, Khoo AL, Lim BP. Comparative efficacy and tolerability of topical prostaglandin analogues for primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Ann Pharmacother.* 2014;48:1585-93.
3. Kolko M, Horwitz A, Thygesen J, Jeppesen J, Torp-Pedersen C. The Prevalence and Incidence of Glaucoma in Denmark in a Fifteen Year Period: A Nationwide Study. *PLoS One.* 2015;16:e0132048.
4. Okeke CO, Quigley HA, Jampel HD, Ying GS, Plyler RJ, Jiang Y, Friedman DS. Interventions improve poor adherence with once daily glaucoma medications in electronically monitored patients. *Ophthalmology.* 2009;116:2286-93.
5. Newman-Casey PA, Robin AL, Blachley T, Farris K, Heisler M, Resnicow K, Lee PP. The most common barriers to glaucoma medication adherence: a cross-sectional survey. *Ophthalmology.* 2015;122:1308-16.
6. Stone JL, Robin AL, Novack GD, Covert DW, Cagle GD. An objective evaluation of eyedrop instillation in patients with glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2009;127:732-6.
7. Hennessy AL, Katz J, Covert D, Protzko C, Robin AL. Videotaped evaluation of eyedrop instillation in glaucoma patients with visual impairment or moderate to severe visual field loss. *Ophthalmology.* 2010;117:2345-52.
8. Van Santvliet L, Ludwig A. Determinants of eye drop size. *Surv Ophthalmol.* 2004;49:197-13.
9. Mishima S, Gasset A, Kylce S, Baum J. Determination of tear volume and tear flow. *Inv Ophthalmol.* 1966;5:264-76.
10. Moore DB, Beck J, Kryscio RJ. An objective assessment of the variability in number of drops per bottle of glaucoma medication. *BMC Ophthalmol.* 2017;17:78.
11. Kolko M, Koch Jensen P. The physical properties of generic latanoprost ophthalmic solutions are not identical. *Acta Ophthalmol.* 2017;95:370-3.
12. German EJ, Hurst MA, Wood D. Reliability of drop size from multi-dose eye drop bottles: is it cause for concern? *Eye (Lond).* 1999;13:93-100.
13. Kumar S, Karki R, Meena M, Prakash T, Rajeswari T, Goli D. Reduction in drop size of ophthalmic topical drop preparations and the impact of treatment. *J Adv Pharm Technol Res.* 2011;2:192-4.
14. Aritürk N, Oge I, Erkan D, Süllü Y, Sahin M. The effects of nasolacrimal canal blockage on topical medications for glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand.* 1996;74:411-3.
15. Baudouin C, Labbé A, Liang H, Pauly A, Brignole-Baudouin F. Preservatives in eyedrops: the good, the bad and the ugly. *Prog Retin Eye Res.* 2010;29:312-34.
16. Malhotra M, Majumdar DK. Permeation through cornea. *Indian J Exp Biol.* 2001;39:11-24.
17. Zore M, Harris A, Tobe LA, Siesky B, Januleviciene I, Behzadi J, Amireskandari A, Egan P, Garff K, Wirostko B. Generic medications in ophthalmology. *Br J Ophthalmol.* 2013;97:253-7.
18. Tripp GK, Good KL, Motta MJ, Kass PH, Murphy CJ. The effect of needle gauge, needle type, and needle orientation on the volume of a drop. *Vet Ophthalmol.* 2016;19:38-42.
19. Petursson G, Cole R, Hanna C. Treatment of glaucoma using mini-drops of clonidine. *Arch Ophthalmol.* 1984;102:1180-1.
20. Mauger TF, Craig EI. *Mosby's Ocular Drug Handbook.* Mosby, St. Louis. 1996;8.
21. Patton T, Francoeur M. Ocular bioavailability and systemic loss of topically applied ophthalmic drugs. *Am J Ophthalmol.* 1978;85:225-9.
22. Brown C, Hanna C. Use of dilute drug solutions for routine cycloplegia and mydriasis. *Am J Ophthalmol.* 1978;86:820-4.
23. Chrai SS, Makoid MC, Eriksen SP, Robinson JR. Drop size and initial dosing frequency problems of topically applied ophthalmic drugs. *J Pharm Sci.* 1974;63:333-8.
24. Angmo D, Wadhvani M, Velpandian T, Kotnal A, Sihota R, Dada T. Evaluation of physical properties and dose equivalency of generic versus branded latanoprost formulations. *Int Ophthalmol.* 2017;37:423-8.
25. Queen JH, Feldman RM, Lee DA. Variation in Number of Doses, Bottle Volume, and Calculated Yearly Cost of Generic and Branded Latanoprost for Glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2016;163:70-74.e1.

ORIGINAL ARTICLE

Özgün Araştırma

Yazışma Adresi

Correspondence Address

Aslı ÇETİNKAYA YAPRAK

Department of Ophthalmology,
Akdeniz University Faculty of
Medicine, Antalya, Turkey

aslickaya@yahoo.com

Geliş Tarihi : May 26, 2021

Received

Kabul Tarihi : Haz 21, 2021

Accepted

E Yayın Tarihi : May 01, 2022

Online published

Bu makalede yapılacak atıf

Cite this article as

Çetinkaya Yaprak A. İlhan HD.

Epidemiological and clinical
features of eye-related emergency
department visits involving an
ophthalmology consultation in
geriatrics

Akd Med J 2022; 8(2):158-165

Aslı ÇETİNKAYA YAPRAK

Department of Ophthalmology,
Akdeniz University Faculty of
Medicine, Antalya, Turkey

ORCID ID: 0000-0002-4285-419X

Hatice Deniz İLHAN

Department of Ophthalmology,
Akdeniz University Faculty of
Medicine, Antalya, Turkey

ORCID ID: 0000-0002-5085-4763

Epidemiological and Clinical Features Of Eye-Related Emergency Department Visits Involving An Ophthalmology Consultation In Geriatrics

Acil Servise Başvuran ve Oftalmoloji Konsültasyonu İstenen Geriatrik Hastaların Epidemiyolojik ve Klinik Özelliklerinin Belirlenmesi

ABSTRACT

Objective:

This study aimed to examine the epidemiological and clinical characteristics of geriatric patients who presented to the emergency department (ED) with ocular complaints and were referred for an ophthalmology consultation and to evaluate the efficacy of visual acuity (VA) as an indicator of urgency of care.

Material and Methods:

The data of 730 patients were retrospectively analyzed. Age, gender, presentation complaints, presentation time, pre-diagnoses made by the ED physician, definitive diagnosis, VA (logMAR) measurements and urgency of care were recorded.

Results:

The mean age of the patients was 72.7 ± 7.1 years. The percentage of patients presenting to ED during evening shift hours was 60.3%, and the rate of presentation on weekdays was 75.8% ($p < 0.05$). The agreement rate between the pre-diagnosis of the ED physicians and the final diagnosis of the ophthalmologists was 65.2%. The most common reasons for presenting to ED were infection (21%) and trauma (19.9%). No pathological finding was present in 10.1%. According to the classification of urgency of care, 52.6% of the cases were evaluated as urgent, 24.3% as semi-urgent, and 23.1% as non-urgent. VA was the lowest (1.49 ± 1.06 logMAR) in the urgent group ($p < 0.01$).

Conclusion:

We consider that low VA can be of great help in evaluating the urgency of geriatric patients presenting to ED. In addition, rather than ED, geriatric patients applying to health institutions where they can receive outpatient clinic service for non-emergency ocular diseases may allow ED to provide better service to other patients with more serious problems.

Key Words:

Geriatrics, Emergency department, Eye-related emergency, Ocular emergency

ÖZ**Giriş:**

Oküler şikayetle acil servise (AS) başvuran ve oftalmoloji konsültasyonu istenen geriatrik hastaların epidemiyolojik ve klinik özelliklerinin incelenmesi; görme keskinliğinin aciliyet göstergesi olarak etkinliğinin değerlendirilmesi.

Gereç ve Yöntemler:

Yedi yüz otuz hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Yaş, cinsiyet, başvuru şikayetleri, başvuru zamanı, AS hekimi tarafından konulan ön tanıları, kesin tanıları, görme keskinlikleri (logMAR), aciliyet durumları kaydedildi.

Bulgular:

Hastaların yaş ortalaması $72,7 \pm 7,1$ idi. Saat olarak akşam vardiyasında AS başvuru oranı %60,3; gün dağılımında da hafta içi başvuru oranları da %75,8 idi ($p < 0,05$). Acil hekimlerin ön tanısı ile oftalmologların kesin tanı uyum oranı %65,2 idi. Hastaların en sık başvuru nedeninin enfeksiyon (%21) ve travma (%19,9) olduğu görüldü. Hastaların %10,1'inde patolojik bulgu izlenmedi. Aciliyet sınıflamasına baktığımız zaman ise %52,6 hasta acil, %24,3 hasta yarıacil ve %23,1 hasta acil olmayan olarak değerlendirildi. Görme keskinliğinin acil grupta en düşük ($1,49 \pm 1,06$ logMAR), acil olmayan grupta ($72,82 \pm 7,3$ logMAR) en yüksekti ($p < 0,01$).

Sonuç:

Özellikle AS başvuran geriatrik hastaların aciliyet durumlarının değerlendirilmesinde düşük görme keskinliğinin bize oldukça yardımcı olabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca hastaları acil olmayan oküler hastalıklar için AS başvurmak yerine, poliklinik hizmeti alabilecekleri sağlık kuruluşlarına başvurmaları AS daha ciddi sorunları olan hastalara daha iyi hizmet vermesine olanak sağlayabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Sözcükler:

Geriatrik, Acil servis, Gözle ilişkili aciller, Oküler aciller

INTRODUCTION

Globally, individuals aged 65 and over are considered as the elderly, and their proportion to the total population is increasing day by day. While the elderly population in Turkey was 6,192,962 (8%) in 2014, it increased by 21.9% in the last five years, reaching 7,550,727 (9.1%) in 2019 (1). Population estimates show that this increase in the elderly population will continue. According to population projections, the elderly population ratio is expected to reach 20% of the population within the next five years (1). The increase in the rate of the elderly population over the years has resulted in the necessity to better identify their health problems and develop appropriate approaches. The aging of the population is a global phenomenon. Among the factors that prevent the elderly from living a healthy life are various psychological and social problems that occur at an advanced age and the high incidence of diseases. Given the aging of the population, the health system must be prepared to serve an increasing number of geriatric individuals. The elderly is affected by

multiple diseases affecting morbidity. Signs and symptoms vary for each individual and are generally atypical, making it often difficult to diagnose patients. With the growing geriatric population, their need for healthcare services also increases (2). In particular, geriatric patients constitute a significant portion of presentations to the emergency department (ED) (3). Ünsal et al. reported that the rate of ED presentation among geriatric patients was 12.1-13.8% (4). Previous studies have also reported that geriatric patients present to ED more frequently and with complex problems, require more radiological and laboratory tests, and receive longer-term treatment due to their existing comorbidities (5,6).

Visual function is one of the important indicators of health (7). In the geriatric population, eye diseases are very common and their impact on the quality of life of patients is very high. In addition, ocular pathologies constitute an important part of ED presentations. Ophthalmological pathologies that increase with age can cause the irreversible loss of eye function if not properly diagnosed and treated (8,9). It is important to examine the ED presentation characteristics of the patients for the development of diagnosis and treatment algorithms. In this study, we aimed to examine the epidemiological and clinical features of geriatric patients who presented to the ED of a tertiary hospital with eye complaints and were referred to an ophthalmologist for an emergency examination and to evaluate the efficacy of visual acuity as an indicator of urgency of care.

MATERIAL and METHODS

Study Population: This retrospective study was approved by the local ethics committee of Akdeniz University Faculty of Medicine (Approval Number: KAEEK-926; 09.12.2020) where the study was conducted in compliance with the ethical standards set out in the Declaration of Helsinki. The records of patients aged 65 and over who presented to ED and were referred for an ophthalmology consultation between January 1, 2018 and December 31, 2019 were retrospectively reviewed. Patients whose records could not be reached were excluded from the study.

Data Collection:

The patients' age, gender, presentation complaints, presentation time, pre-diagnoses made by the ED physician, definitive diagnoses, visual acuity (logMAR) measurements, urgency of care (urgent, semi-urgent, and non-urgent), hospitalization requirement, and repeated ED presentations with the same complaint were recorded. In addition, for the patients presenting with trauma, the type and cause of trauma, location of injury, and surgical requirement were noted. Presentation hours were divided into three shifts: morning (8 a.m. to 4 p.m.), evening (4 p.m. to 12 a.m.), and night (12 a.m. to 8 a.m.). In addition, the seasonal and weekday/weekend distributions of the presentations were examined. The visual acuity of the eye causing the complaints was recorded, and if there were complaints in both eyes, the visual acuity of the eye with poorer visual function was evaluated. The LogMAR visual acuity of 2 was used to determine patients with finger

counting level, and 2.3, 2.8 and 3 were used to determine those with hand movements, light perception, and no light perception, respectively. Outcomes were determined as discharge from ED and admission to the ophthalmology service for surgical or medical treatment.

Categorization:

In light of the classifications used in previous studies (10,11), the patients were divided into three groups according to the urgency of care: urgent, semi-urgent, and non-urgent. Possible ocular emergencies were included in the urgent group, semi-emergent ocular findings in the semi-urgent group, non-emergent ocular findings in the non-urgent group, and patients presenting to ED with non-ocular complaints that did not require urgent treatment and underwent etiology-oriented examinations were included in the non-urgent group. Presentations to ED within one month after any eye surgery were evaluated under a separate group. In addition, considering ocular pathologies, the cases were classified as eyelid, anterior segment, posterior segment, orbital, other (non-ocular complaints, examinations for etiology) and normal.

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using IBM SPSS, version 21.0 (SPSS Inc., IL-USA) software. To define the sample, continuous variables were expressed as mean ± standard deviation and median (minimum-maximum) values and categorical variables as numbers and percentages. Normality was tested using the Shapiro–Wilk test in groups with a sample size of <50 and the Kolmogorov–Smirnov test in groups with a sample size of >50. In the comparison of the continuous data, the chi-square test was applied to the non-normally distributed data, and the independent-samples t-test was used for the data with a normal distribution. The results were evaluated at the 95% confidence interval, and a p value of <0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

The data of 730 patients aged 65 and over who presented to ED between January 1, 2018 and December 31, 2019 and were referred for an ophthalmology consultation were analyzed. The data on the demographic and presentation characteristics of the patients are summarized in Table I. The mean age of the patients was 72.7 ± 7.1 years, and the presentation rate was higher among women (54.2%). Of the presentations, 60.3% occurred during the evening shift, 32.3% during the night shift, and 7.4% during the morning shift. The rate of weekday presentations was 75.8%. There was no significant difference in seasonal distribution.

The patients were first evaluated by an ED physician and then referred to an ophthalmologist with a pre-diagnosis. The agreement rate between the pre-diagnosis of the ED physicians and the final diagnosis of the ophthalmologists was 65.2%. Pathologies were observed in the anterior segment in 52.5% of the patients, posterior segment in 21.6%, eyelid in 8.1%, and orbital in 5.1% while extraocular pathologies were seen in 5.1% of the patients and no pathological finding was

present in 10.1% (Table II).

Table I: Demographic and presentation characteristics of the patients

| | | n = 730 |
|-----------------------|--------------------------|-------------|
| Age, mean (SD), years | | 72.7 ± 7.1 |
| Gender | Male | 396 (45.8%) |
| | Female | 334 (54.2%) |
| Laterality | Right | 337 (46.2%) |
| | Left | 293 (40.1%) |
| | Bilateral | 100 (13.7%) |
| Time distribution | Morning (8 a.m.- 4 p.m.) | 54 (7.4%) |
| | Evening (4 p.m.-12 a.m.) | 440 (60.3%) |
| | Night (12 a.m.- 8 a.m.) | 236 (32.3%) |
| Day distribution | Weekday | 553 (75.8%) |
| | Weekend | 177 (24.2%) |
| Seasonal distribution | Winter | 189 (25.9%) |
| | Spring | 176 (24.1%) |
| | Summer | 185 (25.3%) |
| | Fall | 180 (24.7%) |

SD standard deviation

Table II: Pathology localization and emergency classification of the patients

| | | n = 730 |
|------------------------|---|-------------|
| Localization | Anterior segment (%) | 383 (52.5%) |
| | Posterior segment (%) | 158 (21.6%) |
| | Eyelid (%) | 59 (8.1%) |
| | Orbital (%) | 19 (2.6%) |
| | Other (%) | 37 (5.1%) |
| | Normal (%) | 74 (10.1%) |
| Urgency classification | Urgent (%) | 382 (52.3%) |
| | Semi-urgent (%) | 171 (23.4%) |
| | Non-urgent (%) | 177 (24.3%) |
| Outcomes | Discharge after treatment (%) | 625 (85.6%) |
| | Hospitalization for medical treatment (%) | 65 (8.9%) |
| | Surgical intervention (%) | 40 (5.5%) |

The most common reasons for ED presentation were infection (21%) and trauma (19.9%). Examining trauma factors, it was seen that the three most common factors were wooden objects (n = 60), falls (n = 26), and traffic accidents (n = 11). Ninety-six (66.2%) of the injuries occurred outdoors and 49 (33.8%) indoors (Table III).

Table III: Distribution of the patients according to the causative factor and place of trauma

| | | n = 145 |
|---------------|------------------|------------|
| Trauma factor | Wooden object | 60 (41.4%) |
| | Fall | 26 (17.9%) |
| | Traffic accident | 14 (9.6%) |
| | Metal | 11 (7.5%) |
| | Chemical burn | 10 (6.9%) |
| | Assault | 7 (4.8%) |
| | Animals | 5 (3.5%) |
| | Plastic | 5 (3.5%) |
| | Gravel | 5 (3.5%) |
| | Stone | 2 (1.4%) |
| Place | Outdoor | 96 (66.2%) |
| | Indoor | 49 (33.8%) |

According to the urgency classification, 52.6% of the cases were evaluated as urgent, 24.3% as semi-urgent, and 23.1% as non-urgent (Table II). The distribution of the diagnoses according to the urgency categories are given in Table IV and demographic and presentation characteristics according to urgency classifications are shown in Table V. There was no statistical difference in the urgency classification of the patients in terms of gender and seasonal distributions ($p > 0.05$). Concerning the days of the week, there was a higher rate of weekday presentations in the urgent group ($p < 0.01$). There was no difference between the morning and evening night shifts in terms of urgency distribution ($p = 0.521$). Visual acuity was the lowest (1.49 ± 1.06 logMAR) in the urgent group and the highest (72.82 ± 7.3 logMAR) in the non-urgent group ($p < 0.01$). The most common outcome was hospitalization in the urgent group and discharge from ED after treatment in the non-urgent group ($p < 0.001$). Of all the patients, 625 (85.6%) were discharged after the ophthalmological examination, and 105 (14.4%) were hospitalized. Surgical treatment was applied to 40 (5.5%) of the hospitalized patients (Table II). Primary repair was performed in 15 (2.1%) patients due to open globe injury, evisceration was undertaken in 12 (1.6%) patients, lens extraction and/or intraocular lens implantation in eight (1.1%) patients, cryotherapy in four (0.5%) patients, and primary suturing in one (0.1%) patient due to conjunctival incision.

Table IV: Distribution of the patients' diagnoses according to the urgency classification

| Diagnosis | n | % |
|--|------------|-------------|
| Urgent | 384 | 52.6 |
| Ocular hypertension | 59 | 8 |
| Ocular surface injury | 46 | 6.3 |
| Corneal abscess | 32 | 4.4 |
| Vitreoretinal hemorrhage | 28 | 3.8 |
| Traumatic subconjunctival hemorrhage | 26 | 3.6 |
| Retinal detachment | 24 | 3.3 |
| Eyelid injury | 22 | 3 |
| Retinal vascular occlusion ^a | 18 | 2.5 |
| Orbital bone fracture | 17 | 2.3 |
| Uveitis | 16 | 2.2 |
| Endophthalmitis ^b | 15 | 2.1 |
| Open globe injury | 15 | 2.1 |
| Optic neuropathy | 13 | 1.8 |
| Keratitis | 13 | 1.8 |
| Spontaneous corneal perforation | 10 | 1.4 |
| Traumatic dislocation of lens | 7 | 0.9 |
| Herpes infection | 6 | 0.8 |
| Corneal ulcer | 6 | 0.8 |
| Hyphema | 5 | 0.7 |
| Burn injury | 5 | 0.7 |
| Orbital infection | 1 | 0.1 |
| Semi-urgent | 177 | 24.3 |
| Conjunctivitis ^c | 42 | 5.8 |
| Bullous keratopathy | 31 | 4.2 |
| Non-traumatic epithelial erosion | 27 | 3.7 |
| Non-traumatic subconjunctival hemorrhage | 25 | 3.4 |
| Infection of skin ^d | 14 | 1.9 |
| Senile macular degeneration | 10 | 1.4 |
| Retinopathy ^e | 10 | 1.4 |
| Herpes zoster ophthalmicus ^f | 8 | 1.1 |
| Nasolacrimal duct stenosis ^g | 6 | 0.8 |
| Dry eye | 4 | 0.6 |
| Non-urgent | 169 | 23.1 |
| Normal | 79 | 10.8 |
| Non-ocular diseases | 27 | 3.8 |
| Posterior vitreous detachment | 21 | 2.9 |
| Surgery-related problems ^h | 12 | 1.6 |
| Cataract | 9 | 1.2 |
| Cerebrovascular accident | 7 | 0.9 |
| Epiretinal membrane | 6 | 0.8 |
| Chalazion | 5 | 0.7 |
| Blepharitis | 2 | 0.3 |
| Retinal dystrophy | 1 | 0.1 |

- a Including retinal artery and vein occlusion
- b Including postoperative and endogenous endophthalmitis
- c Including bacterial, viral and allergic conjunctivitis
- d Including cellulitis outside the orbit and dermatitis
- e Including diabetic, hypertensive and myopic retinopathy
- f Including extraocular skin infection
- g Including dacryocystitis
- h Including complications during cataract surgery, postoperative wound check, unspecific discomfort after ocular surgery, and nasolacrimal stent dislocation

Table V: Demographic and presentation characteristics according to the urgency classification

| | | Urgent (n = 384) | Semi-urgent (n = 177) | Non-urgent (n = 169) | p |
|------------------------|---------------------------------------|---------------------|--------------------------|-------------------------|----------|
| Age, mean (SD), years | | 75.52±7.09 | 72.88±6.99 | 72.82±7.3 | 0.781* |
| Visual acuity (logMAR) | | 1.49±1.06 | 0.98±0.9 | 0.71±0.78 | <0.001* |
| Gender | Male | 220 | 93 | 83 | 0.179** |
| | Female | 164 | 84 | 86 | |
| Laterality | Right | 193 | 75 | 69 | 0.545** |
| | Left | 176 | 68 | 49 | |
| | Bilateral | 47 | 35 | 18 | |
| Time distribution | Morning (08.00-16.00) | 31 | 14 | 9 | 0.521** |
| | Evening (16.00-24.00) | 200 | 139 | 101 | |
| | Night (24.00-08.00) | 112 | 59 | 65 | |
| Day distribution | Weekday | 309 | 112 | 132 | <0.001** |
| | Weekend | 75 | 65 | 37 | |
| Seasonal distribution | Winter | 107 | 49 | 33 | 0.094** |
| | Spring | 98 | 39 | 39 | |
| | Summer | 92 | 38 | 55 | |
| | Fall | 87 | 51 | 42 | |
| Outcome | Discharge after treatment | 292 | 168 | 165 | <0.001** |
| | Hospitalization for medical treatment | 52 | 9 | 4 | |
| | Surgical intervention | 40 | 0 | 0 | |

SD standard deviation. *Independent-samples t-test. **Chi-square test

DISCUSSION

The geriatric population is growing globally, and the rate of referrals to healthcare institutions is also increasing (2). In previous studies, the rate of ED presentations with ophthalmic complaints was reported to be between 1.5 and 3.4% (8,10-12). Patients presenting to ED with eye complaints are first evaluated by an ED physician, and ophthalmology consultation is requested in cases deemed necessary. In geriatric patients presenting to ED with ocular complaints, the agreement rate between the pre-diagnosis of ED physicians and ophthalmologists was reported as 65.2% in a previous study (13), which is similar to our finding. For the trauma and infection cases, we found this rate to be 94.5% and 80.9%, respectively. Both anamnesis and physical examination findings of patients diagnosed with trauma and infection provide more guiding data. This results in higher agreement

between their pre-diagnoses and definitive diagnoses.

We determined that a higher proportion of ED presentations belonged to the female patients (54.2%). When we examined the characteristics of the presentation time, we detected no difference in seasonal distribution, similar to previous studies (11). We observed that there was a higher rate of presentations on weekdays (75.8%) compared to weekends (24.2%), which is also consistent with the literature (11). Concerning the distribution of presentations according to the hours of the day, they mostly occurred during the evening shift (60.3%). We consider that the reason for the lower number of daytime presentations (7.4%) is that the patients can be directly examined by an ophthalmologist during working hours.

The examination of the localization of ophthalmic pathologies revealed that the most common localization was the anterior segment (52.5%). Since anterior segment pathologies generally cause pain and redness, patients are more concerned about these symptoms; therefore, they present to ED at a higher rate due to these complaints. The most frequent diagnoses of the patients were infection and trauma. Among those diagnosed with trauma, ocular surface trauma and traumatic subconjunctival hemorrhage were the most common. Trauma was caused by wooden objects in 60 patients, falls in 26 patients, and traffic accidents in 11 patients. Similarly, previous studies defined the most common causes of ocular trauma in geriatric patients as falls and wooden objects (14,15). We found that 45.2% of the trauma patients lived in rural areas, and injuries related to wood occurred especially after wood chopping and tree pruning. Ninety-six (66.2%) of the injuries occurred outdoors, and 49 (33.8%) indoors. Open globe injuries were observed in 15 of the trauma cases.

In our study, according to the urgency classification, 52.6% of the cases were evaluated as urgent, and the rate of the patients in the urgent group was similar to previous studies (41.2% and 74.7%) (11,16). In the urgent group, the most frequent reasons for ED presentation was glaucoma crisis (8%). When we examined the patients with high intraocular pressure in more detail, we found that 84.7% had been previously diagnosed with glaucoma but were not properly or regularly using the prescribed medical treatment. In the literature, it has been reported that 30-80% of glaucoma patients do not comply with medical treatment (17,18). We also found that compliance with medical treatment was lower in the geriatric patient group; therefore, it is very difficult to control intraocular pressure in these patients. Uncontrolled intraocular pressure can cause glaucoma progression, irreversible loss of vision, and severe eye pain (19-22).

We did not detect a significant difference in the gender and seasonal distribution of patients according to the urgency classification. Concerning the distribution according to the days of the week, weekday presentations were higher in the urgent group. However, there was no significant difference between the morning, evening and night shifts in relation to the rate of presentations. Visual acuity was significantly lower in the urgent group, which is in agreement with previous studies (16). Rossi et al. developed an examination algorithm called the Rome Eye Scoring System for Urgency

and Emergency to be used in the triage of patients with ophthalmology complaints. In this system, redness, pain, loss of vision, and open eye risk were used as parameters, and patients were classified as urgent or non-urgent according to the scoring made based on these parameters (23). Similarly, other studies have reported that low visual acuity can be used for hospitalization indication and ED triage (24,25). We also consider that visual acuity is an important factor in showing the urgency of ED cases during the examinations performed before referring them for an ophthalmology consultation.

There are many reasons why the geriatric population is more difficult to treat than younger patients. They require special attention and care from the first time they present to the hospital. Obtaining history can also be more difficult than expected, especially when there are communication problems. In this group, symptoms are generally atypical, and there are often no classical physical examination findings. In addition, many diseases occur almost exclusively in the elderly and cause permanent problems if not properly treated. Therefore, there is a need for a diagnosis system and medical care services specific to geriatric patients. It is especially important to evaluate the urgency of geriatric patients that present to ED. We consider that low visual acuity can be of great assistance in this evaluation. In addition, closer outpatient clinic follow-up and easier-to-use and less (combined) drug choices can be preferred to increase compliance with prescribed medical treatment.

Our study also has certain limitations, such as a relatively small sample size and retrospective design. In addition, patients who presented to ED and requested an ophthalmology consultation were included in the study, but the data of those with ocular complaints who were treated and discharged by ED physicians were excluded, which may have resulted in missing information. Despite these limitations, this study also has some strengths. While similar previous studies used diagnosis codes (10,11), we directly evaluated the ophthalmologist examination notes, increasing the accuracy of the diagnoses. In addition, in contrast to previous research targeting the general population (16), we evaluated a specific patient group; i.e., geriatric patients; therefore, we consider our data to be valuable from an epidemiological point of view despite the smaller number of patients.

CONCLUSION

We consider that low visual acuity can be of great help in evaluating the urgency of geriatric patients presenting to ED. Approximately a quarter of geriatric patients that visited ED due to ocular problems were diagnosed with non-urgent conditions. Better informing and encouraging these patients to seek outpatient services rather than ED for non-emergency ocular diseases can allow ED to provide better services to patients with more serious problems. Furthermore, it is important to determine the ED presentation characteristics of the geriatric patients for the development of diagnosis and treatment algorithms.

Funding:

The authors received no funding for the research, authorship and/or publication of this article from any government or private institution.

Conflict of interest:

The authors declare that they have no conflict of interest.

Ethical approval:

This study was approved by the Ethics Committee of the Akdeniz University Faculty of Medicine (KA EK-926; 09.12.2020). All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

Author Contributions:

Concept - A.Ç.Y.; Design - A.Ç.Y.; Supervision - A.Ç.Y., H.D.İ.; Resources - A.Ç.Y., H.D.İ.; Materials - A.Ç.Y.; Data Collection and/or Processing - A.Ç.Y.; Analysis and/ or Interpretation - A.Ç.Y.; Literature Search - A.Ç.Y.; Writing Manuscript - A.Ç.Y.; Critical Review – H.D.İ.

1. T.R. Prime Minister of Turkey, Turkish Statistical Institute's data 2020, (TurkStat, Population Censuses, 1935 - 2000; TurkStat, Address Based Population Registrarion System, 2008 - 2019; TurkStat, Population Projections, 2023 - 2080) <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Istatistiklerle-Yasliilar-2019-33712>.
2. Arai H, Ouchi Y, Yokode M, Ito H, Uematsu H, Eto F, Oshima S, Ota K, Saito Y, Sasaki H, Tsubota K, Fukuyama H, Honda Y, Iguchi A, Toba K, Hosoi T, Kita T; Members of Subcommittee for Aging. Toward the realization of a better aged society: messages from gerontology and geriatrics. *Geriatr Gerontol Int*. 2012;12(1):16-22.
3. Shankar KN, Bhatia BK, Schuur JD. Toward patient-centered care: a systematic review of older adults' views of quality emergency care. *Ann Emerg Med*. 2014;63(5):529-550.e1.
4. Unsal A, Ayranci U, Alper Cevik A, Metintas S, Arslantas D, Unluoglu I. Use of emergency departments by elderly patients in a city of Western Turkey. *Eur J Emerg Med*. 2007;14(3):125-9.
5. Unsal A, Cevik AA, Metintas S, Arslantas D, Inan OÇ. Yaşlı hastaların acil servis başvuruları. *Turkish Journal of Geriatrics* 2003;6(3):83-8.
6. Kahn JH, Magauran BG Jr, Olshaker JS, Shankar KN. Current Trends in Geriatric Emergency Medicine. *Emerg Med Clin North Am*. 2016;34(3):435-52.
7. Laforge RG, Spector WD, Sternberg J. The relationship of vision and hearing impairment to one-year mortality and functional decline. *J Aging Health*. 1992;4:126-48.
8. Vaziri K, Schwartz SG, Flynn HW Jr, Kishor KS, Moshfeghi AA. Eye-related Emergency Department Visits in the United States, 2010. *Ophthalmology*. 2016;123(4):917-9.
9. Gordon KD. The incidence of eye injuries in Canada. *Can J Ophthalmol*. 2012;47(4):351-3.
10. Stagg BC, Shah MM, Talwar N, Padovani-Claudio DA, Woodward MA, Stein JD. Factors Affecting Visits to the Emergency Department for Urgent and Nonurgent Ocular Conditions. *Ophthalmology*. 2017;124(5):720-729.
11. Channa R, Zafar SN, Canner JK, Haring RS, Schneider EB, Friedman DS. Epidemiology of Eye-Related Emergency Department Visits. *JAMA Ophthalmol*. 2016;134(3):312-9.
12. Bernstein SL, Aronsky D, Duseja R, Epstein S, Handel D, Hwang U, McCarthy M, John McConnell K, Pines JM, Rathlev N, Schafermeyer R, Zwemer F, Schull M, Asplin BR; Society for Academic Emergency Medicine, Emergency Department Crowding Task Force. The effect of emergency department crowding on clinically oriented outcomes. *Acad Emerg Med*. 2009;16(1):1-10.
13. Docherty G, Hwang J, Yang M, Eadie B, Clapson K, Siever J, Warner SJ. Prospective analysis of emergency ophthalmic referrals in a Canadian tertiary teaching hospital. *Can J Ophthalmol*. 2018;53(5):497-502.
14. Yüksel H, Türkcü FM, Çınar Y, Cingü AK, Sahin A, Sahin M, Özkurt Z, Murat M, Çaçı I. Etiology and prognosis of penetrating eye injuries in geriatric patients in the Southeastern region of Anatolia Turkey. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2014;20(4):253-7.
15. Andreoli MT, Andreoli CM. Geriatric traumatic open globe injuries. *Ophthalmology*. 2011;118(1):156-9.
16. Kang EY, Tai WC, Lin JY, Huang CJ, Yeh PH, Wu WC, Wang FL, Liu L, Lai CC, Chen KJ. Eye-related Emergency Department Visits with Ophthalmology Consultation in Taiwan: Visual Acuity as an Indicator of Ocular Emergency. *Sci Rep*. 2020;10(1):982.
17. Olthoff CM, Schouten JS, van de Borne BW, Webers CA. Noncompliance with ocular hypotensive treatment in patients with glaucoma or ocular hypertension an evidence-based review. *Ophthalmology*. 2005;112(6):953-61.
18. Schwartz GF, Quigley HA. Adherence and persistence with glaucoma therapy. *Surv Ophthalmol*. 2008;53 Suppl1:S57-68.
19. Stewart WC, Chorak RP, Hunt HH, Sethuraman G. Factors associated with visual loss in patients with advanced glaucomatous changes in the optic nerve head. *Am J Ophthalmol*. 1993;116(2):176-81.
20. Rossi GC, Pasinetti GM, Scudeller L, Radaelli R, Bianchi PE. Do adherence rates and glaucomatous visual field progression correlate? *Eur J Ophthalmol*. 2011;21(4):410-4.
21. Sleath B, Blalock S, Covert D, Stone JL, Skinner AC, Muir K, Robin AL. The relationship between glaucoma medication adherence, eye drop technique, and visual field defect severity. *Ophthalmology*. 2011;118(12):2398-402.

22. Paula JS, Furtado JM, Santos AS, Coelho Rde M, Rocha EM, Rodrigues Mde L. Risk factors for blindness in patients with open-angle glaucoma followed-up for at least 15 years. *Arq Bras Oftalmol.* 2012;75(4):243-6.
23. Rossi T, Boccassini B, Cedrone C, Iossa M, Mutolo MG, Lesnoni G, Mutolo PA. Testing the reliability of an eye-dedicated triaging system: the RESCUE. *Eur J Ophthalmol.* 2008;18(3):445-9.
24. Chang CH, Chen CL, Ho CK, Lai YH, Hu RC, Yen YL. Hospitalized eye injury in a large industrial city of South-Eastern Asia. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2008;246(2):223-8.
25. Godbole NJ, Seefeldt ES, Raymond WR, Karesh JW, Morgenstern A, Egan JA, Colyer MH, Mazzoli RA. Simplified Method for Rapid Field Assessment of Visual Acuity by First Responders After Ocular Injury. *Mil Med.* 2018;183(suppl_1):219-223.

Yazışma Adresi

Correspondence Address

Samet KARAHAN

Kayseri Şehir Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
İç Hastalıkları - Romatoloji Kliniği,
Kayseri, Türkiye

doktorsamet@yahoo.com

Geliş Tarihi : Ara 17, 2021
Received

Kabul Tarihi : Mar 30, 2021
Accepted

E Yayın Tarihi : May 01, 2022
Online published

Bu makalede yapılacak atıf
Cite this article as

**Karahan S, Erol K,
Özçetin M, Yağmur N.**

Romatolojik Hastalıklarda
COVID-19 Pandemi Sürecinde
Tedaviyi Bırakma Oranları
Akd Tıp D 2022; 8(2):166-172

Samet KARAHAN

Kayseri Şehir Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
İç Hastalıkları - Romatoloji Kliniği,
Kayseri, Türkiye

ORCID ID: 0000-0003-2065-4047

Kemal EROL

Kayseri Şehir Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon -
Romatoloji Kliniği,
Kayseri, Türkiye

ORCID ID: 0000-0003-0673-3961

Merve ÖZÇETİN

Kayseri Şehir Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
İç Hastalıkları - Romatoloji Kliniği,
Kayseri, Türkiye

ORCID ID: 0000-0002-7507-5184

Neslihan YAĞMUR

Kayseri Şehir Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon -
Romatoloji Kliniği,
Kayseri, Türkiye

ORCID ID: 0000-0002-9380-6016

Romatolojik Hastalıklarda COVID-19 Pandemi Sürecinde Tedaviyi Bırakma Oranları

Treatment Discontinuation Rates In Rheumatological Diseases During COVID-19 Pandemic

ÖZ

Amaç:

Salgının psikolojik boyutunun yoğun görüldüğü COVID-19 pandemisinde immünsüpresiflerin yoğun kullanıldığı romatolojik hastalıklarda tedavide kalımı olumsuz etkileyebileceği düşünülebilir. Çalışmamızda romatoloji hastalarının ilaçları bırakma oranları ve ilişkili verileri incelemek istedik.

Gereç ve Yöntemler:

Kayseri Şehir Eğitim Araştırma Hastanesi Romatoloji polikliniklerinde COVID-19 salgını öncesindeki son bir yıl içerisinde düzenli takiplerine devam edenlerden rutin poliklinik kontrol zamanı 1 Nisan–30 Haziran 2020 arasında olan ve bu dönem içerisinde poliklinik ziyaretine gelen 101 hasta çalışmaya alındı. Bu hastalara ek olarak son bir yıl içerisinde poliklinik kontrollerine düzenli gelenler arasında oluşturulan bir liste içerisinde 150 hasta da rastgele seçim yöntemiyle seçildi. Seçilen bu 150 hastaya da cep telefonları vasıtasıyla ulaşılarak onam istendi. 150 hastanın 104'ü çalışmayı kabul etti. Toplam 205 kişi ile çalışma tamamlandı. Hastalara pandemi öncesi kullandıkları ilaçlarını kesip kesmedikleri, kesenlerin kesme gerekçeleri, hangi ilacı/ilahları kestikleri, hastalıklarının ve/veya kullandıkları ilaçların COVID-19'a yakalanma risklerini arttırıp arttırmadığı soruldu.

Bulgular:

Steroid kullanan 25/71 hasta (%35,2) ilacını kesmiş idi. Metotreksat kullanan 26/79 (%32,9) hasta, sulfasalazin kullanan 10/28 (%35,7) hasta, leflunomid kullanan 18/38 (%47,3), hidroksiklorakin kullanan 19/45 (%42,2) hasta ilacını kullanmayı bırakmıştı. Biyolojik ajan kullanan hastalardaki ilaç kesen hasta oranı ise 20/41 (%48,8) saptanmış olup en yüksek ilaç terk etme oranı olarak gözlemlendi. İlacını kesen 71 hastanın 30'u (%42,3) televizyon, gazete ve sosyal medya aracılığıyla duydukları sebebiyle, 24'ü (%33,7) bir doktor veya eczacı tavsiyesiyle, 10'u (%14,1) ilaç temin sorunu sebebiyle, 7'si (%9,9) ise herhangi bir sebep bildirmeden kendi kararıyla kesmiştir. Kullandığı biyolojik ilaçları kesen 20 hastanın 11'inin (%55) bir doktor veya eczacı tavsiyesiyle kestiği görülmüştür.

Sonuç:

Çalışmamızın en önemli bulgusu; romatizmal hastalığı olanlarda en yüksek oranda ilaç kesme oranının biyolojik ajan kullanan kişilerde olduğu görülmüştür.

Anahtar Sözcükler:

Adherens, COVID-19, İmmünsüpresif ilaç, Komplians, Romatolojik Hastalık

ABSTRACT**Objective:**

The COVID-19 pandemic, holding intense psychological dimensions, can be thought to negatively affect the treatment compliance. In our study, we wanted to examine the medication discontinuation rates and its related conditions in rheumatologic patients.

Methods:

Of those who continued their regular follow-up in the Kayseri City Training and Research Hospital Rheumatology outpatient clinics in the last year before the COVID-19 pandemic, 101 patients who had a routine outpatient clinic check-up between 1 April and 30 June 2020 and visited the polyclinic during this period were included in the study. In addition to these patients, 150 patients were randomly selected from a list created among those who came to the polyclinic regularly in the last year. These 150 selected patients were reached via mobile phones and their consent was requested. 104 of 150 patients gave consent to the study. The study was completed with a total of 205 patients. The patients were asked whether they stopped their medications, the reasons for the discontinuation, which drug(s) they stopped, and whether their disease and/or drugs increased their risk of COVID-19.

Results:

25/71 patients (35.2%) using steroids, stopped steroids. 26/79 patients (32.9%) using methotrexate; 10/28 (35.7%) patients using sulfasalazine; 18/38 (47.3%) patients using leflunomide; 19/45 (42.2%) patients using hydroxychloroquine stopped their medication. The rate of patients who discontinued medication among those using biological agents was 20/41 (48.8%). Among 71 patients who discontinued their medication, 30 (42.3%) have stopped using their medication because of what they heard through television, newspapers and social media, 24 (33.7%) of them with the recommendation of a doctor or pharmacist, 10 (14.1%) of them due to drug supply problem and 7 (9.9%) of them stopped by their own decision without giving any reason. It was observed that 11 (55%) of the 20 patients who stopped using biological drugs, did so with the recommendation of a doctor or pharmacist.

Conclusion:

The most important finding of our study was the observation that the highest rate of drug withdrawal in patients with rheumatic disease was those who used biological agents.

Key Words:

Adherence, COVID-19, Compliance, Immunosuppressive drug, Rheumatological Disease

GİRİŞ

Romatolojik hastaların azımsanmayacak bir kısmı tedavilerini önerilen şekilde uygulamamaktadır ve bu durum prognozu olumsuz yönde etkilemektedir (1). Adherens ve kompliyans terimleri genel olarak eş anlamlı (=sinonim) gibi kullanılsa da adherens, hastaların kendi iyilikleri için sorumluluk alırken reçeteli tedaviyi takip etmeleri için aktif bir seçimdir. Kompliyans, bir hastanın doktorun talimatlarını takip ettiği pasif bir davranıştır. Adherens daha pozitif (etken) bir davranış olup, reçete edilmiş bir korse takmak gibi günlük bir rejimi takip etmesi gereken hasta tarafından bir yaşam tarzı değişikliğine neden olan proaktif davranıştır. Buna karşılık, kompliyans, daha edilgen bir davranış olup basitçe doktor tarafından "kendisine söylendiği gibi" verilen talimatların bir listesini takip ederek sergilenen bir davranıştır (2). Adherens / kompliyans terimleri ile sıklıkla benzer anlamda kullanılsa da ilaca persistans, tedaviye belirlenen süre boyunca devam etme eylemini ifade eder. "Tedavinin başlamasından sonlandırılmasına kadar geçen süre" olarak tanımlanabilir (3).

Bilindiği üzere ilk kez 1 Aralık 2019'da Çin'in Hubei bölgesinin başkenti Wuhan'da ortaya çıkan Ağır Akut Solunum Yetmezliği Sendromu Coronavirusu-2 (SARS-CoV-2) adlı virüs çok kısa sürede tüm dünyaya yayıldı ve hastalık COVID-19 olarak adlandırıldı. Dünya Sağlık Örgütü tarafından da 11 Mart 2020 tarihinde de pandemi olarak ilan edildi (4). Wang ve arkadaşlarının, COVID-19 salgınının ilk aşamasındaki psikolojik sorunları ele almak için başlattıkları bir çalışmada, 1211 katılımcıdan % 53,8'i salgının psikolojik etkisini orta veya şiddetli olarak değerlendirmişlerdir (5). Salgının psikolojik etkisinin bu kadar yoğun görüldüğü COVID-19 pandemi sürecinin immünsüpresif ilaçların yoğun bir şekilde kullanıldığı romatolojik hastalıklarda kompliyans, adherens ve persistans durumlarını olumsuz etkilemiş olabileceği aşikârdır. Biz de çalışmamızda romatolojik hastaların ilaçlara kompliyans, adherens ve persistans durumlarının ve ilişkili olabilecek verileri incelemek istedik.

METOD

Kayseri Şehir Eğitim Araştırma Hastanesi Romatoloji polikliniklerinde COVID-19 salgını öncesindeki son bir yıl içerisinde düzenli takiplerine devam eden hastalar çalışmaya alınmıştır. Hastalardan rutin poliklinik kontrol zamanı 1 Nisan-30 Haziran 2020 arasında olan ve bu dönem içerisinde poliklinik ziyaretine gelen 101 hasta çalışmaya ilk grup olarak alındı. Bu hastalara ek olarak son bir yıl içerisinde poliklinik kontrollerine düzenli gelenler arasında oluşturulan bir liste içerisinden 150 hasta da rastgele seçim yöntemiyle seçildi. Seçilen bu 150 hastaya da hastane kayıtlarında bulunan cep telefonları vasıtasıyla ulaşılarak ilgili çalışma için onam istendi. Listedeki 150 hastanın 104'ü çalışmayı kabul etti. Toplam hasta sayısı olan 205 kişilik grup ile çalışma tamamlandı. Hastaların yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, hangi hastalıkları olduğu, kaç yıllık hasta oldukları, kullandıkları ilaçları, COVID-19 sürecinde hastalığa yakalanmamak için herhangi bir vitamin ve/veya bitkisel ürün alıp almadıkları not edildi. Ayrıca son olarak da ilgili hastalara pandemi öncesi kullandıkları ilaçlarını kesip

kesmedikleri, kesenlerin kesme gerekçeleri, hangi ilacı/ilaçları kestikleri, hastalıklarının ve/veya kullandıkları ilaçların COVID-19'a yakalanma risklerini arttırdığı önceden hazırlanmış bir anket kullanılarak poliklinik vizitlerine gelenlere direkt anket verilerek, gelemeyenlere de telefon aracılığıyla soruldu. Hastalardan ilgili çalışmaya katılım için Helsinki Deklarasyonu uyarınca polikliniğe başvuramayanlardan telefon ile sözel olarak, poliklinik şartlarında değerlendirilenler için direkt yüz yüze sözel olarak alınmıştır. Bu çalışma için Sağlık Bakanlığı Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu tarafından 40 no'lu çalışma olarak 14.07.2020 tarihinde onay alınmıştır.

İstatistiksel Analizler

Frekanslar için yüzde oranları ve toplam yüzde oranları kullanılmıştır. Bu oranlar için demografik tablolar oluşturuldu. Verilerin normal dağılımını kontrol etmek için Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Normal dağılmayan sürekli verilerin iki grubunu karşılaştırmak için, Mann-Whitney U testi kullanıldı ve normal dağılmış sürekli veriler için Student t testi kullanıldı. Gruplar arası prevalans oranları Ki-kare testi veya Fisher'in kesinlik testi ile karşılaştırıldı. Anlamlılık içeren değişkenler için karşılaştırma tabloları yapıldı. Tüm p değerleri üç değerlikli verildi. İstatistiksel analizler Statistical Package for the Social Sciences software version 25.0 (IBM, Armonk, NY, USA) kullanılarak yapıldı. Olasılık değerleri <0.05 anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

İki yüz beş hastanın 141 (%68,8)'i kadın ve hastaların medyan yaş ortalaması 47 yıl idi. Demografik verileri ve tanıları Tablo I'de özetlenen hastalardan üç hastanın RA + sekonder SjS, iki hastanın SpA + FMF, bir hastanın sistemik skleroz + SjS ve bir hastanın da temporal arterit + PMR hastalıkları beraber bulunmaktaydı. Hastaların hastalık yaşı ortalamaları $5,3 \pm 4,9$ yıl idi. On bir (%5,4) hasta okuryazar değildi, 6 (%2,9) hasta okula gitmemiş ancak okuryazar idi. Seksen iki (%40) hasta ilkököl, 20 (%9,8) hasta ortaokul, 53 (%25,9) hasta lise, 30 (%14,6) hasta lisans ve üç (%1,5) hasta ise yüksek lisans mezunu idi (Tablo I). Komorbid hastalıklar gözden geçirildiği zaman da şu veriler elde edildi: Altmış üç (%30,7) hastada hipertansiyon, 34 (%16,6) hastada diyabetes mellitus, 15 (%7,3) hastada astım veya kronik obstrüktif akciğer hastalığı, 11 (%5,4) hastada tiroid patolojisi, 10 (%4,9) hastada aterosklerotik kalp hastalığı/konjestif kalp yetmezliği, beş (%2,4) hastada kronik böbrek hastalığı, üç (%1,5) hastada meme kanseri öyküsü, iki (%1) hastada da inflamatuvar barsak hastalığı mevcut idi.

Sorgulama yapılan dönem olan Nisan – Haziran 2020 arasında 6/205 (%2,9) hastanın kendisi COVID-19 hastalığına yakalanmış iken 8/205 (%4,0) hastanın birinci derece akrabasında hastalık görülmüş idi. Hastalardan 12 (%5,9)'si COVID-19 hastalığına yakalanmamak için destek tedavi olarak bitkisel destek tedavisi ve/veya multi-vitamin takviyesi aldığını beyan etti.

Hastaların tamamı en az bir ilaç kullanıyordu ve ilaçsız takip

edilen hasta yoktu. İlaçlarının bir kısmını veya tamamını kesenlerin sayısı 71 (%34,6) idi ve kadınlarda bu oran 53/141 (%37,6) iken erkeklerde 18/64 (%28,1) idi ($p=0.187$). İki yüz beş hastanın 62'si (%30,2) hastalıklarının COVID-19'a yakalanma riskini arttırdığını düşünüyorken kadınlarda bu oran 44/141 (%31,2) erkeklerde ise 18/64 (%28,1) idi ($p=0.783$). Kullanmakta oldukları ilaçların COVID-19'a yakalanma riskini artırma düşüncesi 65 hastada (%31,7) mevcuttu [kadın-erkek; 41/141 (%29,1)'e karşı 24/64 (%37,5) ($p=0.440$)].

Tablo I: Hastaların demografik özellikleri (n = 205) *

| | Sonuç |
|--|-------------|
| Yaş, medyan, (IQR), yıl | 47 (38-56) |
| Cinsiyet, Kadın | 141 (%68,8) |
| Tanımlar[†] | n, % |
| Romatoid Artrit | 64 (%31,2) |
| Spondiloartrit | 76 (%37,1) |
| Bağ Doku Hast (SLE, SjS, Sist Skleroz, UDBDH/MBDH) | 33 (%16,1) |
| Vaskülitler | 13 (%6,3) |
| Diğer (PMR, Gut, FMF) | 26 (%12,7) |
| Hastalık süresi, ortalama, SS, yıl | 5,3 ± 4,9 |
| İlaçlar | n, % |
| Metotreksat | 79 (%38,5) |
| Steroidler | 71 (%34,6) |
| NSAID'ler | 50 (%24,4) |
| Hidroksiklorakin | 45 (%22) |
| bDMARD'lar veya tsDMARD'lar | 41 (%20) |
| Leflunomid | 38 (%18,5) |
| Sulfasalazin | 28 (%13,7) |
| Kolşisin | 25 (%12,2) |
| Azatiyopürin | 7 (%3,4) |
| Diğer (Allopürinol, Febuxostat, Mikofenolat) | 6 (%2,6) |
| Eğitim Durumu | n, % |
| Okur yazar değil | 11 (%5,4) |
| Okur yazar | 6 (%2,9) |
| İlkokul | 82 (%40) |
| Ortaokul | 20 (%9,8) |
| Lise | 53 (%25,9) |
| Lisans & Yüksek lisans | 33 (%16,1) |

†: 3 hastanın RA + sekonder SjS, 2 hastanın SpA + FMF, 1 hastanın sistemik skleroz + SjS ve 1 hastanın da temporal arterit + PMR beraber bulunmaktaydı. Kısaltmalar; IQR (interquartile range): çeyreklikler arası aralık, SLE: Sistemik lupus eritematozus, SjS: Sjögren Sendromu, UDBDH: undiferansiyel bağ doku hastalığı, MBDH: mikst bağ doku hastalığı, DHA: dev hücreli arterit, PMR: Polimiyaljiya tomatika, FMF: Ailevi Akdeniz Ateşi, SS: Standart sapma, NSAID: non-steroidal antiinflamatuvar ilaç, bDMARD: biyolojik hastalık modifiye edici ilaç, tsDMARD: hedefe yönelik hastalık modifiye edici ilaç

Hastaların romatolojik hastalıklarının COVID-19 risk artışına sebep olma düşüncesi hiçbir hastalık için diğerlerinden daha fazla değildi. Örneğin RA'lı 64 hastanın 15'i, (%23,4) RA'nın COVID-19'a yakalanma riskini arttırdığını düşünüyorken geriye kalan 141 hastanın 47'si (% 33,3) hastalıklarının COVID-19 riskini arttırdığını düşünüyordu ($p=0.153$). SpA, PSA ve SLE hastalarında da verilerin dağılımı istatistik olarak anlamlı saptanmamıştı (Sırasıyla 15/56 (%26,8)'e karşı 47/149 (%31,5); 5/20 (%25)'e karşı 57/185 (%30,8); 3/8 (37,5)'e karşı 59/197 (%29,9) ve sırasıyla p değerleri; 0.509; 0.179 ve 0.649).

