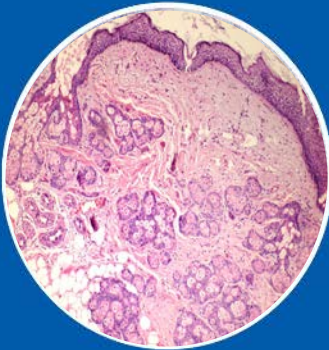
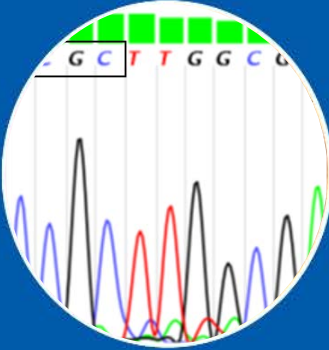
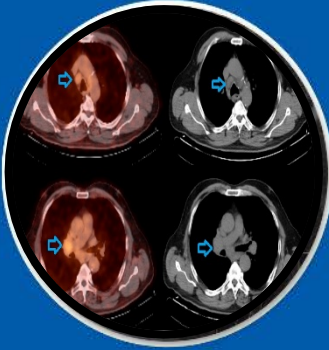


EISSN 2602-3148



CİLT/VOLUME :34
SAYI/ISSUE :3
YIL/YEAR :2020



JOURNAL OF
DOKUZ EYLUL
UNIVERSITY
MEDICAL FACULTY

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

- **Glomerülonefritin seyri; yaşam kalitesi ve depresyon ile ilişkisi**
Burcu Ceren EKTİ ULUDOĞAN, Aysun TORAMAN
- **Pediyatrik Guillain Barre Sendromu: Klinik, Elektrofizyolojik ve Prognostik Özellikler**
Cem PAKETÇİ, Pinar EDEM, Didem SOYDEMİR, Gamze SARIKAYA UZAN, Çağatay GÜNAY, Semra HIZ ve ark.
- **Definition of sustentacular screw length based on computed tomography measurements for calcaneus intraarticular fracture surgery**
Can Doruk BASA, Emre SARIKİZ, İsmail Eralp KAÇMAZ, Ali ER, Vadym ZHAMİLOV, Ali REİSOĞLU ve ark.
- **Antikolinerjik ilaç yükü ve ilaç sayısının yaşlı hastalarda beslenme durumuna etkisi**
Neziha ERKEN, Esra ATEŞ BULUT, Süleyman Emre KOÇYİĞİT, Ahmet Turan IŞIK
- **Tıp eğitiminde araştırma kültürünün kazandırılması: Bir Özel Çalışma Modülü örneği**
Ayşe KOÇAK, Cemre URAL, Pinar AKOKAY, Arda KAYATAŞ, Büşra GÜL, Ezgi YILDIZ ve ark.
- **Prostat kanserli hastalarda laboratuvar/patoloji bulguları ile Ga-68 PSMA PET/BT bulgularının ilişkisi**
Burak SÖNMEZER, Emine ACAR, Pembe KESKİNOĞLU, Erkan DEREBEK
- **Neutrophil/Monocyte Ratio: A new predictor of in-hospital mortality in patients with spontaneous ascites infections**
Ferit ÇELİK, Nalan Gülsen ÜNAL, Ali ŞENKAYA, İlkçe AKGÜN KURTULMUŞ, Seymur ASLANOV, Sabire ŞÖHRET AYDEMİR ve ark.
- **Tıp fakültesi öğrencilerinde psikolojik damgalama eğilimi: Bir Özel Çalışma Modülü örneği**
Tuğçe TOKER UĞURLU, Elif Zeynep ATABAY, Ezgi TOSUN, Egenur YILMAZ, Mert ÖZTÜRK, Figen ATEŞÇİ
- **D vitamini eksikliği uterin fibroid gelişimi için predispozan bir faktör olabilir mi?**
Sefa KURT, Samican ÖZMEN, Selim KANDEMİR, Hikmet Tunç TİMUR, Murat CELİLOĞLU
- **Kronik Miyeloid Lösemi (KML) hastalarında DNA Metiltransferaz 3A (DNMT3A) kodlayan gende R882H mutasyon varlığının araştırılması**
Nazlı ŞİRİN, Bengüsu AYDIN, Melek PEHLİVAN, Hakkı Ogün SERCAN



DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

JOURNAL OF
DOKUZ EYLUL UNIVERSITY MEDICAL FACULTY

Cilt/Volume: 34

Sayı/Issue: 3

Yıl/Year: Aralık/December 2020



EISSN: 2602-3148

YAYIN KURULU / EDITORIAL BOARD

Baş Editör / Editor in Chief

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

Editörler / Editors

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

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

Cenk DEMİRDÖVER, DEÜTF Plastik ve Rekons. Cer. AD / DEUFM, Dept. of Plastic, Rec. and Aest. Surg.

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

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

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

Funda TÜZÜN, DEÜTF Çocuk Sağl. ve Hast. AD Neonatoloji BD / DEUFM, Dept. of Pediatrics, Neonatology

Gülden AKDAL, DEÜTF Nöroloji AD / DEUFM, Dept. of Neurology

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

N. Sinem GEZER, DEÜTF Radyoloji AD / DEUFM, Dept. of Radiology

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

Serap CİLAKEKER MIÇILI, DEÜTF Histoloji ve Embriyoloji AD / DEUFM, Dept. of Histology and Embryology

Yüksel ERKİN, DEÜTF Anesteziyoloji ve Rean. AD, Algoloji BD / DEUFM, Dept. of Anaesthesiology and Rean.

İstatistik Editörü / Statistical Editor

Pembe KESKİNOĞLU, DEÜTF Bitoistatistik ve Tıbbi Bilişim AD / DEUFM, Dept. of Biostatistics

Yayın Koordinatörü/Publishing Coordinator:

Ceren KOYUNCUOĞLU YILMAZ

Yönetim Yeri/Managerial Office:

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

Yayının Türü: Yılda en az üç kez elektronik

yayınlanan Akademik Hakemli Dergidir. 4 ayda bir (Nisan, Ağustos, Aralık) yayımlanır.

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

Erişim Adresi/ URL:

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

Tel/Phone: +90 232 4122263

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

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

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

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

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

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

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

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

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

AMAÇ VE KAPSAM

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

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

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

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

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

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

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

AIMS AND SCOPE

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

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

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

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

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

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

İçindekiler / Contents

Araştırma Makaleleri / Research Articles

Glomerülonefritin seyri; yaşam kalitesi ve depresyon ile ilişkisi

Course of glomerulonephritis; relationship with quality of life and depression

Burcu Ceren EKTİ ULUDOĞAN, Aysun TORAMAN. 181 – 191

Pediyatrik Guillain Barre Sendromu: Klinik, Elektrofizyolojik ve Prognostik Özellikler

Pediatric Guillain Barre syndrome: clinical, electrophysiological and prognostic features

Cem PAKETÇİ, Pinar EDEM, Didem SOYDEMİR, Gamze SARIKAYA UZAN, Çağatay GÜNAY, Semra HIZ, Uluç YİŞ 193 – 202

Definition of sustentacular screw length based on computed tomography measurements for calcaneus intraarticular fracture surgery

Kalkaneus intraartiküler kırık cerrahi tedavisinde bilgisayarlı tomografi üzerinden sustentakuler vida uzunluğunun belirlenmesi

Can Doruk BASA, Emre SARİEKİZ, İsmail Eralp KAÇMAZ, Ali ER, Vadym ZHAMİLOV, Ali REİSOĞLU, Oğuzhan EKİZOĞLU. 203 – 207

Antikolinergik ilaç yükü ve ilaç sayısının yaşlı hastalarda beslenme durumuna etkisi

The effect of anticholinergic drug burden and number of drugs to nutritional status in older patients

Neziha ERKEN, Esra ATEŞ BULUT, Süleyman Emre KOÇYİĞİT, Ahmet Turan IŞIK. 209 – 217

Tıp eğitiminde araştırma kültürünün kazandırılması: Bir Özel Çalışma Modülü örneği

Gaining research culture in medical education: A Special Study Module example

Ayşe KOÇAK, Cemre URAL, Pinar AKOKAY, Arda KAYATAŞ, Büşra GÜL, Ezgi YILDIZ, Can Ahmet KARABACAK, İbrahim EMİK, Duygu HARMANCI, Çetin PEKÇETİN, Zahide CAVDAR. 219 – 230

Prostat kanserli hastalarda laboratuvar/patoloji bulguları ile Ga-68 PSMA PET/BT bulgularının ilişkisi

The relationship between laboratory/pathology results and Ga-68 PSMA PET/CT findings in patients with prostate cancer

Burak SÖNMEZER, Emine ACAR, Pembe KESKİNOĞLU, Erkan DEREBEK. 231 – 242

Neutrophil/Monocyte Ratio: A new predictor of inhospital mortality in patients with spontaneous ascites infections

Nötrofil/Monosit Oranı: Spontan assit enfeksiyonlarında hastane içi mortalite için yeni bir gösterge
Ferit ÇELİK, Nalan Gülsen ÜNAL, Ali ŞENKAYA, İlkçe AKGÜN KURTULMUŞ, Seymur ASLANOV, Sabire ŞÖHRET AYDEMİR, Fatih TEKİN, Ahmet Omer OZUTEMİZ, Fulya GUNSAR, Zeki KARASU. 243 – 261

Tıp fakültesi öğrencilerinde psikolojik damgalama eğilimi: Bir Özel Çalışma Modülü örneği

Psychological stigmatization tendency among medical school students: An example of a Special Study Module
Tuğçe TOKER UĞURLU, Elif Zeynep ATABAY, Ezgi TOSUN, Egenur YILMAZ, Mert ÖZTÜRK, Figen ATEŞÇİ.
. 253 – 26

D vitamini eksikliği uterin fibroid gelişimi için predispozan bir faktör olabilir mi?

Could vitamin D deficiency be a predisposing factor for the development of uterine fibroids?
Sefa KURT, Samican ÖZMEN, Selim KANDEMİR, Hikmet Tunç TİMUR, Murat CELİLOĞLU. 263 – 269

Kronik Miyeloid Lösemi (KML) Hastalarında DNA Metil Transferaz 3A (DNMT3A) Kodlayan Gende R882H Mutasyon Varlığının Araştırılması

Investigation of R882H Mutation in the Gene Coding DNA Methyl Transferase 3A (DNMT3A) in Chronic Myeloid Leukemia (CML) Patients
Nazlı ŞİRİN, Bengüsu AYDIN, Melek PEHLİVAN, Hakkı Ogün SERCAN. 271 – 278

Olgu Sunumları / Case Reports

Midede Kitle Etkkisi Yaratan Hodgkin Lenfoma Relapsı: Olgu Sunumu

Hodgkin Lymphoma Relapse Creating Mass Effect on Stomach: Case Report
Nur Özlem ÖZDOĞAN, Melike ARSLAN, Erman ATAŞ, Necati BALAMTEKİN. 279 – 282

Overin Matür Kistik Teratomundan Gelişen Ganglionörom: Bir Olgu Sunumu

Ganglioneuroma Arising From a Mature Cystic Teratoma of the Ovary: A case report
Ali MIZRAK, Hüseyin KARATAY, Muhammed Hasan TOPER, Hülya AKGÜN. 283 – 286

Düzeltilme / Erratum

Araştırmacıların klinik araştırma gerçekleştirirken karşılaştıkları sorunlar ve ihtiyaçlar: Pilot bir anket çalışması

The challenges and needs of investigators conducting a clinical trial: A pilot survey study
Buket ERBAYRAKTAR, Kübranur ERGÜN, Sabri ERDEM, Pembe KESKİNOĞLU, Yeşim TUNÇOK 287

Bir üniversite hastanesinde çalışan tıpta uzmanlık öğrencilerinin eşdeğer ilaçlar hakkında bilgi, düşünce ve tutumlarının değerlendirilmesi

Evaluation of the knowledge, perception and attitude of residents in medicine working in a university hospital about generic drugs
Pelin TAHİRLER, Şeyma ÖNCÜ, M. Aylın ARICI, Reyhan UÇKU, Ayşe GELAL. 289

Yazarlara Bilgi. **I – IX**

Instructions For Authors. **XI – XIX**

2020 yılı Dizinler / 2020 Indexes

Hakem Dizini /Referee Index.....	XXI-XXII
Yazar Dizini /Author Index	XXIII-XXVI
Konu Dizini.....	XXVII-XXVIII
Subject Index.....	XXIX-XXX

Glomerülonefritin seyri; yaşam kalitesi ve depresyon ile ilişkisi

COURSE OF GLOMERULONEPHRITIS; RELATIONSHIP WITH QUALITY OF LIFE AND DEPRESSION

 Burcu Ceren EKTİ ULUDOĞAN¹,  Aysun TORAMAN²

¹Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

²Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, Manisa, Türkiye

ÖZ

Amaç: Glomerülonefritler, kronik böbrek hastalığının önemli nedenlerinden biri olduğundan hastalarda ölüm korkusu, anksiyete ve depresyon görülme sıklığının artması beklenen bir durumdur. Hastalık şiddetinin en önemli prognostik bulgusu olan proteinüri ile yaşam kalitesi ve depresyon arasında ilişki olup olmadığını ortaya koymak için bu çalışma planlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Nefroloji Kliniğinde glomerülonefrit tanısı alan 29 hasta çalışmaya dâhil edildi. Hastalara tam anında, tedavi ve izlemin 3. ve 6. ayında olmak üzere Kısa Form 36 (SF-36) ve Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HAD) uygulandı. Eş zamanlı bakılan laboratuvar parametreleri ile ilişkileri değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 44±17 yıl idi. Başlangıç, 3. ay ve 6. aylarda depresyon ve yaşam kalitesi ile proteinüri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlendi. Hastalar 6. ayda remisyona açısından değerlendirildiğinde kısmi ve tam remisyona giren 22 hastanın genel sağlık, anksiyete ve ağrı parametrelerinin remisyona girmeyenlere göre anlamlı farklı olduğu görüldü. Başlangıçtaki depresyon ve yaşam kalitesi puanlarında en etkin parametrenin hemoglobin düzeyi, 3. ve 6. ay arasındaki depresyon puanlarındaki anlamlı iyileşmede en etkin faktörün de proteinüri miktarındaki azalma olduğu görüldü.

Sonuç: Erişkin glomerulopati hastalarında proteinüri varlığında, böbrek fonksiyon bozukluğundan bağımsız olarak, düşük yaşam kalitesi, yüksek depresyon ve anksiyete skorlarının saptandığı çalışmamız proteinürinin önemini bir kez daha vurgulamıştır.

Anahtar Sözcükler: glomerülonefrit, SF-36, Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği, depresyon, proteinüri

ABSTRACT

Objective: Glomerulonephritis is a disease that may cause renal failure and therefore increases the fear of death, anxiety and depression in patients. This study was planned to determine whether proteinuria, the most important prognostic finding of disease severity, is associated with quality of life (QoL) and depression.

Materials and Methods: Twenty-nine glomerulonephritis diagnosed patients were included in the study by referring to Nephrology Clinic. Short Form 36 (SF-36), Hospital Anxiety and Depression Scale (HAD) were administered at the time of the disease diagnosis, at 3rd and 6th months of treatment and follow-up. It was evaluated by comparing with the laboratory parameters examined

Aysun TORAMAN

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Nefroloji Bilim Dalı, Manisa

 <https://orcid.org/0000-0003-2290-3342>

simultaneously.

Results: The mean age was 44±17 years. There was a statistically significant difference between depression and QoL and proteinuria at baseline, third and 6th months. When the patients were evaluated in terms of remission at the 6th month, the overall health, anxiety and pain parameters of 22 patients who had partial and complete remission were found to be significantly different from those without remission. Hemoglobin level was the most effective parameter in the initial depression and quality of life scores, and the decrease in the amount of proteinuria was the most effective factor in the significant improvement in depression scores between 3 and 6 months.

Conclusion: In the presence of proteinuria in adult glomerulopathy patients without renal dysfunction, our study emphasized the importance of proteinuria and its relation with low quality of life, high depression and anxiety scores once more.

Keywords: glomerulonephritis, SF-36, Hospital Anxiety and Depression Scale, depression, proteinuria

Glomerülonefritler, kronik böbrek hastalığının en sık sebeplerinden biridir. Klinikte sıklıkla nefritik veya nefrotik sendromla kendini gösteren glomerülün inflamasyonu olarak tanımlanmaktadır. Glomerülonefritlerde, renal fonksiyonlar altta yatan hastalığın şiddetine göre değişkenlik gösterir. Hastalar tamamen asemptomatik olabileceği gibi oligüri, ödem, hipertansiyon ve pulmoner hemoraji gibi ağır klinik tablolar izlenebilmektedir. Son dönem böbrek yetmezliğinin diyabet ve hipertansiyondan sonra en sık nedenidir.

Depresyon genel popülasyonunda sık görülmektedir. Yaşam boyu görülme sıklığı %1,5 ile %19 arasındadır. Tanı konulup tedavi başlanmazsa yüksek tedavi maliyetleri, yüksek mortalite ve morbidite oranları ile çok ciddi toplumsal sorunlara yol açmaktadır (1). Kronikleşme önemli bir özelliği olmakla birlikte neden olduğu iş kaybı ve sosyal kayıplar, aktivitelerde kısıtlılıklar nedeniyle tüm hastalıklar içinde yeti kaybı yönünden 2. sırada yer almaktadır (2). Prevalansı kadınlarda % 5-9, erkeklerde % 2-3'tür. Depresyonun genel sağlık durumunun kötüleştiği ve kronik böbrek hastalığının (KBH) da dâhil olduğu kronik hastalıklarla yakın ilişkili olduğu düşünülmektedir. Kronik böbrek hastalığında görülme prevalansı 5105 hastanın alındığı bir meta analizde yaklaşık % 20

olarak saptanmıştır (3). Depresyon, hastanın başlangıçta sahip olduğu tıbbi hastalığa bağlı sıkıntılarla başlar. Devamında ise böbrek fonksiyonlarını, fiziksel ve düşünsel yeteneklerini, seksüel fonksiyonlarını, iş, aile ve toplum hayatındaki rolünü kaybetmesine neden olur. Kronik böbrek hastalığı, hastanın hayattaki amaçlarını engelleyerek psikolojik çöküntüye yol açmakta, tedaviye uyumu azaltarak hastaneye yatış sıklığında ve mortalitede artışa neden olmaktadır (4).

Yaşam kalitesi (Quality of life, QOL); kişinin amaçları, beklentileri, standartları ve ilgileri ile ilişkili olarak, insanların birey ve topluluk olarak özlemediklerini gerçekleştirebilmeleridir. Yaşam kalitesi öznel bir değerlendirme olup, kültürel, sosyal ve çevresel kavramlar da bu değerlendirmede etkin role sahiptir. Sağlıkla ilgili yaşam kalitesi (SİYK) ise; genel yaşam kalitesinin bir parçası olup kişinin klinik durumundan etkilenebilen ve esas olarak kişinin sağlık durumu tarafından belirlenen bir durumdur. Kronik hastalıklarda hastalığa özgül yakınma ve bulgulara bakılarak standardize edilerek hastalığa spesifik hale getirilebilir (5). Yaşam kalitesinin ve anksiyete ile depresyon düzeylerinin belirlenmesi için objektif psikolojik testler kullanılmaktadır. Yaşam kalitesi ölçütleri hastanın kişisel iyilik haline dayanmaktadır ve kronik böbrek hastalığında ve özellikle hemodiyaliz hastalarında

medikal tedavilerin yararlarının önemli bir klinik göstergesi olarak kullanılırlar. Kısa Form 36 (SF 36) birçok hasta grubunda sıklıkla kullanılan, yaşam kalitesini etkileyebilecek birçok demografik ve laboratuvar parametresiyle ilişkili, popülasyonların karşılaştırılmasını sağlayan bir yaşam kalitesi ölçütüdür. Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda yapılan araştırmalarda anemi, yaş, etnik köken, genel klinik durum, diyaliz tipi, sedanter yaşam, uyku bozukluğu, ağrı, erektil disfonksiyon ve depresyon yaşam kalitesi ile yakın ilişkili olarak gösterilmiştir (6).

Glomerülonefritlerde kronik böbrek yetmezliğinin önemli nedenlerinden biri olmasından dolayı hastalarda ölüm korkusu, anksiyete ve depresyon görülme sıklığı, günlük aktivitelerde kısıtlamaya yol açan diğer kronik hastalıklarda olduğu gibi artmıştır. Psikiyatrik semptomların ortaya çıkmasında en önemli faktör kuşkusuz günlük aktivitelerde kısıtlamaya neden olan hastalığın kendisidir.

Kronik böbrek hastalıklarının özellikle diyaliz popülasyonunda, azalmış bir SİYK ile ilişkili olduğu iyi bilinmesine rağmen, glomerülonefrit tanılı hastalarda SİYK ile ilgili olarak özellikle sistemik lupus eritematozus ve fokal segmental glomerulosklerozlu hastalarda yapılan çalışmalar mevcuttur. Literatüre baktığımızda yaşam kalitesi ve depresyon hakkında tanı anında başlayan ve izlemsel olarak yapılmış bir çalışma yoktur. Bu çalışmada glomerülonefritin seyrinin yaşam kalitesi ve depresyon ile ilişkisini belirlemek amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Ocak 2017- Mayıs 2018 tarihleri arasında Manisa Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi Nefroloji Polikliniğine başvuran yeni tanı almış glomerülonefritli 29 hasta dâhil edildi. Araştırmanın değişkenleri olan yaş, hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabet varlığı yönünden hastalar sorgulandı ve kullandıkları tüm ilaçlar kaydedildi. Sigara alışkanlığı olup olmadığı kaydedildi. Çalışmaya katılan tüm bireylerin en az beş dakika oturur pozisyonda istirahati sonrasında kan basınçları ölçüldü. Kan basıncı 140/90 mm Hg üzerindeki hastalar ve/veya antihipertansif ilaç kullanmakta olanlar hipertansif olarak kabul edildi. Serum total kolesterolü 200 mg/dL ve/veya trigliseridi 150 mg/dL ve/veya lipid düşürücü ilaç

kullananlar hiperlipidemik olarak kabul edildi. Tüm hastaların sosyodemografik verileri ve fizik muayene bulguları ayrıntılı olarak kaydedildi.

Hastaların böbrek biyopsisi patoloji sonucuna göre alması gereken konservatif ve/veya immünsüpresif tedavileri planlandı. Hastaların tanı anı, 3. ay ve 6. ay laboratuvar parametreleri (hemogram, serum kreatinin, serum albumin, total kolesterol, trigliserit, HDL kolesterol, LDL kolesterol, MDRD-GFR,C-reaktif protein, ferritin), 24 saatlik idrarda proteinüri miktarı ve tedaviye yanıt oranları değerlendirildi.

Hastalara tanı anında, tedavinin 3. ve 6. ayında SF-36 ve HAD ölçeği uygulanarak hastaların yaşam kalitesi, anksiyete ve depresyon varlığı değerlendirildi.

SF-36

SF-36, 36 maddeden oluşan hem sağlıklı hem de kronik böbrek hastalarının da içinde bulunduğu hasta popülasyonda yaşam kalitesini ölçen bir ölçek olarak geliştirilmiştir (7). SF-36'nın Türkçe versiyonunun güvenilirlik ve geçerlilik çalışması Koçyigit ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (8). 8 alan değerlendirilir. Bunlar; fiziksel fonksiyon, fiziksel rol güçlüğü, ağrı, genel sağlık, sosyal fonksiyon, emosyonel rol güçlüğü, enerji/vitalite ve mental sağlıktır. Alt ölçekler 1-100 arasında değerlendirilir. Puanın yüksek olması yaşam kalitesinin daha iyi olduğunu gösterir.

HAD (Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği)

Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği bedensel hastalığı olanlarda anksiyete ve depresyonu taramak üzere hazırlanmıştır. Aydemir tarafından Türkçe geçerlik ve güvenilirliği onaylanmıştır (9). Toplam 14 soru içerir. Bunların yedisi depresyonu, diğer yedisi anksiyeteyi değerlendirmek için düzenlenmiştir. Türkiye için yapılan geçerlilik, güvenilirlik çalışması sonucunda anksiyete alt ölçeği için kesme puanı 10, depresyon alt ölçeği için ise 7 olarak belirlenmiştir (9). Hastaların her iki alt ölçekten alabilecekleri en düşük puan 0, en yüksek puan ise 21'dir.

Çalışmada elde edilen verilerin değerlendirilmesinde "SPSS Statistics 15.0" paket programı kullanıldı. Veriler ortalama \pm standart hata (SD) olarak belirtildi. Sosyodemografik ve tanusal

değişkenler sayısal ve yüzde değerleri ile gösterildi. Verilerin normal dağılıp dağılmadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile kontrol edildikten sonra bağımlı grupların karşılaştırılmasında Friedman testi, Pearson korelasyon testi ve Tekrarlayan Ölçümlerde Varyans Analizi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

Çalışmamız için, 25.10.2017 tarih ve 20478486 karar numarası ile "CBÜTF Sağlık Bilimleri Etik Kurulu" onayı alındı.

BULGULAR

Çalışmaya yaş ortalaması 44 ± 17 yıl olan 29 hasta dahil edildi. Hastalığın kliniği ve böbrek biyopsisi patoloji sonucuna göre hastalara konservatif ve/veya immünsüpresif tedavi başlandı. Takipte 10 hastada total remisyon, 12 hastada parsiyel remisyon saptandı. Hastaların üç tanesi izlem sırasında sekonder nedenlere bağlı olarak yaşamını yitirdi. Takiplerinde 4 hastada hemodiyaliz ihtiyacı gelişti. Hastaların demografik özellikleri ve başvuru verileri Tablo 1'de verilmiştir.

Klinik ve böbrek biyopsisi patoloji sonucuna göre etyolojide Ig A nefropatisi ve fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS) tanıları genel popülasyonda da olduğu gibi en sık olarak saptandı. Tanı anında hastaların MDRD-GFR değerleri 72 ± 36 ml/dk olup böbrek yetmezliği bulgularından çok idrar sediment bulguları ön planda saptandı. Hastaların 0, 3 ve 6. ay karşılaştırmalı laboratuvar sonuçları Tablo 2'de verilmiştir.

Klinik ve böbrek biyopsisi patoloji sonucuna göre etyolojide Ig A nefropatisi ve fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS) tanıları genel popülasyonda da olduğu gibi en sık olarak saptandı. Tanı anında hastaların MDRD-GFR değerleri 72 ± 36 ml/dk olup böbrek yetmezliği bulgularından çok idrar sediment bulguları ön planda saptandı. Hastaların 0, 3 ve 6. ay karşılaştırmalı laboratuvar sonuçları Tablo 2'de verilmiştir.

HAD ve SF-36 testi sonuçları değerlendirildiğinde tedavi ve izlem sürecinde zamanla hastalara ait parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı iyileşme olduğu izlendi. Bu değerlendirme sonuçları Tablo 3 ve 4'te gösterilmiştir.

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri ve başvuru verileri

Hastalar (n=29)	Sayı	%
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	10/19	
Yaş (yıl)	44 ± 17	
Etyoloji		
Ig A nefropati	8	27,5
FSGS	7	24,1
Membranöz GN	4	13,8
MPGN	3	10,3
Sistemik Lupus eritamatozis	4	13,8
MDH	1	3,4
Proliferatif GN	2	6,9
Diyabetes Mellitus	1	3
Hipertansiyon	5	17
Pretibial ödem varlığı		
Var	19	65
Yok	10	35
Sigara		
Var	3	10
Yok	26	90
ADEİ/ARB kullananlar	16	55
Statin kullanımı	4	14
İmmünsüpresif tedavi *		
Almayan	8	28
Steroid kullanımı	19	65
Siklofosamid kullanımı	12	41
Steroid+Siklofosamid kullanımı	5	17
Steroid+Azotipurin kullanımı	4	14
Steroid+Siklosporin kullanımı	1	3
Remisyon		
Total	10	35
Parsiyel	12	41
Sağlanamayan	7	24
Sistolik kan basıncı (mmHg) (ort ± ss)	140 ± 25	
Diastolik kan basıncı (mmHg)	80 ± 16	
Hemoglobin (g/dL)	12,1 ± 2,4	
GFH (ml/dk)	72 ± 36	
Serum Albumin (g/dL)	3,2 ± 0,8	
Proteinüri (mg/gün)	3664 ± 3109	
LDL kolesterol (mg/dL)	170 ± 79	
HDL kolesterol (mg/dL)	54 ± 20	
Total Kolesterol (mg/dL)	264 ± 112	

*Birden fazla seçenek işaretlenmiştir.

FSGS: Fokal segmental glomerüloskleroz, MPGN: Membranoproliferatif glomerülonefrit, MDH: Minimal değişiklik hastalığı, GFH: Glomerüler filtrasyon hızı, ADEİ/ARB: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri/Anjiyotensin reseptör blokörleri, LDL: Low density lipoprotein, HDL: High density lipoprotein

Tablo 2. Laboratuvar parametrelerinin 0, 3 ve 6.ay değişimleri

	Başlangıç Ortalama ± SS	3.ay Ortalama ± SS	6.ay Ortalama ± SS	<i>p</i>
Hemoglobin (g/dL)	12,13 ± 2,45	12,69 ± 2,21	13,23 ± 1,88	0,008**
MPV	8,95 ± 1,20	8,86 ± 1,34	9,40 ± 1,11	0,004**
Lökosit	8674 ± 2719	10778 ± 4654	10219 ± 3676	0,191**
Kreatinin (mg/dL)	1,61 ± 1,43	1,46 ± 1,33	1,15 ± 0,86	0,028**
GFH (ml/dk)	72,48 ± 36,61	77,28 ± 37,09	88,52 ± 35,17	0,042*
Albümin (g/dL)	3,22 ± 0,84	3,57 ± 0,92	3,88 ± 0,80	0,023**
CRP (mg/dL)	2,45 ± 4,6	0,67 ± 1,21	0,86 ± 1,45	0,041**
Proteinüri (mg/gün)	3664 ± 3109	2010 ± 2338	1640 ± 2119	0,015**
Ferritin (ng/mL)	135,41 ± 144,69	210,75 ± 328,78	118,97 ± 137,74	0,625**

*Tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi $p < 0,05$,

**Friedman testi $p < 0,05$ ise anlamlı MPV: Mean Platelet volume, GFH: Glomerüler filtrasyon hızı, CRP: C-reaktif protein

Tablo 3. HAD ölçeği değerlendirme sonuçları

		0.ay (%)	3.ay (%)	6.ay (%)	
HAD-A	Normal	27,6	64,3	76,9	p<0,001
	Hafif	41,4	21,4	19,2	
	Orta	13,8	14,3	3,8	
	Ciddi	17,2	0	0	
HAD-D	Normal	55,2	78,6	80,8	p<0,001
	Hafif	20,7	14,3	19,2	
	Orta	13,8	3,6	0	
	Ciddi	10,3	3,6	0	

*Friedmann testi $p < 0,05$ ise anlamlı

Tablo 4. SF-36 ölçeği değerlendirme sonuçları

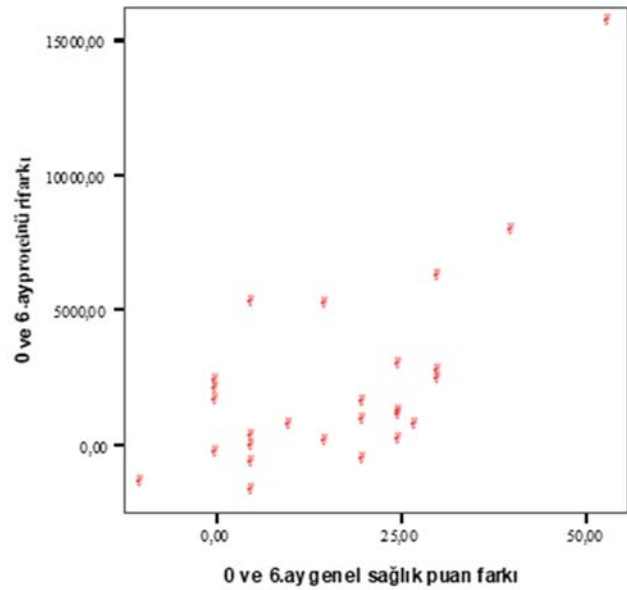
SF-36	Başlangıç Ortalama ± SS	3.ay Ortalama ± SS	6.ay Ortalama ± SS	p*
Fiziksel Fonksiyon	57,63 ± 28,29	63,63 ± 23,69	72,07 ± 24,99	0,016
Rol Güçlüğü (fiziksel)	36,59 ± 33,86	47,22 ± 37,34	60,93 ± 39,06	<0,0001
Ağrı	62,70 ± 26,51	68,29 ± 26,88	77,70 ± 26,45	0,005
Genel Sağlık	37,03 ± 16,88	45,88 ± 15,17	52,96 ± 14,29	<0,0001
Vitalite (enerji)	46,74 ± 22,51	54,07 ± 20,15	64,74 ± 19,52	0,016
Sosyal Fonksiyon	52,63 ± 29,62	67,44 ± 26,28	73,96 ± 22,88	<0,0001
Rol Güçlüğü (emosyonel)	42,22 ± 39,93	54,41 ± 36,32	65,04 ± 36,47	0,001
Mental Sağlık	53,85 ± 19,65	61,78 ± 15,96	67,41 ± 19,13	0,001

*Friedmann testi $p<0,05$ ise anlamlı

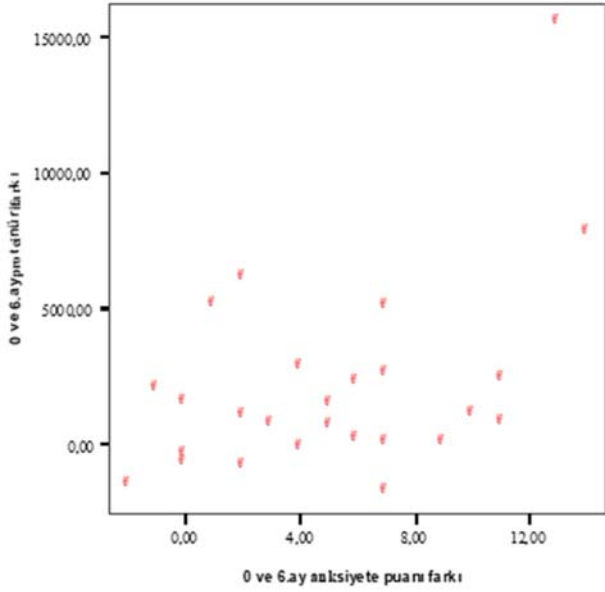
Tanı anında % 72 hastada farklı derecelerde depresif duygu durumu mevcutken, tedavi ve izlemin 3. ve 6. ayda anlamlı olarak bu oranın azaldığı görüldü. Tanı anındaki yüksek depresif duygu durumu en çok etkileyen faktör ise hemogloblin düzeyi olarak saptandı. Hb düzeyinin diğer etkilerine bakacak olursak başlangıç döneminde hemogloblin düzeyi, 10 g/dL'den az olanlarda GFR ve fiziksel rol güçlüğü puanı da anlamlı olarak daha düşük ve serum CRP düzeyi daha yüksek saptandı. Tedavi ve izlemin 3. ayında ise hemogloblin düzeyi ile fiziksel rol güçlüğü, duygusal rol güçlüğü, sosyal fonksiyon, GFR ve serum albümin düzeylerinin ilişkili olduğu görüldü. 6. ay değerlerinde ise Hb düzeyinin sadece serum albümin seviyesi ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu görüldü.

Başlangıç dönemi ile 3. ay kıyaslandığında 24 saatlik idrarda proteinüri depresyon ($p=0,013$), anksiyete oranı ($p=0,008$) ve genel sağlık ($p=0,017$) parametrelerinde anlamlı ilişki saptandı.

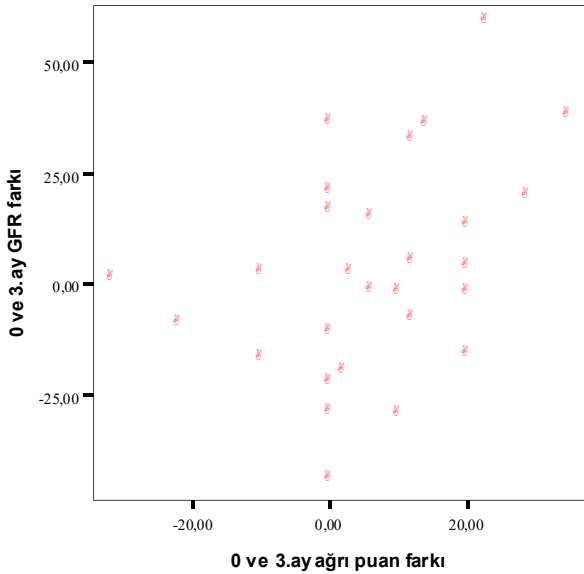
Başlangıç dönemi ile 6. ay kıyaslandığında 24 saatlik idrardaki proteinüri miktarı ile anksiyete oranı ve genel sağlık parametrelerinde anlamlı ilişki olduğu Şekil 1 ve 2'de gösterilmiştir. 24 saatlik idrardaki albuminüri miktarı ile ağrı ($p=0,03$), depresyon ($p=0,011$), anksiyete ($p=0,005$) ve genel sağlık ($p=0,02$) arasında anlamlı ilişki olduğu görüldü.



Şekil 1: Proteinüri miktarı ile genel sağlık 0 ve 6. ay, $p<0,0001$. Pearson Korelasyon testi $p<0,01$ ise anlamlı.



Şekil 2: Proteinüri miktarı ile anksiyete puan farkı 0 ve 6. ay, $p=0,020$. Pearson Korelasyon testi $p<0,05$ ise anlamlı.



Şekil 3: GFH farkı ile ağrı puanı farkı 0 ve 3. ay, $p=0,045$. Pearson Korelasyon testi $p<0,05$ ise anlamlı.

Hastaların izleminde 3. ve 6. ayda 24 saatlik idrarda ölçülen proteinüri miktarı ile depresyon ($p=0,001$) ve albüminüri miktarları ile de depresyon ($p=0,011$) ve anksiyete ($p=0,022$) arasında anlamlı ilişki gösterilmiştir.

Hastaların tanı anı ve tedavi/izlemin 6. ayında bakılan serum albümin düzeyi farkı ile ağrı ($p=0,04$), genel sağlık ($p=0,036$) ve mental fonksiyonel durum arasında ($0,035$), tedavi/izlemin 3. ayı ile 6. ayında bakılan serum albümin düzeyi farkı ile mental fonksiyonel durum ($p=0,009$) ve vitalite ($p=0,006$) arasında anlamlı ilişki saptanmıştır.

Hastaların izleminde bakılan tanı anı ve 3. ayda ölçülen GFR değeri ile ağrı parametresi arasındaki istatistiksel olarak anlamlı ilişki Şekil 3'te gösterilmiştir.

Hastaların tedavi/izleminin 3. ayı ile 6. ayında bakılan serum CRP düzeyi farkı ile ağrı ($p=0,044$), fiziksel fonksiyon ($p=0,004$) ve duygusal rol güçlüğü ($p=0,006$) arasında anlamlı ilişki saptanmıştır.

TARTIŞMA

Glomerülonefritli hastalarda hastalık seyrinin, yaşam kalitesi, depresyon ve anksiyete ile ilişkisini inceleyen çalışmamızda hastaların başlangıç ve takiplerinde prognozun da en önemli belirleyicilerinden biri olan proteinüri miktarının depresyon ve yaşam kalitesini belirleyen en önemli parametre olduğu saptanmıştır.

Kronik böbrek hastalığı, hemen her yaş grubunu etkileyebilen, önemli ölçüde iş gücü kaybına ve çeşitli komplikasyonlara yol açan bir hastalık grubudur. Bu grupta yer alan ve son dönem böbrek yetmezliğinin önemli nedenlerinden olan glomerülonefritler de klinik ve aldığı tedaviler neticesinde günlük yaşamı olumsuz etkilemektedir. Şiddetli ödem varlığı, böbrek fonksiyonlarının kaybı, günlük aktiviteler ve diyet kısıtlaması; yaşam kalitesinin fiziksel ve zihinsel yönlerini potansiyel olarak azaltabilir (10).

Proteinüri ile yaşam kalitesi ve depresyon arasındaki ilişkinin patofizyolojik mekanizması çok değişkene bağlıdır. Hastalık kontrolü ve prognozu ile ilgili endişeler gibi öznel faktörler, yaşam kalitesinin

değerlendirilmesinde doğrudan etkilidir (10). Ayrıca, proteinüri düzeyi daha yüksek olan hastaların diyet ve fiziksel aktivite kısıtlamaları daha fazladır. Bizim çalışmamızda da başlangıç döneminde ve 6. ayda ölçülen 24 saatlik idrarda proteinüri miktarı ile anksiyete puanı ve genel sağlık puanı parametreleri arasında güçlü bir ilişki saptandı.

Proteinüri, KBH'de, böbrek fonksiyonlarındaki progresif düşüş için bir risk faktörüdür (11). Proteinüriyi azaltan veya ortadan kaldıran tedbirler, KBH'nin prognozuna da olumlu olarak yansımaktadır. Sağlıklı popülasyonda yapılan ve hastaların 3 yıl izlendiği bir çalışmada dipstik yöntemiyle tespit edilen proteinürideki değişikliklerin son dönem böbrek yetmezliği için bağımsız bir belirleyici olduğu saptanmıştır (12). Proteinürinin eşlik ettiği glomerülopatilerde, kendisinin başlı başına intrinsik bir toksisiteye neden olduğu öngörülmektedir. Proteinürinin bu etkisi, aslında varolan inflamasyonu artırması nedeniyle. Biz de çalışmamızda inflamasyon parametresi olarak serum ferritin ve C-reaktif protein düzeylerine baktık. Fiziksel fonksiyon, ağrı ve duygusal rol güçlüğü parametreleri ile hastaların CRP düzeyleri arasında ve vitalite, mental fonksiyon ile duygusal rol güçlüğü parametreleri ile hastaların ferritin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. Ayrıca tanı anı, tedavi ve izlemin 3. ve 6. ayındaki CRP değerleri kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş gösterdiği görüldü.

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibisyonu (ADEİ) yapan ajanların diğer antihipertansiflere göre proteinüriyi azaltıcı ve böbrek fonksiyonları üzerine koruyucu etkileri daha belirgindir (13). Bu etki hipertansif olmayan hastalarda bile görülebilmektedir. Yani renin-anjiyotensin-aldosteron (RAAS) üzerine etkili olan ilaçların, böbrek yetmezliğinde gidişe olan yararlı etkileri yalnızca kan basıncını düşürmek değil proteinüriyi de azaltmaktır. Çalışmamızda 16 hastamıza ADEİ başlanmıştır. Başlangıç ve 6. ay verileri kıyaslandığında ADEİ kullanan hastaların ağrı ve genel sağlık parametrelerinin puanlarında yükselme kullanmayanlara göre daha fazla saptanmıştır.

Zhou ve ark. periton diyalizi hastalarında rezidüel böbrek fonksiyonlarının yaşam kalitesine etkisini

değerlendiren çalışmada kreatinin, CRP, ultrafiltrasyon miktarı ve serum albumin düzeyi ile yaşam kalitesi arasında güçlü ilişki tespit etmişlerdir. Hastalarda yaşam kalitesini etkileyen ana faktörler olarak kronik inflamasyon, aşırı sıvı yüklenmesi ve malnütrisyon saptanmış (14). Yine Edgar Dehesa-Lopez ve ark. 194 hemodiyaliz hastasını alarak yaptıkları çalışmalarında serum albümin düzeyi ile yaşam kalitesi arasında anlamlı ilişki saptamışlardır (15). Çalışmamız sonucunda da literatürlerle uyumlu olarak 0 ve 6. ay serum albumin düzeyi ile ağrı, genel sağlık puanı ve mental fonksiyonel durum puanları arasında pozitif yönde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı ilişki saptandı.

Kronik böbrek hastalarında yapılan yaşam kalitesi değerlendirilmesine yönelik çalışmaların büyük bir kısmı son dönem böbrek yetmezliği hastalarından oluşmaktadır. Abdel-Kader ve arkadaşları 177 evre 4 ve 5 KBH içeren çalışmalarında düşük yaşam kalitesi ve yüksek depresyon oranı göstermişlerdir (16). Fukuhara ve ark. 471 prediyaliz hastanın alındığı ancak 294 hastanın SF-36 ile bir yıl boyunca 8 haftada bir izlenebildiği çalışmada yaş ve cinsiyete göre düzenleme yapıldıktan sonra, SF-36 parametrelerindeki 1 yıllık düşüş, prediyaliz hastalarında genel popülasyona göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (17).

Yapılan birçok çalışmada hemodiyaliz hastalarında demografik özellikler bakıldığında yaşla birlikte yaşam kalitesinin düştüğü saptanmıştır. 2014 yılında Bah ve ark. 69 SDBY tanılı hastada SF-36 formu kullanarak yaptıkları çalışmada, yaşam kalitesinin genç yaşta anlamlı olarak daha iyi olduğunu, fiziksel rol güçlüğü, duygusal rol güçlüğü ve ağrı parametreleri ile de anlamlı ilişkisi olduğunu göstermişlerdir (18). Francesca Baiardi ve arkadaşları kronik böbrek yetmezliği hastalarında yaşam kalitesini etkileyen parametreleri karşılaştıran çalışmasında yaşın hem fiziksel hem de mental sağlık skorları ile negatif korelasyon gösterdiğini saptanmıştır (19). Peter de Jonge ve arkadaşları diyaliz hastalarının bir yıllık izleminde yaşın fiziksel yaşam kalitesi için negatif bir risk olduğunu göstermişlerdir (20). Çalışmamızda yaş ile fiziksel fonksiyon arasında istatistiksel olarak negatif güçlü bir ilişki saptanmıştır.

Özgür ve ark. 2003 yılında 62 hemodiyaliz hastasını kapsayan, SF-36 ve HAD anketlerini kullanarak yaptıkları çalışmada, hemodiyalize bağlı fiziksel parametrelerdeki bozulmaların hastaların fiziksel yaşam kalitelerinde bozulma yaratmaktan çok, psikolojik ve sosyal parametrelerinde bozulmaya neden olduğunu vurgulamışlardır (21). Ayrıca hasta grubunun anksiyete ve depresyon puan ortalamalarının toplumumuz için saptanan kesme puanının üzerinde olduğunu vurgulayarak hastaların psikolojik desteğe gereksinimleri olduğuna dikkat çekmişlerdir (21).

Brito ve ark. diyaliz ve transplant hastalarında depresyon ve anksiyete sıklığını inceleyen çalışmasında diyaliz hastalarında depresyon % 41.7, anksiyete % 32.3 olarak saptanmış (22). Transplant hastalarında oranlar daha düşük olmakla birlikte depresyon % 13.3 ve anksiyete % 20.3 olarak bulunmuştur. Bizim hastalarımızda tanı anında farklı derecelerde % 72 hastada depresif duygu durum mevcutken, tedavi ve izlemin 3. ayında bu oran % 35.7 ve 6. ay kontrolünde ise % 23.1 olarak saptandı. Oranlar arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı ve tanı anındaki yüksek depresif duygu durumu en çok etkileyen faktörün ise hemogloblin düzeyi olduğu görüldü.

Mok CC ve ark. 769 SLE hastasında remisyon oranları ve yaşam kalitesi üzerine etkisini inceleyen çalışmada kontrollerde 259 (% 33,7) hastada klinik remisyon ve 280 (% 36,4) hastada tam remisyon saptanmış (23). SİYK değerlendirmesine sahip 453 hasta arasında 5 yıldan uzun süre boyunca remisyonda olan hastalarda daha yüksek SF-36 ve daha yüksek toplam sağlık puanları bulunmuştur (23). Bizim çalışmamızda da hastalar 6. ay kontrolüne geldiklerinde remisyon açısından değerlendirildi. Başlangıç dönemi ile kıyaslandığında kısmi ve tam remisyona giren hastalarda 24 saatlik idrarda proteinüri miktarı, genel sağlık, anksiyete ve ağrı parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır.

KBH'da anemi sıklıkla görülmektedir. Klinik çalışmalar anemiyi düzeltmenin bilişsel işlevi, cinsel işlevi, genel sağlığını ve egzersiz kapasitesini artırdığını ve kan transfüzyonu ihtiyacını azalttığını göstermektedir (24). Eriksson ve ark. 2016 yılında 2986 KBH hastasını ele alarak

yaptıkları çalışmada anemi varlığının, evre 3-5 KBH'nda bozulmuş aktivite seviyeleri ile ilişkili olduğu görülmüştür. Anemisi olan KBY hastalarının tipik olarak anemisi olmayanlara göre daha düşük bir SİYK'ye sahip olduğunu göstermişler (25). Başlangıç döneminde hastalarımızda bakılan hemogloblin düzeyi, 10 gr/dl'den daha az olanlarda GFR ve fiziksel rol güçlüğü puanı da anlamlı olarak daha düşük ve serum CRP düzeyi daha yüksek saptanmıştır. Tedavi ve izlemin 3. ayına baktığımızda hemogloblin düzeyi ile fiziksel rol güçlüğü, duygusal rol güçlüğü, sosyal fonksiyon, GFR ve serum albümin düzeyleri arasında, 6. ay değerlerinde ise sadece serum albümin seviyesi ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu görülmüştür.

Daha önce yapılan çalışmalarda steroid duyarlı nefrotik sendromlu 45 çocuk hasta (26), tedavi edilmemiş FSGS'li çocuklar ve yetişkinler olmak üzere 138 glomerulopatisi olan olguyu içeren popülasyon çalışılmıştır (27). Ruth-Em ve ark. steroid tedavisi alan 45 çocuk hastayı ele aldığı çalışmada, hastalarda kontrol grubuna göre sadece sosyal işlevselliğin bozuk olduğu saptanmıştır (26). Steroid bağımlılığı ve sitotoksik tedavi sadece yaşam kalitesi üzerinde önemli bir olumsuz etkiye sahip iken, bizim çalışmamızda immunsupresif tedavi alan bireylerin yaşam kalitesi ve depresyon puanlarında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Gipson ve ark. çocuk ve erişkin toplam 192 FSGS tanıli hastayı ele alarak SF-36 formu ile yaptığı çalışmada 138 hasta immunsupresif tedavi almış (27). FSGS'li hastaların yaşam kalitesi, sağlıklı kontrollerden daha düşük ve son dönem böbrek hastalığı olan hastalara benzer saptanmışlardır. Bu çalışmaya başlangıç GFR değeri ortalama 112 ml/dk, 4 gr/gün proteinürisi olan FSGS tanıli hastalar alınmış olup bizim hastalarımızın da tanı anındaki ortalama GFR değerleri 72,48 ml/dk, proteinüri miktarı ortalama 3.5 gr/gün olarak saptandı.

Kesitsel bu çalışmalar nefrotik sendromlu hastalarda düşük SİYK göstermiştir. Ancak literatüre baktığımızda glomerulopatileri bu alanda, tanı anından başlayarak izlemsel olarak karşılaştıran çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızın bu alanda ilk olma özelliği bulunmaktadır.