NSAID kullanan 50 hastada NSAID kesme oranı %46,0 ($n=23$) idi. Steroid kullanan 25/71 hasta (%35,2) ilacını kesmiş iken metotreksat kullanan 26/79 (%32,9) hasta ilacını kesmişti. Sulfasalazin kullanan 10/28 (%35,7) hasta, leflunomid kullanan 18/38 (%47,3) hasta, hidroksiklorakin kullanan 19/45 (%42,2) hasta, kolşisin kullanan 7/25 (%28) hasta ilaçlarını terk etmişti. Biyolojik ajan kullanan hastalardaki ilaç kesen hasta oranı 20/41 (%48,8) idi. Biyolojik ajanı monoterapi olarak kullanan hasta sayısı 17 (%41,5) idi. Biyolojik ajan kullanan hastaların eş zamanlı olarak kullandıkları ilaçları ise şu şekilde idi; NSAID 11 (%26,8), steroid 6 (%14,6), leflunomid 6 (%14,6), metotreksat 5 (%12,2) ve sulfasalazin 3 (%7,3). NSAID + biyolojik ajan kullanan 11 hastada NSAID kesme oranı 1/11 (%9,1) iken biyolojik kesme oranı 7/11 (%63,6) idi ($p=0,007$). Steroid + biyolojik ajan kullanan altı hastada steroidi ve biyolojik tedaviyi kesen hasta sayısı 2/6 (%33,3) idi. Leflunomid + biyolojik ajan kullanan altı hastada leflunomid kesen hasta yokken biyolojik tedaviyi kesen hasta sayısı 4/6 (%66,7) idi ($p=0,067$). Metotreksat ve biyolojik ajan kullanan beş hastada ise hiçbir hasta metotreksatı veya biyolojik tedavisini kesmemişti. Yine sulfasalazin + biyolojik ajan kullanan üç hastada sulfasalazin hiç terk edilmemişken iki hasta biyolojik tedavisini kesmişti. Biyolojik ajan kullanan 41 hastanın 23'ü (%56,1) kullandıkları ajanın COVID-19 yakalanma riskini arttırdığını düşünmekteydi. Azatiyopürin kullanan hastalardaki ilaç kesen hasta oranı 2/7 (%28,6) olarak saptandı. Yine bu azatiyopürin kullanan yedi hastanın 5'i (%71,4) kullandıkları ilacın COVID-19'a yakalanma riskini arttırdığını düşünmekteydi. Öte yandan metotreksat kullanan 79 hastanın 19'u (%24), sulfasalazin kullanan 71 hastanın 17'si (%23,9), hidroksiklorakin kullanan 45 hastanın dokuzu (%20) kullandıkları ajanın COVID-19'a yakalanma riskini arttırdığını düşünmekteydi. NSAID kullanan hastalarda ilaçların COVID-19'a yakalanma riskinde artış kaygısı 17/50 (%34) idi. Resim 1a'da ilgili ilaçların kesilme / devam etme oranları ve Resim 1b'de ise bu ilaçların COVID-19 hastalığına yakalanma olasılığını arttırma düşüncesi oranları verilmektedir.

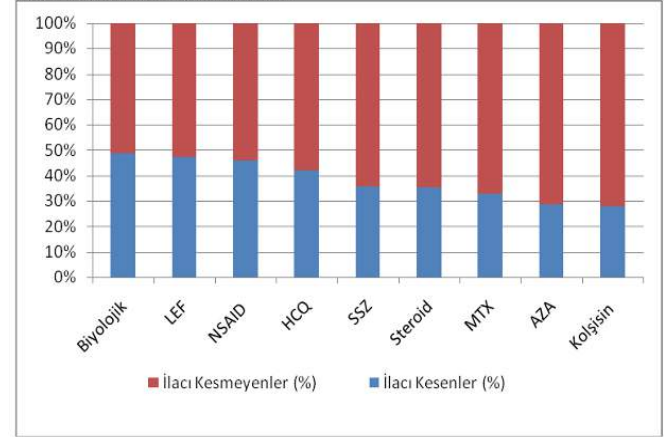
Eğitim düzeyi ile ilgili verilerin analizinde, lisans ve lisansüstü mezunlarında ilaç bırakma oranları diğer eğitim seviyeleri ile benzer idi [8/33 (%24,2) vs 66/172 (%38,4); $p=0.122$]. Ancak aynı kişilerin hastalıkları ve kullanmakta oldukları ilaçlar sebebiyle COVID-19'a yakalanma risk artışı olup olmadığı sorgulandığında bu oran diğer eğitim seviyelerine oranla yüksek saptandı [Hastalık sebebiyle risk artışı düşüncesi için: 18/33 (%55) vs 44/172 (% 25,6; $p<0.001$ ve kullanmakta olduğu ilaçlar için: 17/33 (%52) vs 48/172

(%28); $p=0.008$].

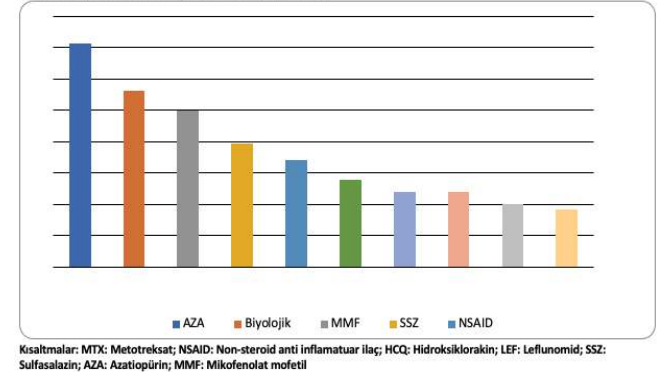
İlaç kesme gerekçeleri sorgulanan 71 hastada şu sonuçlar elde edilmiştir: 30'u (%42,3) televizyon, gazete ve sosyal medya aracılığıyla duydukları sebebiyle, 24'ü (%33,7) bir doktor veya eczacı tavsiyesiyle, 10'u (%14,1) ilaç temin sorunu sebebiyle, 7'si (%9,9) ise herhangi bir sebep bildirmeden kendi kararıyla kesmiştir. Kullandığı biyolojik ilaçları kesen 20 hastanın 11'inin (%55) bir doktor veya eczacı tavsiyesiyle kestiği görülmüştür. İlaç temin sorunu sebebiyle ilacını kesenler içerisinde bu oranın en yüksek olduğu ilaç 7/19 (%36,8) ile hidroksiklorakindi. Doktor veya eczacı tavsiyesi ile ilacını kesenler içerisinde ise en yüksek oran 11/20 (%55) ile biyolojik ajanlarda iken ikinci en sık bu sebeple kesilen ilaç grubu ise 8/22 (%36,4) ile steroidler idi.

Resim 1 Hastaların Kullandıkları İlaçları

a: Kesilme Oranları (En Az Bir Tane İlacını Kesenler İçin)



b: COVID-19'a Yakalanma Olasılığını Arttırma Düşüncesi Oranı



TARTIŞMA

COVID-19 hastalığının insan immün sistemine verdiği hasarlar ve hastalığın immün patogenezi Eylül 2020 itibarıyla halen belirsizliğini korumaktadır. Tüm insanlarda olduğu kadar romatolojik hastalığa sahip kişilerde ve onları tedavi edenlerde bu belirsizlik endişe vericidir. Romatolojik hastalıklarla ilgilenen klinisyenler, bu belirsizlik ve kaygı konusunda hastalarını eğitmeli ve var olan kanıta dayalı tıp verileri ile bu kaygıyı en aza indirmelidirler (6). Bizim bu çalışmadaki amacımız, zaten COVID-19 konusunda oldukça fazla bilgi kirliliğinin olduğu bir ortamda, hastaların hastalıkları ve kullandıkları/terk ettikleri ilaçları konusunda kaygılarını tespit etmektir. Bu çalışmanın sonuçları, romatizmal hastalığı olan hastalarda a) hastalığın ve/veya ilaçların COVID-19 riski üzerindeki etkisine ilişkin kaygının yüksek, b) kaygının eğitim seviyesi yüksek (lisans /lisansüstü mezunları) kişilerde daha fazla, c) azatiyopürin ve biyolojik ajan kullanan hastalarda ilaçları terk etme oranlarının yüksek olduğunu ortaya çıkarmıştır.

Wang ve arkadaşları, Depresyon, Anksiyete ve Stres Ölçeği-21'i (DASS-21) kullanarak COVID-19 salgınının ilk aşamasındaki psikolojik sorunları ele almak için bir anket çalışması düzenlemişlerdir. Bin ikiyüz onbir katılımcının % 53,8'i salgının psikolojik etkisini orta veya şiddetli olarak değerlendirdi; % 28,8'i orta ila şiddetli anksiyete semptomları bildirdi; % 16,5 orta ila şiddetli depresif semptomlar bildirdi ve % 8,1'i orta ila şiddetli stres seviyelerine sahiplerdi (5). Çalışmamızda da görüldüğü gibi hastaların önemli bir kısmı, altta yatan hastalıklarının COVID-19'a yakalanma riskini artırdığından endişeliydi. COVID-19 salgını öncesinde bu konuyla ilgili yapılmış RA, SLE ve ANCA ilişkili vaskülit hastalıklarını içeren hasta gruplarında özellikle yüksek hastalık aktivitesi dönemlerinde enfeksiyon olasılığının arttığına dair kanıtlar mevcuttur (7-9). Çalışmamızın bir başka çarpıcı bulgusu ise hastalarımızın %30'undan fazlası kullanmakta oldukları ilaçların hastalığa yakalanma riskini arttırdığını düşünmekteydi. Bu konuyla ilgili yapılan bir değerlendirmede araştırmacılar söz konusu immünsüpresif ilaçların hastaların % 76'sında, COVID-19'a yakalanmaları durumunda daha fazla hasta olma riskini arttıracığından endişe duyduklarını saptamışlardır (10). Bahse konu çalışmada hastaların düşüncesine göre hastalığa yakalanma konusunda risk artışının en yoğun hissedildiği ilaçlar ise biyolojik ajanlar, mikofenolat ve siklofosfamid olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da, hastaların algısına göre, kullandıkları ilaçların COVID-19'a yakalanma risk artışına sebep olduğu düşüncesi en yüksek oranda azatiyopürin ve biyolojik ajan kullanan hastalarda olduğu görülmüştür. Bunun sebebinin özellikle biyolojik ajanların ülkemizde ilaç güvenliği ve hasta güvenliği izlem formları aracılığıyla izleme tabii olması ve bu izlem formlarında, kullanılan biyolojik ilaçların enfeksiyon riskini de arttırdığına dair bilgilerin yer alması olduğunu düşünüyoruz. Ayrıca bir diğer sebep de bu ilaçların başlanmadan önce hastaların viral hepatit, malignite ve tüberküloz araştırılması gibi ön araştırmalardan geçmesi ve gereğinde de ilgili tedaviler başlanmadan tedavinin verilmemesi, enfeksiyon varlığında da bu ilaçları yapma-

masının telkin edilmesi sayesinde hastaların bu konularda hassasiyetinin ve farkındalığının artırılmış olması olabilir. Ancak çalışmamızda bu farkındalık ve hassasiyet ile ilgili herhangi bir detaylı sorgulama yapılamamıştır. Ayrıca azatiyopürin ve biyolojik ajanlar dışında, kullandıkları ilaçların COVID-19'a yakalanma risk artışına sebep olduğu düşüncesi oranı diğer ilaçlarda istatistiksel olarak anlamlı saptanamamıştır. Hatta metotreksat, sulfasalazin ve hidroksiklorakin kullananlarda ilgili ilaçların COVID-19'a yakalanma risk artışına sebep olduğu düşüncesi oranı kullanmayanlara göre daha düşük saptanmıştır.

Biyolojik ajanların kesilmesinin en büyük gerekçesinin doktor veya eczacı tavsiyesi olduğu gözlenmiştir. Buna da sebebiyet veren durumun pandeminin ilk iki-üç ayında romatoloji camiasında dahi biyolojik ajanların immünsüpresif etkilerinin enfeksiyon olasılığını arttırmamasıyla ilgili endişeler olduğunu düşünmekteyiz (11). Amerika Romatoloji Cemiyeti'nin (ACR) Nisan 2020'de birinci versiyonunu yayınladığı "COVID-19 Pandemisi Sırasında Yetişkin Hastalarda Romatizmal Hastalığın Yönetimi için ACR Kılavuzu: Versiyon 1"de ilgili biyolojik ajanların, SARS-CoV-2 virüsüyle enfekte olan veya enfekte biriyle teması olan kişiler dışında, kesilmemesinin veya ertelenmemesinin açıkça bildirilmiş olmasına rağmen bazı hekim ve hekim dışı sağlık çalışanlarının biyolojik tedavileri erteleme önerileri olduğu çalışmamızda da belirlenmiştir. İlgili kılavuzun ikinci versiyonunda da SARS-CoV-2 virüsü ile enfekte veya temaslı bireyler dışında ilaçların kesilmesi dışında ek kesme önerisi olmadığını deklare etmiştir (12). Yine hidroksiklorakinin kesilmesinde ilacın teminindeki zorluklar olduğu görülmüştür. Bundaki sebebin de hidroksiklorakinin halen Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı tarafınca COVID-19 tedavisinde kullanılan ilaçlar listesinde gösterilmesi olduğunu düşünmekteyiz (13). Ayrıca hidroksiklorakin, COVID-19'da kullanımı sebebiyle, Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK) tarafından, ilaç geri ödeme listesindeki diğer ilaçlardan farklı olarak, pandemi dönemindeki ilaç temini için çıkarılmış kolaylıklardan muaf bırakılmıştır. Öyle ki antihipertansifler, antidiyabetikler ve diğer birçok ilaç grubunda olduğu gibi hastanın doktor ve hastane ziyareti gerektirmeden ilgili ilaçların raporunun devam etmesi durumunda ilaçlar eczaneden alınabiliyordu ve/fakat hidroksiklorakin için bu durum söz konusu olmadı ve hastaların doktor ve hastane ziyaretleri mecburi kılındı.

SONUÇ

COVID-19'un immüno-patogenezi ve romatolojik hastalıkların COVID-19 seyrine etkisi halen tartışmalı bir konudur. Bizim bu çalışmadaki amacımız, romatolojik hastalığı bulunan hastaların hastalıkları ve kullandıkları/terk ettikleri ilaçları konusunda kaygılarını, hangi ilaçları ne oranda terk ettikleri ve bu ilaçları terk etme gerekçelerini tespit etmektir. Çalışmamızın sonuçlarına göre de romatizmal hastalığı olan hastalarda a) hastalığın ve/veya ilaçların COVID-19 riski üzerindeki etkisine ilişkin kaygının yüksek, b) kaygının eğitim seviyesi yüksek (lisans /lisansüstü mezun-

ları) kişilerde daha fazla, c) azatiyopürin ve biyolojik ajan kullanan hastalarda ilaçları terk etme oranlarının yüksek olduğunu ortaya çıkarmıştır.

Etik Komite Onayı:

Bu araştırma, ilgili tüm ulusal düzenlemelere, kurumsal politikalara ve Helsinki Bildirgesinin ilkelerine uygundur ve Sağlık Bakanlığı Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu tarafından onaylanmıştır (onay tarihi ve numarası: 14/07/2020 ve 76397871/40).

Hasta Onamı:

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

Yazar Katkıları:

Fikir – S.K.; Tasarım – S.K., K.E.; Denetleme – S.K., K.E.; Kaynaklar - S.K., K.E., M.Ö., N.Y.; Malzemeler - S.K., K.E., M.Ö., N.Y.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - S.K., K.E., M.Ö., N.Y.; Analiz ve/veya Yorum - S.K., K.E.; Literatür Taraması - S.K., K.E.; Yazıyı Yazan - S.K.; Eleştirel İnceleme - S.K., K.E., M.Ö., N.Y.

Çıkar Çatışması:

Yazarların beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek:

Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Sunulduğu Kongre: Türk Romatoloji Derneği 2020 Ulusal Romatoloji Buluşması” dijital kongre platformunda 12-17 Ekim 2020 tarihleri arasında sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

1. Marengo MF, Suarez-Almazor ME. Improving treatment adherence in patients with rheumatoid arthritis: what are the options? *Int J Clin Rheumatol*. 2015;10(5):345–56.
2. Richie D. What Is The Difference Between Adherence Versus Compliance In Patient Behavior? [Internet]. *Podiatry Today*. 2016 (<https://www.podiatrytoday.com/blogged/what-difference-between-adherence-versus-compliance-patient-behavior>)
3. Cramer JA, Roy A, Burrell A, Fairchild CJ, Fuldeore MJ, Ollendorf DA, Wong PK. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Heal J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2008;11(1):44–7.
4. Ghannam M, Alshaer Q, Al-Chalabi M, Zakarna L, Robertson J, Manousakis G. Neurological involvement of coronavirus disease 2019: a systematic review. *J Nörol*. 2020;267(11):3135-53.
5. Solomou I, Constantinidou F. Prevalence and Predictors of Anxiety and Depression Symptoms during the COVID-19 Pandemic and Compliance with Precautionary Measures: Age and Sex Matter. *Int J Environ Res Public Health*. *Int J Environ Res Halk Sağlığı*. 2020;17(14):4924.
6. Cleanthous S, Isenberg DA, Newman SP, Cano SJ. Patient Uncertainty Questionnaire-Rheumatology (PUQ-R): development and validation of a new patient-reported outcome instrument for systemic lupus erythematosus (SLE) and rheumatoid arthritis (RA) in a mixed methods study. *Health Qual Life Outcomes*. 2016;14:33.
7. Au K, Reed G, Curtis JR, Kremer JM, Greenberg JD, Strand V, Furst DE, CORRONA Investigators. High disease activity is associated with an increased risk of infection in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(5):785–91.
8. Jung J-Y, Suh C-H. Infection in systemic lupus erythematosus, similarities, and differences with lupus flare. *Korean J Intern Med*. 2017;32(3):429–38.
9. Kronbichler A, Jayne DRW, Mayer G. Frequency, risk factors and prophylaxis of infection in ANCA-associated vasculitis. *Eur J Clin Invest*. 2015;45(3):346–68.
10. Antony A, Connelly K, De Silva T, Eades L, Tillett W, Ayoub S, et al. Perspectives of Patients With Rheumatic Diseases in the Early Phase of COVID-19. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(9):1189–95.
11. Türk Romatoloji Derneği. Türkiye Romatoloji Derneği Coronavirüs (Covid-19) Salgını Önerileri [Internet]. 2020 (<http://www.romatoloji.org/Haberler/125>)
12. Mikuls TR, Johnson SR, Fraenkel L, Arasaratnam RJ, Baden LR, Bermas BL, Chatham W, Cohen S, Costenbader K, Gravallese EM, Kalil AC, Weinblatt ME, Winthrop K, Mudano AS, Turner A, Saag KG. American College of Rheumatology Guidance for the Management of Rheumatic Disease in Adult Patients During the COVID-19 Pandemic: *Arthritis Rheumatol* 2020;72(8):1241-51.
13. Kamu Hastaneler Genel Müdürlüğü, Tedarik Planlama Stok ve Lojistik Yönetimi Daire Başkanlığı, Hastane Eczacılığı Yönetimi Birimi. COVID-19 (SARS-CoV2 Enfeksiyonu) Tedavisinde Kullanılacak İlaçlara İlişkin Bilgilendirme Hidroksiklorokin Sülfat 200 Mg Film Tablet [Internet]. 2020. (<https://dosyamerkez.saglik.gov.tr/Eklenti/37221,hidroksiklorokin-sulfat-200-mg-film-tablet--guncelleme-tarihi-14042020pdf.pdf?0>)

Yazışma Adresi
Correspondence Address

Aysun İNAL
Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Antalya Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi
Bölümü, Antalya, Türkiye
aysuntoy@yahoo.com

Geliş Tarihi : Ara 14, 2020
Received
Kabul Tarihi : Mar 30, 2021
Accepted
E Yayın Tarihi : May 01, 2022
Online published

Bu makalede yapılacak atıf
Cite this article as

İnal A, Sarpün İH.
Elekta Synergy Platform Lineer
Hızlandırıcı Cihazında On yıllık
periyod için Foton Yüzde Derin Doz
ve Işın Profil Parametrelerinin
Değerlendirilmesi
Akd Tıp D 2022; 8(2):173-178

Aysun İNAL
Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Antalya Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi
Bölümü, Antalya, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-1647-9787

İsmail Hakkı SARPÜN
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı,
Antalya, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-9788-699X

Elekta Synergy Platform Lineer Hızlandırıcı Cihazında On yıllık periyod için Foton Yüzde Derin Doz ve Işın Profil Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Evaluation of Photon Percent Deep Dose and Beam Profile Parameters for a period of ten years in the Elekta Synergy Platform Linear Accelerator Device

ÖZ

Amaç:

Radyasyon tedavisinin doğruluğunun kalite kontrolü, tedavi öncesi ve devam ettiği tüm süre boyunca dozimetrik ve geometrik bir dizi test gerektirmektedir. Çalışmada, on yıllık periyod için, arıza sebebiyle parça değişimi ve/veya yıllık Lineer Hızlandırıcı Cihazı kalite kontrol işlemleri boyunca elde edilen Yüzde Derin Doz (YDD) ve Işın Profil (IP) parametrelerini incelemek ve Tedavi Planlama Sistemine (TPS) aktarılan ölçüm parametreleri ile aralarındaki farkları değerlendirmek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler:

Çalışmaya, 2011 Kasım – 2020 Eylül tarihleri arasında, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi bölümünde bulunan Elekta marka, Synergy Platform model Lineer hızlandırıcı' da, cihaz kalite kontrol işlemleri sırasında elde edilen YDD ve IP parametreleri dahil edilmiştir.

Bulgular:

6 MV için, en yüksek fark, R50 için 2013 Mart ayında 2.1 mm olarak bulunmuştur. 18 MV için, en yüksek fark R90 için 2020 Şubat ayında 2.2 mm'dir. IP eğrisinden elde edilen düzgünlük parametresi için en büyük fark, 6 MV için AB yönde 2014 Aralık ayında %2.0 olarak bulunmuştur.

Sonuç:

Lineer Hızlandırıcı cihazlarının özellikle enerji ve profil parametrelerin değişme olasılığı içeren durumlarda, su fantomu ölçümlerinin yapılması ve tedavi planlama sistemine aktarılan değerlere göre tekrar değerlendirilmesi gerekmektedir.

Anahtar Sözcükler:

Lineer Hızlandırıcı, Yüzde Derin Doz, Işın Profil

ABSTRACT

Objective:

Quality control of the accuracy of radiation therapy requires a series of dosimetric and geometric tests during and before the treatment period. In this study, it is aimed to examine the Percent Depth Dose (PDD) and Beam Profile (BP) parameters obtained during the parts replacement due to breakdown and / or during the annual Linear Accelerator (LINAC) quality control processes

for a period of ten years, and to evaluate the deviations between the measurement parameters transferred to Treatment Planning System.

Material and Methods:

In this study, the PDD and BP parameters obtained during the LINAC quality control processes for Elekta brand, Synergy Platform model Linear accelerator, located in the Radiation Oncology Department of the University of Health Sciences, Antalya Training and Research Hospital, between November 2011 and September 2020 were included.

Results:

For the 6 MV, the highest difference was found to be 2.1 mm for the R50 in March 2013. For the 18 MV, the largest difference was 2.2 mm for the R90 in February 2020. The biggest difference for the Flatness parameter obtained from the BP curve was found to be 2.0% in the AB direction in December 2014 for 6 MV.

Conclusion:

In situations where the energy and profile parameters of LINAC devices are likely to change, water phantom measurements should be made and re-evaluated according to the values transferred to the treatment planning system.

Key Words:

Linear Accelerator, Percent Depth Dose, Beam Profile

GİRİŞ

Radyoterapinin (RT) temel amacı, yan etkileri en aza indirmek için, çevredeki normal doku ve kritik organ dozlarını kabul edilebilir tolerans sınırları içinde tutarken, hedef hacimde reçete edilen dozu sağlayabilmektir (1). Radyoterapide kullanılan en yaygın cihazlardan biri Lineer hızlandırıcılar (LİNAK). LİNAK'ta, üretilen elektronlar, hızlanan dalga kılavuzlarından geçerken uygulanan radyo frekans sebebiyle enerji kazanır. Bu yüksek enerjili elektron demetleri, yüksek atom numaralı bir hedefle (genellikle, tungsten) etkileşime girmeden önce birçok LİNAK'ta bükme mıknatısları sistemi tarafından bükülür. Bu mıknatıs sistemi ayrıca odaklama ve yönlendirme bobinleri içerir. Bükme mıknatısı, elektron akışının yönünü değiştirmek için kullanılır. Aynı zamanda, belirli enerjiye sahip elektronların bir çıkış penceresinden geçmelerine izin vererek, seçmeye de hizmet eder. Elektronlar çıktıktan sonra tungsten hedefe çarpar ve Bremsstrahlung etkileşimi ile fotonlar üretir. Çoğunlukla, ileriye doğru yayılan dar foton ışını, daha sonra düzleştirici bir filtreden geçirilir. Tüm bu yol boyunca yer alan sistem parçaları ve / veya bu bölümü etkileyen arızalar, cihazın var olan foton enerjisi ve belirlenen alan boyunca düzgünlüğü ve simetrisi açısından önem teşkil etmektedir (2). Radyoterapi cihazlarının kullanımı kanser tedavilerinde son derece faydalı olmakla birlikte çeşitli kazaların ortaya çıkabilme riski vardır. İyonize radyasyon tedavisinde bu kaza riskini ortadan kaldırmak için kalite kontrol (KK) programlarının oluşturulması ve uluslararası düzenlemelere uyulması

esastır (3). Kalite Kontrol, "Gerçek kalite performansının mevcut standartlarla karşılaştırmaktır. Ölçüm, düzenleyici bir süreç içeren, standartlara uyumu korumak veya yeniden kazanmak için gerekli eylemlerdir" (4). KK, kalite güvencesinin teknik yönü ile ilgilendirir, bir cihaz parametresinin mevcut performansını değerlendirir, parametreyi belirlenen standartlarla karşılaştırır ve istenen hedefe ulaşmak için sapma üzerinde çalışır.

Radyoterapinin karmaşık bir süreç olduğu yadsınamaz bir gerçektir. Çünkü radyoterapi, kanserli hücrelerin görülemeyen bir şey (radyasyon) ile tedavisidir (5). Kanser tedavisi için doğru doz uygulamasının temel amacı ise, bir hızlandırıcının radyasyon üretiminde az bir sapma sağlayabilmektir (6). LİNAK'ı klinik kullanım için devreye alma süreci, her bir hasta için optimum radyasyon uygulamasını ve tedavi tekniğini seçmek için kullanılan tedavi planlama sistemine (TPS) aktarmak üzere kapsamlı ölçümler içermektedir. Dozimetrik ölçümler için en temel rölatif ölçümler; X-ışınının derinliğe bağlı olarak değişimini gösteren YDD ve belli bir derinlikte ışının düzgünlüğünü ve simetrisini gösteren IP parametrelerinden oluşmaktadır (7). YDD, belli bir derinlikte ölçülen radyasyon dozunun, maksimum doz derinliğinde ölçülen doza bölünmesiyle hesaplanır (8). KK programları, genellikle yayınlanmış kılavuzlardaki kontrol sıklığı, test yöntemleri ve toleransları takip etmektedir (9). Bu kılavuzların ışığında, cihazın belli standartlarda geometrik limitler içinde yer aldığı araştırıldıktan sonra dozimetrik ölçümlere başlanır.

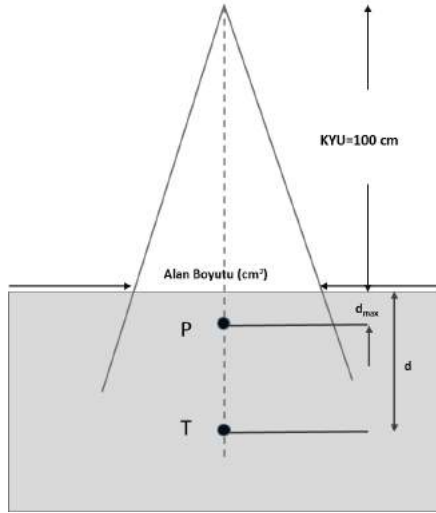
Doğru doz tespiti, iyi bir radyasyon tedavisinin temelidir. TPS modellemesi ile LİNAK özellikleri arasında yüksek düzeyde bir uyuma ulaşılmasını ve sürdürülmesini sağlamak medikal fizikçinin görevidir (10). LİNAK'lar için tüm KK programlarının amacı, cihaz özelliklerinin, kabul ve devreye alma sırasında elde edilen temel değerlerden sapmamasını garanti etmektir (9). Daha da önemlisi, TPS'de ki ışın modellerinin, kullanımı devam eden LİNAK için uygun olduğu doğrulanmalıdır (11). LİNAK'ta hasta alınmaya devam edildiği sürece, YDD ve IP parametrelerinin, tedavi planlama sistemine aktarılan parametrelerle karşılaştırıldığında, $\pm\% 2$ (TG-40) içinde kalması gerekmektedir (12).

Bu çalışmada amaç, 10 yıllık periyod için, arıza sebebiyle parça değişimi ve/veya yıllık LİNAK KK işlemleri boyunca elde edilen YDD ve IP parametrelerini incelemek ve TPS'e aktarılan ölçüm parametreleri ile arasındaki farkları değerlendirmektir.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmaya, 2011 Kasım – 2020 Eylül tarihleri arasında, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi bölümünde bulunan Elekta marka, Synergy Platform model Lineer hızlandırıcı da, cihaz kalite kontrol işlemleri sırasında elde edilen YDD ve IP parametreleri dahil edilmiştir. Ölçümler, 6 ve 18 MV foton enerjileri için, IBA marka su fantomu (IBA-Dosimetry, Schwarzenbruck, Germany Blue Phantom) kullanılarak elde edilmiştir. Tüm ölçümlerde, 0.13 cc aktif hacme sahip IBA CC13 model iyon odası (IBA-Dosimetry, Schwarzenbruck,

Germany) kullanılmıştır. Ölçüm kurulumu Şekil 1’de gösterildiği gibi kaynak-yüzey uzaklığı (KYU) 100 cm olacak şekilde ayarlanmıştır. Şekil 1’de T, d derinliğinde absorbe edilen, P ise sabit bir referans derinlikte (d_{max}) absorbe edilen dozdur.



Şekil 1. Su fantomu ölçümleri için kurulumun şematik gösterimi

10x10 cm² alan boyutunda elde edilen YDD, maksimum doz derinliğinde 100 olacak şekilde normalize edilmiştir. Değerlendirmeye, elde edilen YDD eğrilerinden, 200, 100 ve 50 mm derinlikteki yüzde derin dozlar (sırasıyla; D200, D100 ve D50) ile maksimum doz derinliği (R100), Maksimum dozun %50’ sinin geçtiği derinlik (R50) Maksimum dozun % 80’nin geçtiği derinlik (R80) ve Maksimum dozun % 90’nın geçtiği derinlik (R90) parametreleri dahil edilmiştir. Ayrıca, D200 ve D100 parametrelerinden hesaplanan Doku-Fantom Oranı (DFO_{20/10}) hesaplanmış ve kalite indeksi (Ki) olarak çalışmaya dahil edilmiştir.

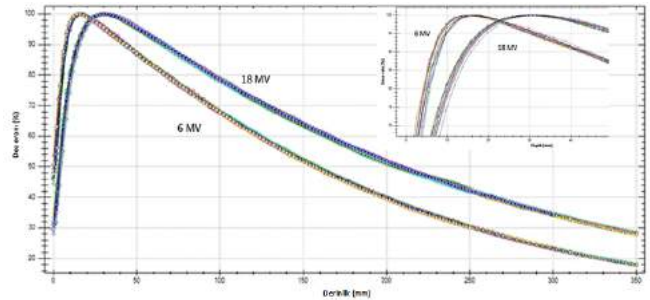
Işın Profil değerlendirilmesinde ise, alınan tüm profiller merkezi ekseninde 100 olacak şekilde normalize edilmiştir. 30x30 cm² alan boyutunda, 100 mm derinliklerde gantri-target yönünde boyuna (GT) ve A-B yönünde enine (AB) profiller alınmıştır. Profil eğrilerinden, alan simetri ve düzgünlük parametreleri elde edilmiştir. Simetri hesaplamaları, nokta farkı prensibine göre hesaplanmıştır. Bu hesaba göre; düzleştirilmiş alan boyunca, merkez ekseninden eşit uzaklıktaki grafiğin solundaki ve sağındaki noktalar arasındaki maksimum doz farkı, simetri olarak tanımlanmıştır.

Cihaz kurulumunda, kabul edilen ve TPS’e aktarılan parametre değerleri referans değer kabul edilmiştir. 2012-2020 yılları arasında gerçekleştirilen 18 ölçüm (yılıda iki kez olmak üzere) için ise farklar; R100, R50, R90, R80 için mili metre (mm) olarak bulunurken D50, D100, D200, Ki, yüzde (%) olarak araştırılmıştır. Düzgünlük ve Simetri parametreleri için ise yüzde değerlendirme yapılmıştır.

BULGULAR

Su fantomunda elde edilen 6 ve 18 MV için yüzde derin doz eğrileri şekil 2’ de görülmektedir. Kasım 2011 tarihinde YDD eğrisinden elde edilen R100, R90, R80 ve R50 değerlerine göre 2012 Şubat -2020 Eylül tarihleri arasındaki değişimler

(mm) elde edilmiştir. R100; 6 MV için 2012 yılı Şubat ve Kasım aylarında sırasıyla 6 MV için 0.0 ve 0.1 mm, 18 MV için -2.0 ve -2.0 mm bulunurken, 2013 yılı Mart ve Aralık aylarında sırasıyla 6MV için 0.0 ve 0.9 mm, 18 MV için 0.0 ve -2.1 mm bulunmuştur. 2014 yılı Şubat ve Aralık aylarında sırasıyla 6 MV için 0.0 ve 1.9 mm, 18 MV için 0.1 ve -1.9 mm bulunurken, 2015 yılı Mart ve Aralık aylarında sırasıyla 6 MV için 1.9 ve 0.0 mm, 18 MV için -1.9 ve -1.0 mm bulunmuştur. 2016 yılı Nisan ve Kasım aylarında sırasıyla 6 MV için -1.1 ve 2.0 mm, 18 MV için -1.9 ve 0.0 mm bulunurken, 2017 yılı Mayıs ve Eylül aylarında sırasıyla 6 MV için 1.9 ve -0.1 mm, 18 MV için -1.8 ve 2.0 mm bulunmuştur. 2018 yılı Şubat ve Kasım aylarında sırasıyla 6 MV için 0.1 ve 0.0 mm, 18 MV için -2.0 ve -1.0 mm bulunurken, 2019 yılı Şubat ve Eylül aylarında sırasıyla 6 MV için 0.0 ve 0.0 mm, 18 MV için -1.9 ve -1.9 mm bulunmuştur. 2020 yılı Şubat ve Eylül aylarında sırasıyla -0.1 ve -1.9 mm, 18 MV için -1.9 ve 0.1 mm bulunmuştur. R90 değeri; 2012 yılı Şubat ve Kasım aylarında sırasıyla 6 MV için -0.1 ve -0.7 mm, 18 MV için 0.3 ve 0.5 mm bulunurken, 2013 yılı Mart ve Aralık aylarında sırasıyla -0.9 ve 0.4 mm, 18 MV için 1.7 ve 1.1 mm bulunmuştur. 2014 yılı Şubat ve Aralık aylarında sırasıyla 6 MV için -0.2 ve 2.0 mm, 18 MV için 2.0 ve 0.9 mm bulunurken 2015 yılı Mart ve Aralık aylarında sırasıyla 6 MV için 0.0 ve 1.6 mm, 18 MV için -2.0 ve -1.2 mm bulunmuştur.

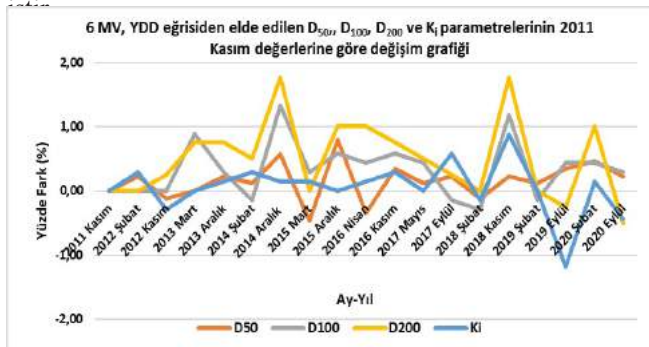


Şekil 2: 6 ve 18 MV foton enerjileri için YDD eğrileri

2016 yılı Nisan ve Kasım aylarında sırasıyla 6 MV için -0.5 ve 0.6 mm, 18 MV için -0.1 ve 0.7mm bulunurken, 2017 yılı Mayıs ve Eylül aylarında sırasıyla 6 MV için 0.4 ve -0.5 mm, 18 MV için 1.4 ve 1.5 mm bulunmuştur. 2018 yılı Şubat ve Kasım aylarında sırasıyla 6 MV için -0.5 ve -0.1 mm, 18 MV için 0.0 ve 1.2 mm, 2019 yılı Şubat ve Eylül aylarında sırasıyla 6 MV için -0.2 ve 0.7 mm, 18 MV için 0.0 ve 1.5 mm bulunmuştur. 2020 yılı Şubat ve Eylül aylarında sırasıyla 6 MV için 1.0 ve 0.3 mm, 18 MV için 2.2 ve 1.0 mm bulunmuştur. R80; 6 MV’ de 2012 yılı Şubat ve Kasım ayları için sırasıyla 0.2 ve -0.4 mm, 18 MV’de sırasıyla 0.3 ve 1.9 mm bulunurken, 2013 yılı Mart ve Aralık ayları için 6 MV’ de sırasıyla 0.5 ve 0.9 mm, 18 MV’ de sırasıyla 1.8 ve 2.0 mm bulunmuştur. 2014 yılı Şubat ve Aralık ayları için 6 MV’ de sırasıyla 0.1 ve 2.0 mm bulunurken 18 MV’ de sırasıyla 2.0 ve 1.2 mm bulunurken, 2015 yılı Mart ve Aralık ayları için 6 MV’ de sırasıyla -0.3 ve 1.8 mm, 18 MV’ de sırasıyla 0.3 ve 1.4 mm bulunmuştur. 2016 yılı Nisan ve Kasım ayları için 6 MV’ de sırasıyla -0.1 ve 1.1 mm, 18 MV’ de sırasıyla 0.2 ve 1.9 mm bulunurken, 2017 yılı Mayıs ve Eylül ayları için 6

MV' de sırasıyla 0.2 ve 0.1 mm, 18 MV' de sırasıyla 2.0 ve 1.4 mm bulunmuştur. 2018 yılı Şubat ve Kasım ayları için 6 MV' de sırasıyla -0.2 ve 1.9 mm, 18 MV' de sırasıyla 0.8 ve 1.4 mm bulunurken, 2019 yılı Şubat ve Eylül ayları için 6 MV' de sırasıyla -0.2 ve 0.5 mm, 18 MV' de sırasıyla 0.3 ve 1.3 mm bulunmuştur. 2020 yılı Şubat ve Eylül ayları için 6 MV' de sırasıyla 1.0 ve 0.1 mm, 18 MV' de sırasıyla 1.6 ve 1.8 mm bulunmuştur. R50; 6 MV için 2012 yılı Şubat ve Kasım ayları için sırasıyla 0.1 ve 0.1 mm, 18 MV için sırasıyla 0.2 ve 2.0 mm bulunurken, 2013 yılı Mart ve Aralık aylarında 6 MV' de sırasıyla 2.1 ve 0.6 mm, 18 MV için sırasıyla 2.1 ve 1.2 mm bulundu. 2014 yılı Şubat ve Aralık aylarında 6 MV için sırasıyla -0.4 ve 1.6 mm, 18 MV için sırasıyla 2.0 ve 1.1 mm bulunurken, 2015 yılı Mart ve Aralık ayları için sırasıyla 1.1 ve 1.9 mm, 18 MV için sırasıyla -0.2 ve 0.0 mm bulundu. 2016 yılı Nisan ve Kasım aylarında 6 MV için sırasıyla 1.1 ve 1.3 mm, 18 MV için sırasıyla -1.8 ve -2 mm bulunurken, 2017 yılı Mayıs ve Eylül aylarında 6 MV için sırasıyla 1.6 ve -0.3 mm, 18 MV için sırasıyla 1.7 ve 1.1 mm bulundu. 2018 yılı Şubat ve Kasım aylarında 6 MV için sırasıyla -0.2 ve 1.7 mm, 18 MV için sırasıyla 1.1 ve 1.9 mm bulunurken, 2019 yılı Şubat ve Eylül aylarında 6 MV için sırasıyla -0.5 ve -0.3 mm, 18 MV için sırasıyla -1.4 ve -1.8 mm bulundu. 2020 yılı Şubat ve Eylül aylarında 6 MV için sırasıyla -0.2 ve -0.6 mm, 18 MV için sırasıyla 2.0 ve 1.9 mm bulundu. Ortalama farklar ve standart sapmaları ise R100, R90, R80 ve R50 için sırasıyla 6 MV'de 0.63 ± 0.85 , 0.56 ± 0.52 , 0.61 ± 0.66 ve 0.83 ± 0.69 mm olarak elde edilirken, 18 MV'de 1.34 ± 0.85 ; 1.02 ± 0.72 ; 1.24 ± 0.70 ve 0.53 ± 0.42 mm olarak elde edilmiştir.

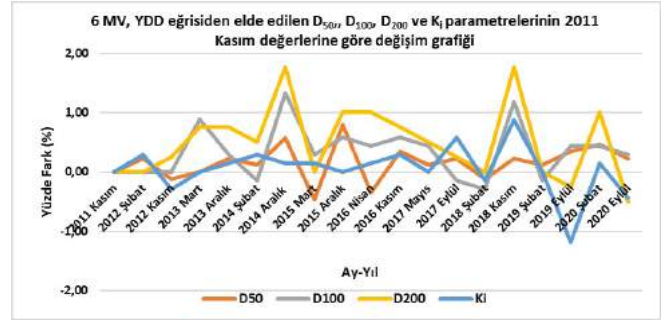
6 MV için, 2011 Kasım ile 2020 Kasım tarihleri arasında elde edilen YDD ölçümlerine ait D50, D100, D200 ve Ki parametrelerinin değişim grafiği Şekil 3'de görülmektedir. Bulgulara göre en yüksek fark, D50 için 2015 Aralık ayında %0.8, D100 için 2014 Aralık ayında %1.3, D200 için 2014 Aralık ve 2018 Kasım aylarında %1.8 ve Ki için 2019 Eylül ayında %1.2 olarak bulunmuştur. Ortalama farklar ve standart sapmaları ise D50, D100, D200 ve Ki için sırasıyla 0.27 ± 0.20 , 0.42 ± 0.37 , 0.59 ± 0.55 ve 0.27 ± 0.32 olarak elde edilmiştir.



Şekil 3: 6 MV, YDD eğrisinden elde edilen D50, D100, D200 ve Ki parametrelerinin 2011 Kasım tarihli değerlerine göre değişim grafiği

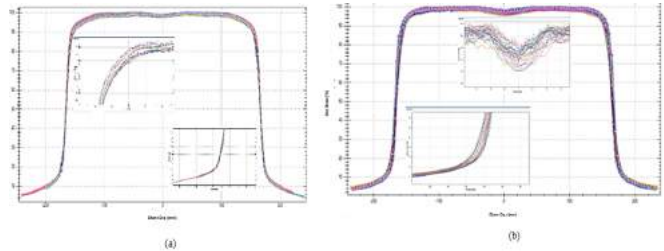
18 MV için, 2011 Kasım ile 2020 Eylül tarihleri arasında elde edilen YDD ölçümlerine ait D50, D100, D200 ve Ki parametrelerinin

değişim grafiği Şekil 4'de görülmektedir. Bulgulara göre en yüksek fark, D50 için 2020 Şubat ayında %1.2, D100 için 2014 Şubat/2018 Kasım aylarında %1.5, D200 için 2016 Kasım ayında %1.8 ve Ki için 2019 Eylül ayında %1.8 olarak bulunmuştur. Ortalama farklar ve standart sapmaları ise D50, D100, D200 ve Ki için sırasıyla 0.53 ± 0.42 ; 0.76 ± 0.48 ; 0.67 ± 0.49 ve 0.31 ± 0.42 olarak bulunmuştur.



Şekil 4: 18 MV, YDD eğrisinden elde edilen D50, D100, D200 ve Ki parametrelerinin 2011 Kasım tarihli değerlerine göre değişim grafiği

6 (Şekil 5a) ve 18 MV (Şekil 5b) için, 2011 Kasım - 2020 Eylül yılları arasındaki GT ve AB düzlemlerdeki IP eğrileri Şekil 5'de görülmektedir.



Şekil 5: 6 MV 2011 Kasım-2020 Eylül arası profil eğrileri (a), 18 MV 2011 Kasım - 2020 Eylül arası profil eğrileri (b)

IP'den elde edilen düzgünlük ve simetri yüzde değerleri GT ve AB düzlemleri için Tablo I'de yer almaktadır.

Tablo I. Işın Profil Eğrilerinden elde edilen Düzgünlük ve Simetri % değerleri

| | 6 MV | | | | 18 MV | | | |
|-------------|-------------|-------|-----------|-------|-------------|-------|-----------|-------|
| | Düzgünlük % | | Simetri % | | Düzgünlük % | | Simetri % | |
| Yıl-Ay | AB | GT | AB | GT | AB | GT | AB | GT |
| 2011 Kasım | 103,3 | 103,2 | 100,6 | 100,6 | 103,3 | 103,3 | 100,4 | 100,8 |
| 2012 Şubat | 103,4 | 103,1 | 100,6 | 101,8 | 103,5 | 103,1 | 101,5 | 100,9 |
| 2012 Kasım | 103,8 | 104,0 | 100,6 | 101,2 | 103,3 | 102,9 | 100,6 | 100,7 |
| 2013 Mart | 104,2 | 103,8 | 101,2 | 101,3 | 103,4 | 103,0 | 100,6 | 100,9 |
| 2013 Aralık | 104,1 | 102,8 | 100,8 | 100,0 | 103,5 | 104,4 | 101,3 | 101,0 |
| 2014 Şubat | 105,0 | 103,9 | 100,8 | 101,8 | 103,7 | 103,0 | 100,8 | 101,4 |
| 2014 Aralık | 105,3 | 104,0 | 101,8 | 100,6 | 104,0 | 102,9 | 100,4 | 100,7 |
| 2015 Mart | 103,7 | 104,3 | 100,8 | 101,1 | 104,7 | 102,9 | 101,8 | 101,1 |
| 2015 Aralık | 103,9 | 104,2 | 101,3 | 101,3 | 103,4 | 102,5 | 100,5 | 100,7 |
| 2016 Nisan | 104,2 | 104,8 | 101,5 | 100,9 | 104,6 | 103,5 | 101,5 | 101,3 |
| 2016 Kasım | 104,5 | 103,7 | 102,3 | 100,5 | 103,5 | 103,7 | 100,8 | 101,1 |
| 2017 Mayıs | 104,1 | 104,6 | 100,4 | 101,6 | 104,2 | 103,7 | 101,4 | 102,0 |
| 2017 Eylül | 104,3 | 104,3 | 101,0 | 102,1 | 103,5 | 102,7 | 101,0 | 100,9 |
| 2018 Şubat | 103,4 | 103,2 | 100,8 | 100,7 | 104,0 | 103,7 | 100,7 | 101,2 |
| 2018 Kasım | 104,4 | 104,9 | 101,0 | 101,5 | 103,8 | 103,1 | 100,9 | 100,7 |
| 2019 Şubat | 103,5 | 104,7 | 101,2 | 100,5 | 103,6 | 103,3 | 101,4 | 101,2 |
| 2019 Eylül | 104,3 | 104,5 | 101,1 | 101,7 | 104,2 | 103,3 | 101,6 | 101,4 |
| 2020 Şubat | 103,7 | 103,4 | 101,5 | 101,0 | 103,7 | 102,6 | 101,5 | 101,0 |
| 2020 Eylül | 103,8 | 104,6 | 101,8 | 101,9 | 104,6 | 103,4 | 101,7 | 100,7 |

Bulgulara göre, düzgünlük kabul değerleri ile en büyük farklar, 6 MV için AB yönde 2014 Aralık ayında %2.0 iken, GT yönde 2018 Kasım ayında %1.7 olarak bulunmuştur. Ortalama fark ve standart sapmaları ise AB ve GT için sırasıyla 0.75 ± 0.53 ve 0.85 ± 0.55 olarak elde edilmiştir. Simetri kabul değerleri ile en büyük farklar ise, AB yönde 2016 Kasım ayında % 1.7 iken, GT yönde 2020 Eylül ayında %1.2 olarak bulunmuştur. Ortalama fark ve standart sapmaları ise AB ve GT için sırasıyla 0.53 ± 0.47 ve 0.65 ± 0.48 olarak bulunmuştur.

18 MV için AB yönde 2016 Nisan - 2020 Eylül aylarında %1.4 iken, GT yönde 2013 Aralık ayında %1.1 olarak bulunmuştur. Ortalama fark ve standart sapmaları ise AB ve GT için sırasıyla 0.52 ± 0.36 ve 0.36 ± 0.29 olarak bulunmuştur. Simetri kabul değerleri ile en büyük farklar ise, AB yönde 2015 Mart ayında %1.2 iken, GT yönde 2017 Mayıs ayında %1.4 olarak bulunmuştur. Ortalama fark ve standart sapmaları ise AB ve GT için sırasıyla 0.67 ± 0.47 ve 0.29 ± 0.29 olarak bulunmuştur.

TARTIŞMA ve SONUÇ

Radyasyon ile kanser tedavisi, TPS’de, hastaların bilgisayarlı tomografi görüntüleri üzerinde yapılan tedavi planlarına göre uygulanmaktadır. Hasta tedavi planlamaları yapılırken, sisteme yüklenen ölçümlerine ait dozimetrik parametreler kullanılmaktadır. Bu parametreler, merkezi eksen boyunca değişen doz yüzdesi (YDD), Doku-fantom oranı (DFO), Doku-maksimum oranı (DMO), ışın profillerinin hem referans hem de referans olmayan koşullar için alan boyutuna bağlı verim faktörleridir (13).

Çalışmada, TPS’e aktarılabilecek ölçüm parametreleri İngiliz Radyoloji Dergisi 25 (14) ve Uluslararası Elektroteknik Komisyonu (IEC 60976) protokolü (15) izlenerek değerlendirilmiştir. Lineer hızlandırıcıların, uzun bir periyod için enerji kararlılığı hakkında yeterli sayıda yayın olmadığı için bulgularımızla önceki araştırmalar arasında doğrudan bir karşılaştırma yapılamamıştır. Bununla birlikte, Peng ve ark. başka bir tür Elekta lineer hızlandırıcıda, enerjinin $\pm 2\%$ aralığında kaldığını gösteren bir çalışma yayımlamıştır (16). YDD ölçümlerinde, ışın kalitesi parametreleri değerlendirmesinde, özellikle D100, DFO20/10 ve R80 parametrelerinin yanı sıra R50 parametresinin de değerlendirilmesi önerilmektedir (13). Bizim çalışmamızda 10 yıllık periyod boyunca, TPS’ e yüklenen değerler ile karşılaştırıldığında tüm veriler (birkaç adet $0.1 \text{ mm} / \% 0.1$ fark dışında) $2 \text{ mm} / \% 2$ limitleri içinde bulunmuştur. Ancak yıllar arasındaki farklar, bazı değerlerde $2 \text{ mm} / \% 2$ dışındadır. Bu, uluslararası protokollerde bir değerlendirme ve hata kriteri olmamakla beraber, aradaki farkın büyüklüğü oldukça dikkat çekicidir. En büyük fark 6 MV için R100 değerinde, 2016 Kasım 2 mm iken 2020 Eylül ayında -1.9 mm olduğu için 3.9 mm fark bulunmaktadır. 18 MV için ise en büyük fark R90 değerinde 2015 Mart – 2.0 mm iken 2020 Şubat ayında 2.2 mm olduğu için 4.4 mm fark olduğu görülmektedir.