Bizim çalışmamızın sınırlamalarına göz atacak olursak; tüm glomerulonefrit tanılı hastalar dâhil edilmiş olup homojen bir grup ile çalışılması halinde daha anlamlı sonuçlar saptanabilir. Ayrıca bu çalışma tek merkezli ve az sayıda hastayı kapsadığından daha geniş olgu sayılı ve alt gruplar içeren çalışmalara ihtiyaç mevcuttur.

Sonuç olarak, erişkin glomerulonefrit hastalarında düşük SİYK ve yüksek depresyon ile anksiyete skorları saptandı. Proteinürinin kendisi, başlı başına hormonal ve hemodinamik mekanizmalarla böbrek için zararlıdır. Altta yatan hastalık tedavisi ile glomerüler filtrasyon hızı normale dönse bile böbrek fonksiyonlarının bozulmaya devam etmesine neden olan önemli bir etmendir. Proteinüri varlığının daha kötü SİYK, depresyon ve anksiyete ile ilişkili olarak saptandığı çalışmamızın daha fazla hasta sayısı ile farklı yönleriyle ele alınacak çalışmalara ışık tutacağı kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Olchanski N, McInnis Myers M, Halseth M, Cyr PL, Bockstedt L, Goss TF, et al. The economic burden of treatment-resistant depression. *Clin Ther.* 2013;35:512-22.
2. Işık E, Işık U, Taner Y. Çocuk, Ergen, Erişkin ve Yaşlılarda Depresif ve Bipolar Bozukluklar. Rota Tıp Yayıncılık. Ankara 2013.
3. Palmer SC, Vecchio M, Craig JC, Tonelli M, Johnson DW, Nicolucci A, et al. Association between depression and death in people with CKD: A meta-analysis of cohort studies. *Am J Kidney Dis.* 2013;62:493-505.
4. Bautovich A, Katz I, Smith M, Loo CK, Harvey SB. Depression and Chronic Kidney Disease: A Review for Clinicians. *Aust N Z J Psychiatry* 2014;48:530-41.
5. Ware JE Jr, Gandek B, Guyer R, Deng N. Standardizing disease-specific quality of life measures across multiple chronic conditions: Development and initial evaluation of the QOL Disease Impact Scale (QDIS®). *Health Qual Life Outcomes.* 2016;14:84.
6. Cangini G, Rusolo D, Cappuccilli M, Donati G, La Manna G. Evolution of the Concept of Quality of Life in the Population in End Stage Renal Disease. A Systematic Review of the Literature. *Clin Ter* 2019;170(4):e301-e320. doi: 10.7417/CT.2019.2152.
7. Baykan H, Yargic I. Depression, Anxiety Disorders, Quality of Life and Stress Coping Strategies in Hemodialysis and Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis Patients. *Bulletin of Clinical Psychopharmacology.* 2012;22:167-76.
8. Koçyiğit H, Aydemir Ö, Ölmez N, Memiş A. Kısa Form -36 (SF-36)'nın Türkçe Versiyonunun Güvenilirliği ve Geçerliliği. *İlaç ve Tedavi Dergisi.* 1999;12:102-06 .
9. Aydemir Ö. Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği Türkçe Formunun Geçerlilik ve Güvenilirlik Çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi.* 1997;8:280-7.
10. Libo'rio AB, Santos JPL, Minete NFA, Diógenes CA, Soares AP, Queiroz AL, et al. Proteinuria Is Associated with Quality of Life and Depression in Adults with Primary Glomerulopathy and Preserved Renal Function. *PLoS ONE.*2012;7:e37763.
11. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet.* 2017;389:1238-52.
12. Usui T, Kanda E, Iseki C, Iseki K, Kashihara N, Nangaku M. Observation period for changes in proteinuria and risk prediction of end-stage renal disease in general population. *Nephrology (Carlton).* 2018;23:821-29.
13. Tatal E, Sezer S. Proteinüri: Tanısı, Hasar Mekanizmaları ve Tedavisi. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi.* 2003;12:127-33.
14. Zhou W, Hu W, Han G, Wang H, Zhang J, Mei C. The impact of residual renal function on quality of life in patients with peritoneal dialysis. *Clin Nephrol.* 2018;90:106-11.
15. Dehesa-López E, Correa-Rotter R, Olvera-Castillo D, González-Parra C, Baizabal-Olarte R. Clinical, Dialytic and laboratory factors associated with poor health-related quality of life in Mexican patients on hemodialysis. *Rev Invest Clin.* 2016;68:192-200.
16. Abdel-Kader K, Unruh ML, Weisbord SD. Symptom burden, depression, and quality of life in chronic and

- end-stage kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4:1057-64.
17. Fukuhara S, Yamazaki S, Marumo F, Akiba T, Akizawa T, Fujimi S, et al. Health-related quality of life predialysis patients with chronic renal failure. *Nephron Clin Pract.* 2007;105: c1-8.
 18. Bah AO, Nankeu N, Balde MC, Kaba ML, Bah BK, Rostaing L. Quality of life of patients with end-stage renal disease in Guinea. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2014;25:1346-51.
 19. Baiardi F, Esposti ED, Cocchi R, Fabbri A, Sturani A, Valpiani G, et al. Effects of clinical and individual variables on quality of life in chronic renal failure patients. *J Nephrol.* 2002;15:61-7.
 20. Jonge PG, Ruinemans MF, Huyse JF, Piet M. A simple risk score predicts poor quality of life and non-survival at 1 year follow-up in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18:2622-8.
 21. Özgür B, Kürşat S, Aydemir Ö. Hemodiyaliz hastalarında yaşam kalitesi ile anksiyete ve depresyon düzeyleri yönünden değerlendirilmesi. *Official Journal of the Turkish Society of Nephrology.* 2003;12:113-6.
 22. Brito DCS, Machado EL, Reis IA, Carmo LPFD, Cherchiglia ML. Depression and anxiety among patients undergoing dialysis and kidney transplantation: a cross-sectional study. *Sao Paulo Med J.* 2019;137:137-47.
 23. Mok CC, Ho LY, Tse SM, Chan KL. Prevalence of remission and its effect on damage and quality of life in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:1420-5.
 24. Mehdi U, Toto RD. Anemia, Diabetes, and Chronic Kidney Disease. *Diabetes Care.* 2009;32:1320-6.
 25. Eriksson D, Goldsmith D, Teitsson S, Jackson J, van Nooten F. Cross-sectional survey in CKD patients across Europe describing the association between quality of life and anaemia, *BMC Nephrol.* 2016;17:97.
 26. Ruth EM, Landolt MA, Neuhaus TJ, Kemper MJ. Health-related quality of life and psychosocial adjustment in steroid-sensitive nephrotic syndrome. *J Pediatr.* 2004;145:778-83.
 27. Gipson DS, Trachtman H, Kaskel FJ, Radeva MK, Gassman J, Greene TH, et al. Clinical trials treating focal segmental glomerulosclerosis should measure patient quality of life. *Kidney Int.* 2011;79:678-85.

Pediatric Guillain Barre Sendromu: Klinik, Elektrofizyolojik ve Prognostik Özellikler

PEDIATRIC GUILLAIN BARRE SYNDROME: CLINICAL, ELECTROPHYSIOLOGICAL AND PROGNOSTIC FEATURES

 Cem PAKETÇİ,  Pınar EDEM,  Didem SOYDEMİR,  Gamze SARIKAYA UZAN,  Çağatay GÜNAY,  Semra HIZ,  Uluç YİŞ

Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Nörolojisi BD, İzmir, Türkiye

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada Guillain Barre Sendromu tanısı ile izlenen hastaların klinik, elektrofizyolojik, laboratuvar ve radyolojik bulgularının ve izlem sonuçlarının araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: 2011-2019 yılları arasında kliniğimizde Guillain Barre Sendromu tanısı almış ve en az bir yıl süre ile izlenmiş 29 hasta değerlendirildi. Hastaların demografik, klinik, laboratuvar, radyolojik ve elektrofizyolojik bulguları, tedavi ve izlem sonuçları retrospektif olarak incelendi. Hastaların fonksiyonel değerlendirmesinde Hughes skalası kullanıldı.

Bulgular: Hastaların 18'i erkekti (erkek/kadın oranı: 1,64). Yaş aralığı 1,4-16,4 (ortanca 9,1) yıldı. Hastaların 21'inde (%72,4) enfeksiyon öyküsü vardı. Başvuru sırasında 26 hastanın (%89,7) derin tendon refleksleri alınamıyor veya azalmıştı. Elektrofizyolojik özelliklerine göre sekiz hasta demiyelinizan, on bir hasta akut motor aksonal, dört hasta akut sensorimotor aksonal, altı hasta Miller Fisher sendromu idi. Tüm hastalar intravenöz immünglobulin tedavisi almış, bir hastada ek olarak plazmaferez uygulanmıştı. İzlemede sekiz hastada sekelli iyileşme görülmüş, iki hastada ise hastalık tekrarlamıştı.

Sonuç: Gelişmekte olan ülkelerde daha sık olarak bildirilen aksonal formlar bizim hasta grubumuzda da daha fazlaydı. Derin tendon reflekslerinin normal ya da artmış olarak bulunmasının akut flask güçsüzlük ile gelen hastalarda Guillain Barre Sendromu tanısının dışlanması için yeterli olmadığı, özellikle aksonal formların düşünülebileceği kanısına varılmıştır. Çocuklarda fonksiyonel iyileşme sık olsa da uzun dönemde kronik şikâyetlerin devam edebileceği ve rekürrensler olabileceği bilinmeli, hastalar dikkatle izlenmeye devam edilmelidir.

Anahtar Sözcükler: anormal derin tendon refleksi, çocuk, Guillain-Barré Sendromu, prognoz

ABSTRACT

Objective: In this study, it was aimed to investigate the clinical, electrophysiological, laboratory and radiological findings and outcomes of patients who were followed up with the diagnosis of Guillain Barre Syndrome.

Materials and Methods: Twenty-nine patients diagnosed with Guillain Barre Syndrome and followed for at least one year, between 2011 and 2019 were

Cem PAKETÇİ

Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk
Nörolojisi BD, İzmir, Türkiye

 <https://orcid.org/0000-0003-3587-6830>

enrolled. The clinical, laboratory and electrophysiological findings, treatment and follow-up results were analyzed retrospectively. Hughes scale was used for the functional evaluation of the patients.

Results: Eighteen of the patients were male (male/female ratio: 1.64). The age range was 1.4-16.4 (median 9.1) years. Preceding infection was found in 21 patients (72.4%). At the time of admission, 26 patients' (89.7%) deep tendon reflexes were not elicited or decreased. According to their electrophysiological characteristics, eight patients were demyelinating, eleven patients were acute motor axonal, four patients were acute sensorimotor axonal and six patients were Miller Fisher syndrome. All patients received intravenous immunoglobulin therapy and one patient needed plasmapheresis as well. Eight patients recovered with sequelae during the follow-up, and two patients had recurrence.

Conclusion: Axonal forms, which are reported more frequently in developing countries, were also higher in our patient group. It was concluded that the presence of deep tendon reflexes as normal or increased is not sufficient to exclude the diagnosis of Guillain Barre Syndrome, and especially axonal forms can be considered in patients with acute flask weakness. Although functional improvement is common in children, it should be known that chronic complaints and recurrences may occur in the long term.

Keywords: abnormal deep tendon reflex, child, Guillain-Barré Syndrome, prognosis

Guillain Barre Sendromu (GBS) tüm yaş gruplarında görülebilen periferik sinir sisteminin otoimmün kökenli inflamatuvar bir hastalığıdır. Yıllık insidansı yaklaşık 1-2/100.000 olarak tahmin edilmektedir ve akut flask paralizinin en sık sebebidir (1). Hastalığın periferik sinirlerdeki antijenik proteinlere karşı oluşan antikorların oluşturduğu T hücre aktivasyonunun neden olduğu düşünülmektedir. Bu antikorlar miyelin proteinlerine karşı oluşabileceği gibi, kimi zaman aksonal yapılar da hedef alınmaktadır. Antikor oluşumları enfeksiyonlar, aşilar veya cerrahi girişimler ile uyarılabilir (2). Hastaların 2/3'ünde geçirilmiş bir üst solunum yolu enfeksiyonu ya da diyare öyküsü alınabilir. Campylobacter jejuni en sık saptanan ajanlardan biridir. Cytomegalovirus, Epstein-Barr virüs, varicella-zoster virüs ve Mycoplasma pneumoniae ilişkilendirilmiş diğer etkenlerdir (3).

Tipik olarak ana semptom hızlı ilerleyen bilateral güçsüzlüktür ve sıklıkla alt ekstremitelerden başlayarak yukarıya doğru ilerler. Hiporefleksi bir diğer önemli bulgudur ancak özellikle saf motor ve aksonal tiplerde normal ya da artmış bulunabilir. Duyusal semptomlar, ataksi, kraniyal sinir tutulumları ve otonom disfonksiyon eşlik edebilecek diğer bulgulardır (4). Akut inflamatuvar demiyelinizan polinöropati (AIDP), akut motor aksonal

nöropati (AMAN), akut motor ve duyuşsal aksonal nöropati (AMSAN), Miller-Fisher sendromu (MFS), Faringeal-servikal-brakiyal varyant, Bickerstaff ensefaliti gibi klinik-elektrofizyolojik olarak birbirinden farklı alt tipleri, varyantları ve atipik formları görülebilmektedir (3).

Bu retrospektif çalışmada GBS ve alt tiplerinin klinik, elektrofizyolojik ve prognostik özelliklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma için Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 01.06.2020 tarih ve 2020/11-39 numaralı onay alınmıştır. Çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Çocuk Nöroloji Bilim Dalı'nda 2011-2019 yılları arasında tanısı kriterlere uygun olarak GBS tanısı alan, öncesinde sağlıklı olduğu bilinen ve en az bir yıl süre ile izlenen 18 yaş altındaki elektrofizyolojik çalışmaları yapılmış hastalar alındı (5). Hastaların klinik, elektrofizyolojik ve prognostik özellikleri retrospektif olarak değerlendirildi. Polinöropatiye neden olabilecek otoimmün veya progresif nörolojik hastalıklar gibi komorbid kronik hastalığı olanlar ile akut nöropatiyle başlangıç gösteren kronik inflamatuvar demiyelinizan nöropati (CIDP) olguları dâhil edilmedi. Hastaların

demografik özellikleri, prodromal enfeksiyon öyküleri, klinik özellikler, elektrofizyolojik ve laboratuvar bulgular ile birlikte tedavi ve izlem sonuçları hasta dosyalarından kaydedildi.

Hastalar elektrofizyolojik bulgularına göre Asbury ve ark. tarafından bildirilen kriterlere uygun olarak AIDP, AMAN ve AMSAN olarak sınıflandırıldı (5). Miller-Fisher sendromu tanısı için ataksi, oftalmopleji ve arefleksi bulguları da elektrofizyolojik bulgular ile birlikte değerlendirildi. Motor sinir iletimleri için median, ulnar, posterior tibial ve ana peroneal sinirler, duyuşal sinir iletimleri için ise median, ulnar ve sural sinirler kullanıldı. H yanıtı ve F-dalgası tibial sinir üzerinde bakıldı. Tüm yanıtlar yaşa göre normal değerler ile karşılaştırıldı (6).

Hastaların fonksiyonel durumlarını belirlemede Hughes tarafından önerilen, daha sonra Kleyweg ve ark. tarafından geçerliliği gösterilen fonksiyonel skorlama kullanılmıştır. Skorlamadaki ölçütler şu şekilde idi; 0: normal, 1: minör bulgular, koşabiliyor, 2: koşamıyor ancak yardımsız 10 metreden fazla yürüyebiliyor, 3: yardımla 10 metre yürüyebiliyor, 4: yatağa veya tekerlekli sandalyeye bağımlı, 5: en azından günün bazı saatlerinde mekanik ventilasyon ihtiyacı var, 6: ölüm (7, 8).

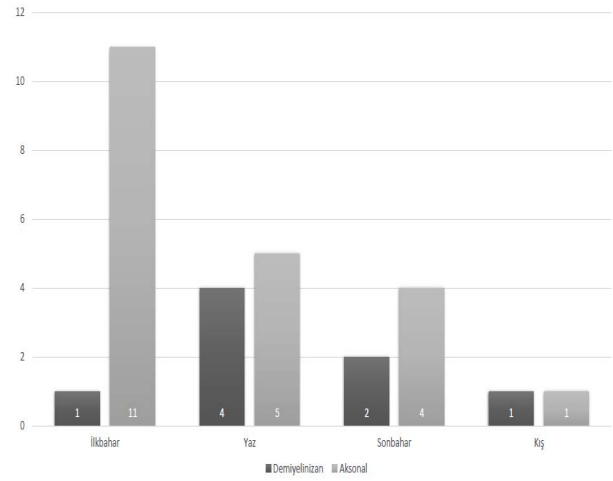
İstatistiksel Yöntemler

Araştırmada elde edilen veriler, SPSS 18 programında oluşturulan veri tabanına girildi ve istatistiksel analizler aynı program ile yapıldı. Kategorik değişkenler frekans ve yüzdeler halinde sunuldu. Kategorik değişkenlerde yapılan grup karşılaştırmaları Ki-kare test yöntemleri ile yapıldı. Sürekli değişkenlere ait ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerleri sunuldu. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu araştırıldı. Gerek grafiksel araştırma gerekse normallik testleri ve örnek çapları göz önünde bulundurularak, değişkenlerin tümünde normal dağılıma uygunluk koşullarının oluşmadığı kararı verildi. Bu değişkenlere ait karşılaştırmalarda, non-parametrik yöntemler tercih edildi. Bağımsız grupların ikili karşılaştırmaları Mann-Whitney testi ile yapıldı. Tüm istatistiksel karşılaştırma testlerinde 1. tip hata payı $\alpha:0,05$ olarak belirlendi ve çift yönlü olarak test edildi, "p"

değerinin 0,05'ten küçük olması durumunda gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Toplam 31 hastanın başlangıçta GBS tanısı aldığı görüldü. Akut nöropati ile başvuran ancak izlemde CIDP tanısı alan iki hasta çıkarıldı. Çalışmaya GBS tanısı alan 29 hasta dâhil edildi. Hastaların 18'i (%62) erkekti (erkek/kadın oranı: 1,64). Ortanca yaş 9,1 (1,4-16,4) idi. Mevsimsel dağılımlarına bakıldığında hastaların en sık ilkbahar aylarında başvurduğu görüldü (n=12, % 41,4). Bunu sıklık sırası ile yaz, sonbahar ve kış izlemiştir (n=9, %31; n=6, %20,7; n=2, %6,9) (Şekil 1).



Şekil 1. Hastaların mevsimsel dağılımı

Hastaların 21'inde (%72,4) enfeksiyon öyküsü vardı ve bunların 19'u üst solunum yolu enfeksiyonlarıydı. Enfeksiyon ile güçsüzlüğün başlangıcı arasındaki süre 4 (1-28) gündü. İki MFS hastamız dışında tüm hastalarda alt ekstremitede güçsüzlük saptanmış, iken 15 (%51,7) hastada buna üst ekstremitede güçsüzlüğü de eşlik etmekteydi. Başvuru sırasında 26 hastanın (%89,7) derin tendon refleksleri alınamıyor (DTR) veya azalmış iken AMAN ve AMSAN gruplarında birer hastada normaktif idi. Yine AMAN grubundaki bir hastada DTR artmış olarak bulundu. Hastaların 12'sinde (%41,4) kranial nöropati saptanmıştı. Altı hastada oftalmopleji, iki hastada bulbar güçsüzlük görülürken, iki hastada oftalmopleji ile birlikte

bulbar tutulum, bir hastada fasiyal ve bulbar tutulum, bir hastada ise oftalmopleji ile birlikte fasiyal ve bulbar güçsüzlük bir arada görülmüştü. Dört hastada (%13,8) solunum yetmezliği görülürken bunların üçünde mekanik ventilasyon ihtiyacı ortaya çıkmıştı. Spinal manyetik rezonans (MR) görüntüleme yapılabilen 19 hastanın 7'sinde kauda equina liflerinde kontrastlanma görüldü.

Lomber ponksiyon yapılan 23 hastanın ortanca beyin omurilik sıvısı (BOS) proteinleri 59,8 mg/dl (16,7-335) olarak saptanırken bunların 16'sında (%69,6) albüminositolojik disosiasyon (ASD) görüldü (Tablo 1). Antigangliozid antikoru gönderilebilen dokuz hastanın tümünde sonuçlar negatif olarak bulunmuştu.

Tablo 1. Hastaların Klinik Özellikleri

	AIDP (n=8)	AMAN (n=11)	AMSAN (n=4)	MFS (n=6)	Tümü (n=29)
Demografik Özellikler					
Yaş (yıl)	7,4 (2,8-14,4)	9,9 (2,4-16,3)	12,1 (6,3-16,1)	6,0 (1,4-13,5)	9,1 (1,4-16,4)
K/E (n)	3/5	4/7	1/3	3/3	11/18
İnfeksiyon	6	7	3	5	21
Solunum Yolu inf	5	6	3	5	19
Gastroenterit	1	1	0	0	2
Klinik Özellikler					
Güçsüzlük					
Üst Ekstremité	3	9	3	0	15
Alt Ekstremité	8	11	4	4	27
Ağrı	4	6	3	2	15
Kraniyal Nöropati	1	3	2	6	12
Oftalmopleji	-	2	1	6	9
Fasiyal güçsüzlük	-	2	-	-	2
Bulbar tutulum	1	2	2	1	6
Solunum yetmezliği	1	2	1	0	4
Mekanik Ventilasyon	1	1	1	0	3
KE Kontrastlanması (Spinal MR çekilebilenler)	2 (5)	2 (8)	1 (4)	2 (2)	7 (19)
BOS proteini (mg/dL)	85,0 (33,5-185)	50,3 (16,7-81,8)	90,1 (46-335)	44,2 (27,2-192)	59,8 (16,7-335)
Albuminositolojik disosiasyon	3/4	5/9	4/4	4/6	16/23
Tedavi (IVIg/Plazmaferez)	8/1	11/0	4/0	6/0	29/1
Güçsüzlük - Tedavi arası süre (gün)	4 (1-14)	4 (1-10)	7 (3-21)	2 (1-14)	4 (1-21)
Yatış Süresi (gün)	8,5 (4-18)	8 (3-130)	15,5 (10-52)	8,5 (6-15)	9 (3-130)
Sekel (Fonksiyonel ve/veya kronik semptom)	2	4	2	0	8

Değerler sayı veya ortanca (min-maksimum) olarak verilmiştir

AIDP: akut inflamatuvar demiyelinizan polinöropati; AMAN: akut motor aksonal nöropati; AMSAN: akut motor ve duyuşsal aksonal nöropati; MFS: Miller-Fisher sendromu; IVIg; intravenöz immünglobulin

Tüm hastalar tedavi olarak intravenöz immünglobulin (IVIg) aldı. Bir AIDP hastasında ayrıca plazmaferez gerekliliği de ortaya çıkmıştı. IVIg tedavileri iki veya beş günde tüm hastalarda 2g/kg olacak şekilde uygulanmıştı. Hastalarda güçsüzlük ile tedavi başlangıcı arasındaki süre ise 4 (1-21) gün olmuştu. Hastanede yatış süreleri 9 (3-130) gün idi. Hastaların en yüksek GBS skoru ortanca 3 (1-5) iken bu değer taburculuklarında 2 (0-4)

olarak bulundu. En az bir yıllık izlemde ise GBS skoru 0 (0-3) değerlerine gerilemiş, en düşük skora ulaşma süresi ise 4 (1-48) ay olmuştu (Tablo 2). Aksonal ve demiyelinizan gruplar arasında en yüksek GBS skoru, taburculuk skorları, izlemdeki en düşük skorlar ve bu skorlara ulaşma süreleri açısından fark saptanmadı (p değerleri sırasıyla 0,342; 0,876; 0,948; 0,000; 0,746).

Tablo 2. Hastaların GBS Skorları

	AIDP	AMAN	AMSAN	MF	Tümü
En yüksek GBS skoru	2 (2-5)	3 (2-5)	3 (3-5)	2 (1-3)	3 (1-5)
Güçsüzlük ile en yüksek GBS skoru arası (gün)	5 (2-10)	4 (2-10)	5.5 (3-15)	2 (2-7)	4 (2-15)
Taburculukta GBS skoru	2 (1-3)	2 (2-4)	2 (2-4)	1 (0-2)	2 (0-4)
İzlemde en iyi GBS skoru	0 (0-2)	0 (0-2)	0.5 (0-3)	0 (0-0)	0 (0-3)
En iyi GBS skoruna ulaşma süresi (ay)	4 (2-5)	4 (3-48)	8.5 (3-12)	2.5 (1-5)	4 (1-48)

Değerler ortanca (min-max) olarak verilmiştir.

AIDP: akut inflamatuvar demiyelinizan polinöropati; AMAN: akut motor aksonal nöropati; AMSAN: akut motor ve duysal aksonal nöropati; MFS: Miller-Fisher sendromu; IVIg: intravenöz immünglobulin

Elektrofizyolojik özelliklerine göre sınıflandırıldığında hastaların sekizi (%27,6) demiyelinizan (AIDP), 21'i (%72,4) aksonal [11'i AMAN (%37,9), 4'ü AMSAN (%13,8), 6'sı MFS (%20,7)] bulundu. Miller Fisher sendromu tanımlı hastalar dâhil edilmez ise AMAN %47,8; AMSAN %17,4; AIDP ise %34,8 sıklıktaydı. Solunum yetmezliği görülen dört hastanın üçü aksonal gruptaydı (ikisi AMAN, biri AMSAN). Bu dört hastanın üçünde (AIDP, AMAN ve AMSAN gruplarında birer hastada) mekanik ventilasyon ihtiyacı ortaya çıkmıştı. Spinal MR incelemesi yapılabilen hastalar arasında kauda equina liflerinde kontrast tutulumu demiyelinizan grupta beş hastadan ikisinde, aksonal grupta ise 14 hastadan beşinde görülmüştü. Lomber ponksiyon yapılan hastalarda BOS proteini demiyelinizan ve aksonal grupların ikisinde de yüksekti [sırasıyla 85 (33,5-185) ve 50,3 (16,7-335)]. Albüminositolojik disosiasyon dört AIDP hastasının üçünde görülürken aksonal gruptaki 19 hastanın 13'ünde (%68,4) mevcuttu. Hastaların BOS örnekleri semptomlar başladıktan ortanca 5 (1-21) gün sonra alınmıştı. Bu süre ASD saptanan hastalarda ortanca 7 (1-21) gün, saptanmayanlarda ise 3 (1-14) gün idi. En az bir yıllık izlem

sonrasında hastaların 28'i (%96,6) yardımsız yürüyebiliyordu (GBS skoru 0-2), AMSAN grubundan bir hastanın ise en iyi GBS skoru 3 olmuştu. Bu hasta ile birlikte, devam eden şikâyetler (tremor, kronik yorgunluk, ağrı gibi) de göz önüne alındığında, toplam sekiz (%27,6) hasta sekelli iyileşmişti. Bunların 2'si AIDP (GBS skorları 1 ve 2), 4'ü AMAN (GBS skorları 2, 1, 1 ve 0), 2'si AMSAN (GBS skorları 1 ve 3) gruplarında idi. Tüm MFS hastaları tam ve iyileşme göstermişti. Biri AIDP, diğeri MFS olmak üzere iki hastada hastalık tekrarlamıştı. Tekrarlar ilk olaydan sırası ile 52 ve 70 ay sonra idi. AIDP olgusunda ilk ataktan iki ay sonra, ikinci ataktan üç hafta sonra tam düzelme görülmüştü. İlk ataktan sonra kontrol amacı ile yapılan elektrofizyolojik incelemeler normaldi. İkinci atakta yapılan elektrofizyolojik incelemede duysal sinirler uyartılmazken motor sinir hız ve amplitüdüleri düşük saptanmış, demiyelinizan tipte polinöropati olarak değerlendirilmişti. Altı hafta sonra sinir duysal sinirlerin uyartılabildiği, motor yanıtlarda düzelme izlendi. Ataktan 5 ay sonra yapılan incelemelerde ise üst ekstremitelerde duysal sinir iletim hızlarında hafif düşüklük saptanmış, diğer duysal ve motor sinir iletim hız ve amplitüdüleri normal

bulunmuştu. MFS olgusunda ise tam iyileşme ilk ataktan 3 ay sonra, ikinci ataktan bir ay sonra olmuştu. İlk atak sonrasında elektrofizyolojik değerlendirme normal bulunmuştu. İkinci atak sonrasında kontrol inceleme yapılmamıştı.

TARTIŞMA

Akut flask paralizinin en önemli sebebi olan GBS, alt ekstremitelerde simetrik olarak başlayıp yukarı doğru ilerleyen güçsüzlük ve duyuşsal kayıpla karakterize bir akut inflamatuvar polinöropati tablosudur (9). Hastaların yaklaşık üçte ikisinde önceki altı hafta içerisinde enfeksiyon bildirilmiştir. Tipik seyirde maksimum güçsüzlük en geç dört hafta içinde, ortalama 2 haftada görülür (10). Enfeksiyon ile güçsüzlüğün başlangıcı arasındaki süre dört (1-28) gündü. Zaman içerisinde GBS'nin tek bir klinik antite olmayıp, bu tipik klinik dışında farklı varyantları da içerdiği anlaşılmıştır (11).

Her yaşta görülebilmekle birlikte yaşla birlikte GBS sıklığının arttığı bilinmektedir. Çocuklarda yıllık 100 binde 0.6 sıklıkta görülürken bu oran seksen yaş üzerindekielerde 100 binde 2.7'ye kadar çıkmaktadır. Hastalığın erkeklerde biraz daha sık görüldüğü, mevsimsel görülme sıklıklarının değişebildiği bildirilmektedir. Mevsimsel değişikliklerin farklı coğrafi bölgelerdeki tetikleyici enfeksiyonların mevsimselliğine bağlı olabileceği öne sürülmüştür (4). Hastalarımızın ortanca yaşları 9,1 yaş (1,4-16,4) idi. Önceki çalışmalara benzer şekilde erkeklerde daha sıklıkla (%62, erkek kadın oranı = 1,63). Tekgül ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise kadın baskınlığı bildirilmiştir (12). En sık başvurular ilkbahar (n=12, % 41,4) ve yaz (n=9, %31) mevsimlerindeydi. 9836 hastayı içeren bir meta-analizde, çalışmalar çok heterojen olsa da en çok vakanın kış aylarında görüldüğü rapor edilmiştir (13). Ülkemizde yapılan bir çalışmada bizim çalışmamızdaki sıklıklara benzer şekilde hastaların ilkbahar (44,4%) ve yaz (24,4%) mevsimlerinde daha sık başvurduğu bildirilmiştir (14). Bir başka çalışmada yaz ve kış aylarında iki pik görülmüş, bizim vakalarımızda olduğu gibi ilkbahar ve yaz döneminde aksonal vakalarda artış gözlenirse de istatistiksel fark bulunamamıştır (15). İstatistiksel olarak bir fark ortaya konulmasa da ilkbahar mevsiminde aksonal tipte 11 hasta

başvururken demiyelinizan grupta sadece bir hasta başvurusu vardı.

Hastalarda güçsüzlük öncesindeki dört haftada %70'lere varan oranlarda geçirilmiş enfeksiyon öyküsü alınabilir. Bu enfeksiyonlar sıklıkla üst solunum yolu enfeksiyonu ve gastroenteritlerdir (10, 16). Hastalarımızın 21'inde (%72,4) enfeksiyon öyküsü vardı ve bunların 19'u üst solunum yolu enfeksiyonlarıydı.

GBS'de güçsüzlük sıklıkla distalden başlayıp proksimale yayılma özelliği gösterir. Bazen güçsüzlük sadece ayaklarda lokalize kalabilir, parapleji gibi görülebilir (17). İki MFS hastamız dışında tüm hastalarımızda alt ekstremitelerde güçsüzlük saptanmış, bunların 15'ine (%51,7) üst ekstremitelerde güçsüzlüğünün de eşlik ettiği görülmüştü. Çoğu hastada DTR alınmaz ya da azalmıştır. Özellikle saf motor ve aksonal formlarda refleksler başlangıçta normal olabilir, hatta az sayıda vakada artmış alınabilir (3). Derin tendon refleksleri normal motor yollardan daha çok duyuşsal yollardaki uyarılar ile ortaya çıkar. Dolayısı ile AMAN gibi duyuşsal tutulumun olmadığı tablolarda etkilenmeyebilir (18). Bu hastalardaki normal ya da hiperaktif DTR'nin nedeni tam olarak açıklığa kavuşmamış olmakla birlikte, spinal inhibitör nöronal disfonksiyon sonucu ortaya çıkan alt motor nöronun artmış uyarılabilirliği, kortikospinal yolların fonksiyonel etkilenmesi gibi nedenler öne sürülmüştür (19). Kortikospinal yolların etkilenmesi tip 1a lifleri ile alfa motor nöronlar arasındaki sinapslarda presinaptik inhibisyon yaparak ve terminal 1a liflerinde aksonal filizlenmeyi artırarak uyarılabilirliği artırıyor olabilir (20). Bizim de 26 hastamızda (%85,7) DTR alınmıyor ya da azalmış iken, biri AMAN, biri AMSAN, 2 hastamızda normaktif, bir AMAN hastamızda ise artmış olarak bulunmuştu. Üç hasta da literatür ile uyumlu olarak aksonal gruptaki hastalardı.

Hastaların yaklaşık yarısında çeşitli derecelerde fasiyal güçsüzlük ve diğer kraniyal sinir etkilenmeleri görülür. Oküler motilite bozuklukları, pupiller değişiklikler, pitozis gibi oftalmoplejik tablolar %20 sıklıkta raporlanmıştır (17). Ülkemizden yapılan çalışmalarda kraniyal sinir etkilenmeleri daha düşük sıklıkta (%13-29) bildirilmiştir. Yine oftalmopleji daha az (%11) görülmüştür

(12, 14, 15). Hastalarımızda kraniyal sinir etkilenmesi %41,4 oranında saptanmıştı. Hastalarımızın %31'inde (n=9) oftalmopleji görülmüştü. Oranlarımızın yüksekliği, MFS hastalarının dâhil edilmiş olması ve sayılarının görece yüksekliği ile ilişkili olabilir. Bulbar ve fasiyal tutulum %14,8 ve %5,5 sıklıkta bildirilmişti (15). Bizim oranlarımız da bunlara oldukça benzer olarak sırası ile %13,8 (n=4) ve %6,9 (n=2) idi.

Erişkin hastaların dörtte birinde solunum yetersizliği ve mekanik ventilasyon ihtiyacı görülürken çocuklarda bu oran daha düşüktür (% 13) (17, 21). Solunum yetersizliğine aksonal formlarda daha sık rastlanmaktadır (22). Bizim hastalarımızın da dördünde (%13,8) solunum yetmezliği görülmüş, bunların üçünün mekanik ventilatör desteğine ihtiyacı olmuştu. Bu dört hastanın üçü (%75) aksonal idi. Solunum yetersizliği olmasına rağmen mekanik ventilatör ihtiyacı olmayan hastamız AMAN grubundaydı. Türkiye Çocuk Nörolojisi GBS Çalışma Grubu, çocuklarda ventilasyon gereksinimini %9,7 (demyelinizanlarda %9,5; aksonallerde %12,7) olarak bildirmektedir (23).

Hastalarda BOS incelemesi genellikle diğer olasılıkları dışlamak için yapılmaktadır. Beklenen bulgu ASD olarak adlandırılan artmış protein düzeyi ile birlikte normal hücre sayılarıdır (24). Ancak protein düzeyleri ilk haftada %30-50, ikinci hafta %10-30 hastada normal bulunabilir. Belirgin pleositoz (>50 hücre/ μ l) ise leptomeningeal maligniteler veya spinal kord veya köklerin inflamatuvar hastalıkları gibi diğer patolojilere işaret edebilir. Hafif pleositoz (10-50 hücre/ μ l) ise GBS ile uyumlu olabile de enfeksiyöz poliradikülit gibi alternatif tanılar da değerlendirilmelidir (9, 10, 25). Yirmi üç hastamızda BOS örneği incelenebilmiş, 16'sında (%69,6) ASD görülmüştü. Diğer bir deyişle hastalarımızın üçte birinde ASD saptanmamıştı. ASD saptanan hastalarımızda BOS örneklerinin daha geç alınmış olması etkili olmuş olabilir.

Tıpkı BOS örnekleme gibi spinal görüntüleme de GBS tanısında rutin gerekli bir inceleme değildir ve yine daha çok diğer tanıların (enfeksiyon, inme, kök basısı, leptomeningeal malignite gibi) dışlanması amacı ile kullanılmaktadır. Spinal MR görüntüleme sinir

köklerinde ve kauda equinada kontrast tutulumunun görülmesi GBS tanısı için özgül olmayan ancak duyarlı bir bulgu olarak kabul edilmektedir. Özellikle hem klinik hem de elektrofizyolojik değerlendirmenin güç olabildiği çocukluk çağında GBS tanısı için önemli bir destekleyici bulgudur (26, 27). Bu bulgu özellikle GBS kliniğine çok benzeyen akut flask miyelit tablosunun ayırımında da kullanılmaktadır. Ancak akut flask miyelitli az sayıda hastada da spinal sinir köklerinde kontrastlanma bulunabileceği akılda tutulmalıdır (28). Spinal MR'da spinal kök ve kauda equina liflerinde kontrast tutulumu %95'e varan oranlarda bildirilmiştir (29, 30). Ülkemizden de %57-61 gibi oranlar bildirilmiştir (14, 15). Bizim 19 hastamızda spinal görüntüleme yapılmış, yedisinde (%36,8) kontrastlanma saptanmıştı.

Plazmaferez ve IVIg tedavileri eşit etkinlikteki tedavilerdir. Uygulama kolaylığı ve ulaşılabilirliği özellikle çocuklarda IVIg tedavisini ilk seçenek haline getirmiştir. Tedavi uygulanacaksa en erken dönemde, geri dönüşsüz sinir hasarlanması ortaya çıkmadan başlanması önerilmektedir (31). Hastalarımızın tümü IVIg tedavisi almış, AIDP grubundan bir hastamızda ise ek olarak plazmaferez tedavisi gerekmişti. Yine güçsüzlük ile tedavi başlanması arasındaki süre ortanca 4 gün (1-21) olarak bulunmuştu. Bu süre hastaların güçsüzlüklerinin başlangıcı ile en yüksek GBS skoruna ulaşmaları arasındaki dört günlük (2-15 gün) süreyle benzerdi. Yani hastaların güçsüzlüklerinin en fazla olduğu dönemlerde tedavilerine başlanmıştı. Ülkemiz verilerine göre hastaların başvurudaki GBS skorları ortanca 4 (2-5) iken üçüncü ayda 1 (0-2), altıncı ve on ikinci aylarda 0 (0-1)'dir (23). Bizim hasta grubumuzda da en yüksek GBS skoru ortanca 3 (1-5) iken en az bir yıllık izlemde 0 (0-3) değerlerine gerilemişti. Hastaların en düşük skora ulaşma süreleri ise benzer şekilde ortanca dört (1-48) ay olmuştu. Tekgül ve ark. en yüksek skorları ve taburculuk skorlarını aksonal grupta daha yüksek bulmuştur (12). Farklı çalışmalarda AMAN grubunda prognoz daha kötü olduğu bildirilmiştir (4, 32). Çalışmamızda en yüksek GBS skoru, taburculuk skorları, izlemdeki en düşük skorlar ve bu skorlara ulaşma süreleri açısından aksonal ve demiyelinizan gruplar arasında fark saptanmadı.

Çocuklarda iyileşme erişkinlere göre daha hızlı ve daha yüksek oranda gözlenmekte ancak yine de önemli uzun dönem sonuçları olabilmektedir. Literatürde çocuklarda iyileşme oranları %85-95 aralığında bildirilmektedir (21, 33). Minör semptom ve bulgular da göz önüne alındığında hastaların üçte birinde nörolojik defisit (tremor, pozisyon duyusu bozukluğu, fasiyal dipleji gibi), %65'inde yorgunluk, ağrı gibi rezidüel şikâyetler görülebilir (34). Hastalarımızdan biri dışında tümü fonksiyonel olarak iyileşmişti. Tremor, kronik yorgunluk, ağrı gibi şikâyetler değerlendirildiğinde sekiz hastamızın (%27,6) devam eden şikâyetleri mevcuttu. Tekrarlama sıklığı GBS için genellikle %2-5 olarak kabul edilmektedir ancak %10 kadar yüksek oranlar da bilinmektedir (31, 35, 36). Bizim biri AIDP, diğeri MFS iki hastamızda (%6,9) tablo tekrarlamıştı. Tekrarlayan GBS hastalarında en önemli ayırıcı tanılardan biri CIDP'dir. Klinik olarak GBS hızlı bir başlangıç gösterir. Semptomlar 2-4 haftada tepe noktasına ulaşırken CIDP'de bu süre iki aydan uzundur. GBS'de görülen otonom bozukluklar, kraniyal sinir tutulumları belirgin değildir. Tekrarlayan GBS'lerde tam iyileşme görülürken CIDP olgularında tam düzelme olmayabilir. Yine iki tablonun ayırımında elektrofizyolojik kriterler kullanılır. Biz hastalarımızın ayırımında klinik özellikler ile birlikte The European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society kılavuzlarını kullandık (37). Kalıtsal CD59 eksikliği de tekrarlayan GBS hastalarında CIDP ile birlikte düşünülmelidir. Bu hastalarda erken başlangıçlı tekrarlayan periferik nöropatiye Coombs negatif hemolitik anemi, tekrarlayan merkezi sinir sistemi infarktları eşlik edebilir (38). CD59 eksikliği olan hastalar sadece nöropati ile başvurabileceğinden ve tedavilerinde farklı olarak eculizumab kullanıldığından özellikle infantil dönemde başlayan tekrarlayan periferik nöropati tablosunda mutlaka dışlanmalıdır.

Elektrofizyolojik sınıflamasına göre GBS alt tiplerinin sıklığı bölgesel farklılıklar göstermektedir. Batı Avrupa ve ABD'de AIDP hastaların %70-90'ının oluştururken Çin ve Hindistan gibi ülkelerde aksonal formlar %65-70 sıklıkta bildirilmektedir (39-41). Ülkemizde yapılan çalışmalarda demiyelinizan formlar %44-53 aralığında bildirilmiş, aksonal formlara Avrupa ve ABD

oranlarına göre daha sık (%46-56) rastlanmış, bunların içinde de AMAN grubu daha fazla (%25,9-42,2) görülmüştür (12, 14, 15, 23). Bizim hasta grubumuzda da aksonal formlar ve AMAN alt tipi daha sıklıkta. Çalışmalarda BOS protein düzeylerinin aksonal ve demiyelinizan gruplar arasında istatistiksel farklılık göstermediği ancak demiyelinizanlarda daha yüksek bulunduğu gösterilmiştir (42). Bizim hastalarımızda da istatistiksel fark yoktu ancak demiyelinizan gruptaki hastalarda bir miktar daha yüksekti.

Sonuç olarak, sıklıkla kendini sınırlayabilen bir tablo olsa da erken tanı ve tedavi açısından akut flask güçsüzlük ile başvuran hastalarda GBS mutlaka ilk planda akla gelmelidir. DTR'lerin özellikle aksonal tutulumu olanlarda normal hatta artmış olabileceği unutulmamalıdır. Yine erken dönemde BOS örneklerinde protein yüksekliği saptanamayabileceği bilinmelidir. Çocuklarda fonksiyonel iyileşmenin sık olduğu ancak yine de uzun dönemde hastalarda kronik semptomların devam edebileceği, bazı hastalarda tekrarlama olasılığı nedeni ile uzun süreli izlemleri önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Sejvar JJ, Baughman AL, Wise M, Morgan OW. Population incidence of Guillain-Barré syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology*. 2011;36:123-33.
2. van Doorn PA, Ruts L, Jacobs BC. Clinical features, pathogenesis, and treatment of Guillain-Barré syndrome. *Lancet Neurol*. 2008;7:939-50.
3. Yuki N, Hartung H-P. Guillain-Barré syndrome. *The New England journal of medicine*. 2012;366:2294-304.
4. Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome. *Lancet (London, England)*. 2016;388:717-27.
5. Asbury AK, Cornblath DR. Assessment of current diagnostic criteria for Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol*. 1990;27 (Suppl S1):S21-4.
6. Cai F, Zhang J. Study of nerve conduction and late responses in normal Chinese infants, children, and adults. *J Child Neurol*. 1997;12:13-8.

7. Hughes RA, Newsom-Davis JM, Perkin GD, Pierce JM. Controlled trial prednisolone in acute polyneuropathy. *Lancet* (London, England). 1978;2:750-3.
8. Kleyweg RP, van der Meché FG, Schmitz PI. Interobserver agreement in the assessment of muscle strength and functional abilities in Guillain-Barré syndrome. *Muscle Nerve*. 1991;14:1103-9.
9. Ropper AH. The Guillain-Barré syndrome. *The New England journal of medicine*. 1992;326:1130-6.
10. Doets AY, Verboon C, van den Berg B, Harbo T, Cornblath DR, Willison HJ, et al. Regional variation of Guillain-Barré syndrome. *Brain*. 2018;141:2866-77.
11. Lin JJ, Hsia SH, Wang HS, Lyu RK, Chou ML, Hung PC, et al. Clinical variants of Guillain-Barré syndrome in children. *Pediatr Neurol*. 2012;47:91-6.
12. Tekgul H, Serdaroglu G, Tutuncuoglu S. Outcome of axonal and demyelinating forms of Guillain-Barré syndrome in children. *Pediatr Neurol*. 2003;28:295-9.
13. Webb AJ, Brain SA, Wood R, Rinaldi S, Turner MR. Seasonal variation in Guillain-Barré syndrome: a systematic review, meta-analysis and Oxfordshire cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86:1196-201.
14. Kılıç B, Güngör S, Özgör B. Clinical, electrophysiological findings and evaluation of prognosis of patients with Guillain-Barré syndrome. *Turk J Pediatr*. 2019;61:200-8.
15. Karalok ZS, Taskin BD, Yanginlar ZB, Gurkas E, Guven A, Degerliyurt A, et al. Guillain-Barré syndrome in children: subtypes and outcome. *Childs Nerv Syst*. 2018;34:2291-7.
16. Jacobs BC, Rothbarth PH, van der Meché FG, Herbrink P, Schmitz PI, de Klerk MA, et al. The spectrum of antecedent infections in Guillain-Barré syndrome: a case-control study. *Neurology*. 1998;51:1110-5.
17. Donofrio PD. Guillain-Barré Syndrome. *Continuum* (Minneapolis, Minn). 2017;23(5, Peripheral Nerve and Motor Neuron Disorders):1295-309.
18. Uncini A, Notturmo F, Kuwabara S. Hyper-reflexia in Guillain-Barre syndrome: systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91:278-84.
19. Kuwabara S, Ogawara K, Koga M, Mori M, Hattori T, Yuki N. Hyperreflexia in Guillain-Barre syndrome: relation with acute motor axonal neuropathy and anti-GM1 antibody. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999;67:180-4.
20. Burke D, Wissel J, Donnan GA. Pathophysiology of spasticity in stroke. *Neurology*. 2013;80(Suppl 2):S20-6.
21. Korinthenberg R, Schessl J, Kirschner J. Clinical presentation and course of childhood Guillain-Barré syndrome: a prospective multicentre study. *Neuropediatrics*. 2007;38:10-7.
22. Nachamkin I, Arzarte Barbosa P, Ung H, Lobato C, Gonzalez Rivera A, Rodriguez P, et al. Patterns of Guillain-Barre syndrome in children: results from a Mexican population. *Neurology*. 2007;69:1665-71.
23. Konuskan B, Okuyaz Ç, Taşdelen B, Hız Kurul S, Anlar B. Electrophysiological Subtypes and Prognostic Factors of Childhood Guillain-Barré Syndrome. *Archives of neuropsychiatry*. 2018;55:199-204.
24. Guillain G, Barré JA, Strohl A. [Radiculoneuritis syndrome with hyperalbuminosis of cerebrospinal fluid without cellular reaction. Notes on clinical features and graphs of tendon reflexes. 1916]. *Ann Med Interne* (Paris). 1999;150:24-32.
25. Fokke C, van den Berg B, Drenthen J, Walgaard C, van Doorn PA, Jacobs BC. Diagnosis of Guillain-Barré syndrome and validation of Brighton criteria. *Brain*. 2014;137:33-43.
26. Yikilmaz A, Doganay S, Gumus H, Per H, Kumandas S, Coskun A. Magnetic resonance imaging of childhood Guillain-Barre syndrome. *Childs Nerv Syst*. 2010;26:1103-8.
27. Gorson KC, Ropper AH, Muriello MA, Blair R. Prospective evaluation of MRI lumbosacral nerve root enhancement in acute Guillain-Barré syndrome. *Neurology*. 1996;47:813-7.

28. Maloney JA, Mirsky DM, Messacar K, Dominguez SR, Schreiner T, Stence NV. MRI findings in children with acute flaccid paralysis and cranial nerve dysfunction occurring during the 2014 enterovirus D68 outbreak. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2015;36:245-50.
29. Mulkey SB, Glasier CM, El-Nabbout B, Walters WD, Ionita C, McCarthy MH, et al. Nerve root enhancement on spinal MRI in pediatric Guillain-Barré syndrome. *Pediatr Neurol.* 2010;43:263-9.
30. Zuccoli G, Panigrahy A, Bailey A, Fitz C. Redefining the Guillain-Barré spectrum in children: neuroimaging findings of cranial nerve involvement. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2011;32:639-42.
31. Leonhard SE, Mandarakas MR, Gondim FAA, Bateman K, Ferreira MLB, Cornblath DR, et al. Diagnosis and management of Guillain-Barré syndrome in ten steps. *Nat Rev Neurol.* 2019;15:671-83.
32. Kalra V, Sankhyan N, Sharma S, Gulati S, Choudhry R, Dhawan B. Outcome in childhood Guillain-Barré syndrome. *The Indian Journal of Pediatrics.* 2009;76:795.
33. Roodbol J, de Wit MC, Aarsen FK, Catsman-Berrevoets CE, Jacobs BC. Long-term outcome of Guillain-Barré syndrome in children. *J Peripher Nerv Syst.* 2014;19:121-6.
34. Kuitwaard K, van Koningsveld R, Ruts L, Jacobs BC, van Doorn PA. Recurrent Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009;80:56-9.
35. Ropper AH WE, Truax BT. Guillain-Barré syndrome. *Contemporary Neurology Series.* Philadelphia: FA Davis, 1991: 132.
36. Hadden RD, Cornblath DR, Hughes RA, Zielasek J, Hartung HP, Toyka KV, et al. Electrophysiological classification of Guillain-Barré syndrome: clinical associations and outcome. Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group. *Ann Neurol.* 1998;44:780-8.
37. Asbury AK. New Concepts of Guillain-Barré Syndrome. *J Child Neurol.* 2000;15:183-91.
38. Yadav S, Jain P, Sharma S, Kumar V, Aneja S. Guillain-Barré syndrome in North Indian children: Clinical and serial electrophysiological features. *Neurol India.* 2019;67:724-7.
39. Burns TM. Guillain-Barré syndrome. *Semin Neurol.* 2008;28:152-67.