Arıza sonrası ilk ölçümlerde, tüm parametrelerin limit dışına çıktığı ve/veya limite çok yaklaştığı görülmüştür. Özellikle, bükülme mıknatısları ve bunları etkileyen mekanik parçaların değişiminde, enerji ve profil düzgünlüğünün etkilendiğine dair çalışmalar mevcuttur (2). Bu mekanik değişimlerin ardından gerekli ayarların yapılmaması ve ölçümlerin tekrarlanmaması durumunda %10’dan daha yüksek farklılıkların doğabileceği bildirilmiştir (2). Rutin parça değişimi sonrası alınan ölçümlerde klinik tecrübemizde yaklaşık %5 civarında farklılıklar görebilmekle beraber, cihazda yapılan ayarlamalar sonucu bulgularımızda var olan değerler elde edilmiştir. Bulgularda, hasta sayısının artışı veya cihazın yıl olarak yaş almasına paralel bir değişim görülmemiştir. Aynı zamanda, YDD parametrelerinin herhangi birinde görülen maksimum farkın diğer parametrelerin paralel olarak değişimine dair bir bulguya rastlanmamıştır. Alan düzgünlüğünün değişim oranı ile simetri değişim oranında da bir paralellik görülmemekle beraber, AB ile GT arasındaki farklar içinde paralel bir değişim olmadığı bulunmuştur.

DFO20/10 ve 10 cm derinlikteki ölçümler kQ belirlenmesinde önemlidir (13). KQ değerinin absorbe doz ölçümlerinde önemli bir parametre olması sebebiyle çalışma da sınırlar içinde (%2) değişmiş olması absorbe doz ölçümlerinde kullanılan parametreler içinde herhangi bir değişikliğe gidilmesine gerek olmadığını göstermiştir.

Lineer Hızlandırıcı cihazlarının, özellikle enerji ve profil parametrelerinin değişme olasılığı içeren durumlarda, su fantomu ölçümlerinin yapılması ve tedavi planlama sistemine aktarılan değerlere göre tekrar değerlendirilmesi gerekmektedir.

Etik Kurul:

Çalışma, insan ve hayvan üzerinde yapılan bir çalışma olmadığı, cihaz kalite kontrolünün retrospektif bir değerlendirmesi olduğu için etik kurul başvurusu yapılmamıştır.

Yazar Katkıları:

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

Çıkar Çatışması:

Yazarların beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek:

Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

1. Biltekin F, Yazıcı G, Cengiz M, Doğan A, Ünlü B, Yeğiner M, Özyiğit G. Dosimetric and Mechanical Stability of CyberKnife Robotic Radiosurgery Unit: 5 Years' Clinical Experience. *Turk J Oncol* 2016;31(2):45-50.
2. Hossaina M, Rhoades J. On beam quality and flatness of radiotherapy megavoltage photon beams. *Australas Phys Eng Sci Med*. 2016;39(1): 135-45.
3. Şahiner T, Kurt M, Eker S, Gül SS. Lineer hızlandırıcı radyoterapi cihazının yapısında bulunan monitör iyon odasının kalite kontrol testlerinin uygunluğunun belirlenmesi. *FNG & Bilim Tıp Dergisi* 2015;1(3):115-23.
4. Thwaites DI, Centre EC, Hospital WG, Kingdom U, Mijneer BJ, Mills JA. Quality Assurance of External Beam Radiotherapy. Chapter 12 Quality Assurance. 2003; 407-50.
5. Mackie TR. Linac Based Radiosurgery and Stereotactic Radiotherapy. Depts. Of Medical Physics, Human Oncology, and Engineering Physics University of Wisconsin seminar 2015;35-8.
6. Uddin T. Quality control of modern linear accelerator dose stability long and short-term. *Conf.Proc.C 1205201.2012*; 2660-2.
7. Islam MM, Khan KA, Bhuiyan MMH. Measurement of Percentage Depth Dose of a Linear Accelerator for 6 MV and 10 MV Photon Energies. *Nuclear Science and Applications*. 2015; 24: 1&2
8. Packard C. Calculation of percentage depth dose. *Radiology Society of North America. 82nd scientific assembly and annual meeting, Chicago, Illinois*. 2009; 130(5): 44-8.
9. Klein E, Hanley J, Bayouth J, Yin F, Simon W, Dresser S, Serago C, Aguirre F, Ma L, Arjomandy B, Liu C, Sandin C, Holmes T. Task group 142 report: quality assurance of medical accelerators. *Med Phys*. 2009; 36:4197-12.
10. Kerns JR, Followill D, Lowenstein J, Molineu A, Alvarez P, Taylor PA, Kry SF. Reference dosimetry data and modeling challenges for Elekta accelerators based on IROC-Houston Site Visit Data. *Med Phys*. 2018; 45(5): 2337-44.s
11. Smith K, Balter P, Duhon J, White GA, Vassy DL, Miller RA, Serago CF, Fairbent LA. AAPM Medical Physics Practice Guideline 8.a.: Linear accelerator performance tests. *J Appl Clin Med Phys*. 2017; 18(4):23-39.
12. Kutcher GJ, Coia L, Gillin M, Hanson S, Leibel S, Morton RJ, Palta J, Purdy J, Reinstein LE, Svensson GK, Weller M, Wingfield L. Comprehensive QA for radiation oncology: Report of AAPM radiation therapy committee task group 40. *Med Phys*. 1994; 21(4):381-18.
13. International Atomic Energy Agency Absorbed dose determination in external beam radiotherapy: an international code of practice for dosimetry based on standards of absorbed dose to water. Technical Reports Series No: 398, Vienna, Austria. 2000.
14. Day MJ and Aird EG. Central Axis Depth Dose Data for Use in Radiotherapy. *BJR, Sup 25*, 1996; 90s.
15. IEC (International Electrotechnical Commission), "Medical electrical equipment-Medical electron accelerators-Functional performance characteristics," Standard IEC-60976, IEC, Geneva. 2007.
16. Peng JL, Kahler D, Li JG, Amdur RJ, Vanek KN, Liu C. Feasibility study of performing IGRT system daily QA using a commercial QA device. *J Appl Clin Med Phys*. 2011;12 (3): 3535.

Yazışma Adresi
Correspondence Address

Pınar CELEPLİ
Ankara Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Patoloji Bölümü,
Ankara, Türkiye
pcelepli@yahoo.com

Geliş Tarihi : Ara 21, 2020
Received

Kabul Tarihi : Nis 13, 2021
Accepted

E Yayın Tarihi : May 01, 2022
Online published

Bu makalede yapılacak atıf

Cite this article as
**Celepli P, Öztekin PS, Celepli S,
Bigat İ, Hücumenoğlu S.**
İnvaziv Meme Kanserinde
Preoperatif Kor İğne Biyopsi ile
Postoperatif Cerrahi Spesmenler
Arasında ER, PR, HER2 ve Ki67
Açısından Karşılaştırma
Akd Tıp D 2022; 8(2):179-185

Sunulduğu Kongre:

**UTSAK - 7th International
Medicine and Health Sciences
Researches Congress 2021**

Pınar CELEPLİ

Ankara Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Patoloji Bölümü,
Ankara, Türkiye

ORCID ID: 0000-0001-7643-6263

Pelin Seher ÖZTEKİN

Ankara Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Radyoloji Bölümü,
Ankara, Türkiye

ORCID ID: 0000-0002-9519-6266

Salih CELEPLİ

Gülhane Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Genel Cerrahi Bölümü,
Ankara, Türkiye

ORCID ID: 0000-0002-3596-7938

İrem BİGAT

TOBB Ekonomi ve Teknoloji
Üniversitesi, Biyomedikal
Mühendisliği Bölümü,
Ankara, Türkiye

ORCID ID: 0000-0003-0067-1675

Sema HÜCÜMENOĞLU

Ankara Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Patoloji Bölümü,
Ankara, Türkiye

ORCID ID: 0000-0002-6898-4101

İnvaziv Meme Kanserinde Preoperatif Kor İğne Biyopsi ile Postoperatif Cerrahi Spesmenler Arasında ER, PR, HER2 ve Ki67 Açısından Karşılaştırma

Comparing Between Preoperative Core Needle Biopsy and Postoperative Surgery Specimens in ER, PR, HER2 and Ki67 in Invasive Breast Cancer

ÖZ

Amaç:

İnvaziv meme kanserinde yapılan kor iğne biyopsileri ile cerrahi spesimde Östrojen reseptörü (ER), Progesteron reseptörü (PR), insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2) ve Ki-67'nin tanısal ve prognostik değerini karşılaştırmak.

Gereç ve Yöntemler:

Kor iğne biyopsi ile tanı almış ve cerrahi olarak çıkarılmış 213 meme spesmeni retrospektif olarak incelendi.

Bulgular:

Kor iğne biyopsiler ile cerrahi spesmenlerdeki ER boyanma düzeyi %94,8 (kappa:0,81, $p < 0,001$) ve PR boyanma düzeyi %91,5 (kappa:0,80, $p < 0,001$) oranında korele olduğu görüldü. Ki-67 ifadesi için %20 cut-of değeri kullanıldığında, %90,1 ile korelasyon oranı yüksek bulundu (kappa: 0,79). HER2 korelasyonu, İHK ve FISH sonucuna göre değerlendirildiğinde %98,6 (kappa: 0,93, $p < 0,001$) ile korelasyon sergiledi. Moleküler alt tiplendirme açısından %86,8 ile istatistiksel olarak anlamlıdır (Kappa:0,79, $p < 0,001$).

Sonuçlar:

Kor iğne biyopsinin ER, PR ve HER2 gibi hormon reseptörlerinin spesmenin biyolojik profilini yansıtması açısından güvenilir olduğu gözlemlendi.

Ki-67 indeksindeki uyumsuzluğun biyopsi ile cerrahi arasındaki süre ve doku takip prosesinden kaynaklanabileceği düşünüldü.

Anahtar Sözcükler:

Meme kanseri, Kor iğne biyopsi, ER, PR, HER2

ABSTRACT

Objective:

To compare the diagnostic and prognostic value of Estrogen receptor (ER), Progesterone receptor (PR), Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) and Ki-67 in surgical specimens obtained by core needle biopsies performed in invasive breast cancer.

Material and Methods:

213 breast specimens diagnosed with core needle biopsy and surgically excised were analyzed retrospectively.

Results:

ER staining level in surgical specimens was correlated with core needle biopsies at a rate of 94.8% (kappa: 0.81, $p < 0.001$) and PR staining level of 91.5% (kappa: 0.80, $p < 0.001$). When the cut-off value of 20% was used for the Ki-67 expression, the correlation rate with 90.1% was found to be high (kappa: 0.79). HER2 correlation was correlated with 98.6% (kappa: 0.93, $p < 0.001$) when evaluated according to the results of IHC and FISH. In terms of molecular subtyping, it is statistically significant with 86.8% (Kappa: 0.79, $p < 0.001$).

Conclusion:

It was observed that core needle biopsy was reliable in terms of reflecting the biological profile of the specimen of hormone receptors such as ER, PR, and HER2.

It is concluded that the inconsistency in the Ki-67 index might be due to the time between biopsy and surgery and the tissue follow-up process.

Key Words:

Breast cancer, Core Needle Biopsy, ER, PR, HER2

Etik Komite Onayı:

Makalemizde Araştırma ve Yayın Etiğine uygun olarak Etik Komite Onayı Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığından E-20 sayılı 249 no'lu çalışma olarak 21.04.2020 tarihinde alınmıştır.

GİRİŞ

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen malignitedir ve kanser ile ilişkili ölümlerin önde gelen ikinci nedenidir (1,2). Meme kanserinin erken evresinde, tedavi prosedürü mastektomi ya da lumpektomiye ek olarak adjuvan tedavileri içermektedir. Adjuvan tedavi olarak endokrin, sitotoksik ve anti insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (Anti Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 - anti-HER2) tedavi kullanılmaktadır. Moleküler alt tiplendirme yapılarak uygun tedavi seçimine karar verilir ve prognoz tahmini yapılabilmektedir (3).

Meme kanseri heterojen bir hastalık grubunu oluşturur. Luminal A, Luminal B, HER2 pozitif ve triple negatif olmak üzere dört temel moleküler alt tipte sınıflandırılır (3,4). Meme kanserini moleküler alt tiplere göre sınıflandırabilmek için östrojen reseptörü (Estrogen Receptor - ER), progesteron reseptörü (Progesterone Receptor - PR), HER2 ve Ki-67 ile immünohistokimyasal boyanma değerleri kullanılır (3,4). İnvaziv meme kanserinde neoadjuvan sistemik tedavilerin belirlenmesi için kor iğne biyopsilerinin moleküler sınıflandırılmasının doğru yapılması önemlidir. Neoadjuvan tedavi; tümör boyutunu küçültebileceği, meme koruyucu ameliyatı

kolaylaştırabileceği, uzak mikrometastazı azaltabileceği ve aksillayı korumayı kolaylaştırabildiği için önemlidir. Neoadjuvan tedavi sonrası tümör tam veya parsiyel regresyon gösterebilir. Ayrıca neoadjuvan tedavi ile tümörün histolojik derecesi ve hormon reseptör düzeyleri değişebilir (5-7). Bu nedenle tedavi öncesi yapılacak kor iğne biyopsisi tedavi planını etkilemesi ve prognostik belirteçler hakkında bilgi vermesi açısından oldukça değerlidir.

Bu çalışmada amaç, kor iğne biyopsilerinde tanı almış meme kanserlerinin hormon reseptör(ER,PR), HER2 ve proliferasyon belirteçlerinin değerlendirildiği moleküler sınıflamayı cerrahi spesmenleri ile karşılaştırmaktır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Makalemizde Araştırma ve Yayın Etiğine uygun olarak Etik Komite Onayı Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığından E-20 sayılı 249 no'lu çalışma olarak 21.04.2020 tarihinde alınmıştır. Bu çalışmamızda 213 kor iğne biyopsi sonucu meme kanseri tanısı almış ve cerrahi operasyon uygulanmış invaziv meme kanserli vakalarda hastaların yaşı, radyolojik bulguları, histolojik tipleri, histolojik gradeleri, operasyon şekli, ER, PR, HER2 ve Ki-67 immünohistokimyasal boyanma sonuçlarını göz önüne alarak retrospektif olarak analiz ettik.

İğne kor biyopsi örnekleri, 6-12 saat %10 formalin fiksasyonunu takiben rutin histokimyasal takip sonrası parafine gömülerek 4 mikronluk Hematoksilen Eozin(H&E) ile boyanarak yapılan kesitlerden morfolojik değerlendirme yapıldı. Cerrahi spesmenler patoloji laboratuvarında ilk olarak 1 cm'lik kesitler şeklinde alınarak 8-24 saat %10 formalin fiksasyonuna bırakıldı. Daha sonra rutin histopatolojik takipler sonrası H&E kesitler ile morfolojiye dayalı inceleme yapıldı. Operasyon öncesi neoadjuvan tedavi alanlar çalışmaya dahil edilmedi. ER ve PR boyanmaları pozitif iç kontrol kullanılarak zemin boyanması olmayan nükleer boyanma yüzdesi %1 ve üzeri pozitif olarak yorumlandı. Cerrahi spesmenlerde ER, PR negatifliğinde farklı en az 2 bloktan immünohistokimyasal boyama tekrar edildi.

HER2 boyanma düzeyi, pozitif kontrol eşliğinde immünohistokimya (IHK) ile 0-3 arasında skorlandı. 0: boyanma yok veya invaziv tümör hücrelerinin % 10' dan azında sitoplazmik ve/veya inkomplet membranöz zayıf boyanma olarak tanımlandı; +1: % 10'dan fazla invaziv tümör hücrelerinde soluk veya zor seçilebilen, inkomplet membranöz boyanma olarak tanımlandı; +2: % 10'dan fazla invaziv tümör hücrelerinde zayıf-orta dereceli komplet membranöz boyanma (eşdeğer kabul edilir) olarak tanımlandı; +3: invaziv tümör hücrelerinin %10'dan fazlasında yoğun komplet membranöz boyanma olarak tanımlandı (8). ASCO / CAP yönergelerine göre Skor 0 ve +1 vakaları negatif olarak kabul edilirken, Skor +2 vakaların HER2 gen amplifikasyonunu doğrulamak için HER2 FISH değerleri hastane kayıt sisteminden elde edildi. Skor +3 vakalar HER2 pozitif olarak değerlendirildi (9).

Ki-67 ile nükleer boyanma gösteren invaziv tümör hücrelerinin yüzdesi değerlendirildi. Yüksek ki-67 proliferasyonuna sahip sıcak noktaları içeren x400'lük büyütmede 3 odak sayılarak yüzde değer verildi (10). Moleküler alt tipler Lumi-

nal A, Luminal B, HER2 pozitif ve Triple negatif olarak sınıflandırıldı:

Luminal A: ER ve / veya PR pozitif, HER2 negatif, Ki-67 < % 20; Luminal B: ER ve / veya PR pozitif, HER2 negatif, Ki67 \geq 20% veya ER ve / veya PR pozitif, HER2 pozitif, herhangi bir Ki-67; HER2-pozitif: ER ve PR negatif, HER2 pozitif; Triple negatif (bazal benzeri): ER, PR ve HER2 negatif. Daha sonra Luminal B alt tipi Luminal B HER2 negatif (ER ve / veya PR pozitif, HER2 negatif, Ki67 \geq 20%) ve Luminal B-HER2 pozitif (ER ve / veya PR pozitif, HER2 pozitif, herhangi bir Ki-67) olarak iki sınıfa ayrılmıştır (3,4). İstatistiksel analizler, IBM SPSS, 22. Versiyon istatistik programı ile yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesi klinikopatolojik parametreler tanımlayıcı istatistiksel metotlar (ortalama, standart sapma, sıklık ve yüzde dağılımları) kullanılarak yapılmıştır. Kor iğne biyopsi ile cerrahi spesmenler arasındaki hormon reseptör durumu, HER2 ve moleküler alt tiplerin karşılaştırılması yüzde ve Kappa değeri olarak hesaplandı. Kappa değeri < 0: Hiç uyuşma olmaması, 0,0-0,20:Önemsiz uyuşma 0,21-0,40:Orta derecede uyuşma, 0,41-0,60: Ekseriyetle uyuşma, 0,61-0,80: Önemli derecede uyuşma, 0,81-1,00: Neredeyse mükemmel korelasyon kabul edildi. P-değerleri, Ki-kare testi veya Fisher's exact test kullanılarak hesaplandı ve P <0,05 değerleri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Kor iğne biyopsi ile kanser tanısı konulan ve sonrasında cerrahi operasyon yapılan toplamda 213 meme eksizyon materyali değerlendirildi. Hastaların %63,8'ine meme koruyucu cerrahi ve %36,2'sine radikal mastektomi uygulandı. Hastaların kor iğne biyopsiden sonra, en erken cerrahi uygulaması 5 günden daha uzun süre olarak tespit edildi. İnvaziv meme kanserli en küçük hasta yaşı 27, en büyük 89 olmakla birlikte yaş ortalaması 54 olarak saptandı. Hastaların % 60,6'sı 50 yaş üzeri izlendi. İnvaziv tümörün %52'si sağ memede, %46'sı sol memede ve %2'si bilateral olarak izlendi. Mamografide olguların %80,8'inde BIRADS 5 lezyon tespit edilmiştir. Histolojik olarak vakaların 180 (%84,5)'i spesifiye edilemeyen duktal karsinom ve 94(% 44,1)'i grade 2 meme kanseri olarak saptandı (Tablo I).

Tablo I. Tümörün histopatolojik ve radyolojik özellikleri

| | |
|---|---------------|
| Yaş | |
| Ortalama yaş (standart deviasyon) | 54,47(±13,06) |
| Min-maks | 27-89 |
| < 50 | 84 (39,4) |
| \geq 50 | 129 (60,6) |
| Lokalizasyon, n (%) | |
| Sağ | 110 (51,6) |
| Sol | 98 (46,0) |
| Bilateral | 5 (2,4) |
| Radyolojik sınıflama, n (%) | |
| BIRADS 1 | 0 (0,0) |
| BIRADS 2 | 0 (0,0) |
| BIRADS 3 | 4 (1,9) |
| BIRADS 4 | 37 (17,4) |
| BIRADS 5 | 172 (80,8) |
| Histopatolojik tip, n (%) | |
| İnvaziv Duktal Karsinoma | 180 (84,5) |
| İnvaziv Lobüler Karsinoma | 13 (6,1) |
| Medüller özellikler gösteren karsinom | 6 (2,8) |
| Müsinöz Karsinoma | 5 (2,3) |
| Nöroendokrin özellikler gösteren karsinom | 2 (0,9) |
| Apokrin özellikler gösteren karsinom | 2 (0,9) |
| Mikropapiller özellikler gösteren karsinom | 2 (0,9) |
| Solid papiller karsinom | 1 (0,5) |
| Bazal like karsinom | 2 (0,9) |
| Histolojik grade, n (%) (Nottingham histologic grading) | |
| Grade 1 | 33 (15,5) |
| Grade 2 | 94 (44,1) |
| Grade 3 | 86 (40,4) |
| TNM (Tümör, nod, metastaz) | |
| I | 40 (18,8) |
| II | 144 (67,6) |
| III | 25 (11,8) |
| IV | 4 (1,9) |
| Operasyon şekli, n (%) | |
| Meme koruyucu cerrahi | 136 (63,8) |
| Mastektomi | 77 (36,2) |

Meme kanserini tanıyan alan olguların tanısal kor biyopsi ve rezeksiyon materyalleri arasındaki tümör histolojik derece uyumu %92,5 olarak saptandı. Kor iğne biyopsileri ve cerrahi spesmenler arasında hormon reseptör korelasyonu için yapılan değerlendirmede: ER'de %94,8 (kappa:0,81, p < 0,001) ve PR'de %91,5 (kappa:0,80, p < 0,001) bulundu. Bu korelasyon istatistiksel olarak anlamlıydı. PR korelasyonu ER'ye göre biraz düşük bulundu (Tablo II).

Tablo II. Kor iğne biyopsi ile cerrahi spesmenler arasında Hormon reseptör (ER, PR) durumu ve Ki-67 proliferasyon indekslerinin karşılaştırılması

| Kor iğne biyopsi | Cerrahi spesmen | | | Concordance (%) | Kappa | P değeri |
|-------------------|-----------------|-------------------|---------------|-----------------|-------|----------|
| | ER negatif | ER pozitif | Toplam, n (%) | | | |
| ER negatif | 29 | 3 | 32 (15,0) | 94,8 | 0,810 | < 0,001 |
| ER pozitif | 8 | 173 | 181 (85,0) | | | |
| Toplam, n (%) | 37 (17,4) | 176 (82,6) | 213 (100) | | | |
| | PR negatif | PR pozitif | Toplam, n (%) | 91,5 | 0,809 | < 0,001 |
| PR negatif | 61 | 3 | 64(30,0) | | | |
| PR pozitif | 15 | 134 | 149 (70,0) | | | |
| Toplam, n (%) | 76 (35,7) | 137 (64,3) | 213 (100) | | | |
| | Ki-67, < %20 | Ki-67, \geq %20 | Toplam, n (%) | 90,1 | 0,798 | < 0,001 |
| Ki-67, < %20 | 113 | 16 | 129 (60,6) | | | |
| Ki-67, \geq %20 | 5 | 79 | 84(39,4) | | | |
| Toplam, n (%) | 118(55,4) | 95 (44,6) | 213 (100) | | | |

ER: Östrojen reseptörü, **PR:** Progesteron reseptörü. **Kappa:** < 0: hiç uyuşma olmaması, 0,0-0,20:Önemsiz uyuşma 0,21-0,40:orta derecede uyuşma, 0,41-0,60:Ekseriyetle uyuşma, 0,61-0,80: önemli derecede uyuşma, 0,81-1,00: Neredeyse mükemmel uyuşma

Ki67 ekspresyon değeri two paired samples t test kullanılarak kor iğne biyopsi ve cerrahi spesmenler karşılaştırılmıştır. Kor iğne biyopsi için ortalama değer %18,8(1-90) ve cerrahi spesmenler için %22,6 (5-80) olarak saptandı (P <0,001). Ki-67 ifadesi için %20 cutt-of değeri kullanıldığında, % 90,1 ile uyum oranı daha yüksek bulundu (kappa: 0,83) (Tablo II). HER 2 uyumu sadece İHK ile değerlendirildiğinde % 91,1 (Kappa: 0,71, p<0,001) ile istatistiksel olarak önemli derecede uyum gösterir iken, İHK ve FISH sonucuna göre değerlendirildiğinde %98,6 (Kappa: 0,93, p<0,001) ile neredeyse mükemmel bir uyum sergiledi (Tablo III).

Tablo III. Kor iğne biyopsi ile cerrahi spesmenler arasında HER2 durumu karşılaştırılması

| Kor iğne biyopsi | Cerrahi spesmen | | | | Concordance (%) | Kappa | P değeri |
|--------------------------|-----------------|--------------|---------------|---------------|-----------------|-------|----------|
| | HER2 negatif | Equivocal | HER2 pozitif | Toplam, n (%) | | | |
| HER2 negatif | 168 | 1 | 2 | 171 (80,3) | 91,1 | 0,708 | < 0,001 |
| Equivocal | 12 | 3 | 4 | 19 (8,9) | | | |
| HER2 pozitif | 0 | 0 | 23 | 23 (10,8) | | | |
| Toplam, n (%) | 180 (84,5) | 4 (1,9) | 29 (13,6) | 213 (100) | | | |
| | HER2 negatif | HER2 pozitif | Toplam, n (%) | | 98,6 | 0,939 | < 0,001 |
| HER 2 negatif | 183 | 3 | 186 (87,3) | | | | |
| HER 2 pozitif (İHK+FISH) | 0 | 27 | 27 (12,7) | | | | |
| Toplam, n (%) | 183 (85,9) | 30 (14,1) | 213 (100) | | | | |

HER 2: İnsan epidermal büyüme reseptörü faktörü 2. **İHK:** İmmünohistokimya. **FISH:** Flöresan in-situ hibridizasyon. **Kappa:** < 0: hiç uyuma olmaması, 0,0-0,20:Önemsiz uyuma 0,21-0,40:orta derecede uyuma, 0,41-0,60:Ekseriyetle uyuma, 0,61-0,80: önemli derecede uyuma, 0,81-1,00: Neredeyse mükemmel uyuma

Moleküler alt tiplendirme açısından % 86,8 ile istatistiksel olarak anlamlı ve önemli derecede iyi bir uyum gösterdi. (Kappa:0,79, p<0,001). Moleküler alt tipler arasında en iyi uyum gösteren grup HER pozitif ve triple negatif olarak saptandı (Tablo IV).

Tablo IV. Kor iğne biyopsi ile cerrahi spesmenler arasında Moleküler subtiplendirme arasındaki uyum

| Kor iğne biyopsi | Cerrahi spesmen | | | | | | Concordance (%) | Kappa | P değeri |
|--------------------------|-----------------|---------------------------|--------------------------|----------|----------------|---------------|-----------------|-------|----------|
| | Luminal A | Luminal B (HER 2 negatif) | Luminal B (HER2 pozitif) | HER 2 | Triple negatif | Toplam, n (%) | | | |
| Luminal A | 104 | 9 | 3 | 0 | 1 | 117 (54,9) | 88,9 | 0,796 | < 0,001 |
| Luminal B (HER2 negatif) | 4 | 39 | 2 | 3 | 2 | 50 (23,5) | | | |
| Luminal B (HER2 pozitif) | 0 | 0 | 13 | 1 | 0 | 14 (6,6) | | | |
| HER 2 | 0 | 0 | 0 | 8 | 0 | 8 (3,8) | | | |
| Triple negatif | 1 | 2 | 0 | 0 | 21 | 24 (11,3) | | | |
| Toplam, n (%) | 109 (51,2) | 50 (23,5) | 18 (8,5) | 12 (5,6) | 24 (11,3) | 213 (100) | | | |

Kappa: < 0: hiç uyuma olmaması, 0,0-0,20:Önemsiz uyuma 0,21-0,40:orta derecede uyuma, 0,41-0,60:Ekseriyetle uyuma, 0,61-0,80: önemli derecede uyuma, 0,81-1,00: Neredeyse mükemmel uyuma

TARTIŞMA

Meme kanseri ileri yaş kadınlarda görülmekle birlikte son yıllarda 50 yaş altı kadınlarda sıklığı giderek artmaktadır. Gençlerde meme kanseri görülme sıklığının artması nedeni ile tedavi seçenekleri arasında bulunan meme koruyucu cerrahi ve neoadjuvan tedaviler ön plana çıkmaktadır. Neoadjuvan tedavi günümüzde tartışmalı olmakla birlikte; inoperable bir tümörü operable hale getirmek, daha fazla konservatif cerrahiye izin vermek, metastaz riski yüksek ve lokal ileri evre tümörü olan hastalarda preoperatif sistemik tedaviye başlamak amacıyla kullanılmaktadır (11,12).

Meme kanserinde tümör derecesinin artması diferansiyasyonun azalması prognostik açıdan önemlidir (13). Bu çalışmada tümör dereceleri açısından bakıldığında, grade 2'nin %44,1, grade 3'ün %40,4 ve grade 1'in %15,5 oranında olduğu görüldü. Nottingham sistemi kullanılarak gerçekleştirilen tümör derecelendirmesinde, patoloğlar arası gözlem uyumunun yüksek olduğu bildirilmiştir (13). Bu çalışmada da biyopsi ve rezeksiyon materyallerine verilen tümör derecesi uyumu %92,5 olarak saptandı.

İğne kor biyopsi tekniğinin operasyon öncesi invaziv karsinom tanısı koymak ve histopatolojik tanı dışında ER, PR, HER2 ve Ki-67 gibi prognostik ve prediktif değeri olan moleküler belirteçlerin analizi için yeterli doku sağlayabildiği kanıtlanmıştır (14,15). Birçok çalışma kor iğne biyopsi ile cerrahi spesmenler arasındaki moleküler biyobelirteç korelasyonunu değerlendirmiş ve %79-100 arasında korelasyon oranı gösterilmiştir. Uyumsuzluğun potansiyel nedenleri arasında biyopsinin alınma yerinin seçimi ve doku tespit/fiksasyonu sırasındaki aksaklıklar gösterilmektedir (16-20). Bu çalışmada kor biyopsi ile cerrahi spesmen arasında ER ile %94,8 ve PR ile %91,5 ile mükemmel yakın uyum gösterdi. Kor biyopside ER negatif 3 olgu cerrahi spesmen pozitif, ER pozitif 8 olgu cerrahi spesmen negatif olarak saptandı. PR durumunda 18 uyumsuz vaka saptandı. Kor biyopside 15 pozitif olgu negatif, 3 negatif olgu da pozitif olarak tespit edildi. Bu değişimlerin ana nedenleri arasında tümör heterojenliği başta olmak üzere kor biyopsilerin fazla fiksasyonu, cerrahi spesmenlerin yetersiz fiksasyonu, farklı klonda antikor kullanımı gibi multifaktöriyel kaynaklı olabileceğini düşünmekteyiz.

Meta-analiz yapılan bir çalışmada ER, PR, HER2 ve Ki-67 belirteçlerin kor iğne biyopsi ve cerrahi spesmenler arasında korelasyon olduğunu göstermektedir.

Ayrıca moleküler alt tiplendirme açısından da iyi bir korelasyon olduğu bildirilmiştir (17, 18). Bizim çalışmamızda HER2 reseptör ile boyanma durumu kıyaslandığında iğne kor biyopsisi ile cerrahi örnekler arasında neredeyse mükemmel bir korelasyon gözlenmektedir. Bulgular önceki çalışmalara paralel olarak saptandı. İğne kor biyopsi ile cerrahi örnekler arasındaki immünohistokimyasal ve hormon reseptör düzeyi korelasyon bozukluklarının en önemli nedenleri tümörün heterojen olması ve biyopsinin küçük bir alanı içermesinden kaynaklı olduğu düşünüldü. Agresif seyir gösteren Luminal B, HER2 ve triple negatif alt tipteki olgular için neoadjuvan tedavi önemli avantajlar sağlayabilmektedir. Özellikle hedefe yönelik HER2 tedavisi hastalar için etkili bir seçenek olduğundan kor biyopside tanımlanması önemlidir (21, 22).

Bu çalışmada, tümörün kor biyopsisi ile cerrahi spesmeni arasında HER 2 pozitiflik düzeyinin korelasyonu önceki raporlar (%61- 99,7 arasında) ile benzer % 98,6 (Kappa: 0,94) oranda saptandı. Bazı çalışmalarda bu oranın yüksek olması, tümör heterojenliğinin üstesinden gelmek için hastadan çok sayıda kor biyopsi alınmasına bağlanmıştır. Ayrıca bu olgularda tanının güvenilirliğini arttırmak için Amerikan Klinik Onkoloji Derneği / Amerikan Patologlar Koleji (ASCO/CAP) yönergelerine uygun olarak +2 olguların FISH/SISH tekniklerinin kullanılmasının etkili olduğu şeklinde yorumlanmıştır (19). Greer ve ark. kor iğne biyopsi ve cerrahi örnekler arasındaki ER ve PR korelasyonunun multipl biyopsiler ile aşılabileceğini belirtmiştir. Fakat tümör heterojenliği mevcut olduğunda HER2 korelasyonunun sınırlı olduğunu bildirmişlerdir (16).

Kor iğne biyopsiden sonra cerrahi zaman aralığının Ki-67 değişikliğini etkileyebileceğini gösteren çalışmalar bildirilmiştir. Kor iğne biyopsiden sonraki 4 gün içinde ameliyat olanlar arasında Ki-67 proliferasyon artışı izlenmezken, ameliyat süresi 5 günden fazla olanlarda Ki-67 indeksinde %7 oranında bir artış olduğu, cerrahi zaman aralığının uzun olmasının Ki-67 proliferasyonunu artırabileceğini göstermiştir (23). Farklı bir çalışmada ise cerrahi zaman aralığının ortalama 25 günden daha uzun sürede Ki-67 değerini artırmadığı tespit edilmiştir (24). Yara iyileşme süreçlerinin neden olduğu Ki-67 indeksinde geçici artış, daha uzun bir cerrahi zaman aralığından sonra muhtemelen azalabileceği sonucuna varılmıştır (24). Bizim çalışmamızda 16 vakada cerrahi spesimde Ki-67 proliferasyon indeksi artış saptandı. Çalışmaya alınan tüm vakalar kor biyopsi sonrası 5 günden fazla sürede cerrahi yapıldığından, biyopsi sonrası cerrahi zaman aralığının Ki-67 proliferasyon indeksini artıran faktörlerden biri olarak yorumlanabilir. Uyumsuzluğun diğer bir nedeni meme kanserinde Ki-67 indeksinin tümör içi heterojenliğidir. Cerrahi spesimde Ki-67 indeksi sıcak noktaları içeren, genellikle tümörün çevresini temsil eden örneklerden değerlendirilir. Kor iğne biyopsisi, cerrahi örneklerden önemli ölçüde daha az tümör hücresi içerir ve çoğunlukla tümörün merkezi kısmından alınır. Ayrıca biyopsi tipi, fiksasyon süresi, fiksatif tipi, fiksatifte geçen süre, saklama tipi ve ölçüm yöntemi gibi birçok faktörün Ki-67 boyamasını ve ölçümünü etkileyebileceği çalışmalarda bildirilmektedir. Cerrahi örneklerin merkezde tam olmayan periferde iyi fiksasyon göstermesi nedeniyle cerrahi spesmenlerde periferde daha iyi boyanma izlenir (25). Ayrıca cerrahi örnekler tümör çıkarılması sırasında iskemiye maruz kalır. Hipoksik hasar, cerrahi örneklerde kanser hücrelerinin apoptozundan dolayı daha düşük bir proliferasyon indeksine neden olur. Bir diğer faktör de meme dokusunun yağlı olmasından dolayı mastektomi örneklerinin sıklıkla yetersiz fiksasyon sonucu sadece pozitif tümör hücrelerinin sayısının azalmasına değil, aynı zamanda Ki-67'nin zayıf boyanmasına da sebep olmaktadır (26). Bizim çalışmamızda 5 vakada cerrahi spesimde kor biyopsiye göre daha düşük Ki-67 değeri saptandı. Bu vakaların cerrahi hipoksi ve spesmenlerin yetersiz fiksasyonu sonucu düşük Ki-67 değerine neden olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda olguların %13'ünde kor iğne biyopsi ile cerra-

hi spesmen arasında moleküler sınıflandırma farklılığı izlendi. Kor biyopside 9 vaka Luminal A iken cerrahi spesimde Luminal B olarak geçiş gösterdi. Bu moleküler alt tip değişimi Ki-67 proliferasyon indeksinin farklılığından kaynaklanmaktadır. Tümör çevresi infiltratif zonda proliferasyonun fazla olmasından dolayı kor iğne biyopside tümör alınma yerine bağlı farklılıktan kaynaklandığını düşünüyoruz. Kor biyopside 4 olgu Luminal A iken cerrahi spesimde 3 olgu Luminal B-HER2 pozitif; 1 olgu ise triple negatif olarak geçiş gösterdi. Kor biyopside 1 olgu Luminal B iken HER2 pozitif, 3 olgu triple negatif iken Luminal olarak sınıflandırılmıştır. Bu durum hormon reseptör ekspresyonunun değişmesine ve HER2 durumunun cerrahi spesimde farklılık göstermesine bağlıdır. Bu tutarsızlıkların nedeni olarak cerrahi spesmenlerin laboratuvara geç gelmesinden kaynaklı yetersiz formalin fiksasyonu, kor biyopsilerin aşırı fiksasyonu, kor iğne biyopsi yöntemleri, cerrahi zaman aralığı ve tümör heterojenliği olarak düşünmekteyiz.

SONUÇ

İğne kor biyopsisi meme kanseri tanısı koymada spesmen kadar etkili görünmektedir. Kırk yaş altı meme kanseri olgularındaki artış trendi kor biyopsilerini cerrahi öncesi iyi bir seçenek yapmaktadır. Kor biyopsi tanı koymadaki etkinliği dışında genç hastalarda şüpheli olgularda hastaları fazla cerrahi işlemlerden korumak açısından etkili görünmektedir. Ayrıca lokal ileri evre/ inoperable tümörler gibi tümör yükünü azaltmak ve operasyon öncesi sistemik tedaviye olanak sağlamak için moleküler alt tiplendirme yaparak tedaviyi yönlendirmede kor biyopsinin etkili olabileceğini düşünmekteyiz. Kor biyopsideki en önemli problemin tümör heterojenitesinden kaynaklandığı söylenebilir. Bu sorunun multiple biyopsiler ve radyoloğun tecrübesi ile arttırılabileceği düşünülmektedir.

YAZAR KATKI

Fikir/Kavram: P.C., S.C.

Tasarım: P.C., İ.B.

Denetleme/Danışmanlık: P.C., S.C.

Veri toplama ve/veya işleme: P.C., İ.B.

Analiz veya yorum: P.C., S.C., P.S.Ö.

Literatür taraması: P.C., İ.B.

Makalenin yazımı: P.C.

Eleştirel inceleme: S.H., P.S.Ö.

Etik Komite Onayı: Makalemizde Araştırma ve Yayın Etiğine uygun olarak Etik Komite Onayı Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığından E-20 sayılı 249 no'lu çalışma olarak 21.04.2020 tarihinde alınmıştır.

Çıkar çatışması: Makalenin yazarları arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansman veya Mali Destek: Bu çalışmada finansman veya mali destek alınmamıştır.

1. Parsa Y, Mirmalek SA, Kani FE, Aidun A, Salimi-Tabatabaee SA, Yadollah-Damavandi S, Jangholi E, Parsa T, Shahverdi E. A Review of the Clinical Implications of Breast Cancer Biology. *Electronic Physician*. 2016; 8(5): 2416.
2. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thurlimann B, Senn HJ. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol* 2011; 22: 1736-47.
3. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, Senn HJ, Panel members. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol* 2013; 24: 2206-23.
4. Untch M, Konecny GE, Paepke S, von Minckwitz G. Current and future role of neoadjuvant therapy for breast cancer. *Breast* 2014; 23: 526-37.
5. Teshome M, Hunt KK. Neoadjuvant therapy in the treatment of breast cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2014; 23: 505-23.
6. Loibl S, Denkert C, von Minckwitz G. Neoadjuvant treatment of breast cancer--Clinical and research perspective. *Breast* 2015; 24 Suppl 2: S73-7.
7. Allred DC, Harvey JM, Berardo M, Clark GM. Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemical analysis. *Mod Pathol* 1998; 11: 155-68.
8. Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, Harvey BE, Mangu PB, Bartlett JMS, Bilous M, Ellis IO, Fitzgibbons P, Hanna W, Jenkins RB, Press MF, Spears PA, Vance GH, Viale G, McShane LM, Dowsett M. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol* 2018; 36: 2105-22.
9. Cho U, Kim HE, Oh WJ, Yeo MK, Song BJ, Lee A. The Long-term Prognostic Performance of Ki-67 in Primary Operable Breast Cancer and Evaluation of Its Optimal Cutoff Value. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2016; 24: 159-66.
10. Vaidya JS, Massarut S, Vaidya HJ, Alexander EC, Richards T, Caris JA, Sirohi B, Tobias JS Rethinking neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *BMJ*. 2018; 360: j5913.
11. Reyat F, Hamy AS, Piccart MJ. Neoadjuvant treatment: the future of patients with breast cancer. *ESMO Open* 2018; 3(4): e000371.
12. Davidson TM, Rendi MH, Frederick PD, Onega T, Allison KH, Mercan E, Bruny  TT, Shapiro LG, Weaver DL, Elmore JG. Breast cancer prognostic factors in the digital era: comparison of nottingham grade using whole slide images and glass slides. *J Pathol Inform*. 2019;3;10:11
13. Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ, Dowsett M, Fitzgibbons PL, Hanna WM, Langer A, McShane LM, Paik S, Pegram MD, Perez EA, Press MF, Rhodes A, Sturgeon C, Taube SE, Tubbs R, Vance GH, Van de Vijver M, Wheeler TM, Hayes DF, American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *Arch Pathol Lab Med*. 2007;131(1):18-43.
14. Senkus E, Kyriakides S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Thompson A, Zackrisson S, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013; 24(Suppl 6): vi7-23.
15. Greer LT, Rosman M, Mylander WC, Hooke J, Kovatich A, Sawyer K, Buras RR, Shriver CD, Tafra L. Does breast tumor heterogeneity necessitate further immunohistochemical staining on surgical specimens? *J Am Coll Surg* 2013; 216: 239-51.
16. Chen X, Yuan Y, Gu Z, Shen K. Accuracy of estrogen receptor, progesterone receptor, and HER2 status between core needle and open excision biopsy in breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2012; 134(3): 957-67.
17. Chen X, Sun L, Mao Y, Zhu S, Wu J, Huang O, Li Y, Chen W, Wang J, Yuan Y, Fei X, Jin X, Shen K. Preoperative core needle biopsy is accurate in determining molecular subtypes in invasive breast cancer. *BMC Cancer*. 2013; 13: 390.
18. Ye Sul Jeong, Jun Kang, Jieun Lee, Tae-Kyung Yoo, Sung Hun Kim, Ahwon Lee. Analysis of

19. the Molecular Subtypes of Preoperative Core Needle Biopsy and Surgical Specimens in Invasive Breast Cancer. *J Pathol Transl Med.* 2020; 54 (1): 87–94.
20. Chen X, Zhu S, Fei X, Garfield DH, Wu J, Huang O, Li Y, Zhu L, He J, Chen W, Jin X, Shen K. Surgery time interval and molecular subtype may influence Ki67 change after core needle biopsy in breast cancer patients. *BMC Cancer.* 2015; 15: 822.
21. Rakha EA, Ellis IO. An overview of assessment of prognostic and predictive factors in breast cancer needle core biopsy specimens. *J Clin Pathol* 2007; 60: 1300-6.
22. Robertson S, Ronnlund C, de Boniface J, Hartman J. Re-testing of predictive biomarkers on surgical breast cancer specimens is clinically relevant. *Breast Cancer Res Treat* 2019; 174: 795-805.
23. Chen X, Zhu S, Fei X, Garfield DH, Wu J, Huang O, et al. Surgery time interval and molecular subtype may influence Ki67 change after core needle biopsy in breast cancer patients. *BMC Cancer.* 2015;15:822.
24. Tendl-Schulz KA, Rössler F, Wimmer P, Heber UM, Mittlböck M, Kozakowski N et al. Factors influencing agreement of breast cancer luminal molecular subtype by Ki67 labeling index between core needle biopsy and surgical resection specimens. *Virchows Arch.* 2020; 477(4): 545–555. Published online 2020 May 7.
25. Ahn S, Lee J, Cho MS, Park S, Sung SH. Evaluation of Ki-67 Index in Core Needle Biopsies and Matched Breast Cancer Surgical Specimens. *Arch Pathol Lab Med.* 2018;142(3):364-368.
26. Romero Q, Bendahl PO, Klintman et al. Ki67 proliferation in core biopsies versus surgical samples—a model for neo-adjuvant breast cancer studies. *BMC Cancer.* 2011;11:341.

Yazışma Adresi
Correspondence Address

Mehmet İlker TURAN
Kepez Devlet Hastanesi,
Genel Cerrahi Kliniği,
Antalya, Türkiye.
ilkerturan21@hotmail.com

Geliş Tarihi : Nis 13, 2021
Received

Kabul Tarihi : May 24, 2021
Accepted

E Yayın Tarihi : May 01, 2022
Online published

Bu makalede yapılacak atıf
Cite this article as

Turan Mİ, Karaca M, Çelik M, Yiğit D, Akgül N, Karaca ÖD, Çakır T, Bilgetekin İ, Ertürk S, Öztürk B.
Meme kanseri ve moleküler alt tiplerinin menopoz durumu ve vücut kitle indeksi ile ilişkisi
Akd Tıp D 2022; 8(2):186-193

Mehmet İlker TURAN
Kepez Devlet Hastanesi,
Genel Cerrahi Kliniği,
Antalya, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-2517-0618

Mustafa KARACA
Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Antalya Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği,
Antalya, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-3954-5273

Mehmet ÇELİK
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Endokrinoloji ve Metabolizma
Hastalıkları Kliniği,
Edirne, Türkiye
ORCID ID: 0000-0001-7364-370X

Direnç YİĞİT
Bursa Şehir Hastanesi,
Gastroenteroloji Cerrahisi Kliniği,
Bursa, Türkiye
ORCID ID: 0000-0003-0701-4360

Nedim AKGÜL
Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Antalya Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği,
Antalya, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-7003-7883

Meme Kanseri ve Moleküler Alt Tiplerinin Menopoz Durumu ve Vücut Kitle İndeksi İle İlişkisi

Relationship Of Breast Cancer And Molecular Subtypes With Menopausal Status And Body Mass Index

ÖZ

Amaç:

Bu çalışmanın amacı vücut kitle indeksinin menopozal duruma göre meme kanseri subtipleri ile olan ilişkisinin belirlenmesidir.

Yöntem:

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesinde meme kanseri tanısı ile takip edilen 802 hastanın dosyaları geriye dönük tarandı ve demografik, klinik ve patolojik karakteristikleri kaydedildi. Hastalar, menopozal duruma göre premenopozal ve postmenopozal olmak üzere iki gruba ayrıldı. Gruplar vücut kitle indeksi verilerine göre normal kilolu, aşırı kilolu ve obez olarak alt gruplara kategorize edildi. Meme kanseri subtip analizi için St. Gallen klasifikasyonu kullanıldı. Menopozal duruma göre vücut kitle indeksinin meme kanseri subtipleri üzerindeki etkisi analiz edildi.

Bulgular:

802 hastanın %44,8'i (n: 359) premenopozal, %55,2'si (n: 443) ise postmenopozal idi. Hastalar vücut kitle indeksi verilerine göre kategorize edildiğinde premenopozal grupta aşırı kilolu ve obez hasta oranı %60,1 olup bu değer postmenopozal grupta %82,1 olarak izlendi. Aşırı kilolu ve obez hasta sayısının postmenopozal grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla olduğu izlendi. Ne premenopozal ne de postmenopozal grupta vücut kitle indeksi ile meme kanseri immünohistokimyasal subtipleri arasında yapılan analizlerde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon izlenmedi.

Sonuçlar:

Bu çalışmanın bulguları, obezitenin meme kanseri immünohistokimyasal subtiplerinden bağımsız olarak postmenopozal dönemde meme kanseri riskinde artışa neden olduğunu desteklemektedir. Obezite ve meme kanseri ilişkisi, meme

Özge Deniz KARACA
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Antalya Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Dahiliye Kliniği,
Antalya, Türkiye
ORCID ID: 0000-0001-5195-9017

Tuğrul ÇAKIR
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya
Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Genel Cerrahi Kliniği,
Antalya, Türkiye
ORCID ID: 0000-0001-7952-8462

İrem BİLGETEKİN
Lösante Çocuk ve Yetişkin
Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği,
Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0003-1154-5850

Sema ERTÜRK
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi
Tıp Fakültesi Hastanesi,
Tıbbi Onkoloji Kliniği, İzmir, Türkiye
ORCID ID: 0000-0001-7341-1992

Banu ÖZTÜRK
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya
Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Tıbbi Onkoloji Kliniği,
Antalya, Türkiye
ORCID ID: 0000-0003-0290-8787

kanseri etyolojisindeki rolleri obeziteye göre daha net olarak belirlenmiş olan aile öyküsü, etnisite ve hormon replasman tedavisi kullanımı gibi risk faktörleriyle birlikte değerlendirilmelidir.

Anahtar Sözcükler:

Vücut kitle indeksi, Meme kanseri, Menopozal durum, Moleküler subtipler

ABSTRACT

Objectives:

To determine the relationship between body mass index (BMI) and breast cancer subtypes according to menopausal status.

Methods:

Medical records of 802 patients who were followed up with the diagnosis of breast cancer in Antalya Training and Research Hospital were retrospectively reviewed. The patients were divided into two groups according to menopausal status as premenopausal and postmenopausal. The groups were further categorized into subgroups as normal weight, overweight, and obese according to the BMI. For breast cancer subtype analysis, the St. Gallen classification was used. The effect of BMI on breast cancer subtypes according to menopausal status was analyzed.

Results:

Of the 802 patients, 44.8% (n=359) were premenopausal and 55.2% (n=443) were postmenopausal. When the patients were categorized according to the BMI, the rate of overweight and obese patients in the premenopausal group was 60.1% while this value was 82.1% in the postmenopausal group. It was observed that the number of overweight and obese patients was statistically significantly higher in the postmenopausal group. However, no statistically significant correlation was found in the analyses performed between BMI and breast cancer immunohistochemical subtypes in either group.

Conclusions:

The findings of this study support that obesity causes an increased risk of breast cancer in the postmenopausal period, independent of breast cancer immunohistochemical subtypes. The relationship between obesity and breast cancer should be evaluated together with risk factors, such as family history, ethnicity, and use of hormone replacement therapy since their roles have been more clearly defined in the etiology of breast cancer than obesity.

Key Words:

Body mass index, Breast cancer, Menopausal status, Molecular subtypes

GİRİŞ

Obezite, dünyada prevalansı hızla artan yüksek enerji alımına sekonder olarak vücutta aşırı yağ birikimi ile gelişir (1).

Multifaktöriyel bir hastalık olarak kabul edilen obezite, günümüzde önlenemez ölümün sigaradan sonra gelen ikinci en önemli nedenidir. Obezite, başta tip 2 diyabet ve kalp-damar hastalıkları olmak üzere hipertansiyon, serebrovasküler hastalık ve içinde kadınlarda en sık görülen kanser tipi olan meme kanserinin de olduğu çeşitli kanserler gibi birçok sağlık sorununa neden olarak sağlık harcamalarını arttırmaktadır (1).

Obezite meme kanserinin risk faktörlerinden biridir. Bununla birlikte meme kanseri risk faktörlerinin menopoz durumuna, moleküler alt tiplere ve etnik kökene göre değiştiği bilinmektedir (2). Dolayısıyla literatürde obezite ve meme kanseri ilişkisi, menopozal duruma, etnisiteye ve immünohistokimyasal alt tiplere göre farklı açılardan incelenmiş ve birçok çalışmaya konu başlığı olmuştur.

Obezite ve meme kanseri arasındaki ilişkiyi açıklayan çeşitli potansiyel teoriler mevcuttur ve bunlar genellikle menopoz durumuna göre şekillendirilmiştir. Literatürde epidemiyolojik çalışmalarda, obezite ile menopoz sonrası meme kanseri riski arasında pozitif bir ilişki gösterilmişken, premenopozal meme kanseri olan hastalarda negatif bir ilişki olduğu raporlanmıştır (3). Postmenopozal kadınlarda ana östrojen kaynağı yağ dokudaki androstenedion'un östrodiol dönüşmesi olduğundan, obezite kadınların östrojene olan maruziyetinin menopozda da devam etmesine neden olur. Obezite kaynaklı ortaya çıkan östrojen maruziyeti ise postmenopozal kadınlarda artmış meme kanseri riski ile ilişkilidir (4). Premenopozal dönemde ise obezite nedeniyle ortaya çıkan uzun ve düzensiz adet döngüsünün, östrojen maruziyetini azaltarak hormon reseptörü pozitif meme kanseri riskini azalttığı kabul edilmektedir (5).