Definition of sustentacular screw length based on computed tomography measurements for calcaneus intraarticular fracture surgery

KALKANEUS İNTRAARTİKÜLER KIRIK CERRAHİ TEDAVİSİNDE BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ ÜZERİNDEN SUSTENTAKULER VİDA UZUNLUĞUNUN BELİRLENMESİ

 Can Doruk BASA¹,  Emre SARIEKİZ¹,  İsmail Eralp KAÇMAZ¹,  Ali ER²,  Vadym ZHAMİLOV¹,  Ali REİSOĞLU¹,  Oğuzhan EKİZOĞLU³

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Adli Tıp, İzmir, Türkiye

ABSTRACT

Objective: It was aimed to define radiologically the length of the sustentacular screw for guidance of calcaneus intraarticular fracture surgery.

Materials and Methods: In this radiological measurement study, computed tomography (CT) images of 200 (100 males, 100 females) patients who underwent multidetector lower extremity CT were investigated. CT axial sections were subjected to coronal and sagittal multiplanar reconstruction. The longest calcaneal diameters in the axial, sagittal, and coronal planes were measured. The distance between the standardized entry point of the screw on the lateral wall of calcaneus and the sustentaculum tali was measured.

Results: Mean age was 42.31 ± 13.64 years (minimum, 18 years; maximum, 82 years). The distance from the determined point on the lateral wall to the sustentaculum tali (LSA) was measured along the axial plane and was 46.08 ± 4.34 mm in males and 41.37 ± 2.97 mm in females. The distance between the lateral wall and the sustentaculum tali (LSC) in the coronal plane was 50.15 ± 3.89 mm in males and 43.65 ± 3.50 mm in females.

Conclusion: If mean community values are available, evaluation of screw length and calcaneal morphometry using preoperative images will enhance surgical success.

Keywords: calcaneus, sustentacular screw, morphometry, population, trauma

ÖZ

Amaç: Çalışmada kalkaneus intraartiküler kırıkları cerrahisinde kullanılan sustentakuler vidanın boyunun radyolojik olarak belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu radyolojik ölçüm çalışmasına, alt ekstremitte bilgisayarlı tomografisi (BT) çekilmiş olan 200 hasta (100 erkek, 100 kadın) dâhil edildi. Aksiyel BT kesitleri görüntüleri, koronal ve saggital multiplanar rekonstrükte edildi. Kalkanusun aksiyel, koronal ve saggital plandaki en uzun mesafesi ölçüldü. Ayrıca sustentakulum talinin en çıkıntılı noktası ile standardize edilmiş

Can Doruk BASA

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, İzmir

 <https://orcid.org/0000-0003-1300-7685>

noktası ile standardize edilmiş kalkaneus lateral duvarındaki nokta arasındaki mesafe koronal ve aksiyel planda ölçüldü.

Bulgular: Ölçüm yapılan BT'lerin ait olduğu kişilerin ortalama yaşı 42,31±13,64 (minimum, 18; maksimum, 82) idi. Aksiyel planda kalkaneustaki vidanın giriş yerine ait olan lateral duvar noktası ile sustentakulum tali arasındaki mesafe (LSA) erkeklerde 46,08±4,34 mm ve kadınlarda 41,37±2,97 mm idi. Koronal planda kalkaneustaki vidanın giriş yerine ait olan lateral duvar noktası ile sustentakulum tali arasındaki mesafe (LSC) erkeklerde 50,15±3,89 mm ve kadınlarda 43,65±3,50 mm idi.

Sonuç: Toplama ait ortalama ölçümlerin bilinmesi durumunda, ameliyat öncesi yapılacak ölçümlerle birlikte hesaplanacak sustentakuler vida uzunluğu ve morfometrik ölçümler cerrahinin başarısını arttıracaktır.

Anahtar Sözcükler: kalkaneus, sustentakuler vida, morfometri, popülasyon, travma

Calcaneal fractures constitute 1–4% of all adult bone fractures (1, 2). Both conservative and surgical treatments are available. The surgical treatments include percutaneous screwing, pin fixation, and open reduction osteosynthesis with plates and screws; all have their advantages and disadvantages (3). Conservative treatment can be applied in non-displaced fractures or in patients with comorbidity, in selected cases with smoking (4, 5).

Although open reduction and plate osteosynthesis via a lateral approach is commonly employed, percutaneous fixations may be more appropriate give the frequent skin complications (6, 7). The aims of surgery are to preserve calcaneal length, correct any hind leg varus and the Böhler angle, and reduce the subtalar joint (2). Although optimal reduction is impossible when the fracture fragments are very small, the best possible reduction is the principal goal.

As the quality of fracture reduction increases over time, so do the clinical success rates. An important indicator of fixation reliability and adequacy after reduction is the stabilization of the medial fragment (8). Such fixation is usually achieved using one or two screws running laterally to the sustentaculum tali. The screws can be delivered from the plate or the lateral wall. The sustentaculum tali is very small; this fact, combined with the complex three-dimensional structure of the calcaneus, means that laterally applied screws do not always adequately engage the sustentaculum tali (8, 9).

The placement of sustentacular screws is rather challenging. One problem is possible screw penetration of the subtalar joint (10). Another problem is irritation of medial structures by long screws that penetrate the sustentaculum tali. In such a case, fracture reduction is indeed stable, but the medial anatomical structures are irritated. It is not always possible to evaluate medial penetration during surgery (11).

The calcaneus bone exhibits a complex structure. Morphological and morphometric between-sex differences in various populations have been reported. Forensic anthropological evaluations facilitate sex assessments. In previous studies, the morphometric between-sex calcaneal data differed by >90% (12-14). A Turkish study found that calcaneal morphometric values varied by 96–100% between sexes (15).

It was aimed to radiological definition the length of the sustentacular screw in order to guidance of calcaneus intraarticular fracture surgery.

MATERIALS AND METHODS

This study is radiological in nature. Computed tomography (CT) angiography images of 200 patients who underwent multidetector lower extremity CT in our institution from January 2015 to January 2019 were reviewed retrospectively to determine the sustentacular screw length. Patients were referred for lower extremity CT angiography because of peripheral vascular pathology. CT was performed on the left, lower extremities of 100 males

and 100 females aged ≥ 18 years. Patients with foot and ankle fractures or deformities, those who had previously undergone surgery, and those with osteomyelitis were excluded. The age and sex of each patient was recorded.

CT was performed using a 128-slice CT scanner (SOMATOM Definition Edge, Siemens Healthcare, Erlangen, Germany). Scan parameters were 100 kV, 208 mA, section thickness 1 mm, and reconstruction interval 0.6 mm.

All data were transferred from the archive to a workstation (Aquarius workstation, TeraRecon, San Mateo, CA, USA) via internal network connections, providing MPR images. All measurements were performed by one orthopedic surgeon with 10 years of experience and one radiologist with experience in musculoskeletal radiology.

CT axial sections were subjected to coronal and sagittal multiplanar reconstruction (MPR). The longest calcaneal diameters in the axial, sagittal, and coronal planes were measured. The screw entry site determined by Olexa et al. (16) was marked in coronal and axial planes. The distance between the determined point and the sustentaculum tali was measured (Figure 1 a, b).

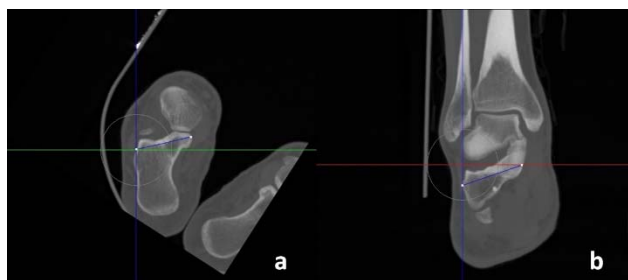


Figure 1a-b. Distance between lateral wall and sustentaculum tali in axial plane CT (LSA) (a) Distance between lateral wall and sustentaculum tali in corone plane CT (LSC) (b)

Statistical Package for the Social Sciences (ver. 17, SPSS Inc., Chicago, IL) software was used for all statistical analyses, and $p < 0.05$ was considered to denote statistical significance. Between-sex continuous variables were compared using the Student's *t*-test.

The protocol for collecting the CTA images of human subjects was approved by the İzmir Tepecik Training and Research Hospital Clinical Research Ethics Committee (08.05.2019/8-2) and the study was conducted in accordance with the standards of the Declaration of Helsinki (Finland).

RESULTS

We evaluated 100 male and 100 female patients with mean age 42.31 ± 13.64 years (minimum, 18 years; maximum, 82 years). The maximum calcaneal length along the axial plane (CA) was 43.55 ± 3.54 mm in males and 39.33 ± 3.11 mm in females. The maximum calcaneal length along the sagittal plane (CS) was 79.68 ± 5.27 mm in males and 71.61 ± 5.27 mm in females. The maximum calcaneal length along the coronal plane (CC) was 46.35 ± 3.40 mm in males and 40.78 ± 3.46 mm in females (Table 1).

Table 1. Maximum lengths of calcaneus in axial, sagittal and coronal multiplanar reconstruction views on CT.

Calcaneus Axial (CA)	Male	43.55 ± 3.54 mm
	Female	39.33 ± 3.11 mm
Calcaneus Sagittal (CS)	Male	79.68 ± 5.27 mm
	Female	71.61 ± 5.27 mm
Calcaneus Coronal (CC)	Male	46.35 ± 3.40 mm
	Female	40.78 ± 3.46 mm

The distance from the determined point on the lateral wall to the sustentaculum tali (LSA) was measured along the axial plane and was 46.08 ± 4.34 mm in males and 41.37 ± 2.97 mm in females. The distance between the lateral wall and the sustentaculum tali (LSC) in the coronal plane was 50.15 ± 3.89 mm in males and 43.65 ± 3.50 mm in females. We sought correlations between the CA and LSA data. A significantly high correlation was apparent ($r=0.806$; $p=0.000$). We examined the relationships between LSA and CC, as well as LSA and CS. Both LSA and CC as well as LSA and CS were significantly and moderately correlated ($r = 0.631$ and 0.539 , respectively; both $p = 0.000$). We also examined the relationship between CA and LSC. Both measures were moderately correlated ($r = 0.677$; $p = 0.000$). CS and LSC were moderately correlated ($r = 0.610$; $p = 0.000$), whereas CC and LSC were highly correlated ($p =$

0.910 and 0.000, within and between sexes, respectively) (Table 2). CA and LSA were significantly associated ($p = 0.000$; t-test), as were CS and LSA ($p = 0.000$). Conversely, CC and LSA were not significantly associated ($p = 0.551$).

Table 2. Correlations of LSC and LSA measurements with CC, CA and CS measurements.

		CA	CS	CC
LSA	Correlation coefficient	0.806	0.539	0.631
	Significance	0.000	0.000	0.000
LSC	Correlation coefficient	0.677	0.610	0.910
	Significance	0.000	0.000	0.000

CA: calcaneus axial; CS: calcaneus sagittal; CS: calcaneus coronal; LSA: distance between lateral wall and sustentaculum tali in axial plane; LSC: distance between the lateral wall and sustentaculum tali in coronal plane

DISCUSSION

Open reduction and internal fixation are frequently used to treat calcaneal fractures. Reduction quality greatly affects the long-term clinical outcomes (3). If the lateral approach that is frequently used to repair displaced articular calcaneal fractures is employed, appropriate sustentacular screw positioning during reduction of the subtalar joint is very important in terms of reduction continuity and stability (9, 17). Several guides for appropriate screw orientation have been published but are not often used (18, 19). It is essential to know the anatomy and morphometry of calcaneus to ensure that the sustentaculum tali is aimed well by screws (20). Even experienced surgeons may orient screws inappropriately. An understanding of morphometric values and within-population variations thus decreases the chances of errors. Hence, we seek to guide surgeons here by reporting the coronal and axial plane distances between the lateral cortex and the sustentaculum tali in a Turkish population.

At present, suggested mean sustentacular lengths for the treatment of calcaneal fractures are not unavailable in the literature. As such, our present Turkish data are useful. The mean LSA was 46.08 ± 4.34 mm in males and 41.37 ± 2.97 mm in females, and the mean LSC was 50.15 ± 3.89 mm in males and 43.65 ± 3.50 mm in females. Surgeons

should consider these measurements; if the screw chosen after drilling is too short, it will not engage with the sustentaculum tali, and reduction stability will be poor. If the screw is too long, the fracture will be inadequately reduced, or the screw will penetrate the bone and irritate the medial structures.

We measured the maximum axial, coronal, and sagittal lengths of the calcaneus. The relationships between these measurements and the axial plane distance between the lateral wall and the most medial part of the sustentaculum tali were analyzed. CS and CA were significantly associated with LSA and LCA, whereas CC did not exhibit significant associations with these lengths. Thus, morphometrically, coronal plan measurements do not yield correct sagittal and axial calcaneal lengths. Therefore, preoperative morphometric evaluations should be used to determine the optimal surgical method.

Our work had certain limitations. All measurements were taken using calcaneal CT scans of patients who lacked fracture and operation histories. In addition, all measurements were made on MPR-reconstructed images. As measurements were not 3D reconstructed views, we could not measure angle between axis of calcaneus and screw. As patients operated upon to treat calcaneal fractures included sustentaculum tali were not included, we could not explore the relationship between reduction quality and screw length.

We examined calcaneal morphometry from an orthopedic surgical perspective to predict the optimal lengths of sustentacular screws for Turkish patients. If mean community values are available, evaluation of screw length and calcaneal morphometry using preoperative images will enhance surgical success.

REFERENCES

1. Epstein N, Chandran S, Chou L. Current concepts review: intra-articular fractures of the calcaneus. *Foot Ankle Int.* 2012;33:79-86.
2. Wei N, Zhou Y, Chang W, Zhang Y, Chen W. Displaced Intra-articular Calcaneal Fractures: Classification and Treatment. *Orthopedics.* 2017;40:e921-9.

3. Buckley R, Tough S, McCormack R, et al. Operative compared with nonoperative treatment of displaced intra-articular calcaneal fractures: a prospective, randomized, controlled multicenter trial. *J Bone Joint Surg Am.* 2002;84:1733-44.
4. Lim EV, Leung JP. Complications of intraarticular calcaneal fractures. *Clin Orthop Relat Res.* 2001;7-16.
5. Schepers T, van Lieshout EM, van Ginhoven TM, Heetveld MJ, Patka P. Current concepts in the treatment of intra-articular calcaneal fractures: results of a nationwide survey. *Int Orthop.* 2008;32:711-15.
6. Fan B, Zhou X, Wei Z, Ren Y, Lin W, Hao Y, et al. Cannulated screw fixation and plate fixation for displaced intra-articular calcaneus fracture: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Surg.* 2016;34:64-72.
7. Tantavisut S, Phisitkul P, Westerlind BO, Gao Y, Karam MD, Marsh JL. Percutaneous Reduction and Screw Fixation of Displaced Intra-articular Fractures of the Calcaneus. *Foot Ankle Int.* 2017;38:367-74.
8. Gitajn IL, Abousayed M, Toussaint RJ, Ting B, Jin J, Kwon JY. Anatomic Alignment and Integrity of the Sustentaculum Tali in Intra-Articular Calcaneal Fractures: Is the Sustentaculum Tali Truly Constant? *J Bone Joint Surg Am.* 2014;96:1000-5.
9. Bussewitz BW, Hyer CF. Screw placement relative to the calcaneal fracture constant fragment: an anatomic study. *J Foot Ankle Surg.* 2015;54:392-4.
10. Yu X, Pang QJ, Chen L, Yang CC, Chen XJ. Postoperative complications after closed calcaneus fracture treated by open reduction and internal fixation: a review. *J Int Med Res.* 2014;42:17-25.
11. Albert MJ, Waggoner SM, Smith JW. Internal fixation of calcaneus fractures: an anatomical study of structures at risk. *J Orthop Trauma.* 1995;9:107-12.
12. Bidmos MA, Asala SA. Discriminant function sexing of the calcaneus of the South African whites. *J Forensic Sci.* 2003;48:1213-8.
13. Gualdi-Russo E. Sex determination from the talus and calcaneus measurements. *Forensic Sci Int.* 2007;171:151-6.
14. Kim DI, Kim YS, Lee UY, Han SH. Sex determination from calcaneus in Korean using discriminant analysis. *Forensic Sci Int.* 2013;228:177.e1-7.
15. Ekizoglu O, Inci E, Palabiyik FB, Can İO, Er A, Bozdog M, et al. Sex estimation in a contemporary Turkish population based on CT scans of the calcaneus. *Forensic Sci Int.* 2017;279: 310.e1-310.e6.
16. Olexa TA, Ebraheim NA, Haman SP. The sustentaculum tali: anatomic, radiographic, and surgical considerations. *Foot Ankle Int.* 2000;2:400-3.
17. Tomesen T, Biert J, Frolke JP. Treatment of displaced intra-articular calcaneal fractures with closed reduction and percutaneous screw fixation. *J Bone Joint Surg Am.* 2011;93:920-8.
18. Gras F, Marintschev I, Wilharm A, Lindler R, Klos K, Mückley T, et al. [Sustentaculum tali screw placement for calcaneus fractures--different navigation procedures compared to the conventional technique]. *Z Orthop Unfall.* 2010;148:309-18.
19. Wang Z, Wang XH, Li SL, Tang X, Fu BG, Wang MH, et al. Minimally invasive (sinus tarsi) approach for calcaneal fractures. *J Orthop Surg Res.* 2016;11:164.
20. Wang C, Huang D, Ma X, Wang X, Huang J, Zhang C, et al. Sustentacular screw placement with guidance during ORIF of calcaneal fracture: an anatomical specimen study. *J Orthop Surg Res.* 2017;12:78.

Antikolinergik ilaç yükü ve ilaç sayısının yaşlı hastalarda beslenme durumuna etkisi

THE EFFECT OF ANTICHOLINERGIC DRUG BURDEN AND NUMBER OF DRUGS TO NUTRITIONAL STATUS IN OLDER PATIENTS

 Neziha ERKEN,  Esra ATEŞ BULUT,  Süleyman Emre KOÇYİĞİT,  Ahmet Turan IŞIK

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Geriatri Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZ

Amaç: Malnutrisyon yaşlı bireylerde önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Bu çalışmada geriatrik sendromlardan malnutrisyonun, kolinerjik yük ve polifarmasi ile ilişkisini incelemek amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 2016-2018 yılları arasında geriatri kliniğine başvuran 1287 hasta dâhil edildi. Hastaların demografik özellikleri, sistemik hastalıkları ve ilaçları kaydedildi. Nutrisyonel durum, Mini Nutrisyonel Değerlendirme Testi-Kısa Form (MNA-SF) ile değerlendirildi. Buna göre hastalar; malnutrisyon, malnutrisyon riski ve normal olarak üç gruba ayrıldı. Polifarmasi, aynı anda dörtten fazla ilaç kullanımı olarak kabul edildi. Antikolinergik yük, İlaç Yükü İndeksi (İYİ) kullanılarak hesaplandı ve hastaların nutrisyonel durumuyla polifarmasi ve İYİ skoru arasındaki ilişki değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 76,49±7,35 ve %65,6'si kadındı. Hastaların %8,6'sında malnutrisyon, %31,0'inde malnutrisyon-riski olduğu görüldü. Nutrisyon grupları arasında yaş, Charlson Komorbidite İndeksi, polifarmasi ve İYİ skorları anlamlı olarak farklıydı ($p<0,05$). Yapılan regresyon analizinde hem İYİ skorunun hem de ilaç sayısının, MNA-SF ile negatif ilişkili olduğu ve İYİ skorunun MNA-SF üzerinde etkisinin daha fazla olduğu görüldü ($p<0,05$).

Sonuç: Polifarmasi ve antikolinergik yük nutrisyonel durumla yakından ilişkilidir. Geriatri pratiğinde malnutrisyon ve malnutrisyon riski olan bireylerde kullanılan ilaçlar özellikle gözden geçirilmeli ve bu açıdan gerekli müdahaleler yapılmalıdır.

Anahtar Sözcükler: malnutrisyon, polifarmasi, yaşlı, ilaç etkileri, kolinerjik antagonistler

ABSTRACT

Objective: Malnutrition is an important cause of morbidity and mortality in older adults. In this study, it was aimed to investigate the relationship between malnutrition, a geriatric syndrome, and anticholinergic load as well as polypharmacy.

Materials and Methods: This study included 1287 patients who applied to the geriatrics clinic between 2016 and 2018. Demographic features, comorbidities and drugs of the patients were recorded. Nutritional status was evaluated with the Mini Nutritional Assessment-Short Form (MNA-SF). Accordingly, patients were divided into three groups in terms of nutritional status: malnutrition, risk of malnutrition and normal. The groups were compared according to polypharmacy. Anticholinergic load was calculated using the Drug Burden Index

Neziha ERKEN

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları AD, Geriatri BD,
Balçova/İzmir

 <https://orcid.org/0000-0002-4878-1569>

Burden Index (DBI) and the risk was compared between three groups.

Results: The mean age of the patients was 76.49 ± 7.35 and 65.6% of patients were women. According to the nutritional status, 8.6%, 31.0% and 60.4% were malnutrition, malnutrition-risk and normal nutritional group, respectively. Polypharmacy was accepted as concomitant use of more than four drugs. Age, Charlson Comorbidity Index, polypharmacy and DBI score were significantly different among nutritional groups ($p < 0.05$). In the regression analysis, it was found that both DBI score and the number of drugs had a significant negative effect on the MNA-SF score, and the DBI score had a greater impact on the MNA-SF ($p < 0.05$).

Conclusion: Polypharmacy and anticholinergic load are closely related to nutritional status in older adults. In geriatric practice, drug profiles should be evaluated precisely in the patients who have malnutrition or risk of malnutrition, and the required interventions should be implicated.

Keywords: malnutrition, polypharmacy, elderly, drug effects, cholinergic antagonists

Dünya nüfusunun giderek yaşlanması ile birlikte yaşlı nüfus da artmaktadır. Yaşlı olgularda kronik hastalıklarla birlikte sarkopeni, düşme, malnutrisyon, kırılabilirlik, uyku bozuklukları, ağrı, polifarmasi gibi geriatric sendromlar daha sık görülmektedir. Bu sendromlardan birisi olan malnutrisyon, dokuların gereksinimi olduğu enerji, protein veya diğer besin öğelerinden yoksun kalması sonucu, yapısal eksikliklerin ve organ disfonksiyonunun ortaya çıkması ve devamında fiziksel ve mental sağlığın bozulması şeklinde tanımlanabilir (1, 2). Malnutrisyon sıklığı yaşlıların yaşadıkları yere göre toplum içerisinde %1-15, bakım merkezlerinde %25-60 ve hastanede %35-65 oranında bildirilmiştir (3-5). Malnutrisyon; fonksiyonel kapasitede azalmaya, immün fonksiyonlarda zayıflığa, kırılabilirliğe, sarkopeniye, hastane yatış süresinde uzamaya ve mortalite gibi istenmeyen sonuçlara neden olabilmektedir. Bunun yanı sıra; malnutrisyon gelişiminde ilerleyen yaşla birlikte fizyolojik değişiklikler, artan komorbid hastalıklar ve bu hastalarda kullanılan ilaçlar önemli rol oynamaktadır (5). Yapılan çalışmalarda, özellikle malnutrisyon ve polifarmasi birlikteliği dikkat çekicidir (4). Kullanılan ilaç sayısının artmasıyla iştahta azalma, koku ve tat duyusu bozuklukları, bulantı, kusma, intestinal dismotilite ve absorpsiyon değişiklikleri meydana gelir. Bunun sonucunda, besin alımı ve faydalanımındaki azalma malnutrisyona neden olur (6). Ayrıca, malnutrisyon ile serum total proteini, albumin, transferrin, prealbumin gibi plazma proteinlerinde azalma ve elektrolit imbalansı

gelişmektedir. İlaçların farmakolojik aktiviteleri değişmektedir ve ortaya çıkabilecek yan etki riski artmaktadır.

Polifarmasi tanımlanırken özellikle ilaç sayısı esas alınsa da sayıdan bağımsız olarak bazı ilaç gruplarının malnutrisyon gelişiminde rol oynaması oldukça önemlidir (7, 8). Bu konuda antikolinergik etkili ilaçlar özellik arz etmektedir. Antikolinergik ajanlar, muskarinik reseptörler üzerinden postganglionik parasempatik sinir sistemini uyarır. Hastalarda sekresyon ve gastrointestinal motilitede azalma, görme problemleri, kalp hızında artış, sıcak intoleransı, sedasyon ve kafa karışıklığına neden olur. En yaygın periferik antikolinergik yan etki ağız kuruluğu; konuşmada bozulma, yetersiz beslenme, mukozal hasar ve buna bağlı olarak kullanılan protez uyumsuzluğu veya diş çürüğüne yol açarak malnutrisyon riskini artırır (9). Bu nedenle, bu çalışmada yaşlı hastalarda nutrisyonel durum ile polifarmasi ve antikolinergik yük arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Örnekleme

Çalışma ilaç sayısı ve antikolinergik ilaç yükünün beslenme durumuyla ilişkisini incelemek amacıyla kesitsel tarzda tasarlanmıştır. Çalışmaya 2016 – 2018 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Geriatri Bilim Dalı'na başvuran ayrıntılı geriatric değerlendirme yapılmış, dışlama kriterine sahip olmayan 1287 hasta dâhil

edilmiştir. Dosya kayıtlarının kullanılması için hastalardan gönüllü onam formu alınmıştır. Bu hastaların dosya kayıtlarından ilaç sayısı ve niceliği, her altı ayda bir rutin olarak uygulanan aşağıda belirtilen ayrıntılı geriatrik değerlendirme parametreleri taranmıştır. Çalışma öncesinde Dokuz Eylül Üniversitesi Etik Kurulu'ndan 13.09.2018 tarih ve 2018/22-06 karar no ile izin alınmıştır.

Dışlama kriterleri;

- 5 yıldan daha kısa süredir remisyonda olan ve/veya tedavi gören kanser hastaları
- Gıdaya ulaşmasına engel olabilecek düzeyde osteoartrit, nöromuskuler hastalığı olanlar ya da immobil hastalar
- Genel sağlık durumunu etkileyebilecek akut serebrovasküler olay, gastrointestinal kanama, sepsis, akut koroner sendrom, akut respiratuar hastalıklar gibi durumlar
- Alkol ve ilaç kötüye kullanımı
- 60 yaş altı hastalar olarak belirlenmiştir.

Çalışmaya dâhil edilen vakaların yaş, cinsiyet, eğitim yılı, medeni hali, yaşadığı ortam gibi demografik özellikleri kaydedildi. Eşlik eden hastalıklar, Uluslararası Tanı Kodlama Sistemi (International Statistical Classification of Diseases - ICD) ile tespit edilerek Charlson Komorbidite İndeksi (CKI) puanlaması yapıldı (10). Depresyon değerlendirme ölçeği olarak Yesavage Geriatrik Depresyon Skalası (YGDS) kullanıldı (11). Nutrisyonel durum değerlendirilmesi Mini Nutrisyon Değerlendirme Testi – Kısa Form (MNA-SF) ile yapıldı (12). Toplam 14 puan üzerinden hesaplanan testin değerlendirilmesi sonucu hastalar malnutrisyon (0 – 7 puan), malnutrisyon riski (8 - 11 puan) ve normal (12 - 14 puan) olarak üç gruba ayrıldı. Hastaların klinik özellikleri ve laboratuvar verileri dosyalarından elde edilerek kayıt altına alındı. Polifarmasi tanısı 5 veya daha fazla ilaç kullanımı; hiperpolifarmasi ise 10 veya daha fazla ilaç kullanımı olarak kabul edildi (13). Antikolinergik yük hesaplaması için İlaç Yükü İndeksi (İYİ) (Drug Burden Index) kullanıldı (14). Hastalar İYİ puanlamasına göre gruplar risk var ($\geq 0,5$ puan) ve risk yok (0 puan) şeklinde sınıflandırıldı. Bağımlı değişken olarak hastaların nutrisyon durumu (malnutrisyon yok, malnutrisyon riski ve malnutrisyon var); bağımsız

değişken olarak hastaların yaşı, cinsiyeti, komorbid hastalıkları, ilaç sayısı, İYİ skoru kabul edildi.

İstatistik Analizi

Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS Statistics for Windows, Version 24.0 (Amork, NY: IBM Corp.) programı kullanıldı. Veriler ortalama ve standart sapma, sayı ve yüzde olarak sunuldu. Nümerik verilerin, çarpıklık ve basıklık değerleri ± 2 sınırları içinde olması normal dağılım olarak kabul edildi (15). Malnütrisyon durumuna göre belirlenen üç bağımsız grubun ortalama parametrelerinde varyans homojenitesi için Levene testi kullanıldı, homojenite olmadığı için Welch ANOVA ile değerlendirildi. Normal dağılım göstermeyen üç grubun ortalamaları arasındaki farklılığın anlamlılığını Kruskal Wallis H testi ile, ikili alt grup analizinde Mann Whitney U testi kullanıldı. Nominal değişkenler Pearson Ki-Kare testi ile değerlendirildi. İki'den fazla gruplarda Bonferroni düzeltmesi yapıldı. İstatistiksel anlamlılık için toplam Tip1 hata düzeyi %5 olarak kabul edildi. MNA-SF puanı ile bağımsız değişkenler arasındaki ilişki için normal dağılıma sahip olanlarda Pearson korelasyon katsayısı, verilerin normal dağılmadığı durumda ise Spearman Rank korelasyon katsayısı kullanıldı. Korelasyon katsayı değerleri $< 0,2$ ise çok zayıf; $0,2 - 0,4$ ise zayıf; $0,4 - 0,6$ ise orta; $0,6 - 0,8$ ise yüksek; $> 0,8$ ise çok yüksek ilişki varlığı olarak yorumlandı. Nutrisyon grupları ikiye bölünmüş durumda Binary lojistik regresyon analizi formülüne yerleştirilmiş, model 1 de ilaç yükü ve ilaç sayısının nutrisyon durumu üzerindeki etkisi istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Model 2 de ise yaş, cinsiyet, depresyon durumu ve Charlson komorbidite skoruna göre regresyon modeline eklenerek düzeltme yapılmıştır. Normal dağılıma uyan nutrisyon grupları MNA-SF skorları üzerinde ilaç sayısının ve ilaç yükünün nümerik değerleri lineer regresyon formülüne yerleştirilmiştir. Regresyon analizleri sonrasında tahmini rölatif risk (odds ratio [OD]) değerleri tablo şeklinde belirtilmiştir. Her iki regresyon sonuçları da bulgulara eklenmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 1287 hastanın yaş ortalaması 76,49 $\pm 7,35$ idi. Hastaların %65,6'sı kadındı, %37,9'unda depresif duygu durumu saptandı. Kullandıkları ilaç sayılarına göre

değerlendirildiğinde hastalarda polifarmasi sıklığı %65,3, hiperpolifarmasi sıklığı %21 olarak bulundu. MNA-SF skoruna göre malnutrisyon, malnutrisyon riski ve normal

olarak belirlenen nutrisyon gruplarının demografik özellikleri gösterilmiştir (Tablo 1).

Tablo 1. Nutrisyon Gruplarına Göre Hastaların Özellikleri

		MNA – SF			
		Malnutrisyon n= 111	Malnutrisyon Riski n= 400	Normal n= 776	p
Yaş (yıl)		79 ± 8	78 ± 7	75 ± 7	<0,01
Cinsiyet (kadın)		%66	%64	%66	0,85
CKI		1,36 ± 1,20	1,19 ± 1,02	1,12 ± 1,11	0,03
DM		%31	%33	%37	0,25
KAH		%29	%27	%21	0,27
HT		%68	%73	%76	0,21
KKY		%15	%11	%7	<0,01
SVO		%14	%11	%7	< 0,01
Depresyon		%50	%39	%34	<0,01
İlaç Grupları*	<5	%9	%13	%14	0,25
	≥5-10	%68	%59	%67	0,01
	≥10	%22	%27	%17	<0,01
İYİ skoru		0,52 ± 0,55	0,55 ± 0,56	0,40 ± 0,48	<0,01
İYİ riski		%62	%65	%53	< 0,01
İlaç sayısı		7, 37 ± 3,02	7,62 ± 3,40	6,83 ± 3,01	< 0,01

CKI: Charlson Komirbidite İndeksi; DM: Diabetes Mellitus; KAH: Koroner Arter Hastalığı; HT: Hipertansiyon; İYİ: İlaç Yükü İndeksi; KKY:Konjestif Kalp Yetmezliği; SVO: Serebrovasküler Olay

*İlaç sayısına göre gruplandırılmıştır.

Demografik verilerden istatistiksel olarak anlamlı bulunan değerlerin subgrup analizleri yapılmıştır. Serebrovasküler Olay, Konjestif Kalp Yetmezliği ve depresyon malnutrisyon grubunda daha fazla bulunmuştur ($p < 0,01$). Kullandıkları ilaç sayılarına göre değerlendirildiğinde; 5 in altında ilaç kullanan 177 kişi, ≥ 5 ve 10 arasında ilaç kullanan 840 kişi, 10 ve üzerinde ilaç kullanan ise 270 kişi mevcut idi. İlaç sayısının nutrisyon durumunu etkilediği görüldü ($p < 0,05$). İlaç sayısına göre alt grup analizi yapıldığında, normal gruba göre malnutrisyon ($p = 0,04$) ve malnutrisyon riski ($p < 0,01$) olan gruplarda ilaç sayısının fazla olması anlamlı bulunmuştur. Malnutrisyon grubundaki ilaç sayısının, malnutrisyon risk grubuna göre düşük olması ise istatistiksel olarak anlamsız olarak bulunmuştur ($p = 0,61$). Benzer olarak malnutrisyon grubundaki İYİ skorlamasının, malnutrisyon risk grubuna

göre daha düşük olması istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ($p=0,61$). Ancak hem malnutrisyon grubunda hem de malnutrisyon risk grubunda normal gruba göre kıyaslandığında daha yüksek İYİ skor seviyelerinin olması istatistiksel olarak anlamlı idi (aynı sıra ile $p= 0,01$ ve $p \leq 0,01$).

Değişkenlerin MNA üzerindeki korelasyon katsayıları verilmiştir (Tablo 2). İYİ skoru ve ilaç sayısının birbirleri üzerindeki etkisini kaldırmak için düzeltilmiş (parsiyel) katsayıları verilmiştir. Artan yaş, CKI, İYİ skorunun anlamlı olarak düşük MNA-SF skoru ile ilişkili olduğu görüldü. Korelasyon katsayılarına göre bütün değişkenlerle ilişkinin zayıf olduğu ancak MNA-SF skorunun bu değişkenler içinde yaş ile en yüksek ilişkisinin olduğu gözlenmiştir.

Tablo 2. Bağımsız Değişkenlerin MNA – SF skoru ile ilişkisi

	MNA -SF	
	r	p
Yaş	- 0,241	< 0,01
Cinsiyet	0,009	0,71
YGDS	- 0,110	< 0,01
Charlson Komorbidite İndeksi	- 0,073	<0,01
İlaç Yükü İndeksi Skoru*	- 0,095	<0,01
İlaç sayısı**	- 0,064	0,01

YGDS: Yesavage Geriatrik Depresyon Skoru

*İlaç sayısına göre düzeltilmiş parsiyel korelasyon katsayısı verilmiştir;

** İYİ skoruna göre düzeltilmiş parsiyel korelasyon katsayısı verilmiştir.

MNA-SF testi kullanılarak yapılan nutrisyon sınıflamaları üzerinde İYİ riski, polifarmasi ve hiperpolifarmasinin tahmini rölatif risk katsayıları hesaplandı. Normal nutrisyona sahip grup ile malnutrisyon risk grubu arasında sadece İYİ riskinin anlamlı olduğu görüldü [OR: 0,65 (0,50-0,85; %95 CI) p = 0,44] (p < 0,01). Yaş, cinsiyet, CKI, depresyon varlığı ile düzeltme yapıldığı zaman tahmini rölatif risk katsayısının arttığı ancak anlamlılığın kaybolduğu görüldü [OR: 0,84 (0,39-2,16; %95 CI) p = 0,44] (Tablo 3).

Tablo 3. Malnutrisyon Grupları ile İYİ Risk, Polifarmasi ve Ciddi Polifarmasi Arasındaki İlişki

Nutrisyon Grupları	B	Tahmini Rölatif Risk (%95 CI)	p
Normal ve Malnutrisyon			
İYİ risk	-0,28	0,75 (0,49-1,14)	0,18
Polifarmasi	-0,43	0,64 (0,32-1,30)	0,22
Hiperpolifarmasi	-0,60	0,54 (0,24-1,21)	0,13
Normal ve Malnutrisyon Riski			
İYİ risk	-0,42	0,65 (0,50-0,85)	< 0,01
Polifarmasi	0,13	1,14 (0,79-1,65)	0,46
Hiperpolifarmasi	-0,34	0,70 (0,46-1,09)	0,11
Malnutrisyon Riski ve Malnutrisyon			
İYİ risk	0,15	1,16 (0,73-1,83)	0,51
Polifarmasi	-0,57	0,56 (0,26-1,17)	0,12
Hiperpolifarmasi	-0,27	0,76 (0,32-1,75)	0,52

DBI: Drug Burden İndeks ; Polifarmasi: ≥ 5 , <10 ilaç sayısı ; Hiperpolifarmasi: ≥ 10 ilaç sayısı

İlaç sayısı ve İYİ skoruna göre MNA-SF test sonucu tahmin etmek için lineer regresyon analizi yapılmıştır. Denklem dâhil edilen ilaç sayısı ile İYİ skoru arasında çoklu bağlantı varlığı dışlanmıştır. Analiz sonucuna göre

modelleme öncesi ve sonrasında hem İYİ skorunun hem de ilaç sayısının, MNA skoruna negatif yönde anlamlı etkinin devam ettiği ve İYİ skorunun MNA üzerinde etkisinin daha fazla olduğu görülmüştür (Tablo 4).

Tablo 4. MNA skoru ile ilaç sayısı ve İYİ skorunun ilişkisi

	Model 1			Model 2*		
	B	%95 CI	p	B	%95 CI	p
İlaç sayısı	-0,053	-0,098 – (-0,008)	0,02	-0,014	-0,061 – (-0,033)	0,01
İYİ skoru	-0,478	-0,750 – (-0,205)	<0,01	-0,379	-0,648 – (-0,109)	<0,01

İYİ: İlaç Yükü İndeksi

*Yaş, cinsiyet, depresyon durumu, CKI' ya göre düzeltme yapılmıştır.

TARTIŞMA

Kesitsel olan bu çalışmada, malnutrisyonu değerlendirmek için yapılan MNA-SF skorunun ilaç sayısı ve antikolinergik ilaç yükü ile ilişkili olduğu; özellikle antikolinergik yükün skorlamada etkisinin daha belirgin olduğu gösterilmiştir. Malnutrisyon riski ve malnutrisyonu olan hastalarda beklenildiği gibi sistemik hastalık ve ilaç yükünün daha fazla olduğu bulunmuştur.

Malnutrisyon, ileri yaş hastalarda kolaylıkla gözden kaçabilen bir geriatrik sendromdur. Ancak beslenmenin değerlendirilmesi ve yetersiz beslenme riskinin erken belirlenmesi yaşlı bireylerin sağlık sorunlarının yönetiminde önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle nutrisyon defektini tespit etmek için çeşitli yöntemler mevcuttur (16). Bunların içerisinde, Mini Nutrisyonel Değerlendirme (MNA) yaşlılarda yetersiz beslenme durumunun derecesini tespit etmek için kullanılan en iyi ve en uygun tarama amacı olarak kullanılmaktadır (17). Bu nedenle çalışmamızda MNA testinin toplam skorunun iç tutarlığı, duyarlılık ve özgüllük değerleri arasındaki korelasyonu kullanılarak geliştirilen kısa form (MNA-SF) kullanılmıştır (18).

Malnutrisyon riskinin yaşla beraber artış gösterdiği bilinmektedir. Yaşlanmayla birlikte olan fizyolojik değişiklikler ve sistemik hastalık gelişimindeki artış; metabolik, fizyolojik ve hücrel fonksiyonları etkilemektedir (19). Bireylerin mevcut fiziksel fonksiyonlarındaki gerilemenin dışında hastalık yükünün getirdiği fiziksel kısıtlılık, hastalık anoreksisi, besin ihtiyacındaki artış ve multiple medikasyonlar bu kaskatın diğer parçalarıdır (20). Bunun yanı sıra yalnızlık, sosyal izolasyon, yetersizlik hissi, finansal sorunlar veya endokrinolojik anormallikler depresif duygu duruma yol açar ve depresyonun malnutrisyon için önemli bir predispozan faktör olduğu bilinmektedir (17, 21). Bu çalışmada literatür ile uyumlu olarak komorbid yükün malnutrisyon riski için önemli bir etken olabileceği görülmektedir.

Komorbid yük artışı beraberinde ilaç sayısında da artışa yol açmaktadır. Amerika'da bağımsız yaşayan 20-39 yaş arasındaki bireylerin % 35'inin, 40-60 yaş grubunun % 65'inin ve 65 yaş ve üstü kişilerin % 90'ının en az bir tane reçeteli ilaç kullandığı bilinmektedir (22). Bu çalışmada üç

grupta ilaç sayılarının fazla olmasının nedeni hem yaş ortalamasının yüksek olması hem de komorbidite oranının yüksek olmasıyla açıklanabilir. İlaç sayısının yanı sıra yaş ile ortaya çıkan gıda emiliminde azalma, motilite de yavaşlama gibi fizyolojik değişiklikler hem malnutrisyon gelişiminde hem de ilaç-ilaç, ilaç-besin etkileşimi ve yan etki riskinde artışa yol açmaktadır (23, 24). Ayaktan tedavi alan yaşlılarda ilaç yan etkilerinin %23 olduğu bildirilmektedir (25). Yetmiş beş yaş üzeri hastaneye yatış nedenlerinin %10'u ilaç yan etkileri nedeniyle olduğu ve bunun %40'ının ise önlenemez olduğu tahmin edilmektedir (26). İlaç sayıları arttıkça bu oranların artacağı öngörülebilir. Polifarmasi tek başına malnutrisyon için risk faktörü olarak kabul edilmektedir (27). Aynı zamanda ortaya çıkan malnutrisyonun da ilaçların farmakolojik ve farmakodinamik süreçlerini etkilemektedir. Çalışmamızda da ilaç sayısının fazla olması ile malnutrisyon riski arasında ilişki saptanmıştır. Ancak malnutrisyon riski ve normal nutrisyon gruplarındaki hasta sayılarının malnutrisyona sahip bireylere göre fazla olması, gruplardaki hastaların homojen olarak dağılmaması nedeniyle istatistiksel anlamlılığın sadece malnutrisyon riski olan ve normal bireyler arasında çıktığı düşünülmektedir. Ayrıca yapılan regresyon analizinde MNA-SF skorunun özellikle antikolinergik ve sedatif etkili ilaç yükünden etkilendiği gösterilmiştir. Ek olarak, diğer çalışmalarla benzer şekilde MNA skoru ile ilaç sayısı arasında negatif korelasyon olduğu bulunmuştur (28, 29).

Hastalıkların tedavisindeki ilerlemeye, düzenlenen yeni tedavi kılavuzlarına ve gelişen teknolojiye rağmen yaşlılarda raporlanan ciddi ilaç yan etkileri artmaktadır (30). Artan yaşla ilaçların antikolinergik yüklerine karşı hassasiyet artmaktadır (9, 23). Oluşan antikolinergik etki sonucu sekresyonda azalma, gastrointestinal motilite azalması, görme problemleri, kalp hızında artış, sıcak intoleransı, sedasyon ve kafa karışıklığı görülebilir (31). Ayrıca antikolinergik ilaçların hem bağımsız yaşayan hem de bakım evinde kalan ileri yaş toplumda kognitif ve fiziksel yetersizliğin güçlü bir prediktör değeri olduğu gösterilmiştir (32, 33). Antikolinergik ilaçların sadece fiziksel fonksiyonlar, kas gücü ve kırılabilirlikle değil aynı zamanda azalmış iştahla da ilişkili olduğu raporlanmıştır (34). Bu yüzden antikolinergik yükü değerlendiren birçok skorlama ölçeği mevcuttur. Bu ölçeklerden en çok kabul

görenlerden bir tanesi İYİ'dir (14, 35). İYİ bireyin antikolinergik ve sedatif ilaçlara toplam maruziyetini ölçen ve fonksiyonel bozukluklarla güçlü bir şekilde ilişkili olan yeni bir farmakolojik kanıtı dayalı araçtır. Puanlama sonucuna göre antikolinergik risk yok, düşük risk, orta risk ve yüksek risk olarak sınıflandırılabilir. İYİ puanlamasının limitasyonu ilacın maruz kalma süresini içermemesidir. Buna rağmen tekrar değerlendirme yapılan hastalarda, 5 yıl boyunca yüksek İYİ skorunun fonksiyonel düşüşü öngördüğü rapor edilmiştir (36). Ayrıca artan İYİ skoru, daha kötü fiziksel fonksiyon, düşme, kırılganlık, hastaneye yatış ve mortalite ile ilişkilendirilmiştir. Çalışmamızdaki hasta popülasyonunda düşük risk kategorisine ait hasta grubu yer almadığı için İYİ riski var veya yok olarak ayrılabilir. Bu kısıtlılığa rağmen mevcut gruplar değerlendirildiğinde, hem malnutrisyon riski açısından İYİ risk varlığının önemi hem de MNA-SF skoru ile İYİ skoru arasında ters orantı olduğu görülmüştür. Bu ilişkinin, MNA-SF testinin nutrisyonun yanı sıra kırılganlık ve fonksiyonel kapasiteyi de değerlendirmesi nedeniyle olabileceği ön görülmektedir (37, 38).

Çalışmanın kesitsel olması ve malnutrisyon grup sayısının diğer gruplara göre daha az olması en büyük kısıtlılıklardır. Ancak hasta popülasyonun fazla olması sonuçların gücünü artırmaktadır. Diğer bir kısıtlılık ise İYİ puanlamasına göre antikolinergik yükün düşük risk kategorisindeki hasta yetersizliğidir. Buna rağmen skorlama olarak değerlendirildiği zaman malnutrisyon grubu ile anlamlı ilişki tespit edilmiştir. Bunun yanı sıra çalışmamızın kuvvetli yanları geniş örneklem büyüklüğü, hastalara ayrıntılı geriatrik değerlendirme yapılması, hastaların ilaç sayısı yanında ilaçların niceliğinin de incelenmesi, ayrıntılı istatistiksel analizle sonuçların dökümant edilmesi olarak sayılabilir. Aynı zamanda bu çalışma, yaşlı hastalarda nutrisyon durumunun antikolinergik yük ve ilaç sayısı arasındaki ilişkiyi inceleyen literatürdeki ilk çalışma olması nedeniyle önem arz etmektedir.

Sonuç olarak, yaşlı hastalarda ilaç sayısından bağımsız olarak antikolinergik etkili ilaçlar gastrointestinal dismotilite ve ağız hijyeninde bozulma nedeniyle beslenme sorunlarına yol açabilir. Bu yüzden beslenme bozukluğu için birçok risk faktörü olan bu hasta grubunda ilaç

sayılarının yanı sıra ilaç içerikleri ve yan etki profilleri göz önüne alınıp hastaların tedavisinde gerekli düzenlemeler yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Unutmaz GD, Soysal P, Tuven B, Isik AT. Costs of medication in older patients: before and after comprehensive geriatric assessment. *Clin Interv Aging*. 2018;13:607-13.
2. Cederholm T, Bosaeus I, Barazzoni R, Bauer J, Van Gossum A, Klek S, et al. Diagnostic criteria for malnutrition – An ESPEN Consensus Statement. *Clin Nutr*. 2015;34:335-40.
3. Kocyigit SE, Soysal P, Ates Bulut E, Isik AT. Malnutrition and Malnutrition Risk Can Be Associated with Systolic Orthostatic Hypotension in Older Adults. *J Nutr Health Aging*. 2018;22:928-33.
4. Ates Bulut E, Soysal P, Isik AT. Frequency and coincidence of geriatric syndromes according to age groups: single-center experience in Turkey between 2013 and 2017. *Clin Interv Aging*. 2018;13:1899-905.
5. Ahmed T, Haboubi N. Assessment and management of nutrition in older people and its importance to health. *Clin Interv Aging*. 2010;5:207-16.
6. Jyrkkä J, Mursu J, Enlund H, Lönnroos E. Polypharmacy and nutritional status in elderly people. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2012;15:1-6.
7. Kim J, Parish AL. Polypharmacy and Medication Management in Older Adults. *Nurs Clin North Am*. 2017;52:457-68.
8. Viktil KK, Blix HS, Moger TA, Reikvam A. Polypharmacy as commonly defined is an indicator of limited value in the assessment of drug-related problems. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;63:187-95.
9. Feinberg M. The problems of anticholinergic adverse effects in older patients. *Drugs Aging*. 1993;3:335-48.
10. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40:373-83.

11. Durmaz B, Soysal P, Ellidokuz H, Isik AT. Validity and reliability of geriatric depression scale-15 (short form) in Turkish older adults. *North Clin Istanbul*. 2018;5:216-20.
12. Rubenstein LZ, Harker JO, Salva A, Guigoz Y, Vellas B. Screening for undernutrition in geriatric practice: developing the short-form mini-nutritional assessment (MNA-SF). *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56:M366-72.
13. Urfer M, Elzi L, Dell-Kuster S, Bassetti S. Intervention to Improve Appropriate Prescribing and Reduce Polypharmacy in Elderly Patients Admitted to an Internal Medicine Unit. *PLoS One*. 2016;11:e0166359.
14. Hilmer SN, Mager DE, Simonsick EM, Cao Y, Ling SM, Windham BG, et al. A drug burden index to define the functional burden of medications in older people. *Arch Intern Med*. 2007;167:781-7.
15. George D, Mallery P. *SPSS for Windows Step by Step: A Simple Study Guide and Reference, 17.0 Update*: Allyn & Bacon, Inc.; 2009.
16. Donini LM, Poggiogalle E, Morrone A, Scardella P, Piombo L, Neri B, et al. Agreement between different versions of MNA. *J Nutr Health Aging*. 2013;17:332-8.
17. Ates Bulut E, Khoury R, Lee H, Grossberg GT. Eating disturbances in the elderly: A geriatric-psychiatric perspective. *Nutrition and Healthy Aging*. 2019;5:185-98.
18. Guigoz Y, Lauque S, Vellas BJ. Identifying the elderly at risk for malnutrition. *The Mini Nutritional Assessment*. *Clin Geriatr Med*. 2002;18:737-57.
19. Kerstetter JE, Holthausen BA, Fitz PA. Malnutrition in the institutionalized older adult. *J Am Diet Assoc*. 1992;92(9):1109-16.
20. Rauscher C. Malnutrition among the elderly. *Can Fam Physician*. 1993;39:1395-403.
21. Al-Rasheed R, Alrasheedi R, Al Johani R, Alrashidi H, Almaimany B, Alshalawi B, et al. Malnutrition in elderly and its relation to depression. 2018;5:5.
22. Kantor ED, Rehm CD, Haas JS, Chan AT, Giovannucci EL. Trends in Prescription Drug Use Among Adults in the United States From 1999-2012. *Jama*. 2015;314:1818-31.
23. Corcoran C, Murphy C, Culligan EP, Walton J, Sleator RD. Malnutrition in the elderly. *Sci Prog*. 2019;102:171-80.
24. Donini LM, Scardella P, Piombo L, Neri B, Asprino R, Proietti AR, et al. Malnutrition in elderly: social and economic determinants. *J Nutr Health Aging*. 2013;17:9-15.
25. Taché SV, Sönnichsen A, Ashcroft DM. Prevalence of adverse drug events in ambulatory care: a systematic review. *Ann Pharmacother*. 2011;45:977-89.
26. Péter S, Navis G, de Borst MH, von Schacky C, van Orten-Luiten ACB, Zhernakova A, et al. Public health relevance of drug-nutrition interactions. *Eur J Nutr*. 2017;56(Suppl 2):23-36.
27. Laure DM, Bruno L, Anne B, M A. Analyse of Polypharmacy and its Consequences on Nutritional Status in Elderly People Living in Nursing Home in Auvergne. *Int J Pharmacovigil*. 2018;3:1-8.
28. Griep MI, Mets TF, Collys K, Ponjaert-Kristoffersen I, Massart DL. Risk of malnutrition in retirement homes elderly persons measured by the "mini-nutritional assessment". *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2000;55:M57-63.
29. Jyrkkä J, Enlund H, Lavikainen P, Sulkava R, Hartikainen S. Association of polypharmacy with nutritional status, functional ability and cognitive capacity over a three-year period in an elderly population. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2011;20:514-22.
30. Moore TJ, Cohen MR, Furberg CD. Serious adverse drug events reported to the Food and Drug Administration, 1998-2005. *Arch Intern Med*. 2007;167:1752-9.
31. Ali-Melkkilä T, Kanto J, Iisalo E. Pharmacokinetics and related pharmacodynamics of anticholinergic drugs. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1993;37:633-42.

32. Cao YJ, Mager DE, Simonsick EM, Hilmer SN, Ling SM, Windham BG, et al. Physical and cognitive performance and burden of anticholinergics, sedatives, and ACE inhibitors in older women. *Clin Pharmacol Ther.* 2008;83:422-9.
33. Carnahan RM, Lund BC, Perry PJ, Pollock BG, Culp KR. The Anticholinergic Drug Scale as a measure of drug-related anticholinergic burden: associations with serum anticholinergic activity. *J Clin Pharmacol.* 2006;46:1481-6.
34. Lim R, Kalisch Ellett LM, Widagdo IS, Pratt NL, Roughead EE. Analysis of anticholinergic and sedative medicine effects on physical function, cognitive function, appetite and frailty: a cross-sectional study in Australia. *BMJ Open.* 2019;9:e029221.
35. Gnjjidic D, Le Couteur DG, Abernethy DR, Hilmer SN. Drug burden index and beers criteria: impact on functional outcomes in older people living in self-care retirement villages. *J Clin Pharmacol.* 2012;52:258-65.
36. Hilmer SN, Mager DE, Simonsick EM, Ling SM, Windham BG, Harris TB, et al. Drug burden index score and functional decline in older people. *Am J Med.* 2009;122:1142-9.e1-2.
37. Bollwein J, Volkert D, Diekmann R, Kaiser MJ, Uter W, Vidal K, et al. Nutritional status according to the mini nutritional assessment (MNA®) and frailty in community dwelling older persons: a close relationship. *J Nutr Health Aging.* 2013;17:351-6.
38. Dent E, Visvanathan R, Piantadosi C, Chapman I. Use of the Mini Nutritional Assessment to detect frailty in hospitalised older people. *J Nutr Health Aging.* 2012;16:764-7.

Tıp eğitiminde araştırma kültürünün kazandırılması: Bir Özel Çalışma Modülü örneği

GAINING RESEARCH CULTURE IN MEDICAL EDUCATION: A SPECIAL STUDY MODULE EXAMPLE

 Ayşe KOÇAK¹,  Cemre URAL¹,  Pınar AKOKAY³,  Arda KAYATAŞ^{2*},  Büşra GÜL^{2*},  Ezgi YILDIZ^{2*},  Can Ahmet KARABACAK^{2*},  İbrahim EMİK^{2*},  Duygu HARMANCI¹,  Çetin PEKÇETİN³,  Zahide CAVDAR^{1,4}

¹Dokuz Eylül Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Tıp Anabilim Dalı, İzmir

²Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi

³Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, İzmir

⁴Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Araştırma Laboratuvarı (ARLAB), İzmir

*Yazarlar bu çalışmaya eşit katkıda bulunmuşlardır.

ÖZ

Amaç: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi eğitim müfredatındaki Özel Çalışma Modülleri (ÖÇM), derleme, araştırma ve sosyal sorumluluk alanlarında gerçekleştirilmektedir. 2017-2018 eğitim-öğretim yılında araştırma kategorisinde açılan bu ÖÇM'nin amaçları, sıçanlarda sisplatin ile indüklenmiş testis hasarına karşı alfa-lipoik asidin (LA) koruyucu etkisinde PI3K/Akt sinyal ileti yolağının olası rolünün araştırılması ve bu ÖÇM'yi seçen öğrencilerin bilimsel araştırma kültürüne ilişkin edindikleri bilgi, beceri ve birikimlerinin geri bildirimleri aracılığıyla değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem: Yirmi bir adet Wistar Albino sıçan ile oluşturulan kontrol, sisplatin, ve sisplatin+LA gruplarından toplanan testis dokuları kullanıldı. Fosforile Akt (pAkt) ve total Akt protein ifadeleri Western blot ile; hücresel lokalizasyonları ise immunohistokimyasal yöntem ile değerlendirildi. ÖÇM'nin deneysel aşamaları bittikten sonra, öğrenciler tarafından yazılı bir proje raporu hazırlandı ve sözlü olarak sunuldu. Dönem sonunda öğrencilerden alınan geri bildirim ile ÖÇM süreci değerlendirildi.

Bulgular: ÖÇM'nin eğitime yönelik bulguları, öğrencilerin literatür tarama, bilimsel makale okuma-tartışabilme, temel laboratuvar tekniklerini uygulayabilme, bilimsel araştırma planlanması-yürütülmesi, deneysel bulguların değerlendirilmesi ve sunulması ile ilgili olarak deneyim kazanmalarındır. Sisplatin uygulanan hasar grubu ile kontrol grubu kıyaslandığında, pAkt/Total Akt oranının hasar grubunda anlamlı olarak düşük olduğu saptandı ($p<0.001$). Bununla birlikte, pAkt/Total Akt oranının sisplatin uygulanan hasar grubuna göre sisplatin + LA grubunda anlamlı olarak arttığı saptandı ($p<0.001$). İmmünohistokimyasal analiz ile seminifer tübüllerde saptanan pAkt ve total Akt protein ifadeleri Western blot bulguları ile benzerdi.

Sonuç: Bu ÖÇM ile Dönem 2 düzeyi Tıp Fakültesi öğrencilerine bilimsel metodoloji ile ilgili temel ilkelerin ve becerilerin kazandırılmasının yanında elde edilen deneysel bulgular ile sisplatin ile indüklenen testis hasarının temelinde yatan moleküler mekanizmalar hakkında da bilgi sahibi olmaları sağlanmıştır. Tüm bulgular, LA'nın sisplatin ile indüklenmiş testis hasarında destekleyici bir ajan olarak kullanılabilirliğine işaret etmektedir.

Ayşe KOÇAK

Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Tavşanlı Meslek Yüksekokulu

Tavşanlı-KÜTAHYA

 <https://orcid.org/0000-0002-1510-2937>

Anahtar Sözcükler: alfa-lipoik asit, özel çalışma modülleri, tıp eğitimi, PI3K/Akt, sisplatin, testis dokusu

ABSTRACT

Objective: The Special Study Modules (SSMs), which were integrated into the curriculum of Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, are carried out in the fields of literature review, research and social responsibility. The aims of this SSM are to investigate the possible role of PI3K/Akt signaling in the protective effect of alpha-lipoic acid (LA) against cisplatin-induced testicular injury in rats and to evaluate the knowledge and skills that is related to scientific research culture acquired by the students during this SSM in the direction of their feedback.

Materials and Methods: Twenty one testis tissues obtained from control, cisplatin and cisplatin + LA groups of Wistar albino rats were used in this study. Phosphorylated Akt (pAkt) and total Akt protein expressions were evaluated by Western blotting and cellular localizations of proteins were evaluated by immunohistochemical (IHC) method. The research project report was prepared by the students and they presented it orally. At the end of SSM, student feedbacks were also collected to evaluate SSM.

Results: The findings of this SSM related to medical education are that the students acquired experiences in literature search, reading, discussing scientific articles, applying basic laboratory techniques, planning and performing scientific research, evaluating and presenting experimental findings. It was found that the ratio of pAkt to total Akt was significantly lower in the cisplatin group ($p < 0.001$) as compared to control group. However, this ratio was determined to be significantly increased in the cisplatin + LA group compared to cisplatin group ($p < 0.001$). IHC analyses were similar to the Western blotting findings.

Conclusion: The second-year medical students gained knowledge and skills about the basic principles of scientific methodology as well as awareness related to underlying molecular mechanisms in cisplatin-induced testicular injury with the experimental findings of this SSM. All findings indicate that LA could be used as a supportive agent in the treatment of cisplatin-induced testicular injury.

Keywords: alpha-lipoic acid, special study module, medical education, PI3K/Akt, cisplatin, testicular tissue

Özel çalışma modülleri (ÖÇM), ülkemizde ve tüm dünyada tıp fakültesi müfredatına entegre edilmiş bir eğitim modelidir. ÖÇM'lerin temel amacı, tıp fakültesi öğrencilerine bağımsız öğrenme becerilerinin kazandırılmasıdır. Bu amaç doğrultusunda, öğrencilerin bilimsel metodolojinin temel ilkelerini öğrenmeleri ve bu ilkelere bağlı kalarak oluşturdukları araştırmalara ilişkin bilimsel çalışma bulgularını yazılı ve sözlü olarak sunabilmeleri hedeflenmektedir (1-5).

1998 – 1999 akademik yılından bu yana ÖÇM'ler, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi müfredatının ilk üç yılına entegre edilmiştir (6, 7). Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi öğrencileri, Dönem 1'de derleme, Dönem 2'de araştırma veya sosyal sorumluluk alanlarında tercih

ettikleri başlıklar doğrultusunda ÖÇM yapmak ile sorumludurlar. ÖÇM eğitiminde yetersiz görülen öğrenciler ise, eksiklerini Dönem 3 ya da 4'e kadar tamamlamak zorundadırlar (7).

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dönem 2 öğrencilerine bağımsız öğrenme, bilimsel metodolojinin temel ilkeleri ve bilimsel araştırma sonuçlarının yazılı ve sözlü sunum yapma becerilerinin kazandırılması hedefleri doğrultusunda 2017-2018 eğitim-öğretim yılında gerçekleştirilen bu ÖÇM, bilimsel bir hipotezi sınamak amacıyla araştırma kategorisinde gerçekleştirilmiştir.

Bilindiği üzere, sisplatin kanser tedavilerinde sıklıkla kullanılan ve yüksek antitümöral aktivite gösteren antineoplastik bir ilaçtır. Bununla birlikte, sisplatin

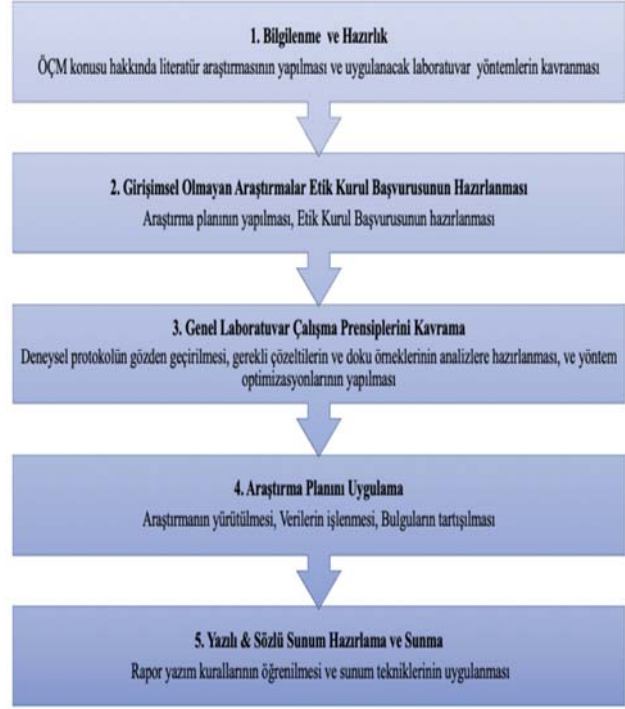
uygulamasının özellikle oksidatif stres yaratarak çeşitli hasarlara sebep olduğu da bilinmektedir. Bunlardan biri de üreme sistemi üzerindeki testiküler hasardır (8, 9). Yeni tedavi yaklaşımları için sisplatin tedavisini desteklemek üzere antioksidanların kullanımına yönelik araştırmalar devam etmektedir (10, 11).

Alfa-Lipoik asit (LA), hem yağda hem de suda çözünen oksijen radikallerine karşı güçlü bir antioksidandır. Antioksidan etkisini, metal şelasyonu, serbest radikallerin temizlenmesi, endojen antioksidanların yenilenmesi ile göstermektedir (12). LA'nın sisplatin ile indüklenmiş nefrotoksisite ve nörotoksisiteye ilişkin deneysel hayvan modellerinde oksidatif stresi azaltıcı yönde etkilerini gösteren çalışmalar ile karşılaşılmaktadır (13, 14). Ayrıca, sisplatin ile indüklenmiş testis hasarında (15) ve diğer testis hasar modellerinde (16) LA'nın oksidatif stresi azaltıcı etkilerine paralel olarak histopatolojik bulguları da düzelttiği bildirilmektedir. Buna rağmen, LA'nın bu olumlu etkilerine aracılık eden moleküler mekanizmalar henüz tanımlanmış değildir. PI3K/Akt sinyal ileti yolağı ise oksidatif stres ile uyarılan enflamasyon ve apoptoz gelişimine karşı hücre sağ kalımını destekleyen başlıca sinyal ileti yolağıdır (17). Bu bilgiler ışığında, bu ÖÇM'nin amaçları, sisplatin ile indüklenmiş testis hasarına karşı LA'nın koruyucu etkisinde PI3K/Akt sinyal ileti yolağının olası rolünün araştırılması ve bu ÖÇM'yi seçen öğrencilerin bilimsel araştırma kültürüne ilişkin edindikleri bilgi, beceri ve birikimlerinin geri bildirimler aracılığıyla değerlendirilmesidir.

GEREÇ VE YÖNTEM

2017-2018 akademik yılında "Sıçanlarda sisplatin ile indüklenmiş testis hasarına karşı α -lipoik asidin koruyucu etkisinde PI3K/Akt sinyal ileti yolağının olası rolünün araştırılması" başlıklı bu ÖÇM'ye Dönem 2 düzeyinde 5 öğrenci katıldı. Toplam 24 oturumdan oluşan bu ÖÇM için ilk oturumda öğrenciler ile birlikte ÖÇM planı hazırlandı. Hazırlanan ÖÇM planında; "(1) Bilgilenme-Hazırlık, (2) Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurul Başvurusunun Hazırlanması, (3) Genel Laboratuvar Çalışma Prensiplerini Kavrama, (4) Araştırma Planını Uygulama, (5) Yazılı-Sözlü Sunum Hazırlama ve Sunum

Yapma" olmak üzere beş ana başlık bulunmaktaydı (Şekil 1). Hazırlanan bu plana göre, tüm öğrencilerin ve eğiticilerin katıldığı ÖÇM oturumları yapıldı. ÖÇM planına göre, her aşamanın başında ilgili eğitim sorumluları tarafından temel bilgiler öğrencilere verildi.



Şekil 1. ÖÇM işleyiş planı

ÖÇM planında ilk aşamada yer alan bilgilenme ve hazırlık aşamasında öğrencilerden testis dokusu, sisplatin, sisplatin kaynaklı testis hasarı gibi temel kavramlar hakkında bilgi sahibi olmaları istendi. Daha sonra, öğrenciler ile bu temel bilgi ve kavramlar tartışıldı. İkinci aşama olarak araştırma hipotezi oluşturmak için belirlenen anahtar kelimeler ile literatür taraması yapıldı ve ilgili literatürler tartışıldı. Bu doğrultuda, ÖÇM'nin hipotezi "LA, sisplatin ile indüklenmiş testis hasarında PI3K/Akt sinyal ileti yolağının aktivasyonunu arttırabilir" şeklinde oluşturuldu. Öğrencilerin proje hipotezine ilişkin araştırma soruları sorması sağlandı.

Aynı zamanda öğrenciler, laboratuvar aşamasında kullanılacak olan Western blot ve immünohistokimya

tekniklerinin temel çalışma prensipleri hakkında da bilgi sahibi oldular. Daha sonra Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar (DEU-GOA) Etik Kurulu'na Etik Kurul başvurusu yapıldı. Etik Kurul tarafından çalışma onaylandıktan sonra, sorumlu eğiticiler eşliğinde, öğrenciler genel laboratuvar çalışma prensiplerini öğrenerek deney protokolleri için gerekli olan çözeltileri hazırladılar. Deneysel aşamada kullanılacak tekniklerin uygulama basamaklarının uzun olması nedeniyle eğitim programında belirlenmiş ders dilimlerinin sonrasında da gönüllük temelinde gerektiği durumlarda gelmek üzere Şekil 2'de belirtilen deney

gruplarına ve yapılacak analizlere göre laboratuvar çalışmaları ve yapılacak analizlere göre laboratuvar çalışmaları oluşturuldu. Bu süreçle ilgili aşamalar aşağıda belirtilmektedir:

- Bu ÖÇM'de, Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu'nun onayı (Protokol no: DEU-GOA-3989) ile daha önce gerçekleştirilen çalışmadan kalan Wistar Albino sıçan testis dokuları kullanıldı (15). Çalışmanın deney grupları, kontrol (n=7), sisplatin (16 mg/kg, intaperitoneal, *i.p.*) (n=7) ve sisplatin + LA (16 mg/kg+100 mg/kg, *i.p.*) (n=7) grubu olmak üzere üç gruptan oluşmaktaydı (Şekil 2)



Şekil 2. Deney grupları ve ilişkili analizler

- Testis dokularının analize hazırlanması için doku homojenizatları hazırlandı. Tüm dokular 1:8 oranında homojenizasyon tamponu (%0,05 Brij, 1 µg/ml aprotinin, löpeptin, pepstatin, fenil metil sulfonil florid ve sodyum vanadat içeren 50 mM Tris, pH 7.4) ile soğuk zincirde doku homojenizatörü (Tissue Lyser, Qiagen, UK)

kullanılarak homojenize edildi. Homojenizatlar 11000 xg'de +4°C'de 15 dak. santrifüj edilerek tüplerin üst kısmında kalan supernatantların toplanması sağlandı ve bunlar analiz süresine kadar -80 °C'de saklandı.

- Tüm supernatantlarda protein düzeyleri, Bicinkoninik Asit (BCA) yöntemi ile ölçüldü (18).

Bu amaçla, kolorimetrik protein analiz kiti (Pierce, Thermo, US) kullanıldı. Standart protein olarak sığır serum albümin (BSA) kullanıldı. Standart kalibrasyon eğrisinden yararlanılarak testis doku homojenat örneklerindeki protein düzeyleri hesaplandı.

- PI3K/Akt sinyal ileti yolağının aktivasyonunu değerlendirmek için fosforile Akt (pAkt) ve total Akt proteinlerinin ifadeleri Western blot tekniği ile analiz edildi (19, 20). Bu amaçla proteinler %10'luk jel üzerinde (50 µg protein/kuyucuk) elektroforez sistemi (Mini Trans-Blotting, BioRad, US) ile ayrıldı. Jel üzerinde ayrımlanan proteinler transfer modülü (Mini Trans-Blotting, BioRad, US) ile polivinildendiflorid (PVDF) membrana (0,45 µm) (ThermoFisher, US) aktarıldı. Bloklama aşaması %5 yağsız süt tozu ile gerçekleştirildi. pAkt antikoru (Ser 473) (Cell Signaling, Danvers, MA, US) 1:1000 oranında %5 yağsız süt tozu içerisinde seyreltilerek kullanıldı. Primer antikor inkübasyonundan sonra %0,1 Tween 20 içeren Tris-tuz çözeltisi (TBST) ile yıkama aşamaları tamamlandı. Daha sonra, sekonder antikor ile (1:2000, sc-2004; Santa Cruz Biotechnology Inc., CA, US) inkübe edildi ve ECL solüsyonu kullanılarak (Thermo Fisher, Rockford, IL, US) görüntüler filme alındı. Membranlar, membran silme solüsyonu (Thermo, Rockford, IL, US) ile inkübe edildi. 1:1000 oranında %5 yağsız süt tozu içerisinde seyreltilmiş total Akt (Cell Signaling, Danvers, MA, US) antikoru ile gece boyunca inkübasyona bırakıldı. Sekonder antikor inkübasyonu ve yıkama işlemlerinden sonra ECL ile film üzerine görüntü alındı. Densitometrik analiz programı (J-image) ile pAkt ve total Akt proteinlerine ait bantların yoğunlukları belirlendi. Bulgular pAkt/Total pAkt olarak ifade edildi.
- pAkt ve total Akt proteinlerinin testis dokusundaki lokalizasyonunu değerlendirmek için immünohistokimya boyaması yapıldı. İmmünohistokimya boyaması için sıçan testis dokuları, dehidrasyon aşamaları olan alkol ve ksilen serilerinden geçirildi ve parafine gömüldü.

Parafine gömülü dokulardan mikrotom (RM 2255; Leica) ile 5 µm kesitler alındı. Kesitlere deparafinizasyon işlemi uygulandı. Bloklama işleminden sonra, pAkt antikoru (Ser473) (Cell Signaling, Danvers, MA, USA) ile inkübasyon yapıldı. Daha sonra, sekonder antikor (sc-2004; Santa Cruz Biotechnology Inc., CA, US) inkübasyonuna bırakıldı. DAB (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) kromojenle antikor işaretlendi ve Mayer hematoksilinle çekirdek boyanması kontrol edilerek 1 – 5 dk. süreyle boyama yapıldı. Kesitler distile su ile yıkandı. Alkol ve ksilen serilerinden sonra lamel ile kesitler kapatıldı. Örneklerin tümü, görüntü analiz sistemi ile entegre ışık mikroskopunda (Olympus BX-51; Tokyo, Japan) değerlendirildi (21).

- Dönem sonunda, elde edilen tüm bulgular öğrenciler tarafından yazılı ve sözlü olarak sunuldu. Aynı zamanda, “Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi ÖÇM Değerlendirme ve Geri Bildirim Formları” aracılığı ile öğrencilerden geri bildirimler alındı. Bu geri bildirim formunda, öğrencilerden ÖÇM süresince genel gelişimlerini değerlendirmeleri istenildi. Temel olarak, bilgi kaynaklarına ulaşma, bilgiyi yorumlama (Tartışma), çalışma planı yapma, yöntem/materyal hazırlama (Anket, Sunum Materyali, El notu, Broşür, Fotoğraf vb.), etkinlik (Sunum yapma/Eğitim, Uygulama, vb.), rapor hazırlama başlıklarına 1-5 puan üzerinden (1: Yetersiz, 2: Zayıf, 3: Orta, 4: İyi, 5: Mükemmel); ÖÇM’ye yerleşme durumu, ÖÇM seçiminde etkili olan etmenler, ÖÇM’nin toplumu tanıma ve topluma katkı açısından sağladığı kazanım düzeyi ve genel memnuniyet düzeylerini ise çoktan seçmeli olarak değerlendirmeleri istendi.

İstatistiksel Analiz

Tüm veriler ortalama ± standart sapma olarak ifade edildi. İstatistiksel analiz için SPSS 22.0 (IBM, US) programı kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırmalar Kruskal Wallis testi ile iki grup arasında farklılık ise Mann-Whitney U testi

ile analiz edildi. Anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak ifade edildi.

BULGULAR

Bu ÖÇM'ye ilişkin tüm veriler, eğitim ve araştırma ile ilgili bulgular olmak üzere iki ana başlık altında değerlendirildi:

Eğitim ile ilgili bulgular

ÖÇM'nin sonunda laboratuvar çalışmaları sırasında kullandıkları deney defterlerinden yararlanarak ayrıntılı bir proje raporu sunan öğrenciler, ayrıca sözlü sunum da yapmışlardır. ÖÇM geri bildirim formlarına göre, öğrenciler "Literatür tarama, araştırma planlanması, etik kurul başvurusunun yapılması ve laboratuvar

tekniklerinin uygulanması" ile ilgili temel bilgi ve deneyim kazandıklarını belirtmişlerdir. Öğrencilerin geri bildirim formlarındaki yanıtları Tablo 1'de yüzde oran olarak verilmiştir. Bunun dışında tüm öğrenciler, öncelikli tercihleri olarak "konunun ilgi çekici olması, eğiticiyi tanıdıkları, var olan temel bilgilerini pekiştirme istekleri ya da ileride planlayacakları bilimsel çalışmalar için temel oluşturacağı düşüncesi" ile bu ÖÇM'yi seçtiklerini ifade etmişlerdir. Tüm öğrenciler, ÖÇM ile bilgi kaynaklarına ulaşma ve yorumlama (tartışma), araştırmaya ait deney çalışma planını yapma ve yöntem/materyal/rapor hazırlama becerilerini kazandıklarını yazılı olarak beyan etmişlerdir. Aynı zamanda, hastalıkların patogenezinde yer alan moleküler mekanizmalara karşı ilgilerinin arttığını da sözel olarak dile getirmişlerdir.

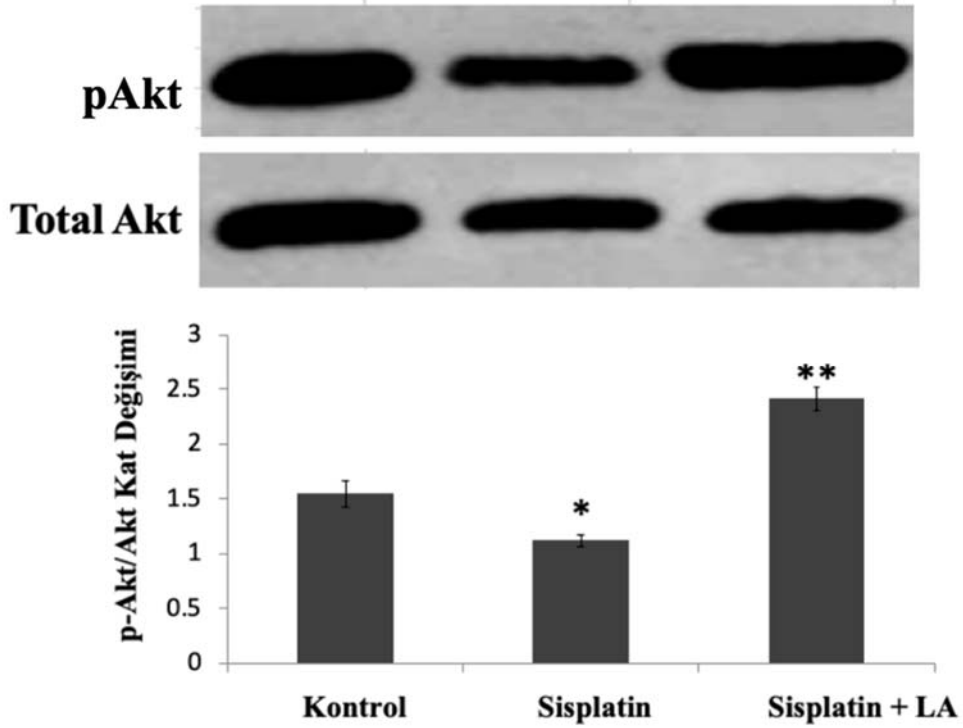
Tablo 1. Öğrenciler tarafından ÖÇM etkinliğinin değerlendirilmesi (n=5)

ÖÇM ile ilgili değerlendirmeler	
Yerleşme Durumunuz	Öncelikli tercihimdi (%100) Orta derecede tercihimdi (%0) Kurul tarafından yerleştirildim (%0)
Seçiminizde etkili olan etmenler nelerdir?	Konu ilgimi çekti (%75) Modülü açan eğitici seçimimde etkili oldu (%50) Arkadaşımdan etkilendim (%25) İleri çalışmalara temel oluşturacağını düşündüm (%75) Var olan temel bilgilerimi pekiştireceğimi düşündüm (%50) Diğer (belirtiniz) (%0) Kurul tarafından yerleştirildim (%0)
ÖÇM'nin toplumu tanıma ve topluma katkı açısından sağladığı kazanımların düzeyi nedir?	Yüksek (%100) Orta (%0) Düşük (%0)
Genel olarak ÖÇM ile ilgili memnuniyet düzeyiniz nedir?	Hoşnutum (%100) Kısmen hoşnutum (%0) Hoşnut değilim (%0)
ÖÇM sonunda aşağıda sıralanan beceriler yönünden "1" ile "5" arası bir puan verilerek yapılan değerlendirmeler	
Bilgi kaynaklarına ulaşma	1-2-3 (%0) 4-5 (%100)
Bilgiyi yorumlama (Tartışma)	1-2-3 (%0) 4-5 (%100)
Çalışma planı yapma	1-2-3 (%0) 4-5 (%100)
Yöntem/Materyal hazırlama (anket, sunum materyali, el notu, broşür, fotoğraf, vb.)	1-2-3 (%0) 4-5 (%100)
Etkinlik (sunum yapma/eğitim, uygulama, vb.)	1-2-3 (%0) 4-5 (%100)
Rapor hazırlama	1-2-3 (%0) 4-5 (%100)
Genel kazanımlar	1-2-3 (%0) 4-5 (%100)

Araştırma ile ilgili bulgular

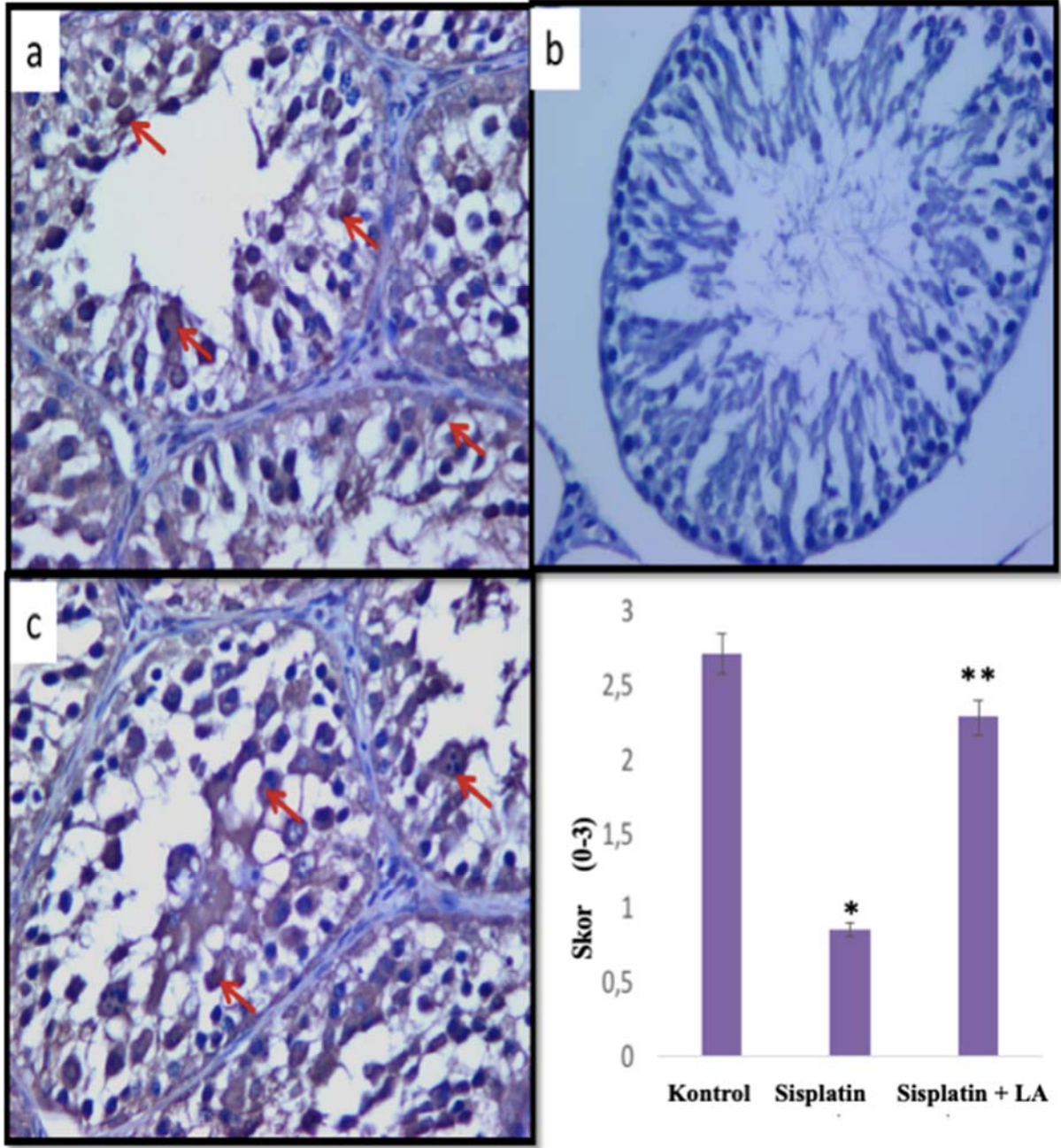
Şekil 3'te Western blot bulguları gösterilmektedir. Sisplatin uygulanan hasar grubu ile kontrol grubu kıyaslandığında, pAkt/Total Akt oranının hasar grubunda anlamlı olarak düşük olduğu saptandı ($p<0,001$). Bununla birlikte, pAkt/Total Akt oranının sisplatin uygulanan hasar grubuna göre, LA uygulanan sisplatin + LA grubunda anlamlı olarak arttığı saptandı ($p<0,001$).

İmmünohistokimya analiz bulguları da Western blot bulguları ile paraleldi. Seminifer tübüllerdeki pAkt ve total Akt protein ifadeleri, hasar grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak azaldı (sırasıyla, $p=0,002$ ve $p<0,001$). Bununla birlikte, pAkt ve total Akt proteinlerinin ifadelerinin sisplatin uygulanan hasar grubuna göre sisplatin + LA grubunda, anlamlı olarak arttığı saptandı (sırasıyla, $p = 0,004$ ve $p = 0,003$) (Şekil 4 ve Şekil 5).



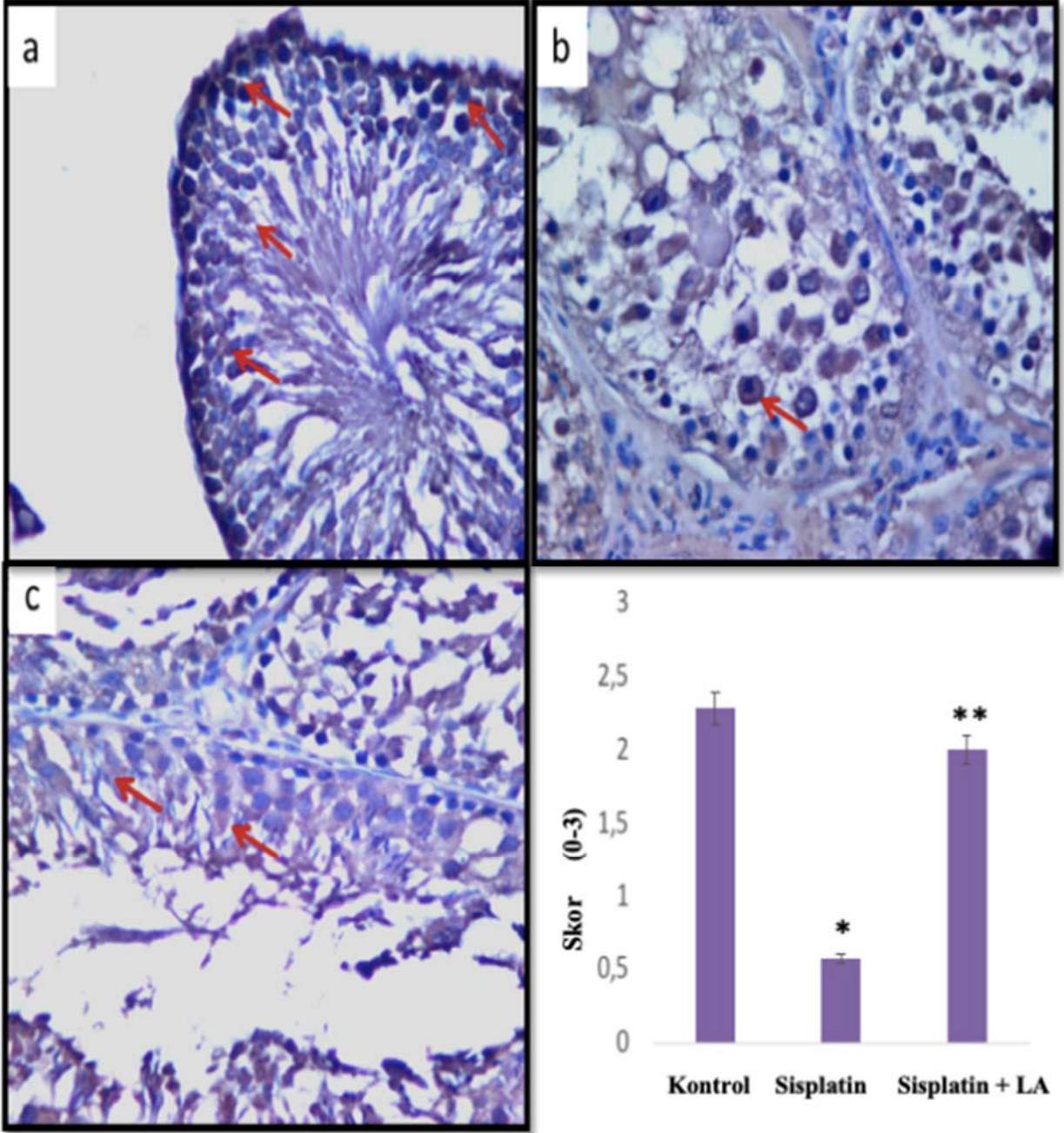
Şekil 3. Temsili Western blot bulguları ve dansitometrik analiz bulguları. Kontrol (n=7), sisplatin (16 mg/kg, intaperitoneal, *i.p*) (n=7) ve sisplatin+ LA (16 mg/kg + 100 mg/kg, *i.p*) (n=7).

* $p<0,001$ vs. K, ** $p<0,001$ vs. Sisplatin



Şekil 4. Seminifer tubüllerdeki pAkt dağılımı (a:Kontrol, b: sisplatin, c:sisplatin+LA).

Kontrol (n=7), sisplatin (16 mg/kg, intaperitoneal, *i.p*) (n=7) ve sisplatin+ LA (16 mg/kg + 100 mg/kg, *i.p*) (n=7). * $p < 0,05$ vs. K, ** $p < 0,05$ vs. Sisplatin



Şekil 5. Seminifer tubullerdeki total Akt dağılımı (a:Kontrol, b:Sisplatin, c: Sisplatin+LA).

Kontrol (n=7), sisplatin (16 mg/kg, intaperitoneal, *i.p*) (n=7) ve sisplatin+ LA (16 mg/kg + 100 mg/kg, *i.p*) (n=7). * $p < 0,001$ vs. K, ** $p < 0,05$ vs. Sisplatin

TARTIŞMA

Bu ÖÇM araştırması ile Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dönem 2 düzeyi öğrencilerine bilimsel bir araştırmanın planlanması ve ilgili tekniklerin uygulanmasının yanı sıra literatür tarama, ilgili literatür bilgisine dayanarak bilimsel soru sorabilme ve hipotez oluşturma gibi bilimsel beceriler kazandırılmıştır. ÖÇM hedefleri içerisinde yer alan bilimsel çalışmalarını yazılı ve sözlü olarak sunma fırsatını da yine bu sayede elde etmişlerdir. Tıp eğitimlerinin ikinci yılında öğrenciler, hem bilgi kaynaklarına ulaşma ve bilgiyi yorumlama deneyimini gerçekleştirmiş, hem de laboratuvar tekniklerini uygulayabilme fırsatını kazanmışlardır. ÖÇM'nin ilk aşama oturumlarında, öğrenciler başlangıçta bilimsel makaleleri okumakta güçlük çektiklerini ifade etmelerine rağmen dönem sonunda bu zorluğun üstesinden geldiklerini belirtmişlerdir. Ayrıca, henüz eğitimlerinin başında, bu ÖÇM projesi ile edindikleri bilgilerin, laboratuvar tekniklerinin ve geliştirdikleri yazılı-sözel bildiri sunma becerilerinin mezuniyet sonrası eğitimleri ve ileri dönem kariyerleri için de temel olabileceğini ifade etmişlerdir.

ÖÇM projemizde elde edilen LA'nın sisplatin ile baskılanan PI3K/Akt sinyal ileti yolağının aktif formu olan pAkt protein ifadesini artırmasına yönelik bulgumuz, oluşturulan hipotezimizi desteklemektedir ve literatür için özgündür. Bir önceki çalışmamızda, LA'nın oksidatif stresi azaltan bulguları ile paralel olarak testis hasarına ilişkin histopatolojik bulgularda da iyileşme olduğu saptanmıştı (15). Bununla birlikte, LA'nın bu koruyucu etkisine aracılık eden ilişkili moleküler mekanizmalar henüz tanımlanmamıştır. Bu ÖÇM projesinde elde edilen bulgu ise, LA'nın sisplatin ile indüklenen testis hasarına karşı koruyucu etkisinde PI3K/Akt sinyal ileti yolağının rol alabileceğine dikkat çekmektedir. Bununla birlikte, PI3K/Akt sinyal ileti yolağının dışında ve/veya PI3K/Akt sinyal ileti yolağının çapraz etkileşim içinde bulunduğu ilişkili diğer moleküler mekanizmaların da tanımlanması için daha ileri çalışmalar gerekmektedir. LA'nın diyabetik nöropati tedavisinde klinikte kullanımı ve diğer hastalıklara ilişkin klinik kullanıma yönelik artan araştırmalar doğrultusunda (22), elde edilen bu bulgu, LA'nın sisplatin ile indüklenen testis hasarına karşı

destekleyici bir ajan olarak kullanılabileceğine işaret etmektedir ve bu alanda planlanacak pre-klinik ve klinik araştırmalar için temel oluşturacak niteliktedir.

Günümüzde, ulusal ve uluslararası platformda eğitim ve öğretim hayatında aktif olan Tıp Fakülteleri'nde en temel amaçlardan biri, tüm öğrencilerin temel sağlık ve klinik bilimleri alanında güncel bilgi donanımı ile mezun etmektir. Aynı zamanda, yeni mezun olan bir Tıp doktorunun teknolojik ve medikal bilim alanlarında güncel gelişmeleri izleyebilir seviyede olmasının sağlanmasıdır. Tıp Eğitimine yönelik araştırmalar incelendiğinde, Tıp Fakültesi öğrencilerinin eğitimleri süresince bilimsel araştırma etkinliklerine dâhil olmalarının bu donanımları kazanmalarında önemli bir role sahip olduğu dikkat çekicidir (23-26). Ayrıca, Mezuniyet Öncesi Tıp Eğitimi Ulusal Standardı kapsamında, ÖÇM'lerin de içerisinde olduğu bilimsel yöntem ve verileri içeren, kanıta dayalı tıbbi yer verilmesi gerekliliği üzerinde durulmuştur (27).

Tüm bu bilgiler ışığında, gerçekleştirilen bu ÖÇM ile Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dönem 2 öğrencilerine bilimsel metodolojinin temel ilkelerinin kazandırılması yanında elde edilen özgün bilimsel araştırma bulgularıyla hastalıkların patogenezinde yer alan moleküler mekanizmaların anlaşılmasının önemine de dikkat çekilmiştir.

TEŞEKKÜR

Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi Araştırma Laboratuvarı (ARLAB)'na teşekkür ederiz.

Bu ÖÇM, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi tarafından düzenlenen XIII. ÖÇM Sempozyumu'nda bildiri olarak sunulmuş (18 Eylül 2018, İzmir) ve "Araştırma Birincilik Ödülü" ne layık görülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Lancaster T, Hart R, Gardner S. Literature and medicine: evaluating a special study module using the nominal group technique. *Med Educ.* 2002;36:1071-1076.
2. General Medical Council. *Tomorrow's Doctors-recommendations on undergraduate medical education.* London: General Medical Council. 1993:5.

3. Şenol Y, Gürpınar E, Özenci Ç, Balcı N, Şenol U. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesinde uygulanan özel çalışma modülleri ile ilgili öğretim üyesi ve öğrencilerin görüşleri: İlk sonuçlar. *Marmara Medical Journal*. 2010;23:353-359.
4. Şahin H, Karabilgin ÖS. Ege Üniversitesinde uygulanan özel çalışma modülleri ile ilgili öğrenci ve öğretim üyesi görüşleri. *Tıp Eğitimi Dünyası*. 2005;20:37-45.
5. Harden RM. The core curriculum with options or special study modules. (AMEE Medical Education Guide No:5) *Medical Teacher* 1995; 17:125-148.
6. Tunçok Y. Özel Çalışma Modülleri. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2001(1):85-89.
7. Guner GA, Cavdar Z, Yener N, Kume T, Egrilmez MY, Resmi H. Special-study modules in a problem-based learning medical curriculum: an innovative laboratory research practice supporting introduction to research methodology in the undergraduate curriculum. *Biochem Mol Biol Educ*. 2011; 39:47-55.
8. Kim HK, Yadav RK, Bhattarai KR, Jung HW, Kim HR, Chae HJ. Transmembrane BAX Inhibitor Motif-6 (TMBIM6) protects against cisplatin-induced testicular toxicity. *Hum Reprod*. 2018; doi: 10.1093/humrep/dex381.
9. Sherif IO, Abdel-Aziz A, Sarhan OM. Cisplatin-induced testicular toxicity in rats: the protective effect of arjunolic acid. *J Biochem Mol Toxicol*. 2014;28(11):515-21.
10. Jahan S, Munawar A, Razak S, Anam S, Ain QU, Ullah H, Afsar T, Abulmeaty M, Almajwal A. Ameliorative effects of rutin against cisplatin-induced reproductive toxicity in male rats. *BMC Urol*. 2018;18(1):107. doi:10.1186/s12894-018-0421-9.
11. Yucel C, Arslan FD, Ekmekci S, Ulker V, Kisa E, Erdogan Yucel E, Ucar M, Ilbey YO, Celik O, Basok BI, Kozacioglu Z. Protective Effect of All-Trans Retinoic Acid in Cisplatin-Induced Testicular Damage in Rats. *World J Mens Health*. 2019;37(2):249-256. doi: 10.5534/wjmh.180105.
12. Gorąca A, Huk-Kolega H, Piechota A, Kleniewska P, Ciejka E, Skibska B. Lipoic acid - biological activity and therapeutic potential. *Pharmacol Rep*. 2011;63(4):849-58.
13. Bae EH, Lee JU, Ma SK, Kim IJ, Frøkiær J, Nielsen S, Kim SY, Kim SV. α -Lipoic acid prevents cisplatin-induced acute kidney injury in rats. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 2692-2700.
14. Tuncer S, Dalkılıç N, Dunbar MA, Keles B. Comparative effects of alpha lipoic acid and melatonin on cisplatin-induced neurotoxicity. *Int J Neurosci* 2010; 10: 655-663.
15. Pekcetin C, Micili CS, Ozbal S, Cavdar Z, Sisman RA, Ergur UB, Ural C. Prevention of cisplatin-induced testis injury in rats by alpha lipoic acid. *Turk J Biochem*. 2015; 40 (S1).
16. Ozbal S, Ergur BU, Erbil G, Tekmen I, Bağrıyanık A, Cavdar Z. The effects of α -lipoic acid against testicular ischemia-reperfusion injury in Rats. *Scientific World Journal*. 2012;2012:489248.
17. Aksamitiene E, Kiyatkin A, Kholodenko BN. Cross-talk between mitogenic Ras/MAPK and survival PI3K/Akt pathways: a fine balance. *Biochem Soc Trans*. 2012;(42):139-146.
18. Wiechelmann KJ, Braun RD, Fitzpatrick JD. Investigation of bicinchoninic acid protein assay: identification of the groups responsible for color formation. *Anal Biochem*. 1998;175(1):231-237.
19. Laemmli UK. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. *Nature*. 1970; 227:680-684.
20. Kurien BT and Scofield RH. Protein Blotting: A Review. *J Immunology Methods*. 2003; 274:1-15.
21. Nowacek JM, Kiernan JA. Fixation and tissue processing. In: Kumar GL, Kiernan JA, Eds., *Guide: Special Stains and H&E*, 2nd ed. Dako North America. Carpinteria, CA. 2010; pp. 141-152.
22. Salehi B, Berkay Yılmaz Y, Antika G, Boyunegmez Tümer T, Fawzi Mahomoodally M, Lobine D, Akram

- M, Riaz M, Capanoglu E, Sharopov F, Martins N, Cho WC, Sharifi-Rad J. Insights on the Use of α -Lipoic Acid for Therapeutic Purposes. *Biomolecules*. 2019;9(8). pii: E356. doi: 10.3390/biom9080356.
23. Oliveira CC, de Souza RC, Abe EH, Silva Móz LE, de Carvalho LR, Domingues MA. Undergraduate research in medical education: a descriptive study of students' views. *BMC Med Educ*. 2014;14:51. doi: 10.1186/1472-6920-14-51.
24. Möller R, Shoshan M. Medical students' research productivity and career preferences; a 2-year prospective follow-up study. *BMC Med Educ*. 2017;17(1):51. doi: 10.1186/s12909-017-0890-7.
25. Chang Y, Ramnanan CJ. A review of literature on medical students and scholarly research: experiences, attitudes, and outcomes. *Acad Med*. 2015;90(8):1162-73. doi: 10.1097/ACM.0000000000000702.
26. Oliveira CC, de Souza RC, Abe EH, Silva Móz LE, de Carvalho LR, Domingues MA. Undergraduate research in medical education: a descriptive study of students' views. *BMC Med Educ*. 2014;14:51. doi: 10.1186/1472-6920-14-51.
27. Mezuniyet Öncesi Tıp Eğitimi Ulusal Standartları 2014. http://www.uteak.org.tr/uploads/belge/MOTE_STANDARTLAR_2014.pdf

Prostat kanserli hastalarda laboratuvar/patoloji bulguları ile Ga-68 PSMA PET/BT bulgularının ilişkisi

THE RELATIONSHIP BETWEEN LABORATORY/PATHOLOGY RESULTS AND GA-68 PSMA PET/CT FINDINGS IN PATIENTS WITH PROSTATE CANCER

 Burak SÖNMEZER¹,  Emine ACAR^{1,2},  Pembe KESKİNOĞLU³,  Erkan DEREBEK¹

¹Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İzmir, TÜRKİYE

²Dokuz Eylül Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Translasyonel Onkoloji Anabilim Dalı, İzmir, TÜRKİYE

³Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı, İzmir, TÜRKİYE

ÖZ

Amaç: Prostat kanseri nedeniyle Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemesi yapılan hastaların görüntülemelerinde saptanan bulguları; patoloji, laboratuvar bulguları ile karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: "Evreleme" ve "yeniden evreleme" amaçlı PSMA PET/BT görüntülemesi yapılan 123 hasta retrospektif olarak incelendi. Tüm hastaların prostat, lenf nodu, kemik, visseral organ ve en yüksek SUVmax değerleri ölçüldü. Bu değerler ile "Gleason Skoru", "Gleason Grade" ve laboratuvar bulguları arasındaki korelasyon değerlendirildi. PSMA PET/BT'de patolojik bulgu saptanmayan hastalar ile saptananlar arasında patoloji ve laboratuvar bulguları arasındaki farklılıklar incelendi.