Östrojen maruziyetine bağlı premenopozal ve postmenopozal hormon reseptörü pozitif meme kanserindeki risk değişikliği obezite ve hormon reseptörü pozitif meme kanseri ilişkisini açıklanabilir kılmaktadır. Ancak obezitenin premenopozal kadınlarda üçlü negatif meme kanseri riskini arttırdığını gösteren son kanıtlar obezite ve meme kanseri arasındaki ilişkinin tahmin edilen aksine hormon reseptör durumu ve östrojen maruziyeti ile sınırlı olmadığını göstermiş ve durumu daha karmaşık hale sokmuştur (6,7). Dolayısıyla günümüzde obezitenin meme kanserinin immünohistokimyasal alt tipleri üzerindeki olası etkileri halen menopoz öncesi ve sonrası hastalarda belirsizliğini korumaktadır (8). Geniş hasta örnekleme ve uzun dönem takip sonuçlarını içeren bu çalışmada, obezitenin objektif belirleyicisi olarak kabul edilen vücut kitle indeksi (VKİ) ile meme kanserinin immünohistokimyasal alt tipleri arasındaki ilişkinin ve obezitenin menopoz öncesi ve sonrası bu hastalarda etkisinin olup olmadığının belirlenmesi amaçlandı.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (07.11.2019-24/5). Hasta dosyalarına erişim için Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Başhekimliği'nden onay alınmıştır. Çalışma, Helsinki Deklarasyon ilkelerine uygun olarak yürütülmüştür. Çalışmamızda araştırma ve yayın etiğine uyulmuştur.

1- Hasta popülasyonu

Prospektif veri girişi ile hazırlanmış bir veritabanının retrospektif analizini içeren bu çalışmada, 1998-2017 yılları arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Onkoloji bölümünde meme kanseri tanısıyla takip edilmiş 956 hastasının tıbbi kayıtları geriye dönük incelendi. Vücut kitle indeksi kaydı, östrojen ve progesteron reseptör durumu, HER2 durumu veya Ki-67 indeksi verileri olmayan hastalar dışlandı. Kalan 802 hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastalara ait yaş, VKİ, menopoz durumu, tümör histopatolojisi, tümör immün alt tipleri, tümör derecesi, lenfovasküler invazyon (LVİ), perinöral invazyon (PNİ), östrojen reseptör (ER), progesteron reseptör (PR), HER2 durumu ve Ki-67 indeksi verilerini içeren demografik ve patolojik karakteristikler kaydedildi. Ek olarak, hastaların loko-rejyonel rekürrens, genel sağkalm ve meme kanseri spesifik mortalite gibi klinik verileri analiz edildi.

2- VKİ ve Tümör alt tipleri tanımlamaları

Hormon reseptörleri ASCO / CAP - kılavuzlarına göre belirlendi (9). HER-2 reseptörleri immünohistokimyasal analizde 3 pozitif sonucu olan tüm hastalar dahil edildi. HER-2 durumu 1 pozitif veya 2 pozitif olduğu durumlarda HER2 gen amplifikasyon için FISH analizleri yapıldı. Tümör immün histopatolojik alt tipleri için St. Gallen'de sunulan meme kanseri alt tipleri için yeni sınıflama sistemi kullanıldı (10). Histopatolojik alt grup olarak Luminal A: ER (+) ve/veya PR (+), HER-2(-), Ki67<%20; Luminal B-HER-2 negatif: ER(+) ve/veya PR(+), HER-2(-), Ki-67≥%20; Luminal B-HER-2 pozitif: ER(+) ve/veya PR(+), HER-2(+), herhangi bir Ki-67; HER-2 pozitif: ER(-), PR(-), HER-2(+), herhangi bir Ki-67; Üçlü negatif: ER(-), PR(-), HER-2(-) şeklinde belirlendi. VKİ, ağırlık (kg) / boy² (m²) formülü ile hesaplandı. Hastalar VKİ değerlerine göre; VKİ<25 (normal kilolu), VKİ:25-29,9 (fazla kilolu), VKİ: ≥30 obez grup olarak sınıflandırıldı (11).

3- İstatistiksel analiz

Tüm istatistiksel analizler, Windows için "Sosyal Bilimler İstatistik Paketi" 22.0 sürümü (SPSS, Armonk, NY: IBM Corp.) bilgisayar programı kullanılarak yapıldı. Tüm analizlerde P değeri ≤ 0,05 anlamlı olarak kabul edildi. Tanımlayıcı analiz için kategorik değişkenler frekans olarak tanımlandı. Korelasyon analizleri için Spearman korelasyon testi kullanıldı. Yüzde ve nicel değişkenlerle dağılımlar medyan, minimum ve maksimum değerler olarak verildi. Kategorik değişkenler için Ki-kare veya Fisher kesin testi kullanıldı.

BULGULAR

Hasta özellikleri:

Çalışma popülasyonunu oluşturan 802 hastanın 359'u (%44,8) premenopozal, 443 (%55,2) ise postmenopozal idi. Tüm hastaların tanı anında ortalama yaşı 51,5±11,3 olup, premenopozal ve postmenopozal grupta sırasıyla 43±6,7 ve 59±8,3 idi. Tüm hastaların tanı anında ortalama VKİ değeri 27,2±3,9 olup, premenopozal ve postmenopozal grupta sırasıyla 26,1±3,7 ve 28,1±3,9 idi. Premenopozal ve

postmenopozal gruptaki hastalar ortalama VKİ değerlerine göre karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi (p=0,495).

Hastalar VKİ alt gruplarına göre değerlendirildiğinde; tüm hastaların 222'si (%27,7) normal kilolu, 418'i (%52,1) fazla kilolu ve 162'si (%20,2) obez idi. VKİ grupları menopoz durumuna göre tabakalandırıldığında premenopozal gruptaki hastalarda normal kilolu, fazla kilolu ve obez hasta sayıları sırasıyla 143 (%39,8), 171 (%47,6) ve 45'i (%12,5) olup postmenopozal grupta ise bu değerler sırasıyla 79 (%17,8), 247 (%55,8) ve 117 (% 26,4) olarak hesaplandı. Hastalara ait klinik ve histopatolojik özellikler Tablo I'de gösterilmiştir.

Tablo I. Hastaların Klinik ve Histopatolojik Özellikleri

| | | |
|--|---------------------------------|-------------|
| Ortalama yaş (yıl) | Tüm hastalar | 51,5±11,3 |
| | Premenopozal | 43±6,7 |
| | Postmenopozal | 59±8,3 |
| Ortalama VKİ (Kg/m ²) | Tüm hastalar | 27,2±3,9 |
| | Premenopozal | 26,1±3,7 |
| | Postmenopozal | 28,1±3,9 |
| Menopoz durumu (n, %) | Premenopozal | 359 (44,8%) |
| | Postmenopozal | 443 (55,2%) |
| Histolojik alttip (n, %) | IDC | 737 (91,9%) |
| | ILC | 35 (4,4%) |
| | IDC+ILC | 29 (3,6%) |
| | Diğer | 1 (0,1%) |
| VKİ sınıflaması (Kg/m ² , n, %) | VKI < 25 (Normal kilolu) | 222 (27,7%) |
| | 25 ≤ VKI < 30 (Fazla kilolu) | 418 (52,1%) |
| | VKI ≥ 30 (Obez) | 162 (20,2%) |
| Grade (n, %) | Grade 1 | 78 (9,7%) |
| | Grade 2 | 468 (58,4%) |
| | Grade 3 | 256 (31,9%) |
| Lenfovasküler invazyon (n, %) | Pozitif | 209 (26,1%) |
| | Negatif | 593 (73,9%) |
| Perinöral invazyon (n, %) | Pozitif | 95 (11,8%) |
| | Negatif | 707 (88,2%) |
| Neoadjuvan Kemoterapi (n, %) | Var | 68 (8,5%) |
| | Yok | 734 (91,5%) |
| Adjuvan kemoterapi (n, %) | Var | 603 (75,2%) |
| | Yok | 199 (24,8%) |
| Adjuvan radyoterapi (n, %) | Var | 317 (39,5%) |
| | Yok | 485 (60,5%) |
| Adjuvan hormonoterapi (n, %) | Var | 121 (15,1%) |
| | Yok | 681 (84,9%) |
| Lokorejyonel rekürrens (n, %) | Var | 690 (86%) |
| | Yok | 112 (14%) |
| Hasta durumu | Hastaliksız sağkalm | 656 (81,8%) |
| | Tedavisi devam eden | 77 (9,6%) |
| | Meme kanseri spesifik mortalite | 69 (8,6%) |

VKI: vücut kitle indeksi, IDC: invaziv duktal karsinoma, ILC: invaziv lobuler karsinoma

İmmünohistokimyasal subtip analizi sonuçları:

Hastalar meme kanseri alt tiplerine göre sınıflandırıldığında tüm hastalar içinde luminal A, luminal B-HER2(-), luminal B-HER2(+), HER2 pozitif ve üçlü negatif subgruplarındaki hasta sayıları sırasıyla 485 (%60,5), 54 (%6,7), 148 (%18,5), 54 (%6,7) ve 61 (%7,6) olarak sınıflandı.

Hastalar menopoz durumuna bağlı olarak meme kanseri alt tiplerine göre tabakalandırıldığında premenopozal hastalar içinde luminal A, luminal B-HER2(-), luminal B-HER2(+), HER2 pozitif ve üçlü negatif subgruplarındaki hasta sayıları sırasıyla 202 (%56,3), 27 (%7,5), 76 (%21,2), 26 (%7,2) ve 28 (%7,8) olarak sınıflandı. Postmenopozal grupta ise bu değerler sırasıyla 283 (%63,9), 27 (%6,1), 72 (%16,3), 28 (%6,3) ve 33 (%7,4) olarak hesaplandı.

Tablo II'de menopoz durumuna göre meme kanseri alt tiplerinin VKİ ile ilişkisi gösterilmiştir.

Tablo II. Premenopozal ve Postmenopozal Hastalarda VKİ'ne göre Moleküler Subtiplerin Dağılımı

| | | VKİ < 25 | 25 ≤ VKİ < 30 | VKİ ≥ 30 | Korelasyon Katsayısı | P Değeri |
|-------------------|-------------------|-----------------|----------------|------------|----------------------|----------|
| | | (Normal kilolu) | (Fazla kilolu) | (Obez) | | |
| PREME NOPOZAL | Luminal A | 82 (57,3%) | 100 (58,5%) | 20 (44,4%) | -0,164 | 0,85 |
| | Luminal B-HER2(-) | 12 (8,4%) | 9 (5,3%) | 6 (13,3%) | 0,229 | 0,778 |
| | Luminal B-HER2(+) | 31 (21,7%) | 33 (19,3%) | 12 (26,7%) | 0,092 | 0,611 |
| | HER2-pozitif | 6 (4,2%) | 15 (8,8%) | 5 (11,1%) | 0,462 | 0,801 |
| | Üçlü Negatif | 12 (8,4%) | 14 (8,2%) | 2 (4,4%) | -0,12 | 0,978 |
| | P Değeri | | 0,292 | | | |
| POSTME NOPOZAL | Luminal A | 51 (64,6%) | 156 (63,2%) | 76 (65%) | 0,086 | 0,753 |
| | Luminal B-HER2(-) | 4 (5,1%) | 13 (5,3%) | 10 (8,5%) | 0,26 | 0,632 |
| | Luminal B-HER2(+) | 18 (22,8%) | 39 (15,8%) | 15 (12,8%) | -0,482 | 0,642 |
| | HER2-pozitif | 4 (5,1%) | 17 (6,9%) | 7 (6,0%) | 0,143 | 0,952 |
| | Üçlü Negatif | 2 (2,5%) | 22 (8,9%) | 9 (7,7%) | 0,094 | 0,801 |
| | P Değeri | | 0,415 | | | |

HER2: human epidermal growth factor receptor 2, VKİ: vücut kitle indeksi

Premenopozal ve postmenopozal gruplarda immünohistokimyasal subtiplerin vücut kitle indeksi ile ilişkisinin değerlendirildiği korelasyon analizlerinde aradaki ilişkinin gücü zayıf olarak izlenmiş olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Aynı BMI grubunda olan hastalar içinde, menopoz durumu ve subtiplere göre yapılan değerlendirmede premenopozal ve postmenopozal hastalarda subtip dağılımı açısından anlamlı farklılık izlenmemiştir (p=0,292, p=0,415).

Tablo III'te hastalara ait klinik ve histopatolojik özelliklerin VKİ ile ilişkisi gösterilmiştir.

Tablo III. Vücut Kitle İndeksine göre Klinik ve Histopatolojik Bulgular

| | | VKİ (kg/m ²) | | | P | |
|-------------------|--------------------------|-----------------------------|---------------------------------|--------------------|--------|-------------|
| | | VKİ < 25 (Normal kilolu) | 25 ≤ VKİ < 30 (Fazla kilolu) | VKİ ≥ 30 (Obez) | | |
| PREME NOPOZAL | Hastalar | 143 (39,8%) | 171 (47,6%) | 45 (12,5%) | <0,001 | |
| | Yaş | 39±6,8 | 44,1±6,2 | 43,7±6,2 | | |
| | Histolojik alttip (n, %) | IDC | 132 (92,3%) | 157 (91,8%) | | 43 (95,6%) |
| | | ILC | 9 (6,3%) | 5 (2,9%) | | 0 |
| | | IDC+ILC | 1 (0,7%) | 9 (5,3%) | | 2 (4,4%) |
| | | Diğer | 1 (0,7%) | 0 | | 0 |
| | | Grade I | 10 (7,0%) | 15 (8,8%) | | 2 (4,4%) |
| | Grade (n, %) | Grade II | 86 (60,1%) | 94 (55,0%) | | 28 (62,2%) |
| | | Grade III | 47 (32,9%) | 62 (36,3%) | | 15 (33,3%) |
| | | LVI (+) | 35 (24,5%) | 51 (29,8%) | | 12 (26,7%) |
| | PNI (-) | PNI (-) | 11 (7,7%) | 27 (15,8%) | | 6 (13,3%) |
| | | ER | 19 (13,7%) | 32 (18,7%) | | 10 (22,2%) |
| | PR | Negatif | 124 (86,7%) | 139 (81,3%) | | 35 (77,8%) |
| | | Pozitif | 34 (23,8%) | 52 (30,4%) | | 9 (20,0%) |
| | HER-2 | Negatif | 109 (76,2%) | 119 (69,6%) | | 36 (80,0%) |
| | | Pozitif | 106 (74,1%) | 123 (71,9%) | | 28 (62,2%) |
| POSTME NOPOZAL | Hastalar | 79 (17,8%) | 247 (55,8%) | 117 (26,4%) | <0,001 | |
| | Yaş | 55,6 ± 8,3 | 58,6 ± 7,7 | 62,3 ± 8,8 | | |
| | Histolojik alttip (n, %) | IDC | 70 (88,6%) | 224 (90,7%) | | 111 (94,9%) |
| | | ILC | 4 (5,1%) | 15 (6,1%) | | 2 (1,7%) |
| | | IDC+ILC | 5 (6,3%) | 8 (3,2%) | | 4 (3,4%) |
| | | Diğer | 0 | 0 | | 0 |
| | | Grade I | 12 (15,2%) | 33 (13,4%) | | 5 (4,3%) |
| | Grade (n, %) | Grade II | 50 (63,3%) | 142 (57,5%) | | 68 (58,1%) |
| | | Grade III | 17 (21,5%) | 72 (29,1%) | | 43 (36,8%) |
| | | LVI (+) | 13 (16,5%) | 61 (24,7%) | | 38 (32,5%) |
| | PNI (-) | PNI (-) | 6 (7,6%) | 24 (9,7%) | | 21 (17,9%) |
| | | ER | 7 (8,9%) | 45 (18,2%) | | 20 (17,1%) |
| | PR | Negatif | 72 (91,1%) | 202 (81,8%) | | 97 (82,9%) |
| | | Pozitif | 15 (19,0%) | 78 (31,6%) | | 27 (23,1%) |
| | HER-2 | Negatif | 64 (81,0%) | 169 (68,4%) | | 90 (76,9%) |
| | | Pozitif | 57 (72,2%) | 191 (77,3%) | | 95 (81,2%) |
| Pozitif | Pozitif | 22 (27,8%) | 56 (22,7%) | 22 (18,8%) | | |

ER: östrojen reseptörü, PR: progesteron reseptörü, HER2: human epidermal growth factor receptor 2, VKİ: vücut kitle indeksi, IDC: invaziv duktal karsinoma, ILC: invaziv lobüler karsinoma, LVI: lenfovasküler invazyon, PNI: perinöral invazyon

Sağkalım sonuçları:

Tüm hastaların ortalama genel sağkalım süresi 181,7 (132,6-225,7) ay olup, premenopozal ve postmenopozal grupta sırasıyla 167,3 (144,7 – 189,9) ve 194,9 (215,5 – 174,3) ay olarak izlenmiştir. Genel sağkalım süreleri açısından premenopozal ve postmenopozal gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir (p: 0,83).

Tüm hastaların ortalama hastalıklısız sağkalım süresi 162,9 (138,7 – 187,4) ay olup, premenopozal ve postmenopozal grupta sırasıyla 149,9 (133,3 – 166,4) ve 176,7 (128,5-224,9) ay olarak izlenmiştir. Hastalıklısız sağkalım süreleri açısından premenopozal ve postmenopozal gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir (p: 0,76).

Tüm hastalarda meme kanseri spesifik mortalite oranı %0,3 olup, premenopozal ve postmenopozal grupta sırasıyla %0,4 ve %0,2 olarak izlenmiştir. Meme kanserine spesifik mortalite oranı açısından premenopozal ve postmenopozal gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir (p: 0,49).

TARTIŞMA

Obezite ve meme kanseri arasındaki ilişkinin menopozal duruma ve immünohistokimyasal alt tiplere göre değiştiğini gösteren çalışmalar olmasına rağmen, literatürde bu konudaki çelişkiler mevcudiyetini korumaktadır. Bu çalışmada, aşırı kilo ve obezitenin postmenopozal dönemde meme kanseri riskinde artış ile ilişkili olduğu ancak meme kanseri subtipleri üzerinde doğrudan bir etkisinin olmadığı bulunmuştur. Menopoz durumu ve subtiplere göre tabakalandırılmış meme kanseri grupları arasında yapılan sağkalım analizlerinde de genel sağkalım ve meme kanseri spesifik mortalite sonuçlarının vücut kitle indeksi ile direk ilişkili olmadığı görülmüştür.

Aşırı kilo, birçok kanser türünde risk artışı ile ilişkilidir. Tüm kanserlerin yüzde 40'ında etkenlerden birinin aşırı kilo ve şişmanlık olduğu tahmin edilmektedir (12). Literatürde yapılan meta-analizlerde; obezitenin, kadınlarda en sık görülen kanser olan meme kanseri de dahil olmak üzere birçok kanser türü ile ilişkili olduğunu gösteren güçlü kanıtlar bulunmuştur (13,14). Obezite ve meme kanseri arasındaki ilişkinin altında yatan biyolojik mekanizmalar arasında lokal ve sistemik değişimler yer almaktadır. Cinsiyet hormonu metabolizması, adipokin sinyalizasyonu, subklinik inflamasyon, hiperglisemi, hiperinsülinemi ve artmış IGF-1 etkisi gibi mekanizmalar bu değişimlerin nedeni olarak bilinmektedir (15,16).

Obezite ile ilişkili meme kanseri riskinin menopozal duruma göre farklılık gösterdiği bilinmektedir. Genel olarak, daha yüksek bir vücut kitle indeksinin postmenopozal kadınlarda meme kanseri riskini artırdığı kabul edilmektedir (17-19). Menopozal duruma göre obezitenin meme kanseri üzerindeki etkisini değerlendiren çalışmalarda esas belirleyici faktör olarak genellikle "östrojen maruziyeti" öne sürülmektedir. Östrojen maruziyeti hipotezine dayanan çalışmaların bulguları, obezitenin postmenopozal hormon reseptörü (ER/PR) pozitif meme kanseri subtiplerinde risk artışı ile ilişkili olduğu yönündedir (20). Çalışmalarda adipoz doku kaynaklı artmış östrojen seviyelerinin, kadınlarda postmenopozal dönemde de östrojen maruziyetinin devam etmesine neden olduğu savunulmaktadır (21). Aynı hipotezden yola çıkarak premenopozal dönemde obezite kaynaklı düzensiz adet döngülerinin östrojen maruziyetini azalttığı, dolayısıyla da hormon reseptörü pozitif meme kanseri subtipleri için rölaf olarak koruyucu bir etki gösterdiği varsayılmaktadır (22). Yaptığımız çalışmada premenopozal hastalarda kilo fazlalığı

ve obezitesi olanların sayısı 215 (%59,8) olup; bu sayı postmenopozal hastalarda 364 (%82,1) olarak saptandı. İstatistiksel olarak kilo fazlalığı ve obezitesi olan hasta oranı postmenopozal grupta anlamlı olarak daha fazla idi ($p<0,001$). Çalışmamızda elde ettiğimiz bu sonuç literatürle uyumlu olarak postmenopozal kadınlarda obezitenin meme kanseri riskini arttırdığı yönündeki bilgilerle paralellik göstermektedir. Ancak yapmış olduğumuz subgrup analizlerinde gerek premenopozal gerekse de postmenopozal hastalar içinde normal kilolu, fazla kilolu ve obez grupta yer alan hastalar arasında östrojen ve progesteron reseptör pozitifliği açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir (Tablo III). Bu sonuç menopozal duruma bağlı olarak obezitenin meme kanseri riski üzerindeki etkisinin hormonal sebeplerle sınırlı olmadığını düşündürmektedir. Unutulmamalıdır ki, yüksek VKİ seviyeleri yüksek insülin ve IGF-1 seviyeleri ile ilişkilidir (23). Ayrıca, obeziteye bağlı olarak meme adipoz stromal hücrelerinde p53 ekspresyonu ve prostaglandin E2 down regülasyonu gibi metabolik yollar tetiklenmektedir (24). Bu bulgular doğrultusunda obezitenin meme kanseri gelişimindeki hormonal etkileri, eşlik eden metabolik bozukluklar ve farklı risk faktörleri tarafından oluşturulan bir bütünün parçası gibi görünmektedir.

Meme kanseri; östrojen reseptörü, progesteron reseptörü, HER2 reseptörü ve Ki-67 indeksi durumuna göre farklı histopatolojik alt tiplere kategorize edilen sistemik bir hastalıktır. Meme kanseri gelişiminde iyi tanımlanmış risk faktörlerinin yanısıra obezite gibi ilişki düzeyi net olarak belirlenememiş risk faktörleri de mevcuttur. Dolayısıyla literatürde obezite ve meme kanseri ilişkisi farklı yönlerden incelenmiştir. Menopozal duruma göre obezite ve meme kanseri ilişkisini inceleyen çalışmalarda genel kanı; çalışmamızın da bir bulgusu olan, obezitenin postmenopozal meme kanseri gelişiminde risk artışı ile ilişkili oluşudur. Ancak obezitenin gerek premenopozal gerekse de postmenopozal dönemde meme kanserinin immünohistokimyasal subtipleri üzerindeki etkisi halen belirsizliğini korumaktadır (8). Literatürde obezitenin meme kanseri subtipleri üzerindeki etkisini inceleyen çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Yang ve ark. obezitenin premenopozal dönemde meme kanseri gelişme riskini arttırdığını ve bu etkinin Luminal A subtipi üzerinden gerçekleştiğini raporlamıştır (25). Buna karşılık, Caroline Breast Cancer Study çalışmasında ise obezitenin premenopozal meme kanserinde risk artışındaki etkisinin Luminal A subtipinden ziyade üçlü negatif subtipi üzerinden gerçekleştiği gösterilmiştir (2). Obezitenin farklı menopozal durumlarda farklı meme kanseri subtipleri üzerinden etki gösterdiğini raporlayan bu çalışmalara karşın literatürde obezite ve meme kanseri ilişkisinin meme kanseri subtiplerinden bağımsız olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur. Biglia ve ark. yayınlamış olduğu çalışmada, ne premenopozal ne de postmenopozal dönemde obezite ile meme kanseri subtipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki izlemediklerini raporlamıştır (8). Bu çalışmada yapmış olduğumuz korelasyon analizlerinde obezitenin meme kanseri immünohistokimyasal subtipleri üzerindeki etkisinin VKİ değerindeki artıştan bağımsız olduğu ve bu

ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon göstermediği bulunmuştur (Tablo II). Benzer şekilde çalışmada değerlendirilen bir diğer faktör olan genel sağkalım ve meme kanseri spesifik mortalite sonuçlarında da menopozal durum ve subgruplara göre yapılan analizlerde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir. Mevcut bulgular doğrultusunda obezite ve meme kanseri arasındaki ilişkinin meme kanseri alttiplerinden bağımsız olarak postmenopozal dönemde risk artışı ile ilişki olduğu sonucu ön plana çıkmaktadır. Ancak obezite, meme kanseri gelişiminde tek risk faktörü değildir. Ailede meme kanseri öyküsü, hormon replasman tedavisi, erken menarş, geç menopoz ve etnik köken gibi meme kanseri etyolojisinde rol oynadığı daha iyi belgelenmiş risk faktörlerinin varlığı bilinmektedir. Bununla birlikte, meme kanseri alttipleri etnik kökene göre farklı dağılımlar sergilemektedir (26-30). Ayrıca obezitenin meme kanseri üzerindeki etkisinin etnik kökene göre değiştiğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (31). Üstelik literatürdeki obezite ile meme kanseri arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaların sonuçlarındaki tutarsızlıkların ana kaynağı olarak etnisitedeki heterojenlik gösterilmektedir (32). Tüm bu bulgular, VKİ ile meme kanseri arasındaki ilişkinin menopozal duruma ve etnisiteye göre farklılıklar gösterebileceğine ve obezitenin meme kanseri subtipleri üzerindeki etkisinin farklı seviyelerde olabileceğine işaret etmektedir.

Bu çalışmanın bazı sınırlılıkları vardı. Birincisi, obezitenin belirleyicisi olarak yalnızca VKİ kullanılmıştır. Her ne kadar VKİ obezite için bir belirteç olsa da vücuttaki kas ve yağ doku oranının göstergesi olarak tek başına yeterli değildir. İkinci olarak, yapılan analizlerde aile öyküsü ve hormon replasman tedavisi kullanımı gibi meme kanseri etyolojisinde rol oynayan risk faktörlerinin verilerine sahip değildik. Son olarak VKİ değerleri tanı anındaki değerleri temsil etmekte olup takip dönemindeki VKİ değerlerindeki değişiklikler analiz edilmedi. Buna karşılık, çalışmamızın güçlü yönleri ise şu şekilde sıralanabilir; VKİ değerlerinin hasta beyanına göre değil de profesyonel sağlık ekibi tarafından ölçülmesi, prospektif veri girişi ile hazırlanmış bir veritabanının analiz edilmesi, geniş örneklem büyüklüğü ve HER2 reseptör durumu ile Ki-67 indeksi verilerini de içeren en yeni meme kanseri subtipi sınıflamasının kullanılmış olması.

SONUÇ

Sonuç olarak, vücut kitle indeksindeki artışın postmenopozal dönemde meme kanseri riskini arttırdığı ancak bu etkisinin meme kanseri subtiplerinden bağımsız olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte obezitenin genel sağkalım üzerindeki etkisinin de meme kanseri subtiplerinden bağımsız olduğu bulunmuştur. Obezitenin, meme kanseri ve subtipleri üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesinde vücut kitle indeksinin tek parametre olarak ele alınmasının çalışma sonuçlarında farklılıklar yaratabileceği göz önünde bulundurulmalı, bu ilişkinin menopozal duruma, aile öyküsüne, hormon replasman tedavisi kullanımına ve etnisiteye göre farklılıklar gösterebileceği akılda tutulmalıdır. Meme kanseri risk faktörlerinin homojenliğinin sağlandığı çalışmaların yapıl-

ması, bu ilişkinin gücünün aydınlatılmasında belirleyici olacaktır.

Etik Komite Onayı:

Bu araştırma, ilgili tüm ulusal düzenlemelere, kurumsal politikalara ve Helsinki Bildirgesinin ilkelerine uygundur ve Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (07.11.2019-24/5).

Yazar Katkıları:

Fikir – M.İ.T., M.K., M.Ç.; Tasarım - M.İ.T., M.K., M.Ç.; Denetleme – B.O., T.Ç.; Kaynaklar – D.Y., N.A., İ.B.; Veri Toplanması ve/veya İşlenmesi - D.Y., O.D.K, N.A., S.E. Analiz ve/veya Yorum - M.İ.T., M.K., M.Ç.; Literatür Taraması - M.İ.T., M.K., M.Ç.; Yazıyı Yazan - M.İ.T., M.K., M.Ç.; D.K. Eleştirel İnceleme – B.O., T.Ç.

Çıkar Çatışması:

Yazarların beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek:

Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Sunulduğu Kongre:

Kanser Güncel Meme Kanseri Sempozyumu-Kanserde Güncel Gelişmeler 2019

1. World Health Organization. WHO fact sheet on overweight and obesity. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> . (erişim tarihi: 2020.04.01)
2. Millikan RC, Newman B, Tse CK, Moorman PG, Conway K, Dressler LG, Smith LV, Labbok MH, Geradts J, Bensen JT, Jackson S, Nyante S, Livasy C, Carey L, Earp HS, Perou CM. Epidemiology of basal-like breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2008; 109(1):123-39.
3. Eichholzer M, Huang DJ, Modlasiak A, Schmid SM, Schötzau A, Rohrmann S, Güth U. Impact of body mass index on prognostically relevant breast cancer tumor characteristics. *Breast Care (Basel)*. 2013; 8(3):192-198.
4. Thomas HV, Key TJ, Allen DS, Moore JW, Dowsett M, Fentiman IS, Wang DY. Re: Reversal of relation between body mass and endogenous estrogen concentrations with menopausal status. *J Natl Cancer Inst*. 1997; 5;89(5):396-8.
5. Henderson BE, Ross RK, Judd HL, Krailo MD, Pike MC. Do regular ovulatory cycles increase breast cancer risk? *Cancer*. 1985; 1;56(5):1206-8.
6. Li H, Sun X, Miller E, Wang Q, Tao P, Liu L, Zhao Y, Wang M, Qi Y, Li J. BMI, reproductive factors, and breast cancer molecular subtypes: a case-control study and meta-analysis. *J Epidemiol* 2017; 27(4):143–151
7. Pierobon M, Frankenfeld CL. Obesity as a risk factor for triple-negative breast cancers: A systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 137:307-314.
8. Biglia N, Peano E, Sgandurra P, Moggio G, Pecchio S, Maggiorotto F, Sisoni P. Body mass index (BMI) and breast cancer: impact on tumor histopathologic features, cancer subtypes and recurrence rate in pre and postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol*. 2013; 29(3):263-267.
9. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010; 28(16):2784-2795.
10. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, Senn HJ; Panel Members. Tailoring therapies--improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol*. 2015; 26(8):1533-46.
11. World Health Organisation/Europe. Body mass index - BMI. <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi> (erişim tarihi: 2020.05.11).
12. Steele CB, Thomas CC, Henley SJ, Massetti GM, Galuska DA, Agurs-Collins T, Puckett M, Richardson LC. Vital Signs: Trends in Incidence of Cancers Associated with Overweight and Obesity - United States, 2005-2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2017; 66:1052.
13. Kyrgiou M, Kalliala I, Markozannes G, Gunter MJ, Paraskevidis E, Gabra H, Martin-Hirsch P, Tsilidis KK. Adiposity and cancer at major anatomical sites: umbrella review of the literature. *BMJ* 2017; 356:j477.
14. Fang X, Wei J, He X, Lian J, Han D, An P, Zhou T, Liu S, Wang F, Min J. Quantitative association between body mass index and the risk of cancer: A global Meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Cancer* 2018; 1,143(7):1595-1603.
15. Renehan AG, Zwahlen M, Egger M. Adiposity and cancer risk: new mechanistic insights from epidemiology. *Nat Rev Cancer*. 2015;15(8):484–98.
16. Park J, Morley TS, Kim M, Clegg DJ, Scherer PE. Obesity and cancer--mechanisms underlying tumour progression and recurrence. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(8):455–65.
17. Lahmann PH, Hoffmann K, Allen N, et al. Body size and breast cancer risk: findings from the European Prospective Investigation into Cancer And Nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 2004; 111:762.
18. Alsaker MD, Janszky I, Opdahl S, Vatten LJ, Romundstad PR. Weight change in adulthood and risk of postmenopausal breast cancer: the HUNT study of Norway. *Br J Cancer* 2013; 109:1310.
19. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif K. International Agency for Research on Cancer Handbook Working Group. Body Fatness and Cancer--Viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med* 2016; 375:794.
20. Widschwendter P, Friedl TW, Schwentner L, et al. The influence of obesity on survival in early, high-risk breast cancer: results from the randomized SUCCESS A trial. *Breast Cancer Res*. 2015; 17(1):129.

21. Suzuki R, Orsini N, Saji S, et al: Body weight and incidence of breast cancer defined by estrogen and progesterone receptor status: A meta-analysis. *Int J Cancer* 2009; 124:698-712.
22. Cleary MP, Maihle NJ. The role of body mass index in the relative risk of developing premenopausal versus postmenopausal breast cancer. *Proc Soc Exp Biol Med* 1997; 216(1):28-43.
23. Gunter MJ, Hoover DR, Yu H, et al. Insulin, insulin-like growth factor-I, and risk of breast cancer in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101:48.
24. Petrelli JM, Calle EE, Rodriguez C, Thun MJ. Body mass index, height, and postmenopausal breast cancer mortality in a prospective cohort of US women. *Cancer Causes Control* 2002;13:325-32.
25. Yang XR, Chang-Claude J, Goode EL, et al. Associations of breast cancer risk factors with tumor subtypes: a pooled analysis from the Breast Cancer Association Consortium studies. *J Natl Cancer Inst* 2011;103(3):250e63.
26. Chen L, Li CI, Tang MT, Porter P, Hill DA, Wiggins CL, Cook LS. Reproductive factors and risk of luminal, HER2-overexpressing and triple negative breast cancer among multiethnic women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2016; 25(9): 1297- 1304.
27. Howlader N, Altekruse SF, Li CI, Chen VW, Clarke CA, Ries LA, Cronin KA. US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status. *J Natl Cancer Inst*. 2014; 106(5):dju055.
28. Wacker M, Risendal B, Westerlind K, Lezotte D, Byers T. Ethnicity, body size, and estrogen levels in postmenopausal Hispanic and non-Hispanic white women. *J Womens Health* 2009;18(4):487-91.
29. Huo D, Ikpatt F, Khramtsov A, Dangou JM, Nanda R, Dignam J, Zhang B, Grushko T, Zhang C, Oluwasola O, Malaka D, Malami S, Odetunde A, Adeoye AO, Iyare F, Falusi A, Perou CM, Olopade OI. Population differences in breast cancer: survey in indigenous African women reveals over- representation of triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4515-4521.
30. Olopade OI, Grushko TA, Nanda R, Huo D. Advances in breast cancer: pathways to personalized medicine. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 7988-7999.
31. Wang J, Yang DL, Chen ZZ, Gou BF. Associations of body mass index with cancer incidence among populations, genders, and menopausal status: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol*. 2016; 42:1-8.
32. Amadou A, Ferrari P, Muwonge R, Moskal A, Biessy C, Romieu I, Hainaut P. Overweight, obesity and risk of premenopausal breast cancer according to ethnicity: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Obes Rev*. 2013;14(8):665-78.

Yazışma Adresi
Correspondence Address

Seda SAKA
Haliç Üniversitesi,
Sağlık Bilimleri Fakültesi,
Fizyoterapi ve Rehabilitasyon
Bölümü, İstanbul, Türkiye

fztsedasaka@gmail.com

Geliş Tarihi : Oca 22, 2021
Received
Kabul Tarihi : May 18, 2021
Accepted
E Yayın Tarihi : May 01, 2022
Online published

Bu makalede yapılacak atıf
Cite this article as

Özgen H. Saka S.
Postmenopozal Kadınlarda
Fiziksel Aktivite Düzeyinin
Fonksiyonel Kapasite,
Kardiyovasküler Risk Faktörleri,
Menopozal Semptomlar ve
Yaşam Kalitesi ile İlişkisi
Akd Tıp D 2022; 8(2):194-201

Hazal ÖZGEN
Haliç Üniversitesi,
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü,
Fizyoterapi ve Rehabilitasyon
Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
ORCID ID: 0000-0003-2221-730X

Seda SAKA
Haliç Üniversitesi,
Sağlık Bilimleri Fakültesi,
Fizyoterapi ve Rehabilitasyon
Bölümü, İstanbul, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-6920-4357

Postmenopozal Kadınlarda Fiziksel Aktivite Düzeyinin Fonksiyonel Kapasite, Kardiyovasküler Risk Faktörleri, Menopozal Semptomlar ve Yaşam Kalitesi ile İlişkisi

The Relationship Between Physical Activity Level with Functional Capacity, Cardiovascular Risk Factors, Menopausal Symptoms and Quality of Life in Postmenopausal Women

ÖZ

Amaç:

Çalışmamızda postmenopozal dönemdeki kadınların fiziksel aktivite düzeyinin fonksiyonel kapasite, kardiyovasküler risk faktörleri, menopozal semptomlar ve yaşam kalitesi ile ilişkisi incelenmiştir.

Yöntem:

Çalışmamıza 45-75 yaş aralığında, postmenopozal dönemde olan 84 kadın dahil edildi. Katılımcıların demografik bilgileri alındı. Fiziksel aktivite düzeyinin belirlenmesinde Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi (IPAQ) kısa formu ve fonksiyonel kapasitenin belirlenmesinde 6 Dakika Yürüme Testi (6DYT) kullanıldı. Kardiyovasküler riskler sorgulandı ve Framingham Risk Skoru ile değerlendirildi. Menopoz Semptomlarını Değerlendirme Ölçeği (MSDÖ) ile menopoz semptomları değerlendirilirken, yaşam kalitesi değerlendirmesinde Nottingham Sağlık Profili (NSP) ve Menopoz Özgü Yaşam Kalitesi Ölçeği (MÖYKÖ)'nden yararlanıldı.

Bulgular:

Yapılan değerlendirmeler sonucunda; IPAQ ile 6DYT, Framingham Skoru, MSDÖ, NSP ve MÖYKÖ arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır ($p>0,05$). 6DYT mesafesi ile Framingham Skoru ($r=-0,467$) ve MÖYKÖ vazomotor boyut değişkeni ($r=0,261$) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($p<0,05$).

Sonuç:

Çalışmamıza dahil edilen postmenopozal kadınlarda fiziksel aktivite düzeyinin fonksiyonel kapasite, kardiyovasküler risk faktörleri, menopozal semptomlar ve yaşam kalitesi ile ilişkili olmadığı; fonksiyonel kapasite ile kardiyovasküler risk faktörü ve vazomotor menopoz semptomu arasında ilişki olduğu sonucuna varılmıştır.

Anahtar Sözcükler:

Postmenopoz, Fiziksel Aktivite Düzeyi, Menopozal Semptom, Yaşam Kalitesi, Fonksiyonel Kapasite, Kardiyovasküler Risk

ABSTRACT

Objective: In our study, the relation of physical activity level with functional capacity, cardiovascular risk factors, menopausal symptoms and quality of life was investigated in postmenopausal women.

Methods:

84 women in the postmenopausal period, between the ages of 45-75, were included in our study. Demographic information of the participants was received. International Physical Activity Questionnaire short form (IPAQ) for determination of physical activity level and 6-Minute Walk Test (6MWT) for assessment of functional capacity were used. Cardiovascular risks were questioned, and Framingham Risk Score was calculated. Menopausal symptoms were evaluated by the Menopause Rating Scale (MRS). Quality of life was assessed with Nottingham Health Profile (NHP) and Menopause-Specific Quality of Life Scale (MSQL).

Results:

There was no statistically significant relationship between IPAQ with 6MWT, MRS, Framingham Score, NHP and MSQL ($p > 0.05$). A statistically significant correlation was found between the 6MWT distance and the Framingham Score ($r = -0.467$) and the vasomotor dimension variable of the MSQL ($r = 0.261$) ($p < 0.05$).

Conclusion:

It was concluded that the level of physical activity in postmenopausal women included in our study was not associated with functional capacity, cardiovascular risk factors, menopausal symptoms, and quality of life, and that there was a relationship between functional capacity and cardiovascular risk factor and vasomotor menopausal symptoms.

Key Words:

Postmenopausal, Physical Activity Level, Menopausal Symptom, Quality of Life, Functional Capacity, Cardiovascular Risk

GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün tanımlamasına göre menoz üç ana dönemden oluşmaktadır; menozdan önceki 2-6 yıllık süre premenozal dönem, son adetten sonra geçen 12 aylık dönem perimenozal dönem, bu dönemden sonraki 6-8 yıllık süre ise postmenozal dönem olarak isimlendirilir (1, 2). Menozla birlikte çok çeşitli fizyolojik ve psikolojik değişiklikler ortaya çıkar. Bu değişikliklerden bazıları; uyku bozuklukları, terleme, ateş basması, çarpıntı, baş ağrısı, depresyon, kas-kemik ağrıları, unutkanlık, vajinal atrofi, irritasyon ve kuruluk gibi değişikliklerdir. Uzun süre de ise; osteoporoz, kardiyovasküler hastalıklar ve kanserlerin görülme oranlarında artış görülmektedir. Tüm bu değişiklikler ise kadınların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir (2, 3). Yaşam süresinin uzamasıyla kadınlar hayatlarının büyük bir kısmını bu dönemde geçirmeye başlamışlardır. Östrojenin koruyucu etkisinin ortadan kalkması ile menoz sonrası dönemde kalp damar hastalıklarının artması morbidite ve mortaliteyi arttırmaktadır. Menoz dönemi kadın yaşamında kritik bir zaman noktasıdır ve kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinin varlığı dikkate alınmalıdır (4).

Fiziksel aktivite, orta yaşta kadınların sağlık durumlarını

korumaları için en iyi tavsiyedir. Düzenli fiziksel aktivite yapmanın beden ve ruh sağlığı üzerine etkisinin yanında sosyal yönden gelişim ve gelecekteki yaşam üzerine de birçok olumlu etkisi bulunmaktadır (5). Menopozla ilgili şikayetlerin yoğunluğu, kadınların büyük kısmında orta düzeydedir ve fiziksel, psikolojik ve sosyal düzeylerde sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini önemli ölçüde etkilemektedir. Fiziksel aktivite düzeyi ve klimakterik belirtiler arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir çalışmada fiziksel aktivite düzeyi yüksek olan menopozal dönemdeki kadınlarda vazomotor sorunların daha az yaşandığı bulunmuştur. Yapılan başka bir çalışmada ise, düzenli fiziksel aktivitenin fiziksel ve psikolojik semptomlar dahil menopoz semptomlarını azaltarak menopoz sonrası dönemde yaşam kalitesini artırdığı gösterilmiştir (6, 7). Postmenozal kadınlarda, fiziksel aktivite düzeyi ile kardiyovasküler risk ve menopozal semptomlar üzerine etkisini inceleyen sınırlı sayıda çalışma bulunmakla birlikte, tam bir fikir birliği bulunmamaktadır. Çalışmamızda, postmenozal kadınların fiziksel aktivite düzeyinin fonksiyonel kapasite, kardiyovasküler risk faktörleri, menopozal semptomlar ve yaşam kalitesi ile ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Araştırma örneklemini Antalya ili, Gazipaşa ilçesi Gazipaşa Merkez Sağlık Ocağı bünyesinde kayıtlı aile hekimi tarafından menoz tanısı alan kadınlar oluşturmuştur. Tez olarak yürütülen çalışma için Haliç Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı (29.11.2019 tarihli ve 173 sayılı) alınmış ve çalışmayı kabul eden gönüllülere bilgi verildikten sonra gönüllü onam formu imzalatılmıştır. Literatür incelendiğinde fiziksel aktivite ve kardiyovasküler risk faktörleri arasında düşük düzey korelasyonlar ($r = 0.228$) saptandığı bildirilmektedir (8). Buradan yola çıkarak, çalışmanın düşük düzey korelasyon ($r = 0.300$) hedefi ile, %80 güç ve %95 güven düzeyine sahip olabilmesi için örneklem büyüklüğünün 84 vaka olması gerektiği hesaplanmıştır (9). Ancak çalışmamız bir katılımcının çalışmaya devam etmek istememesi nedeniyle 83 katılımcı ile tamamlanmıştır.

Araştırmaya dahil edilme kriterleri; 45-75 yaşları arasında olmak, postmenozal dönemde bulunmak, çalışmaya katılmaya gönüllü olmak, istenen tetkiklerin son 2 ay içinde yapılmış olmasıdır. Hormon replasman tedavisi alan, herhangi bir kanser tanısı nedeni ile kemoterapi veya radyoterapi tedavisi alan, fiziksel aktiviteye engel ortopedik/nörolojik/pulmoner/kardiyak problemi olan olgular ise çalışma dışı bırakılmıştır. Olguların demografik bilgileri soru cevap şeklinde kaydedilmiştir. Kadınların, adı soyadı, yaşı, boyu, kilosu, gebelik ve doğum sayısı, medeni durumu, eğitim düzeyi, mesleği, jinekolojik ameliyat geçmişi, kronik hastalık varlığı, düzenli kullandığı ilaç, düzenli egzersiz alışkanlığı, sigara-alkol alışkanlığı ve son 7 gün içerisinde; göğüs ağrısı, nefes darlığı, bacaklarda şişlik olup olmadığı, göğüste çarpıntı hissi, düzensizlik ve kalp hızında bir artış hissedip hissetmediklerinin sorgulandığı bir katılımcı bilgi formu doldurulmuştur. Fiziksel aktivite düzeylerinin değerlendirilmesi amacıyla, Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi (IPAQ)

Kısa Formu kullanılmıştır (10). Anketin Türkçe geçerliliği ve güvenilirliği Sağlam ve arkadaşları tarafından 2010 yılında yapılmıştır (11). IPAQ kısa formunda fiziksel aktivite, oturma, yürüyüş, orta şiddetli fiziksel aktiviteler, şiddetli fiziksel aktivite olarak dört grupta incelenir. Toplam skor; yürüme, orta şiddetli ve şiddetli fiziksel aktivite değerlerinin toplamı ile elde edilmektedir. Fiziksel aktivite düzeyleri üç kategoride belirlenmektedir. İnaktif (< 600 MET-dk/hf), düşük düzey fiziksel aktivite (600-3000 MET-dk/hf) ve yeterli fiziksel aktivite (>3000 MET-dk/hf) şeklinde kategorize edilmektedir (10, 11). Fonksiyonel kapasite, 6 Dakika Yürüme Testi (6DYT) ile değerlendirilmiştir. Test, Amerikan Toraks Derneği (ATS) kriterlerine göre uygulanmıştır. Teste başlamadan önce bireyler en az 10 dakika oturma pozisyonunda dinlendirilmiştir. Test başlangıcında ve sonunda oksijen saturasyonu, kalp hızı, kan basıncı, solunum frekansı, dispne ve yorgunluk derecesi kaydedilmiştir (12). Bireylerin menopoz semptomlarını değerlendirmek için Menopoz Semptomlarını Değerlendirme Ölçeği (MSDÖ) kullanılmıştır. Ölçeğin amacı menopoz semptomlarının şiddetini ve yaşam kalitesine etkisini ölçmektir. 2005 yılında Gürkan tarafından ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (14). MSDÖ, menopozal yakınmaları içeren ve toplam 11 maddeden oluşan beşli likert tipi ölçektir. Her bir madde için verilen puanlar esas alınarak ölçeğin toplam puanı hesaplanmaktadır. Ölçekten alınabilecek en az puan "0" iken en fazla puan "44" dir. 0-11 puan hafif, 12-23 puan orta, 24-33 puan şiddetli, 34-44 arası puanlar çok şiddetli semptom olarak değerlendirilmektedir (13, 14).

Kardiyovasküler risk değerlendirmesi için bireylerin HDL, LDL, total kolesterol, trigliserit, açlık glukoz, HbA1c, vücut kitle indeksi (VKİ), bel/kalça oranı sistolik-diastolik kan basıncı ve sigara, alkol, egzersiz alışkanlıkları sorgulanarak, framinghamstudy.org sitesi üzerinden Framingham Risk Skoru hesaplanmıştır. Bireylerin HDL, LDL, total kolesterol, trigliserit, açlık glukoz, HbA1c bilgileri için yeni tetkik istenmeyerek, son 2 ay içindeki rutin kontrollerde istenen bilgiler hasta dosyasından kaydedilmiştir. Framingham Risk Skoru'nda hastalar yüksek, orta ve düşük riskli olarak üç kategoriye ayrılmaktadır. On yıllık istenmeyen kardiyovasküler olay riski >%20 olan hastalar yüksek riskli, %10-20 olanlar orta riskli ve <%10 olanlar düşük riskli olarak değerlendirilmektedir (15).

Bireylerin yaşam kalitesini değerlendirmek için Nottingham Sağlık Profili (NSP) kullanılmıştır. Ölçeğin Türkiye'deki geçerlilik ve güvenilirlik çalışması 2000 yılında Küçükdeveci ve ark. tarafından yapılmıştır (16). NSP; fiziksel mobilite (8 madde), ağrı (8 madde), uyku (5 madde), emosyonel reaksiyonlar (9 madde), sosyal izolasyon (5 madde) ve enerji seviyesi (3 madde) olmak üzere toplam 38 maddeden oluşan bir ölçektir. Ölçekte yer alan her bir madde "evet" ya da "hayır" olarak cevaplandırılır. Her alt grup için alınan en düşük puan '0' en yüksek puan '100'dür. Alınan toplam puanın artması yaşam kalitesinin kötüleştiği anlamına gelmektedir (16).

Menopozda özgü yaşam kalitesini değerlendirmek için Menopozda Özgü Yaşam Kalitesi Ölçeği (MÖYKÖ) kullanılmıştır. Ölçeğin amacı; kadınların deneyimlerine dayalı psikometrik özelliklerle, menopoz dönemindeki sağlık

durumuna özgü bir yaşam kalitesi ölçeği oluşturmaktır. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması 2005 yılında yapılan ölçek; vazomotor, psikososyal, fiziksel ve cinsel olmak üzere 4 alt boyuttan oluşur ve toplam 29 sorudan oluşan likert tipi bir ölçektir (17). Ölçekte her bir alt alan puanı 1'den 8'e doğru sıralanmıştır. Alınan puanın artması yakınmanın şiddetinin arttığı anlamına gelmektedir. Ölçek için toplam puan yoktur. Her alt boyut kendi içinde değerlendirilir (18).

Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS 22.0 paket programı kullanılmıştır. Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma olarak tanımlanmıştır. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediğini belirlemek için Shapiro Wilk Testi, bağımsız iki nicel grup ortalamasının karşılaştırılması için Mann Whitney-U Testi, sayısal değişkenler arasındaki korelasyonu incelemek için Pearson Korelasyon Testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi p<0,05 olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Katılımcıların demografik ve fiziksel özellikleri Tablo I ve Tablo II'de verilmiştir.

Tablo I. Katılımcıların sayısal demografik özellikleri

| | N | Min | Max | Ort. | Std. Sapma |
|--|----|------|------|--------|------------|
| Yaş (Yıl) | 83 | 48 | 75 | 58,98 | 6,9 |
| Boy (Cm) | 83 | 138 | 177 | 156,73 | 7,7 |
| Kilo (Kg) | 83 | 54 | 115 | 76,71 | 12,1 |
| Vücut Kitle İndeksi (Kg/m ²) | 83 | 22,3 | 50,4 | 31,34 | 5,4 |
| Gebelik Sayısı | 83 | 0 | 8 | 2,75 | 1,4 |
| Doğum Sayısı | 83 | 0 | 8 | 2,75 | 1,4 |
| Menapoz Girme Yaşı | 83 | 30 | 55 | 47,27 | 5,0 |
| Menapoz sonrası geçen süre(Yıl) | 83 | 1 | 37 | 11,71 | 8,2 |
| Bel kalça oranı | 83 | 66 | 109 | 85,95 | 7,5 |

Tamamlayıcı İstatistik Değerleri

Tablo II. Katılımcıların kategorik demografik özellikleri

| | N | % |
|------------------------------|-----------------|-----------|
| Medeni Durum | Evli | 65 78,30% |
| | Boşanmış | 2 2,40% |
| | Eşi Vefat Etmiş | 16 19,30% |
| Eğitim Düzeyi | Okur Yazar | 11 13,30% |
| | İlkokul Mezunu | 60 72,30% |
| | Lise Mezunu | 11 13,30% |
| | Lisans Mezunu | 1 1,20% |
| Meslek | Ev Hanımı | 75 90,40% |
| | Çalışıyor | 6 7,20% |
| | Emekli | 2 2,40% |
| Jinekolojik Ameliyat Durumu | Evet | 12 14,50% |
| | Hayır | 71 85,50% |
| Kronik Hastalık Varlığı | Evet | 44 53,00% |
| | Hayır | 39 47,00% |
| Düzenli İlaç Kullanımı | Evet | 48 57,80% |
| | Hayır | 35 42,20% |
| Düzenli Egzersiz Alışkanlığı | Evet | 15 18,10% |
| | Hayır | 68 81,90% |
| Sigara Kullanımı | Evet | 6 7,20% |
| | Hayır | 77 92,80% |
| Menopozal Dönem | Erken Dönem | 12 14,5% |
| | Geç Dönem | 23 27,7% |
| | Çok Geç Dönem | 48 57,8% |

Frekans Değerleri

Katılımcıların %57,8'ini çok geç dönemdeki menopozal kadınların oluşturduğu görülmektedir. Jinekolojik ameliyat geçmişi, düzenli ilaç kullanımı, egzersiz alışkanlığı ve kronik hastalık varlığı durumuna göre IPAQ skorları karşılaştırıldığında; jinekolojik ameliyat geçmişi, düzenli ilaç kullanımı ve egzersiz alışkanlığı olan ve olmayan katılımcılar arasında IPAQ skorları açısından fark bulunamazken ($p>0,05$), kronik hastalık varlığı olan ve olmayan katılımcılar arasında IPAQ skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görülmüştür ($p<0,05$) (Tablo III).

Tablo III. Katılımcıların jinekolojik ameliyat geçmişi, kronik hastalık varlığı, düzenli ilaç kullanımı ve egzersiz alışkanlığı durumuna göre gruplandırılıp fiziksel aktivite düzeyi puanı açısından karşılaştırılması

| | | IPAQ Skoru | | | |
|------------------------------|-------|------------|---------|------------|---------------|
| | | N | Ort. | Std. Sapma | P |
| Jinekolojik Ameliyat Durumu | Evet | 12 | 1277,70 | 1157,4 | 0,796 |
| | Hayır | 71 | 1680,49 | 2788,2 | |
| Kronik Hastalık Varlığı | Evet | 44 | 936,22 | 513,8 | 0,018* |
| | Hayır | 39 | 2396,24 | 3646,1 | |
| Düzenli İlaç Kullanımı | Evet | 48 | 969,22 | 527,2 | 0,066 |
| | Hayır | 35 | 2517,84 | 3831,0 | |
| Düzenli Egzersiz Alışkanlığı | Evet | 15 | 1207,7 | 1005,5 | 0,939 |
| | Hayır | 68 | 1713,70 | 2847,6 | |
| <i>Mann-Whitney U Testi</i> | | | | | |

IPAQ: International Physical Activity Questionnaire (Uluslararası Fiziksel Aktivite Ölçeği)

Katılımcıların, tüm değerlendirme verileri Tablo IV'te sunulmuştur. Elde edilen fiziksel ve ölçek değerlendirme sonuçlarının menopoz dönemine göre karşılaştırılması Tablo V'de verilmiştir.

Tablo IV. Tüm katılımcıların fiziksel ve ölçek değerlendirme sonuçları

| | | Ort. | Std. Sapma |
|---|--------------------|---------|------------|
| 6DYT Mesafesi (m) | | 381,10 | 69,84 |
| Beklenen Yürüme Mesafesinin Yüzdesi (%) | | 65,13 | 11,12 |
| Framingham Skoru | | 0,06 | 0,02 |
| MSDÖ | | 9,53 | 6,00 |
| MÖYKÖ | Vazomotor | 2,81 | 4,49 |
| | Psikososyal | 9,95 | 7,87 |
| | Fiziksel | 20,39 | 12,78 |
| | Cinsel | 0,30 | 0,93 |
| NHP | Ağrı | 31,45 | 30,34 |
| | Duygusal Reaksiyon | 26,24 | 26,44 |
| | Uyku | 30,33 | 30,25 |
| | Sosyal İzolasyon | 20,41 | 27,04 |
| | Fiziksel Aktivite | 27,48 | 17,18 |
| | Enerji | 56,46 | 33,61 |
| IPAQ | | 1622,25 | 2614,74 |

6DYT: 6 dakika yürüme testi; MSDÖ: Menopoz Semptomlarını Değerlendirme Ölçeği; NHP: Nottingham Health Profile Yaşam Kalitesi Ölçeği; MÖYKÖ: Menopoz Özgü Yaşam Kalitesi Ölçeği; IPAQ: International Physical Activity Questionnaire (Uluslararası Fiziksel Aktivite Ölçeği)

Tablo V. Menopoz dönemine göre fiziksel ve ölçek değerlendirme sonuçlarının karşılaştırılması

| | | Erken Dönem | Geç Dönem | Çok Geç Dönem | |
|---|--------------------|-----------------|-----------------|----------------|--------------|
| | | Ort±SS | Ort±SS | Ort±SS | p |
| 6DYT Mesafesi (m) | | 392,75±60,81 | 400,04±66,32 | 369,12±72,31 | 0,215 |
| Beklenen Yürüme Mesafesinin Yüzdesi (%) | | 64,24±8,26 | 67,76±10,10 | 64,09±12,15 | 0,318 |
| Framingham Skoru | | 0,03±0,01 | 0,05±0,02 | 0,07±0,02 | 0,001 |
| MSDÖ | | 11,00±4,89 | 7,73±6,09 | 10,02±6,13 | 0,134 |
| MÖYKÖ | Vazomotor | 3,75±3,93 | 3,26±5,83 | 2,37±3,89 | 0,270 |
| | Psikososyal | 12,00±6,06 | 8,52±8,63 | 10,12±7,90 | 0,140 |
| | Fiziksel | 22,66±9,94 | 16,30±12,60 | 21,79±13,26 | 0,204 |
| | Cinsel | 0,41±0,99 | 0,30±1,10 | 0,27±0,84 | 0,789 |
| NHP | Ağrı | 32,04±32,10 | 27,85±26,69 | 33,02±31,97 | 0,885 |
| | Duygusal Reaksiyon | 34,93±22,52 | 25,26±27,30 | 24,53±27,01 | 0,247 |
| | Uyku | 20,63±24,57 | 31,77±32,95 | 32,07±30,33 | 0,570 |
| | Sosyal İzolasyon | 18,67±24,52 | 19,57±26,62 | 21,25±28,31 | 0,977 |
| | Fiziksel Aktivite | 26,12±15,15 | 27,59±19,96 | 27,77±16,55 | 0,820 |
| | Enerji | 55,93±38,81 | 45,00±31,84 | 62,08±32,35 | 0,082 |
| | IPAQ | 1416,75±1324,28 | 2900,41±4621,11 | 1061,18±624,64 | 0,579 |

Kruskal Wallis test

6DYT: 6 dakika yürüme testi; MSDÖ: Menopoz Semptomlarını Değerlendirme Ölçeği; NHP: Nottingham Health Profile Yaşam Kalitesi Ölçeği; MÖYKÖ: Menopoz Özgü Yaşam Kalitesi Ölçeği; IPAQ: International Physical Activity Questionnaire (Uluslararası Fiziksel Aktivite Ölçeği)

Buna göre; katılımcıların erken, geç veya çok geç postmenopozal dönemde olmaları yalnızca Framingham Risk Skoru'nda istatistiksel olarak anlamlı fark yaratmıştır ($p<0,05$). IPAQ ve 6DYT değerlendirmelerinin diğer değerlendirme yöntemleri ile olan ilişkisi ise Tablo VI ve Tablo VII'da sunulmuştur.

Tablo VI. IPAQ ile diğer sonuç ölçümleri arasındaki ilişki

| | | IPAQ | |
|---------------------------------|--------------------|--------|--------|
| 6DYT mesafe | r | | 0,152 |
| | P | | 0,169 |
| Framingham Skoru | r | | -0,162 |
| | P | | 0,143 |
| MSDÖ | r | | -0,07 |
| | P | | 0,528 |
| MÖYKÖ | Vazomotor | r | -0,069 |
| | | P | 0,533 |
| | Psikososyal | r | 0,137 |
| | | P | 0,216 |
| Fiziksel | r | 0,067 | |
| | P | 0,548 | |
| Cinsel | r | -0,098 | |
| | P | 0,378 | |
| NHP | Ağrı | r | -0,026 |
| | | P | 0,813 |
| | Duygusal Reaksiyon | r | 0,001 |
| | | P | 0,99 |
| | Uyku | r | -0,073 |
| | | P | 0,513 |
| Sosyal İzolasyon | r | -0,178 | |
| | P | 0,107 | |
| Fiziksel Aktivite | r | -0,069 | |
| | P | 0,535 | |
| Enerji | r | -0,031 | |
| | P | 0,777 | |
| <i>Pearson Korelasyon Testi</i> | | | |

6DYT: 6 dakika yürüme testi; MSDÖ: Menopoz Semptomlarını Değerlendirme Ölçeği; NHP: Nottingham Health Profile Yaşam Kalitesi Ölçeği; MÖYKÖ: Menopoz Özgü Yaşam Kalitesi Ölçeği; IPAQ: International Physical Activity Questionnaire (Uluslararası Fiziksel Aktivite Ölçeği)

Buna göre; IPAQ ile 6DYT, Framingham Skoru, MSDÖ, NSP ve MÖYKÖ arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır ($p>0,05$) (Tablo VI). 6DYT mesafesi ile Framingham Skoru ve MÖYKÖ vazomotor boyut değişkeni arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunurken ($p<0,05$); MSDÖ, NSP ve MÖYKÖ (vazomotor değişkeni dışında) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır ($p>0,05$) (Tablo VII).

Tablo VII. 6DYT Mesafesi ile diğer sonuç ölçümleri arasındaki ilişki

| | | 6DYT mesafe | |
|---------------------------------|--------------------|-------------|---------------|
| Framingham Skoru | r | | -0,467 |
| | P | | 0,001* |
| MSDÖ | r | | 0,013 |
| | P | | 0,904 |
| MÖYKÖ | Vazomotor | r | 0,261 |
| | | P | 0,017* |
| | Psikososyal | r | 0,05 |
| | | P | 0,657 |
| | Fiziksel | r | -0,016 |
| | | P | 0,885 |
| | Cinsel | r | -0,014 |
| | | P | 0,898 |
| NHP | Ağrı | r | -0,039 |
| | | P | 0,729 |
| | Duygusal Reaksiyon | r | 0,003 |
| | | P | 0,982 |
| | Uyku | r | 0,026 |
| | | P | 0,817 |
| | Sosyal İzolasyon | r | -0,081 |
| | | P | 0,466 |
| | Fiziksel Aktivite | r | 0,05 |
| | | P | 0,654 |
| | Enerji | r | -0,107 |
| | | P | 0,334 |
| <i>Pearson Korelasyon Testi</i> | | | |

6DYT: 6 dakika yürüme testi; MSDÖ: Menopoz Semptomlarını Değerlendirme Ölçeği; NHP: Nottingham Health Profile Yaşam Kalitesi Ölçeği; MÖYKÖ: Menopoz Özgü Yaşam Kalitesi Ölçeği; IPAQ: International Physical Activity Questionnaire (Uluslararası Fiziksel Aktivite Ölçeği)

TARTIŞMA

Postmenopozal kadınlarda fiziksel aktivite düzeyinin, fonksiyonel kapasite, kardiyovasküler risk faktörleri, menopozal semptomlar ve yaşam kalitesi ile ilişkisinin incelendiği çalışmamızda fiziksel aktivite düzeyi ile fonksiyonel kapasite, kardiyak risk faktörleri, menopozal semptomlar ve yaşam kalitesi arasında ilişki bulunamazken; fonksiyonel kapasite ile kardiyovasküler risk faktörleri ve vazomotor semptomlar arasında ilişki bulunmuştur.

Çalışmamıza dahil edilen olguların düşük düzey fiziksel aktiviteye sahip olduğu ve 6DYT mesafesinin ise beklenen yürüme mesafesi değerinin altında kalarak fonksiyonel kapasitelerinin de düşük olduğu belirlenmiştir. Ancak, fiziksel aktivite düzeyi ile fonksiyonel kapasite arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Literatürde; postmenopozal

fiziksel aktivite düzeyi ile fonksiyonel kapasite arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaların çoğunluğu ilişki elde etmiş iken çalışmamızla benzer şekilde ilişki bulunmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (18). Postmenopozal kadınlarda fonksiyonel kapasite, kas fonksiyonu ve günlük adım sayısı arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışma sonucunda günlük 10.000 adım miktarı, daha iyi vücut kompozisyonu ve daha yüksek kardiyovasküler fonksiyonlarla ilişkili bulunurken ne fonksiyonel kapasite ne de kas fonksiyonları postmenopozal kadınlarda günlük adımlarla ilişkili görülmemiştir (19).

Çalışmamızda özelinde ilişki bulunamama nedenleri olarak; kırsal kesimde çoğunluğu ev hanımlarından oluşan kadınların fiziksel aktivite türlerinin çoğunlukla ev içi ihtiyaçları karşılamaya yönelik aktivitelerden oluşması nedeniyle yürüme ile değerlendirilen fonksiyonel kapasite ölçümüne yansıtılmamış olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Fiziksel aktivite düzeyinin çok yönlü değerlendirilmesi ile 6DYT ile değerlendirilen fonksiyonel kapasitenin ilişkili bulunabileceği veya fonksiyonel kapasite değerlendirme yöntemi olarak örneklem grubumuzun aktivitelerine daha uygun olacak üst ekstremiteye yönelik bir test ile değerlendirilmesi durumunda ilişki

bulunabileceği ön görülmektedir. Framingham Risk Skoru, on yıl içinde kardiyovasküler hastalığa yakalanma riskini hesaplamaktadır. Çalışmamızda Framingham Risk Skoru %6 bulunmuş ve katılımcılar düşük riskli olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızda Framingham risk skoru ile fiziksel aktivite düzeyi arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. Literatürde fiziksel aktivite düzeyinin yüksek olmasının daha düşük kardiyovasküler risk faktörü ile ilişkili olduğunu savunan birçok çalışma mevcuttur. Premenopozal, perimenopozal ve postmenopozal kadınlarda fiziksel aktivite düzeyi ile kardiyovasküler risk arasındaki ilişkiyi inceleyen Colpani ve ark (2012)'nin çalışmasına göre günlük 6000 adım ve üzeri fiziksel aktivitenin menopoz durumundan bağımsız olarak düşük düzey kardiyovasküler risk ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (6). Benzer şekilde ilişki durumunu belirleyen çalışmalarda fiziksel aktivite düzeyinin akselerometre ve pedometre gibi yöntemlerle değerlendirildiği görülmektedir (20). Çalışmamızda fonksiyonel kapasite ve fiziksel aktivite düzeyi arasında ilişki belirlenememe nedeninde olduğu gibi, literatürle uyumlu şekilde fiziksel aktivite düzeyi ve kardiyovasküler risk skoru arasında ilişki bulunamamasının tercih edilen fiziksel aktivite değerlendirme yöntemi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda fiziksel aktivite düzeyi ile menopoz semptomları arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Fiziksel aktivitenin sağlıklı yaşam için yaygın yararlılıkları bilinmekle birlikte menopoz semptomlarına etkisine ilişkin çelişkili kanıtlar sunulmaktadır. Fiziksel olarak aktif kadınlarda inaktif kadınlara oranla daha az menopozal şikayet olduğunu bildiren çalışmalar olduğu gibi; bizim çalışmamızla benzer şekilde karşıt sonuçlar bildiren, egzersiz ve menopozal şikayetler arasında ilişki olmadığını belirten çalışmalarda mevcuttur. Araştırmacılar bu durumu; menopoz semptomları açısından etnik gruplar arasındaki farklılıklar, sosyodemografik, ekonomik ve kültürel farklılıkların yanı

sıra farklı ölçüm araçlarıyla açıklamışlardır. Yine, ev içi fiziksel aktivite miktarı arttıkça menopozal semptomların arttığını buna karşın spor ve rekreasyonel aktivite miktarındaki artışın semptomları azalttığı belirtilmiştir. Çalışmamız, spesifik aktivite türlerinden ziyade gerçekleştirilen aktivite miktarına odaklandığından ilişki elde edilememiş olup, çeşitli fiziksel aktivitelerin menopoz semptomları üzerindeki etkisinin daha fazla incelenmesi gerekebilir (19).

Düzenli fiziksel aktivitenin postmenopozal kadınlarda yaşam kalitesine etkisini inceleyen farklı çalışmalar bulunmaktadır. Kalarhoudi ve ark. (2011) 40-60 yaş aralığında 700 kadınla yapılan çalışmada menopoz dönemindeki kadınların yaşam kalitesi değerlendirilmiştir (21). Çalışma sonucunda yaş, çalışma durumu, fiziksel aktivite, eğitim düzeyi, menopoz süresi, gelir memnuniyeti, evlilik memnuniyeti ve ailede yaşayanlarda çocuk sayısı menopoz dönemindeki kadınlarda yaşam kalitesi üzerinde etkili bulunmuştur (21, 22). Bizim çalışmamızda Nottingham Sağlık Profili ve Menopoz Özgü Yaşam Kalitesi ölçekleri ile topladığımız veriler ile fiziksel aktivite düzeyi arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Yaşam kalitesinin multifaktöriyel yapısı nedeniyle, çalışmalar arasında farklı sonuçlar elde edilmiş olabileceği düşünülmektedir.

Literatürde postmenopozal kadınlarda fonksiyonel kapasite ve menopozal semptom ilişkisini inceleyen sınırlı sayıda çalışma bulunmakla birlikte tam bir fikir birliği yoktur. Örnekleminizin fonksiyonel kapasitesi arttıkça vazomotor menopozal semptomun azaldığı belirlenirken diğer menopozal semptomlarla ilişki bulunamamıştır. Silva ve ark (2016)'nın otur-kalk zamanı ile değerlendirilen fonksiyonel kapasite durumu ile psikolojik menopozal semptomlarla ilişki bulunamazken, somatik ve ürogenital semptomlarla ilişki bulunmuştur (23). Yine aynı çalışmada, yürüme hızıyla hiçbir menopozal semptom arasında ilişki bulunamamıştır. Diğer taraftan, çalışmamıza dahil edilen postmenopozal kadınların fonksiyonel kapasiteleri arttıkça, kardiyovasküler riskin azaldığı belirlenmiştir. Literatürde de birçok hastalık durumu ve örneklem grubunda da benzer ilişki durumu gösterilmiştir (24). Kardiyovasküler riskin hesaplanmasında dikkate alınan; lipit düzeyleri, kan basıncı, VKİ, egzersiz alışkanlığı, sigara kullanımı gibi durumların fonksiyonel kapasite üzerine bilinen olumsuz etkisi nedeniyle elde edilen ilişki beklenen bir durumdur.

Çalışmamıza dahil edilen katılımcıların menopoz sonrası geçen süreleri çok geniş bir aralıkta yer alması nedeniyle; katılımcılar erken postmenopozal, geç postmenopozal ve çok geç postmenopozal döneme ayrılarak yapılan değerlendirmeler karşılaştırıldığında elde edilen sonuçların Framingham Risk Skoru dışında gruplar arasında anlamlı fark göstermediği belirlenmiştir. Framingham risk skorunda elde edilen farklılığın, kardiyovasküler riskin yaş ile olan pozitif ilişkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Diğer taraftan fiziksel aktivite ve fonksiyonel kapasitedeki gruplar arası benzerliğin ise, katılımcıların %90'ının ev hanımı olması nedeniyle hangi yaş grubunda veya menopoz sonrası hangi dönemde olmalarından etkilenmeksizin rutin olan aktivite düzeylerinden kaynaklandığı ön görülmektedir. Örneklem grubumuzun özellikleri nedeniyle, sonuçlarımızın

tüm Türk kadınlarına genellenemeyecek olması çalışmanın kısıtlılığı olarak belirtilebilir. Çünkü çalışmamızdaki kadınlar kırsal bir kesimi temsil etmektedir. Eğitim durumları, çalışma durumları, meslekleri, menopoza ve yaşama bakışları kentsel hayattaki kadınlardan farklı olduğu için sonuçlarımızın daha çok kırsal kesimi yansıttığını söyleyebiliriz.

Diğer bir limitasyon olarak da fiziksel aktivite düzeyinin değerlendirilmesinde IPAQ kısa formu kullanmamızdır. Katılımcılarımızın yaşam şekillerine uygun şekilde farklı bir fiziksel aktivite değerlendirme yöntemi ile daha detaylı fiziksel aktivite düzeyi değerlendirmesi yapılabilirdi.

SONUÇ

Araştırmadan elde edilen veriler doğrultusunda; postmenopozal dönemdeki kadınların fiziksel aktivite düzeyinin; fonksiyonel kapasite, kardiyovasküler risk faktörleri, menopozal semptomlar ve yaşam kalitesi ile ilişkisi incelenmiştir ve fiziksel aktivite düzeyinin bu parametreler ile ilişkili olmadığı sonucuna varılmıştır. Diğer taraftan, fonksiyonel kapasite azaldıkça kardiyovasküler risk faktörünün arttığı; fonksiyonel kapasite arttıkça vazomotor menopoz semptomlarının arttığı bulunmuştur. Postmenopozal semptomlar ve kardiyovasküler hastalıklar, yaşam kalitesi, mortalite ve morbiditeyi etkileyen durumlar olarak görülmektedir. Kontrol altına alınması ve kardiyovasküler risklerinin etkilerinin azalması amacıyla ilişkili faktörlerin belirlenmesi ve etkilerinin azaltılması amacıyla farklı popülasyonlarda farklı örneklem gruplarıyla daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik Komite Onayı: Bu araştırma, ilgili tüm ulusal düzenlemelere, kurumsal politikalara ve Helsinki Bildirgesinin ilkelerine uygundur ve Haliç Üniversitesi İstanbul Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (onay numarası: 29.11.2019 tarihli ve 173 sayılı).

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

Yazar Katkıları: Fikir – S.S., H.Ö.; Tasarım – S.S., H.Ö.; Denetleme – S.S.; Kaynaklar – S.S., H.Ö.; Malzemeler – H.Ö.; Veri Toplanması ve/veya İşlenmesi – H.Ö.; Analiz ve/veya Yorum – S.S., H.Ö.; Literatür Taraması – S.S., H.Ö.; Yazıyı Yazan – S.S., H.Ö.; Eleştirel İnceleme – S.S.

Çıkar Çatışması: Yazarların beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

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

Bu makale Dr. Öğr. Üy. Seda Saka'nın danışmanlığında Fzt. Hazal Özgen'in Haliç Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nda yapmış olduğu yüksek lisans tezinden üretilmiştir.

1. Gracia CR, Sammel MD, Freeman EW, Lin H, Langan E, Kapoor S, Nelson DB. Defining menopause status: creation of a new definition to identify the early changes of the menopausal transition. *Menopause*. 2005;12(2):128-35.
2. Sherman S. Defining the menopausal transition. *The American journal of medicine*. 2005;118(12):3-7.
3. Ceylan B, Özerdoğan N. Menopausal symptoms and quality of life in Turkish women in the climacteric period. *Climacteric*. 2014;17(6):705-12.
4. Ural D. Postmenopozal Kardiyovasküler Hastalıklar. *Türkiye Klinikleri Kardiyoloji-Özel Konular*. 2014;7(3):14-20.
5. Büyükkaragöz AH. Kadın ve Fiziksel Aktivite. *Türkiye Klinikleri Beslenme ve Diyetetik-Özel Konular*. 2015;1(1):78-84.
6. Colpani V, Oppermann K, Spritzer PM. Association between habitual physical activity and lower cardiovascular risk in premenopausal, perimenopausal, and postmenopausal women: a population-based study. *Menopause*. 2013;20(5):525-31.
7. Beitz R, Dören M. Physical activity and postmenopausal health. *British Menopause Society Journal*. 2004;10(2):70-4.
8. Barua L, Faruque M, Banik PC, Ali L. Physical activity levels and associated cardiovascular disease risk factors among postmenopausal rural women of Bangladesh. *Indian heart journal*. 2018;70:S161-S6.
9. Algina J, Olejnik S. Sample size tables for correlation analysis with applications in partial correlation and multiple regression analysis. *Multivariate Behavioral Research*. 2003;38(3):309-23.
10. Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, Pratt M, Ekelund U, Yngve A, Sallis JF, Oja P. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Medicine & science in sports & exercise*. 2003;35(8):1381-95.
11. Sağlam M, Arikan H, Saveci S, Inal-Ince D, Bosnak-Guclu M, Karabulut E, Tokgozoglu L. International physical activity questionnaire: reliability and validity of the Turkish version. *Perceptual and motor skills*. 2010;111(1):278-84.
12. Jenkins S, Cecins N, Camarri B, Williams C, Thompson P, Eastwood P. Regression equations to predict 6-minute walk distance in middle-aged and elderly adults. *Physiotherapy theory and practice*. 2009;25(7):516-22.
13. Schneider H, Heinemann L, Thiele K. The Menopause Rating Scale (MRS): cultural and linguistic translation into English. 2001.
14. ÖC G. Menopoz semptomları değerlendirme ölçeğinin Türkçe formunun güvenilirlik ve geçerliliği. *Hemşirelik Forumu Dergisi*. 2005;3:30-5.
15. Tekkeşin N, Kılınc C, Ökmen AŞ. Türk erişkinlerde Framingham Risk Faktörlerinin araştırılması. *Journal of Clinical & Experimental Investigations/Klinik ve Deneysel Araştırmalar Dergisi*. 2011;2(1).
16. Küçükdeveci A, McKenna S, Kutlay S, Gürsel Y, Whalley D, Arasil T. The development and psychometric assessment of the Turkish version of the Nottingham Health Profile. *International journal of rehabilitation research Internationale Zeitschrift für Rehabilitationsforschung Revue internationale de recherches de readaptation*. 2000;23(1):31-8.
17. Turhan E, Inandi T. Assessment of reliability and validity of the Menopause-Specific Quality of Life Questionnaire in a Turkish population. *HealthMED*. 2011;5:111.
18. de Souza Santos CA, Dantas EEM, Moreira MHR. Correlation of physical aptitude; functional capacity, corporal balance and quality of life (QoL) among elderly women submitted to a post-menopausal physical activities program. *Archives of gerontology and geriatrics*. 2011;53(3):344-9.
19. Kim M-J, Cho J, Ahn Y, Yim G, Park H-Y. Association between physical activity and menopausal symptoms in perimenopausal women. *BMC women's health*. 2014;14(1):122.
20. Karvinen SM, Jergenson MJ, Hyvärinen MV, Aukee P, Tammelin TH, Sipilä S, Kovanen V, Kujala UM, Laakkonen EK. Menopausal status and physical activity are independently associated with cardiovascular risk factors of healthy middle-aged women: cross-sectional and longitudinal evidence. *Frontiers in endocrinology*. 2019;10:589.
21. Kalarhousi MA, Taebi M, Sadat Z, Saberi F. Assessment of quality of life in menopausal periods: a population study in kashan, iran. *Iranian Red Crescent Medical Journal*. 2011;13(11):811.

22. K lekci M, Kostanođlu A. Postmenopozal d nemde olan ve olmayan kadınların yorgunluk d zeyi ve sağlık profili. Genel Tıp Dergisi. 2019;29(3).
23. Silva RTd, C mara SMAd, Moreira MA, Nascimento RAd, Vieira MCA, Morais MSMd, Maciel ACC Correlation of menopausal symptoms and quality of life with physical performance in middle-aged women. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia. 2016;38(6):266-72.
24. Bairey Merz CN, Olson M, McGorray S, Pakstis DL, Zell K, Rickens CR, Kelsey SF, Bittner V, Sharaf BL, Sopko G. Physical activity and functional capacity measurement in women: a report from the NHLBI-sponsored WISE study. Journal of women's health & gender-based medicine. 2000;9(7):769-77.

ORIGINAL ARTICLE

Özgün Araştırma

Yazışma Adresi

Correspondence Address

Haydar ADANIR

Department of Gastroenterology,
Akdeniz University,
School of Medicine,
Antalya, Turkey

haydaradanir@hotmail.com

Geliş Tarihi : Tem 30, 2021

Received

Kabul Tarihi : Ekm 07, 2021

Accepted

E Yayın Tarihi : May 01, 2022

Online published

Bu makalede yapılacak atıf

Cite this article as

Günay S, Paköz ZB, Adanır H.
Evaluation of C-Reactive Protein
Levels In The Differentiation Of
Non-Alcoholic Steatohepatitis
and Simple Liver Steatosis
Akd Med J 2022; 8(2):202-207

Süleyman GÜNAY

Department of Gastroenterology,
Katip Çelebi University,
Atatürk Training and
Research Hospital,
Izmir, Turkey

ORCID ID: 0000-0002-1159-1577

Zehra Betül PAKÖZ

Department of Gastroenterology,
Katip Çelebi University,
Atatürk Training and
Research Hospital,
Izmir, Turkey

ORCID ID: 0000-0001-5918-6178

Haydar ADANIR

Department of Gastroenterology,
Akdeniz University,
School of Medicine,
Antalya, Turkey

ORCID ID: 0000-0003-1899-5846

Evaluation of C-Reactive Protein Levels In The Differentiation Of Non-Alcoholic Steatohepatitis and Simple Liver Steatosis

Non-Alkolik Steatohepatit ve Basit Karaciğer Yağlanması Ayrımında C-Reaktif Protein Düzeylerinin Değerlendirilmesi

ABSTRACT

Objective:

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a broad-spectrum disease that has increased in recent years due to increased sedentary life and obesity. It was aimed to determine C-reactive protein (CRP) levels, its association with simple steatosis and non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and its diagnostic value in this study.

Methods:

A total of 165 patients who had a diagnosis of fatty liver disease (simple steatosis group and NASH group) and 99 healthy controls without liver disease were included in the study. Aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), total bilirubin, direct bilirubin, CRP levels were evaluated and ultrasonographic evaluation of liver was performed in all groups. Histopathological evaluation was performed by biopsy in 65 patients who were thought to have NASH.

Results:

AST and ALT values were found to be significantly higher in the NASH group than the other groups. CRP levels were detected lowest in control group and highest in NASH group ($p < 0.001$). AST values were also significantly higher in patients with fibrosis grade 3-4 compared to the control group.

Conclusion:

Our study showed that CRP level is a suitable marker for differentiation of simple steatosis and NASH.

Key Words:

Non-alcoholic fatty liver disease, C-reactive protein, Non-alcoholic steatohepatitis

ÖZ

Amaç:

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), artan sedanter hayat ve obezite nedeniyle son yıllarda artış gösteren geniş spektrumlu bir hastalıktır. Bu çalışmada, C-reaktif protein (CRP) düzeylerinin, basit steatoz ve non-alkolik steatohepatit (NASH) ile ilişkisini ve tanısal değerini belirlemek amaçlanmıştır.

Metodlar:

Yağlı karaciğer hastalığı tanısı alan 165 hasta (basit steatoz grubu ve NASH grubu) ve karaciğer hastalığı olmayan 99 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edildi. Tüm gruplarda aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), total bilirubin, direkt bilirubin, CRP düzeyleri değerlendirildi ve karaciğerin ultrasonografik değerlendirmesi yapıldı. NASH olduğu düşünülen 65 hastada biyopsi ile histopatolojik değerlendirme yapıldı.

Bulgular:

AST ve ALT değerleri NASH grubunda diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksekti. CRP düzeyleri kontrol grubunda en düşük, NASH grubunda en yüksek saptandı ($p < 0.001$). Fibrozis derecesi 3-4 olan hastalarda kontrol grubu ile kıyaslandığında, AST değerinin anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı.

Sonuç:

Çalışmamız, CRP düzeyinin basit steatoz ve NASH ayrımı için uygun bir belirteç olduğunu göstermiştir.

Anahtar Sözcükler:

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, C-reaktif protein, Non-alkolik steatohepatit

INTRODUCTION

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a broad spectrum between simple fatty to non-alcoholic steatohepatitis (NASH). NASH, a more serious form of the disease, can progress to cirrhosis and hepatocellular carcinoma (1,2). In recent years, with the epidemic of obesity, NAFLD has been increasing rapidly all over the world (3). With the prevalence of 17-33% in Western countries, NAFLD has been reported to be the most common liver disease in the world, (4). The leading cause of abnormal liver function tests in USA is also NAFLD, with a rate of 14-24% in the general population (5,6). Since it is associated with dyslipidemia, hypertension, insulin resistance and obesity, it may be considered as the liver component of metabolic syndrome (7).

CRP (C-reactive protein), an acute phase reactant protein, was found to be associated with inflammation and fatty liver in many studies (8,9). It is known that low-level inflammation plays a role in hypertension, cardiovascular diseases, metabolic syndrome, type 2 diabetes and some cancers (10). The association of increased CRP levels and NAFLD has been demonstrated in some studies (11,12). The stage of NAFLD is the key factor in determining the prognosis and making treatment decision. Thus, to distinguish simple steatosis from steatohepatitis is important and a non-invasive strategy is needed to detect all stages of NAFLD. The importance of evaluating serum markers as a noninvasive test to differentiate simple steatosis from NASH has been discussed in some clinical studies (13,14). However, a definitive serum marker has not yet been established in predicting the severity of NAFLD.

It was aimed to determine C-reactive protein (CRP) levels, its

association with simple steatosis and non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and its diagnostic value in this study.

MATERIAL and METHODS**Patients:**

A hundred and sixty-five patients who had a diagnosis of fatty liver disease between June 2017 and June 2018 in our outpatient clinic formed the study group. A hundred healthy controls without liver disease were also included.

Study design:**The study groups were as follows:**

Group 1 - Healthy group: This group included patients who admitted to the outpatient clinic with nonspecific gastrointestinal complaints (dyspepsia, reflux and irritable bowel syndrome) without any liver disease.

Group 2 - Simple steatosis group: this group included patients who were found to have fatty liver with USG, who were with normal liver function tests and asymptomatic for liver disease.

Group 3 - NASH group: Patients with hepatic steatosis on USG, biochemical examination of liver dysfunction, no other pathology to explain liver dysfunction, and liver biopsy with the diagnosis of NASH due to liver dysfunction and diagnosed as NASH.

AST, ALT, total bilirubin, direct bilirubin, CRP levels were measured in all groups and ultrasonographic evaluation was performed. CRP values between 0-5 mg/dl were considered normal.

Histopathological evaluation was performed by biopsy in 65 patients with suspected NASH. Histopathological evaluations were performed by an experienced pathologist and biopsy identified nonalcoholic steatohepatitis with macrovascular fattening in more than 30% of hepatocytes and detection of aneurysm and / or necrosis in hepatocytes. Fibrosis was classified between 0 and 4 according to the modified Brunt score.

Exclusion criteria:

Patients who had non-adipose findings on ultrasound were excluded from the study. Viral hepatitis was excluded by HbsAg, Anti-HCV, Anti HbcIGG and Anti Hbs. ANA, AMA, ASMA and anti-LKM tests were negative to rule out autoimmune hepatitis. Patients under the age of 18, patients with alcohol use over 20 grams per day, patients with continuous drug use, patients with cirrhosis, patients with gastrointestinal bypass, cholestatic liver disease, patients with obstructive jaundice and pregnant women were excluded from the study. The study was performed in accordance with the Declaration of Helsinki and the local ethics committee had given its approval (2021-289). All patients were informed about the study and gave their informed consent.

Statistical analysis

IBM SPSS Statistics 25.0 (IBM Corp., Armonk, New York, USA) was used to analyze data. Descriptive statistics were given as number of units (n), percentage (%), mean \pm

standard deviation ($x \pm ss$). A p-value below 0.05 was considered statistically significant. The normal distribution of the numerical variables was evaluated by the Shapiro Wilk normality test and Q-Q graphs. Comparisons between the groups were made with paired-samples t test in variables with normal distribution. The relationship between categorical variables was examined by exact method of Chi-Square test. Bonferroni corrected two-ratio z test was used for intra-group comparisons, if the chi-square test was previously found to be significant.

RESULTS

A total of 264 patients (99 patients in group 1, 100 patients in group 2 and 65 patients in group 3) were included in the study. The mean age was 38.9 in the control group, 51.8 in the simple steatosis group and 46.2 in the NASH group ($p < 0.001$). There was no difference between the groups in terms of gender distribution. The demographic characteristics of the groups were summarized on table I.

Table I: Comparison of demographic characteristics of study groups.

| | Control (n=99) | NAFLD (n=100) | NASH (n=65) | p |
|---------------|-------------------|------------------|----------------|-------------------------|
| Age (mean±SD) | 38.9±11.9 | 51.8±10.8 | 46.2±12 | <0.001 ^{a,b,c} |
| Sex (n, %) | | | | |
| Male | 44 (44.4) | 37 (37) | 33 (50.8) | 0.207 |
| Female | 55 (55.6) | 63 (63) | 32 (49.2) | |

NAFLD: non-alcoholic fatty liver disease, NASH: non-alcoholic steatohepatitis, a: Control-NAFLD; b: Control-NASH; c: NAFLD-NASH.

AST and ALT values were significantly higher in the NASH group than the other groups. In the simple steatosis group, the mean AST-ALT values were normal but higher than the normal group. Since bilirubin values were evaluated only in simple steatosis and NASH groups, statistical data were examined between these two groups. Mean bilirubin levels were found to be similar between simple steatosis and NASH groups.

CRP levels were found to be lowest in the normal group and highest in NASH patients and the differences were found to be statistically significant ($p < 0.001$). Table II summarizes the laboratory values by groups.

Table II: Comparison of laboratory findings of study groups.

| | Control | | NAFLD | | NASH | | p |
|-------|---------|-----------|-------|-----------|------|------------|-------------------------|
| | n | mean±SD | n | mean±SD | n | mean±SD | |
| AST | 99 | 18.2±4.8 | 100 | 22.9±11.8 | 65 | 61.0±38.8 | <0.001 ^{a,b,c} |
| ALT | 99 | 18.2±8.3 | 100 | 30.3±22.8 | 65 | 102.5±91.9 | <0.001 ^{a,b,c} |
| T.BIL | | | 100 | 0.67±0.31 | 65 | 0.85±0.78 | 0.044 ^c |
| D.BIL | | | 100 | 0.28±0.24 | 65 | 0.33±0.40 | 0.146 |
| CRP | 99 | 0.32±0.47 | 100 | 0.57±0.66 | 41 | 0.77±1.27 | <0.001 ^{a,b} |

NAFLD: non-alcoholic fatty liver disease, NASH: non-alcoholic steatohepatitis, AST: Aspartate Aminotransferase, ALT: Alanine Aminotransferase, T.BIL: Total Bilirubin, D.BIL: Direct Bilirubin, CRP: C-Reactive Protein, SD: standard deviation,

a: Control-NAFLD; b: Control-NASH; c: NAFLD-NASH.

Biopsy revealed 9 patients with stage 0, 45 patients with stage 1-2 and 11 patients with stage 3-4 fibrosis. When the laboratory values were compared between the groups according to fibrosis, AST levels were significantly higher in patients with fibrosis grade 3-4 when compared to the control group ($p = 0.049$). However, no significant difference was determined between CRP levels and fibrosis (Table III).

Table III: Comparison of laboratory findings according to fibrosis between study groups.

| | Fibrosis | | | | | | |
|------|----------|-------------|-----|-----------|-----|-----------|--------------------|
| | 0 | | 1&2 | | 3&4 | | p |
| | n | Mean ±SD | n | Mean ±SD | n | Mean ±SD | |
| AST | 9 | 51.8±53.1 | 45 | 58.5±33.7 | 11 | 78.6±44.0 | 0.049 ^a |
| ALT | 9 | 140.3±207.0 | 45 | 99.3±58.5 | 11 | 84.6±54.6 | 0.627 |
| TBIL | 9 | 0.73±0.29 | 45 | 0.72±0.30 | 11 | 1.45±1.73 | 0.226 |
| DBIL | 9 | 0.28±0.10 | 45 | 0.26±0.12 | 11 | 0.66±0.90 | 0.128 |
| CRP | 4 | 0.74±0.83 | 29 | 0.82±1.48 | 8 | 0.58±0.43 | 0.962 |

AST: Aspartate Aminotransferase, ALT: Alanine Aminotransferase, T.BIL: Total Bilirubin, D.BIL: Direct Bilirubin, CRP: C-Reactive Protein, SD: standard deviation,

a: fibrosis 0-3,4.

In terms of adipose grade on USG, no significant difference was observed between NASH and simple steatosis (Table IV).

Table IV: Characteristics of liver steatosis grade between study groups.

| USG | Control n (%) | NAFLD n (%) | NASH n (%) | p |
|-----|------------------|----------------|---------------|-----------------------|
| G0 | 99 (100) | 0 (0) | 3 (4.6) | |
| G1 | 0 (0) | 33 (33) | 19 (29.2) | |
| G2 | 0 (0) | 57 (57) | 32 (49.2) | <0.001 ^{a,b} |
| G3 | 0 (0) | 9 (9) | 11 (16.9) | |
| G4 | 0 (0) | 1 (1) | 0 (0) | |

NAFLD: Non-alcoholic fatty liver disease, NASH: Non-alcoholic steatohepatitis, USG: ultrasonography, G: Grade,

a: Control-NAFLD; b: Control-NASH; c: NAFLD-NASH.

DISCUSSION

It is very important to differentiate NASH because it can cause cirrhosis in patients with NAFLD. Nowadays, the gold standard for separating NASH from simple steatosis is liver biopsy which is an invasive method. Several biomarkers have been studied in the literature to reduce the need for liver biopsy, but no definitive marker has yet been identified (15). In many studies, it was shown that there was a relationship between NAFLD and low-grade inflammation (16-18). It is known that CRP level is an independent marker in cardiovascular diseases where low inflammation takes the lead in pathogenesis as well as metabolic abnormalities (19,20). In clinical studies, CRP levels were found to be related to metabolic syndrome and its components. Although CRP production mainly occurs in the liver, fatty tissue, especially visceral fatty tissue, has an important role in CRP production (11). In our study, CRP levels were found to be higher in patients with simple steatosis and NASH compared to controls and the difference was significant. The relationship between CRP level and NAFLD was first demonstrated by Park et al. In this study, CRP was found to be an independent risk factor for NAFLD (21). In many subsequent studies, results supporting this finding were obtained (11,12,22-26).

In our study, no significant association was found between CRP levels and the degree of fibrosis detected by biopsy. In the study of Oruç et al., similarly to our study, serum CRP levels were found to be increased in steatohepatitis and fatty liver when compared to the control group, but no significant difference was found between the levels of simple steatosis and steatohepatitis (23). In 2 other studies, serum CRP levels were also increased in these patients, but there was no correlation between CRP and fatty liver's stage (8,27).

Looking at the pathogenesis of NAFLD, it seems that there are still unclear points. Oxidative stress and insulin resistance are considered as 2 major mechanisms in the pathogenesis of NAFLD, both of which are associated with high CRP levels. Proinflammatory cytokines, synthesized by macrophages in fatty tissue include tumor necrosis factor, CRP, interleukin (IL)-6 and IL-8. These cytokines disrupt the insulin signaling system and cause insulin resistance (18,28). Insulin resistance increases fatty acids in the liver, leading to the accumulation of fat in the liver (29). The other mechanism, oxidative stress, acts independently of liver inflammation induced by cytokines. Accumulation of triglycerides in the liver increases oxidative stress and further inflammation results in liver damage (6). It has also been reported that antioxidant capacity is low in patients with NAFLD (30). CRP levels were higher in patients with low antioxidant capacity (31). Malhi et al. showed that inflammation and apoptosis due to free fatty acids are key factors in NASH progression (32).

In a study in which patients were followed for more than 30 years, fatty liver stage was determined by ultrasound and a relationship was found between NAFLD stage and CRP levels (33). In another study in which 4138 healthy men were followed up for 7 years, it was determined whether the risk of NAFLD increases or not in those with high CRP levels and the NAFLD development risk was found to increase as CRP

levels increased. They even stated that these healthy people may need to be monitored for NAFLD development (34).

In our study, control group was significantly younger than the other groups. It is known that the development of NAFLD and especially the development of NASH is a process that lasts for years, so it is expected that these patients will be older (35).

There are some limitations in our study. The diagnosis of fatty liver was made by ultrasound and biopsy was not performed in patients whose liver test was not high. If the study was conducted with a larger number of patients, it could have made the intergroup evaluation stronger.

In our study, CRP levels were found to be significantly higher in the simple steatosis and NASH group compared to the control group. Therefore, we think that CRP level alone is a good marker for NAFLD. However, we do not recommend the use of CRP as an indicator of fibrosis since we cannot find a relationship between fibrosis and CRP level.

CONCLUSION

Differentiation of simple steatosis and NASH in NAFLD patients is important to determine prognosis and treatment method. Liver biopsy is the gold standard in the evaluation of these patients. Since liver biopsy is an invasive and expensive procedure, there is a search for a specific non-invasive biomarker to differentiate simple steatosis and NASH. The data show that CRP level is an appropriate marker for differentiating NASH from simple steatosis. However, studies with different markers are needed to determine the stage of fibrosis.

Ethics Committee Approval:

This research complies with all the relevant national regulations, institutional policies and is in accordance with the tenets of the Helsinki Declaration, and has been approved by the Local ethics committee İzmir Katip Çelebi University (approval number: 2021/0289).

Informed Consent:

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

Author Contributions:

Concept – S.G., B.P.; Design – S.G., H.A.; Supervision – S.G., B.P., H.A.; Data Collection and/or Processing – S.G., B.P.; Analysis and/ or Interpretation – S.G., B.P., H.A.; Literature Search - S.G., B.P., H.A.; Writing Manuscript - S.G., B.P., H.A.; Critical Review - S.G., B.P., H.A.

Conflict of Interest:

The authors have no conflict of interest to declare.

Financial Disclosure:

The authors declared that this study has received no financial support.

1. Adams LA, Angulo P. Recent concepts in non-alcoholic fatty liver disease. *Diabet Med* 2005;22:1129-33.
2. Torres DM, Harrison SA. Diagnosis and therapy of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2008;134:1682-8.
3. Zois CD, Baltayiannis GH, Bekiari A, Goussia A, Karayiannis P, Doukas M, Demopoulos D, Mitsellou A, Vougiouklakis T, Mitsi V, Tsianos E. V. Steatosis and steatohepatitis in postmortem material from Northwestern Greece. *World J Gastroenterol* 2010;16:3944-9.
4. Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, Sanderson SO, Lindor KD, Feldstein A, Angulo P. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: A population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005;129:113-21.
5. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. *Am J Gastroenterol* 2003;98:960-7.
6. Browning JD, Horton JD. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury. *J Clin Invest* 2004;114:147-52.
7. Lazo M, Clark JM. The epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease: a global perspective. *Semin Liver Dis* 2008;28:339-50.
8. Zimmermann E, Anty R, Tordjman J, Verrijken A, Gual P, Tran A, Iannelli A, Gugenheim J, Bedossa P, Francque S, Le Marchand-Brustel Y, Clement K, Van Gaal L, Sørensen TIA, Jess T. C. C reactive protein levels in relation to various features of non-alcoholic fatty liver disease among obese patients. *J Hepatol* 2011;55(3):660-5.
9. Massaro KS, Costa SF, Leone C, Chamone DA. Procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) as severe systemic infection markers in febrile neutropenic adults. *BMC Infect Dis* 2007;7:137.
10. Rodriguez-Hernandez H, Simental-Mendia LE, Rodriguez-Ramirez G, Reyes-Romero MA. Obesity and inflammation: epidemiology, risk factors, and markers of inflammation. *Int J Endocrinol* 2013:678159.
11. Uchihara M, Izumi N. High-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP): A promising biomarker for the screening of non-alcoholic steatohepatitis (NASH) *Nihon Rinsho* 2006;64:1133-8.
12. Nigam P, Bhatt SP, Misra A, Vaidya M, Dasgupta J, Chadha DS. Non-alcoholic fatty liver disease is closely associated with sub-clinical inflammation: A case-control study on Asian Indians in North India. *J Hepatol* 2006;44:1167-74.
13. Fierbinteanu-Braticevici C, Dina I, Petrisor A, Tribus L, Negreanu L, Carstoiu C. Noninvasive investigations for nonalcoholic fatty liver disease and liver fibrosis. *World J Gastroenterol* 2010;16:4784-91.
14. Yoneda M, Mawatari H, Fujita K, Iida H, Yonemitsu K, Kato S, Takahashi H, Kirikoshi H, Inamori M, Nozaki Y, Abe Y, Kubota K, Saito S, Iwasaki T, Terauchi Y, Togo S, Maeyama S, Nakajima A. High-sensitivity C-reactive protein is an independent clinical feature of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) and also of the severity of fibrosis in NASH. *J Gastroenterol* 2007;42:573-82.
15. Ariz U, Mato JM, Lu SC, Lu SC, Mato JM, Martínez-Chantar ML. Nonalcoholic steatohepatitis, animal models, and biomarkers: what is new? *Methods Mol Biol* 2010;593:109136.
16. Chiang CH, Huang CC, Chan WL, Chen JW, Leu HB. The severity of non-alcoholic fatty liver disease correlates with high sensitivity C-reactive protein value and is independently associated with increased cardiovascular risk in healthy population. *Clin Biochem* 2010;43:1399-404.
17. Kuppan G, Anjana RM, Deepa M, Paramasivam P, Chandrakumar S, Kaliyaperumal V, Mohan V. Inflammatory markers in relation to nonalcoholic fatty liver disease in urban South Indians. *Diabetes Technol Ther* 2012;14:152-8.
18. Genc H, Dogru T, Kara M, Tapan S, Nuri EC, Acikel C, Karslioglu Y, Bagci S. Association of plasma visfatin with hepatic and systemic inflammation in nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol* 2013;12:548-55.
19. Lambert M, Delvin EE, Paradis G, O'Loughlin J, Hanley JA, Levy E. C-reactive protein and features of the metabolic syndrome in a population-based sample of children and adolescents. *Clin Chem* 2004;50:1762-8.
20. Festa A, D'Agostino R Jr., Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000; 102: 42-7.

21. Park SH, Kim BI, Yun JW, Kim JW, Park DI, Cho YK, Sung IK, Park CY, Sohn CI, Jeon WK, Kim H, Rhee EJ, Lee WY, Kim SW. Insulin resistance and C reactive protein as independent risk factors for non-alcoholic fatty liver disease in non-obese Asian men. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19(6):694-8.
22. Targher G, Bertolini L, Rodella S, Lippi G, Franchini M, Zoppini G, Muggeo M, Day CP. NASH predicts plasma inflammatory biomarkers independently of visceral fat in men. *Obesity (Silver Spring)* 2008;16:1394-9.
23. Oruc N, Ozutemiz O, Yuce G, Akarca US, Ersoz G, Gunsar F, Batur Y. Serum procalcitonin and CRP levels in non-alcoholic fatty liver disease: A case control study. *BMC Gastroenterol* 2009;9:16.
24. Fierbinteanu-Braticevici C, Baicus C, Tribus L, Papacocea R. Predictive factors for nonalcoholic steatohepatitis (NASH) in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *J Gastrointestin Liver Dis* 2011;20:153-9.
25. Hamirani YS, Katz R, Nasir K, Zeb, I., Blaha, M. J., Blumenthal, R. S., Kronmal, R. N., Budoff, M. J. Association between inflammatory markers and liver fat: The Multi Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Clin Exp Cardiol* 2014;5:1000344.
26. Maleki I, Rastgar A, Hosseini V, Taghvaei T. High sensitive CRP and pentraxine 3 as noninvasive biomarkers of nonalcoholic fatty liver disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014;18:1583-90.
27. Haukeland JW, Damås JK, Konopski Z, Løberg EM, Haaland T, Goverud I, Torjesen PA, Birke-land K, Bjøro K, Aukrust P. Systemic inflammation in nonalcoholic fatty liver disease is characterized by elevated levels of CCL2. *J Hepatol* 2006;44:1167-74.
28. Tarantino G, Finelli C. Pathogenesis of hepatic steatosis: the link between hypercortisolism and non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2013;19: 6735-43.
29. Feingold KR, Grunfeld C. Role of cytokines in inducing hyperlipidemia. *Diabetes* 1992; 41 Suppl 2:97-101.
30. Kumar R, Prakash S, Chhabra S, Singla V, Madan K, Gupta SD, Panda SK, Khanal S, Acharya SK. Association of pro-inflammatory cytokines, adipokines & oxidative stress with insulin resistance & non-alcoholic fatty liver disease. *Indian J Med Res* 2012;136:229-36.
31. Kim JH, Baik HW, Yoon YS, Joung HJ, Park JS, Park SJ, Jang EJ, Park SW, Kim SJ, Kim MJ, Jeon DO, Cho HJ, Lee SJ, Im SG, Jang SK. Measurement of antioxidant capacity using the biological antioxidant potential test and its role as a predictive marker of metabolic syndrome. *Korean J Intern Med* 2014;29:31-9.
32. Malhi H, Kaufman RJ. Endoplasmic reticulum stress in liver disease. *J Hepatol* 2011;54:795-809.
33. Foroughi M, Maghsoudi Z, Khayyatzadeh S, Ghiasvand R, Askari G, Iraj B. Relationship between non-alcoholic fatty liver disease and inflammation in patients with non-alcoholic fatty liver. *Adv Biomed Res* 2016;5:28.
34. Lee J, Yoon K, Ryu S, Chang Y, Kim H-R. High-normal levels of hs CRP predict the development of non-alcoholic fatty liver in healthy men. *PLoS One* 2017;24;12(2):e0172666.
35. Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, Adams LA, Bjornsson ES, Charatcharoenwittaya P, Mills PR, Keach JC, Lafferty HD, Stahler A, Haflidadottir S, Bendtsen F. Liver fibrosis, but no other histologic features, is associated with long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2015;149:389-97.

Yazışma Adresi
Correspondence Address

Neval BOZTUĞ
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye
nboztug@akdeniz.edu.tr

Geliş Tarihi : Aralık 22 2021
Received
Kabul Tarihi : Nisan 12 2022
Accepted
E Yayın Tarihi : Mayıs 01,2022
Online published

Bu makalede yapılacak atf
Cite this article as
Boztuğ N, Şenol Y, Sarıkçıoğlu L,
Bostancı A, Çetinkaya R,
Gürpınar E, Korcum AF,
Ünal A, Turhan M.