Bulgular: Tüm grupta PSMA PET/BT'de kemik tutulumu saptanmayan hastalar ile saptananlar arasında ALP ve Ca değerleri anlamlı farklılık göstermektedir (sırasıyla p: 0,010, p: 0,003). En yüksek SUVmax değerleri ile LDH değerleri arasında çok zayıf korelasyon saptanmıştır (r=0,19). Perinöral invazyonu olmayan hastalar ile olan hastaların en yüksek SUVmax değerleri anlamlı farklılık göstermektedir (p=0,012). Evreleme grubunda prostat SUVmax ve en yüksek SUVmax değerleri ile GG ve PSA değerleri arasında orta düzeyde korelasyon saptanmıştır (sırasıyla r=0,42, r=0,5, r=0,54, r=0,53). "Gleason Grade" 2 ve altında olan hastalar ile 2'nin üzerinde olan hastaların, prostat SUVmax ve en yüksek SUVmax değerleri anlamlı farklılık göstermektedir (sırasıyla p=0,005, p=0,002). PSA değeri 20 ng/ml ve altında olan hastalar ile 20 ng/ml'nin üzerinde olan hastaların prostat SUVmax değerleri anlamlı farklılık göstermektedir (p=0,045). Yeniden evreleme grubunda visseral organ ve en yüksek SUVmax değerleri ile PSA değerleri arasında orta düzeyde korelasyon saptanmıştır (sırasıyla r=0,56, r=0,43). Ga-68 PSMA PET/BT'de patolojik bulgu saptanmayan hastalar ile patolojik bulgu saptanan hastalar arasında; PSA değerleri, GS, GG anlamlı farklılık göstermektedir (sırasıyla p<0,001, p=0,032, p=0,030).

Sonuç: Çalışma bulgularımız orta-yüksek risk grubundaki hastalarda evreleme amaçlı, nüks şüphesi veya biyokimyasal nüks durumu olan hastalarda yeniden evreleme amaçlı PSMA PET/BT görüntülemesinin rutin kullanıma girmesi

Burak SÖNMEZER

T.C. Sağlık Bakanlığı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Bölümü, Merkez Mahallesi, Dr. Sadık AHMET Caddesi, Bağcılar/İSTANBUL

 <https://orcid.org/0000-0002-8044-3834>

gerektiğini düşündürmektedir. PSMA PET/BT'de saptanan bulguların ve SUVmax değerlerinin, gerek histopatolojik, gerek laboratuvar bulguları ile ilişkili olması, SUVmax değerlerinin de prognostik faktör olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Sözcükler: Ga-68 PSMA PET/BT, SUVmax, Gleason Skoru, Gleason Grade, PSA

ABSTRACT

Objective: To compare imaging results and pathology, laboratory results and to analyze the relationship between them in patients who were performed PSMA PET/CT due to prostate cancer.

Materials and Methods: 123 patients who were performed PSMAPET/CT for "staging" and "re-staging" were analyzed retrospectively. SUVmax values were measured for prostate, lymph node, bone and visceral organs. The correlation between these values and Gleason score/grade and laboratory results were evaluated. The differences between the patients who were detected and not detected to have pathological findings on PET/CT were evaluated with regard to pathology and laboratory results.

Results: A significant difference was detected between the patients who were detected and not detected to have bone involvement on PET/CT with regard to ALP and Ca values ($p=0.010$, $p=0.003$, respectively). A very weak correlation was detected between the highest SUVmax and LDH ($r=0.19$). There was a significant difference between the patients with and without peri-neural invasion with regard to maximum SUVmax ($p=0.012$). In staging group, a moderate correlation was detected between prostate SUVmax, the highest SUVmax and GG and PSA ($r=0.42$, $r=0.5$, $r=0.54$, $r=0.53$, respectively). A significant difference was detected between the patients whose GG was ≤ 2 and $GG>2$ with regard to prostate SUVmax and the highest SUVmax ($p=0.005$, $p=0.002$; respectively). There was a significant difference between the patients whose PSA was ≤ 20 and >20 ng/ml with regard to prostate SUVmax ($p=0.045$). PSA, GS, GG showed significant differences between the patients who were negative and positive on PET/CT ($p<0.001$, $p=0.032$, $p=0.030$; respectively).

Conclusion: Results of the study suggest that PSMAPET/CT should routinely be used for staging in intermediate-high risk patients and for re-staging in patients who are suspected to have recurrence or who have biochemical recurrence.

Keywords: Ga-68 PSMA PET/CT, SUVmax, Gleason score, Gleason Grade, PSA

Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı'nın (IARC) "GLOBOCAN 2018" verilerine göre, global olarak prostat kanseri erkeklerde, beş yıllık prevalansı en yüksek kanser türüdür. İnsidansı akciğerden sonra ikinci sırada, mortalitesi ise beşinci sırada yer almaktadır. Ülkemizde prostat kanserinin mortalitesi, erkeklerde, dördüncü sıradadır (1).

Prostat kanseri tanısı konduktan sonra hastalığın doğru evrenmesi, hastanın tedavi planlamasının doğru ve etkili olabilmesi ve prognozu açısından son derece önemlidir. Ga-68 Prostat Spesifik Membran Antijen

(PSMA) Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi (PET/BT) tetkiki, hastalığın evrenmesinde, tedavi planının belirlenmesinde, prognozun değerlendirilmesinde, nüks şüphesi veya biyokimyasal nüks varlığında mevcut lezyonun ve lokalizasyonunun tespitinde, verilen tedavi sonrasında tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde nispeten yeni, son dönemde kullanımı giderek yaygınlaşan bir tetkiktir.

Bizim bu çalışmadaki amacımız, prostat kanseri tanılı, evreleme veya yeniden evreleme amacıyla Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemesi yapılan hastaların

görüntülemelerinde saptanan bulguları, patoloji, laboratuvar bulguları ile karşılaştırmak ve aralarındaki ilişkiyi analiz etmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda Ga-68 PSMA I&T PET/BT görüntülemesi yapılan prostat kanserli 123 hasta retrospektif olarak incelendi. Hastalar PET/BT endikasyonlarına göre iki ana gruba ayrıldı.

Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemesinde saptanan bulgular, prostat, lenf nodu, kemik ve visseral organ şeklinde kategorize edildi. Prostatta, kemiklerde ve visseral organlarda saptanan PSMA tutulumları tek lezyon olarak kabul edildi. Lenf nodları değerlendirilirken tüm lenf nodları birer lezyon kabul edildi. Herhangi bir patolojik bulgu saptanan görüntüleme pozitif, hiçbir patolojik bulgu saptanmamış görüntüleme negatif kabul edildi.

Hastalar aydınlatılmış onam formu ile bilgilendirilip, radyasyon güvenliği ve görüntüleme protokolü anlatıldı. Ga-68 PSMA I&T, Ge-68/Ga-68 jeneratörüne (30mCi iThemba Labs Generator; DSD Pharma GmbH, Vienna, Austria) bağlı GRP modülü (Scintomics GmbH, Fürstfeldbruck, Germany) ile tek kullanımlık kaset kiti (ABX, Radeberg, Germany) kullanılarak tam otomatik olarak sentezlendi (2)(3). Hastalara 3-3,5 milicurie (mCi) Ga-68 PSMA I&T intravenöz enjeksiyonu yapıldı. Enjeksiyondan 60 dakika sonra Philips Gemini TOF 16 slice PET/BT cihazında verteksten her iki ayak parmak ucuna dek, her bir görüntülemesinde 1,5 dakika emisyon görüntüleme olacak şekilde Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemesi yapıldı.

Hastaların Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemeleri iki Nükleer Tıp uzmanı tarafından değerlendirildi. Fizyolojik tutulum alanları haricinde, zemin aktivitenin üzerindeki tutulumlar anlamlı kabul edildi. Tutulum saptanan alanlar nondiagnostik BT görüntüleri ile anatomik olarak lokalize edildi. Pozitif kabul edilen tüm lezyonların maksimum standardize "uptake" değeri (maximum standardized uptake value- SUVmax) değerleri ölçülerek kaydedildi.

Bulgular prostat, lenf nodu, kemik ve visseral organ olarak kategorize edildi. Birden çok lenf nodu, kemik

ve/veya visseral organ lezyonu var ise en yüksek SUVmax değerine sahip olan lezyonun SUVmax değeri değerlendirilme alındı.

Hastaların patoloji raporları değerlendirildi, Gleason skoru (GS), perinöral invazyon, vezikula seminalis invazyonu açısından analiz edildi. Gleason skorları, 2014 yılında Uluslararası Üropatoloji Derneği (International Society of Urological Pathology) tarafından oluşturulan Gleason Grade (GG) gruplamasına göre değerlendirilerek Gleason Grade değerleri not edildi.

Hastaların görüntüleme tarihine göre son 1 ay içinde ölçülen Prostat Spesifik Antijen (PSA), Laktat Dehidrojenaz (LDH), Alkalen Fosfataz (ALP), Kalsiyum (Ca) verileri elde edildi.

Verilerin istatistiksel analizinde tanımlayıcı olarak; sürekli özellikteki değişkenler normal dağılım gösteriyorsa ortalama±SD ile normal dağılıma uygun değilse ortanca (minimum-maksimum değer) ile kategorik değişkenler sayı (%) ile ifade edildi. Analitik olarak değerlendirmede; SUVmax değerleri ile GS, GG, PSA, LDH ölçümleri arasında birliktelik Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi.

Her değişken için aşağıda bildirilen iki bağımsız grup dağılımın karşılaştırılmasında, değişkenlerin gruplarda veri özelliği nonparametrik olduğu için Mann Whitney U ile gerçekleştirildi.

İki bağımsız grup karşılaştırmaları:

1. SUVmax için: GS-GG, perinöral invazyon yok-var, vezikula seminalis invazyonu yok-var.
2. ALP ve Ca için: Ga-68 PSMA PET/BT'de kemik tutulumu yok-var.
3. PSA, GS, GG için: Ga-68 PSMA PET/BT negatif-pozitif grup.

Tüm istatistiksel değerlendirmelerde $p < 0,05$ istatistik anlamlılık sınır değeri olarak alındı, analizlerde Statistical Package for the Social Sciences for Windows Evaluation v. 22.0 (SPSS, Chicago, IL, USA) programı kullanıldı.

Bu retrospektif çalışma, 26/10/2017 tarih ve 2017/25-23 nolu karar numarası ile Dokuz Eylül Üniversitesi

Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.

BULGULAR

Tüm Gruba Ait Bulgular

Tüm hastaların yaş ortalaması 68,1 ±9,0 (50-89) idi. Görüntülemelerin 33'ü evreleme, 90'ı yeniden evreleme amaçlı yapılmıştı. Hastalara ortalama 3,1 (2,5-4,3) mCi Ga-68 PSMA verilerek görüntüleme yapılmıştı. Hastaların tamamının tanısı prostat adenokarsinomu idi.

Tüm grupta SUVmax değerleri ile hastaların PSA, GS, GG değerleri arasında korelasyon analizi tablo 1'de özetlenmiştir. Prostat ve lenf nodu SUVmax değerleri ile PSA değerleri arasında zayıf düzeyde, visseral organ ve en yüksek SUVmax değerleri ile PSA değerleri arasında orta düzeyde korelasyon saptandı. En yüksek SUVmax değerleri ile GS ve GG değerleri arasında zayıf düzeyde korelasyon mevcuttu.

Tablo 1. Tüm grupta SUVmax değerleri ile PSA, GS, GG değerleri arasındaki ilişki.

SUVmax	PSA		GS		GG	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
Prostat	0,24*	0,010	0,02	0,800	0,05	0,580
Lenf Nodu	0,27*	0,030	0,24	0,060	0,24	0,060
Kemik	0,22	0,120	-0,10	0,460	-0,07	0,610
Visseral	0,54**	0,001	0,10	0,560	0,11	0,510
En Yüksek	0,45**	0,001	0,21*	0,030	0,23*	0,010

*anlamli zayıf korelasyon

**anlamli orta düzeyde korelasyon

PSA: Prostat Spesifik Antijen, GS: Gleason Skoru, GG: Gleason Grade

Hastalardan ölçülen en yüksek SUVmax değerleri, GG 3 ve altında olan hastalarda, 3'ün üzerinde olan hastalara göre (p=0,018); GG 2 ve altında olan hastalarda,

2'nin üzerinde olan hastalara göre anlamli düşük saptandı (p=0,010) (Tablo 2).

Tablo 2. Tüm grupta GG farklı evrelemeleri, kemik tutulumuna göre ALP, Ca değerlerinin dağılımı ve perinöral, vezikula seminalis invazyonuna göre en yüksek SUVmax değerleri dağılımı.

Özellik	Grup merkezi değerleri	p
En yüksek SUVmax		
Gleason Grade (1-2-3 / 4-5)	8,2 (2,8-38,1) / 15,8 (2,7-77,2)	0,018
Gleason Grade (1-2 / 3-4-5)	5,8 (2,8-38,1) / 14,7 (2,7-77,2)	0,010
ALP (U/L)		
Kemik tutulumu (yok / var)	83 (47-154) / 103 (47-2096)	0,012
Ca (mg/dl)		
Kemik tutulumu (yok / var)	9,39 (7,9-10,3) / 9,17 (7,8-10,3)	0,003
En Yüksek SUVmax		
Perinöral invazyon (yok / var)	4,3 (3,7-5,6) / 12,7 (2,9-77,2)	0,012
Vezikula seminalis inv.(yok / var)	8,7 (2,9-75,2) / 17,2 (5,3-77,2)	0,250

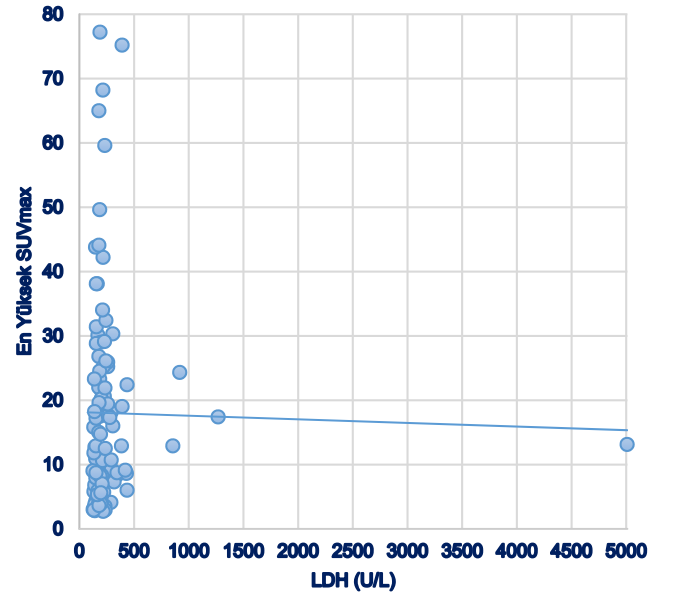
Kemik tutulumu saptanmayan hastalarda, kemik tutulumu saptanan hastalara göre ALP değerleri anlamlı düşük ($p=0,012$), Ca değerleri anlamlı yüksek ($p=0,003$) saptandı (Tablo 2).

Hastalardan ölçülen en yüksek SUVmax değerleri ile LDH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı çok zayıf korelasyon saptandı ($p=0,040$, $r=0,19$) (Şekil 1).

Hastaların 55'inde perinöral invazyon varken 7'sinde yoktu. Dokuz hastada vezikula seminalis invazyonu varken 31 hastada yoktu. Perinöral invazyon olmayan hastalarda, invazyon olan hastalara göre en yüksek SUVmax değerleri anlamlı düşük bulundu ($p=0,012$). Ancak vezikula seminalis invazyonu olup olmaması açısından hastaların en yüksek SUVmax değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,250$) (Tablo 2).

Evreleme Grubu Bulguları

Evreleme grubu hastalarında SUVmax değerleri ile PSA, GS, GG değerleri arasındaki ilişki Tablo 3'te özetlenmiştir. Prostat SUVmax ve en yüksek SUVmax değerleri ile PSA değerleri arasında yüksek düzeyde, GG değerleri arasında orta düzeyde korelasyon saptandı.



Şekil 1. Tüm grupta en yüksek SUVmax değerleri ile LDH değerleri ilişkisi.

LDH: Laktat Dehidrojenaz

Tablo 3. Evreleme grubunda SUVmax değerleri ile PSA, GS, GG arasındaki ilişki.

SUVmax	PSA		GS		GG	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
Prostat (n=28)	0,54***	0,002	0,36	0,050	0,42**	0,020
Lenf Nodu (n=11)	-0,13	0,700	0,35	0,310	0,35	0,310
Visseral organ (n=8)	-	-	0,43	0,330	0,58	0,170
En Yüksek (n=28)	0,53***	0,003	0,44	0,170	0,50**	0,005

**anlamli orta düzeyde korelasyon

***anlamli iyi düzeyde korelasyon

PSA:Prostat Spesifik Antijen, GS:Gleason Skoru, GG:Gleason Grade

Prostat SUVmax ve her hastadan ölçülen en yüksek SUVmax değerleri, GG 2 ve altında olan hastalarda, 2'nin üzerinde olan hastalara göre anlamlı düşük saptandı (sırasıyla $p=0,005$, $p=0,002$) (Tablo 4).

Prostat SUVmax değerleri, PSA değeri 20 ng/mL ve altında olan hastalarda, 20 ng/mL'nin üzerinde olan hastalara göre anlamlı düşük bulundu ($p=0,045$) (Tablo 4). En yüksek SUVmax değerleri açısından ise bu hastalar arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Hastaların 28'inde (%85) Ga-68 PSMA PET/BT'de bulgu saptandı. Ga-68 PSMA PET/BT negatif hastalar ile pozitif hastalar arasında, PSA değerleri anlamlı farklılık göstermekteydi ($p=0,009$).

Ga-68 PSMA PET/BT negatif hastalar ile pozitif hastalar arasında, GS, GG ve LDH değerlerinde anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla $p=0,620$, $p=0,430$, $p=0,710$).

Tablo 4. Evreleme grubunda GG'e ve PSA'ya göre prostat, en yüksek SUVmax değerlerinin dağılımı.

Değişkenler	Grup merkezi değerleri		<i>p</i>
Gleason Grade (1-2 / 3-4-5)			
Prostat SUVmax	3,8 (2,8-5,8)	7,9 (2,7-29,0)	0,005
En Yüksek SUVmax	3,8 (2,8-5,8)	11,8 (2,7-38,1)	0,002
PSA-ng/ml (≤ 20 / >20)			
Prostat SUVmax	4,6 (2,7-29,0)	10,0 (4,0-28,8)	0,045
En Yüksek SUVmax	5,1 (2,7-38,1)	12,7 (4,3-28,8)	0,056

Yeniden Evreleme Grubu Bulguları

Yeniden evreleme grubu hastalarında SUVmax değerleri ile PSA, GS, GG değerleri arasındaki ilişki tablo 5'de özetlenmiştir. Visseral organ SUVmax değerleri ile

PSA değerleri arasında iyi düzeyde korelasyon saptandı. Lenf nodu ve en yüksek SUVmax değerleri ile PSA değerleri arasında orta düzeyde korelasyon saptandı.

Tablo 5. Yeniden evreleme grubunda SUVmax ile PSA, GS, GG arasındaki ilişki.

	PSA		GS		GG	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
SUVmax						
Prostat (n=66)	0,150	0,200	-0,130	0,310	-0,110	0,380
Lenf Nodu (n=52)	0,330**	0,010	0,230	0,100	0,220	0,120
Kemik (n=48)	0,290	0,050	-0,100	0,500	-0,060	0,670
Visseral organ(n=27)	0,560***	0,003	0,050	0,770	0,050	0,790
En Yüksek (n=78)	0,430**	0,001	0,100	0,350	0,100	0,350

**orta düzeyde anlamlı korelasyon

***iyi düzeyde anlamlı korelasyon

PSA: Prostat Spesifik Antijen, GS: Gleason Skoru, GG: Gleason Grade

Sadece pelvik lenf nodu tutulumu saptanan hastalarda lenf nodundan ölçülen en yüksek SUVmax değerleri, hem pelvik hem pelvis dışı lenf nodu tutulumu saptanan hastaların lenf nodlarından ölçülen en yüksek SUVmax değerlerine göre anlamlı düşük saptandı ($p=0,010$) (Tablo 6).

Sadece pelvik lenf nodu tutulumu saptanan hastalarda lezyon ayırt etmeksizin ölçülen en yüksek SUVmax değerleri, hem pelvik hem pelvis dışı lenf nodu tutulumu saptanan hastalarda ölçülen en yüksek SUVmax

değerlerine göre anlamlı düşük saptandı ($p=0,007$) (Tablo 6).

90 hastanın 78'inde (%87) Ga-68 PSMA PET/BT'de bulgu saptandı. Ga-68 PSMA PET/BT negatif hastalarda pozitif hastalara göre, PSA, GS, GG değerleri anlamlı düşük saptandı (sırasıyla $p<0,001$; $p=0,032$; $p=0,030$), LDH değerlerinde ise anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,060$) (Tablo 6).

Tablo 6. Yeniden evreleme grubunda lenf nodu lokalizasyonuna göre lenf nodu ve en yüksek SUVmax değerleri ve Ga-68 PSMA PET/BT tutulumuna göre PSA, GS, GG, LDH değerleri dağılımı.

	LN sadece Pelvis (n=14)	LN Pelvis + Pelvis dışı (n=21)	<i>p</i>
SUVmax			
Lenf Nodu	4,6 (2,0-65,0)	20,8 (2,3-75,2)	0,010
En Yüksek	8,6 (2,9-65,0)	26,1 (3,5-75,2)	0,007
	Ga-68 PSMA PET/BT(negatif)	Ga-68 PSMA PET/BT(pozitif)	
PSA (ng/mL)	0,44 (0,01-11,42)	20,95 (0,04-2320,00)	<0,001
GS	7 (6-9)	8 (6-10)	0,032
GG	2 (1-5)	4 (1-5)	0,030
LDH (U/L)	186 (76-264)	213 (125-5009)	0,060

Evreleme grubu hastalarında bu istatistiki analiz açısından yeterli hasta sayısı olmadığından değerlendirme yapılamamıştır.

Ga-68 PSMA PET/BT tutulumuna göre (negatif-pozitif), GG 3 ve altında olan hastalar ile 3'ün üzerinde olan hastalar arasında anlamlı farklılığın arttığı saptandı (p:0,015). Yine Ga-68 PSMA PET/BT tutulumuna göre, GG 2 ve altında olan hastalar ile 2'nin üzerinde olan hastalar arasında anlamlı farklılığın daha da arttığı saptandı (p=0,009).

TARTIŞMA

Ga-68 PSMA PET/BT; prostat kanserinin evrenmesinde, tedavi planının belirlenmesinde, biyokimyasal nüks gelişen hastalarda düşük PSA düzeylerinde bile nüks lezyonun ve lokalizasyonunun tespitinde, giderek daha sık kullanılmaya başlanan bir tetkiktir. Ga-68 PSMA PET/BT'de saptanan bulguların patoloji ve laboratuvar bulguları ile ilişkisinin değerlendirildiği çalışmalar da günden güne artmaktadır.

Yapılan çalışmaların büyük bölümünde PSMA tutulumu ile GS arasında anlamlı bir ilişki saptanırken (4)(5) bir grup çalışmada bu tür bir ilişki saptanmamıştır (6). Bizim çalışmamızda tüm gruplarda SUVmax değerleri ile GS, GG, PSA, LDH değerleri arasındaki ilişkiler incelenen konular arasındadır. Gleason skorlamasının revizyonu Gleason Grade sistemi ile yapılmıştır ve Gleason skorlama sisteminin bazı ihtiyaçları karşılayamaması nedeniyle bu revizyona gidilmiştir (7). Çalışmamızda evreleme grubunda prostat SUVmax değerleri ve en yüksek SUVmax değerleri ile GS arasında korelasyon saptanmazken hem prostat SUVmax hem de en yüksek SUVmax değerleri ile GG arasında orta düzeyde anlamlı korelasyon saptanmıştır. Bu bulgu, GG'nin GS'a göre daha güvenilir ve kullanışlı olduğunu düşündürmektedir.

Prostat SUVmax değerleri ile PSA değerleri arasında, tüm grupta ve evreleme grubunda korelasyon saptanırken yeniden evreleme grubunda korelasyon saptanmamıştır. Yeniden evreleme grubunda korelasyon saptanmaması, bu grupta tedavi almış hastaların olması ve alınan tedavinin prostat SUVmax değerleri ile PSA değerlerini farklı ölçüde etkilemesi ile ilişkili olabilir. Prostat SUVmax değerleri ile PSA değerleri arasında, tüm

grupta zayıf korelasyon saptanırken evreleme grubunda orta düzeyde korelasyon saptanmıştır. Bunun nedeni ise tüm gruptaki hastaların, evreleme grubundakilere göre heterojen olmasıyla ilişkili olabilir.

Tüm grupta ve yeniden evreleme grubunda, SUVmax değerleri ile GS ve GG arasında korelasyon saptanmazken SUVmax değerleri ile PSA değerleri arasında, daha çok alt grupta (prostat, lenf nodu, visseral organ, en yüksek SUVmax) ve daha yüksek ölçüde korelasyon saptanmıştır. Bunun sebebi, PSA'nın dinamik ve farklı zamanlarda değişebilen bir değer iken GS/GG daha stabil bir değer olması olabilir.

Chun ve arkadaşlarının çalışmasında, 2982 prostat kanserli hastanın transrektal US eşliğinde prostat biyopsisi (TRUS-Bx) sonuçları ile radikal prostatektomi sonuçları karşılaştırılmış ve hastaların %29'unda GS upgrade, %14'ünde downgrade saptanmıştır (8). Bu durumun, SUVmax değerleri ile GS/GG değerleri arasında korelasyon saptanamamasının nedenlerinden olabileceği düşünülmüştür. Hatta bu tespit, TRUS-Bx ile tanı alan hastalarda GS/GG'inin mevcut olandan daha düşük raporlanması nedeniyle hastanın prognozunun ve tedavisinin değişebileceğini, SUVmax değerinin GS/GG'inden daha kıymetli bir prognostik faktör olarak kullanılabilceğini düşündürmektedir.

Literatürde PSMA tutulumu ile LDH ilişkisini değerlendiren bir çalışma saptanmamıştır. LDH, özellikle prostat ve over karsinomlarında indirek olarak tümöral yük göstergesi olabileceğinden, SUVmax değeri ile LDH arasında korelasyon saptanması, LDH yüksekliğinin tutulum düzeyini öngörmede fayda sağlayabileceğini düşündürmüştür (9).

Literatürde prostat kanseri tanısı alan hastalardan, orta-yüksek risk grubunda olanlara Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemesi yapılması önerilmektedir (10)(11). Bu çalışmada D'Amico risk sınıflamasına göre 33 evreleme hastasının, 25'i yüksek risk, 7'si orta risk grubunda yer almaktaydı (Bir hastada 3 kez TRUS-Bx yapılmış ve son biyopside adenokarsinom tanısı konmuştur, raporda Gleason skoru verilmemiştir).

Uprimny ve arkadaşları (5), prostat kanseri tanısı alan 90 hasta ile yaptıkları çalışmada, GS 7 ve altında (GG

3 ve altında) olan hastalarla, 7'nin üzerinde (GG 3'ün üzerinde) olan hastaların prostatlarından ölçülen SUVmax değerlerinin anlamlı farklılık gösterdiğini saptamışlardır. Bu çalışmada (evreleme grubunda) ise prostat SUVmax ve en yüksek SUVmax değerleri açısından, GG 2 ve altında olan hastalarla, 2'nin üzerinde olan hastalar arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. Bu bulgular bize GS 3+4 olan hastalar ile 4+3 olan hastalar arasında prostat SUVmax ve en yüksek SUVmax değerleri arasında anlamlı farklılık olabileceğini göstermiştir. Bu saptama, patologlar tarafından GG gruplaması oluşturulmasının doğruluğunu, önemini ve gerekliliğini vurgular niteliktedir. Ölçülen en yüksek SUVmax değerinin, GG 2 ve altında olan hastalarla, 2'nin üzerinde olan hastalar arasında anlamlı farklılık göstermesinin, en yüksek SUVmax değerinin de GS ve/veya GG gibi prognostik gösterge olarak kullanılabilirliğini düşündürmüştür. Uprimny ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada PSA değeri 10 ng/ml ve altında olan hastalarla 10 ng/ml'nin üzerinde olan hastalar arasında da prostat SUVmax değerleri açısından anlamlı farklılık saptanmıştır. Bizim çalışmamızda, PSA değeri 20 ng/ml ve altında olan hastalarla, 20 ng/ml'nin üzerinde olan hastalar arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. D'Amico risk sınıflamasına göre yeni tanı alan hastalarda, PSA değeri ve/veya GS tek başına hastanın risk grubunu değiştirebilmektedir. PSA değerleri ve/veya GS/GG ile SUVmax değerleri arasında güçlü ilişki görülmesi, belirlenecek bir SUVmax değerinin de risk grubunu değiştirebilecek güçte olabileceğini düşündürmektedir.

Ga-68 PSMA PET/BT'nin lenf nodu evrelemesi açısından diğer görüntüleme yöntemlerine üstün olduğu çalışmalar mevcuttur (12). Bu çalışmada, yeniden evreleme grubu hastalarında, sadece pelviste lenf nodu tutulumu saptanan hastalar ile pelvise ek olarak pelvis dışında da lenf nodu tutulumu saptanan hastalar arasında lenf nodu SUVmax değerleri farklılık göstermekteydi. Bu bulgu, lokal ileri evre ile metastatik hastalık ayrımı yaptırdığından, lenf nodu SUVmax değerinin de prognoz açısından önemli olduğu düşünülmüştür.

Perinöral invazyon, prostat kanserinde lokal invazyona, diğer ifadeyle ekstraprostatik yayılıma neden olan önemli yollardandır (13). Perinöral invazyonun kötü prognozla ilişkili olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur

(14)(15)(16). Bizim çalışmamızda tüm grupta perinöral invazyon olmayan hastalar ile perinöral invazyon olan hastaların en yüksek SUVmax değerleri anlamlı farklılık göstermekteydi (Alt gruplarda yeterli sayıda veri olmadığından istatistiksel analiz yapılamamıştır).

Vezikula seminalis invazyonunun, artmış lenf nodu metastazı riski ve rekürrens riski ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Von Klot ve arkadaşlarının (17) 21 hasta ile yaptıkları, Ga-68 PSMA PET/BT'nin prostat ve komşuluğundaki lokal tutulumları saptamadaki önemini analiz ettikleri çalışmada, 4 hastada vezikula seminalis invazyonu saptamışlardır. Vezikula seminalis invazyonu açısından Ga-68 PSMA PET/BT'nin sensitivitesini % 75, spesifitesini % 100 olarak bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda evreleme amaçlı görüntülemesi yapılan 33 hastadan 4'ünde vezikula seminaliste tutulum saptanmıştır. Bu 4 hastanın 3'ü radikal prostatektomi operasyonu geçirmiş ve vezikula seminalis tutulumları histopatolojik olarak konfirme edilmiştir. Bu bilgiler ışığında, bizim çalışmamızda evreleme grubunda Ga-68 PSMA PET/BT'nin vezikula seminalis invazyonunu saptamadaki sensitivitesi % 100 olarak bulunmuştur. Yine aynı çalışmada, Ga-68 PSMA PET/BT'de hesaplanan tümör hacminin, preoperatif PSA değerleri ile yüksek düzeyde korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise evreleme grubunda prostat SUVmax değerleri ile PSA değerleri arasında orta düzeyde korelasyon saptanmıştır.

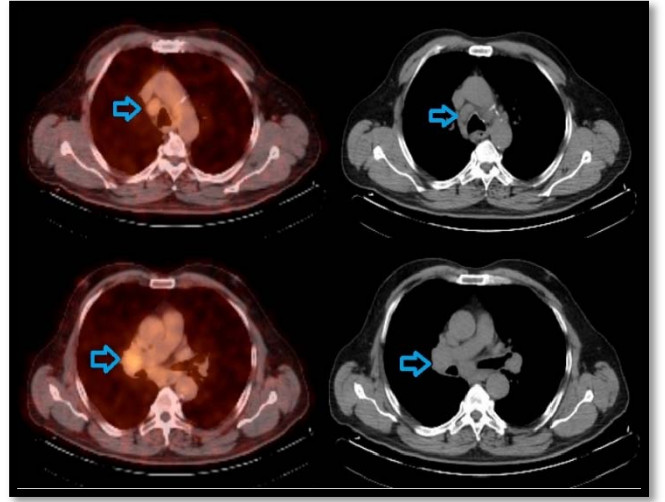
Ceci ve arkadaşları (18), daha önce radikal prostatektomi operasyonu geçiren veya primer maligniteye yönelik radikal RT alan ve biyokimyasal rekürrens olan veya persisten PSA yüksekliği devam eden ve bu nedenle Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemesi yapılan prostat kanseri tanılı 70 hastayı retrospektif olarak analiz etmişlerdir. Herhangi bir patolojik bulgu saptadıkları görüntülemeyi pozitif Ga-68 PSMA PET/BT kabul etmişlerdir. Buna göre hastaların % 74'ünde Ga-68 PSMA PET/BT pozitifdir. Bizim çalışmamızda (ikinci gruptaki) hastaların % 87'sinde Ga-68 PSMA PET/BT pozitifdir. Ceci ve arkadaşları, Ga-68 PSMA PET/BT'si negatif olan hastalar ile pozitif olan hastaların, PSA değerleri arasında anlamlı farklılık saptamışlardır. Bizim çalışmamızda da görüntüleme negatif olan hastalar ile pozitif olan hastaların PSA değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. Ceci

ve arkadaşlarının çalışmasına göre, PSA değerleri anlamlı farklılık gösterip Ga-68 PSMA PET/BT görüntüleme açısından prediktör faktör iken GS prediktör değildi. Bizim çalışmamızda ise görüntülemesi negatif olan hastalar ile pozitif olan hastaların GS ve GG anlamlı farklılık göstermekteydi.

Eiber ve arkadaşları (19), prostat kanseri tanılı, radikal prostatektomi sonrası biyokimyasal rekürrens izlenen 248 hastayı retrospektif olarak değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada hastaların %89,5'inde Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemesinde patolojik bulgu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda (yeniden evreleme grubundaki) hastaların % 87'sinde Ga-68 PSMA PET/BT pozitifdir. Eiber ve arkadaşları, görüntülemesi negatif olan hastalar ile pozitif olan hastalar arasında PSA değerlerinin anlamlı farklılık gösterdiğini saptamışlardır. Bu çalışmada da PSA değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. Eiber ve arkadaşları aynı zamanda, GS 7 ve altında olan hastalar ile 8 ve üzerinde olan hastaların Ga-68 PSMA PET/BT pozitiflik oranlarının anlamlı farklılık gösterdiğini saptamışlardır. Bizim çalışmamızda da GG 3 ve altında olan hastalar ile 3'ün üzerinde olan hastaların Ga-68 PSMA PET/BT pozitifliği anlamlı farklılık göstermektedir. Hatta GG 2 ve altında olan hastalar ile 2'nin üzerinde olan hastalar arasında anlamlı farklılığın bir miktar daha arttığı tespit edilmiştir. Bu durum yine GS 3+4 olan hastalar ile 4+3 olan hastaların prognozlarının farklılık gösterdiğini desteklemektedir.

Thomas ve arkadaşları (20), 30 hasta ile yaptıkları çalışmada, Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemesinde saptanan kemik lezyonu sayısı ile, ALP ve kemik ALP değerleri arasında korelasyon saptamışlardır. Bizim çalışmamızda ise Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemesinde kemik tutulumu olan hastaların kemik SUVmax değerleri ile ALP değerleri arasında korelasyon analizi yapılmış ancak anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda tüm grupta, Ga-68 PSMA PET/BT'de kemik tutulumu olan hastalar ile kemik tutulumu olmayan hastaların ALP ve Ca değerlerinin anlamlı farklılık gösterdiği saptanmıştır. ALP değerleri kemik metastazları nedeniyle artmakta, serum Ca değerleri ise azalmaktadır.

Chausse ve arkadaşları (21), radikal prostatektomi operasyonu geçirmiş ve sonrasında biyokimyasal nüks saptanan prostat kanserli bir hastayı olgu sunumu şeklinde sunmuşlardır. Hastada Ga-68 PSMA PET/BT'de mediastinal ve supraklavikular lenf nodları saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise prostat kanserli ve mesane Ca (düşük dereceli ürotelyal karsinom) tanıları olan, yeniden evreleme amaçlı Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemesi yapılan hastada primer malignite alanında ve sağ alt paratrakeal, sağ hiler lenf nodlarında patolojik PSMA tutulumu saptanmıştır. Bu lenf nodlarının prostat kanseri metastazı olduğu histopatolojik olarak konfirme edilmiştir (Şekil 2).



Şekil 2. Yeniden evreleme amaçlı Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemesi yapılan hastada saptanan sağ alt paratrakeal lenf nodunun füzyon ve BT görüntüleri (üstte), sağ hiler lenf nodunun füzyon ve BT görüntüleri (altta).

Çalışma bulgularımız orta-yüksek risk grubundaki hastalarda evreleme amaçlı, nüks şüphesi veya biyokimyasal nüks durumu olan hastalarda yeniden evreleme amaçlı Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemesinin rutin kullanıma girmesi gerektiğini düşündürmektedir. Ga-68 PSMA PET/BT'de saptanan bulguların ve SUVmax değerlerinin, histopatolojik bulgular ve laboratuvar bulguları ile ilişkili olması, SUVmax değerlerinin de prognostik faktör olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. GLOBOCAN 2018 [Internet]. [Erişim tarihi: 14/04/2020]. Erişim adresi: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/27-Prostate-fact-sheet.pdf>
2. Weineisen M, Schottelius M, Simecek J, Baum RP, Yildiz A, Beykan S, et al. 68Ga- and 177Lu-Labeled PSMA I&T: Optimization of a PSMA-Targeted Theranostic Concept and First Proof-of-Concept Human Studies. *J Nucl Med*. 2015;56(8):1169–76.
3. Martin R, Jüttler S, Müller M, Wester H-J. Cationic eluate pretreatment for automated synthesis of [68Ga]CPCr4.2. *Nucl Med Biol*. 2014;41(1):84–9.
4. Marchal C, Redondo M, Padilla M, Caballero J, Rodrigo I, García J, et al. Expression of prostate specific membrane antigen (PSMA) in prostatic adenocarcinoma and prostatic intraepithelial neoplasia. *Histol Histopathol*. 2004;19(3):715–8.
5. Uprimny C, Kroiss AS, Decristoforo C, Fritz J, von Guggenberg E, Kendler D, et al. 68Ga-PSMA-11 PET/CT in primary staging of prostate cancer: PSA and Gleason score predict the intensity of tracer accumulation in the primary tumour. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44(6):941–9.
6. Mannweiler S, Amersdorfer P, Trajanoski S, Terrett JA, King D, Mehes G. Heterogeneity of prostate-specific membrane antigen (PSMA) expression in prostate carcinoma with distant metastasis. *Pathol Oncol Res*. 2009;15(2):167–72.
7. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA, et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol*. 2016;40(2):244–52.
8. Chun FK-H, Steuber T, Erbersdobler A, Currlin E, Walz J, Schlomm T, et al. Development and internal validation of a nomogram predicting the probability of prostate cancer Gleason sum upgrading between biopsy and radical prostatectomy pathology. *Eur Urol*. 2006;49(5):820–6.
9. Karan D, Kelly DL, Rizzino A, Lin M-F, Batra SK. Expression profile of differentially-regulated genes during progression of androgen-independent growth in human prostate cancer cells. *Carcinogenesis*. 2002;23(6):967–75.
10. Bailey J, Piert M. Performance of 68Ga-PSMA PET/CT for Prostate Cancer Management at Initial Staging and Time of Biochemical Recurrence. *Curr Urol Rep*. 2017;18(11):84.
11. Lenzo NP, Meyrick D, Turner JH. Review of Gallium-68 PSMA PET/CT Imaging in the Management of Prostate Cancer. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*. 2018;8(1):16.
12. Öbek C, Doğanca T, Demirci E, Ocak M, Kural AR, Yıldırım A, et al. The accuracy of 68Ga-PSMA PET/CT in primary lymph node staging in high-risk prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44(11):1806–12.
13. Villers A, McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. The Role of Perineural Space Invasion in the Local Spread of Prostatic Adenocarcinoma. *J Urol*. 1989;142(3):763–8.
14. Harnden P, Shelley MD, Clements H, Coles B, Tyndale-Biscoe RS, Naylor B, et al. The prognostic significance of perineural invasion in prostatic cancer biopsies: a systematic review. *Cancer*. 2007;109(1):13–24.
15. Beard C, Schultz D, Loffredo M, Cote K, Renshaw AA, Hurwitz MD, et al. Perineural invasion associated with increased cancer-specific mortality after external beam radiation therapy for men with low- and intermediate-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;66(2):403–7.
16. Quinn DI, Henshall SM, Brenner PC, Kooner R, Golovsky D, O'Neill GF, et al. Prognostic significance of preoperative factors in localized prostate carcinoma treated with radical prostatectomy: importance of percentage of biopsies that contain tumor and the presence of biopsy perineural invasion. *Cancer*. 2003;97(8):1884–93.

17. von Klot C-AJ, Merseburger AS, Böker A, Schmuck S, Ross TL, Bengel FM, et al. ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT Imaging Predicting Intraprostatic Tumor Extent, Extracapsular Extension and Seminal Vesicle Invasion Prior to Radical Prostatectomy in Patients with Prostate Cancer. *Nucl Med Mol Imaging*. 2017;51(4):314–22.
18. Ceci F, Uprimny C, Nilica B, Geraldo L, Kendler D, Kroiss A, et al. (⁶⁸Ga-PSMA PET/CT for restaging recurrent prostate cancer: which factors are associated with PET/CT detection rate? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42(8):1284–94.
19. Eiber M, Maurer T, Souvatzoglou M, Beer AJ, Ruffani A, Haller B, et al. Evaluation of Hybrid ⁶⁸Ga-PSMA Ligand PET/CT in 248 Patients with Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy. *J Nucl Med*. 2015;56(5):668–74.
20. Thomas L, Balmus C, Ahmadzadehfar H, Essler M, Strunk H, Bundschuh RA. Assessment of Bone Metastases in Patients with Prostate Cancer-A Comparison between ^{99m}Tc-Bone-Scintigraphy and [⁶⁸Ga]Ga-PSMA PET/CT. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2017;10(3):68.
21. Chaussé G, Niazi T, Abikhzer GS, Probst SM. Biopsy-Proven Diffuse Mediastinal Prostate Cancer Metastases Negative on ¹⁸F-Fluorocholine, Diagnosed on ⁶⁸Ga-PSMA and ¹⁸F-PSMA PET/CT. *Clin Nucl Med*. 2017;42(10):801–2.

Neutrophil/Monocyte Ratio: A new predictor of in-hospital mortality in patients with spontaneous ascites infections

NÖTROFİL/MONOSİT ORANI: SPONTAN ASSİT ENFEKSİYONLARINDA HASTANE İÇİ MORTALİTE İÇİN YENİ BİR GÖSTERGE

 Ferit ÇELİK¹,  Nalan Gülşen ÜNAL¹,  Ali ŞENKAYA¹,  İlkçe Akgün KURTULMUŞ²,  Seymur ASLANOV¹,  Sabire Şöhret AYDEMİR³,  Fatih TEKİN¹,  Ahmet Ömer ÖZÜTEMİZ¹,  Fulya GUN SAR¹,  Zeki KARASU¹

¹Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Ege University, Izmir

²Department of Internal Medicine, Ege University, Izmir

³Department of Microbiology and Clinical Microbiology, Ege University, Izmir

ABSTRACT

Objective: To determine the clinical features and in-hospital mortality predictors of spontaneous ascites infection (SAI).

Materials and Methods: In this retrospective study, 496 patients with liver cirrhosis hospitalized at the gastroenterology clinic between 2015-2019 were screened. Of the 304 cases with ascites, 80 diagnosed with SAI were included in the study.

Results: Spontaneous ascites infections (SAI) was detected in 80 (16.1%) of 496 hospitalized patients with cirrhosis. In cirrhotic patients with SAI, the most common reason for presentation to the hospital was altered mental status, which was observed in 26 (32.5%) patients. Thirty-one (38.8%) patients were diagnosed with spontaneous bacterial peritonitis, 41 (51.2%) with culture-negative neutrocytic ascites, eight (10%) with monomicrobial non-neutrocytic bacteria ascites. In-hospital mortality was observed in 25 (31.3%) patients, and one-year mortality rate was 35% with total 28 patients. A high MELD-Na score, history of SAI, presence of hepatic encephalopathy at the time of hospitalization, and a neutrophil/monocyte ratio of >9.1 were determined as the predictors of in-hospital mortality. A neutrophil/monocyte ratio of >9.1 predicted in-hospital mortality at 72% sensitivity and 62% specificity.

Conclusion: Successfully predicting mortality in SAI, easily calculated by a hemogram examination, and providing inexpensive, effective and fast results, neutrophil/monocyte ratio presents as a useful marker.

Keywords: cirrhosis, ascites, spontaneous ascites infection, mortality, neutrophil/monocyte ratio.

ÖZ

Amaç: Bu çalışmanın amacı spontan assit enfeksiyonunun (SAI) klinik özelliklerinin ve hastane içi mortalite prediktörlerinin belirlenmesidir.

Nalan Gülşen ÜNAL

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Gastroenteroloji Bilim Dalı Bornova-İZMİR

 <https://orcid.org/0000-0001-8870-2450>

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma retrospektif bir çalışmadır. Ocak 2015-Haziran 2019 arasında Gastroenteroloji bilim dalında yatan 496 karaciğer siroz hastası taranmıştır. 304 assitli olgudan SAI saptanan 80 olgu çalışmaya dâhil edilmiştir. Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar verileri kaydedilmiştir.

Bulgular: Siroz tanısı ile yatan 496 olgudan 80 (%16,1)'inde SAI saptanmıştır. En sık hastaneye başvuru nedeni bilinç bulanıklığı olup, 26 hastada (%32,5) gözlenmiştir. Hastaların 31 (%38,8)'i spontan bakteriyel peritonit, 41 (%51,2)'i kültür-negatif nötroitik assit ve 8(%10)'i monomikrobiyal non-nötroitik bakteriasit tanısı almıştır. Hastane içi mortalite 25 (%31,3) hastada gözlenmiş olup, bir yıllık total mortalite %35 oranında, toplam 28 hastada görülmüştür. Yüksek MELD-Na skoru, öyküde SAI, yatışta hepatik ensefalopati varlığı ve nötrofil/monosit oranının >9,1 olması hastane içi mortalite prediktörleri olarak saptanmıştır. Nötrofil/monosit oranının >9,1 olması hastane içi mortaliteyi %72 sensitivite ve %62 spesifite ile predikte etmiştir.

Sonuç: Nötrofil/monosit oranının, SAI'de mortaliteyi predikte etmesi, hemogram tetkikinden basit olarak hesaplanabilmesi, ucuz, efektif ve hızlı sonuç vermesi nedeniyle bir belirteç olarak kullanılabilirliği düşünülmüştür.

Anahtar Sözcükler: siroz, assit, spontan assit enfeksiyonu, mortalite, nötrofil/monosit oranı

Ascites is one of the most common complications with which cirrhosis patients presented to hospital (1-3). Spontaneous ascites infection (SAI) is a serious condition that occurs in patients with cirrhosis and related ascites (4). Increased intestinal wall permeability, bacterial translocation, and impaired host immune system play a role in the pathogenesis of SAI (5-7). These immune changes include impaired phagocytosis, opsonization defect, and neutrophil dysfunction. Because of all these mechanisms, there is a five- to seven-fold increase in bacterial infection risk in cirrhosis cases (8).

It is known that among the cases with cirrhosis that develop ascites, 10-30% of hospitalized patients and 3.5% of outpatients have SAI. In-hospital SAI mortality varies between 20 and 40% (9, 10). Patients may present with fever (50-75%), abdominal pain (27-72%), chills (16-29%), and nausea-vomiting (8-21%), or may be asymptomatic (13%) (11). The diagnosis of SAI is made by the sampling of ascites fluid. Spontaneous bacterial peritonitis (SBP) is a prototype of SAI and is the most commonly seen form. SBP is indicated by the number of polymorphonuclear leukocytes (PML) being $\geq 250/\text{mm}^3$ and the presence of organisms in culture; monomicrobial non-neutrocytic bacterascites (MNB) is defined based on the number of PML being less than 250/mm³ and the detection of a single organism in culture, and culture-negative neutrocytic ascites (CNNA)

presents with a negative ascites fluid culture and a PML number of >250/mm³ (12).

Bacteria isolated from ascites fluid in patients with SBP are usually found in normal intestinal flora. Over 92% of all cases are monomicrobial; aerobic gram (-) negative bacilli are responsible for two-thirds of cases. Escherichia coli accounts for approximately half of these cases, followed by Klebsiella species and other gram (-) negative bacteria (13). Patients with SAI should be treated with empirical, broad-spectrum antibiotics immediately after peritoneal fluid sampling. Once culture results are obtained, antibiotic coverage can be extended to include specific organisms identified (13). The aim of this study was to determine the clinical features and in-hospital mortality predictors of SAI.

MATERIALS AND METHODS

This study had a retrospective cross-sectional design. 496 cases hospitalized for cirrhosis at the Gastroenterology Department of Medical Faculty Hospital, between January 2015 and June 2019, were retrospectively screened. Of the 304 patients with ascites, those under 18 years of age, those with a history of antibiotic use within the last two weeks, those having secondary bacterial peritonitis, and those with incomplete data were excluded, and the remaining 80 patients with SAI were included in

the study. The clinical and laboratory data of the patients included in the study were obtained from electronic patient files.

For the patients included in the study, age; gender; etiology of cirrhosis; reason for presentation to the hospital; presence of esophageal variceal bleeding (EVB); history of SAI; presence of hepatic encephalopathy (HE); blood leukocyte value, neutrophil, lymphocyte, hemoglobin, monocyte, neutrophil/lymphocyte (N/L) ratio, neutrophil/monocyte (N/M) ratio, lymphocyte/monocyte (L/M) ratio, platelet, aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), alkaline phosphatase (ALP), gamma-glutamyl transferase (GGT), total bilirubin, albumin, creatinine, sodium (Na), international normalized ratio (INR), and C-reactive protein (CRP) measured at the time of presentation; presence of model for end-stage liver disease (MELD)-Na; Child-Turcotte-Pugh (CTP) score; presentation symptoms and findings; SBP/CNNA/MNB status according to the ascites culture results and neutrophil count; ascites total protein; ascites albumin values; and in-hospital mortality were recorded in the case report form.

SBP was defined based on a PML number of $\geq 250/\text{mm}^3$ and presence of organism in culture, MNB based on a PML number of $< 250/\text{mm}^3$ and presence of a single organism in culture, and CNNA based on a negative culture result for the ascites fluid taken before the use of antibiotics but the number of PML being $250/\text{mm}^3$, in accordance with revised American Association for the Study of Liver Diseases Practice Guidelines (12). The diagnosis of liver cirrhosis was made using clinical, laboratory and imaging methods. HE was graded according to the West Heaven classification (14).

Hypotension was defined as a systolic blood pressure of < 90 mmHg and/or a diastolic blood pressure < 60 mmHg (15). The CTP score was calculated using the presence and degree of ascites, presence and degree of HE, total serum bilirubin and albumin levels, and prothrombin time (16). Local ethics committee approval was received for the study (19-12T/46).

IBM SPSS 20.0 software package was used for statistical analysis. The chi-square test (or Fisher's exact

test) was used to analyze the relationship between categorical variables, and the Mann-Whitney U test was conducted to compare continuous variables. The Spearman test was used for the correlation analysis. A p value of < 0.05 was considered statistically significant. A univariate analysis was performed to determine the predictors of mortality, and a multivariate logistic regression analysis was undertaken using the forward stepwise method (likelihood ratio) with parameters found significant in the univariate analysis.

RESULTS

SAI was detected in 80 (16.1%) of 496 patients hospitalized with the diagnosis of liver cirrhosis. The mean age was 66.1 ± 10.8 years, and 57 (71.3%) of the cases were male. Thirty-one patients (38.8%) were diagnosed with SBP, 41 (51.2%) with CNNA, and eight (10%) with MNB. The main reason for presentation to the hospital was altered mental status in 26 (32.5%) patients, abdominal pain in 22 (27.5%), abdominal distension in nine (11.3%), fatigue in six (7.5%), shortness of breath in five (6.3%), fever in five (6.3%), oliguria in four (5%), and EVB in three (3.8%). Regarding subgroups, the most common reason for presentation was abdominal pain ($n=11$, 35.5%) for the SBP cases, and altered mental status for CNNA and MNB ($n = 14$, 34.1% and $n = 4$, 50%, respectively). There was no statistically significant difference between the SAI subgroups in terms of main complaint ($p = 0.2$). In the medical history of patients, SAI was present in 19 (23.8%) of patients, and known hepatocellular carcinoma (HSC) in 17 (21.3%). The most common three etiologies of cirrhosis were chronic hepatitis B virus (HBV) infection in 21 (26.3%) patients, alcohol in 14 (17.5%) patients, and non-alcoholic steatohepatitis (NASH) in 14 (17.5%) patients. Cirrhosis related to other etiologies constituted 31 (39.2%) of the cases.

According to the CTP classification, 41 (51.2%) cases were evaluated as Class B and 39 (48.8%) as Class C cirrhosis. During the examination undertaken at the time of hospitalization, tenderness in the abdomen was detected in 55 (68.8%) of the patients, fever in 49 (61.2%), HE in 44 (55%), and hypotension in six (7.5%). Thirty-nine patients (31 SBP and 8 MNB) (48.8%) had growth in culture in the

ascitic fluid obtained by puncture. Among the 39 patients with growth in ascitic culture, gram (+) positive and gram (-) negative bacteria were identified in 21 (53.8%) and 18 (46.2%) patients, respectively. Gram-positive bacterias were *Staphylococcus* spp. (n=10), *Streptococcus* spp. (n=5), *Enterococcus* spp. (n=4), *Corynebacterium* spp. (n=1), *Bacillus* spp. (n=1) and gram-negative bacterias were *Escherichia* spp. (n=10), *Klebsiella* spp. (n=3), *Acinetobacter* spp. (n=2), *Pseudomonas* spp. (n=2), and *Campylobacter* spp. (n=1). As initial therapy empiric cefotaxime, 2 g

intravenous every 8 hours was started according to institutional protocol. Initial therapy was continued in 43 patients (53.7%); cefotaxime was switched to carbapenems in 21 (26.2%) patients, and in 16 patients (20.1%) were added antifungal, glycopeptide and/or fluoroquinolone therapy according to the clinical course of patients. In-hospital mortality rate was found 31.3% (25/80 patients died). Three other patients died within one year and One-year mortality rate was reached 35%. The Clinical characteristics of patients are shown in Table 1.

Table 1. Clinical characteristics of patients.

	SBP n (%)	KNNA n (%)	MNB n (%)	P
Number of patients	31 (38.8)	41 (51.2)	8 (10)	
Gender (male)	21 (67.7)	30 (73.2)	6 (75)	NS
Age	63.4 ± 10.5	68.8 ± 9.9	63.2 ± 13.9	NS
Etiology				NS
HBV	9 (29)	12 (29.3)	0	
Alcohol	6 (19.4)	4 (9.8)	4 (50)	
NASH	4 (12.9)	8 (19.6)	2 (25)	
HCV	4 (12.9)	6 (14.6)	0	
Cryptogenic	1 (3.2)	5 (12.1)	1 (12.5)	
Budd-Chiari Syndrome	2 (6.5)	2 (4.9)	0	
Autoimmune	1 (3.2)	2 (4.9)	0	
Others ^a	5 (16)	2 (4.9)	1 (12.5)	
Symptoms at admission (three most common)				NS
Abdominal pain	11 (35)	11 (26.8)	0 (0)	
Confusion	8 (25.8)	14 (34.1)	4 (50)	
Abdominal distension	4 (12.9)	4 (9.8)	1 (12.5)	
Physical examination findings				
Abdominal tenderness	27 (87.1)	27 (65.9)	1 (12.5)	0.000
Fever	27 (87.1)	19 (47.5)	3 (37.5)	0.001
Hepatic encephalopathy	14 (45.2)	23 (56.1)	7 (87.5)	NS
Hypotension	3 (9.7)	2 (4.9)	1 (12.5)	NS
CTP Score				NS
CTP B	15 (48.4)	22 (52.6)	4 (50)	
CTP C	16 (51.6)	19 (46.3)	4 (50)	
History of SAI	10 (32.3)	7 (17.1)	2 (25)	NS
In Hospital Mortality	13 (41.9)	10 (24.4)	2 (25)	NS

^a:hepatitis B virus + hepatitis D virus (n:2), primary biliary cholangitis (n:2), cardiac cirrhosis (n:3), caroli disease (n:1).

SBP: Spontaneous bacterial peritonitis, CNNA: Culture-negative neutrocytic ascites, MNB: Monomicrobial nonneutrocytic bacterascites, HBV: hepatitis B virus, NASH: non-alcoholic steatohepatitis, HCV: hepatitis C virus, CTP: Child-Turcotte-Pugh, SAI: Spontaneous ascites infection, NS: Not significant.

When the SBP, CNNA and MNB groups are compared in terms of demographic and clinical features, there was a statistically significant difference between the three groups in relation to the presence of fever and tenderness in the abdomen. In paired comparisons, a statistical difference was found between SBP and CNNA, and between SBP and MNB in terms of the presence of fever on physical examination ($p = 0.001$). In the comparisons of tenderness in the abdomen, a statistical difference was found between the SBP and CNNA groups; SBP and MNB groups; and CNNA and MNB groups ($p = 0.000$). There was

no significant difference between the groups for the remaining parameters. The biochemical parameters of blood and ascites are shown in Table 2. When the SBP, CNNA and MNB groups were compared in terms of blood and ascites parameters, statistically significant differences were detected in blood CRP ($p = 0.047$), blood lymphocyte ($p = 0.049$), blood N/L ratio ($p = 0.002$), blood N/M ratio ($p = 0.002$), ascites leukocyte ($p = 0.000$) and neutrophil ($p = 0.000$) levels, while there was no statistically significant difference in the remaining parameters (Table 2).

Table 2: Blood and ascites parameters of the patients with SAI.

	SBP	CNNA	MNB	p
	median (min. - max.)	median (min. - max.)	median (min. - max.)	
Blood				
AST (U/L)	45 (10-167)	43 (12-159)	23.5 (14-72)	NS
ALT (U/L)	25 (6-79)	22 (5-91)	11 (9-36)	NS
ALP (U/L)	108 (45-757)	106 (41-612)	138 (30-172)	NS
GGT (U/L)	58 (6-641)	56 (6-697)	34 (12-165)	NS
T.Bilirubin (mg/dL)	2.4 (0.2-30.5)	2.2 (0.3-14.7)	1.7 (0.8-7.4)	NS
Albumine (g/dL)	2.6 (1.7-4.4)	2.6 (1.9-3.7)	2.7 (2.4-4)	NS
Creatinine (mg/dL)	1.1 (0.4-4.3)	1.1 (0.5-6.4)	1.3 (0.7-3.1)	NS
Na (mEq/L)	132 (115-143)	134 (117-144)	137 (127-143)	NS
INR	1.6 (0.9-3.5)	1.4 (0.9-3.2)	1.4 (1.0-2.4)	NS
CRP (mg/dL)	4.9 (0.2-25.3)	5.9 (0.1-17.5)	4.5 (1.1-23.4)	0.047
MELD-Na	22 (6-40)	18 (6-34)	18 (8-36)	NS
Leukocyte ($10^3/\mu\text{L}$)	8.9 (3.9-24.0)	7.91(1.7-84.8)	9.6 (3.9-15.1)	NS
Neutrophil ($10^3/\mu\text{L}$)	6.3 (2.7-20.9)	5.1 (1.0-71.5)	7.63 (3.1-14.0)	NS
Lymphocyte($10^3/\mu\text{L}$)	0.9 (0.2-2.8)	0.8 (0.2-3.2)	0.7 (0.3-1.5)	0.049
Haemoglobin (g/dL)	10.1 (7.4-15.3)	10.5 (7.2-13.7)	9.3 (4.4-12.5)	NS
Platelet ($10^3/\mu\text{L}$)	93 (34-314)	112 (28-56)	156.5 (63-223)	NS
N/L Ratio	8.6 (1-29.5)	6.6 (1.7-29.3)	10.2 (4.5-35.9)	0.002
N/M Ratio	10.8 (3.8-32.9)	7.7 (2.5-33.5)	10.71 (4.3-41.5)	0.002
L/M Ratio	1.1 (0.4-6.8)	1.2 (0.4-6.3)	1.4 (0.3-3.1)	NS
Ascites				
T.Protein (g/dL)	1.6 (0.9-3.6)	1.6 (0.6-5.9)	1.3 (0.7-2)	NS
Albumine (g/dL)	0.8 (0.1-1.7)	0.8 (0.1-3.4)	0.5 (0.2-0.7)	NS
Leukocyte ($10^3/\mu\text{L}$)	1.9 (0.5-10)	1.4 (0.4-2)	0.2 (0.06-0.6)	0.000
Neutrophil ($10^3/\mu\text{L}$)	1 (0.1-8.5)	1.1 (0.3-18.7)	0.04 (0.01-0.06)	0.000

SAI: Spontaneous ascites infection, SBP: Spontaneous bacterial peritonitis, CNNA: Culture-negative neutrocytic ascites, MNB: Monomicrobial nonneutrocytic bacterascites AST: Aspartat aminotransferase, ALT: Alanin aminotransferase, ALP: Alkaline phosphatase, GGT: Gama glutamyl transferase, Na: Sodium, INR: International normalized ratio, CRP: C-reactive protein, MELD-Na: Model for end-stage liver disease-Na N/L: Neutrophil/lymphocyte, N/M: Neutrophil/monocyte, L/M: Lymphocyte/monocyte, NS: not significant.

Factors predicting in-hospital mortality were the history of SAI ($p = 0.021$) and the presence of HE ($p = 0.011$) and hypotension ($p = 0.01$) at the time of presentation. When the patients that died in hospital ($n = 25$) and those that were discharged ($n = 55$) were compared, a statistically significant difference was found in terms of the blood lymphocyte ($p = 0.048$), blood albumin ($p = 0.021$), blood creatinine ($p = 0.000$) and blood Na ($p = 0.026$) levels, CTP class ($p = 0.0018$), and MELD-Na ($p = 0.000$) scores. According to the univariate analysis, history of SAI, HE and hypotension at the time of presentation, blood lymphocyte count, blood Na level, CTP class, MELD-Na score, serum albumin, serum creatinine, serum CRP, INR, and N/L and N/M ratios were significant variables for in-hospital mortality. In the univariate analysis, although hypotension at presentation was found to be a significant factor, it was not included in the regression model because it was only detected in six patients that all died in hospital. Since the

serum albumin, serum creatinine, INR and blood Na levels were also the variables of CTP class and MELD-Na scores, they were also excluded from the model. For the remaining variables found significant in the univariate analysis, a multiple logistic regression analysis was conducted using the forward stepwise likelihood ratio method, and the model was completed by the inclusion of the MELD-Na score, N/M ratio, presence of HE at presentation, and history of SAI. The results revealed that mortality was increased by a higher MELD-Na score, N/M ratio of >9.1 , presence of HE, and history of SAI. In the receiver operating characteristic (ROC) curve constructed using the N/M ratio, when the cut-off value for this ratio was accepted as 9.1, this parameter had 72% sensitivity and 61.8% specificity in the prediction of in-hospital mortality. The risk factors associated with in-hospital mortality in SAI patients are shown in Table 3.

Table 3: Risk factors of SAI for in-hospital mortality.

	OR	CI %95	p
History of SAI	4.095	1.055-15.866	0.042
Presence of HE	4.390	1.207-15969	0.025
MELD-Na Score	1.140	1.045-1.244	0.003
N/M Ratio (> 9.1)	5.614	1.526-20.659	0.009

OR: odds ratio, CI: confidence interval, SAI: spontaneous ascites infection, HE: hepatic encephalopathy, MELD-Na: model for end-stage liver disease-sodium, N/M: neutrophil/monocyte.

A second model for the multiple regression analysis was constructed by excluding the MELD-Na score and CTP class, and including the variables of these two parameters that were found significant in the univariate analysis; i.e., serum albumin, serum albumin, serum creatinine, INR, blood lymphocyte count, blood Na level, serum CRP, N/L ratio, N/M ratio, presence of HE at presentation, and history of SAI. The analysis was conducted with the forward stepwise likelihood ratio method. According to the results, the parameters that were found to be significant predictors of in-hospital mortality are presented in Table 3.

The factors predicting first-year mortality were the presence of HE ($p = 0.030$) and hypotension ($p = 0.001$) at presentation. When the groups that developed and did not develop mortality within one year were compared, their blood albumin ($p = 0.021$), creatinine ($p = 0.002$), Na ($p = 0.035$), CTP class ($p = 0.020$), and MELD-Na ($p = 0.001$) scores were found to statistically significantly differ.

DISCUSSION

In this study, SAI was detected in 80 (26.3%) of 304 (61.2%) patients with ascites among the 496 patients hospitalized for cirrhosis. In the literature, ascites has been

reported in approximately 58% of cirrhotic cases (17). In a recent study conducted in our clinic, the rate of ascites was found to be 64% in hospitalized patients with cirrhosis (18). In our study, the incidence of ascites in cirrhotic cases was at a similar rate to the literature.

In previous studies, the incidence of SAI in patients with ascites has been reported to be between 10 and 30% (19). In a study conducted by Bor et al. in our center in 1996, SAI was detected in 28.4% of 102 patients with cirrhotic ascites (20). In the current study, we detected SAI in 16.1% of all patients with cirrhosis and 26.3% of patients with ascites, which is consistent with the rates reported in the world literature.

In studies conducted in recent years, SBP was reported to be present in 27-56% of cases, CNNA in 41-65%, and MNB in 8-21% (21-23). Of the patients in our sample, 31 (38.8%) had SBP, 41 (51.2%) had CNNA, and eight (10%) had MNB, indicating a similar range to the literature. A possible reason for the higher incidence of CNNA than the other subgroups similar to the literature is that patients were evaluated in the emergency department before being referred to the gastroenterology service and bedside culture analysis was not undertaken in all cases.

Although fever (50-75%), abdominal pain (27-72%), chills (16-29%), and nausea-vomiting (8-21%) have been reported in the literature as the admission symptoms of patients with SAI, there may also be completely asymptomatic cases (13%) (24-27). In our study, the three most common reasons for the presentation of patients with SAI to the hospital were altered mental status in 26 (32.5%), abdominal pain in 22 (27.5%), and abdominal bloating in nine (11.3%). In contrast to the literature, approximately half of our patients had problems related to consciousness and abdominal bloating, which may be due to both patients and physicians considering these symptoms as a sign of a serious condition, and thus presentation or referral to a tertiary center.

In the literature, the in-hospital mortality rate has been reported to be 21% to 40% in patients with SAI (20, 21, 28-30). We calculated in-hospital mortality rate as 31.3%, and the one-year mortality rate as 35%. The most likely reasons for the majority of mortality occurring at hospital

(89.3%) are considered to be half the patients having decompensated cirrhosis while the relatively low one-year mortality in outpatient setting may be due to well-performed secondary prophylaxis after discharge from hospital.

In this study, the most common etiology of cirrhosis was determined as chronic HBV infection in 21 (26.3%) patients, followed by alcohol in 14 (17.5%) and NASH in 14 (17.5%). Cirrhosis related to other etiologies constituted 31 (39.2%) of the cases. Similarly, in two other studies conducted in Turkey, HBV was found to be the most frequent cirrhosis etiology in patients with SAI (22, 31). We detected no etiological differences between the SBP, CNNA and MNB groups.

When SBP, CNNA and MNB groups were compared in terms of in-hospital and one-year mortality rates, the difference between the three groups was not statistically significant ($p = 0.260$ and $p = 0.548$, respectively). However, in-hospital mortality rate was found higher in SBP (42%) group than to the other 2 groups (in CNNA group 24.4% and in MNB group 25%). Suggests that we need to be more careful in follow up those patients.

Studies evaluating patients with SBP have shown an association between in-hospital mortality and serum leukocyte, neutrophil, N/L ratio, CRP, CTP class, MELD-Na score, urea, creatinine and CRP/albumin ratio, mean arterial pressure, advanced age, and ascites PML number being higher than 1,000/mm³ (22,32-39). In our study, according to the univariate analysis, the significant predictors of in-hospital mortality were the history of SAI, presence of HE and hypotension at presentation, blood lymphocyte count, blood Na level, CTP class, MELD-Na score, serum albumin, serum creatinine, serum CRP, INR, NLR, and NMR. The multivariate analysis revealed the MELD-Na score, N/M ratio, history of SAI, and presence of HE at presentation were the predictors of in-hospital mortality.

In this study, the N/M ratio was associated with in-hospital mortality in both univariate analysis and multiple logistic regression analyses, which has not been previously reported in the literature. In the ROC curve analysis of the N/M ratio, when the cut-off value was accepted as 9.1, this

ratio was able to predict in-hospital mortality at 72% sensitivity and 61.8% specificity. The N/M ratio is an inexpensive, effective and fast marker that can be simply calculated by a hemogram analysis. In clinical practice, the N/M ratio can provide physicians with an indication of possible mortality and allow them to closely monitor selected patients. In patients with a high N/M ratio, greater care should be taken in the close follow-up and effective antibiotic selection. On the other hand, the N/L ratio is used as an indicator of inflammation in many inflammatory and neoplastic diseases. This ratio has been shown to be superior to a white blood cell count in predicting the negative outcomes of pancreatitis, appendicitis, acute coronary syndrome, major vascular surgery, rheumatoid arthritis and other diseases requiring intensive care (40-45).

In conclusion, SAI is a serious clinical condition with a variety of clinical presentations, and with a high mortality rate. In our study, significant predictors of in-hospital mortality were MELD-Na score, N/M ratio, history of SAI, and presence of HE at presentation. Although the others are well-known mortality predictors, our study revealed first time in the literature that N/M ratio, as a cheap and fast marker could be used to predict in hospital mortality in patients with SAI. That first result warrants more studies involving more patients.

REFERENCES

- Gines P, Quintero E, Arroyo V, et al. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology*. 1987;7:122-8.
- Reynolds TB. Ascites. *Clin Liver Dis*. 2000;4:151-68.
- Lucena ML, Andrade RJ, Tognoni G, et al. Spanish Collaborative Study Group on Therapeutic Management in Liver Disease. Multicenter hospital study on prescribing patterns for prophylaxis and treatment of complications of cirrhosis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2002;58:435-40.
- Mowa CT, Stanley AJ. Review article: spontaneous bacterial peritonitis-diagnosis treatment and prevention. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001;15:1851-9.
- Wiest R, Garcia-Tsao G. Bacterial translocation (BT) in cirrhosis. *Hepatology*. 2005;41:422-33.
- Llovet JM, Bartoli R, March F, et al. Translocated intestinal bacteria cause spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic rats: molecular epidemiologic evidence. *J Hepatol*. 1998;28:307-13.
- Fiuza C, Salcedo M, Clemente G, et al. In vivo neutrophil dysfunction in cirrhotic patients with advanced liver disease. *J Infect Dis*. 2000;182:526-33.
- Taneja SK, Dhiman RK. Prevention and management of bacterial infections in cirrhosis. *Int J Hepatol*. 2011;2011:784540.
- Ogutu EO. Spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver diseases and ascites as seen at Kenyatta National Hospital. *East Afr Med J*. 1988;4:547-51.
- Andreu M, Sola R, Sitges-Serra A, et al. Risk factors for spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites. *Gastroenterology*. 1993;104:1133-8.
- Akriviadis EA, Runyon BA. The value of an algorithm in differentiating spontaneous from secondary bacterial peritonitis. *Gastroenterology*. 1990;98:127-33.
- Runyon BA. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Practice Guideline management of adult patients with ascites due to cirrhosis 2012. *Hepatology*. 2013;57:1651-3.
- Fernández J, Bauer TM, Navasa M, et al. Diagnosis, treatment and prevention of spontaneous bacterial peritonitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2000;14:975-90.
- Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, et al. Hepatic encephalopathy-definition. nomenclature. diagnosis. and quantification: Final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology. *Hepatology*. 2002;35:716-21.
- Li Y, Yin L, Peng Y, et al. The association of blood pressure with estimated urinary sodium, potassium excretion and their ratio in hypertensive, normotensive, and hypotensive Chinese adults. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2020;29:101-16.

16. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*. 1973;60:646-9.
17. Runyon BA, Montano AA, Akriviadis EA, et al. The serum-ascites albumin gradient is superior to the exudate-transudate concept in the differential diagnosis of ascites. *Ann Intern Med*. 1992;117:215.
18. Çelik F, Tekin F, Ünal NG, Özütemiz Ö. Retrospective analyses of 225 patients with liver cirrhosis: A single center experience. *The Turkish Journal of Academic Gastroenterology*. 2016;16:47-53.
19. Duah A, Nkrumah KN. Prevalence and predictors for spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites admitted at medical block in Korle-Bu Teaching Hospital, Ghana. *Pan Afr Med J*. 2019;16:33-5.
20. Bor S, Erdem I, Özgüder T, et al. Spontaneous ascites fluid infections in cirrhotic patients. *Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol*. 1996;7:45-50.
21. Na SH, Kim EJ, Nam EY, et al. Comparison of clinical characteristics and outcomes of spontaneous bacterial peritonitis and culture negative neutrocytic ascites. *Scand J Gastroenterol*. 2017;52:199-203.
22. Iliaz R, Ozpolat T, Baran B, et al. Predicting mortality in patients with spontaneous bacterial peritonitis using routine inflammatory and biochemical markers. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018;30:786-91.
23. Duah A, Nkrumah KN. Prevalence and predictors for spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites admitted at medical block in Korle-Bu Teaching Hospital, Ghana. *Pan Afr Med J*. 2019;33:35.
24. Carey WD, Boayke A, Leatherman J. Spontaneous bacterial peritonitis: clinical and laboratory features with reference to hospital-acquired cases. *Am J Gastroenterol*. 1986;81:1156-61.
25. Hoefs JC, Canawati HN, Sapico FL, et al. Spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology*. 1982;2:399-407.
26. Runyon BA, Hoefs JC. Culture-negative neutrocytic ascites: a variant of spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology*. 1984;4:1209-11.
27. Akriviadis EA, Runyon BA. The value of an algorithm in differentiating spontaneous from secondary bacterial peritonitis. *Gastroenterology*. 1990;98:127-33.
28. Musskopf MI, Fonseca FP, Gass J, et al. Prognostic factors associated with in-hospital mortality in patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Ann Hepatol*. 2012;11:915-20.
29. Poca M, Alvarado-Tapias E, Concepción M, et al. Predictive model of mortality in patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;44:629-37.
30. Tüzün Y, Kılınc I, Akin D, et al. Mortality Related Factors in Patients with Spontaneous Bacterial Peritonitis. *Dicle Med J*. 2008;35:10-5.
31. Ensaroğlu F, Korkmaz M, Geçkil AÜ, et al. Factors Affecting Mortality and Morbidity of Patients With Cirrhosis Hospitalized for Spontaneous Bacterial Peritonitis. *Exp Clin Transplant*. 2015;13:131-6.
32. Nobre SR, Cabral JE, Gomes JJ, et al. In-hospital mortality in spontaneous bacterial peritonitis: a new predictive model *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2008;20:1176-81.
33. Follo A, Llovet JM, Navasa M, et al. Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors and prognosis *Hepatology*. 1994;20:1495-1501.
34. Soylu AR, Dokmeci G, Tezel A, et al. Predictors of short-term outcome of spontaneous bacterial peritonitis in Turkish cirrhotic patients. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005;20:657-60.
35. Terg R, Gadano A, Cartier M, et al. Serum creatinine and bilirubin predict renal failure and mortality in patients with spontaneous bacterial peritonitis: a retrospective study. *Liver Int*. 2009;29:415-9.
36. Luo J, Wu X, Zhang Y, et al. Role of ascitic prostaglandin E2 in diagnosis of spontaneous bacterial

peritonitis and prediction of in-hospital mortality in patients with decompensated cirrhosis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98:e16016.

37. Poca M, Alvarado-Tapias E, Concepción M, et al. Predictive model of mortality in patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;44:629-37.
38. Tito L, Rimola A, Gines P, et al. Recurrence of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: frequency and predictive factors. *Hepatology*. 1988;8:27-31.
39. Llovet JM, Planas R, Morillas R, et al. Short-term prognosis of cirrhotics with spontaneous bacterial peritonitis: multivariate study. *Am J Gastroenterol*. 1993;88:388-92.
40. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy*. 2001;102:5-14.
41. Goodman DA, Goodman CB, Monk JS. Use of the neutrophil:lymphocyte ratio in the diagnosis of appendicitis. *Am Surg*. 1995;61:257-9.
42. Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D, et al. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol*. 2008;102:653-7.
43. Bhutta H, Agha R, Wong J, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio predicts medium-term survival following elective major vascular surgery: a cross-sectional study. *Vasc Endovascular Surg*. 2011;45:227-31.
44. Azab B, Jaglall N, Atallah JP, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of adverse outcomes of acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2011;11:445-52.
45. Erre GL, Paliogiannis P, Castagna F, et al. Meta-analysis of neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratio in rheumatoid arthritis. *Eur J Clin Invest*. 2019;49:130-7.

Tıp fakültesi öğrencilerinde psikolojik damgalama eğilimi: Bir Özel Çalışma Modülü örneği

PSYCHOLOGICAL STIGMATIZATION TENDENCY AMONG MEDICAL SCHOOL STUDENTS: AN EXAMPLE OF A SPECIAL STUDY MODULE

 Tuğçe TOKER UĞURLU¹,  Elif Zeynep ATABAY²,  Ezgi TOSUN²,  Egenur YILMAZ²,  Mert ÖZTÜRK²,
 Figen ATEŞÇİ¹

¹Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Denizli, TÜRKİYE

²Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Özel Çalışma Modülü Grubu, Denizli, TÜRKİYE

ÖZ

Amaç: Ruhsal sorunları olan hastalar, sağlık çalışanlarının tutumlarına karşı oldukça duyarlıdır. Ayrımcı ve reddedici davranışlar olarak özetleyebileceğimiz damgalayıcı tutumların varlığının sağlık çalışanlarında değerlendirilmesi bu nedenle önemlidir. Tıp fakültesi eğitim modeli içerisinde yer alan bir uygulama ve değerlendirme yöntemi olan "Özel Çalışma Modülü" araştırması olarak planlanan bu çalışmanın amacı dönem 1 ve 6 öğrencilerinin psikolojik damgalama eğilimini ölçmek ve karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya toplam 268 öğrenci katıldı. Çalışmanın verileri araştırmacılar tarafından hazırlanan anket formu ve Damgalama (Stigma) Ölçeği kullanılarak toplandı.

Bulgular: Ankete katılan toplam 268 öğrencinin %69'u dönem 1, %31'i dönem 6 idi. Öğrenciler sosyodemografik ve damgalama ile ilişkili özellikler açısından benzer bulundu ($p>0,05$). Damgalama Ölçeği puanlarının karşılaştırması sonucunda; dönem 1 ortalama ölçek puanı $47,39\pm 9,81$, dönem 6 ortalama ölçek puanı ise $47,76\pm 9,67$ olarak saptandı ($p=0,775$). Ölçeğin dört alt boyutu için hesaplanan ortalamalar da iki grup arasında benzer bulundu ($p>0,05$). Ayrıca erkek cinsiyette olmanın kadın cinsiyete göre damgalama eğilimi riskini 2,880 kat artırdığı bulundu ($p=0,001$).

Sonuç: Benzer sosyodemografik özelliklere sahip olan öğrenci grubunda, hem dönem 1 hem de dönem 6'da düşük damgalama eğilimi saptanmıştır. Eğitimin etkisi çeşitli kısıtlılıklar nedeniyle net olarak incelenememiş olsa da tıp eğitimi içerisinde empati, damgalama, iletişim becerilerini geliştirmeye yönelik teorik ve uygulamalı programların dahil edilmesinin genç hekimlerin damgalayıcı tutumlarına olumlu etki edebileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Sözcükler: damgalama, eğitim, öğrenci, tıp

ABSTRACT

Objective: Patients with mental problems are very sensitive to the attitudes of healthcare professionals. For this reason, it is important to evaluate the presence of stigmatizing attitudes that we can summarize as discriminatory and rejecting behaviors in healthcare professionals. This study is planned as a "Special study

Tuğçe TOKER UĞURLU

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

Psikiyatri Anabilim Dalı L Blok

DENİZLİ

 <https://orcid.org/0000-0003-4458-088X>

Module" research, which is a practice and evaluation method within the education model of the medical faculty. The study aimed to measure and compare the psychological stigmatization tendency of class 1 and 6 students.

Materials and Methods: 268 students participated in the study. The data of the study were collected using the questionnaire form prepared by the researchers and the Stigma Scale.

Results: 69% of the total 268 students participating in the survey were 1st grade, 31% were 6th grade students. Students were found similar in terms of sociodemographic and stigma-related features ($p>0.05$). The Stigma Scale scores showed no significant difference ($p=0.775$) between class 1 and class 6 students with the mean scale scores of 47.39 ± 9.81 and 47.76 ± 9.67 , respectively. Mean scores calculated for the four sub-dimensions of the scale were also found similar between the two groups ($p>0.05$). In addition, it was found that the male gender increased the risk of stigmatization 2.880 times higher than the female gender ($p=0.001$).

Conclusion: Low stigmatization tendency was found in both 1st grade and 6th grade students with similar socio-demographic characteristics. Although the effect of education has not been explicitly examined due to various limitations, we think that the inclusion of theoretical and practical programs for developing empathy, stigmatization, and communication skills in medical education can positively affect stigmatizing attitudes of young doctors.

Keywords: stigmatization, education, student, medicine

Kelime anlamı olarak "damga (stigma)" yara izi, leke, delik, delmek, kişiyi işaretleyen bir utanç ve aşağılamayı içerir (1, 2). Damgalama (stigmatizasyon), kişinin içinde yaşadığı toplumda "normal" olarak kabul gören ölçütlerin dışında olması nedeniyle, kişiyi toplum dışında bırakacak, saygınlığını azaltacak, itibarsızlaştıracak, suçlayıcı, kurban edici, hor görücü, aşağılayıcı, gözden düşürücü tutum ve davranışların tümü olarak tanımlanır (1-3).

Damgalama bilişsel, duygusal ve davranışsal parçaları olan çok boyutlu bir kavramdır. Bilişsel parçayı oluşturan kolayca değişmeyen önyargılar sonrası gelişen öfke ve korku temelli duygular zamanla dışlama, uzaklaşma ve itme davranışına dönüşmektedir (2, 4). Bu kavram asıl olarak sosyoloji alanından doğmasına rağmen çok boyutluluğu ve toplumun her kesiminde görülebilir olması gibi nedenlerle tıp, sağlık bilimleri, kriminoloji, psikoloji, sosyal psikoloji ve örgütsel davranış gibi alanlarda da dikkati çekmekte ve kullanılmaktadır (5). Nedenlerine bakıldığında olumsuz inançlar ve önyargılardan doğan psikolojik sebepler, toplumun sınıflandırmacı tutumlarından doğan nedenler, kültürel

yargılar, kolaylaşan iletişimin olumsuz getirisi olan teknolojik nedenler sayılabilir (5).

Ayrımcı ve reddedici davranışlar olarak özetleyebileceğimiz damgalayıcı tutumlar zamanla kişiyi bütünü bir parçası olmaktan uzaklaştırmakta, normallerden ayrılmasına, ötekileştirilmesine, etiketlenmesine, insan dışı hale gelip, bir nesneye dönüşmesine neden olmaktadır (5, 6).

Ruhsal hastalıklara yönelik damgalama hemşire, doktor, tıp öğrencileri gibi sağlık çalışanları arasında çeşitli çalışmalarla incelenmiş ve özellikle şizofreni, depresyon, bağımlılık olmak üzere ruhsal hastalığı olan bireylere yönelik olumsuz damgalayıcı tutumların olabildiği ve bu hasta grupları ile çalışmaktan kaçınılabildiği gibi sonuçlar saptanmıştır (6-8).

Ruhsal sorunları olan hastalar sağlık çalışanlarının tutumlarına karşı oldukça duyarlıdır. Sağlık çalışanlarının olumsuz tutumları hastaların tedaviye başvurmasını, gereken yardımı alabilmesini önemli ölçüde etkileyen bir etmen olabilmektedir. Sağlık çalışanlarında da başta saydığımız tüm nedenlerle olumsuz tutumlar

görülebilmektedir (7). Ülkemizde tıp fakültesi öğrencilerinde damgalama eğiliminin değerlendirildiği çalışmalar mevcut olup; bu tutum ve davranışların oluşmasında mezuniyet öncesi tıp eğitiminin, özellikle de psikiyatri stajının olumlu yönde etki ettiğine ilişkin bulgular olduğu gibi, etkisinin olmadığı veya zaman içinde eğitimin etkisinin azaldığını gösteren bulgular da vardır (3, 6-14). Hatta bir çalışmada psikiyatri stajı sonrası bazı tutumların kötüleşebildiği ve bunun nedeni olarak kısıtlı teorik bilgi aktarımı ve hastalarla karşılaşmanın akut dönemde ve kısa süreli olması öne sürülmüştür (13).

Bu bilgiler ışığında bir tıp fakültesinde oluşturulmuş "tıp eğitimi sistemi" çerçevesinde; ilk üç dönemde uygulanan iletişim ve etkileşimin artırıldığı, farklı görüşlere açık olma gibi değerlerin öğretildiği (15) "Probleme dayalı öğrenme (PDÖ)" temelli eğitimler, mesleki değerler ve etik eğitimleri, birinci dönemde verilen "iletişim becerileri" (iletişim, empati) dersleri ve modüller içinde yer alan davranışsal hedefler ile öğrencilerde damgalayıcı tutumların azaldığı ve altıncı dönemde psikiyatri stajında bu becerilerin sınanarak alana çıkmadan önce öğrencilerin bu konuda donanım kazandığı düşünülmektedir.

Tıp fakültesi eğitim modeli içerisinde yer alan bir uygulama ve değerlendirme yöntemi olan "Özel Çalışma Modülü (ÖÇM)" araştırması olarak planlanan bu çalışmanın amacı dönem 1 ve 6 öğrencilerinin psikolojik damgalama eğilimini ölçmek ve karşılaştırmaktır. Birinci sınıftan altıncı sınıf sonuna kadar verilen eğitimin psikolojik damgalama eğilimine olabilecek etkisini dolaylı olarak değerlendirmek ise ikincil olarak amaçlanmıştır. Ayrıca çalışmamız bildiğimiz kadarıyla Yaman ve Güngör tarafından geliştirilen Damgalama (Stigma) Ölçeğinin (16) tıp fakültesi öğrencileri üzerinde kullanıldığı ilk çalışma olması ve ÖÇM grubundaki tıp fakültesi öğrencilerinin araştırmacı/yazar olarak aktif katılımıyla gerçekleştirilmesi nedeniyle özellik göstermektedir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Özel Çalışma Modülü (ÖÇM)

Bu çalışma ÖÇM araştırması olarak planlanmış olup, aktif tıp eğitimi içerisinde yer alan ÖÇM uygulamaları hakkında bilgi vermek uygun olacaktır. Son

yıllarda eğitim sisteminin teorik derslerin azaltılarak, pratik uygulamaların ve öğrencinin kendi kendine öğrenmesine ve araştırmasına yönelik uygulamaların artırılması yönünde değişim gösterdiği görülmektedir (17). Çalışmanın yapıldığı tıp fakültesinde 1999 yılından bu yana probleme dayalı aktif öğrenme stratejisi ile sürdürülen eğitim programı kapsamında yer alan bir uygulama olan ÖÇM'ler tıp eğitiminin ilk üç yılı içinde yer alan, öğrencilerin ilgi duydukları alanlarda, bağımsız öğrenme becerilerini geliştirmelerini, bilimsel metodolojinin temel ilkelerini öğrenmelerini ve uygulamalarını, bilimsel çalışmalarını yazılı ve sözlü sunma becerilerini geliştirmeyi hedefleyen eğitsel etkinliklerdir. ÖÇM-1 literatür derleme ve ÖÇM-2 araştırma türlerinde açılmaktadır. ÖÇM-2 türünde açılan bu çalışmada öğrencilerin Psikiyatri Anabilim Dalı'nda görevli bir öğretim üyesi yönetiminde bilimsel bir konuda (tıp öğrencilerinde psikolojik damgalama) saha araştırması planlamaları, uygulamaları ve rapor ederek sunmaları amaçlanmış ve modülün tamamlanması sonrasında çalışma, bilimsel literatüre katkı amacıyla yayına hazırlanmıştır (17-19).

Örnekleme ve Veri Toplanması

Araştırma tıp fakültesi birinci sınıfta okuyan 247, altıncı sınıfta okuyan 158 olmak üzere toplam 405 öğrenciden çalışmaya katılmayı kabul eden 268 öğrencinin katılımıyla yapılan kesitsel tipte bir çalışmadır. Veriler araştırmacılar tarafından hazırlanan sosyodemografik ve damgalama eğilimi ile ilişkili olabilecek özellikleri içeren anket formu ve Yaman ve Güngör (2013) (16) tarafından psikolojik damgalama eğilimini ölçmek için geliştirilen ve geçerlilik güvenirliği yapılmış "Damgalama (Stigma) Ölçeği" kullanılarak toplandı.

Ölçme ve Değerlendirme

Damgalama (Stigma) Ölçeği

Yaman ve Güngör (2013) (16) tarafından psikolojik damgalama eğilimini ölçmek amacıyla geliştirilen Damgalama Ölçeği, ayrımcılık ve dışlama, etiketleme, psikolojik sağlık, önyargı olmak üzere dört alt boyuttan oluşmaktadır. 22 maddeden oluşan ölçekte 5'li likert tipi derecelendirme kullanılmıştır (1= Kesinlikle katılmıyorum, 2= Katılmıyorum, 3= Kısmen katılıyorum, 4= Katılıyorum,

5= Tamamen katılıyorum). Ölçekten alınabilecek en düşük puan 22, en yüksek puan 110 olmakla birlikte ölçekte ters kodlanan madde bulunmamaktadır. Ölçek puanı 55'in altındaki bireylerin damgalama eğiliminin düşük olduğu söylenebilir. Ölçekte altı madde (10, 17, 18, 19, 20, 21) ayrımcılık ve dışlama faktörünü, 3, 4, 5, 7, 8, 9. maddeler etiketleme faktörünü, beş madde (11, 12, 13, 16, 22) psikolojik sağlık faktörünü, 1, 2, 6, 14 ve 15. maddeler ise önyargı faktörünü değerlendirmektedir. Ölçeğin güvenilirlik kat sayısı 0,84 olarak hesaplanmıştır. İç tutarlık katsayısı ayrımcılık ve dışlama için 0,77, etiketleme için 0,68, psikolojik sağlık için 0,66, önyargı için 0,54 olarak hesaplanmıştır.

İstatistiksel Analizler

Çalışmamızda verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Version 20.0 Paket Programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler olarak frekans (n), yüzde (%), ortalama ve standart sapma (SS) uygulandı. Gruplar arasında kategorik değişkenler açısından farklılık olup olmadığı Pearson χ^2 (Ki Kare) testi ile araştırıldı. Verilerin normal dağılıma uygun olup olmadığı Kolmogorov-Simironov normal dağılıma uygunluk testi ve Skewness, Kurtosis katsayıları ile değerlendirildi. Ölçümsel değişkenlerin analizinde verilerin normal dağılıma uygunluk göstermesi nedeniyle Bağımsız gruplarda T testi uygulandı. İkili bağımlı değişkenler tarafından temsil edilen olayın olma olasılığı ve bağımsız değişkenler için

risk değerlendirmesi lojistik regresyon modeli ile incelendi. Tüm testlerde %95 güven aralığında, istatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak değerlendirildi.

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma Helsinki bildirgesine uygun olarak yapılmıştır ve Pamukkale Üniversitesi Etik Kurulu tarafından 21/05/2019 tarih ve 10 sayı no. lu karar ile onaylanmıştır.

BULGULAR

Dönem 1 öğrencilerinden %74,8'i (n=185), dönem 6 öğrencilerinden ise %52,5'i (n=83) çalışmaya katılmayı kabul etti. Ankete katılan toplam 268 öğrencinin %69'u (n=185) dönem 1, %31'i (n=83) dönem 6 idi. Dönem 1 öğrencilerinin %56,2'si kadın, %43,8'i erkekti. Dönem 6 öğrencilerinin ise %50,6'sı kadın, %49,4'ü erkekti. Dönem 1 öğrencilerinin yaş ortalaması 19,04±0,9 (min-maks:17-22) olup, dönem 6 yaş ortalaması 24,92±1,06 (min-maks:23-24) olarak saptandı. Dönem 1 öğrencilerinin %62,2'si, dönem 6 öğrencilerinin %74,7'si hayatının büyük çoğunluğunda bir şehir merkezinde yaşadığını belirtti. Dönem 1 öğrencilerinin %9,7'sinde ruhsal hastalık öyküsü bulunurken dönem 6 öğrencilerinde bu oran %16,9 olarak bulundu. Gruplar sosyodemografik açıdan medeni durum dışında istatistiksel olarak benzer saptandı ($p > 0,05$). Dönem 1 öğrencilerinin tamamı bekâr iken; dönem 6 öğrencilerinin %12'si (n=10) evliydi ($p < 0,001$). Katılımcıların sosyodemografik özelliklerinin dağılımı Tablo 1'de gösterildi.

Tablo 1. Tıp fakültesi dönem 1 ve 6 öğrencilerinin sosyodemografik ve damgalama ile ilgili özelliklerinin dağılımı

	Değişken	Dönem 1		Dönem 6		p*
		n	%	n	%	
Cinsiyet	Kadın	104	56,2	42	50,6	0,471
	Erkek	81	43,8	41	49,4	
Medeni durum	Bekâr	185	100,0	73	88,0	<0,001
	Evli	0	0,0	10	12,0	
En uzun yaşadığı yer	İl merkezi	115	62,2	62	74,7	0,109
	İlçe	59	31,9	19	22,9	
	Köy	11	5,9	2	2,4	
Anne öğrenim durumu	Okuryazar değil	4	2,2	3	3,6	0,183
	Okuryazar	9	4,9	0	0,0	
	İlkokul	21	11,4	16	19,3	
	Ortaokul	17	9,2	8	9,6	
	Lise	50	27,0	23	27,7	
	Üniversite	84	45,4	33	39,8	
Baba öğrenim durumu	Okuryazar değil	0	0,0	1	1,2	0,594
	Okuryazar	5	2,7	1	1,2	
	İlkokul	12	6,5	4	4,8	
	Ortaokul	13	7,0	8	9,6	
	Lise	37	20,0	15	18,1	
	Üniversite	118	63,8	54	65,1	
Anne çalışma durumu	Çalışıyor	85	45,9	36	43,4	0,796
	Çalışmıyor	100	54,1	47	56,6	
Baba çalışma durumu	Çalışıyor	154	83,2	60	72,3	0,057
	Çalışmıyor	31	16,8	23	27,7	
Kardeş sayısı	Tek çocuk	18	9,7	9	10,8	0,833
	İki kardeş	112	60,5	47	56,6	
	Üç ve üzeri	55	29,7	27	32,5	
Ruhsal hastalık öyküsü	Yok	167	90,3	69	83,1	0,144
	Var	18	9,7	14	16,9	
Ruhsal hastalık aile öyküsü	Yok	153	82,7	61	73,5	0,116
	Var	32	17,3	22	26,5	

n: Sayı * Ki Kare Testi

Katılımcıların Damgalama Ölçeği puanlarının karşılaştırması sonucunda; Dönem 1 ortalama ölçek puanı $47,39 \pm 9,81$, dönem 6 ortalama ölçek puanı ise $47,76 \pm 9,67$ olarak istatistiksel açıdan benzer saptandı ($p=0,775$). Ölçeğin dört alt boyutu olan ayrımcılık ve dışlama,

etiketleme, psikolojik sağlık ve ön yargı için de iki grup arasında karşılaştırma yapıldı ve gruplar tüm boyutlar için istatistiksel olarak benzer bulundu (sırasıyla; $p=0,099$, $p=0,509$, $p=0,942$ ve $p=0,084$). Damgalama ölçek toplam ve alt boyut puanları karşılaştırması Tablo 2'de gösterildi.

Tablo 2. Tıp fakültesi dönem 1 ve 6 öğrencilerinin toplam damgalama ve alt boyut ölçek puanlarının karşılaştırılması

Ölçek	Grup	n	Ort	SS	t*	p
Damgalama toplam puan	Dönem 1	185	47,39	9,81	-0,286	0,775
	Dönem 6	83	47,76	9,67		
Ayrımcılık ve dışlama	Dönem 1	185	9,12	3,15	-1,657	0,099
	Dönem 6	83	9,83	3,39		
Etiketleme	Dönem 1	185	11,86	3,43	-0,661	0,509
	Dönem 6	83	12,16	3,34		
Psikolojik sağlık	Dönem 1	185	11,71	3,44	-0,073	0,942
	Dönem 6	83	11,75	3,51		
Ön yargı	Dönem 1	185	14,69	2,96	1,734	0,084
	Dönem 6	83	14,02	2,79		

n: Sayı Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, * t Testi

Damgalama Ölçeği 55 puan ve altı düşük damgalama eğilimi, üzeri ise yüksek damgalama eğilimi olarak gruplandırıldı. Damgalama ile ilişkili olabilecek ve analize almak için uygun olan çeşitli bağımsız değişkenler

ile yapılan ileri analiz sonucunda erkek cinsiyette olmanın kadın cinsiyete göre yüksek damgalama eğilimi riskini 2,880 kat artırdığı bulundu (p=0,001) (Tablo 3).

Tablo 3. Psikolojik damgalama eğilimi için çeşitli sosyodemografik faktörlerin lojistik regresyon modeli ile değerlendirilmesi

	Psikolojik Damgalama*		
	OR	95% GA	p
Cinsiyet**	2,880	1,510-5,492	0,001
Yaş	1,197	0,877-1,633	0,258
Dönem***	3,227	0,451-23,105	0,243
Kardeşi varlığı****	0,843	0,269-2,641	0,769
Kendisinde ruhsal sorun öyküsü*****	0,932	0,355-2,447	0,886
Ailede ruhsal sorun öyküsü*****	0,601	0,280-1,291	0,192

*55 ve altı puanlar düşük damgalama eğilimi olarak kabul edilmiştir **Erkek olmanın kadın olmaya göre, ***Dönem 1 öğrencilerin dönem 6 öğrencilerine göre ****Kardeşi olanların olmayanlara göre *****Kendisinde ruhsal sorun öyküsü olanların olmayanlara göre ***** Ailesinde ruhsal sorun öyküsü olanların olmayanlara göre

OR: Odd's oranı, 95% GA: 95% Güven aralığı

TARTIŞMA

Bu çalışma, tıp fakültesi öğrencilerinin psikolojik damgalama eğilimini ölçmeyi, karşılaştırmayı ve birinci sınıftan altıncı sınıf sonuna kadar verilen eğitimin psikolojik damgalama eğilimine etkisini dolaylı olarak değerlendirmeyi amaçlamıştır.