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesinde
Uygulanan Uzaktan Eğitim Sürecinin
Değerlendirilmesi

Akd Tıp D2022; 8(2):208-217

Neval BOZTUĞ
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD,
Antalya, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-8159-0975

Yeşim ŞENOL
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıp Eğitimi AD, Antalya, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-7842-3041

Levent SARIKÇIOĞLU
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Anatomi AD, Antalya, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-0825-6225

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesinde Uygulanan Uzaktan Eğitim Sürecinin Değerlendirilmesi

Evaluation of The Distance Education Process Applied at Akdeniz University Faculty of Medicine

Aslı BOSTANCI
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi,
KBB AD, Antalya, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-1535-2661

Ramazan ÇETİNKAYA
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları AD, Antalya, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-1182-2048

Erol GÜRPINAR
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıp Eğitimi AD, Antalya, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-5544-7040

Aylin Fidan KORCUM
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Radyasyon Onkolojisi AD,
Antalya, Türkiye
ORCID ID: 0000-0003-0318-6122

Ali ÜNAL
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Nöroloji AD, Antalya, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-6530-9071

Murat TURHAN
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi,
KBB AD, Antalya, Türkiye
ORCID ID: 0000-0001-6140-1666

ÖZ

Amaç:

Dünyayı tehlike altına alan COVID-19 pandemi süreci tüm ülkeleri tehdit etmeye devam etmektedir. Bu süreç içinde sosyal mesafe ve izolasyon sebebiyle birçok faaliyete ara verilmiştir. Bu araştırmada, söz konusu pandemi sürecinde yüz yüze eğitime ara verilmesi sonucunda Akdeniz Üniversitesi'nde uygulanan uzaktan eğitimin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

Gereç ve Yöntem:

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesinde 2020-2021 Eğitim Öğretim yılında uzaktan eğitimi değerlendirmek amacı ile öğrencilere 17 sorudan oluşan bir anket uygulanmıştır. Alınan geri bildirimler değerlendirilmiş ve değerlendirmede Logic model kullanılmıştır. Logic model, kaynak, etkinlikler, ürün ve çıktılardan oluşmaktadır. Uygulanan anket sonucunda 521 öğrenciden yanıt alınmış ve geri bildirimleri değerlendirilmiştir. Ayrıca öğrencilerin verileri "açık uçlu sorulardan oluşan bir anket" yoluyla toplanmıştır.

Bulgular :

Çalışmamızda yapılan program değerlendirilmesi ile COVID-19 salgını süresince Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesinde 2020-2021 yılları arasında planlı uzaktan eğitim uygulamalarının uygulanabilirliği gösterilmiştir. Bu dönemde sınav güvenliği artırılmıştır. Öğrenciler yüz yüze eğitimin çevrimiçi eğitime göre daha yararlı olacağını düşünmektedir.

Sonuç:

Logic model kullanılarak yapılan program değerlendirme sonuçları , programın bütünü açısından planlanacak eğitimler için yol gösterici olmuştur.

Anahtar Kelimeler:

Logic model, Program değerlendirme, Sınav, Geribildirim

ABSTRACT**Objective:**

The COVID-19 pandemic process, which endangers the world, continues to threaten all countries. In this process, many activities were suspended due to social distance and isolation. This research aims to have information about the efficiency of the process by analyzing the opinions of students regarding online education.

Methods:

The Logic model was used to build the evaluation. The evaluation components are resources, activities, outputs, outcomes and impact. The feedback of 521 students in 2020-2021 period were evaluated. Students' questionnaire form consisted of 17 questions. Also, data from students was collected by a questionnaire composed of open-ended questions.

Results:

Logic model is a useful model for program development and evaluation. In this process, exam reliability has been increased. Students think that face-to-face education is more beneficial than online education.

Conclusion:

The results of this evaluation showed useful information for the curriculum.

Key Words:

Logic model, Program evaluation, Exam, Feedback

GİRİŞ

2019'un sonlarında ortaya çıkan Coronavirüs (COVID-19), Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 11 Mart 2020'de pandemi olarak ilan edilmiştir. Yaşamın tüm alanlarını etkisini altına alan COVID-19 pandemisinden en çok etkilenen alanlardan bir tanesi de tıp eğitimidir. COVID-19 pandemisi eğitim ortamlarında tıp eğitimini önemli ölçüde kesintiye uğratmıştır (1). Pandeminin başlangıç evresinde hastalığın çok bilinmemesi nedeni ile virüsün yayılımını azaltılmak ve öğrencilerin etkilenimini en aza indirmek amacı diğer tüm eğitim kurumları ve üniversitelerde olduğu gibi tıp fakültelerinde de yüz yüze eğitimler durdurulmuştur.

Pandemi sürecinde birçok tıp fakültesinde yüz yüze eğitimin yerini uzaktan eğitim uygulamaları almıştır. Bu süreçte uzaktan eğitim araçları kullanılarak; eğitici merkezli klasik eğitim, küçük grup çalışmaları, çevrimiçi vizitler, çevrimiçi pratik uygulamaları gibi çeşitli uygulamalarla eğitim süreci yürütülmüştür (1-3). Öğrenme süreçleri ile birlikte

ölçme-değerlendirmede de çevrimiçi uygulamalara yer verilmiştir. Çevrimiçi sınavlarda kopya gibi güvenlik sorunlarının aşılması için farklı yöntemlerin geliştirilmesi ihtiyacı ortaya çıkmıştır (4).

Uzaktan eğitim örnekleri ve yapılanmaları pek çok üniversitesinin alt yapısında bulunup kullanılsa da bu süreç içerisinde "acil uzaktan eğitim" adı verilen bir yapılandırmaya ve sürece özel yeni çözümler ile adaptasyonlara ihtiyaç duyulmuştur. Acil yapılandırılmış uzaktan eğitim, kriz ya da acil durum ortadan kalktığında eski formatına dönerek yüz yüze ders olarak verilecek olan eğitim ya da öğretim için tamamen uzaktan öğretim çözümlerinin kullanılmasını içerir (5). Örgün eğitime göre yapılanmış üniversiteler, COVID-19 nedeniyle ortaya çıkan bu krizde dersleri ve programları devam ettirmek için hızlı bir çözüm olarak yüz yüze eğitimin yerine web tabanlı uzaktan eğitim çalışmalarına başlamış, acil uzaktan eğitime geçiş yapmıştır (6).

Ülkemizde de pandemi ilan edilmesinden hemen sonra Yükseköğretim Kurulu'nun (YÖK) tüm yükseköğretim kurumlarında eğitime 3 hafta ara verildiğini duyurmasının ardından Akdeniz Üniversitesi Senatosu, 2019-2020 bahar döneminin senkron ya da asenkron şekilde uzaktan eğitimle sürdürülmesi kararını aldı. Bu dönem hızla alınan önlemler ile verilen eğitim sonrasında eğitimin aksamasının önüne geçilmeye çalışıldı (7). 2020-2021 eğitim döneminde ise planlanmış bir uzaktan eğitim programı hazırlandı ve uygulandı.

Bu çalışma Akdeniz Üniversitesinde 2020-2021 eğitim döneminde planlı şekilde uygulanan uzaktan eğitim programının değerlendirilmesini amaçlamaktadır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma 2020-2021 eğitim döneminde Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesinde (Dönem 1 den dönem 5'e kadar) eğitim gören toplam 1743 öğrenci ile yürütüldü (Tablo I) .

Tablo I: 2020-2021 Dönem 1-5 öğrenci sayıları .

| 2020-2021 Eğitim Öğretim Yılı | |
|-------------------------------|------------------|
| Dönem | Öğrenci Sayıları |
| Dönem 1 | 316 |
| Dönem 2 | 349 |
| Dönem 3 | 317 |
| Dönem 4 | 328 |
| Dönem 5 | 433 |
| Toplam | 1743 |

Çalışmada program değerlendirme yöntemlerinden bir tanesi olan Logic model kullanıldı. Logic model, sistematik ve görsel yolla, programın sürdürülmesinde etkili kaynaklar, etkinlikler, ulaşmak istenilen sonuç ve değişimleri sunmak ve paylaşmak için kullanılan ideal yöntemlerden bir tanesidir. Programın altında yatan varsayım ve teori ışığında, hangi etkinliklerin diğerlerinden önce gelmesi gerektiğini ve amaçlanan çıktılara nasıl ulaşıldığını gösteren grafiksel şekiller oluşturulmaktadır. Logic model yaklaşımı programın sürdürüldüğü dönem içinde kullanılabilecek bir yönetim ve değerlendirme aracıdır. Eğitim programının etkili hale gelmesi için de fırsatlar sunmaktadır. Programın geliştirilme-

si ve değerlendirme aşamasında “Ne çalışır?”, “Niçin” gibi soruların yanıtlarının bulunmasını da sağlamaktadır (8). Model kapsamında girdi, etkinlik, ürün ve çıktılar değerlendirildi.

Kısa hedefli çıktılarda öğrencilerin sınav başarı puanları ve eğitimden memnuniyetleri değerlendirildi. Veri toplama aracı olarak araştırmacılar tarafından geliştirilen, öğrencilere ait bazı kişisel bilgiler ve çalışmanın amacına uygun görüşlerinin sorgulandığı bir anket kullanıldı. Çalışmanın katılımcılarını 2020-2021 öğretim yılında salgın sürecinin başladığı dönemde Dönem 1-5’te olan Tıp Fakültesi öğrencileri oluşturdu. Araştırma anketi Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi’ndeki öğrencilere Google Form elektronik anketi kullanılarak e-postaları aracılığıyla ulaştırıldı. Geri bildirimlere verilen yanıt sayısı ve yüzdeleri Tablo II’de gösterildi. Analizlerde yüzde değerlere yer verildi. Açık uçlu sorulara verilen yanıtlar değerlendirilerek belli temalar altında toplandı.

Tablo II: Uzaktan eğitime ilişkin öğrenci görüşleri (17 sorudan 5 tanesi uzaktan eğitim ile ilgili) (katılıyorum- çok katılıyorum yüzde dağılımı).

| Dönem | 1 | | 2 | | 3 | | 4 | | 5 | |
|---|-----|------|----|------|-----|------|-----|------|----|------|
| | N | % | n | % | n | % | n | % | n | % |
| Cevap veren öğrenci sayısı | 115 | | 78 | | 122 | | 165 | | 41 | |
| Çevrimiçi senkron derslere zamanında ve düzenli olarak katıldım. | 41 | 45,6 | 13 | 16,7 | 30 | 24,6 | 63 | 38,2 | 18 | 43,9 |
| Çevrimiçi eğitime ilişkin yapılan bilgilendirmeler yeterliydi. | 62 | 56,5 | 27 | 34,6 | 32 | 26,4 | 57 | 34,5 | 20 | 48,8 |
| Uzaktan öğretime ilişkin sorun yaşadığımda teknik destek alabildim. | 49 | 42,6 | 29 | 37,2 | 38 | 31,2 | 70 | 42,4 | 17 | 41,5 |
| Çevrimiçi platform üzerinden ders materyalleri ve dokümanlara kolayca ulaşabildim. | 83 | 72,2 | 58 | 74,4 | 79 | 64,8 | 113 | 68,5 | 27 | 65,9 |
| Çevrimiçi eğitim sürecinde kayıt altına alınan dersleri tekrar izleyebilmek yararlıydı. | 97 | 84,4 | 72 | 92,4 | 112 | 91,8 | 138 | 83,6 | 40 | 97,6 |

BULGULAR

Logic modelin oluşturulmasında sorun, amaç ve varsayımların oluşturulması programın geliştirilmesinde ve değerlendirilmesinde önemli bir basamaktır.

SORUN

Dünya’da 2019 yılı Mart ayında pandeminin ortaya çıkması, bu süreçle birlikte tıp eğitiminde uzaktan eğitime geçilmesi bir sorun olarak ortaya çıkmış ve acil önemler alınmıştır. Uygulanan bu uzaktan eğitim yönteminde tıp eğitimi için etkinliği araştırmaya değerdir. Bu etkinliği izlemek için sistematik bir modele gereksinim vardır.

AMAÇ

2020-2021 eğitim döneminde planlı olarak uygulanan uzaktan eğitimin etkinliğinin Logic model ile değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

VARSAYIM

- Pandemi döneminde uygulanan uzaktan eğitim;
- dinamik ve geniş gruplara yönelik mekan sorunu olmaksızın eğitimin sürdürülmesini,
 - eğitimin yalnızca ulusal değil uluslararası standartlar da gözetilerek yapılandırılmasını,
 - esnek ve objektif ölçme-değerlendirmeye olanak tanımasını,
 - görsel-ışitsel eğitime fırsat veren teknolojilerin kullanımı ile içeriği daha çok zenginleştirilmiş ve öğrenciyi motive eden örneklerin sunulmasını,
 - eğitim programında sunulan materyali defalarca izlenmesini ve geri bildirim alınmasını sağlar (9).

GİRDİLER

- 2020-2021 eğitim döneminde dönem 1 ve 5 arasında olan toplam 1743 öğrenci ve 325 öğretim üyesi için canlı yayım ve küçük grup uygulamaları olanakları sunan Microsoft Teams Eğitim Programı
- Her bir öğretim üyesi için Microsoft Teams içerisinde çevrimiçi sınıflar
- Öğretim üyelerinin ders anlatımı için Dekanlıkta bilgisayar, kamera ve mikrofon ile donatılan 10 dersliğin düzenlenmesi
- Alt yapısı olmayan öğrenciler için 60 bilgisayar temini
- Pratik videolarının sisteme yüklenmesi
- Ders programı değişiklikleri nedeniyle telafi eğitimleri
- Akademik Sınav Otomasyon Sistemi (ASOS) soru bankası ile çevrimiçi sınav uygulamaları
- Altı defa uygulanan öğretim üyesi gelişim programları
- Tıp Fakültesi Çevrimiçi Sınav Uygulama Esasları Yönergesi

ETKİNLİKLER

Eğitim programı;

- Güz döneminde tüm teorik dersler çevrimiçi olarak planlandı.
- Mutlaka yüz yüze verilmesi gereken uygulamalı dersler bahar döneminde 4-6 haftalık telafi pratikler şeklinde planlandı.

Ölçme- değerlendirme;

- Çevrimiçi Sınav Esasları hazırlandı.
- Öğrencilere sınav analizlerini bireysel olarak görme imkanı sağlayacak altyapı hazırlandı.

E- sınav’ın,

- soru analizleri yapıldı.
- kapsam geçerliği hesaplandı.
- güvenilirliği (cronbach alfa) hesaplandı.
- kabul edilebilirlik indeksi hesaplandı.

Öğrenciler İçin;

- WhatsApp destek hattı oluşturuldu.
- WhatsApp temsilciler grubu oluşturuldu. (Dönem 1-6)
- Sınav itirazları için esinavtip@akdeniz.edu.tr mail adresi tanımlandı.
- Gerekli olan video ve bilgilendirme metinleri hazırlandı.

- Farklı iletişim kanalları kullanılarak (canlı yayınlar, e-posta vb.) sınavlar ile ilgili bilgilendirmeler yapıldı.
- Öğrencileri sınav sistemine alıştırmak amacı ile gerekli görüldüğünde birden fazla deneme sınavları yapıldı.
- Öğrencilere çevrimiçi anlatılan derslere erişim imkanı verilecek olanaklar planlandı .

Program değerlendirme için;

- Öğrenciler ve öğretim üyelerinden geri bildirimler alındı.

Öğretim elemanları için;

- WhatsApp destek hattı oluşturuldu.
- Çevrimiçi ve yüz yüze olarak Microsoft Teams uygulamasının kullanımına yönelik eğitimler düzenlendi.
- Akademik kurul toplantılarında Microsoft Teams alt yapısı tanıtıldı.
- Çevrimiçi probleme dayalı öğrenmeye yönelik bilgilendirme toplantısı yapıldı.
- Dekanlık içerisinde küçük sınıflarda her bir Anabilim dalı için ayrı olan E- Kampüs (öğretim üyesinin dersini anlatabileceği, içerisinde bilgisayar, kamera ve mikrofon olan bir sınıf) oluşturuldu.
- Tüm bölümlere kamera ve mikrofon temin edilmesi için satın almalar yapıldı.
- E- kampüste 2 teknik personel görevlendirildi.
- Derslere kayıt alma zorunluluğu getirildi.
- Danışmanlık için alt yapı oluşturuldu.
- Makale saati uygulaması çevrimiçi planlandı.
- Öğretim üyesi gelişim uygulaması kapsamında altı çevrimiçi eğitim verildi.

ÜRÜNLER

- Her dönem ve staj için sanal sınıf oluşturuldu.
- Pratik derslerden bazıları Microsoft Teams platformuna yüklendi ve çevrimiçi olarak anlatıldı.
- Tüm dönem öğrenci temsilcilerinden aralıklarla geri bildirimler alındı.
- Dönem 2-3-4 ders programı öğrencilerin isteği doğrultusunda yeniden düzenlendi.
- Dönem 2 ders programı teorik derslerinin bir kısmı bahar dönemine kaydırıldı.
- Dönem 3'te kurul sınavı öncesinde bir hafta ek çalışma süresi verildi.
- Dönem 4 staj kurulu sonrasına bir hafta ek serbest çalışma eklendi.
- Dönem 5 üroloji stajı iki haftadan bir haftaya indirildi.
- Dönem 6 olup Dönem 5'teki teorik derslere katılmak isteyen öğrencilere katılım imkanı sağlandı.
- Uygulanan 241 sınavın her birinin güvenilirliği ve geçerliliği %70 ve üzerinde olarak hesaplandı.
- WhatsApp destek hattı ile sınav anında yaşanan sorunlar giderildi (Öğrencilerin sınava bağlanması, teknik aksaklıklar vb.)
- Gerek duyulan video ve bilgilendirme metinleri web sayfasında yayınlandı.
- Derslerin kaydı alındı ve öğrencilere çevrimiçi anlatılan

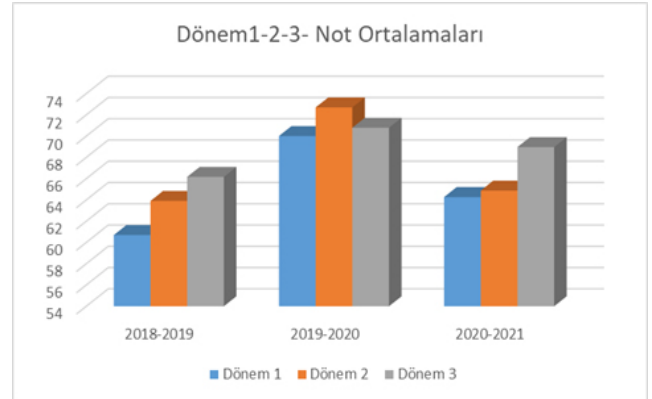
derslere erişim imkânı sağlandı.

- Tüm öğrencilere çevrimiçi danışmanlık hizmeti verildi.
- Makale saati uygulaması (Dönem II'de, PDÖ konuları ile ilişkili olmak üzere olgu sunumu, araştırma makalesi ve derleme olmak üzere yılda 3 kez, 3'er oturum halinde uygulan, farklı araştırma yöntemleri ve makale çeşitlerinin tanıtılması amaçlanan bir küçük grup çalışması) her oturum iki saat olacak şekilde çevrimiçi olarak yapıldı.
- Öğretim üyesi gelişim uygulaması kapsamında altı çevrimiçi eğitim verildi.

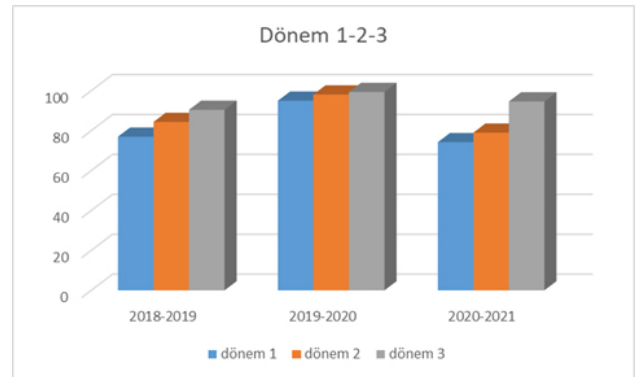
ÇIKTILAR

Öğrencilerin uzaktan eğitimde başarı durumları

Dönem 1 de pandemi döneminde 2019-2020 eğitim yılında uygulanan sınavlar 2018-2019 yılında uygulanan sınavlarla karşılaştırıldığında, not ortalamasının daha yüksek olduğu ve başarı ortalamalarının (geçerli not ortalaması olan 60 ve üzeri not alma) da daha yüksek olduğu görüldü (Grafik 1,2). Ancak planlı çevrimiçi eğitim döneminde (2020-2021) ASOS (Akademik Sınav Otomasyon Sistemi) soru bankası üzerinden yapılması uygun hale gelen çevrimiçi sınavlarda başarı ve not ortalamalarının 2018-2019 eğitim dönemine benzer olduğu, not ortalama ve başarı ortalamalarının bir önceki yıla yani pandeminin başladığı ve acil olarak uzaktan eğitime geçilen 2019-2020 eğitim yılına kıyasla tekrar düştüğü gözlemlendi. Aynı durum dönem 2 ve dönem 3 başarı durumlarında da tespit edildi (Grafik 1,2).

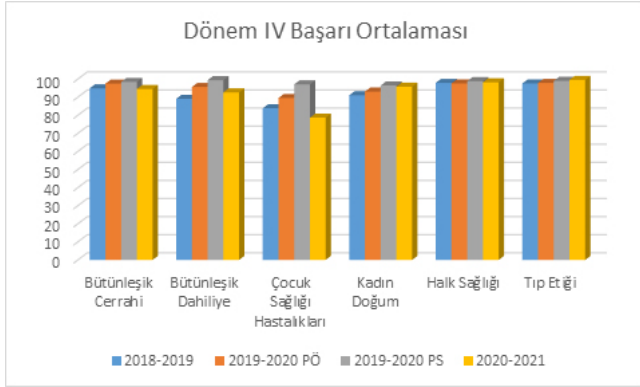


Grafik 1: Dönem 1,2,3 son üç yıl not ortalamaları.



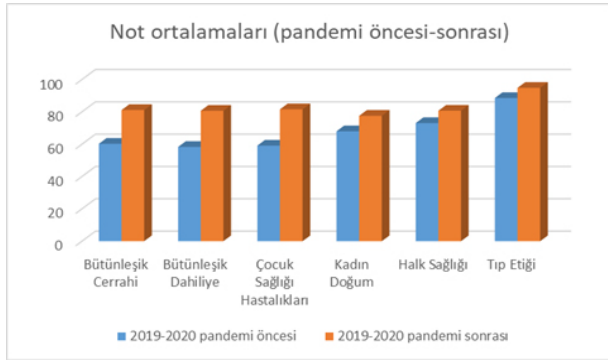
Grafik 2: Dönem 1,2,3 son üç yıl başarı ortalamaları.

Dönem 4 sınavları incelendiğinde, bütünlük cerrahi, bütünlük dahiliye, çocuk sağlığı ve hastalıkları ve kadın hastalıkları ve doğum gibi büyük stajlarda, 2019-2020 eğitim döneminde not ortalamaları ve başarı ortalamalarının yükseldiği, ancak planlı uzaktan eğitime geçildiği ve sınavların ASOS soru bankası üzerinden çevrimiçi yapıldığı 2020-2021 eğitim döneminde not ortalaması ve başarı ortalamalarının 2018-2019 eğitim dönemine benzer olduğu görüldü (Grafik 3,4).



PÖ: pandemi öncesi; PS: pandemi sonrası

Grafik 3: Dönem 4 son üç yıl başarı ortalamaları.



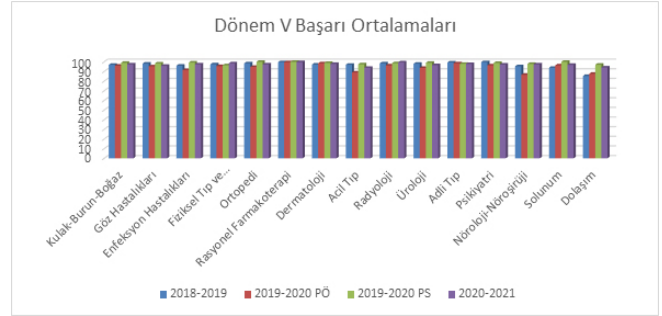
Grafik 4: Dönem IV pandemi öncesi (PÖ)-pandemi sonrası (PS) not ortalamaları.

Dönem 5 sınavlarının değerlendirilmesinde ise, 2018-2019 eğitim yılında sözlü olarak uygulanan bazı staj sınavlarının pandemin ilan edildiği 2019-2020 eğitim döneminde uzaktan yazılı olarak gerçekleştirildi. 2020-2021 eğitim döneminde de bu stajlardaki sınavlar ASOS soru bankası üzerinden uzaktan çevrimiçi olarak gerçekleştirildi. Sınavların son üç yıl içerisinde karşılaştırılması sonucunda farklılık gösterdiği gözlemlendi (Grafik 5).

Ancak 2019-2020 eğitim- öğretim yılı pandemi öncesi ve pandemi sonrası olarak iki bölüme ayrılarak başarı ve not ortalamaları olarak incelendiğinde, pandemi sonrası AKUZEM (Akdeniz Üniversitesi Uzaktan Eğitim Merkezi) üzerinden yapılan ve kontrolü zor olan güvenilirliği düşük sınavlar nedeni ile not ve başarı ortalamalarının yüksek olduğu gözlemlendi (Grafik 6,7).

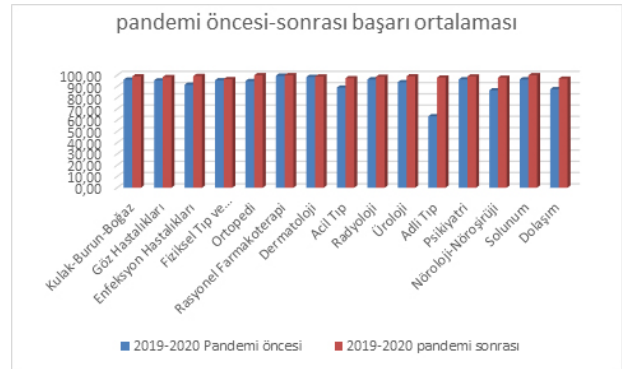
Pandemi sonrası AKUZEM ile yapılan sınavların 2020-2021 döneminde ASOS soru bankası üzerinden yapılan sınavlarla karşılaştırıldığında, dönem V te uygulanan sınavlarda AKUZEM üzerinden uygulanan sınavlarda başarı ortalamalarının çok yüksek olduğu, not ortalamalarının da yüksek

olduğu, ancak ASOS soru bankası üzerinden yapılan sınavlarda uygulanan sınavların geçerliği ve güvenilirliği daha yüksek olduğu gösterildi (Grafik 8,9).



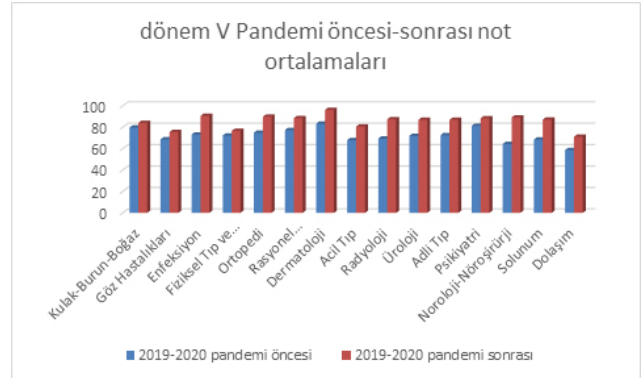
PÖ: pandemi öncesi; PS: pandemi sonrası

Grafik 5: Dönem 5 son üç yıl başarı ortalamaları.

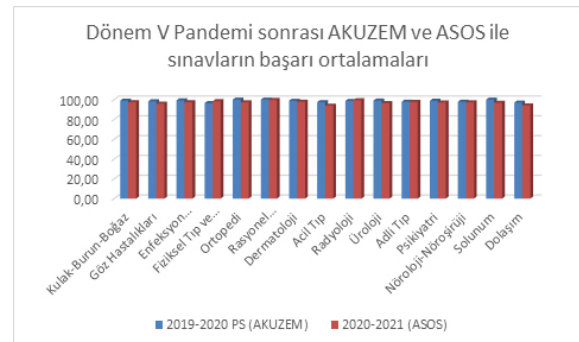


PÖ: pandemi öncesi; PS: pandemi sonrası

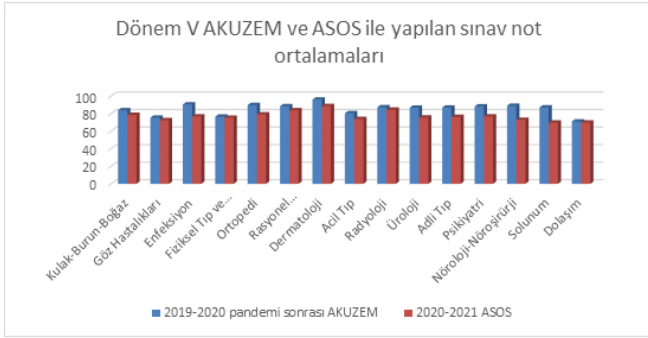
Grafik 6: Dönem V pandemi öncesi-sonrası başarı ortalamaları .



Grafik 7: Dönem V Pandemi öncesi-sonrası not ortalamaları.



Grafik 8: Pandemi sonrası AKUZEM (Akdeniz Üniversitesi Uzaktan Eğitim Merkezi) ve ASOS ile yapılan sınavların başarı ortalamaları.



Grafik 9: AKUZEM ve ASOS ile yapılan sınavların not ortalamaları.

ASOS soru bankası ile yapılan sınavların değerlendirilmesi

2020-2021 eğitim yılında ASOS soru bankası üzerinden toplam 241 sınav gerçekleştirildi. Sınav sonrasında sınav analizleri yapıldı, sınavların güvenilirliği ve geçerliliği belirlendi. Ayrıca yapılan soru analizleri ile soruların kabul edilebilir endeksi, Kuder Richardson 20 ve Kuder Richardson 21 değerleri, Cronbach's alpha değerleri ve testin gücülüğü, öğrenciler tarafından doğru cevaplama oranları hesaplandı, öğretim üyelerine geri bildirim olarak gönderildi (Tablo III).

Tablo III: Uygulanan sınavlarda yapılan sınav analizleri.

| Uygulanan sınav sayısı | Kabul edilebilir endeksi | Kuder Richardson 20 | Kuder Richardson 21 | Cronbach's alpha | Testin gücülüğü |
|------------------------|--------------------------|---------------------|---------------------|------------------|-----------------|
| 256 | 6,0 | 0,70 | 0,57 | 0,70 | 0,73 |

Öğrencilerin memnuniyet durumları

Öğrencilerin memnuniyet durumlarını belirlemek için uzaktan eğitim ile ilgili aşağıda yer alan sorular yöneltildi.

1. Çevrimiçi senkron derslere zamanında ve düzenli olarak katıldım.
2. Çevrimiçi eğitime ilişkin yapılan bilgilendirmeler yeterliydi.
3. Uzaktan öğretime ilişkin sorun yaşadığımda teknik destek alabildim.
4. Çevrimiçi platform üzerinden ders materyalleri ve dokümanlara kolayca ulaşabildim.
5. Çevrimiçi eğitim sürecinde kayıt altına alınan dersleri tekrar izleyebilmek yararlıydı.
6. Dersler yüz yüze eğitimde olduğu gibi aynı içerik ve sürede anlatıldı.
7. Çevrimiçi eğitimde de öğretim üyesi ile etkileşim sağlandı.
8. Teorik dersler yüz yüze dersler kadar etkiliydi.
9. Teorik derslerde farklı öğretim yöntemleri kullanıldı.
10. Çevrimiçi eğitimlerde kullanılan Microsoft Teams'de eğitim programını takip etmek kolaydı.
11. Çevrimiçi yapılan uygulamalı dersler etkiliydi.
12. Çevrimiçi eğitimler pandemiden sonra da devam etmeli .
13. Sınavlara ilişkin yönergeler açık ve anlaşılırdı.
14. Sınavlar için verilen süre yeterliydi.
15. Sınavlarda alt yapı sorunu yaşamadım.

16. Çevrimiçi sınavlar sırasında karşılaştığım sorunlarda eğitimden sorumlu kişilerden destek alabildim.

17. ASOS soru bankasının kullanımında kendimi yeterli hissediyorum.

Verilen geri bildirim ler analiz edildiğinde, çevrimiçi eğitime katılım süreci açısından ankete yanıt veren öğrencilerden birinci sınıf (%45,6) ve beşinci sınıf (%43,9) öğrencileri olduğu gözlemlendi. Çevrimiçi eğitime ilişkin yapılan bilgilendirmelerin yeterli olduğunu düşünenlerin sırayla yüzde değerleri %56,5, %34,6, %26,4, %34,5, %48,8 olarak değişmekteydi. “Çevrimiçi platform üzerinden ders materyalleri ve dokümanlara kolayca ulaşabildim.” önermesine tüm sınıflarda okuyan öğrencilerin yarısından fazlası katılıyorum yanıtını verdi. Öğrencilerin büyük çoğunluğu “Çevrimiçi eğitim sürecinde kayıt altına alınan dersleri tekrar izleyebilmek yararlıydı.” seçeneğine “katılıyorum “ yanıtını verdi (Tablo II).

Tablo IV’de öğrencilerin uzaktan eğitimin özelliklerine ilişkin verdikleri yanıtlar gösterildi. “Dersler yüz yüze eğitimde olduğu gibi aynı içerik ve sürede anlatıldı.” ifadesine birinci sınıftan beşinci sınıfa yüzdeler % 47,8, %39,7, %56,6, %44,2 ve %48,8 olarak dağılmaktaydı. Teorik derslerin yüz yüze dersler kadar etkili olduğunu düşünen öğrencilerinden birinci sınıf öğrencileri %22,6, beşinci sınıf öğrencileri ise %48,8 oranında katıldığını belirtti. Çevrimiçi yapılan uygulamaların etkin olduğunu düşünenlerin yüzdeleri ise en düşük %9,8 en yüksek %17,1’dir. “Çevrimiçi eğitimler pandemiden sonra da devam etmeli.” ifadesine dönem 5 öğrencilerinin %50’si devam etmesi gerektiği yönünde katılıyorum yanıtı verdi.

Tablo IV: Uzaktan eğitimde öğrencilerin eğitim sürecine ilişkin görüşleri (katılıyorum- çok katılıyorum yüzde dağılımı).

| Dönem | 1 | | 2 | | 3 | | 4 | | 5 | |
|--|-----|------|----|------|-----|------|------|------|----|------|
| | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % |
| Öğrenci sayısı | 115 | | 78 | | 122 | | 165 | | 41 | |
| Dersler yüz yüze eğitimde olduğu gibi aynı içerik ve sürede anlatıldı. | 55 | 47,8 | 31 | 39,7 | 69 | 56,6 | 73 | 44,2 | 20 | 48,8 |
| Çevrimiçi eğitimde de öğretim üyesi ile etkileşim sağlandı. | 60 | 52,2 | 37 | 47,4 | 52 | 42,6 | 72 | 43,6 | 26 | 53,4 |
| Teorik dersler yüz yüze dersler kadar etkiliydi. | 26 | 22,6 | 29 | 37,2 | 35 | 28,7 | 35,2 | 35,2 | 20 | 48,8 |
| Teorik derslerde farklı öğretim yöntemleri kullanıldı. | 34 | 29,6 | 15 | 19,2 | 15 | 12,3 | 28 | 17,0 | 14 | 34,2 |
| Çevrimiçi eğitimlerde kullanılan Microsoft Teams'de eğitim programını takip etmek kolaydı. | 83 | 72,2 | 54 | 69,2 | 75 | 61,4 | 91 | 55,2 | 34 | 82,9 |
| Çevrimiçi yapılan uygulamaları dersler etkiliydi. | 19 | 16,5 | 9 | 11,5 | 12 | 9,8 | 22 | 13,4 | 7 | 17,1 |
| Çevrimiçi eğitimler pandemiden sonra da devam etmeli. | 23 | 20,0 | 28 | 34,9 | 35 | 28,7 | 53 | 32,1 | 21 | 51,3 |

Sınav ve sınav alt yapısına ilişkin görüşleri ise Tablo V’de sunuldu. Öğrencilerin ifadelerine verdikleri yanıtlar sınıflara göre benzer eğilim göstermekteydi.

Tablo V: Uzaktan eğitimde öğrencilerin sınav sistemine ilişkin görüşleri (katılıyorum- çok katılıyorum) yüzde dağılımı.

| Dönem | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|--|-----|------|-----|------|----|
| Öğrenci sayısı | 115 | 78 | 122 | 165 | 41 |
| | n | % | n | % | n |
| Sınavlara ilişkin yönergeler açık ve anlaşılirdi. | 45 | 39,2 | 29 | 37,1 | 39 |
| Sınavlar için verilen süre yeterliydi. | 71 | 61,7 | 39 | 50,0 | 82 |
| Sınavlarda alt yapı sorunu yaşamama | 60 | 52,2 | 32 | 41,0 | 52 |
| Çevirim içi sınavlar sırasında karşılaştığım sorunlarda eğitimden sorumlu kişilerden destek alabildim. | 52 | 45,2 | 24 | 30,8 | 49 |
| ASOS soru bankasının kullanımında kendimi yeterli hissediyorum. | 46 | 40,0 | 17 | 21,8 | 25 |

Öğrencilerin açık uçlu sorulara verdikleri yanıtlar incelendi ve 521 öğrenciden 365 (%70,1) öğrenci geri bildirim verdi. Üç öğrenci çevrimiçi eğitimden çok memnun olduğunu ve devam etmesi gerektiğini belirtti. Cevaplar iki bağımsız araştırmacı tarafından önce kodlandı ve sonra temalar oluşturuldu. Her iki araştırmacının oluşturduğu 4 tema bulunmaktaydı. Yıllara göre açık uçlu sorulara verilen yanıtların oranları Tablo VI'da gösterildi. Temalar, tıp eğitiminde uzaktan eğitim niteliği, sınav sistemi ve soru bankası, alt yapı olanakları ve eğitici niteliği.

Tablo VI: Yıllara göre açık uçlu sorulara verilen yanıtların oranları.

| | N | % |
|-----------------|-----|------|
| Dönem 1 (n:115) | 60 | 52,2 |
| Dönem 2 (n: 78) | 56 | 71,8 |
| Dönem 3 (n:122) | 90 | 73,8 |
| Dönem 4 (n:165) | 136 | 82,4 |
| Dönem 5 (n:41) | 35 | 85,4 |

Temalar, tıp eğitiminde uzaktan eğitim niteliği, sınav sistemi ve soru bankası, alt yapı olanakları ve eğitici niteliği, pandemi ve stres olarak belirlendi.

Nitel geri bildirim sonuçları

Açık uçlu sorulara verilen yanıtlardan dört tema belirlendi. Bunlar;

1. Tıp eğitiminde uzaktan eğitim
2. Sınav sistemi ve soru bankası
3. Alt yapı olanakları ve eğitici eğitimi
4. Pandemi ve stres

Tıp eğitiminde uzaktan eğitim

Tıp eğitiminde çevrimiçi eğitim ile ilgili olarak 362 öğrenci tıp eğitiminin yüz yüze eğitim şeklinde olması gerektiğini belirtti. Özellikle dönem 4 ve 5 öğrencileri uygulamaların uzaktan eğitim sürecinde yapılmamasının kendilerinde uygulama açısından eksiklik yarattığının altını çizdi. Ancak önümüzdeki yıllarda teorik derslerin çevrimiçi ancak uygulamaların yüz yüze verilmesi gerektiğini belirtenlerin oranı %65'ti.

Öğrencilerin sınıflara göre görüşleri aşağıda yer almaktadır.

“Uzaktan eğitim sürecinde hocalarımızın büyük çabaları olmasına rağmen yeterli şekilde faydalanabildiğimizi düşünmüyorum. Yüz yüze eğitim görmeyi dört gözle bekliyorum.” (Dönem 1 öğrencisi)

“Pratik derslerin bu sene online şekilde olması bizim için çok büyük bir kayıptı. Bu sene verim alabildiğimi ve iyi öğrenebildiğimi düşünmüyorum. Yeni dönemde okulun açılması en büyük isteğim. Teorik dersler online olarak, pratik dersler ise yüz yüze olursa tekrar verimli eğitim alabileceğimizi düşünüyorum. Ayrıca bu sene anatomi pratik dersleri var ancak online oluşunun biz öğrenciler de büyük eksiklik olduğunu düşünüyorum. Bu eksikliğini yeni dönem öncesi veya dönem içerisinde ek pratik laboratuvar dersi olarak verilmesi durumunun bize çok yararlı olacağını düşünüyorum.” (Dönem 2 öğrencisi)

“Uzaktan eğitim tıp eğitiminde beni aşırı zorlayıcı oldu dersleri takip etmek konuları yetiştirmekte aşırı zorlanıyorum ve uygulamaları yüz yüze yapamadığımız için verimsiz bir süreç oluyor.” (Dönem 2 öğrencisi)

“Üç yıllık tıp öğrenimim boyunca kayıt altına alınan dersleri indirip izleyerek daha önce girdiğim derslerden daha fazlasına girdim. Ders esnasında dikkatim çok dağılıyor ve dersin yarısından kopuyorum ama kayıt altına alınan bir dersi izlerken kaydı geriye alıp tekrar izleyebiliyorum. Ayrıca kaydı durdurup öğrenmek için tekrar edip not alabiliyorum. Dersleri sabah uykulu olarak anlamayacağım zaman dilimleri yerine anlayabileceğim zaman dilimlerinde izleyebiliyorum. Olumsuz yanları ise Teams de bazı derslerin kayıtlarının silinmesi, yeterli altyapıya sahip olmayan öğretim üyelerinin kayıtlarında seslerin bazı yerlerde anlaşılammaması, kayıtların yer yer donması, pratik derslerin uygulanmadığı için yeterince öğrenilememesi. Bunların dışında online yapılan sınavların acaba kaydı alabildim mi, elektrikler gidecek mi, kayıt altına alan telefonumun şarjı bitecek mi gibi birçok endişe nedeniyle sınav esnasında sınava yeterince odaklanamıyorum.” (Dönem 3 öğrencisi)

“Teorik eğitim uzaktan eğitimle tolere edilebiliyor ama pratik aşırı eksik kalıyor hatta hiç uygulama eğitim almamış oluyoruz. 2021-2022 eğitim öğretim yılında eğitimimizin yüz yüze olması gerektiğini düşünüyorum.” (Dönem 4 öğrencisi)

“Aldığımız teorik eğitimler eşzamanlı olarak pratikler ile pekiştirilmediği için telafi pratiklerinde kendimi yetersiz kalmış hissediyorum. Gelecek sene için teorik eğitimler online devam etse dahi pratiklerimizin eşzamanlı olarak okulda yapılmasının 2 sene sonra diplomamızı aldığımızda hem biz öğrenciler hem de toplum açısından çok daha sağlıklı ve verimli olacağını düşünüyorum. Lütfen yapın!!!” (Dönem 4 öğrencisi)

“Telafi pratiklerinde hepimizin de fark ettiği gibi bu sene tüm öğrenciler için yetersiz bitirilmiş bir sene oldu. Bunun öğretici ya da öğrenci kaynaklı değil pratik eğitiminin az olmasından kaynaklı olduğunu düşünüyorum. Umarım önümüzdeki

sene pratiklerimizi staj zamanlarımızda ve hastanemizde yapabiliriz.” (Dönem 4 öğrencisi)

“3 haftadır yüz yüze pratiğe gidiyoruz koca sene öğrendiğimden daha çok şey öğrendim online eğitimin hiçbir işe yaramadığını düşünüyorum ve umarım seneye normale döneriz.” (Dönem 4 öğrencisi)

Sınav sistemi ve soru bankası

Öğrencilerin sınav sisteminin yapısına ilişkin yapmış oldukları geri bildirimler aşağıda özetlendi. Genel olarak kamera kullanımı üzerinden geri bildirimler dikkat çekti. Pandemi döneminde sınavların daha kolay ve stressiz olması konusunda görüşlerin olduğu görüldü. Sınav sistemine ilişkin geri bildirimler daha çok dönem 1,2,3 öğrencileri arasında yoğunlukta idi.

“Soru bankası soruları rasgele seçmesi ve hocaların da yeni soru hazırlamak için detaylara başvurmaları nedeniyle çoğu konuda seçicilik yoktu. 3 saatlik konuyu çalıştıktan sonra hocanın son slaytta bunları da duyun diye yazdım dediği yerden sorması adil değil ve bu oldukça fazla gerçekleşti.” (Dönem 3 öğrencisi)

“Sınavlardaki doğru yanlış sayısının ders ders görsek harika olur, hangi derste eksiklerimizin olduğunu bilmemiz bile eğitim hayatımızda çok yararlı olacaktır. Komite süresinin çok kısa olması ve online eğitimdeki verimsizlikten dolayı öğrenciyi aşırı yıprattı, komite sürelerinin tekrar gözden geçirilmesi gerektiğini düşünüyorum.” (Dönem 2 öğrencisi)

Alt yapı olanakları ve eğitici eğitimi

Öğrencilerin büyük çoğunluğu derslerin verildiği alt yapı olanaklarından memnun olduklarını belirttiler. Ancak ses kalitesi ve internete ulaşım konusunda geri bildirimler de yer aldı.

“Bazı hocalarımızın teknik nedenlerden ses kalitesi anlaşılacak kadar yetersizdi Kulaklık mikrofon ile daha iyi olabilirdi.” (Dönem 4 öğrencisi)

“Online eğitimde bir sıkıntı yok ama online eğitime ulaşma sorunu yaşayan insanlara internet bilgisayar yardımı yapılmalı.” (Dönem 5 öğrencisi)

“Uzaktan eğitim konusunda hocalara eğitim verilmesini öneriyorum. Öğrencilere çalışma kaynakları konusunda daha kolaylık sağlanmalıdır. Uzaktan eğitimle derslerimizi hocalarımız iyi bir şekilde anlatmaya çalıştı fakat yaşanan bağlantı, mikrofon sorunları derslerin etkili olmasına gölge düşürdü. Yüz yüze ders kadar etkili değildi hocayı görüp dinlemek daha iyi oluyor fakat aynı zamanda çevrimiçi dersleri tekrar izleme şansımızın olması .” (Dönem 5 öğrencisi)

Pandemi ve Stres

Özellikle ilk üç sınıfta öğrenciler çok fazla strese girdiklerini belirten geri bildirimler verdiler. Aşağıda bu konuda yapılan geri bildirimlerden örnekler yer almaktadır.

“Öğrencilerin içinde bulunduğu durumun psikolojik etkilerini düşünülmediğini ve bu konunun da göz önüne alınması gerektiğini düşünüyorum.” (Dönem 3 öğrencisi)

“Öğrencilerinizin de pandemi stresi altında olduğunu unutmamalıyız. Bu dönemde bir de üstüne okul dersler sınavlar çok stresli bir dönemdi hiçbir kolaylık sağlanmadı.” (Dönem 2 öğrencisi)

TARTIŞMA

Bu çalışmada, Logic model ile uzaktan eğitim için program değerlendirme yaklaşımlarından bir tanesi sunulmuştur. Logic model, eğitim programının değerlendirilmesinde büyük kolaylıklar sağlamakta ve programın başarısını artırıcı kanıtlar göstermektedir (10). Bu çalışma, program değerlendirme ile COVID-19 salgını süresince 2020-2021 döneminde Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesinde yürütülen planlı uzaktan eğitim uygulamalarının uygulanabilirliğini ortaya koymaya çalışmaktadır. Planlı uzaktan eğitim, acil uzaktan eğitim sürecine göre eksikliklerin değerlendirilip programın planlı bir şekilde geliştirildiği süreci tanımlamaktadır.

Etkinlikler ve çıktıların girdiler ile uyumlu şekilde olduğu görülmektedir.

Çalışmada, öğrencilerin ankete katılımının birinci sınıf ve beşinci sınıflar hariç oldukça düşük olduğu izlenmektedir. Diğer üç sınıfta da öğrencilerin yaklaşık yarısının çevrimiçi senkron derslere zamanında ve düzenli katılım göstermediği izlenmektedir. Uzaktan eğitim derslerinin esnek ve sürdürülebilir olması en önemli avantajdır (11). Bu nedenle tıp fakültesinde dersler kayıt altına alınarak öğrencilerin defalarca izlemesine olanak tanınmıştır. Öğrencilerin yüzde 80'ininden fazlasının çevrimiçi eğitim sürecinde kayıt altına alınan dersleri tekrar izlenmesinin yararlı olduğunu düşünmesi, uzaktan eğitimin kuramsal dersler açısından amacına ulaştığını gösterebilir. Ancak öğrenciler tarafından, şartların uygun olması durumunda yine de örgün eğitimin ilk sırada tercih edildiği dikkat çekmiştir. Açık uçlu sorulara verilen yanıtlarda da özellikle klinik yıl öğrencilerinin mutlaka yüz yüze eğitim almak istedikleri anlaşılmaktadır. Çevrimiçi eğitimde dersleri dilediği kadar tekrarlayabilme olanağı yüz yüze eğitimde olmayan, öğrenme sürecinde öğrenciye yardımcı olan bir avantaj olarak gözükmektedir. Öğrenci tüm ders materyallerine dilediği zaman erişebilmektedir.

Öğrenciler arasında derslerin senkron ve çevrimiçi takiplerine engel olan en önemli sebep; internet bağlantısının kesilmesi ve kayıt altına alınan derslerin sonradan defalarca izleme imkanının olması nedeni ile senkron takip gerektirmemesi olarak bildirilmiştir. Öğrencilerin, çevrimiçi ders işlenişini kısmen yeterli buldukları ve katılımın sağlanması için gerekli önlemlerin alınması gerektiği görüşünde oldukları belirlenmiştir (11). Yüz almış iki öğrenci ile yapılan bir çalışmada öğrencilerin %82'si uzaktan eğitimle verilen oturumun öğretim kalitesinden oldukça memnun kaldıklarını belirtmiştir. Çoğunluğu, oturumların entelektüel açıdan zorlayıcı olduğunu, eğitmenlerin dinamik olduğunu ve

öğrencileri katılmaya teşvik ettiğini bildirmişlerdir. Öğrenci memnuniyeti ile teknik konular arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($r = 0.037$, $p = 0.003$) (12). Bizim çalışmamızda uzaktan eğitim verimli bulunmuş ancak öğrencilerin derse aktif katılımı düşük olmuştur. Bir diğer çalışmada ise, salgın döneminde gerçekleştirilen uzaktan öğretimden yüz yüze eğitime kıyasla daha çok yarar gördüğünü ifade eden (%14,2) ve gelecekte uzaktan öğretimin eğitim sürecinde yer almasını yararlı olacağını düşünen öğrenciler (%20) azınlıktadır (13). Ekim 2020'de 257 tıp fakültesi öğrencisi ile yapılan çalışmada ise katılımcıların çoğunluğunun ($n=156$, %60,7) çevrimiçi derslerin zaman kazandıran yararına katılmadığı ve 29 öğrencinin (%11,3) canlı derslerin çevrimiçi derslere kıyasla öğretmenlerle bağlantı için daha geniş bir alan sunduğunu savunduğu bulunmuştur. Aynı öğrenciler 209 öğrenci (%81,3) çevrimiçi derslerde canlı derslere göre daha az dikkatli olduklarını ve 180'i (%70,1) pandemi sonrasında bu derslere katılmaya istekli olmadığını belirten ifadeler vermişlerdir. Rajab ve ark., COVID-19 salgını sırasında uzaktan öğretim sürecinde bildirilen zorluklar arasında iletişim, öğrenci değerlendirmesi, teknoloji araçlarının kullanımı, çevrim içi deneyimsizlik, salgınla ilişkili anksiyete, motivasyon eksikliği, stres, zaman yönetimi ve teknolojiyi tanımlamıştır (14,15) Bu sonuçlar araştırmamızın sunduğu bulgular ile benzerdir.

COVID-19 pandemisinde tıp eğitiminde zorlanma ile birlikte, öğrenciler için farklı öğrenme ortamları sağlanmış ve tıp eğitiminde öğrenmenin geliştirilmesine yönelik tartışmalar gündeme gelmiştir (16). Örneğin, bazı tıp eğiticiler, pandemi sonrasında da yüz yüze amfi derslerinin çevrimiçi yapılmasını önermektedir. Tıp öğrencileri özellikle klinik öncesi eğitim döneminde ağırlıklı olarak uygulanan amfi derslerinin kendilerini klinik eğitime yeterince hazırlamadığını, etkili bir öğrenme yolu olmadığını düşünmektedir (17). Ancak, tıp eğitimindeki değişikliklerin yeterli bilimsel kanıtlara dayalı olarak yapılması önemlidir. COVID-19 pandemisinde öğrenme için neyin daha etkili olduğu konusunda uzlaşılan kanıta dayalı bir yaklaşımdan çok, ihtiyaç doğrultusunda çevrimiçi öğretime yönelik bütünsel bir yeniden yapılandırmaya ihtiyaç duyulduğu açıktır. Fakültemizde planlı eğitimin uygulanma sürecinde yüz yüze uygulamalarda uygulanan PDÖ, makale saati gibi uygulamalar öğretim üyeleri için hazırlanan çevrimiçi sınıflarda 8-10 öğrenci ile yürütülmüştür. Öğrenciler bu uygulamalara tam katılım sağlamışlardır. Hem öğrenci hem de öğretim üyelerinin verdikleri geri bildirimler ile uygulamalardan memnuniyetin çok yüksek olduğu söylenebilir. Aktif öğrenmenin çevrimiçi formlarının geliştirilmeye ihtiyacı vardır (18). Çevrimiçi öğretimde sınıf ortamının bilginin sunulması/aktarılması için değil, aktif öğrenme ve öğrenen-eğitici etkileşimi için kullanılması önerilmektedir. Bu bağlamda çevrimiçi düzenlenen küçük grup etkinlikleri ile işbirlikçi öğrenme ortamları yaratılabilmekte ve etkileşim artırılmaktadır (19).

Öğrencilerin uzaktan öğretim sürecinde yapılan ölçme ve değerlendirme uygulamalarına yönelik görüşlerinde yüz yüze

döneme benzerlik, şeffaflık ve öğrenme hedeflerinin gözetilmesi konularına ilişkin yanıtları oldukça değişkenlik göstermektedir. Öğrencilerin, ölçme değerlendirme sürecine ilişkin sorulara açık uçlu olarak vermiş oldukları yanıtlarında, uygulanan sınavın çok güvenilir bir sınav olduğu ve diğer fakültelere göre sınavların zor olduğu yönünde oldukça yoğun geri bildirimleri olmuştur. Planlı eğitim döneminde sınav güvenliği ve teknik aksaklıklar olmak üzere, ortam koşulları, soruların zorluk dereceleri gibi sorunların tümü aşılmıştır. Kopya çekme olasılığı düşürülmüştür. Bu durum öğrenciler arasında sorunlara yol açmış olabilir. Pandemide acil uzaktan öğretim sürecinin etkinliğine yönelik alınan geri bildirimlerde öğrencilerin en çok sınav güvenliği ve teknik aksaklıklar olmak üzere, ortam koşulları, soruların zorluk dereceleri gibi sorunlara vurgu yapmıştır (13).

Öğrenciler arasında stres yaşayanların oranı azımsanmayacak kadar fazladır. Öğrenciler açık uçlu sorularda en çok bu dönemde yaşadıkları stresten bahsetmektedir. Pandemi sürecinde öğrencilerin iyilik durumlarının sürdürülmesini desteklemek amacıyla, farklı uygulamalar yapılmıştır. Örneğin, üniversitenin desteklediği programlar ile çevrimiçi eğitim gruplarına geçiş teşvik edilmiştir (2). COVID-19 pandemisi, tıp fakültelerinin kriz durumlarında öğrencilerin ruhsal sağlıkları ve iyilik durumlarını destekleyici uygulamalar ve bu konuda eğitilmiş danışmanlara sahip olmaları gerekliliğini ortaya koymaktadır (4).

Teknolojinin artıları ve eksileriyle artık hayatımızda ve eğitimde daha çok yer alacağı kaçınılmaz bir gerçektir. Uzaktan yapılan öğretim uygulamalarının etkin olabilmesi ve amaca ulaşmak adına etkileşimi artırmanın önemli olduğu bir kez daha ortaya çıkmıştır.

SONUÇ

COVID-19 pandemisi ile Tıp Fakültelerinde kullanımı artan çevrimiçi öğretim çok güçlü ve etkili bir öğretim aracı olmasına rağmen, yeterince etkileşim sağlayamaması, teknik sorunlar ve belirsizlik gibi nedenler ile öğrencilerin çevrimiçi dersleri daha az tercih ettikleri gözlemlenmiştir. Öğrencilerin kuramsal derslerin pandemi sonrasında da çevrimiçi verilebileceği ancak uygulamaların tıp eğitiminin olmazsa olmazı olduğu ve gerçek klinik ortamlarda canlı hastalarla çalışmanın tıp eğitimi için hayati önem taşıdığı ve tamamen çevrimiçi ile değiştirilemeyeceğini tamamına yakınının belirtmesi memnuniyet vericidir.

Yazar Katkıları: Fikir - N.B., Y.Ş.,E.G.,M.T; Tasarım - N.B., Y.Ş.; Denetleme - E.G., M.T.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - N.B., Y.Ş.,A.B.T.; Analiz ve/veya Yorum - N.B., Y.Ş.,R.Ç.; Literatür Taraması - Ü.Z., A.A., F.Ç.; Yazıyı Yazan - N.B., Y.Ş.,M.T.,E.G.,A.B.T.; Eleştirel İnceleme - L.S., A.F.K.Ş.,A.Ü.,R.Ç.

Çıkar Çatışması: Yazarların beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

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

1. Tolsgaard MG, Cleland J, Wilkinson T, Ellaway RH. How we make choices and sacrifices in medical education during the COVID-19 pandemic. *Medical Teacher*, 2020; 42(7): 741-43.
2. Hodgson JC, Hagan P. Medical education adaptations during a pandemic: Transitioning to virtual student support. *Medical Education*, 2020; 54(7):662-3.
3. Soled D, Goel S, Barry D, Erfani P, Joseph N, Kochis M, Uppal N, Velasquez D, Vora K, Scott KW. Medical Student Mobilization During a Crisis: Lessons From a COVID-19 Medical Student Response Team. *Academic Medicine*, 2020; 95(9):1384-7.
4. Sandhu P, Wolf M. The impact of COVID-19 on the undergraduate medical curriculum. *Medical Education Online*, 2020; 25(1): 1764740.
5. Hodges, C., Moore, S., Lockee, B., Trust, T., & Bond, A. (2020). The difference between emergency remote teaching and online learning. *Educause Review*.
6. Gewin, V. (2020). Five tips for moving teaching online as COVID-19 takes hold. *Nature*, 2020; 580 (7802):295-6.
7. Oktay C, Onan A, Karsli B, Gürpınar E, Senol Y, Alimoğlu MK, Mamaklı S, Daloğlu M, Özbilim G. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin COVID-19 Pandemisi Dönemindeki Tıp Eğitimi Deneyimi. *Tıp Eğitimi Dnyası*. 2021;20(60-1): 120-4.
8. Foundation Kellogg WK. Logic Model Development Guide Michigan, 2001.
9. Murphy M P. COVID-19 and emergency eLearning: Consequences of the securitization of higher education for post-pandemic pedagogy. *Contemporary Security Policy* 2020; 41(3): 492–505.
10. Armstrong EG, Barsion SJ. Using an outcomes-logic-model approach to evaluate a faculty development program for medical educators. *Acad Med*. 2006;81(5):483-8.
11. Başaran, M. , Doğan, E. , Karaoğlu, E. & Şahin, E. Koronavirüs (Covid-19) Pandemi Sürecinin Getirisi Olan Uzaktan Eğitimin Etkililiği Üzerine Bir Çalışma . *Academia Eğitim Araştırmaları Dergisi*, 2020; 5 (2):368-97.
12. Fatani, T.H. Student satisfaction with videoconferencing teaching quality during the COVID-19 pandemic. *BMC Med Educ* 2020;20(1):396.
13. Bürge Atılğan, Onur Ege Tarı ,Bilge Nur Özdemir , İrem Aktar , Mertcan Güneş , Elif Begüm Baran , Burcu Genç , Mustafa Kağan Köksal , İskender Sayek. Tıp Fakültesi Öğrencilerinin Gözünden Acil Uzaktan Öğretim Sürecinin Değerlendirilmesi. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi*. 2021; 29(6): 396-406.
14. Rajab MH, Gazal AM & Alkattan K. Challenges to online medical education during the COVID-19 pandemic. *Cureus* 2020;12(7).
15. Hasija, S., Das, A., Rai, P., Chatterjee, P., Kumar, V., Das, S. Students' Perspectives on Online Medical Education During the COVID-19 Pandemic: A Cross-Sectional Study. *Interdisciplinary Journal of Virtual Learning in Medical Sciences*, 2021; 12(2): 129-35.
16. Watson A, McKinnona T, Priora S-D, Richards L, Greend CA. COVID-19: time for a bold new strategy for medical education. *Medical Education Online*, 2020; 25(1): 1764741.
17. O'Byrne L. Medical students and COVID-19: the need for pandemic preparedness. *Journal of Medical Ethics*, 2020; 46(9):623-6 .
18. Cleland J, Tan ECP, Tham KY, Low-Ber N. How Covid-19 opened up questions of sociomateriality in healthcare education. *Advances in Health Sciences Education*. 2020;25(2):479:82.
19. Chen CH, BSE, Mullen AJ. COVID-19 Can Catalyze the Modernization of Medical Education. *JMIR Medical Education*, 2020;6(1):e19725.

DERLEME

Review

Yazışma Adresi

Correspondence Address

Gamze COŞAN ATA

Çanakkale Onsekiz Mart
Üniversitesi, Diş Hekimliği
Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene
Radyolojisi Anabilim Dalı,
Çanakkale, Türkiye

gamze.cosan40@gmail.com

Geliş Tarihi : Kas 13, 2020

Received

Kabul Tarihi : Mar 30, 2021

Accepted

E Yayın Tarihi : May 01, 2022

Online published

Bu makalede yapılacak atıf

Cite this article as

Coşan Ata G. ve Yılmaz S.

Oral Kanserlerin Tanısında
Tükürük Biyobelirteçlerinin Rolü

Akd Tıp D 2022; 8(2):218-224

Gamze COŞAN ATA

Çanakkale Onsekiz Mart
Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi,
Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi
Anabilim Dalı,
Çanakkale, Türkiye

ORCID ID: 0000-0003-4926-4405

Selmi YILMAZ

Akdeniz Üniversitesi
Diş Hekimliği Fakültesi,
Ağız Diş ve Çene Radyolojisi
Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

ORCID ID: 0000-0001-9546-6548

Oral Kanserlerin Tanısında Tükürük Biyobelirteçlerinin Rolü

The Role of Saliva Biomarkers in the Diagnosis of Oral Cancers

ÖZ

Amaç:

Oral kanserlerin görülme sıklığı tüm dünyada artış göstermektedir. Oral kanserler; dünyada en sık görülen altıncı kanser türü olup, baş ve boyun bölgesinde larinks kanserlerinden sonra en sık görülen ikinci kanser türüdür. Hastayı hekime getiren uyarı işaretlerinden ağrı, ağız kanserlerinde görülen ana semptomlardan biri olmasına rağmen ne yazık ki genellikle lezyonlar ciddi boyuta ulaştıktan sonra hissedilir. Bu yüzden erken tanı hastalığın prognozu açısından oldukça önemlidir. Biyopsi, hastalığın erken teşhisinde altın standart kabul edilse de son yıllarda gelişen moleküler klinik teşhis yöntemleri dikkatleri tükürüğün üzerine çekmiştir. Tükürüğün, klinik ve translasyonel uygulamalar için potansiyel biyobelirteç olabilecek çeşitli metabolitler içermesi ve non-invaziv bir yöntem olması kanser teşhisinde 'kan yerine tükürük tercih edilebilir mi?' sorusunu akla getirmektedir. Tükürük tanı amacıyla ilk kez 1986 yılında Jenzano ve arkadaşları tarafından uzak tümörleri taramak için kullanıldı. Sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda da çeşitli maligniteler ve sistemik hastalıklar için tükürükteki spesifik biyobelirteçlerin arayışı başladı. Biz de bu derlemede güncel literatür ışığında ulaşılabilecek kolay ve özel çözünebilir belirteçlerden (markerlardan) zengin olan tükürüğün oral kanserlerin erken teşhisindeki rolünden bahsettik.

Anahtar Sözcükler:

Biyobelirteç, Oral kanser, Skuamöz hücreli karsinom, Tükürük

ABSTRACT

The incidence of oral cancers is increasing all over the world. It is the 6th most common cancer in the world and is the second most common cancer in the head and neck region after laryngeal cancer. Although pain, one of the warning signs that brings the patient to the physician, is one of the main symptoms seen in oral cancers, unfortunately it's usually felt after the lesions reach a serious size. Early diagnosis is very important for the prognosis of the disease. Although biopsy is considered the gold standard in the early diagnosis of the disease, molecular clinical diagnostic methods developed in recent years have attracted attention to saliva. The fact that saliva is a non-invasive method and contains various metabolites that can be potential biomarkers for clinical and translational applications, 'raises the question' Can saliva be preferred over blood?'. Using saliva for cancer diagnosis, being a non-invasive method and containing various metabolites that could be proteins, DNA or mRNA which are potential biomarkers for clinical/translational applications, the question "is it preferable to blood?" comes to mind. Saliva was first used for diagnostic purposes in 1986 by Jenzano et al. to screen distant tumors. In subsequent studies, the search for specific biomarkers in saliva began for various malignancies and systemic diseases. In this review, we refer to the role of saliva, which is easy to access and rich

in soluble markers in the early diagnosis of oral cancers in the light of current literature.

Key Words:

Biomarker, Oral cancer, Saliva, Squamous cell carcinoma

GİRİŞ

Oral kanserler dünyada en sık görülen altıncı kanser olup, baş ve boyun bölgesinde larinks kanserinden sonra en sık görülen ikinci kanser türüdür. Hastalığın görülme insidansı erkeklerde kadınlara oranla daha fazladır(1). Oral kanserlerin %50'den fazlası Asya'da görülmektedir. Tüm ağız boşluğu kanserlerinin %90'dan fazlası oral skuamöz hücreli karsinom (OSHK) olmakla beraber; %5-10'luk kısmını minör tükürük bezi karsinomları (adenokarsinoma, adenokistik karsinoma, mukoepidermoid karsinoma) ve geri kalan kısmını; yumuşak doku karsinomları, malign melanoma, hodgkin dışı lenfomalar ve diğer malign tümörler oluşturur (2,3). Hastayı hekime getiren uyarı işaretlerinden ağrı, ağız kanserlerinde görülen ana semptomlardan biri olmasına rağmen ne yazık ki genellikle lezyonlar ciddi boyuta ulaştıktan sonra hissedilir. Erken evrede oral kanserler asemptomatik seyrederek ve gizli kalırlar. Bu nedenler sağ kalımda erken teşhisin önemini artırır (4). Erken evrede belirtiler kızarıklık, mukozada büyüme ve ülserasyonlar şeklinde izlenebilir. Tümör ilerledikçe kas, kemik gibi çevre dokulara ve lenf nodlarına infiltre olur. Hastalar ağız boşluğunda ağrı, dişlerde mobilite, halitozis, siyalore, kanama, konuşma güçlüğü, disfaji ve kulağa yansıyan ağrı hissi gibi şikayetlerde bulunur (5). 2018 GLO-BACAN (Küresel Kanser İnsidansı, Mortalite ve Prevalans) verilerine göre oral kanserlere bağlı mortalitenin yaklaşık %73,3'ü Asya, %13,6'sı Avrupa, %5,3'ü Afrika, %0,56'sı Okyanusya, %4,4'ü Latin Amerika ve Karayipler ve %2,9'u Kuzey Amerika'da görülmektedir (6). Sağ kalım oranının artırılmasında en önemli faktör erken teşhistir (7). Bu derlemenin amacı erken teşhis için önemli role sahip olan tükürük biyobelirteçlerinin incelenmesi, klinik uygulanabilirliğinin tartışılmasıdır.

Oral kanserler

Oral kanser terimi, tüm ağız boşluğunu, yumuşak damağı ve uvuladan sonra devam eden farinks bölgesinin skuamöz hücreli karsinomlarını kapsar (8). Etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir fakat çoğu vakanın dil lateralinde veya ağız tabanında yerleşimli olması ve bu bölgelerin tükürüğün en fazla göllendiği bölgeler olması nedeniyle tükürükle birlikte etkisini güçlendiren kimyasal ajanların rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Oral karsinogenezisin oluşum mekanizması hücre çoğalmasını kontrol eden birçok genin mutasyona uğraması esasına dayanır. En çok p16, APC ve p53 tümör süpressör genlerinin yer aldığı kromozom kısımlarında kayıplar izlenmiştir.

Skuamöz Hücreli Karsinom

Oral bölgede en sık görülen malignite olan skuamöz hücreli karsinom, skuamöz epitelin malign neoplazmidir ve metastaz yapma yeteneğine sahiptir (9). Oral skuamöz hücreli karsino-

mun insidansı yaşla birlikte artar ve erkekler kadınlardan iki kat daha fazla etkilenir (10). OSHK'un farklılaşma derecelerine göre üç alt tipi tanımlanmıştır: %75'ten fazla keratinizasyon gösteriyorsa iyi diferansiye, %25-%75 arası keratinizasyon gösteriyorsa orta dereceli diferansiye ve %25'ten az diferansiye gösteriyorsa kötü diferansiye skuomöz hücreli karsinom olarak adlandırılır (1). Etiyolojisinde sigara, alkol, çiğnenebilir tütün gibi kronik irritasyona neden olan alışkanlıklar yer alır (11).

Oral kanserlerde tanı yöntemleri

Oral kavite, inspeksiyonla muayeneye uygun bir alan olduğundan ilk tanı ve evrelemede klinik muayene rutini (inspeksiyon ve palpasyon) klasiktir (12). Oral kanserler klinik bulgu olmaksızın hızla ilerleyebildikleri için klinik muayene görüntüleme metotları ile tamamlanmalıdır. Oral ve orofaringeal kanserlerin görüntülenmesi en yaygın olarak baş ve boyunun gelişmiş kontrastlı ve kontrastsız bilgisayarlı tomografik (BT) taramasını, manyetik rezonans görüntülemeyi (MRG) ve / veya tam değerlendirme için birleştirilmiş BT / pozitron emisyon tomografisini (BT / PET) içerir (13). Ardından biyopsi ve histopatolojik değerlendirmeler yapılır. Biyopsi ile tanı erken dönem kanser teşhisinde altın standarttır. Ancak invaziv bir yöntem olduğu için genel popülasyonda tarama yapmak mümkün değildir. Tükürüğün tanı için kullanılması ilk kez 1986'da Jenzano ve ark. tarafından uzak tümörleri taramak içindir (14). İçerisinde barındırdığı spesifik biyolojik belirteçler ile bir çok sistemik hastalığın teşhisinde ve malignitelerin erken tanısında önemli bir tanı yöntemi olarak kullanılmaktadır (15).

Tükürüğün kompozisyonu

Tükürük 3 çift major (parotis, submandibular, sublingual) ve çok sayıda minör tükürük bezlerinden salgılanan asidik bir sıvıdır (16). Canlı organizmalar tarafından üretilen, mikroorganizmaların karışımı ile oluşan sıvılar biyoakışkanlar olarak tanımlanmaktadır. Kan, serum, üre, interstisyel sıvı gibi tükürük de biyoakışkanlara örnek oluşturur. Tükürük, 1003–1009 g/ml arasında değişen bir yoğunluğa sahiptir. İnsanlar ortalama 0,5 mL/dk akış hızında, günde 1-1,5 litre seröz ve müköz tükürüğü üretirler (17). Tükürüğün yaklaşık %99'u su olup geri kalan %1'lik kısmını inorganik iyonlar, serum elemanları, enzimler ve salgısal glikoproteinler oluşturur. Bunların yanında oral mukoza transudant hücreleri, bakteriler, virüsler, üst solunum yolu sekresyonları, gastrointestinal reflü sıvısı, ekstraselüler sıvı ve diş eti oluşu sıvısı da tükürüğün içerisine dışarıdan katılır. Tükürük, hastalıkların erken tanısında önemli bir sıvı kaynağıdır. İçerdiği serum komponentleri, karotid arterinin lokal damar ağrıdan elde edilir ve sistematik dolaşımda bulunan birçok molekülden zengindir (18). Tükürük; saklama, toplama, gönderme ve hacimli örnekleme açısından serum ve üreye göre daha ekonomiktir. Moleküler teşhisler klinik uygulamalarda önem kazanmış olmasına rağmen tanıyı zorlaştırıcı faktörler, hastalığa özgü moleküler biyobelirteçlerin eksikliği ve hassas kullanılması kolay, portatif platform eksikliği moleküler tanının gerçekleştirilmesini sınırlar (19).

Tümör Biyobelirteçleri

Biyobelirteç, Ulusal Kanser Enstitüsü (The National Cancer Institute; NCI) tarafından kan, vücut sıvıları veya dokularda bulunan, normal/anormal bir durum veya hastalığın göstergesi olan biyolojik bir molekül olarak tanımlanmaktadır. Lehto ve Pontén, tümör biyobelirteçlerini "spesifik, yeni veya yapısal olarak değiştirilmiş hücrel makromoleküller veya malign (ve bazı durumlarda benign) neoplastik hücrelerle ilişkili; geçici, uzamsal veya kantitatif olarak değiştirilmiş normal moleküller" olarak tanımlamıştır (20).

Klinik kullanıma sunulacak tümör belirteçleri, her durumda geçerli olan belirli özelliklere sahip olmalıdır. İdeal bir tümör belirteci aşağıdaki kriterleri karşılamalıdır: (21).

1. Kolayca elde edilen vücut sıvılarında ölçülmesi kolay ve ucuz olmalı .
 2. Çalışılan tümöre özgü olmalı ve genellikle onunla ilişkilendirilebilmeli.
 3. Belirtecin plazma seviyeleri ile ilişkili tümör kütlesi arasında stokiyometrik bir ilişki olmalıdır.
 4. Mikro metastazların varlığında, yani klinik veya halihazırda mevcut tanı yöntemlerinin varlığını göstermediği bir aşamada, anormal plazma seviyesi, idrar seviyesi veya her ikisine de sahip olmalı.
 5. Dalgalanmalara maruz kalmayan plazma seviyeleri, idrar seviyeleri veya her ikisi stabil olmalı.
- Yukarı yer alan kriterlere ek olarak Kaplan ve Pesce 1984 yılında aşağıdaki maddeleri eklemiştir (21):
6. Nihai rekürrens gelişimi için daha yüksek veya daha düşük bir risk öngörmelidirler.
 7. Zaman içinde tümörün mevcut durumu değişikçe değişmelidirler.
 8. Klinik olarak saptanabilir hale gelmeden önce tahmin edilebilir olmalıdırlar.

Oral malignitelerde tükürük biyobelirteçleri

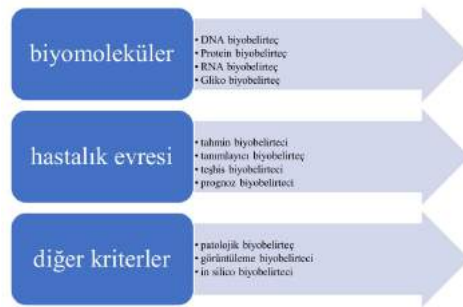
Biyobelirteçler normal biyolojik süreci, dokudaki patolojik süreci veya terapötik müdahaleye yanıtı ölçülebilir bir şekilde yansıtabilen işaretlerdir; ağız boşluğundan uzakta, malign tümörleri (meme ve gastrointestinal kanser) olan hastalarda tükürük kallikrein aktivitesi anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (14). Chen ve ark. 1990 yılında yumurtalık kanseri olan hastaların belirlenmesinde tükürük tahlillerinin yararlı olup olmayacağını araştırmak amacıyla yaptıkları çalışmada tükürük CA 125'in yumurtalık kanseri olan hastalarda yükseldiğini belirtmiştir (22). 2000'lerin başında Streckfus ve ark. meme kansinimleri için ilk tespit edilen tükürük biyobelirteçi olan Her2 / neu'yu ve ayrıca CA15-3 düzeyindeki artışı bildirdiler (23). Schaper ve ark. tükürük bezi tümörlerinde daha yüksek tükürük leptin düzeylerini, Zhang ve meslektaşları 2010 yılında, pankreas kanseri hastalarını pankreatit ve kontrol deneklerinden ayırabilen mRNA biyobelirteçleri belirlediler (24,25). Tablo I'de çeşitli maligniteler için spesifik olan tükürük tümör biyobelirteçleri özetlenmiştir (26). Bu nedenle tükürük analizi; önleme, izleme, tanı ve prognoz için etkili bir seçenektir ve tükürük tanı araçları, özellikle yüksek riskli prekanseröz ve kanser gruplarına sahip hastaların belirlenmesinde büyük önem taşımaktadır.

Tablo I :Çeşitli malignitelerde tükürük tümör biyobelirteçleri(26).

| Maligniteler | Tükürük tümör biyobelirteçi |
|---------------------------|---|
| Meme kanseri | Estrojen Reseptör a CA 15-3 HER2/neu ,p53 |
| Yumurtalık kanseri | CA 125 |
| Tükürük bezi tümörü | Tükürükte leptin |
| Hepatosellüler karsinoma | Alfa-fetoprotein |
| Pankreas kanseri DPM1, | ACRV1; DMX2 DMXL2 ve katalitik alt birim |
| Pankreas adenokarsinomu | CA-19-9 |

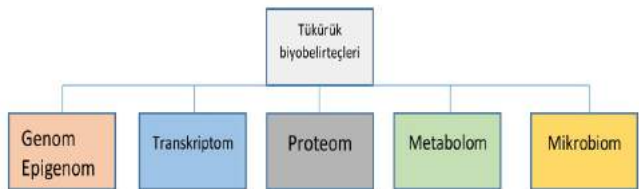
Ağız kanserlerinin tanısı için tükürük biyobelirteçleri

Tükürük; proteinler, DNA, mRNA, klinik ve transkripsiyonel uygulamalar için potansiyel biyobelirteçler olabilecek çeşitli metabolitler gibi bir dizi analit içerir (26). Kanser hücrelerinin dönüşümü; hücrel proliferasyon ve farklılaşma için hayati hale gelen bir dizi genin yukarı ve aşağı düzenlenmesinden (up-down regülasyon) oluşan ve ilerleyen karmaşık sonuçlar gösterir. Kanser biyobelirteçleri biyomoleküller, hastalık evresi ve diğer kriterlere göre sınıflandırılabilir (Şekil 1).



Şekil 1: Oral kanserler biyobelirteçlerinin sınıflandırılması

OSHK için tükürük biyobelirteçleri genel olarak proteomik, transkriptomik, genomik/epigenomik, metabolik ve mikrobiyotaya temelli biyobelirteçlerdir (Şekil 2).



Şekil 2: Tükürük, ağız kanserinin erken teşhisinde yüksek fayda indeksine sahip geniş bir biyobelirteç yelpazesi içerir(28).

Bu nedenle, non-invaziv bir tanı testi, tükürük proteomu, transkriptom, genom, epigenom, metabolom veya mikrobiyotadaki veya bunların benzersiz kombinasyonundaki değişiklikleri tanımlayarak OSHK' nu saptamak için tasarlanabilir

(27). Tükürükteki analitlerin çoğunun konsantrasyonunun, kandaki nispi konsantrasyonlarına kıyasla önemli ölçüde daha düşük olması sınırlamalara neden olmak birlikte, ağız kanseriyle ilgili olarak, analitlerin çoğu tümör bölgesinden lokal olarak salındığı için bu ciddi bir sınırlama olmayabilir (28).

Proteomik biyobelirteçler

Günümüzde, 2000'den fazla proteinin tükürük proteomunu oluşturduğu bilinmektedir (29). Yu ve ark.'ı yakın tarihli bir çalışmada, mevcut literatürün dikkatlice incelenmesinin ardından, OSHK' un potansiyel biyobelirteçleri olarak 49 protein belirlemiştir (30). Tablo II'de OSHK için uyarılmamış tükürükte tanımlanmış bazı protein biyobelirteçleri gösterilmiştir (31).

Tablo II: Oral Skuamöz Hücreli Karsinom (OSHK) Tespiti için Uyarılmamış Tükürükte Tanımlanan Protein Biyobelirteçleri(33).

| Aday Biyobelirteç | Klinik Önemi |
|--|--|
| İnterlökin-6 (IL-6), interlökin-8(IL-8), interlökin 1a (IL-1a),interlökin 1b (IL-1b), TNF- α ,doku polipeptit antijeni (TPA),Cyfa 21-1, kanser antijeni (CA 125), telomeraz, Mac-2 bağlayıcı protein (M2BP) | Bu sitokinler, doğal gereği proinflamatuar ve proanjiojeniktir ve oral prekanseröz lezyonlardan oral kansere karsinojenik dönüşümün göstergeleri oldukları bulunmuştur. Cyfra 21-1, CA 125 ve TPA markerleri tanı aracı olarak kullanılır, telomeraz aktivitesi tümör hücrelerinde görülür ve kromozom replikasyonu boyunca telomer uzunluğunun ana bakımından korunmasından sorumludur. M2BP, OSHK'un tespit edilmesine yardımcı olur. |
| CD44,CD59,Profilin,MRP14 | CD44 ve CD59, kanseri çok yüksek duyarlılık ve özgüllükle iyi huylu hastalıklardan ayırırken, MRP14, kanser teşhisinde %90 duyarlılık ve %83 özgüllük ile kalsiyum bağlayıcı bir proteindir. |
| Glutasyon | Kemoprevansiyon için epidemiyolojik marker, OSHK'un gelişme riskini tanımlar. |
| Mac-2 bağlayıcı protein (M2BP), Skuamöz hücreli karsinom antijeni 2, involucrin, kalsiklin, katepsin-G, azurosidin, transaldolaz, karbonik anhidraz I, çalgızzarin, miyeloblastin, D vitamini bağlayıcı protein | M2BP, OSHK'nin saptanması içindir, bu biyobelirteç %90 duyarlılık ve %83 özgüllük sağlar ve hepsi OSHK'un noninvaziv teşhisi için klinik araç görevi görür. |
| İmmünoglobulin ağır zincir sabit bölge gama (IgG), S100 kalsiyum bağlayıcı protein, kofilin-1, transferrin, fibrin, | IgG'nin apoptoz inhibitörleri olduğu bilinmektedir, 11.4 kDa'lık bir protein olan S100A2, OSHK için prognostik biyobelirteçten sorumlu kalsiyum bağlayıcı proteinler ailesi, kofin proteinleri, kanser ilerlemesi, metastazi ve anjiyogenezin katılımlına sahiptir. Tükürükteki transferrin seviyeleri, kanserin boyutu ve evresi ile ilişkilidir. OSHK'daki fibrin ise birkaç kanserojen süreçle ilgilidir. |
| a-1 antitripsin (AAT) | a 1 antitripsin (AAT), OSHK'un tahmini ve saldırganlığı için faydalıdır. |
| Salgı lökosit peptidaz inhibitörü (SLP1), sistatin A, keratin36, tioredoksin, haptogloblin (HAP), tükürük çinko parmağı, Protein 510 peptidi, a-amilaz ve albümin | SLPI, sistatin A, keratin 36 potansiyel olarak OSHK'nin önleyici tedavisinde yer alır. Tioredoksin mRNA seviyeleri oral kanserler ve diğer kanserlerde de yükselir. Tükürük çinko parmak, protein 510 Peptitler, a-amilaz ve albümin, OSHK'un erken tespitinde faydalıdır. |

OSHK hastalarında farklı şekilde ifade edilen tükürük proteinleri şunları içerir:
Hücre yüzeyi proteinleri (CD44sol, kanser antijeni 125,

karsinoembriyonik antijen, karsinomla ilişkili antijen 50), hücre iskeleti fragmanları (CYFRA 21-1, doku polipeptit antijeni vb.), hücre içi proteinler (çinko parmak proteini 510 peptidi, Mac-2 bağlayıcı protein), matris metalloproteinazlar gibi proteazlar, iltihapla ilişkili proteinler (sitokinler, C-reaktif protein, defensin-1) vb (32). Ağız kanseri hastalarında, sağlıklı gönüllüler ve OPMB'a (oral potansiyel malign bozukluklar) kıyasla toplam tükürük proteinleri ve toplam tükürük proteini sayısı yükselir (33). Tükürük proteinleri, OSHK'un erken tespitine yardımcı olabilir.

Tükürükte genomik biyobelirteçler

Tümörün başlamasından belirli genetik değişiklikler sorumludur. Tablo III' de gösterildiği gibi çeşitli tümöre özgü genomik biyobelirteçler rapor edilmiş ve tanımlanmıştır. DNA, somatik mutasyonlarda, anormal promoter metilasyonunda, mikrosatellit değişiminde, tümörle ilişkili viral DNA'nın varlığında ve mitokondriyal DNA mutasyonlarında p53 ve tümör baskılayıcı genler gibi tümöre özgü özellikleri gösterme kabiliyetine sahiptir (26).

Ayrıca çalışmalar, kromozom çiftlerinden birinde genomik materyal kaybına sahip olduğu bilinen heterozigotluk kaybının olduğunu göstermiştir. Birkaç rapor, tanımlanmış bir insan baskılayıcı genin bulunduğu bölgelerdeki heterozigotluk özelliğinin kaybının (HÖK) değişme olasılığı en yüksek olan premalign lezyonun erken bir göstergesi olduğunu göstermiştir. Dahası diğer çalışmalar; 9p, 3q, 13q ve 17p kromozomlarında sık görülen HÖK'un oral karsinogenezde erken bir oluşum olduğunu gösterdi. Mitokondriyal DNA'nın mutasyonları, tükürükte pul pul dökülmüş OSHK hücrelerinin saptanması için de değerli olmuştur (34).

Çeşitli genlerin promoter hipermetilasyonu, baş ve boyun bölgesindeki bir dizi kanserden sorumludur. Rosas ve ark. OSHK hastalarında p16, MGMT veya DAP-K genlerinden birinin anormal metilasyonunu bildirmişlerdir, bu da hastalık nüksütün izlenmesinde ve saptanmasında potansiyel olarak yararlıdır (35). Zhong ve ark. OSHK'da yardımcı marker olarak kullanılıp kullanılmayacağını kontrol etmek için OSHK hastalarının tükürüğünde telomeraz pozitifliğini saptamışlardır (36). Başka bir çalışmada OSHK'lu hastaların tükürüğünde Ki67 markeri artarken; 8-oksoguanin DNA glikozilaz, meme serin proteaz inhibitörü (Maspin) ve fosforile-Src'nin azaldığı görülmüştür (37).

Tükürük transkriptom belirteçleri

Tükürük transkriptom teşhisi, tükürükte geniş bir insan RNA panelinin kolayca tespit edildiği yeni bir klinik yaklaşım oluşturur. Bir spekülasyon, tükürük mRNA'sının apoptotik cisimlerde bulunduğu veya eksozomlarda veya mikroveziküllerde aktif olarak salındığı yönündedir. Son zamanlarda, mevcut tükürük örneklerinde transkripsiyonu düzenleyen 18-24 molekül uzunluğunda mikroRNA'lar ve küçük RNA molekülleri de keşfedilmiştir (38).

Tablo III: Oral kanserlerin tanısında tükürük belirteçlerinin özeti(26)

| Tükürük genomik markerlar | Tükürük transkriptom markerları | Tükürük protein markerları |
|--|---|--|
| Tümör baskılayıcı somatik mutasyonlar genler (p53) | IL-8 | Yüksek defesin-1 seviyesi |
| Kromozomda heterozigotluk kaybı 3p, 9q, 13q ve 17p | H3F3A | Yükselmiş CD44 |
| Promoter hipermetilasyon genler (p16, MGMT veya DAP-K) | IL1β | Yükselmiş IL-8 |
| Siklin D1 gen amplikasyonu | S100P | SCC-Ag kalsiklin |
| 8-oxoguanin DNA glikolaz, fosforile Src Ve meme serin proteazında azalma | DUSP1 OAZ1 SAT(spermidin/spermin N1-asetiltransferaz) | CEA,karsinoantijen(CA19-9),CA 128 Ara filament protein(Cyfra 21-1) RNS |
| DNA'nın mikrosatellit değişiklikleri | | |

H3F3A: H3 histon, aile 3A, DUSP1: Çift özgülük fosfataz 1, SCC-Ag: Skuamöz hücreli karsinom antijen 2, IL: Interleukin, OAZ1: Ornitin dekarboksilaz antizim 1, CEA: Karsino-embriyonik antijen, RNS: Reaktif nitrojen türleri, HPV: İnsan papilloma virüsü, EBV: Epstein - Barr Virüsü, CA: kanser antijeni

Kodlanmayan RNA'lar

İyi bilinen haberci RNA'nın yanı sıra, kodlanmayan RNA ailesinde önemli değişiklikler bildirilmiştir. İnsanlardaki tüm transkripsiyonel çıktının yaklaşık %98'i kodlanmayan RNA'lardır (ncRNA'lar) (39). NcRNA'ların iki türü vardır: mikroRNA'lar ve küçük nükleolar RNA'lar. NcRNA'lar artık OSHK'un biyobelirteçi olarak ortaya çıkmaktadır. Kodlanmayan RNA'lar kısa boyludurlar ve bu nedenle idrar, kan, beyin omurilik sıvısı, ter, plevral akıntı ve tükürük gibi vücut sıvılarında daha stabildir ve tükürük testi için umut vaat etmektedir (40).

MikroRNA

Kodlanmayan RNA'lar arasında mikroRNA'lar (miR), OSHK'da en yüksek kat değişimini gösteren en önemli biyobelirteçlerdir (41). 19-23 nükleotid uzunluğunda, tek sarmallı RNA molekülleridir. İnsan genomunda yaklaşık 1000 miR molekülü rapor edilmiştir. OSHK'da yer alan ana miR'ler arasında miR-125a, miR-200a, miR-31, miR184, miR-27b ve miR-7 bulunur(38). Bazıları aşağı regülasyon ve bazıları yukarı regülasyon gösterir. Örneğin, miR-125 ve miR-200a önemli ölçüde bozulur ve miR-31 onkojendir, plazma ve tükürükte sıklıkla yukarı regüle edilir(42). Son zamanlarda miR-184 oral mukozal malign transformasyonun bir markerı olarak tanımlandı, normal deneklere kıyasla OSHK'da üç kat artış ve oral potansiyel malign bozukluk gözlemlendi (43).

Tükürük RNA'ları üzerine geniş bir genom araştırmasında, miRNA-27b OSHK'u tanımlamak için değerli bir belirteç olarak tanımlanmıştır. Tükürükte miRNA'yı diğer vücut sıvılarına göre profilemenin avantajı, aşırı bolluklarıdır. Tükürüğün, test edilen 12 vücut sıvısı arasında plazma seviyelerini aşan en fazla sayıda mikroRNA'ya sahip olduğu gösterilmiştir(44). Tükürük RNA'sının önemli dezavantajı, RNaz tarafından sindirime karşı yüksek duyarlılığı ve analiz sırasında zahmetli kullanım problemleridir. Dahası, OSHK hastalarının yüksek RNaz aktivitesine sahip oldukları da gösterilmiştir(45).

Oral kanserli hastalarda tükürükte meydana gelen mikrobiyaya değişiklikleri

Yapılan araştırmalar oral kanserin gelişiminde mikroorganizmaların önemine de dikkat çekmiştir. Kang ve ark. kontrol gruplarına kıyasla oral kanserli hastalarda Porphyromonas gingivalis, Tannerella forsythia ve Candida albicans anlamlı bir yükseklik gösterdiğini bildirdi(46). Ayrıca Mager ve ark. OSHK hastalarının tükürüklerinde P.gingivalis, P.melaningonica ve Streptococcus mitisin anlamlı düzeyde yüksek olduğunu bulmuşlar ve OSHK'un tanılabilir göstergesi olarak tükürük mikrobiyatasının da etken olduğunu öne sürmüşlerdir(47).

SONUÇ

Sonuç olarak tükürükte yapılan çalışmalar non invaziv ve diğer vücut sıvılarına kıyasla daha ekonomik olduğu için tarama testi olarak kullanılmasında iyi bir tercihtir. Hem geniş yelpazede biyobelirteçlere sahiptir hem de özellikle oral kanserlerde lokal tümör bölgesinde ortamda bulunduğu için kanserli dokudan düşebilen hücreleri de içerir. Nano teknolojiye ilerlemelerle birlikte OSHK için birçok biyobelirteç tanımlanmıştır. Tükürük tanı yöntemlerinin gelecekte yaygınlaştırılmasıyla birlikte sosyoekonomik düzeyi yetersiz bölgelerde de taramalar yapılabilir, premalign lezyonlar ve yüksek mortaliteye sahip ağız kanserleri erken evrelerde teşhis edilebilir.

1. Yazar H, Karaca İR. Oral kavitede görülen invaziv kanserler: derleme. *Invasive Cancers Oral Cavity Rev.* 2018;10(4):523-9.
2. Oral Dijital Atlas - Katkıda Bulunanlar [İnternet]. [a.yer 07 Temmuz 2020]. Erişim adresi: <https://screening.iarc.fr/atlasoralcontrib.php>
3. Oral Cancer: The Dentist's Role in Diagnosis, Management, Rehabilitation, and Prevention [İnternet]. [a.yer 23 Ağustos 2020]. Erişim adresi: http://www.quintpub.com/display_detail.php3?psku=B3571#.X0KKwMgza00
4. Scully C, Bagan J. Oral squamous cell carcinoma overview. *Oral Oncol.* 2009;45(4):301-8.
5. A digital manual for the early diagnosis of oral neoplasia [İnternet]. [a.yer 07 Temmuz 2020]. Erişim adresi: https://screening.iarc.fr/atlasoral_list.php?cat=B2&lang=1
6. Cancer today [İnternet]. [a.yer 26 Ekim 2020]. Erişim adresi: <http://gco.iarc.fr/today/home>
7. Tanyeri H, Ofloğlu D, Karataşlı G, Yilmazer R. Oral kanserlerin erken teşhisinde diş hekimlerinin rolü: iki olgu nedeniyle. *J İstamb Univ Fac Dent.* 2010;42(3-4):11-6.
8. Oygür T. Ağız patolojisi ders kitabı [İnternet]. Eflatun Basım Dağıtım Yayıncılık; 2018. Erişim adresi: <https://books.google.com.tr/books?id=IKtXDwAAQBAJ>
9. Kayhan KB, ÜNÜR M. Oral Cavity Cancers and Classification. *İstamb Üniversitesi Hekim Fakültesi Derg İstamb.* 2011;45(1):55-63.
10. Llewellyn CD, Johnson NW, Warnakulasuriya KA. Risk factors for squamous cell carcinoma of the oral cavity in young people--a comprehensive literature review. *Oral Oncol.* 2001;37(5):401-18.
11. Ko YC, Huang YL, Lee CH, Chen MJ, Lin LM, Tsai CC. Betel quid chewing, cigarette smoking and alcohol consumption related to oral cancer in Taiwan. *J Oral Pathol Med Off Publ Int Assoc Oral Pathol Am Acad Oral Pathol.* 1995;24(10):450-3.
12. Chi AC, Day TA, Neville BW. Oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma-an update: Oral & Oropharyngeal Cancer Update. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(5):401-21.
13. Rumboldt Z, Gordon L, Gordon L, Bonsall R, Ackermann S. Imaging in head and neck cancer. *Curr Treat Options Oncol.* 2006;7(1):23-34.
14. Jenzano JW, Courts NF, Timko DA, Lundblad RL. Levels of Glandular Kallikrein in Whole Saliva Obtained from Patients with Solid Tumors Remote from the Oral Cavity. *J Dent Res.* 1986;65(1):67-70.
15. Radhika T, Jeddy N, Nithya S, Muthumeenakshi RM. Salivary biomarkers in oral squamous cell carcinoma - An insight. *J Oral Biol Craniofacial Res.* 2016;6(Suppl 1):S51-4.
16. Wang X, Kaczor-Urbanowicz KE, Wong DTW. Salivary biomarkers in cancer detection. *Med Oncol.* 2017;34(1):7.
17. Edgar WM. Saliva and dental health. Clinical implications of saliva: report of a consensus meeting. *Br Dent J.* 1990;169(3-4):96-8.
18. Johnson LR. *Gastrointestinal Physiology E-Book.* Elsevier Health Sciences; 2018. 170 s.
19. Schrohl A-S, Würtz S, Kohn E, Banks RE, Nielsen HJ, Sweep FCGJ, vd. Banking of Biological Fluids for Studies of Disease-associated Protein Biomarkers. *Mol Amp Cell Proteomics.* 2008;7(10):2061.
20. Lehto V-P, Pontén J. Tumor Markers in Human Biopsy Material. *Acta Oncol.* 1989;28(5):743-63.
21. Pesce AJ, Kaplan LA. *Clinical chemistry : theory, analysis and correlation.* 1984.
22. Dx C, Pe S, Fq L. Saliva and serum CA 125 assays for detecting malignant ovarian tumors. *Obstet Gynecol.* 1990;75(4):701-4.
23. C S, L B, M T, Jt T. A preliminary study of CA15-3, c-erbB-2, epidermal growth factor receptor, cathepsin-D, and p53 in saliva among women with breast carcinoma [İnternet]. C. 18, Cancer investigation. *Cancer Invest;* 2000 [a.yer 14 Ekim 2020]. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10705871/>
24. Schapher M, Wendler O, Gröschl M, Schäfer R, Iro H, Zenk J. Salivary Leptin as a Candidate Diagnostic Marker in Salivary Gland Tumors. *Clin Chem.* 2009;55(5):914-22.
25. Zhang L, Farrell JJ, Zhou H, Elashoff D, Akin D, Park N, vd. Salivary Transcriptomic Biomarkers for Detection of Resectable Pancreatic Cancer. *Gastroenterology.* 2010;138(3):949-957.e7.
26. Shah FD, Begum R, Vajaria BN, Patel KR, Patel JB, Shukla SN, vd. A Review on Salivary Genomics and Proteomics Biomarkers in Oral Cancer. *Indian J Clin Biochem.*

- 2011;26(4):326-34.
27. Wong DTW. Salivaomics. *J Am Dent Assoc* 1939. 2012;143(10 Suppl):19S-24S.
 28. Yoshizawa JM, Schafer CA, Schafer JJ, Farrell JJ, Paster BJ, Wong DTW. Salivary Biomarkers: Toward Future Clinical and Diagnostic Utilities. *Clin Microbiol Rev*. 2013;26(4):781-91.
 29. Bandhakavi S, Stone MD, Onsongo G, Van Riper SK, Griffin TJ. A dynamic range compression and three-dimensional peptide fractionation analysis platform expands proteome coverage and the diagnostic potential of whole saliva. *J Proteome Res*. 2009;8(12):5590-600.
 30. Yu J-S, Chen Y-T, Chiang W-F, Hsiao Y-C, Chu LJ, See L-C, vd. Saliva protein biomarkers to detect oral squamous cell carcinoma in a high-risk population in Taiwan. *Proc Natl Acad Sci*. 2016;113(41):11549-54.
 31. Khurshid Z, Zafar MS, Khan RS, Najeeb S, Slowey PD, Rehman IU. Role of Salivary Biomarkers in Oral Cancer Detection. *Adv Clin Chem*. 2018;86:23-70.
 32. Nagler RM. Saliva as a tool for oral cancer diagnosis and prognosis. *Oral Oncol*. 2009;45(12):1006-10.
 33. Wu CC, Chu HW, Hsu CW, Chang KP, Liu HP. Saliva proteome profiling reveals potential salivary biomarkers for detection of oral cavity squamous cell carcinoma. *Proteomics*. 2015 ;15(19):3394-404.
 34. Rosin MP, Cheng X, Poh C, Lam WL, Huang Y, Lovas J, Berean K, Epstein JB, Priddy R, Le ND, Zhang L. Use of allelic loss to predict malignant risk for low-grade oral epithelial dysplasia. *Clin Cancer Res*. 2000 ;6(2):357-62.
 35. Rosas SL, Koch W, da Costa Carvalho MG, Wu L, Califano J, Westra W, Jen J, Sidransky D. Promoter hypermethylation patterns of p16, O6-methylguanine-DNA-methyltransferase, and death-associated protein kinase in tumors and saliva of head and neck cancer patients. *Cancer Res*. 2001;61(3):939-42.
 36. Zhong L-P, Chen G-F, Xu Z-F, Zhang X, Ping F-Y, Zhao S-F. Detection of telomerase activity in saliva from oral squamous cell carcinoma patients. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2005;34(5):566-70.
 37. Shpitzer T, Hamzany Y, Bahar G, Feinmesser R, Savulescu D, Borovoi I, vd. Salivary analysis of oral cancer biomarkers. *Br J Cancer*. 2009;101(7):1194-8.
 38. Park NJ, Zhou H, Elashoff D, Henson BS, Kastratovic DA, Abemayor E, vd. Salivary microRNA: Discovery, Characterization, and Clinical Utility for Oral Cancer Detection. *Clin Cancer Res*. 2009;15(17):5473-7.
 39. Mattick JS. Non-coding RNAs: the architects of eukaryotic complexity. *EMBO Rep*. 2001;2(11):986-91.
 40. Wong DTW. Salivary Extracellular Noncoding RNA: Emerging Biomarkers for Molecular Diagnostics. *Clin Ther*. 2015;37(3):540-51.
 41. Panta P, Venna VR. Salivary RNA signatures in oral cancer detection. *Anal Cell Pathol Amst*. 2014;2014:450629.
 42. Liu CJ, Lin SC, Yang CC, Cheng HW, Chang KW. Exploiting salivary miR-31 as a clinical biomarker of oral squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2012;34(2):219-24.
 43. Zahran F, Ghalwash D, Shaker O, Al-Johani K, Scully C. Salivary microRNAs in oral cancer. *Oral Dis*. 2015 ;21(6):739-47.
 44. Weber JA, Baxter DH, Zhang S, Huang DY, Huang KH, Lee MJ, Galas DJ, Wang K. The microRNA spectrum in 12 body fluids. *Clin Chem*. 2010 ;56(11):1733-41.
 45. Adami GR, Adami AJ. Looking in the mouth for noninvasive gene expression-based methods to detect oral, oropharyngeal, and systemic cancer. *ISRN Oncol*. 2012;2012:931301.
 46. Franzmann EJ, Reategui EP, Pedrosa F, Pernas FG, Karakullukcu BM, Carraway KL, vd. Soluble CD44 is a potential marker for the early detection of head and neck cancer. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2007;16(7):1348-55.
 47. St John MAR, Li Y, Zhou X, Denny P, Ho C-M, Montemagno C, vd. Interleukin 6 and interleukin 8 as potential biomarkers for oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;130(8):929-35.

Yazışma Adresi
Correspondence Address

Faruk ALTINEL
Başkent Üniversitesi
İzmir Zübeyde Hanım Araştırma
ve Uygulama Hastanesi,
Nöroşirurji Kliniği,
İzmir, Türkiye
farukaltinel@gmail.com

Geliş Tarihi : Kas 06, 2020
Received
Kabul Tarihi : Haz 30, 2021
Accepted
E Yayın Tarihi : May 01, 2022
Online published

Bu makalede yapılacak atıf
Cite this article as

Altınörs N, Altinel F.
Tarihi Perspektifle Solid Organ
ve Kompozit Doku
Nakillerindeki Gelişmeler
Akd Tıp D 2022; 8(2):225-231

Nur ALTINÖRS
Acıbadem Üniversitesi,
Ankara Hastanesi, Nöroşirurji
Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0003-1346-0041

Faruk ALTINEL
Başkent Üniversitesi
İzmir Zübeyde Hanım Araştırma
ve Uygulama Hastanesi,
Nöroşirurji Kliniği,
İzmir, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-8326-3900

Tarihi Perspektifle Solid Organ ve Kompozit Doku Nakillerindeki Gelişmeler

The Achievements In Solid Organ And Composite Tissue Transplantation: A Historical Perspective

ÖZ

Amaç:

Hastalıklı ve fonksiyon görmeyen bir organ yerine başka canlıdan alınan aynı organın nakledilmesi fikri çok eski çağlara dayanır. Ancak günümüzde erişilen düzey ve standartları sağlayan bilimsel buluşlar ve gelişmeler 19. yüzyıl sonu ve özellikle 20. yüzyıl ikinci yarısında gerçekleşmiştir. Böbrek, karaciğer ve kornea nakilleri yaygın olarak düşük morbidite ve mortalite ile uygulanan cerrahi işlemlerdir. Kalp, akciğer, pankreas ve ince barsak nakilleri de özellikle son dekada sıklıkla yapılan nakiller arasına girmiştir. Uterus, kompozit ekstremit ve fasial nakiller daha yeni ve farklı endikasyonlarla yapılan ve günümüzde daha nadir uygulanan işlemler arasında sayılabilir. Organ nakli bazı son evre kronik hastalıkların tedavisinde kesin çözüm olmasına karşın organ teminindeki yetersizlik değişik tedavi modalitelerinin geliştirilmesini ve yeni araştırma alanlarında çalışmayı kaçınılmaz kılmaktadır.

Anahtar Sözcükler:

Kompozit Doku, Ekstremit, Yüz, Uterus, Transplantasyon

ABSTRACT

The idea of replacing an affected non-functioning organ with the same organ from a living organism dates back to ancient times. However, scientific discoveries and developments that provide the current level and the standards took place in late nineteenth century and more profoundly in the second half of the twentieth century. Kidney, liver and corneal transplants are surgical procedures that are commonly performed with low morbidity and mortality. Heart, lung, pancreas and small intestine transplants are the second most common transplants. Uterus, composite extremity and facial transplants are transplants performed with newer and different indications. Although organ transplantation is the definitive solution in the treatment of some end stage chronic diseases, the inadequacy of organ supply makes it inevitable to develop different treatment modalities and to work in new research areas.