Çalışmamız sonucunda medeni durum dışında sosyodemografik açıdan benzer olan dönem 1 ve 6 öğrencilerinin Damgalama Ölçeği toplam puanları ve alt boyut puanları da birbirlerine benzer bulunmuş olup; damgalama eğilimleri de düşük tespit edilmiştir. Ayrıca erkek öğrencilerin kadın öğrencilere göre yüksek damgalama eğilimi riskinin 2,880 kat arttığı bulunmuştur. Cinsiyetin damgalama üzerine etkisi ile ilgili hem olumlu

hem de olumsuz sonuçlar bildirilmiştir (20). Çalışmamızla benzer şekilde kadınların ruhsal hastalığa karşı daha az ön yargılı olduğu ve tedavi edilebilirliği ile ilgili daha olumlu görüşlerinin olduğu bildirilmiştir (21, 22). Ülkemizde yapılan çalışmalarla karşılaştırıldığında; Akdede ve ark.'nın çalışmasında tıp fakültesi dönem 1 ve 2 öğrencilerinde şizofreniye yönelik damgalamanın varlığı yönünde bulgular edinilmiştir (11). Birdoğan ve Berksun'un daha düşük örneklem sayılı çalışmasında da dönem 1 ve 6 öğrencileri karşılaştırılmış, dönem 6 öğrencilerinin psikiyatrik hastalara karşı daha olumlu tutumları olduğu saptanmıştır (12). Bir tıp fakültesinde dönem 1 öğrencilerinin dâhil edildiği beş yıllık izlem çalışması sonucunda beşinci sınıfta psikiyatri stajı sonrasında özellikle şizofreniye karşı öğrencilerin tutum ve davranışlarında olumlu yönde gelişim gözlenmiştir (9). Yanık ve ark.'nın çalışmasında dönem 4, 5 ve 6 öğrencileri değerlendirilmiş ve psikiyatri stajı almış olmanın şizofreni hastalarına bakışta hem olumlu hem de olumsuz etkisi olduğu sonucuna varılmıştır (13). Yenilmez ve ark.'nın tıp fakültesi dönem 1 ve 5 öğrencilerinde benzer ölçüm yöntemi ile yaptıkları çalışmalarında ise psikiyatri stajının şizofreni ile ilgili tutumlar üzerine olumlu etkisi gösterilmiştir (14). Arkan ve ark.'nın 2000-2010 yılları arasında yapılan çalışmaları inceledikleri derlemesinde ise öğrencilerin ve diğer sağlık çalışanlarının psikiyatri hastalarına ve hastalıklarına tutumlarının halen reddedici ve dışlayıcı olduğu sonucuna varılmıştır (7). Demirören ve ark.'nın dönem 2 ve 5 öğrencilerinde yaptığı çalışmada en fazla damgalama eğilimi gösterilen ruhsal hastalıklar sırasıyla alkol-madde bağımlılığı, şizofreni ve depresyon olduğu ve tıp eğitiminin bilgi üzerine olumlu etkisi olsa da olumsuz tutum ve davranışlara katkısının az olduğu sonucuna varılmıştır (3). Yüksel ve Taşkın'ın derlemesinde de tıp fakültesi öğrencileriyle yapılan çalışmaların genellikle psikiyatri stajı öncesi sonrası değerlendirme şeklinde olduğu ve çelişkili sonuçlar saptandığı belirtilmiştir. Buna göre özellikle ruhsal hastalıklara yönelik damgalamada uygulamalı eğitimlerin teorik eğitimlere nazaran daha olumlu sonuçları olduğu, öğrencide zaten daha önceden oluşmuş olumsuz tutumlara ise psikiyatri staj eğitiminin katkısının daha az olduğu tespit edilmiştir (10). Diğer bir çalışmada öğrencilerin psikiyatri hastalarına yönelik duygularında tıp eğitimi

boyunca değişim olduğu bulunmuştur. Birinci sınıflarda hâkim olan duygu "tedirginlik" iken, altıncı sınıflarda hâkim olan duygu "acıma" duygusu olduğu saptanmıştır. Birinci sınıf öğrencilerindeki "tedirginlik" duygusunun nedeni olarak psikiyatri hastasının tehlikeli olabilecek davranışlarının önceden kestirilemez olarak düşünülmesi belirtilmiştir. Aynı çalışmada tıp eğitiminin; hekim adaylarının ruhsal sorunları olan insanlara karşı mesleki bilgisini arttırırken toplumsal bakış açısını çok fazla değiştirmede de saptanmıştır (6). Çalışmamızda dönem 6'da üç hafta erişkin psikiyatri ve bir hafta da çocuk psikiyatri stajında klinik içi eğitim ve aktivitelerde aktif yer alan ve hasta takip eden öğrenciler ile dönem 1 öğrencilerinde benzer ve düşük olarak saptanan damgalama puanlarına; birinci yıl boyunca öğrencilere psikiyatri anabilim dalı öğretim üyelerince verilen empati ve iletişim becerileri gibi sosyal alan derslerinin ve PDÖ senaryolarındaki sosyal beceri eğitiminin katkısı olabileceği düşünülmüştür. PDÖ yapısı içerisinde senaryolar ve oturumlarla tıp eğitiminin ilk üç yılında damgalama dâhil iletişim, sosyal beceriler ve davranışın psikolojik nedenlerinin de irdelenmesi ve desteklenmesi ile birinci dönemin sonunda kazandıkları becerilerin, süreçte oturmuş olduğu ve mezuniyet öncesi dönemde de korunduğu yorumu yapılabilir.

Dünyadan konu ile ilgili literatür incelendiğinde; Mısır'da yapılan bir çalışmada tıp öğrencilerinin eczacılık ve fen öğrencilerine göre ruhsal hastalıklara yönelik daha az damgalayıcı ve olumsuz inançları olduğu sonucuna varılmıştır (23). Suwalska ve ark.'nın çalışmalarında ülkemize benzer şekilde tıp öğrencilerinde negatif damgalayıcı tutumların görülebildiği belirtilmiştir (24). Xu ve ark.'nın derlemesinde tıp çalışanlarının depresyon hastalarına karşı negatif tutumları olduğu, genel tıp çalışanlarının psikiyatristlere göre, hemşirelerin de doktorlara göre daha sert damgalayıcı tutumları olduğu belirtilmiştir. Ayrıca tıp dışı öğrencilerin hemşirelik öğrencilerine, hemşirelik öğrencilerinin de tıp öğrencilerine göre ruhsal bozukluğu olan bireylere karşı daha negatif tutumları olduğu saptanmıştır (25). Damgalama ile ilgili çalışmalar sıklıkla kendini damgalama, hasta yakınları, bakım verenler, sağlık çalışanları ve çeşitli branşlardaki öğrencileri karşılaştıracı

niteliktedir (25). Tıp öğrencileri ile ilgili sonuçlar çalışmamızla karşılaştırıldığında benzer şekilde damgalayıcı tutumların az görüldüğü tespit edilmiştir. Bu durum eğitim ve hastalarla yakın etkileşim başta olmak üzere pek çok faktörden etkilenmekle birlikte sağlık alanına ilgi duyan kişilerin negatif damgalayıcı tutumlarının zaten daha az olabileceği şeklinde de yorumlanabilir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları daha çok staj yoğunluğu nedeniyle dönem 6 öğrencileri olmak üzere tüm öğrencilere ulaşamaması, çalışmanın verilerinin birinci yılın sonuna doğru toplanmış olması nedeniyle öğrencilerin eğitim öncesi durumlarının ve eğitim sisteminin ilk yılı içeren etkilerinin net değerlendirilememesi olarak sayılabilir. Ayrıca her ne kadar dönem 1 ve 6 öğrencileri damgalama ile ilişkili olabilecek tüm sosyodemografik özellikler açısından benzer olsa da farklı bireylerde eğitimin etkisini dolaylı olarak değerlendirmek kısıtlılık içermektedir.

Sonuç olarak; benzer sosyodemografik özelliklere sahip tıp fakültesi öğrencilerinde hem dönem 1 hem de dönem 6'da düşük psikolojik damgalama eğilimi saptanmıştır. Eğitimin her ne kadar olumlu ya da olumsuz etkisi net değerlendirilememiş olsa da tıp eğitimi içerisine empati, damgalama, iletişim becerilerini geliştirmeye yönelik teorik ve uygulamalı programların dahil edilmesinin genç hekimlerin damgalayıcı tutumlarına olumlu katkı sağlayabileceğini düşünmekteyiz. Özellikle mezuniyet öncesi dönemlerde öğrencilerinin uygulamalı olarak aldığı psikiyatri stajlarının öğrencilerin aktif katılımı, hasta takibi ile gerçekleştirilmesi ve staj sürelerinin uzatılması damgalama eğilimi üzerine olumlu etki yapması ve bu etkinin daha kalıcı olabilmesi açısından önerilir.

KAYNAKLAR

1. Avcil C, Bulut H, Hızlı Sayar G. Psikiyatrik hastalıklar ve damgalama Üsküdar Üniversitesi Sosyal Bilimler Derg. 2016;2:175-202.
2. Bilge A, Çam O. Ruhsal hastalığa yönelik damgalama ile mücadele. TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni 2010;9:71-8.
3. Demirören M, Şenol Y, Aytuğ Koşan AM, Saka MC. Tıp eğitiminde ruhsal bozukluklara karşı damgalama eğitimi gereksiniminin değerlendirilmesi: nitel ve nicel yaklaşım. Anadolu Psikiyatr Derg. 2015;16:22-9.
4. Petkari E, Masedo Gutiérrez AI, Xavier M, Moreno Küstner B. The influence of clerkship on students' stigma towards mental illness: a meta-analysis. Med Educ. 2018;52:694-704.
5. Özmen S, Erdem R. Damgalamanın kavramsal çerçevesi. Süleyman Demirel Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Derg. 2018;23:185-208.
6. Erbaydar NP, Çilingiroğlu N. Tıp Eğitimi Geleceğin hekimlerinin ruh sağlığı sorunu olan bireylere yönelik tutumlarını etkilemekte midir? Türk Psikiyatr Derg. 2010;21:114-25.
7. Arkan B, Bademli K, Duman ZÇ. Sağlık çalışanlarının ruhsal hastalıklara yönelik tutumları: son 10 yılda Türkiye'de yapılan çalışmalar. Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar 2011;3:214-31.
8. Ozer U, Varlık C, Ceri V, Ince B, Arslan-Delice M. Change starts with us: stigmatizing attitudes towards mental illnesses and the use of stigmatizing language among mental health professionals. Dusunen Adam The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences 2017;30:224-32.
9. Danacı AE, Balıkcı K, Aydın O, Cengisiz C, Uykur AB. Tıp eğitiminin şizofreniye yönelik tutumlar üzerine etkisi; 5 yıllık izlem çalışması. Türk Psikiyatr Derg. 2016;27:2-5.
10. Yüksel EG, Taşkin EO. Türkiye'de hekimler ve tıp fakültesi öğrencilerinin ruhsal hastalıklara yönelik tutum ve bilgileri. Anadolu Psikiyatr Derg. 2005;6:113-21.
11. Akdede BBK, Alptekin K, Topkaya ŞÖ, Belkız B, Nazlı E, Özsin E, ve ark. Gençlerde şizofreniyi damgalama düzeyi. Yeni Symp. 2004;42:113-7.
12. Birdoğan SY, Berksun OE. Tıp fakültesi 1. sınıf ve 6. sınıf öğrencilerinde psikiyatrik hastaya yönelik tutumlar. Kriz Derg. 2002;10:1-7.

13. Yanık M, Şimşek Z, Katı M, Nebioğlu M. Tıp fakültesi öğrencilerinin şizofreniye karşı tutumları ve psikiyatri eğitiminin etkisi. *Yeni Symp.* 2003;41:194-99.
14. Yenilmez Ç, Güleç G, Ernur D, Aydın A, Yücel Ö, Asil G, ve ark. Eskişehir'de tıp fakültesi öğrencilerinin şizofreniye yönelik bilgi ve tutumları. *Klinik Psikiyatri* 2010;13:185-95.
15. Kılınç A. Probleme dayalı öğrenme. *Kastamonu Eğitim Derg.* 2007;15:561-78.
16. Yaman E, Güngör H. Damgalama (stigma) ölçeğinin geliştirilmesi, geçerlilik ve güvenilirlik çalışması. *Değerler Eğitimi Derg.* 2013;11:251-70.
17. Aksoy Ü, Delibaş SB, İnceboz T, Miman Ö, Özkoç S, Akisü Ç. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi lisans eğitiminde yer alan ve 1998-2017 yılları arasında Tıbbi Parazitoloji Anabilim Dalı tarafından uygulanan özel çalışma modülleri. *DEÜ Tıp Fakültesi Derg.* 2017;31:129-35.
18. Aybek H. Tıp fakültesi öğrencilerinin probleme dayalı öğrenmeye ilişkin görüş ve tutumlarının değerlendirilmesi. *Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi.* Akdeniz Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıp Eğitimi Anabilim Dalı, Antalya, 2019.
19. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Özel Çalışma Modülleri Kılavuzu [İnternet]. [Erişim tarihi: 04 Eylül 2020]. Erişim adresi: <https://www.pau.edu.tr/moe/tr/sayfa/ocm-rehberi>
20. Ünal S, Hisar F, Çelik B, Özgüven Z. Üniversite öğrencilerinin ruhsal hastalığa yönelik inançları. *Düşünen Adam Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Derg.* 2010;23:145-50.
21. Aghanwa HS. Attitude toward and knowledge about mental illness in Fiji islands. *Int J Soc Psychiatry.* 2004; 50:361-75.
22. Savrun BM, Arikan K, Uysal O, Cetin G, Poyraz BC, Aksoy C, Bayar MR. Gender effect on attitudes towards the mentally ill: A survey of Turkish university students. *Isr J Psychiatry Relat Sci.* 2007; 44:57-61.
23. Shehata WM, Abdeldaim DE. Stigma towards mental illness among Tanta University Students, Egypt. *Community Ment Health J.* 2020;56:464-70.
24. Suwalska J, Suwalska A, Neumann-Podczaska A, Lojko D. Medical students and stigma of depression. Part I. Stigmatization of patients. *Psychiatr Pol.* 2016;51:495-502.
25. Xu X, Li XM, Zhang J, Wang W. Mental health-related stigma in China. *Issues Ment Health Nurs.* 2018;39:126-34.

D vitamini eksikliği uterin fibroid gelişimi için predispozan bir faktör olabilir mi?

COULD VITAMIN D DEFICIENCY BE A PREDISPOSING FACTOR FOR THE DEVELOPMENT OF UTERINE FIBROIDS?

 Sefa KURT,  Samican ÖZMEN,  Selim KANDEMİR,  Hikmet Tunç TİMUR,  Murat CELİLOĞLU

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İzmir

ÖZ

Amaç: Çalışmadaki amacımız, kadınlarda düşük serum 25-hidroksivitamin D düzeylerinin, uterin leiomyom görülme sıklığı ile ilişkisinin belirlenmesidir.

Gereç ve Yöntem: Çalışma kapsamında, Ocak 2017 - Aralık 2019 tarihleri arasında, kadın hastalıkları ve doğum polikliniğine çeşitli nedenlerle başvuran kadınların medikal kayıtları incelendi. Çalışmaya dâhil olma kriterlerini karşılayan, uterin leiomyom saptanan olgular ile sağlıklı kontrol grubu olguların serum 25 - hidroksivitamin D düzeyleri karşılaştırıldı. 20 ng/mL ve üzeri ölçümler normal düzey kabul edilirken, 20 ng/mL altı düzeyler subklinik vitamin D eksikliği olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışma kriterlerini karşılayan 111 uterin leiomyomlu olgu ile benzer sosyodemografik özelliklere sahip 111 olgunun serum 25-hidroksivitamin D düzeyleri karşılaştırıldı. Gruplar yaş, vücut kitle indeksi, abortus ve parite açısından benzerdi. Her iki grubun ortalama yaşı 41,90±7,00 olarak saptandı. Leiomyom grubunda ortalama serum 25 - hidroksivitamin D düzeyleri 17,80±10,90 ng/mL, kontrol grubunda ise 20,86±10,20 ng/mL olarak ölçüldü. Leiomyom boyutları dikkate alınarak olgular küçük boyutlu leiomyomlar (<150 cm³, 67 olgu) ve büyük boyutlu leiomyomlar (≥150 cm³, 44 olgu) olarak iki gruba ayrıldı. Büyük boyutlu leiomyomlarda ortalama serum 25-hidroksivitamin D düzeyleri (16,73±10,11ng/mL) daha düşük saptanırken, küçük boyutlu leiomyomlarda (18,81±11,36 ng/mL) daha yüksek saptandı. Fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Sonuç: Çalışma popülasyonumuzda, leiomyomlu olguların serum 25 - hidroksivitamin D düzeylerinin, kontrol grubu sağlıklı kadınlara göre, daha düşük seviyelerde olduğunu saptadık. Bu fark istatistiksel olarak önemli olmasa da literatürde yer alan birçok çalışmanın bulgularıyla uyumludur. Düşük serum 25 - hidroksivitamin D düzeylerinin uterin leiomyom gelişimine predispozan bir faktör olduğunu söylemek için daha fazla olguya sahip yeni çalışmalar gereklidir.

Anahtar Sözcükler: uterin leiomyom, vitamin D, ultrasonografi

ABSTRACT

Objective: The objective of this study is to determine the relationship between low serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and uterine fibroids in women.

Materials and Methods: Medical records of women, who visited the outpatient clinic of the department of obstetrics and gynecology between January 2017 and December 2019, were examined. Records of cases, who met the inclusion criteria,

Hikmet Tunç TİMUR

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı,
İzmir

 <https://orcid.org/0000-0002-1250-8579>

were analysed. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations of cases with uterine fibroids and healthy controls were compared. Measurements of 20 ng/mL and above were considered normal, while concentrations lower than 20 ng/mL were considered as vitamin D deficiency.

Results: Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations of 111 cases of uterine fibroids and 111 controls were compared. Groups were similar regarding the sociodemographic characteristics, age, body mass index and parity. The mean age was 41.9 ± 7.00 years for both groups. The mean serum 25-hydroxyvitamin D concentration was 17.80 ± 10.90 ng/mL in the leiomyoma group and 20.86 ± 10.20 in the control group. The leiomyoma group was divided into two groups: small-sized leiomyomas (<150 cm³, 67 cases) and large-sized leiomyomas (≥ 150 cm³, 44 cases). Mean serum 25-hydroxyvitamin D levels were lower in cases with large-sized leiomyomas (16.73 ± 10.11 ng/mL), while higher in patients with small-sized leiomyomas (18.81 ± 11.36 ng/mL). The difference was not statistically significant.

Conclusion: Serum 25-hydroxyvitamin D levels of patients with uterine leiomyomas were lower than the control group in our study. Although this difference is not statistically significant, it is consistent with the findings of many previous studies. Further studies with more cases are needed to conclude that vitamin D deficiency is a predisposing factor for uterine leiomyoma development.

Keywords: uterine fibroids, vitamin D, ultrasonography.

Uterin leiomyomlar (UL) myometriyumun fibroblast ve düz kas hücrelerinden gelişen nonkanseroz monoklonal tümörlerdir (1). Sıklıkla üreme çağı kadınlarda görülürler. Tamamen asemptomatik olabilirlerken; abortus, infertilite gibi üremeye olumsuz etkileri yanı sıra, anormal uterin kanama ve pelvik ağrı gibi klinik bulgulara da sebep olabilirler. UL'ın yaygınlığı ve etiyojisi konusunda pek çok veri bulunmaktadır. Son yılların ilginç gözlemlerinden birisi, D vitamini eksikliğinin artmış UL insidansı ile birlikteliğidir (2). Yağda çözünür bir vitamin olan D vitamini ana kaynağı dermal sentez olup, doğal olarak çok az gıdada bulunur. D vitamini, aynı zamanda bir steroid hormondur. Mevsimsel koşullar, cilt rengi, kronik hastalık, obezite gibi durumlar sentez sürecini olumsuz etkiler. 25-hidroksivitamin D konsantrasyonu [25(OH) D] dolaşımdaki D vitamini majör ölçülebilir kaynağıdır (1, 2). 25-hidroksivitamin D ölçülerek yapılan çalışmalarda subklinik vitamin D eksikliğinin (<20 ng/mL) toplumlarda oldukça yaygın görüldüğü, Türk toplumunda ise prevalansın % 44-100 olduğu bildirilmektedir (3, 4).

Bu çalışmadaki amacımız, uterin leiomyomlar ile toplumda görülme sıklığı oldukça yaygın olan düşük serum 25-hidroksivitamin D düzeyleri arasında ilişki olup olmadığını araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Retrospektif dosya tarama çalışması olarak planlanan bu çalışma kapsamında, Ocak 2017 – Aralık 2019 tarihleri arasında, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi (DEÜTFH) Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'ne çeşitli sebeplerden başvuran ve serum 25-hidroksivitamin D düzeyleri ölçülen 3280 olgunun tıbbi kayıtları tarandı. Bu olgulardan 300'ünün muayene ve görüntüleme yöntemleri [transvajinal ya da transabdominal ultrasonografi (TVUSG/TAUSG) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG)] yardımı ile myoma uteri tanısı aldığı saptandı. 174 olgunun tıbbi tedavi sonrası takipte olduğu, 126 olguya ise cerrahi tedavi uygulandığı gözlemlendi (65 olguya histerektomi, 61 olguya myomektomi uygulanmıştı). Cerrahi tedavi uygulanan olguların 111'i aşağıda bahsedilecek çalışma kriterlerini karşılamaktaydı.

Çalışmaya dâhil edilme dahil edilme kriterleri; 18-60 yaş aralığında olmak; muayene, görüntüleme (TVUSG, TAUSG ya da MRG) ve nihai ameliyat bulgusu uterin leiomyom olması, leiomyom büyüklüğü alt sınır olarak en az bir adet 10 mm'den büyük çapta leiomyom tespit edilmesi, serum 25-hidroksivitamin D ölçümü öncesi 3 ay hormonal veya nonhormonal tedavi almamış olması (D

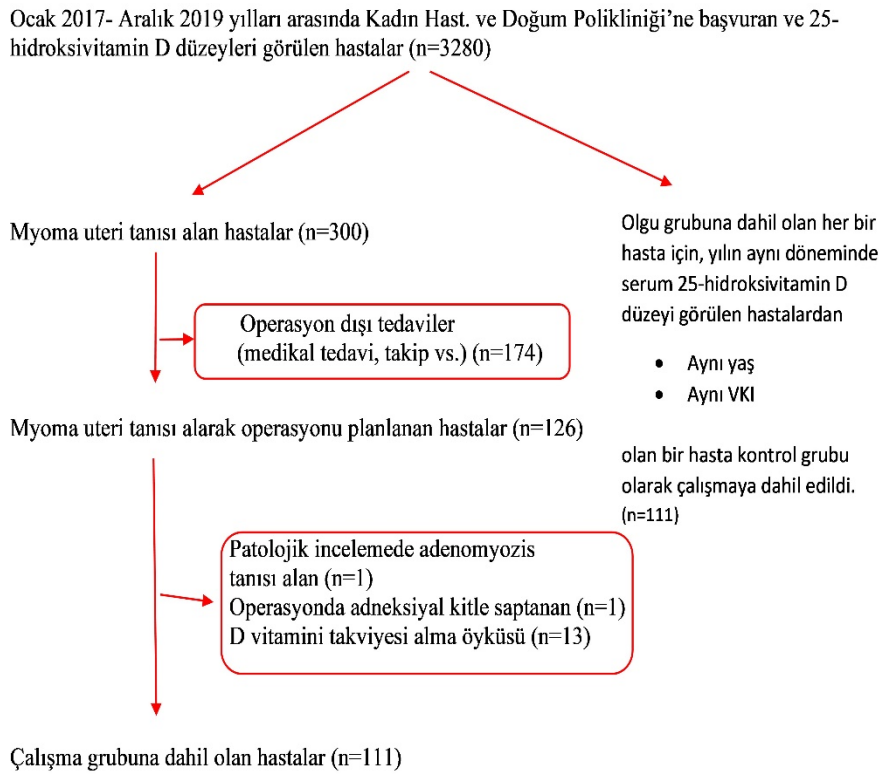
vitamini suplementasyonu almamış olması), albino ya da zenci özellikte olmamasıdır.

Etiyolojisi aydınlatılmamış pelvik kitle varlığı, genital ya da diğer organ kökenli malignite şüphesi veya tanısı olması, gebelik ile ya da gebelik komplikasyonu ile başvuru olması, obstetrik öyküsünde son üç ayda doğum ya da abortus öyküsü olması dışlama kriterleri arasında yer aldı. Ek olarak muayene, görüntüleme (TVUSG/TAUSG/MRG) veya ameliyat sonucu leiomyom tanısı doğrulanmayan olgular ile serum 25-hidroksivitamin D düzeyi ölçülmemiş ve olgular da çalışmaya dâhil edilmedi.

Leiomyom hacimleri en, boy, yükseklik verileri kullanılarak santimetreküp (cm³) cinsinden elde edildi.

Buna göre hacim <150 cm³ leiomyomlar küçük, hacim ≥150 cm³ leiomyomlar ise büyük myomlar olarak tanımlandı.

Kontrol grubu, çalışma grubuyla benzer yaş aralığında olan, leiomyom tanısı almamış, genital veya diğer organ kökenli benign ya da malign neoplastik hastalığı olmayan, gebeliği olmayan, benzer vücut kitle indeksine (VKİ) sahip olgulardan seçildi. Bu olguların birçoğu kendi isteğiyle serum 25-hidroksivitamin D düzeyini bilmek için başvurmuş, bir kısmı kurum çalışanları olan sağlıklı ve herhangi bir hastalık açısından asemptomatik kadınlardır. Çalışma ve kontrol grubunun kohort şeması Şekil 1' de özetlendi.



Şekil 1: Çalışma grubu (UL) ve sağlıklı bireylerin kohort şeması.

Tüm dâhil edilme ve dışlanma kriterlerini taşıyan 111 leiomyom olgu grubu ve 111 kontrol grubu olmak üzere toplam 222 olgunun verileri üzerinde değerlendirme

yapıldı. Olgu ve kontrol grubundaki hastaların yaş, vücut kitle indeksi (VKİ), ten rengi, parite gibi özellikler açısından

benzer olması sağlandı. Ayrıca her iki grup arasında albino ya da zenci hasta yer almadı.

25-hidroksivitamin D düzeyleri DEÜTFH laboratuvarlarında, kemilüminesans ışına tekniği ile çalışıldı (Adiva Centaur XP Immunoassay System, Siemens Healthcare, Erlangen, Almanya).

20 ng/mL ve üzeri ölçümler normal düzey kabul edilirken, 20 ng/mL altı düzeyler subklinik vitamin D eksikliği olarak değerlendirildi.

Leiomyom olgu grubu ve kontrol grubu, 25-hidroksivitamin D düzeyleri arasındaki fark açısından, t testi kullanılarak analiz edildi. Yazılım olarak IBM SPSS Statistics 24.Sürüm (International Business Machines Corporation, Armonk, New York, Amerika Birleşik Devletleri) kullanıldı. $P < 0,05$ istatistiksel anlamlı olarak yorumlandı.

Çalışma, 17.02.2020 tarih ve 2020/04-41 sayılı yerel etik kurul kararıyla onay aldı.

BULGULAR

Çalışma kapsamında değerlendirilen toplam 222 hastanın yaş aralığı 21-59 arasında değişmekte olup ortalama yaş $41,90 \pm 7,00$ olarak saptandı. Olgu ve kontrol grubuna dahil hastalar sosyodemografik özellikleri açısından birebir eşleştirildiğinden, hem leiomyomlu hastalardan oluşan olgu grubunda, hem de kontrol grubunda ortalama yaş $41,90 \pm 7,00$ olarak saptandı. Gruplar yaş, VKİ, abortus ve parite açısından benzerdi. (Tablo 1)

Çalışma grubunda hastaların 16'sı (%14,00), kontrol grubunda 18'i (%16,20) postmenopozal dönemdedi, ortalama yaşları, menopoz süreleri ve serum 25-hidroksivitamin D düzeyleri benzer özellikteydi.

Leiomyom boyutları göz önüne alınmadan, leiomyom varlığı ve yokluğu açısından her iki grup karşılaştırıldığında; leiomyomu olan grupta ortalama serum 25-hidroksivitamin D düzeyleri $17,80 \pm 10,90$ ng/mL, leiomyomu olmayan kontrol grubunda ise $20,86 \pm 10,20$

ng/mL olarak saptandı (Tablo 2). Leiomyomu olan grupta 25-hidroksivitamin D düzeyleri kontrol grubundan daha düşük seviyelerde bulunmasına karşın, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p=0,564$).

Tablo 1. Çalışma ve kontrol grubu olgularının sosyodemografik özellikleri

	Olgu grubu (n=111)	Kontrol grubu (n=111)	p
Yaş	41,9±7,00	41,9±7,00	NS
VKİ	27,00	27,00	NS
Parite	1,18 ± 1,07	1,20 ± 0,97	NS
Abortus	0,16 ± 0,37	0,15 ± 0,36	NS
Menopoz	16 (%14)	18 (%16,2)	NS

$p < 0,05$ istatistiksel anlamlı; "NS": anlamlı değil.

Tablo 2. Çalışma ve kontrol grubu olguları 25-hidroksivitamin D düzeyleri

	Olgu grubu (n = 111)	Kontrol grubu (n = 111)	p
D Vitamini düzeyi (ng/mL)	17,81±10,90	20,86±10,20	NS

$p < 0,05$ istatistiksel anlamlı; "NS": anlamlı değil.

Çalışma grubu olgular, leiomyom boyutları dikkate alınarak küçük boyutlu leiomyomlar ($< 150 \text{ cm}^3$) 67 olgu ve büyük boyutlu leiomyomlar ($\geq 150 \text{ cm}^3$) 44 olgu olarak ayrıldı. Büyük boyutlu leiomyomların ortalama görülme yaşının ($40,11 \pm 7,38$) küçük boyutlu leiomyomlu olguların ortalama görülme yaşından ($43,08 \pm 7,71$) daha küçük olduğu gözlemlendi (Tablo 3). Büyük boyutlu leiomyomlarda ortalama serum 25-hidroksivitamin D düzeyleri ($16,73 \pm 10,11$ ng/mL) daha düşük saptanırken, küçük boyutlu leiomyomlarda ortalama serum 25-hidroksivitamin D düzeyleri ($18,81 \pm 11,36$ ng/mL) daha yüksek saptandı. Ancak her iki ölçümde ortalama yaş ve 25-hidroksivitamin D düzey ortalamları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Tablo 3. Leiomyom boyutlarına göre olgu ve kontrol gruplarında 25-hidroksivitamin D ölçüm düzeyleri

	Kontrol (n=111)	Olgu (n=111)		P
		Leiomyom boyutu <150 cm ³ (n = 67)	Leiomyom boyutu ≥150 cm ³ (n = 44)	
Yaş	41,91±7,00	43,08±7,71	40,11±7,38	NS
D vitamini düzeyi (ng/mL)	20,86 ± 10,20	18,81±11,36	16,73±10,11	NS

p<0,05 istatistiksel anlamlı; "NS": anlamlı değil.

TARTIŞMA

Uterin leiomyomlar, uterusun düz kas hücrelerinden kaynaklanan kadın genital sisteminin en yaygın benign tümörleridir. Yaş ve diğer risk faktörlerine bağlı olarak görülme sıklıkları %25-80 arasında değişmektedir (5). Bir kısmı asemptomatik olmakla birlikte leiomyomdan etkilenen kadınlarda, anormal uterin kanama, demir eksikliği anemisi, pelvik ağrı ve basınç, idrar kaçırma gibi yakınmalar görülmektedir. Lokalizasyon, sayı ve büyüklüğe bağlı olarak değişen oranlarda; infertilite, düşük, erken doğum gibi sonuçlara yol açabilmektedirler (1, 2, 5).

Sebepler oldukları sağlık sorunları, görülme yaşı ve yaygınlığı göz önüne alındığında uterin leiomyomların çok sayıda kadının yaşam kalitesini olumsuz etkilediği söylenebilir. Semptomatik hastalığın tedavisi için, GnRH agonistleri, oral kontraseptifler, östrojen, progesteron reseptör modülatörleri gibi non-invaziv yöntemlerin yanı sıra uterin arter embolizasyonu, myomektomi, histerektomi gibi invaziv tedavi seçenekleri mevcuttur (6). Reprodüktif dönemde konservatif tedavi yaklaşımları ön planda olsa da hastalığın tekrarlayan doğası gereği gelecekte bu kadınların birçoğu yeniden cerrahiye aday olmaktadır. Leiomyomlar dünya genelinde jinekolojik ameliyatların en yaygın, histerektomilerin en sık sebebidirler (7).

Uterin leiomyomların etiolojisinde; yaş, premenopozal durum, siyah ırk, obezite, ailede hipertansiyon öyküsü, düşük parite ve gıda katkı maddeleri gibi etkenler sayılabilir (6). Leiomyomların fizyopatolojik gelişimi incelendiğinde steroid hormonların leiomyomların oluşumu ve büyümesinde, büyüme

faktörleri aracılığıyla, önemli rol oynadığı gözlenmektedir (5). Bir steroid hormon olan 25-hidroksivitamin D reseptörleri; beyin, prostat ve bağışıklık hücreleri gibi vücudun bir çok dokusunda bulunur (8). Yeterli serum düzeylerinde meme, prostat ve kolon kanseri insidansını azaltır, hücre proliferasyonu ve farklılaşmasını düzenler, anjiyogenezi inhibe eder ve apoptozu uyarır (7, 9-11).

Çalışma popülasyonumuzda, uterin leiomyumlu olguların serum 25-hidroksivitamin D düzeylerinin, kontrol grubu sağlıklı kadınlara göre, daha düşük seviyelere sahip olduğunu saptadık (Tablo 2). Bu fark istatistiksel olarak anlamlı olmasa da literatürde yer alan birçok çalışmanın bulgularıyla uyumludur (2, 7, 9, 12, 13).

Araştırmamızda, büyük boyutlu leiomyomların, küçük boyutlu leiomyumlu olgulardan daha erken yaşlarda görüldüğü ve bu grupta 25-hidroksivitamin D serum düzeylerinin, küçük boyutlu myomlara sahip kadınların serum düzeylerinden daha düşük seviyelerde olduğu sonucun bulduk. Leiomyomların erken yaşlarda ve daha büyük boyutlarda görülmesi üreme ve doğurganlığa olan olumsuz etkileri daha fazla olacağından önleyici ve tedavi edici yaklaşımlar açısından büyük öneme sahiptir.

Literatürde, düşük serum 25-hidroksivitamin D ve leiomyom ilişkisine dikkat çeken pek çok makalenin yanı sıra in-vivo ve in-vitro 25-hidroksivitamin D'nin myom çapları üstüne küçültücü ve önleyici etkisinin bulunduğu dair çalışmalar da hızla artmaktadır (3, 4, 12-15).

Leiomyom patogenezine yönelik moleküler çalışmalardaki gelişmeler, güncel epidemiyolojik veriler ve son 10 yılda yapılan diğer birçok çalışma, 25-hidroksivitamin D'nin hem leiomyomların gelişiminin

önlenmesinde hem de tedavisinde önemli role sahip olabileceği yönünde bulgular ortaya koymaktadır (9, 12–14). Bu çalışmaların sonuçlarına göre, leiomyomların tedavisi, gelişiminin önlenmesi için 25-hidroksivitamin D önemli bir noninvaziv tedavi alternatifi olmaya aday görünmektedir.

25-hidroksivitamin D'nin leiomyomlar üzerine antiproliferatif ve apoptotik etkisinin; katekol-O-metiltransferaz (COMT) aktivitesini baskılanması, myometriyumda 25-hidroksivitamin D reseptörlerinin artıp, östrojen ve progesteron reseptörlerini baskılanması yoluyla gerçekleştiği bildirilmektedir (15). Neden sonuç ilişkisi tam olarak anlaşıldığında, leiomyom gelişimini önleyici etkisi ve bunun için gereken serum düzeyi tespit edilebilir; myomların önlenmesi ve sağaltımında D vitamininin kullanılması söz konusu olabilir.

Çalışmamızda postmenopozal dönem hastalarında yer alması, serimizin bir özelliğidir. Uterin leiomyom grubunda, kontrol grubuna göre, daha düşük düzeylerde 25-hidroksivitamin D düzeyleri saptamamıza karşın her iki grup arasında istatistiksel önemde bir ilişki bulamadık. Bu durumu; coğrafi olarak bölgemizin fazlaca gün ışığı alması bölgede yaşayan insanların fazlaca gün ışığına maruz kalması ve dolayısıyla çok düşük D vitamini konsantrasyonlarından korunmuş olması şeklinde açıklanabilir. Bu sonuca ulaşmamızda bir diğer etken ise çalışma dizaynımızın retrospektif olması ve sınırlı sayıda olgunun yer alması olabilir. Kadın hayatının farklı dönemlerini içeren, daha geniş olgu sayısına sahip prospektif çalışmalar, insanlarda 25-hidroksivitamin D eksikliği, artmış uterin leiomyom ilişkisini daha net bir şekilde aydınlatılabilir.

TEŞEKKÜR

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması beyanında bulunmamaktadırlar.

Finansal Destek Beyanı: Yazarlar, herhangi bir finansal destek almamışlardır. Sponsorluk beyanı yoktur.

KAYNAKLAR

1. Stewart EA, Cookson CL, Gandolfo RA, Schulze-Rath R. Epidemiology of uterine fibroids: a systematic review. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2017;124(10):1501–12.
2. Ciebiera M, Włodarczyk M, Ciebiera M, Zaręba K, Łukaszuk K, Jakiel G. Vitamin D and uterine fibroids—Review of the literature and novel concepts. *Int J Mol Sci.* 2018;19(7):1–18.
3. Forrest KYZ, Stuhldreher WL. Prevalence and correlates of vitamin D deficiency in US adults. *Nutr Res [Internet].* 2011;31(1):48–54. Erişim adresi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nutres.2010.12.001>
4. Alagöl F, Shihadeh Y, Boztepe H, Tanakol R, Yarman S, Azizlerli H, et al. Sunlight exposure and vitamin D deficiency in Turkish women. *J Endocrinol Invest.* 2000;23(3):173–7.
5. Ciebiera M, Włodarczyk M, Słabuszewska-Józwiak A, Nowicka G, Jakiel G. Influence of vitamin D and transforming growth factor β 3 serum concentrations, obesity, and family history on the risk for uterine fibroids. *Fertil Steril.* 2016;106(7):1787–92.
6. Brakta S, Diamond JS, Al-Hendy A, Diamond MP, Halder SK. Role of Vitamin D in uterine fibroid biology. *Fertil Steril.* 2015;104(3):698–706.
7. Al-Hendy A, Badr M. Can vitamin D reduce the risk of uterine fibroids? *Women's Heal.* 2014;10(4):353–8.
8. Dokuzlar Ö, Calan M, Şişman AR, Kocaer SB, Bayraktar F. Relationship between vitamin D level and paraoxonase 1 enzyme activity. *DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi.* 2019;33(3):199–206.
9. Mohammadi R, Tabrizi R, Hessami K, Ashari H, Nowrouzi-Sohrabi P, Hosseini-Bensenjan M, et al. Correlation of low serum vitamin-D with uterine leiomyoma: A systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol.* 2020;18(1):1–8.
10. Mäkinen N, Vahteristo P, Bützow R, Sjöberg J, Aaltonen LA. Exomic landscape of MED12 mutation-negative and -positive uterine leiomyomas. *Int J Cancer.* 2014;134(4):1008–12.

11. Halder SK, Laknaur A, Miller J, Layman LC, Diamond M, Al-Hendy A. Novel MED12 gene somatic mutations in women from the Southern United States with symptomatic uterine fibroids. *Mol Genet Genomics*. 2015;290(2):505–11.
12. Ciebiera M, Ali M, Zgliczyńska M, Skrzypczak M, Al-Hendy A. Vitamins and uterine fibroids: Current data on pathophysiology and possible clinical relevance. *Int J Mol Sci*. 2020;21(15):1–25.
13. Ciebiera M, Łukaszuk K, Męczekalski B, Ciebiera M, Wojtyła C, Słabuszewska-Józwiak A, et al. Alternative oral agents in prophylaxis and therapy of uterine fibroids—an up-to-date review. *Int J Mol Sci*. 2017;18(12):2586.
14. Li S, Chen B, Sheng B, Wang J, Zhu X. The associations between serum vitamin D, calcium and uterine fibroids in Chinese women: a case-controlled study. *J Int Med Res*. 2020;48(5):1-11.
15. Ciebiera M, Ali M, Prince L, Jackson-Bey T, Atabekov I, Zgliczyński S, et al. The Evolving Role of Natural Compounds in the Medical Treatment of Uterine Fibroids. *J Clin Med*. 2020;9(5):1479.

Kronik Miyeloid Lösemi (KML) hastalarında DNA Metiltransferaz 3A (DNMT3A) kodlayan gende R882H mutasyon varlığının araştırılması

INVESTIGATION OF R882H MUTATION IN THE GENE CODING DNA METHYLTRANSFERASE 3A (DNMT3A) IN CHRONIC MYELOID LEUKEMIA (CML) PATIENTS

 Nazlı ŞİRİN¹,  Bengüsu AYDIN¹,  Melek PEHLİVAN²,  Hakkı Ogün SERCAN¹

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, İZMİR

²İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, İZMİR

ÖZ

Amaç: Kronik Miyeloid Lösemi (KML), hematopoetik kök hücre (HKH) orijinli klonal miyeloproliferatif bir hastalıktır. KML'deki Bcr-Abl kimerik geni ile birlikte diğer ek mutasyonlar ve epigenetik modifikasyonlar hastalığın blastik faza doğru ilerleyişi için gereklidir. DNA metiltransferazlar (DNMT), epigenetik olarak düzenlenmiş genlerin ifade edilmesinde ve baskılanmasında önemli rol oynayan genom metilasyonu için anahtar proteinlerdir. Hematolojik malignitelerde DNMT3A ve diğer DNA metilasyon düzenleyicilerinde mutasyonlar tanımlanmıştır. R882H mutasyonu DNMT3a'da en sık gözlenen mutasyondur. Bu çalışmanın amacı DNMT3A R882H mutasyonunun KML hastalarındaki görülme oranını araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Bcr/Abl kimerik gen analizi amacıyla gönderilmiş KML hastalarının kemik iliklerinden elde edilmiş olan cDNA örneklerinde, DNMT3A R882H mutasyonunu taramak için, Acil restriksiyon enzim kesimi kullanıldı. Kesim sonrası Bcr/Abl+ ve Bcr/Abl- örneklerden random seçilerek DNMT3A için DNA dizi analizi yapıldı. Elde edilen verilerin analizleri istatistiksel olarak değerlendirildi.

Bulgular: 35 Bcr/Abl+ ve 60 Bcr/Abl- örneğin Acil restriksiyon enzim kesimi sonrası bu mutasyonu taşımadıkları gözlemlendi. Bu örneklerden random seçilerek DNA dizi analizi ile değerlendirilen örneklerde de R882H mutasyonunun olmadığı doğrulandı.

Sonuç: Elde edilen sonuçlarımıza göre DNMT3A-R882H mutasyonunun KML hastalarında gözlenmediği, Bcr/Abl+ ve Bcr/Abl- bireyler arasında mutasyon görülme oranı açısından herhangi bir farklılık olmadığı gözlemlenmiştir. Hematopoetik hücrelerin proliferasyon potansiyelini arttırmakta rol oynadığı bilinen DNMT3A R882H mutasyonunun KML progresyonu açısından etkili olmadığı ortaya konmuştur.

Anahtar Sözcükler: Kronik Myeloid Lösemi, Bcr/Abl, DNMT3A, R882H mutasyonu

Hakkı Ogün SERCAN

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı
İZMİR

 <https://orcid.org/0000-0002-2449-1794>

ABSTRACT

Objective: Chronic Myeloid Leukemia (CML) is a clonal myeloproliferative disease of hematopoietic stem cell (HSC) origin. Along with the Bcr-Abl chimeric gene in KML, other additional mutations and epigenetic modifications are necessary for the disease to progress to the blastic phase. DNA methyltransferases (DNMTs) are key proteins for genome methylation, which play an important role in the expression and suppression of epigenetically regulated genes. Mutations in DNMT3A and other DNA methylation regulators have been identified in hematological malignancies. R882H mutation is the most common mutation in DNMT3a. The aim of this study is to investigate the incidence of DNMT3A R882H mutation in CML patients.

Materials and Methods: Acil restriction enzyme cutting was used to screen the DNMT3A R882H mutation in cDNA samples obtained from bone marrow samples of CML patients sent for Bcr/Abl chimeric gene analysis. After restriction enzyme cutting, Bcr/Abl+ and Bcr/Abl- samples were randomly selected and DNA sequence analysis was performed for DNMT3A. Analyzes of the data obtained were evaluated statistically.

Results: It was observed that 35 Bcr/Abl + and 60 Bcr/Abl- samples did not carry this mutation after Acil restriction enzyme cutting. It was confirmed that there was no R882H mutation in the samples evaluated randomly by DNA sequence analysis from these samples.

Conclusion: According to our results, it was founded that DNMT3A-R882H mutation was not observed in CML patients and there was no difference in the rate of mutation among Bcr/Abl + and Bcr/Abl- individuals. It has been demonstrated that the DNMT3A R882H mutation, which is known to play a role in increasing the proliferation potential of hematopoietic cells, is not effective for CML progression.

Keywords: Chronic Myeloid Leukemia, Bcr/Abl, DNMT3A, R882H mutation.

Kronik miyeloid lösemi (KML), hematopoetik kök hücre (HKH) orjinli klonal miyeloproliferatif bir hastalıktır. t(9;22)(q34;q11) sonucu Bcr/Abl kimerik geni oluşmakta ve bu gen artmış tirozin kinaz aktivitesine sahip 210 kDA ağırlığında protein ürünü veren bir mRNA kodlamaktadır (1). İn vitro deneysel modeller Bcr/Abl protein kinazın KML'nin patogeneğinde merkezi rol oynadığını göstermiştir (2, 3). Bcr/Abl kimerik geni KML'deki primer genetik kusur olarak kabul edilmiş olsa da, diğer ek mutasyonlar ve epigenetik modifikasyonlar hastalığın blastik faza doğru ilerleyişi için gereklidir (1).

DNA metilasyonu, transkripsiyonel represyon, genomik imprintlenme ve tekrarlayan elementlerin bastırılması gibi anahtar hücrel işlemlerde yer alan epigenetik bir modifikasyondur. Özellikle tümör baskılayıcı genlerin promotor hipermetilasyonu yoluyla epigenetik olarak susturulması kanserlerde çok sık karşılaştığımız epigenetik faktörlerdendir (4, 5). Epigenetik

olarak düzenlenmiş gen ekspresyonu ve represyonunda önemli rol oynayan anahtar enzimler, DNA metiltransferazlardır (DNMT). Genomik DNA'nın metilasyon deseninin korunması ve sürdürülmesi DNA metiltransferazlar ile düzenlenir. Memelilerde üç gen, DNA metiltransferaz proteinlerini kodlamaktadır: DNMT1, DNMT3A ve DNMT3B (6). DNMT3A, omurgalılarda yüksek oranda korunan 130 kDa'luk bir proteindir (6). DNMT3A ve DNMT3B proteinleri, metillenmemiş CpG alanlarının de novo metilasyonu yoluyla özellikle embriyogeneşte erken DNA metilasyon desenlerini oluşturmaktan sorumludur.

DNMT3A geni, insan kromozomu 2p23 üzerindeki 23 ekzon tarafından kodlanır (7). Hematolojik malignitelerde, DNMT3A ve diğer DNA metilasyon düzenleyicilerinde mutasyonlar tanımlanmıştır. Bu mutasyonların fonksiyonel analizi, hastalık mekanizmalarının daha iyi anlaşılmasına, yeni

biyobelirteçlerin ve / veya ilaç hedeflerinin keşfedilmesine ve tedavi rejimlerinin daha rasyonel tasarımlarına imkân sağlayacak potansiyel oluşturmaktadır (8). DNMT3A'daki somatik mutasyonların çoğunluğu heterozigottur ve proteinin normal fonksiyonunda veya stabilitesinde kilit rol oynayan bu oligomerleşmenin bozulmasına yol açarlar (9). DNMT3A mutasyonları ve lökogenез süreci ile ilişkisi konusunda çalışmalar artmakla beraber, henüz moleküler mekanizmalar, klinik prognostik ve terapötik değer konusunda önemli sorular cevapsız kalmaktadır. Hematopoetik malignitelerde DNMT3A mutasyonlarının çoğu, metiltransferaz domain (MTD)'de R882 kodonunda meydana gelmektedir (10). DNMT3A'nın fonksiyonel formu oligomerize olmuş şekildedir. R882H mutasyonunun bulunduğu MTase domaini oligomerizasyon için önemlidir. Özellikle R882H ile bu oligomerleşme bozulabilmektedir. R882H mutasyonu ile oluşan mutant protein, dominant negatif etki göstererek, DNMT3A için heterozigot yapılanmaya rağmen WT DNMT3A'nın fonksiyonunu baskılamakta ve bu da genomik DNA metilasyon deseninin düzenlenmesi noktasında olumsuz etki etmektedir (9, 11).

Hematolojik maligniteler incelendiğinde, DNMT3A-R882H mutasyonu, hematopoetik hücrelerin proliferasyon potansiyelini ve hücre döngüsü aktivitesini artırmakta, genomik metilasyon desenlerinin modifikasyonlarını uyarmaktadır. DNMT3A mutasyonlarının fonksiyonel rolü ile ilgili ilerlemelere rağmen miyeloid malignitelerin patogenezinin moleküler mekanizmaları tam olarak anlaşılammıştır. DNMT3A R882 mutasyonlarının, KML prognozunu etkileyip etkilemediği belirsizdir. Bu çalışmada, KML ön tanısı ile gönderilmiş moleküler olarak Bcr/Abl+ olduğu bilinen örnekler ile Bcr/Abl- olduğu saptanan örneklerdeki R882H mutasyonunun varlığının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta örnekleri

Çalışmaya dâhil edilen hasta örnekleri klinik olarak KML ön tanısı almış ve kimerik gen analizi için Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı'na gönderilmiş olan hastalardan seçilmiştir. 35 KML Bcr/Abl pozitif ve 60 Bcr/Abl negatif hasta olmak üzere

toplam 95 hasta dâhil edilmiştir. Çalışma için "Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan" 30.01.2019 tarih ve 2019/02-21 numaralı izin alınmıştır.

RNA izolasyonu ve cDNA sentezi

Hasta örneklerinden total RNA izolasyonları, RNeasy® Mini kiti (Qiagen) kullanılarak gerçekleştirildi. Genomik DNA kontaminasyonunu önlemek için, RNA örnekleri üreticinin talimatları doğrultusunda RNaz içermeyen DNaz I (Qiagen) ile muamele edildi. RNA bütünlüğü ve saflığı sırasıyla elektroforez ve OD260/OD280 nm oranı ile doğrulandı. Üreticinin talimatlarına göre 2 µg RNA kalıp olarak kullanılarak cDNA sentezi gerçekleştirildi (SuperScript™ First Strand kiti, Invitrogen).

Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR)

DNMT3A (Gene ID:1788) genini içeren bölgeyi çoğaltmak için gerekli primerler dizayn edildi. Reaksiyonlar, her primerden 5 pmol, 4 ul cDNA örneği ve 1x Fermentas Maxima Hot Start PCR Master Mix kullanılarak 20 ul hacimde gerçekleştirildi. Primer dizileri Tablo 1'de verilmektedir. PCR reaksiyonunun ısı profili: 95°C'de 5 dakika ön inkübasyon, ardından 95°C'de 10 saniye, 59°C'de 5 saniye, 72 °C'de 10 saniye olmak üzere 40 amplifikasyon döngüsü ile gerçekleştirildi.

Tablo 1. DNMT3A Geni Primer Dizisi

Primer dizisi (5'-3')
Dnmt3aF: 5'-CCATAAAGCAGGGCAAAGACC-3'
Dnmt3aR 5'-GAGCGAAGAGGTGGCGGATG-3'

Agaroz jel elektroforezi

PCR sonrası elde edilen ürünleri kontrol etmek amacıyla %2'lik agaroz jel elektroforezi yapıldı. TBE (Tris, Borik Asit, EDTA) tamponu içerisinde 100 volt'da 45 dakika yürütülen PCR örneklerinin 195 bp uzunluğundaki

bantları DNA Molecular Weight Marker XII (50bp ladder, Roche) kullanılarak değerlendirildi (12).