Key Words:

Composite Tissue, Limb, Face, Uterus, Transplantation

GİRİŞ

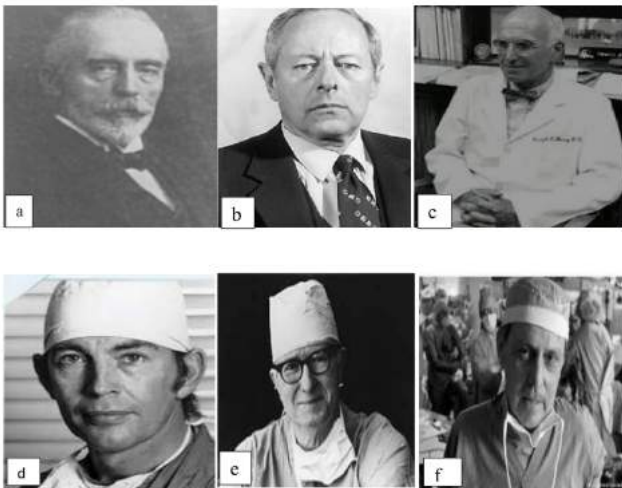
Organ nakli fikri antik çağlardan beri hekimlerin idealidir. Bununla birlikte modern tıbbın başlangıcı ile bunun ilk denemeleri başlamıştır. Daha önce radikal tiroidektomi ameliyatı geçiren

bir hastaya İsviçreli cerrah Theodor Kocher tarafından 1883 Temmuz ayında tiroid dokusu otoplastante edilmesi tarihte ilk başarılı organ nakli olarak kabul edilir. Bu nedenle Dr. Kocher 1909 yılı Nobel fizyoloji ödülünü kazanmıştır (1). Rus cerrah Yu Yu Voronoy 1933'de ilk kez insandan insana böbrek transplantasyonu gerçekleştirmiştir. Bu ameliyatın başarısız olmasının nedeni olarak ana kan grubu uyumsuzluğu düşünülmüştür. Bu nakil dışında Voronoy 1933-1949 yılları arasında dört böbrek nakli daha yapmış, fakat hepsi başarısızlıkla sonuçlanmıştır (2). Joseph Murray, 1954 yılında tek yumurta ikizleri arasında böbrek nakli ameliyatı yapmış ve uzun süreli greft sağ kalımını mümkün olabileceğini göstermiştir. Transplantasyon, cerrahi ve immünolojik yönlerden başarılı sonuç vermiş, alıcı organ reddi olmaksızın sekiz yıl yaşamıştır (3,4).

Kalp naklinde de süreç çok zorlu geçmiştir. Christian Barnard, 3 Aralık 1967 tarihinde Güney Afrika'nın Cape Town kentinde tıp tarihinde ilk kez kadavradan alınan kalple transplantasyon ameliyatı gerçekleştirmiştir; ancak hasta ameliyattan sonra ancak 18 gün yaşayabilmiştir (5).

Solid organ nakillerinde dönüm noktası sayılabilecek olay karaciğer nakli fikrinin ortaya atılmasıdır. Uzun denemeler sonrasında ilk başarılı sonuç veren karaciğer transplantasyonu ise 1967 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nin Denver şehrinde Thomas Starzl tarafından gerçekleştirildi (1). Ancak bu olayla birlikte teknik olarak karmaşık porsedürlerde karşılaşılan problemlerin laboratuvar ve klinik uygulamalar ile kolayca başarılacağı gösterilmiştir. Bu sayede anestezi, immünoloji, ameliyat sonrası bakım ve koagülasyon gibi birçok alanda büyük ilerlemeler elde edilmişeye başlanmıştır.

Tıp literatüründe ilk akciğer naklinin 1963'de Jackson Mississippi'de James Hardy tarafından yapıldığı biliniyor. Alıcı akciğer kanseri 58 yaşında bir erkek olup nakilden sonra 18 gün yaşamış ve yapılan otopside organ reddine ait bir bulguya rastlanmamıştır (6) (Resim-1).



Resim 1: Dünyada farklı organ transplantasyonunu gerçekleştirenler

a: Theodor Kocher b: Y. Yu Voronoy c: Joseph Murray
d: Christian Barnard e: Thomas Starzl f: James Hardy

Ülkemizde ise organ nakilleri hemen hemen dünya ile aynı dönemde başlamıştır. Türkiye'de ilk insandan insana kalp nakli 22 Kasım 1968 tarihinde Ankara'da Yüksek İhtisas hastanesinde Kemal Beyazıt tarafından yapılmıştır. Verici 14 yaşında bir erkek çocuk, alıcı ise 41 yaşında bir kadındı. Hasta ameliyattan sonra sadece 18 saat yaşamıştır. İkinci kalp nakli birinciden üç gün sonra Siyami Ersek tarafından İstanbul'da yapılmıştır. Vericinin 50 yaşında erkek ve alıcının 26 yaşında erkek olduğu bu nakil sonrasında hasta 39 saat yaşamıştır. Ülkemizdeki ilk başarılı böbrek nakli, Mehmet Haberal tarafından 3 Kasım 1975 günü Hacettepe Üniversitesinde gerçekleştirilmiştir. İlk başarılı karaciğer nakli ise yine Mehmet Haberal tarafından 1988 yılında yapılmıştır. Bu nakli takiben Haberal ve ekibi, 15 Mart 1990'da canlı donörden alınan kısmi karaciğer dokusuyla nakil gerçekleştirmiştir. Başka bir yenilik olarak aynı canlı donörden simültane olarak alınan karaciğer dokusu ve böbrek ile bir yetişkine ikili organ nakli Mehmet Haberal ve çalışma arkadaşları tarafından yapılmıştır.

İlk başarılı akciğer nakli 7 Mart 2009 tarihinde İstanbul'da Süreyya Paşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesinde 34 yaşında silikozis tanısı olan bir hastaya Cemal Asım Kutlu başkanlığındaki cerrahi ekip tarafından gerçekleştirildi (7) (Resim-2).



Resim 2: Türkiye'de farklı organ transplantasyonunu gerçekleştirenler

a: Kemal Bayazıt b: Siyami Ersek c: Mehmet Haberal
d: Cemal Asım Kutlu e: Ömer Özkan

Ülkemizde karaciğer, böbrek, ince barsak ve pankreas nakilleri nerdeyse rutin birer işlem haline gelmiştir. Her geçen gün daha fazla hekim bu alana ilgi duymakta ve bu nedenle gerekli eğitimi almak için başvurmaktadır. Bu artan

talep ile ülke çapında giderek artan sayıda transplantasyon ekibi oluşturulmakta ve sunulan hizmetin kalitesi her geçen gün artmaktadır.

TARTIŞMA

Günümüzde, böbrek ve karaciğer transplantasyonunda endikasyon kronik son evre, yaşamı tehdit eden hastalığın kesin tedavisini yapmak, yaşamı uzatmak ve yaşam kalitesini arttırmaktır. Kalp, pankreas ve ince barsak gibi organların naklinde de benzer endikasyonlar geçerlidir. Pankreas nakillerinin belli başlı endikasyonları tip I ve tip II diyabet olup nörovasküler komplikasyonları görülen hastalarda yapılmaktadır ve genellikle böbrek nakli ile simültane böbrek nakli ile birlikte yapılması önerilmektedir.

Yeni gelişen, farklı organ ve dokuların naklini konu edinen, endikasyon ve hedefleri değişiklik gösteren organ/doku nakilleri de giderek ilgi çekmeye başlamıştır. Bunlar arasında ekstremite, uterus, yüz ve beyin/sinir dokusu nakilleri gelmektedir. Bu nakiller hayatı tehdit eden nedenlerle yapılmasa da fonksiyonel kaybı yerine koymada, deformitelerin giderilmesi ve hayat kalitesinin artırılması amacıyla ve sınırlı endikasyonlarla yapılan prosedürlerdir.

Bu derlemede ana amaç, tüm solid organ nakillerine ve özellikle kompozit doku nakilleri gibi teknik olarak zor işlemlere tarihi perspektifle bakarak gelişimlerini irdelemek ve ileride karşılaşılabilecek problemleri belirlemektir.

Ekstremitte Nakilleri

Ekstremitte nakillerinden bahsetmeden önce bu yeni alandaki terminolojinin uygun şekilde tanımlanması gerekmektedir. Ektoderm ve endoderm orijinli dokuları kapsayan çoklu vücut yapılarını içeren nakiller "kompozit doku allotransplantasyonu" olarak isimlendirilir. Bu tür nakiller "vasküler kompozit allogreft" olarak da bilinir ve el, yüz, larinks, eklem, karın duvarı nakli yer almaktadır. Bu nakil grubunun ana hedefinin azalmış veya tamamen kaybedilmiş fonksiyonları geri getirmek ve yaşam kalitesini arttırmaktır. Solid organ nakillerinden farklı olarak duyu ve motor fonksiyonların geri kazanılması için nakil yapılan kişide sinir rejenerasyonunun gerçekleşmesi lazımdır.

İlk el nakli 1964 yılında Ekvator'da yapılmıştır. Erken postoperatif dönemde başarısız olan girişimde yetersiz immunosupresyonun bu sonuca yol açtığı düşünülmektedir (8). Dubernard ve ekibi 1998 yılında, sağ önkol distal 1/3'ü travmatik amputasyona uğramış 48 yaşındaki bir erkek hastaya, beyin ölümü gerçekleşmiş bir kişinin sağ distal ön kol ve elini nakletmişler. Yoğun fizik tedavi sonrası tatminkar motor fonksiyon düzelmesi ile birlikte yaklaşık üçüncü aya tam duysal geri dönüş saptamışlardır. Hafif dokunma duyusu hariç derin basınç duyusu avuç ortasında alınmıştır (9). Ayrıca fMR korteksde el alanının lateralden mediale kaymakta olduğunu göstermiştir (10).

Aynı çalışma grubu 33 yaşında bilateral önkolu ampute erkek hastaya kemik fiksasyon, arteriel ve venöz anastomoz, sinir sütürasyonu, tendon ve kasların birleştirilmesini içeren cerrahi girişim sonrasında fizik tedavi, elektrostimülasyon ve

meşguliyet tedavisi uygulamışlardır. Ameliyattan sonraki birinci yılında tatminkâr duysal ve motor düzelme gözlemişler ve yaşam kalitesinde belirgin iyileşme elde etmişlerdir. Dolayısı ile tamiri mümkün olmayan ekstremitte kayıplarında endikasyonlara sıkı şekilde uyulduğu takdirde re-implantasyon yapılan hastalarla benzer sonuçların elde edilebileceğini göstermişlerdir.

El naklinden sonra erken ve geç dönemde komplikasyonlar arasında damar trombozu, hematoma, cilt nekrozu, enfeksiyon ve akut ekstremitte kaybı rapor edilmiştir (11). Ancak bu durum re-implantasyon yapılan olgular için de geçerlidir. Ancak risk ve avantaj analizi yapıldığında re-implantasyon şansı olmayan bir hasta grubunda ekstremitte naklinin işlevlerin kazanılmasında etkin olacağı öngörülmektedir.

El nakli ile protez seçeneklerinin işlevsel ve psikososyal sonuçlarının kıyaslandığı bir çalışmada, fonksiyonel sonuçların farklı olmadığını ortaya konmuştur. Ancak, transplantasyonun üstünlükleri motor aktivitenin sağlanması ve bunun yanında duyu ve öz benliğin algılanmasının iyileştirilmesidir. Transplantasyonda immünosupresyona bağlı komplikasyonlar bir dezavantaj oluşturur. Ancak immünosupresyonun iyi tolere edilmesi halinde bir organın benzeri ile yenilenmesi doğal olarak bir üstünlüktür. Böylece bilateral dirsek altı ampute olgularda motor ve duyu fonksiyonlarının kazanılması immünosupresyon riskleri ile kıyaslandığında faydanın daha fazla olduğu çalışmalarla da ispatlanmıştır. Tek taraflı ampute kişiler birçok işlevsel kayıplarını sağlıklı ekstremitelerini ve protezlerini kullanarak tamamlayabilmektedir. Ayrıca protez takılmasından sonra nakilde olduğu gibi uzun süren rehabilitasyon programına gereksinim yoktur. Bu nedenlerle tek taraflı dirsek altı ampute hastalarda protez seçeneği öncelik taşımaktadır (12).

Yüz Nakli

Konjenital malformasyonlar, ateşli silah yaralanmaları, hayvan ısırığına bağlı gelişen doku defektleri, yanıklar, düşme gibi travmalar veya nörofibromatozis gibi tümörlere bağlı olarak oluşan kompleks yüz defektleri çok ciddi işlevsel ve estetik bozukluklara, psikolojik ve sosyal sorunlara yol açmaktadır. Başarılı bir yüz nakli için temel gereksinimler kraniofasial ve mikrosürjikal cerrahi teknikler, uygun ve yoğunlaştırılmış immünosupresyon tedavisi, koku alma, yeme, içme, gülme, konuşma gibi fonksiyonlar için erken postoperatif dönemde başlatılan yoğun fizik tedavi-rehabilitasyon ve psikolojik destektir. Psikolojik yardım, alıcı adayına preoperatif dönemde de başlanmalıdır. Major depresyon, psikotik, kognitif ve davranış bozukluğu olan potansiyel adaylar ameliyat sonrası dönemde hasta uyumunu bozarak tedavinin başarısızlığına neden olabilirler (13).

Adaya tüm sürecin olası cerrahi, tıbbi, sosyal ve psikolojik komplikasyonların en ayrıntılı şekilde anlatılması gerekir. Adayın kendisine verilen bilgileri iyi anlaması ve bilinçli olarak nakile istekli olması çok önemli bir ön koşuldur. Bu bağlamda doğru aday seçimi başarı şansını arttıran bir faktördür. Başarılı bir yüz nakli ile kişinin yeme, içme, konuşma, hava yolu açıklığı, koku alma ve çene oklüzyonu gibi temel yaşamsal motor fonksiyonlarının düzelmesinin

yanısına yüz ifadesiyle değişik duyguları aktarabilme yetisi kazanılmış olur. Tatminkar bir estetik görünüm kişinin psikososyal yaşantısına olumlu katkılarda bulunur. Yüz, kişinin duygu durumunu yakın şekilde yansıtan organ olduğu için verici ailesinin duygusal sorunlar yaşayabileceği mutlaka düşünülmelidir. Bütün bu psikososyal hazırlığın yanında hastalar immünolojik olarak tam bir değerlendirmeden geçmelidir ve bu amaçla insan lökosit antijeni profilinin belirlenmesi, "cross-match" ve donöre özgü antikörlerin belirlenmesi gerekmektedir (13). Değişik nedenlerle yüz derisinde ağır hasar, doku kaybı ve şekil bozukluğu, kompleks deformiteler gelişebilir. Anatomik defektlere göre yüz nakli kısmi veya tam olarak planlanır. Sefalometrik parametreler kullanılarak yapılan geleneksel ortognatik planlama, konuşma, hava yolu açıklığı ve oklüzyonu sağlayacak en uygun anatomik şeklin verilmesine yardımcı olur (14). Cerrahide arteriyel anastomozlar için eksternal karotid arterin eksternal maksiller ve fasial gibi dalları kullanılır. Venöz anastomozlar için fasial, eksternal juguler ve tirolingofasial venler tercih edilir. Yüzün duyusunu trigeminal sinirin üç ana dalı, motor innervasyonunu fasial sinir sağlar. Yüzdeki defisitli alana bir maske yerleştirilir. Cerrahinin en sorunlu yönleri uzun süren anestezi, çok kan kaybı ve bunu kompanse etmek için yapılan transfüzyonlardır. Cerrahi tekniği olumsuz yönde etkileyen faktörler arasında travmaya bağlı olarak vasküler anatomisinin bozulup karmaşık şekil alması ve daha önce geçirilmiş rekonstrüktif ameliyatlara bağlı değişiklikler gelmektedir (13). Kozmetik ve immünoloji uyum ve sonuçta greftin kalıcı olabilmesi için alıcı ve vericinin aynı cinsiyette ve mümkününde aynı cilt rengine olmaları, yukarıda bahsedilen immünolojik parametrelerin uyumlu olması gerekmektedir. Yüz nakillerinde mortalite oranları yaklaşık %10'dur (15). Fransa'da 2005 yılında, köpek ısırığı sonucu burun distali, üst ve alt dudak, tümüyle çene ve her iki yanak bölgeleri ampute olan bir hastaya başarılı kısmi yüz nakli gerçekleştirilmiştir. Alıcı ve vericinin kan grubu aynı (0 +) olup beş ortak HLA antijenleri mevcuttu. Postoperatif 4. ve 11. günlerde donör hematopoetik kök hücreleri alıcıya verilmiş ve lökosit kimerizmi oluşturulmuştur. Ameliyat sonrası 18 ve 214. günlerde iki rejeksiyon atağı geçiren hastada tedavi başarılı olmuştur. Hastaya ameliyat sonrası 10. ayda fotokemoterapi yapılarak gelişebilecek akut rejeksiyon atakları önlenmiştir (16). Yüz nakil alanında cerrahi deneyim; 2019 yılına kadar sadece 40 nakil yapıldığı için oldukça sınırlıdır. Uzun vadeli sonuçlar ve geç dönemde karşılaşılan komplikasyonlar hakkında ve bunların çözümü ile ilgili fikir birliğine varılmış ve uygulamaya geçirilmiş algoritmalar bulunmamaktadır. Bu konulara açıklık getirmek ve yüz nakli konusunda deneyimli hekimlerin görüşünü almak amacıyla yapılan bir çalışmada belli başlı olarak alıcının eğitimi, yüz naklinde başarısızlığın ne şekilde tanımlanacağı, tarifi ve komplikasyonlara yaklaşım ve komplikasyonların tedavisinin nasıl yapılacağı noktaları araştırılmıştır. Katılanların % 93,8'i fasial nakil başarısızlığının, % 91,1'i mortalitenin ve % 78,8'i kronik organ reddinin mutlaka tartışılması gereken noktalar olduğunu belirtmekle beraber verilen yanıtlar mortalite oranları ve yüz naklinin tanımı hakkında bir konsensüs olmadığını ortaya koymuştur. Ayrıca yüz naklinde

deneyimi olan merkezlerde bile kronik dönemdeki reddin tedavisi hakkında protokoller olmadığı anlaşılmıştır (17). Tüm organ nakillerinde ortak sorun olan immüno-supresif komplikasyonları ve greft reddi yüz nakli için de geçerli olup ayrıca B-hücreli lenfoma tanısı alan ve sonuçta kronik greft rejeksiyonu gelişen olgu bildirilmiştir (18). Özkan ve ark. gerçekleştirdikleri dördüncü yüz nakli olgusunda skuamoz hücreli karsinom gelişmiştir. Tedavi sonrasında ağır enfeksiyon tablosu, solunum yetmezliği, kronik organ rejeksiyonu allograft nekrozu ile sonuçlanmış; ancak greftin çıkarılmasına karşın hasta kaybedilmiştir (19). İmmüno-supresyonun uzun dönmedeki dezavantajları, kompozit doku nakillerinde kullanılan yoğun immüno-supresif tedavi ile uzun dönem yaşayan hastaları tehdit eden önemli nokta olarak hekimlerin karşısına mutlaka çıkmaktadır.

Uterus Nakli

Kadın infertilitesine çözüm olarak geliştirilen in vitro fertilizasyon (IVF), intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu ve embriyonun kriyo yöntemi ile saklanması, korunması gibi yardımcı üreme teknikleri tıp pratiğinde yer almaktadır. Ayrıca çocuk sahibi olmanın farklı yöntemleri arasında çocuk edinme ve taşıyıcı annelik vardır. Çocuk edinmenin belirli koşulları ve genellikle uzun süren hukuki prosedürleri bulunmaktadır. Taşıyıcı annelik birçok ülkede kanunen yasaklanmıştır. Çeşitli nedenlerle organ kaybı veya konjenital yokluğu nedeniyle infertil olan kadınlarda uterus nakli bir fertilitenin sağlanması için bir seçenek olarak karşımıza çıkmaktadır. Jinekolojik veya obstetrik bazı patolojiler nedeniyle histerektomi gerektiğinde adı geçen yardımcı üreme teknikleri fayda sağlamamaktadır. Uterus transplantasyonunda ilk başarı, köpeklerde uterus ve overlerin re-implantasyonu ile hamileliğin sağlanabildiğinin gösterilmesidir (20). İnsanlarda uterus naklinin ilk örneği postpartum kanama nedeniyle histerektomi yapılan 26 yaşında kadın hastaya 2000 yılında gerçekleştirilen canlı vericili uterus naklidir. Hastaya postoperatif 99. günde akut vasküler tromboz nedeniyle histerektomi yapılmış ve eksplant patoloji incelendiğinde rejeksiyona ait bir bulgu saptanmamıştır (21). Bu konu ile ilgili prelinik verilerin yetersizliği klinik uygulamada problem yaşanmasına neden olması oldukça muhtemel bir durumdur. Uterus naklinde önemli bir kilometre taşı Akdeniz Üniversitesinde 2011 yılında 23 yaşında Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser sendromu tanısı almış olan 23 yaşındaki kadına yapılan allograft uterus naklidir. Transplantasyondan 18 ay sonra embryo transferi sağlanmış ve transvaginal ultrason ile klinik hamileliğin gerçekleştirildiğinin saptanmasına karşın canlı doğum mümkün olmamıştır (22). İsveç'te, 2013 yılında ilk başarılı uterus nakli gerçekleştirildi ve Rokitansky-Kuster-Hauser sendromu olan 35 yaşındaki bir kadına 61 yaşında canlı donörden uterus nakli yapılmıştır. İşlemden 1 yıl sonra gebe kalan hasta gestasyonun 31. haftasında sağlıklı bir bebek dünyaya getirmiştir (23). Bu ilk başarıyı daha sonra yapılan 60 uterus transplantasyon sonucu 20 sağlıklı bebeğin doğumu izlemiştir (24). Uterus nakli yaşamsal endikasyon taşımamasına karşın tıbbi, cerrahi, hukuki, etik, psikolojik ve sosyal bakımlardan tartışılan yönleri bulunmaktadır. Alıcı ve

verici için ortak koşullar genel sağlık durumunun iyi olması, enfeksiyon ve son beş yılda kanser hikayesi olmamasıdır. Alıcı için öngörülen üst yaş sınırı 35-40, verici için ise 55-65'dir. Yaşın, greft başarısı üzerine etkisi bilinmemektedir. Uterus nakli yapan birçok grup verici olarak doğum yapmış kadınları tercih etmektedir. Peroperatif sorunlar arasında özellikle vericide cerrahi girişimin süresinin uzun olması gelmektedir. Literatürde geniş sınırları içinde bu süre 8-13 saat arasında değişmektedir. Donör cerrahisi oldukça invaziftir ve pelvis kaidesindeki uterus venlerinin çıkarılması teknik olarak özellikle zordur. Bu nedenle alternatif olarak over venlerinin kullanılması düşünülmüştür. Alıcı için ortalama ameliyat süresi 4.5 saat olup kan kaybı önemli bir sorundur ve 500-2000 ml. arasında değişen hacimlerde transfüzyon gerektiği rapor edilmiştir (25). Wei ve ark.(26), robotik cerrahi yardımı ve over venlerini kullanarak donörde ameliyat süresini 6 saate indirmeyi başarmışlardır. Alıcı ile ilgili komplikasyonlar arasında utero-vaginal anastomozda darlık, dar ve kısalmış vaginadan dolayı cinsel tatminsizlik, daha sonra IVF için over stimülasyonu sonucu over hiperstimülasyon sendromu, over kanaması ve peritonda hematoma oluşumu sayılabilir. Canlı donör ile ilgili olası komplikasyonlar hakkında yeterli bilgi olmamasına karşın bu konuda donör yeterince bilgilendirilmelidir. Ureter laserasyonu, ureterovajinal fistül gibi ürolojik komplikasyonlar dışında daha az oranda mesane hipotonisi ve seksüel disfonksiyon rapor edilmiştir. Fetüs için riskler immunosupresif ilaç etkisi, azalmış kan akımı ve preeklampsidir (27). Uterus transplantasyonunda canlı veya kadavra uterus kullanımının avantaj ve dezavantajları tartışma konusudur. Böbrek ve karaciğer nakillerinde canlıdan ve özellikle gençlerden alınan organların daha iyi greft oldukları ve alıcının ömür süresinin uzadığı bilinmektedir. Uterus naklinin bir özelliği bir veya iki doğumdan sonra kişinin daha uzun süre immunosupresif tedavi altında kalmasını önlemek amacıyla transplante edilen uterusun çıkarılmasıdır. Bu süre ortalama beş yıl olarak öngörülmektedir. Bu nedenle özellikle canlı donör tercih etmenin üstünlüğü yoktur. Ayrıca alıcının vericiye karşı duyabileceği eziklik ve diğer psikolojik sorunlar kadavra uterus kullanımı ile giderilmiş olur. Uterus transplantasyonunun etik temelleri Montreal kriterleri ismi altında toplanmıştır. Buna göre alıcı hakkında altı, donör ile ilgili dört ve tedaviyi yapacak sağlık grubu ile dört koşul yerine getirilmelidir(28). Tutmayan greftlerin çıkarılması ve alıcıda cerrahi revizyon gerektiren komplikasyonlar solid organ nakillerinde olduğu gibi rapor edilmiştir.

Beyin Nakli

Günümüz için ütöpik sayılacak beyin transplantasyonu için geçmişte atılan ilk adım Robert White ve ekibinin 1970'de başı simültane olarak kopan bir maymunun beynini başka bir maymuna başarıyla transplante etmiş olmalarıdır. Alıcının sekiz gün yaşamasına karşın herhangi bir komplikasyon görülmemiştir (29). Dr. S. Canavero beyin transplantasyonunun önündeki en büyük engelin beyinle spinal kordu birleştirmek olduğunu, teknik olarak alıcının vücut ısısının yeterli derecede düşürüldüğü durumlarda kraniospinal bağlantının kesilerek vericiye nakledilmesine olanak sağlayacağı

çağını öne sürmüştür. İnsandan insana beyin nakli projesini HEAVEN (The Head Anastomosis Venture) olarak isimlendirmiştir (30). Ren ve ark. yaptıkları deneysel modelde total spinal kesi sonrasında polietilen glikol indüklemesiyle motor fonksiyonun döndüğünü göstermişler, membran birleştiricilerin bu patolojilerde bir umut olabileceğini rapor etmişlerdir (31). Çok ciddi bilimsel, tıbbi ve cerrahi zorlukların yanında ahlaki, legal, sosyal ve tahmin edilemeyecek başka sorunlar yaratacak bu girişim yerine "yapay zeka" ve "robot teknolojisi" gibi gelişmekte olan konuların bir çok insan korteksi fonksiyonunu yerine getirebileceği daha gerçekçi bir düşüncedir. Tarihsel süreçte her bir organ ve doku transplantasyonunun deney laboratuvarlarından klinik uygulamaya kadar uzanan bir hikayesi vardır. Mikrovasküler cerrahi teknikler özellikle böbrek nakli için yapılan deneylerle bulundu. İmmünoşüpresyon protokolleri ve uygun ilaçların geliştirilmesi karaciğer nakli için yapılan deneylerde karşılaşılan problemlere çözüm olarak geliştirildi. Günümüzde aşılması gereken problemlerin başında türler arası organ transplantasyonlarında (Xenotransplantasyon) karşılaşılan problemlerin giderilmesidir. Bu konuda yoğun çalışmalar devam etmektedir ancak böbrek nakli için 3-6 ayı aşan greft canlılığı elde edilememiştir. Bu diğer solid organlar için daha düşüktür. Bu nedenle deneysel modellerle karşılaşılan sorunların çözümü araştırılmaktadır (32).

SONUÇ

Organ nakillerini endikasyon ve hedefleri bakımından üç ana grupta düşünmek mümkündür. Ayrıca greft kaynağına göre canlı veya kadavradan yapılanlar ve sadece kadavradan yapılabilenler olarak da ayrılabiliriz. Solid organ nakillerinin özellikleri tarihi süreç içinde daha önce başlanmış olması, yaşamsal olarak nitelendirilecek endikasyonla yapılması, uzun vadeli izlemleri sonucunda düşük morbidite ve mortalite ile etkin tedavi yöntemi olarak kabul görmüştür. Yüz ve ekstremiteler nakilleri genel anlamda rekonstrüktif nitelikte olup motor ve duyu fonksiyonlarının geri kazanılmasını, estetik endişelerin giderilmesini, psikososyal tatmin sağlanmasını hedefler. Kaynak sadece kadavra olup yeni gelişmekte olan olduğu için yeterince literatür bilgisi yoktur. Uterus transplantasyonu kadın infertilitesi için alternatif bir tedavi olarak gelişmektedir. Kaynak canlı verici veya kadavra olabilir. Ancak klinik sonuçları konusunda veriler sınırlıdır. Solid organ nakillerinin başarılı sonuçlarına karşın global düzeyde gereksinim ile temin edilen organ sayıları arasındaki büyük fark tüm çabalara rağmen giderilememiştir. Bu nedenle organ nakillerinin gelişimi konusunda geleneksel yöntemlere günümüzde ve yakın gelecekte devam etmekle birlikte hücre nakli, ekstrakorporal cihazlar, bio-yapay karaciğer, yapay karaciğer destek sistemi ve fonksiyon görebilen karaciğer hücreleri içeren bio-reaktörler geliştirilmesi gibi günümüz araştırma konularını oluşturmaktadır. Ancak aşılması gereken birçok sorun vardır. Bu sorunların başında optimal cerrahi tekniğin geliştirilmesi, uygun immünoşüpresif rehberlere olan gereksinim ve uygun takip protokollerinin geliştirilmesi gelmektedir.

1. Marino IR, Cirillo C. An Abridged Photographic History of Organ Transplantation. *Exp Clin Transplant* 2014; Suppl 1:11-16.
2. Barker CF, Markmann JF. Historical overview of Transplantation. *Cold Spring Har Perspect in Med* 2013;3(4): a014977.
3. Merrill JP, Murray JE, Harrison JH, Guild WR. Successful homotransplantation of the human kidney between identical twins. *J Am Med Assoc* 1956;160(4):277-282.
4. Merrill JP, Murray JE, Harrison JH, Friedman EA, Dealy JB Jr, Dammin GJ. Successful homotransplantation of the kidney between nonidentical twins. *N Eng J Med* 1960;262(25):1251-1260.
5. Toledo-Pereyra LH. Heart transplantation. *J Invest Surg* 2010;23(1):1-5.
6. Hardy JD. The first lung transplant in man (1963) and the first heart transplant in man (1964). *Transplant Proc* 1999;31(1-2):25-29.
7. Gül Dabak, Şenbaklavacı Ö. History of Lung Transplantation. *Turk Thorac J* 2016;17(2):71-75.
8. Gilbert R. Hand transplanted from cadaver is reamputated. *Med Trib Med News* 1964; 5:23-25.
9. Dubernard JM, Owen E, Herzberg G, Lanzetta M, Martin X, Kapilla H, Dawahra M, Hakim NS. Human hand allograft: report on first 6 months. *Lancet* 1999;353(9161):1315-1320.
10. Dubernard JM, Petruzzo P, Lanzetta M, Parmentier H, Martin X, Dawahra M, Hakim NS, Owen E. Functional results of the human double-hand transplantation. *Ann Surg* 2003;238(1): 128-136.
11. Shores JT, Malek V, Lee WPA, Brandacher G. Outcomes after hand and upper extremity transplantation. *J Mater Sci Mater Med* 2017;28(5):72.
12. Salminger S, Sturma A, Roche AD, Hruba LA, Paternostro-Sluga T, Kunnig M, Ninkovic M, Pierer G, Schneeberger S, Gabl M, Chelmonski J, Aszmann OC. Functional and psychosocial outcomes of hand transplantation compared with prosthetic fitting in below-elbow amputees: a multicenter cohort study. *PLoS One* 2016; 11(9):e0162507.
13. Eun SC.[Facial Transplantation Surgery Introduction]. *J Korean Med Sci* 2015; 30(6):669-672.
14. Gordon CR, Susarla SM, Peacock ZS, Kaban LB, Yaremchuk MJ.[LeFort-based maxillofacial transplantation: current state of art and a refined technique using orthognathic applications]. *J Craniofac Surg* 2012; 23(1):81-87.
15. Lascar I, Zamfirescu D.[Update in Plastic surgery: Facial Transplantation]. *Maedica (Buchar)* 2012; 7(1):97-98.
16. Dubernard JM, Lengelé B, Morelon E, Testelin S, Badet L, Moure C Ph.D, Beziat JL, Stéphanie Dakpé S, Jean Kanitakis J, D'Hauthuille C, Jaafari AE, Petruzzo P. Outcomes 18 months after the first Human Partial Face transplantation. *N Eng J Med* 2007;357(24):2451-2460.
17. Lee ZH, Lopez CD, Plana NM, Caplan AL, Rodriguez ED. Are we prepared for the Inevitable ? A survey on Defining and Managing Failure in Face Transplantation. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2019;7(5):e2055.
18. Petruzzo P, Kantakis J, Testelin S, Pialat JB, Buron F, Badet L, Thaunat O, Devauchelle B, Morelon E. Clinicopathologic findings of chronic rejection in a face grafted patient]. *Transplantation* 2015;99(12):2644-2650.
19. Özkan Ö, Özkan Ö, Doğan U, Yılmaz VT, Uysal H, Ündar L, Doğan EA, Salim O, Çinpolat A, Ramazanoglu A. Considerations of difficulties and exit strategies in a case of face allotransplantation resulting in failure. *Microsurgery* 2017;37(6):661-668.
20. Eraslan S, Hamernik RJ, Hardy JD. Replantation of uterus and ovaries in dogs with successful pregnancy. *Arch Surg* 1966;92(1):9-12.
21. Fageeh W, Raffa H, Jabbad H, Marzouki A. Transplantation of the human uterus. *Int J Gynaecol Obstet* 2002;76(3):245-251.
22. Akar EM, Ozkan O, Aydinuraz B, Dirican K, Cincik M, Mendilcioglu I. Clinical pregnancy after uterus transplantation. *Fertil Steril* 2013;100(5):1358-1363.
23. Brännström M, Johannesson L, Bokström H, Kvarnström N, Mölne J, Dahm-Kahler P, Enskog A, Milenkovic M, Ekberg J, Diaz-Garcia C, Gäbel M, Hanafy A, Hagberg H, Olausson M, Nilsson L. Livebirth after uterus transplantation. *Lancet* 2015;385(9968):607-616.

24. Berkane N, Braneti R, Streuli I, Martinez DT, Dubuisson J. Uterine transplant: Clinical and ethical challenges in Switzerland. *Rev Med Suisse* 2020 16(676-7):42-46.
25. Kisu I, Kato Y, Obara H, Matsubara K, Motaba Y, Banno K, Aoki D. Emerging problems in uterus transplantation. *BJOG* 2018;125:1352-1356.
26. Wei L, Xue T, Tao KS, Zhang G, Zhao GY, Yu Q, Heng L, Yang ZX, Zheng MJ, Li F, Wang Q, Han Y, Shi YQ, Dong HL, Lu ZH, Wang Y, Yang H, Ma XD, Liu SJ, Liu HX, Xiong Z, Chen BL. Modified human uterus transplantation using ovarian veins for venous drainage: the first report of surgically successful robotic-assisted uterus procurement and follow-up for 12 months. *Fertil Steril.* 2017;108(2):346-356.e1.
27. Chmel R, Pastor Z, Matecha J, Janousek L, Novackova M, Fonek J. Uterine transplantation in an era of successful child births from living and deceased donor uteri. Current challenges. *Biomed Pap Med Fac Univ Palaccky Olomouc Czech Repub.*2020;164(1):115-120.
28. Lefkowitz A, Edwards M, Balayla J.[The Montreal Criteria for the Ethical Feasibility of Uterus Transplantation]. *Transplant Int* 2012;25(4):439-447.
29. White RJ, Wolin LR, Massopust LC, Jr, Taslitz N, Verdura J. [Primate cephalic transplantation: Neurogenic separation, vascular association]. *Transplant Proc* 1971;3(1):602-4.
30. Canavero S.HEAVEN.[The Head Anastomosis venture outline Project for the first head transplantation with spinal linkage(GEMINI)]. *Surg Neurol Int* 2013; 4(Suppl 1):S335-342
31. Ren S, Liu ZH, Wu Q, Fu K, Wu J, Hou LT, Li M, Zhao X, Miao Q, Zhao YL, Wang SY, Xu Y, Xue Z, Guo YS, Canavero S, Ren XP.Polyethylene glycol-induced motor recovery after total spinal transection in rats. *CNS Neurosci Ther* 2017; 23(8):680-685.
32. Starzl TE. History of Clinical Transplantation. *World J Surg* 2000; 24(7): 759–782.

Yazışma Adresi
Correspondence Address

ORKUN BATMAZ
Akdeniz Üniversitesi
Tıp Fakültesi Hastanesi,
Üroloji Anabilim Dalı,
Antalya, Türkiye
orkun.batmaz@hotmail.com

Geliş Tarihi : Nis 19, 2021
Received
Kabul Tarihi : May 28, 2021
Accepted
E Yayın Tarihi : May 01, 2022
Online published

Bu makalede yapılacak atıf
Cite this article as

Batmaz O, Caylan AE.

Uçar M, Köksal İT.
Persistan Müllerian Kanal Sendromu:
Kriptorşidizmin
Nadir Bir Nedeni
Akd Tıp D 2022; 8(2):232-235

Orkun BATMAZ
Akdeniz Üniversitesi
Tıp Fakültesi Hastanesi,
Üroloji Anabilim Dalı,
Antalya, Türkiye
ORCID ID: 0000-0003-3924-2325

Ahmet Ender CAYLAN
Akdeniz Üniversitesi
Tıp Fakültesi Hastanesi,
Üroloji Anabilim Dalı,
Antalya, Türkiye
ORCID ID: 0000-0003-1053-915X

Murat UÇAR
Akdeniz Üniversitesi
Tıp Fakültesi Hastanesi,
Üroloji Anabilim Dalı,
Antalya, Türkiye
ORCID ID: 0000-0001-6977-7430

İsmail Türker KÖKSAL
Akdeniz Üniversitesi
Tıp Fakültesi Hastanesi,
Üroloji Anabilim Dalı,
Antalya, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-7606-1200

Persistan Müllerian Kanal Sendromu: Kriptorşidizmin Nadir Bir Nedeni

Persistent Müllerian Duct Syndrome: A Rare Etiology of Cryptorchidism

ÖZ

Amaç:

Persistan Müllerian kanal sendromu (PMKS) oldukça nadir görülen ve genellikle insidental olarak tanı konulan erkek cinsel gelişim bozukluğudur. Anti-Müllerian hormon (AMH) veya reseptöründeki bir mutasyon sonucu Müllerian kanal yapılarının regrese olmamasıyla karakterizedir. Çocukluk çağına kriptorşidizmin eşlik ettiği, erişkin dönemde ise buna bağlı olarak infertilite ve artmış testis kanseri ile ilişkili olan PMKS'un erken dönem tanı ve tedavisi oldukça önemlidir. Fenotip olarak erkek karakterde bireyde çoğunlukla kriptorşidizm için yapılan araştırmalar veya cerrahi tedavi sırasında fark edilir. Bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tanıya yardımcı olabilir ancak şüpheli olgularda tanısallaparakoskopiden faydalanabilir. Çalışmamızda hematospermi ve inguinal ağrı ile kliniğimize başvuran ve laparoskopi sırasında mesane süperiorunda Müllerian kanal yapılarının bulunmasıyla tanı konulan yirmi bir yaşında erkek hasta sunulmuştur.

Anahtar Sözcükler: Müllerian Kanal, Testis, Kriptorşidizm

ABSTRACT

Persistent Müllerian duct syndrome (PMDS) is a male sexual differentiation disorder which is very rare and usually diagnosed incidentally. It is characterised by unregressed Müllerian duct remnants in males, due to mutations in Anti-Müllerian hormone and/or its receptor genes. In childhood, PMDS is related with cryptorchidism and infertility and increased testicular cancer in adulthood, therefore rapid onset diagnosis and treatment is very important. PMDS is usually recognised in patients which are phenotypically male, during investigations or surgery for cryptorchidism. Computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI) can be useful for diagnosis, however, diagnostic laparoscopy may be performed in suspicious cases. In our study, twenty-one years old male is presented, who was admitted to the outpatient clinic with hematospermia and inguinal pain, and Müllerian duct remnants were seen above bladder during diagnostic laparoscopy.

Key Words:

Müllerian Ducts, Testis, Cryptorchidism

GİRİŞ

Persistan müllerian kanal sendromu (PMKS) 46-XY kromozomuna sahip, fenotip olarak erkek karakterdeki bireyde Anti-Müllerian hormon (AMH) veya reseptöründeki genetik mutasyon sonucu uterus, fallopian tüpleri, serviks ve vajen üst kısmının bulunmasıyla karakterize, oldukça

nadir görülen bir 46-XY cinsel gelişim bozukluğudur (1). AMH'un üretilmemesi veya reseptör duyarsızlığı sonucu Müllerian kanal yapıları regrese olmamış ve testosteron üretimi devam ettiğinden eksternal virilizasyon tamamlanmıştır. İnfantlarda genellikle uni/bilateral kriptorşidizm ve inguinal herni ile birlikte ve çoğunlukla cerrahi sırasında insidental olarak fark edilir. Erişkinlik çağında kriptorşidizme bağlı infertilite ve malignite nedeni olabilir. Bu nedenle hastalığın erken tanı ve tedavisi önemlidir.

OLGU SUNUMU

Yirmi bir yaşında erkek, makroskopik hematospermi ve sol inguinal ağrı ile kliniğimize başvurdu. Hasta erkek fenotipinde olup virilizasyonu tamamlanmıştı. Hastada hipospadias ya da mikropenis bulunmamaktaydı. Sistemik muayenede belirgin patoloji yoktu.

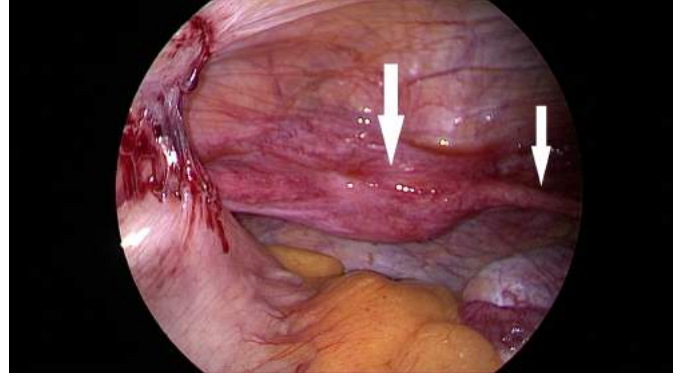
Skrotal muayenede sağ testis skrotumdaydı ve 7 cc ölçüldü. Sol testis skrotumda veya inguinal kanalda palpe edilmedi. Sabah aç karna bakılan serum total testosteron düzeyi 5, ng/ml (Normal aralık: 2,1-8,7 ng/ml), Lüteinleştirici Hormon (LH) düzeyi 6,1 ng/ml ve Folikül Stimüle Edici Hormon (FSH) düzeyi 16 ng/ml (Normal aralık: 1,4-18,1 ng/ml) saptandı. Semen analizi azospermi ile uyumluydu ve silme eritrosit mevcuttu. Bunun üzerine pelvik manyetik rezonans görüntüleme (MRG) planlandı.

Pelvik MRG'da sol testis izlenmedi, sağ testis skrotumdaydı. Sağ seminal vezikül, vas deferens ve prostat orta hat yapılarında patoloji izlenmedi. Mesane sağ üst paramedyan konturda 15x5x25 mm boyutunda homojen hipointens kitle lezyonu izlenmesi üzerine tanısal laparoskopi planlandı (Şekil 1).



Şekil 1: Mesane sağ üst paramedyan konturda 15*25*25 mm boyutlu homojen hipointens kitle lezyonu

Tanısal laparoskopide orta hatta mesane superiorunda uterus ve fallopi tüpleri görüldü. Solda testisin vasküler yapıları inguinal kanala girmekteydi ancak testis dokusu izlenmedi (Şekil 2). Müllerian kanal yapılarının eksizyonuna gerek görülmedi ve operasyon sonlandırıldı. Daha sonra yapılan karyotip analizi 46,XY olarak raporlandı.



Şekil 2: Orta hatta mesane superiorunda izlenen uterus ve fallopi tüpleri

Postoperatif üçüncü ayda kontrole gelen hasta makroskopik hematosperminin tekrarlamadığını belirtti. Ancak semen analizinde sıralı eritrosit ve azospermi görüldü. Serum total testosteron düzeyi düşük (1,94 ng/ml), LH düzeyi normal (10,06 ng/ml), FSH düzeyi yüksek (25,2 ng/ml) ölçüldü. Herhangi bir şikayeti olmayan hastaya kendi isteği üzerine hormon replasman tedavisi verilmedi.

TARTIŞMA

Erkek eksternal genitalya gelişiminde dihidrotestosteron (DHT) ve AMH rol oynamaktadır. Gestasyonun 8 ve 12.haftalarında DHT penis, penil uretra ve skrotumun gelişmesini sağlarken AMH Müllerian kanal yapılarının gerilemesinde rol oynar. Bu regresyon gestasyonun 6 ve 8.haftasında sertoli hücrelerinden AMH salınımıyla gerçekleşir. Bu haftadan sonra Müllerian kanal yapıları AMH'a duyarsız hale gelir (2).

PMKS AMH'un sentezi veya fonksiyonundaki bozulma sonucu meydana gelir. Normal erkek karyotipine sahip bireyde Müllerian kanal artıklarının bulunmasıyla karakterizedir (3). İlk olarak 1939 yılında Nilson tarafından herni uteri inguinale adıyla erkek psödohermafroditizminin nadir bir nedeni olarak tanımlanmıştır. Temel olarak AMH sentez defekti veya AMH-reseptör-2 genindeki bir mutasyon sonucu gelişir. Ancak hastaların %12'sinde gen mutasyonu izlenmemiş olup idiopatik PMKS olarak tanımlanmıştır. X'e bağlı, otozomal dominant veya otozomal resesif geçiş gösterilmiştir (4). Olgumuzda aile öyküsü bulunmamaktadır. PMKS insidansı aydınlatılmamış olup vaka serileri mevcuttur. Hastaların Wolff kanal yapıları tam gelişmiştir. Fenotipik ve karyotipik olarak erkektir (5). Sekonder seks karakterlerinin gelişimi yeterli olduğundan tanı genellikle çocuklarda insidental olarak orşiyopeksi için yapılan görüntüleme veya laparoskopiyile konur. Erişkin dönemde genellikle infertilite nedeniyle yapılan araştırmalar ve inguinal herni operasyonu sırasında cerrahın Müllerian kanal yapılarını fark etmesi sonucu tanı konabilir. Literatürde karın ağrısı ve jinekomasti ile başvuran hastalar da mevcuttur (1). Smith-Harrison ve ark. 2015 yılında yaptıkları olgu sunumunda hormon seviyesi normal olan 25 yaşındaki bir erkekte siklik hematüri ile prezentasyon bildirmişlerdir (6). Hematospermi ise hemen hemen hiç bildirilmemiş olup olgumuzun temel başvuru

nedenidir.

Hutson ve ark. PMKS'un üç anatomik formunu tanımlanmıştır. Grup A dişi tip PMKS olarak adlandırılır ve bilateral kriptorşidizmle ilişkilidir. Çoğunlukla testisler broad ligamanın içerisinde over pozisyonunda yer alır. En sık görülen Grup B unilateral kriptorşidizmin eşlik ettiği erkek tip PMKS'dur. Vakaların %80-90'ını oluşturan bu formda bir testis skrotumdayken Müllerian kanal yapıları ve bazen de diğer testis inguinal kanalda herni kesesinde ya da skrotumda yer alır. Grup C ise yine erkek tip PMKS olup bu formda her iki testis Müllerian kanal yapılarıyla aynı herni kesesi içinde yer alır (7). Olgumuz Grup C PMKS formunda olup sağ testis skrotumda palpe edilmiş, tanısal laparoskopide Müllerian kanal yapıları mesane superiorunda izlenmiş ve sol testis görülemediği.

Testiküler kanser riski artmış olup %18 oranında görülmektedir. Malign dejenerasyon riski primer kriptorşidizmden yüksek değildir. En sık görülen kanser seminomdur ancak mikst germ hücreli tümör, koryokarsinom, gonadoblastom ve nadiren yolk sak tümörü de bildirilmiştir. Mullerian kanal yapılarının malign transformasyonu nadir olup %3,1-8,4 olarak belirtilmiştir (8).

Bilateral kriptorşidizimli erişkin hastalarda da PMKS olabileceği akılda bulundurulmalıdır. Erişkin dönemde infertilite en sık görülen komplikasyondur. Vakaların büyük çoğunluğunda azospermi vardır. İnfertilitenin PMKS'undan ziyade kriptorşidizmden kaynaklandığı düşünülmektedir. Unilateral kriptorşidizimli hastaların doğal yollarla veya yardımcı üreme teknikleriyle çocuk sahibi olabildiği bildirilmiştir (4). Hastamızın semen analizi azospermi ile uyumlu olup hormon profili normal saptanmıştır.

Tanıda endokrinolojik belirteçlerden yararlanılabilir. Düşük AMH ve normal androjen düzeyi AMH gen mutasyonunu düşündürür. Normal AMH seviyesi ise AMH-reseptör 2 mutasyonu ile ilişkili olabilir ancak idiyomatik PMKS'unu ekarte ettirmez. Şüpheli vakalarda bilgisayarlı tomografi ve MRG tanıya yardımcı olabilir ancak Müllerian kanal artıklarının yapısal ve anatomik olarak oldukça değişkenlik göstermesi tanıyı zorlaştırabilir. Bu durumda diyagnostik laparoskopi uygulanabilir (9).

Tedavide esas amaç infertilite ve malignite riski nedeniyle kriptorşidizmin düzeltilmesidir. Erken orşiopeksi ile testiküler dejenerasyonun önüne geçilmesi fertilité açısından önem arz etmektedir. Güncel verilerle operasyonun yaşamın ilk yıllarında yapılması önerilmektedir (10). Müllerian kanal yapıları, düşük de olsa malign transformasyon riski ve testisin inişine engel oluşturması durumunda eksize edilebilir. Bazı cerrahlar vas deferense zarar vermemek adına Müllerian kanal artıklarının bırakılmasını önermektedir. Testisin indirilemediği durumlarda malignite riski nedeniyle orşiyektomi düşünülmelidir (3). Olgumuzda sol tarafta testis dokusu izlenmediğinden Müllerian dokular bırakılmıştır. Ameliyat sonrası hasta bilgilendirilmiş ve hasta isteği doğrultusunda Müllerian kanal yapılarının alınmasına gerek görülmemiştir.

SONUÇ

PMKS infertilite ve testiküler maligniteyle kendini gösterebilen, oldukça nadir görülen 46-XY cinsel gelişim bozukluğudur. Erkek dış genitalya ve sekonder seks karakterleri gelişimi tam olduğundan tanı atlanabilir. Genellikle kriptorşidizm ve inguinal herni cerrahisi sırasında fark edilen PMKS nadiren hematüri, hematospermi veya karın ağrısı gibi semptomlarla da kendini gösterebilir. Erişkin çağda infertiliteye sebep olabilir ve normal popülasyona göre malignite riski artmıştır. Bu yüzden erken tanı ve tedavisi önemlidir. Günümüzde hastalığın daha iyi anlaşılması ve ayırıcı tanının daha iyi yapılmasıyla, tanıda şüphe duyulması halinde tek seanslı cerrahi prosedürler oldukça pratik hale gelmiştir.

Hasta Onamı:

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

Çıkar Çatışması:

Yazarların beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek:

Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

1. Picard JY, Cate RL, Racine C, Josso N. The Persistent Müllerian Duct Syndrome: An Update Based Upon a Personal Experience of 157 Cases. *Sex Dev.* 2017; 11:109–125.
2. Dey, S. K., Chand, K., Sharma, A., & Shaw, S. C. Persistent Mullerian Duct Syndrome: A rare clinical entity. *Medical Journal Armed Forces India*, 2019; 75(4), 472–475.
3. Gupta, A., Raj, P., & Jhobta, R. S. Transverse testicular ectopia with persistent mullerian duct syndrome. *BMJ Case Reports*, 2018; 2018–2017-8.
4. Picard, J. Y., & Josso, N. Persistent Müllerian duct syndrome: An update. *Reproduction, Fertility and Development*, 2019; 31(7): 1240–1245.
5. Bugrul, F., Abali, Z. Y., Kirkgoz, T., Cerit, K. K., Canmemis, A., Turan, S., Tugtepe, H., Picard, J. Y., Bereket, A., & Guran, T. Persistent Müllerian Duct Syndrome: A Rare but Important Etiology of Inguinal Hernia and Cryptorchidism. *Sexual Development*, 2020; 13(5–6): 264–270.
6. Smith-Harrison, L. I., Patel, M. S., Smith, R. P., & Schenkman, N. S. Persistent Müllerian duct structures presenting as hematuria in an adult: Case report of robotic surgical removal and review of the literature. *Urology Annals*. 2015; 7(4):544–546.
7. Kamble RS, Gupta RK, Gupta AR, Kothari PR, Dikshit KV, Kesan KK. Laparoscopic management of transverse testicular ectopia with persistent mullerian duct syndrome. *J Minim Access Surg.* 2015;11(3):213-215.
8. Al-Asmar, A., Abu-Qamar, A., Al-saidah, N., Al-Kaabneh, A., Al-Qaralleh, A., & Al-Hiari, A. Persistent Mullerian duct syndrome with intra-abdominal seminoma. *Urology Case Reports*. 2020; 33: 101342.
9. Robert G. Moore, Craig A. Peters, Stuart B. Bauer, James Mandell, Alan B. Retik, Laparoscopic Evaluation of the Nonpalpable Testis: A Prospective Assessment of Accuracy, *The Journal of Urology*, 1994; 151 (3): 728-731.
10. Shah, D. S., Shah, U. S., & Kumaresan, N. Persistent Mullerian duct syndrome: Rare presentation in an elderly man. *BMJ Case Reports*. 2020; 13(7): 1–4.



akdeniz^{dergisi}**tip**
medicaljournal

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