Restriksiyon enzim kesimi

R882H bölgesine denk gelen ve DNMT3A bölgesini 130 ve 60 bp olmak üzere iki parçaya kesen AcI I (#R0551S, New England Biolabs) kesim enzimi kullanıldı. R882H mutasyonu bulundurmayan DNMT3A dizilerin enzim tarafından kesilerek jelde çift bant vermesi beklenirken mutasyon bulunduran DNMT3A dizilerinin kesilmeden tek bant vermesi beklenmektedir. Üretici firmanın protokolüne uygun gerçekleştirilen ve 15 µl'de kurulan reaksiyon için 10 µl PCR ürünü, 1 µl AcI I enzimi ve 1,5 µl Cut Smart Buffer kullanıldı (13). Restriksiyon enzim kesimi 37°C 20 dakika, 65°C 20 dakika ısı profili kullanılarak gerçekleştirildi. Enzim kesimi sonrası örnekler %2'lik agaroz jelde yürütülerek değerlendirildi.

DNA dizi analizi

Restriksiyon enzim kesim sonrası Bcr/Abl+ ve Bcr/Abl- örneklerden random 10 örnek seçilerek sekans analizi için DNMT3A PCR primerleri ile birlikte Eurofins Genomics (Germany) sekans analizine gönderildi. R882H kodonundaki mutasyonun varlığını doğrulamak için DNMT3A bölgesinin dizileme işlemi Sanger yöntemi (3130XL, Applied Biosystems) ile yapıldı. DNA dizi analizinde kullanılan primer dizileri Tablo 1'de gösterilmiştir.

PCR reaksiyonu daha önceki çalışmamızda olduğu gibi 500 ng cDNA, 0,4 pmol primer, 200 M dNTP, 2 ünite Taq polimeraz (Roche) ve 1X reaksiyon tamponu kullanılarak gerçekleştirildi. PCR reaksiyonunun ısı profili: 95°C'de 5 dakika ön inkübasyon, ardından 95°C'de 10 saniye, 59°C'de 10 saniye 72°C'de 10 saniye olmak üzere 40 amplifikasyon döngüsü ile gerçekleştirildi (14).

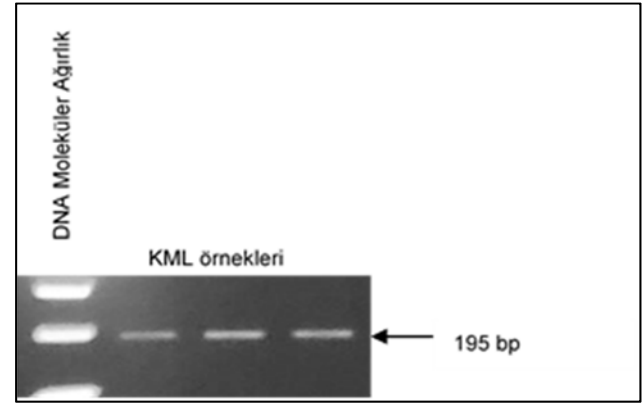
İstatistiksel analiz

Bcr/Abl+ ve Bcr/Abl- KML hastalarında DNMT3A R882H kodonundaki mutasyon görülme sıklığı açısından fark gözlenmediği için, istatistiksel olarak bir değerlendirme yapılmamıştır.

BULGULAR

Bcr/Abl+ ve Bcr/Abl- örneklerde DNMT3A PCR'ının gerçekleştirilmesi

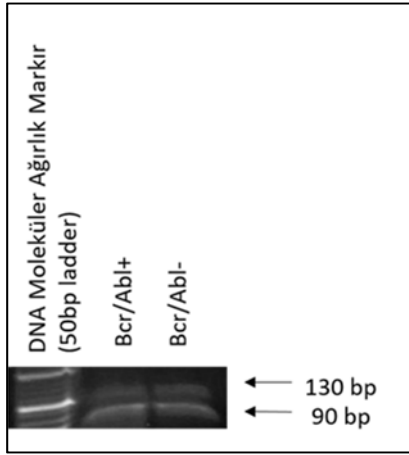
Çalışmaya dâhil edilen 95 hastanın 34'ü (%35,79) kadın, 61'i (%64,21) erkekti. Kadın hastaların yaş ortalamaları 25,15 (±SD:20,49), erkek hastaların yaş ortalamaları 32,19 (±SD:26,53) olarak saptandı. KML ön tanısı ile gelen hasta örneklerinin %36,84'ü Bcr/Abl+, %63,16'sı Bcr/Abl-'ti. Hasta kemik iliği örneklerinden elde edilen cDNA'lar kalıp olarak kullanılarak DNMT3A primerleri ile yapılan PCR sonucunda 195 bp uzunluğunda bantlar elde edildi (Şekil1).



Şekil 1. KML örneklerinde DNMT3A primerleri kullanılarak yapılan PCR sonucu.

PCR örneklerinin "AcI" restriksiyon enzim ile kesimi

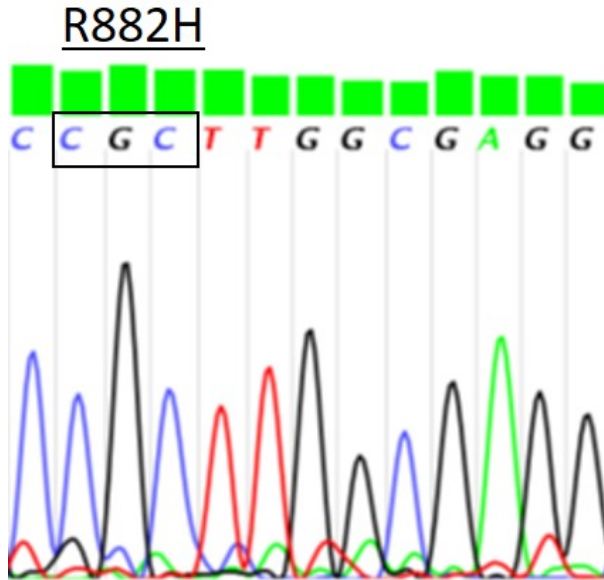
DNMT3A PCR'ı sonrası gerçekleştirilen "AcI" restriksiyon enzim kesimi sonucunda, KML ön tanısı ile gelmiş olan Bcr/Abl+ ve Bcr/Abl- örneklerin R882H mutasyonu taşımadıkları gözlemlendi. Tüm örneklerde AcI restriksiyon enzimi ile muamele sonrasında 90 ve 130 bp olmak üzere çift bant elde edildi.



Şekil 2. Bcr/Abl+ ve Bcr/Abl- örneklerde Acil kullanılarak yapılan restriksiyon enzim kesimi sonucu.

Bcr/Abl+ ve Bcr/Abl- örneklerde R882H mutasyonunun DNA dizi analizi ile değerlendirilmesi

Bcr/Abl+ ve Bcr/abl- örneklerin R882H mutasyonu taşıyıp taşımadıkları random 10 örnek seçilerek Sanger DNA dizi analizi ile de kontrol edildi. Bcr/Abl + ve Bcr/Abl- örneklerin R882H mutasyonunu taşımadıkları gözlemlendi.



Şekil 3. KML örneklerinde R882 mutasyonu için DNA dizi analizi sonucu.

TARTIŞMA

Genom stabilitesinin düzenlenmesinde rol alan DNA metilasyonu birçok hücrel süreçte doğrudan rol oynamaktadır. Son yıllarda, yeni DNA sekanslama tekniklerinin hızlı gelişimi ile DNMT gibi DNA metilasyon düzenleyicileri de dâhil olmak üzere tümör dokularında somatik mutasyonlar içeren genler ortaya konmuştur. Bu genlerden DNMT3A DNA metiltransferazındaki mutasyonlar, Akut miyeloid lösemi (AML) başta olmak üzere, miyelodisplastik sendrom (MDS) ve T-hücresi lenfomaları dahil diğer kanser türlerinde tanımlanmıştır (15).

Erişkin hematolojik malignitelerde DNMT3A mutasyonları sıklıkla lökomogenezin erken olayları olarak ortaya çıkmakta ve hücrelere seçim avantajı sağladığı düşünülmektedir (16, 17). DNMT3A mutantlarının DNMT3A üretmeyen HKH popülasyonuna transplante edildiklerinde miyeloid ve lenfoid neoplazmların gelişmesine yol açtığı bildirilmiştir (18, 19). R882H mutasyonunun DNMT3A'nın CpG metilasyon aktivitesini doğrudan azalttığı, anormal DNA metilasyon modellerine neden olabildiği bildirilmiştir (20). R882H mutantlarının polycomb proteinler ile interaksyona girerek hemopoetik ve lösemik kök hücrelerde diferansiyasyonu blokladığı bildirilmiştir (21).

Genellikle heterozigot olan R882H mutasyonunun doğal tip protein üzerinde dominant-negatif bir etki gösterdiği saptanmıştır. Mutant protein, WT DNMT3A ile dimerize olabilir, ancak proteinin esas olarak daha aktif bir formunu içeren tetramerler oluşturamaz (22, 23). Sonuçta ortaya çıkan düşük DNMT3A homotetramerleri, R882 mutasyonları olan hastalarda gözlenen genom çapında hipometilasyon için metiltransferaz aktivitesinde önemli bir azalma ile sonuçlanır (24, 25).

DNMT3A R882H mutasyonunun hematolojik maligniteler üzerindeki etkisi uzun zamandır araştırma konusu olmuştur. Bu mutasyonun hemopoetik hücrelerde gen ekspresyonu ve DNA metilasyonundaki regülasyonu yoluyla kronik miyelomonositik lösemiye neden olduğu bildirilmiştir (26). R882H mutasyonu, AML'de en sık görülen DNMT3A yanlış anlamalı mutasyonu temsil etmektedir ve yaşa bağımlı olarak arttığı

bildirilmiştir (27). R882H mutasyonu AML'de oldukça yaygın olmasına rağmen, patojenik mekanizması moleküler düzeyde açıklığa kavuşturulmamıştır (15). DNMT3A mutasyonlarının hematolojik malignitelerdeki önemi bilinmesine rağmen DNMT3A R882H mutasyonunun KML hastalarında varlığına veya KML progresyonuna etkisine yönelik herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır.

KML hastalarında DNMT3A mutasyonları ile yapılan çalışmalar incelendiğinde; Schimit ve ark. tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada Bcr/Abl varlığından bağımsız olarak 14 Ph- ve 15 Ph+ KML hastasında, miyeloid hastalıklarda sıklıkla mutasyona uğrayan aralarında DNMT3A'nın da bulunduğu 25 gen incelenmiştir. 1 Ph- hastada C2645G>A mutasyonu ve Ph+ iki hastada ise A741GfsX8 ve Q237X mutasyonları saptanmıştır. Ki ve ark. tarafından 2017 yılında gerçekleştirilen çalışmada ise tirozin kinaz inhibitör tedavisi alan 13 KML hastası ve ikinci bir grupta 100 KML hastası DNMT3A mutasyonları açısından incelenmiştir. 2 hastada DNMT3A'da I705T ve 1122+1G>A mutasyonları saptanmıştır (28,29). Fakat yapılan literatür araştırmaları doğrultusunda KML'de R882H mutasyonu ile ilgili güncel veriye rastlanmamıştır.

9 ile 22. kromozomların translokasyonu (Bcr/Abl) KML hastalarının neredeyse % 90-95'inde mevcuttur. % 5-8 KML hastasında ise kötü prognoza ilerlemeye neden olan varyant kompleks translokasyonlar bulunmaktadır (30). Bu çalışma ile 95 KML ön tanısı almış Bcr/Abl+ ve Bcr/Abl- olduğunu bildiğimiz bireylerde DNMT3A'nın MTase domaininde sıklıkla karşılaşılan R882H mutasyonu taranmış ve bu hastaların R882H mutasyonunu içermedikleri gözlenmiştir. R882H mutasyonunun Bcr/Abl+ ve Bcr/Abl- hastalar için ayırt edici bir genetik özellik olmadığı ve Bcr-Abl'in pozitif olduğu vakalarda KML gelişimi açısından bu mutasyonun etkili olmadığı ortaya konulmuştur.

DNMT3A mutasyonlarının yapısal ve fonksiyonel sonuçlarının ayrıntılı bir şekilde anlaşılması, bu mutasyonların patolojik etkilerini gösterebilmek açısından önem taşımaktadır (20). Bcr/Abl+ ve Bcr/Abl- KML hastalarında DNMT3A'da gözlenen R882H mutasyonunun

gözlenmemesi bu mutasyonun bazı hematolojik malignitelerin gelişiminde etkili olmadığı ihtimalini ortaya koymaktadır.

TEŞEKKÜR

Bu çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projeleri Koordinatörlüğü tarafından (2019.KB.SAG.045) desteklenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Di Bacco A, Keeshan K, McKenna SL, Cotter TG. Molecular Abnormalities in Chronic Myeloid Leukemia: Deregulation of Cell Growth and Apoptosis. *Oncologist*. 2000;5(5):405-15.
2. Quintás-Cardama A, Kantarjian HM, Cortes JE. Mechanisms of primary and secondary resistance to imatinib in chronic myeloid leukemia. *Cancer Control*. H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute. 2009;16: 122-31.
3. Von Bubnoff N, Duyster J. Chronische Myeloische Leukämie - Therapie und Monitoring. *Dtsch Arztebl Int*. 2010; 107: 114-21.
4. Feinberg AP, Vogelstein B. Hypomethylation distinguishes genes of some human cancers from their normal counterparts. *Nature*. 1983; 301(5895):89-92.
5. Jones PA, Laird PW. Cancer epigenetics comes of age. *Nat Genet*. 1999;21:163-7.
6. Okano M, Xie S, Li E. Cloning and characterization of a family of novel mammalian DNA (cytosine-5) methyltransferases. *Nat Genet*. 1998;19:219-20.
7. Chen T, Ueda Y, Xie S, Li E. A novel Dnmt3a isoform produced from an alternative promoter localizes to euchromatin and its expression correlates with active de novo methylation. *J Biol Chem*. 2002;277(41):38746-54.
8. Li KK, Luo L-F, Shen Y, Xu J, Chen Z, Chen S-J. DNA Methyltransferases in Hematologic Malignancies. *Semin Hematol*. 2013;50(1):48-60.
9. Ayyanathan K, Lechner MS, Bell P, Maul GG, Schultz DC, Yamada Y, et al. Regulated recruitment of HP1 to a euchromatic gene induces mitotically heritable,

- epigenetic gene silencing: A mammalian cell culture model of gene variegation. *Genes Dev.* 2003;17(15):1855–69.
10. Weinstein JN, Collisson EA, Mills GB, Shaw KRM, Ozenberger BA, Ellrott K, et al. The cancer genome atlas pan-cancer analysis project *Nat Genet.* 2013; 45: 1113–20.
 11. Yokochi T, Robertson KD. Preferential methylation of unmethylated DNA by mammalian de novo DNA methyltransferase Dnmt3a. *J Biol Chem* 2002;277(14):11735–45.
 12. Drabik A, Bodzoń-Kuśkowska A, Silberring J. Gel Electrophoresis. In: *Proteomic Profiling and Analytical Chemistry: The Crossroads: Second Edition.* Elsevier Inc.; 2016. p. 115–43.
 13. Optimizing Restriction Endonuclease Reactions | NEB [Internet]. New England BioLabs. 2018. Erişim tarihi: 24.11.2020. Erişim adresi: <https://international.neb.com/protocols/2012/12/07/optimizing-restriction-endonuclease-reactions>
 14. Pehlivan M, Caliskan C, Yuze Z, Sercan HO. Forced expression of Wnt antagonists sFRP1 and WIF1 sensitizes chronic myeloid leukemia cells to tyrosine kinase inhibitors. *Tumour Biol.* 2017;39(5):1010428317701654.
 15. Emperle M, Dukatz M, Kunert S, Holzer K, Rajavelu A, Jurkowska RZ, et al. The DNMT3A R882H mutation does not cause dominant negative effects in purified mixed DNMT3A/R882H complexes. *Sci Rep.* 2018;8(1).
 16. Shlush LI, Zandi S, Mitchell A, Chen WC, Brandwein JM, Gupta V, et al. Identification of pre-leukaemic haematopoietic stem cells in acute leukaemia. *Nature.* 2014;506(7488):328–33.
 17. Yang L, Rau R, Goodell MA. DNMT3A in haematological malignancies. *Nat Rev Cancer* [Internet]. 2015 Feb 24 [cited 2020 Nov 17];15(3):152–65.
 18. Mayle A, Yang L, Rodriguez B, Zhou T, Chang E, Curry C V, et al. Hematopoiesis and stem cells: Dnmt3a loss predisposes murine hematopoietic stem cells to malignant transformation. *Blood.* 2015;125(4):629–38.
 19. Celik H, Mallaney C, Kothari A, Ostrander EL, Eultgen E, Martens A, et al. Hematopoiesis and stem cells: Enforced differentiation of Dnmt3a-null bone marrow leads to failure with c-Kit mutations driving leukemic transformation. *Blood.* 2015;125(4):619–28.
 20. Anteneh H, Fang J, Song J. Structural basis for impairment of DNA methylation by the DNMT3A R882H mutation. *Nat Commun.* 2020;11:2294.
 21. Koya J, Kataoka K, Sato T, Bando M, Kato Y, Tsuruta-Kishino T, et al. DNMT3A R882 mutants interact with polycomb proteins to block haematopoietic stem and leukaemic cell differentiation. *Nat Commun.* 2016;7:10924.
 22. Holz-Schietinger C, Matje DM, Reich NO. Mutations in DNA methyltransferase (DNMT3A) observed in acute myeloid leukemia patients disrupt processive methylation. *J Biol Chem.* 2012;287(37):30941–51.
 23. Russler-Germain DA, Spencer DH, Young MA, Lamprecht TL, Miller CA, Fulton R, et al. The R882H DNMT3A Mutation Associated with AML Dominantly Inhibits Wild-Type DNMT3A by Blocking Its Ability to Form Active Tetramers. *Cancer Cell.* 2014;25(4):442–54.
 24. Meyer SE, Qin T, Muench DE, Masuda K, Venkatasubramanian M, Orr E, et al. DNMT3A haploinsufficiency transforms FLT3ITD myeloproliferative disease into a rapid, spontaneous, and fully penetrant acute myeloid leukemia. *Cancer Discov.* 2016;6(5):501–15.
 25. Yang L, Rodriguez B, Mayle A, Park HJ, Lin X, Luo M, et al. DNMT3A Loss Drives Enhancer Hypomethylation in FLT3-ITD-Associated Leukemias. *Cancer Cell.* 2016;29(6):922–34.
 26. Xu J, Wang YY, Dai YJ, Zhang W, Zhang WN, Xiong SM, et al. DNMT3A Arg882 mutation drives chronic myelomonocytic leukemia through disturbing gene expression/DNA methylation in hematopoietic cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111(7):2620–5.

27. Elsayed GM, Fahmi AEA, Shafik NF, Elshimy RAA, Abd Elhakeem HK, Attea SA. Study of DNA methyl transferase 3A mutation in acute myeloid leukemic patients. *Egypt J Med Hum Genet.* 2018;19(4):315–9.
28. Kim TH, Tyndel MS, Zhang Z, Ahn J, Choi S, Szardenings M, et al. Exome sequencing reveals DNMT3A and ASXL1 variants associate with progression of chronic myeloid leukemia after tyrosine kinase inhibitor therapy. *Leuk Res.* 2017;59:142–8.
29. Schmidt M, Rinke J, Schäfer V, Schnittger S, Kohlmann A, Obstfelder E, et al. Molecular-defined clonal evolution in patients with chronic myeloid leukemia independent of the BCR-ABL status. *Leukemia.* 2014;28(12):2292–9.
30. Ciftçiler R, Sağlam EA, İnanc A, Özcebe O, Haznedaroglu IC. A unique case of complex variant translocation of t(6;9;22)(p22;q34;q11.2), der(19) in a newly diagnosed patient with chronic myeloid leukemia. *Cancer Genet.* 2019;237:78–81.

Midede kitle etkisi yaratan Hodgkin lenfoma relapsı: Olgu sunumu

HODGKIN LYMPHOMA RELAPSE CREATING MASS EFFECT ON STOMACH: CASE REPORT

Nur Özlem ÖZDOĞAN¹, Melike ARSLAN², Eрман ATAŞ³, Necati BALAMTEKİN²,

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Ankara

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Gastroenterolojisi BD, Ankara

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji BD, Ankara

ÖZ

Lenfomalar, lenfoid doku ve organlardan köken alan hematolojik malign hastalıklardır. Lenforetiküler hücreler özellikle lenf bezlerinde bulunur, bu nedenle çoğu kez lenf bezlerinin tümöral büyümesi önde gelen klinik semptomu oluşturur. Tüm lenfomaların yaklaşık %60'ını Hodgkin dışı, %40'ını Hodgkin lenfoma oluşturmaktadır. Hodgkin lenfoma klinik olarak boyun, koltuk altı veya kasıkta şişmiş ağrısız lenf nodları, nedeni belirsiz kilo kaybı, ateş, halsizlik, yorgunluk, gece terlemeleri, kaşıntı, öksürük, solunum zorluğu veya göğüs ağrısı ile ortaya çıkar. Hodgkin lenfomada gastrointestinal sistemin organlarının tutulumu son derece nadirdir, ancak gastrointestinal sistem tutulumu olursa genellikle tek bir bölge etkilenir ve hastanın prognozu kötüdür. Bu makalede relapsında, çok nadir görülen mide tutulumuyla kendini gösteren Hodgkin lenfomalı bir çocuk olgu sunulmuş ve literatür bilgileri eşliğinde tartışılmıştır.

Anahtar Sözcükler: Hodgkin lenfoma, mide, çocuk

ABSTRACT

Lymphomas are hematological malignant diseases originating from lymphoid tissues and organs. Lymphoreticular cells are found especially in the lymph nodes, so often the tumoral enlargement of the lymph nodes is the leading clinical symptom. Approximately 60% of all lymphomas are non-Hodgkin and 40% are Hodgkin lymphoma. Hodgkin lymphoma is clinically manifested by painless lymph nodes swollen in the neck, armpit, or groin, with unexplained weight loss, fever, weakness, fatigue, night sweats, itching, cough, difficulty breathing, or chest pain. Involvement of gastrointestinal tract organs is extremely rare in Hodgkin lymphoma, but if gastrointestinal system involvement occurs, generally, one site is affected and the patient's prognosis is poor. In this article, a child with Hodgkin lymphoma presenting in relapse with very rare gastric involvement is presented and discussed in the light of the literature.

Keywords: Hodgkin lenfoma, stomach, child

Melike ARSLAN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi,

Gülhane Tıp Fakültesi,

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,

Çocuk Gastroenterolojisi BD, ANKARA

orcid.org/0000-0002-0107-4699

Hodgkin lenfoma (HL), lenfoid doku ve Hastalık sıklıkla diyafragma üstü yerleşimli lenf nodu organlardan kaynaklanan hematolojik bir malignitedir. tutulumu ile başlamaktadır (1). HL çocuk hastalarda

genellikle lenf nodları, karaciğer, kemik iliği, akciğer ve dalak gibi organları tutarken çok nadir olarak mide tutulumu da bildirilmiştir (1, 2).

Hodgkin lenfomanın malign hücreleri, genellikle ilgili lenf düğümlerindeki hücrelerin %1'inden daha azını oluşturan klonal Hodgkin / Reed-Sternberg (HRS) hücreleridir. Lenf düğümünün geri kalanı, lenfositler, eozinofiller, makrofajlar, plazma hücreleri ve fibroblastlardan oluşan heterojen bir hücresel infiltrat içerir. Bu infiltratif hücreler, HRS hücresinin hayatta kalması ve karakteristik tümöral hücre infiltratının korunması için önemli olan bir dizi sitokin ve kemokin salgılar (3).

Coğrafi bölgelere ve etyolojik etkenlere göre dağılım farklılıkları göstermesine rağmen yaklaşık olarak tüm lenfomaların % 60'ını Hodgkin dışı, % 40'ını Hodgkin lenfoma oluşturmaktadır (4). HL en tedavi edilebilir pediatrik ve yetişkin kanserlerinden biridir, uzun süreli sağkalım oranları sadece kemoterapi (KT) veya radyoterapi (RT) ile kombine tedaviden sonra % 90' ı aşmaktadır. HL iki insidans piki gösterir; genç yetişkinlerde bir zirve yapar, 50 yaşından sonra ise ikinci bir zirve görülür. Çocuk formu (<14 yaş), genç erişkin formu (15-35 yaş) ve yetişkin formu (55-74 yaş) vardır (5). HL, olguların büyük çoğunluğunda genellikle diyafragma üstü yerleşimli ağrısız, lastik kıvamında büyümüş lenf bezleri ile ortaya çıkar ve yayılımı sıklıkla bir lenf düğümünden komşu bir lenf düğümüne sıçrama şeklindedir. Histopatolojik tiplerin içinde komşuluk yoluyla yayılım eğilimi en sık nodüler sklerozan tipindedir. Ateş, gece terlemesi, kilo kaybı, halsizlik, yorgunluk, kaşıntı görülebilir. B semptomları adı verilen bu belirtilerin varlığı kötü prognostik faktör olarak kabul edilir (1). Bu makalede, relapsında mide tutulumuna bağlı oluşan kitle etkisi nedeniyle beslenme intoleransı ile başvuran Hodgkin lenfomalı bir hasta sunuldu.

OLGU SUNUMU

On altı yaşında kız hasta boyunda şişlik, halsizlik, yaygın vücut ağrıları şikâyeti ile Çocuk Onkolojisi ünitesine getirildi. Fizik muayenesinde sol supraklavikuler lenfadenopati (3x3 cm boyutlarında) dışında patolojik bulgu saptanmadı. Vücut ağırlığı 35 kg (<3p), boyu 173 cm (90-95p) idi. Özgeçmiş ve soy geçmişinde özellik yoktu.

Akciğer grafisinde mediastinel kitle ve sol plevral efüzyon saptandı. Lenf düğümü patolojisi noduler sklerozan tip Hodgkin Lenfoma ile uyumlu bulundu. Hastalığın evresini belirlemeye yönelik yapılan PET-BT incelemesinde diyafragma üstü lenf düğümü invazyonu, dalak tutulumu, akciğer metastazı, artmış tutulum gösteren plevral efüzyon ve kemik iliği tutulumu görüldü ve hastalık Evre 4 olarak değerlendirildi. Altı kür ABVD (Adriamisin, Bleomisin, Vinblastin, Dakarbazin) -COPP (Siklofosamid, Vinkristin, Prokarbazin, Prednizon) dönüşümlü KT ve RT sonrası tedavisi kesildi. Üç yıl sonra nüks olan hasta 6 kür ICE(İfsofamid, Karboplatin, Etoposid) ile remisyona girdi. Otolog kök hücre naklini kabul etmeyen hasta bir yıl sonra kusma, beslenme intoleransı ile başvurdu. PET-BT'de mide küçük kurvatur düzeyinde 68 x 61 mm hipodens lezyon saptanması üzerine hastaya üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapıldı ve midedeki ülserle lezyondan biyopsi alındı. Biyopsi sonucu pilillerde kalınlaşma, peptik ülserler, tümöral infiltrasyon şeklinde Hodgkin lenfoma ile uyumlu bulundu. Hastaya DECA kemoterapisi (Deksametazon, Etoposide, Sitarabin, Sisplatin) ve Brentixumab, Vedotin başlandı. Tedaviye tam yanıt alındı. Beslenme intoleransı ve kusma şikâyetleri geçti. Hastaya otolog kök hücre nakli planlandı, ancak nakil öncesi değerlendirmede sol hiler lenfadenopati ve akciğerin sol üst lobunda şüpheli infiltratif alan saptanan hastada, 3 gün süreyle alınan açlık mide suyunun bakteriyolojik incelemeleri sonucunda akciğer tüberkülozu teşhisi konması nedeniyle nakil iptal edildi. Brentixumab ile tedavisine devam edilirken, tedavinin 6. ayında hastada intraabdominal, paraaortik lenf düğümü tutulumu saptandı ve hasta Brentixumab'a dirençli kabul edildi. Bunun üzerine hastaya bir üst tedavi olan Nivolumab başlandı ve intraabdominal RT verildi. Hasta remisyonda hastalık olarak çocuk onkoloji kliniğince takip edilmeye devam etmektedir. Hastanın ailesinden bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

TARTIŞMA

HL, lenfositlerden köken alan bir lenfoid sistem orijinli malignite olup çocuklarda sıklıkla görülmektedir. HL' li hastalarda, lenfadenopatilerin en sık görüldüğü yer % 80 oranında servikal bölgedir ve servikal bölge tek veya iki taraflı tutulabilir. İlk gelişte mediastinal bölgede % 60, aksiller bölgede % 6-20, inguinal bölgede ise % 6 oranında

tutulmuş olduğu gösterilmiştir. İzole diyafragma altı lenf düğümü tutulumu nadirdir (6). HL'de yayılım şekli genellikle boyundan mediastene, çölyak lenf düğümlerine, buradan da dalak, karaciğer ve kemik iliğine doğrudur. Kemik iliği tutulumu, yaygın hastalığı olan ve B semptomları bulunan kötü prognozlu histolojik alt gruplarda saptanır (6). HL'de primer akciğer tutulumu, böbrek, kemik, gastrointestinal sistemin organlarının tutulumu son derece nadirdir, ancak gastrointestinal sistem tutulumu olursa genellikle tek bir bölge etkilenir ve hastanın prognozu kötüdür (7). Diğer taraftan, Hodgkin dışı lenfomalı hastalarda gastrointestinal sistemin lenfomatöz tutulumu % 10-% 30 oranında görülür. Primer gastrik lenfoma Hodgkin hastalığında nadirdir ve Hodgkin dışı lenfoma' dan 10 kat daha az görülür (7). Bizim hastamızda tanı aşamasında mediasten, kemik iliği tutulumu ve relapsında akciğer, mide, dalak ve paraaortik lenf düğümü tutulumu saptandı. Nadir olmasına rağmen mide tutulumu buradaki lenfoid organların tutulumuna bağlı olmaktadır. Mide semptomları varlığında tutulumdan şüphelenilebilir.

Midenin primer Hodgkin lenfoması (HL) oldukça nadir görülen bir durumdur. Gastrik HL'ler, tüm gastrik lenfomaların yaklaşık % 1-9' unu oluşturur. Bildirilen gastrointestinal HL vakalarının büyük çoğunluğu, sistemik yaygın hastalığa bağlı gastrointestinal sistemin ikincil tutulumu şeklindedir (8). Literatürün bir derlemesinde Colluci ve ark., 1973-1990 yılları arasında primer mide lenfoması olan 721 hastanın 17' sine HL tanısı konduğunu bulmuşlardır (9). Bu çalışmadan sonra literatürde sadece 7 tane ek primer gastrik HL vakası bildirilmiştir. Postmortem bir çalışma, sistemik HL vakalarının sadece % 6' sının mide tutulumu olduğunu göstermiştir (8). Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü'nden 1953-1990 yılları arasındaki alınan verilerde, histolojik olarak doğrulanan sadece 6 tane gastrointestinal sistemi tutan HL vakası tanımlandı. Bunun yanı sıra, Medline ve Embase veritabanlarının literatür taraması, 1990 ve Ağustos 2007 tarihleri arasında, yalnızca 6 tane Primer gastrik HL vakasını ortaya koymaktadır (10).

Büyük malign görünümlü ülser, kitle veya duvar kalınlaşması gibi nonspesifik semptomlar ve endoskopik bulguları nedeniyle, HL'ler, Hodgkin dışı lenfoma' lar veya farklılaşmamış karsinomlar arasındaki önemli histolojik

örtüşme ile birlikte cerrahi rezeksiyon tanısını son derece zorlaştırır. Doğru bir tanı önemlidir, çünkü bu neoplazmlar için tedavi ve sonuç önemli ölçüde farklılık gösterir. Küçük endoskopik gastrik biyopsilerde ve hatta postoperatif örneklerde, HL'nin kesin histolojik tanısı özellikle zordur (8). Bir derlemede Ogawa ve ark., Japonya'da bildirilen HL'nin 100 gastrik tutulum vakasından sadece 3' ünün ameliyat öncesi doğru teşhis edildiğini bildirmiştir; en sık büyük B hücreli ve T hücreli Hodgkin dışı lenfoma yanlış tanısı konulduğu gösterilmiştir (8). Hodgkin hastalığının tanısı öncelikle Reed-Sternberg hücrelerinin ışık mikroskopu ile saptanmasına bağlıdır, ancak Reed Sternberg benzeri hücreler periferik T hücreli lenfoma, CD30 pozitif büyük hücreli lenfoma ve malign histiyositozda da saptanabilir. Bu nedenle, geleneksel histolojik çalışmalara ek olarak immünohistokimyasal boyama da bu benzer hastalıkların ayırıcı tanısında kullanılmaktadır (10). Primer gastrik HL cerrahi olarak tedavi edilirken, ameliyat sonrası kemoterapi sistemik hastalık için kullanılır (10). Bizim hastamızda tanı aşamasında mediasten, kemik iliği tutulumu ve relapsında akciğer, mide, dalak ve paraaortik lenf düğümü tutulumu şeklinde sistemik tutulum saptandığı için tedavide kemoterapi uygulandı.

HL'nin tedavisinde temel yapıtaşları KT ve RT'dir. Klasik olarak COPP (Siklofosamid, Onkovin, Prokarbazin, Prednizon) ve ABVD (Adriamisin, Bleomisin, Vinblastin, Dakarbazin) tedavi protokollerinde kullanılan kemoterapötiklerdir. Ayrıca COPDAC protokolü de Euro-Net tarafından geliştirilmiştir (11). Tedavi şansı hastalarda yüksek olmasına karşılık nüks eden hastalarda bu şans azalmaktadır. Tedavi sırasında büyüme çağındaki çocukların KT'nin ve RT'nin olumsuzluklarından korunması amaçlanmalıdır (12). Bizim hastamızda da uygun kemoterapiler ve radyoterapi uygulanmış olup nüks olmasına karşılık 3 kez remisyona girmiştir. Ancak nüks hastalarda otolog nakil ile konsolidasyon, tedavi şansını arttırmaktadır. Bu hastada ilk başta kendi istemediği için ikinci seferde tüberküloz nedeni ile otolog nakil şansı kullanılamamıştır.

Sonuç olarak HL tedavi şansı yüksek olan hematolojik malignitelerdendir. Tedavi yanıtları yüksek olup nüks hastalarında dahi kurtarma tedavileri ile başarılı

sonuçlar alınabilmektedir. HL' de mide tutulumu çok nadir görülmekle birlikte, Hodgkin lenfoma olup gastrik şikâyetleri bulunan olgularda mide tutulumu aklımızda olmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Diponkar Banerjee. Recent advances in the pathobiology of Hodgkin's lymphoma: potential impact on diagnostic, predictive, and therapeutic strategies. *Adv Hematol* 2011; 439456.
2. Li YF, Zhao Y, Bo J, Zhou Y, Ma C, Wang QS et al. Clinical Characteristics of 30 Hodgkin's Lymphoma Patients with Extranodal Involvement. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*. 2016; 24: 712-6.
3. Swerdlow SH, Campo E. Introduction and overview of the classification of the lymphoid neoplasms. In: Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW, editors. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Fourth Edition, IARC: Lyon, 2008; Chapter 8, 157-66.
4. Bilmore D. Lymphoma. In: Carachi R, Grosfeld JL, Azmy AF, editors. *The Surgery of Childhood Tumors*, Berlin, Springer, 2008: 305-315.
5. Alexander FE, Ricketts TJ, McKinney PA, Cartwright RA. Community lifestyle characteristics and incidence of Hodgkin's disease in young people. *Int J Cancer* 1991; 148: 10-14.

Overin matür kistik teratomundan gelişen ganglionörom: Olgu sunumu

GANGLIONEUROMA ARISING FROM A MATURE CYSTIC TERATOMA OF THE OVARY: CASE REPORT

 Ali MIZRAK¹,  Hüseyin KARATAY¹,  Muhammed Hasan TOPER¹,  Hülya AKGÜN²

¹Muş Devlet Hastanesi, Tıbbi Patoloji Bölümü, Muş

²Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji AD, Kayseri

ÖZ

Teratomlar, over neoplazmların yaklaşık %20' sini oluşturmaktadır ve bunların büyük bir kısmı dermoid kist olarak da bilinen matür kistik teratomdur. Matür kistik teratomlardan benign ve malign pek çok farklı tümörün gelişebileceği iyi bilinmektedir. Teratomlarda nöroektodermal ve nöral krest diferansiyasyonu sıklıkla görülebilmekle birlikte, nöral krest kökenli tümör izlenmesi oldukça nadirdir. Bu olgu sunumunda, otuz altı yaşındaki gebe bir hastada sezeryan sırasında eksize edilen over kaynaklı matür kistik teratomda, patolojik incelemede görülen ganglionöroma olgusu mevcut literatür bilgileri ışığında tartışılmıştır.

Anahtar Sözcükler: ganglionörom, matür teratom, over

ABSTRACT


Teratomas make up about 20% of ovarian neoplasms, and a large part of them are mature cystic teratomas, also known as dermoid cysts. It is well known that many different benign and malignant tumors may develop from mature cystic teratomas. Although, neuroectodermal and neural crest differentiation can often be seen in teratomas, neural crest-derived tumors are extremely rare. In this case report, the case of ganglioneroma seen in the pathological examination of an ovarian mature cystic teratoma in a thirty-six-year-old pregnant patient was discussed in the light of the available literature.

Keywords: ganglioneuroma, mature teratoma, ovary

Ali MIZRAK

Muş Devlet Hastanesi,

Tıbbi Patoloji Bölümü, Merkez-MUŞ

 orcid.org/0000-0002-1096-1660

Matür kistik teratom, her üç germ yaprağının (mezoderm, ektoderm, endoderm) iyi diferansiye elemanlarını içeren bir tümördür. Bununla birlikte genellikle ektodermal dokular baskındır. En sık rastlanan elemanlar skuamöz epitel ve deri ekleri, beyin dokusu, glial dokular, nöranal doku ve koroid pleksusdur (1). Teratomlarda nöroektodermal ve nöral krest

diferansiyasyonu sıklıkla görülebilmekle birlikte, nöral krest kökenli tümör izlenmesi oldukça nadirdir (2). Ganglionöroma, embriyonel nöral (sempatik) sistem tümörlerinin (periferal nöroblastik tümör), en iyi diferansiye formunu temsil eder. Grubun diğer üyeleri nöroblastom ve ganglionöroblastomdur. Ganglionöromlar benign tümörlerdir ve sıklıkla posterior mediastende ve

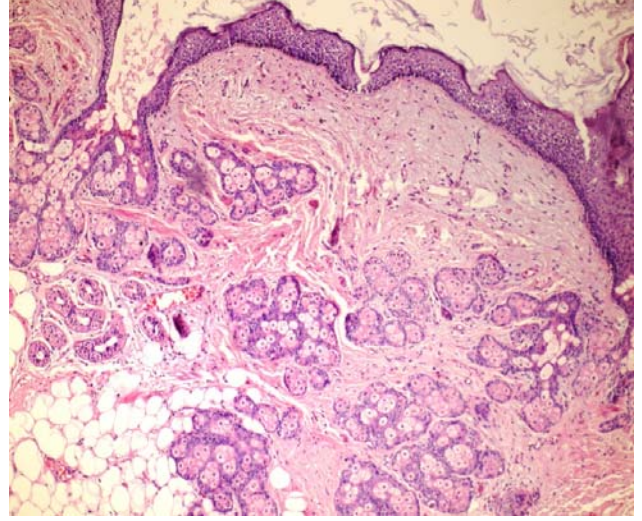
retroperitonda yerleşir (3). Matür teratomlarda ganglionöroma gelişimi sadece sınırlı vaka sunumlarında bildirilmiştir (2, 4).

OLGU SUNUMU

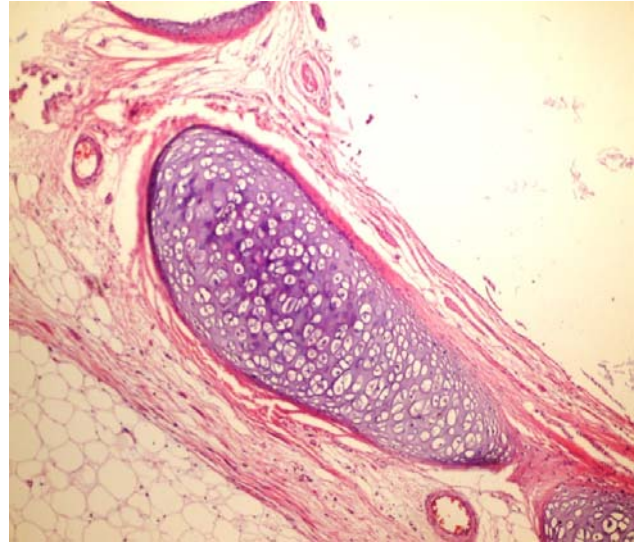
Otuz altı yaşında, gebelik takiplerine düzenli gelmeyen kadın hasta, term gebelikte doğum için acil servise başvurdu. Sezaryan ile 3090 gram ağırlığında sağlıklı kız bebek doğuran hastada, sağ overde fark edilen 7 cm'lik kist eksize edildi.

Makroskopik incelemede; 7x6,5x4 cm ölçülerinde ince cidarlı kist izlendi. Kesit yapılıncı keratinden zengin yağlı kist içeriği boşaldı. Kist içinde kıl, yağ ve fokal alanlarda kalsifikasyon izlendi.

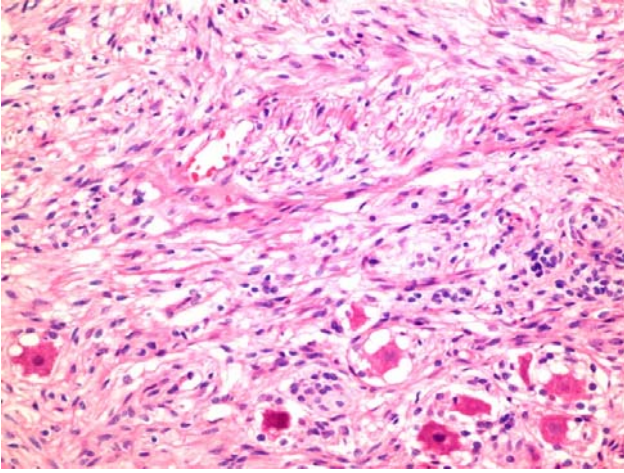
Mikroskopik incelemede, epidermis, adneksiyal bezler (Şekil 1), kıl folikülleri, yağ dokusu, ossifikasyon alanları ve kıkırdak dokusu (Şekil 2) izlendi. Tamamen matür dokulardan oluşan ana kitle matür teratom kriterlerini karşılıyordu. Ayrıca kitle içinde, gangliyon hücreleri, aksonlar ve schwann hücrelerinden oluşan 0,4 cm çaplı, iyi sınırlı bir nodül saptandı. Nodüldeki gangliyon hücreleri açık kromatinli ve belirgin nükleollü idi, geniş sitoplazmaya sahipti, yıldız hücreler ile çevrili idi ve lipofuscin pigmenti içeriyordu (Şekil 3, 4). Schwannian stroma selüler karakterde idi. Bu nodülün tümör içinde ayrı bir yapı oluşturması ve gangliyon hücrelerinden oluşması ve schwannian stromaya sahip olması nedeniyle patolojisi teratom içinde ganglionörom olarak raporlandı.



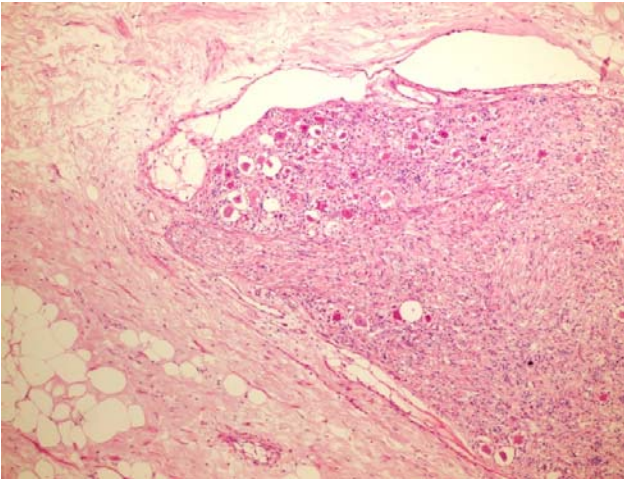
Şekil 1. Matür kistik teratomda deri ve adneksleri içeren alan (H&E X 100)



Şekil 2. Matür kistik teratomda kıkırdak dokusu (H&E X 100)



Şekil 3. Çevresi iyi sınırla ayrılmış ganglionörom alanı (H&E x 100)



Şekil 4. Ganglionöromun yakından görünümü (H&E x 400)

TARTIŞMA

Overin matür kistik teratomlarında, benign veya malign çok sayıda sekonder tümör gelişebilir (5-7). Nöral krest kökenli benign bir neoplazm olan ganglionöromun matür kistik teratom içinde görülmesi çok nadirdir ve sınırlı sayıda vaka mevcuttur. Literatürde bildirilen vakaların biri, 26 yaşında β talasemi taşıyıcısı bir kadına aittir (2). Bu vakada teratom sol over lokalizasyonlu ve 10 cm çapında idi. Teratom, histolojik olarak skuamöz epitel, tiroid dokusu, solunum epitel, kıkırdak dokusu ve tükrük

bezi içermekte idi. Teratom içindeki ganglionörom 8,5 cm çapında idi. Bu vakada histolojik olarak, schwannian stromada matür ganglion hücrelerinden, stellat hücrelerden ve lipofuscin pigmenti varlığından bahsedilmiştir. Bu hastaya tedavi olarak sol salpingoofektomi uygulandığı bildirilmiştir. Literatürde bildirilen diğer bir olgu, 34 yaşında bir kadına aittir ve sağ over lokalizasyonundadır (4). Bu olguda teratom 8 cm çapında ganglionörom ise 0,5 cm çapında idi. Histolojik olarak ganglionöromda diğer vakada olduğu gibi ganglion hücreleri, aksonlar ve Schwann hücrelerinden bahsedilmiştir. Bu hastaya da diğer hasta gibi unilateral salpingoofektomi uygulanmıştır.

Bizim olgumuzda teratom 7 cm, ganglionörom ise 0,4 cm çapında idi. Bizim olguda tedavi olarak sadece kistektomi uygulanmıştır.

Matür kistik teratomlarda gelişen ganglionöromların de nova tümör olabileceği gibi periferik nöral diferansiyasyonun bir yansıması da olabileceği belirtilmektedir (2). Sınırlı sayıda vakalarda tedavi olarak sadece cerrahi eksizyon uygulanmıştır. Ganglionöromlar, nöroblastik tümörlerin en diferansiye formudur ve olumlu histoloji grubundadır. Teratom içinde görülen ganglionöromların prognoza etkisi üzerinde literatürde yeterli bilgi bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Kurman RJ, Ellenson LH, Ronnet BM. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract 7. Ed. 2019:1074-103.
2. Coy S, Meserve E, Berkowitz S, Hirsch MS. De Novo Tumors of Teratoma: Ganglioneuroma Arising From a Mature Cystic Teratoma of the Ovary. Int J Gynecol Pathol. 2017;37(3);1-5.
3. Goldblum JR, McKenney JK, Lamps LW, Myers JL. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology 11. Ed. 2018: 1200-7.
4. Marucci G, Collina G. Mature cystic teratoma of the ovary with a small ganglioneuroma. Pathologica 2006; 98(1);41-3.

5. Black JD, Roque DM, Pasternak MC et al. A series of malignant ovarian cancers arising from within a mature cystic teratoma: a single institution experience. *Int J Gynecol Cancer*. 2015;25(5):792-7.
6. Yu JH, Yang LH, Lin XY et al. Neurocytoma arising from a mature ovary teratoma: a case report. *Diagn Pathol*. 2015; 17;10:171.
7. Haaga J, Hardieb L, Berningc A et al. Case report of a paraganglioma arising from a mature cystic teratoma of the ovary. *Gynecologic Oncology Reports*. 2020;32;1-3.

Düzeltilme

Erratum

Araştırmacıların klinik araştırma gerekleştirirken karşılaştıkları sorunlar ve ihtiyalar: Pilot bir anket alışması

THE CHALLENGES AND NEEDS OF INVESTIGATORS CONDUCTING A CLINICAL TRIAL: A PILOT SURVEY STUDY

 Buket ERBAYRAKTAR¹,  Kübranur ERGÜN²,  Sabri ERDEM³,  Pembe KESKİNOĐLU⁴,  Yeşim TUNOK⁵

¹Dokuz Eylöl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sağlıkta Kalite Geliştirme ve Akreditasyon Anabilim Dalı, İzmir

²Dokuz Eylöl Üniversitesi Fen Faköltesi, İstatistik Bölümü, İzmir

³Dokuz Eylöl Üniversitesi İşletme Faköltesi, Sayısal Yöntemler Anabilim Dalı, İzmir

⁴Dokuz Eylöl Üniversitesi Tıp Faköltesi, Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı, İzmir

⁵Dokuz Eylöl Üniversitesi Tıp Faköltesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İzmir

Düzeltilme: Dokuz Eylöl Üniversitesi Tıp Faköltesi Dergisi otuz ikinci cildinin ikinci sayısında yer alan “Erbayraktar B, Kübranur E, Erdem S, Keskinoğlu P, Tunçok Y. Araştırmacıların klinik araştırma gerçekleştirirken karşılaştıkları sorunlar ve ihtiyaçlar: Pilot bir anket alışması. DEÜ Tıp Derg 2018;32(2): 111-122 doi: 10.5505/deutfd.2018.25582” referanslı makalede yazarlar tarafından “Teşekkür” bölümünde araştırmayı destekleyen kuruluşun belirtilmesi unutulmuştur. Yazarların bu durumu fark etmesi ve dergimize yaptıkları yazılı düzeltilme talebi üzerine TEŞEKKÜR bölümü aşağıda sunulmaktadır.

TEŞEKKÜR

Bu alışma, Dokuz Eylöl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi (DEÜ, BAP, Proje Numarası: 2015122) tarafından desteklenmiştir.

Bir üniversite hastanesinde çalışan tıpta uzmanlık öğrencilerinin eşdeğer ilaçlar hakkında bilgi, düşünce ve tutumlarının değerlendirilmesi

EVALUATION OF THE KNOWLEDGE, PERCEPTION AND ATTITUDE OF RESIDENTS IN MEDICINE WORKING IN A UNIVERSITY HOSPITAL ABOUT GENERIC DRUGS

 Pelin TAHİRLER¹,  Şeyma ÖNCÜ²,  M. Aylin ARICI²,  Reyhan UÇKU³,  Ayşe GELAL²

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, "Klinik İlaç Araştırmaları Yüksek Lisans Programı", İzmir

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İzmir

³Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, İzmir

Düzelme: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi otuz üçüncü cildinin ikinci sayısında yer alan "Tahirler P, Öncü Ş, Arıcı M, Uçku R, Gelal A. Bir üniversite hastanesinde çalışan tıpta uzmanlık öğrencilerinin eşdeğer ilaçlar hakkında bilgi, düşünce ve tutumlarının değerlendirilmesi. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2019; 109-119. doi: 10.5505/deutfd.2019.82612" referanslı makalede yazarlar tarafından "Bulgular" bölümünde Tablo IV'te belirtilen verilere ait yorumlarda rakam hatası olmuştur. Yazarların bu durumu fark etmesi ve dergimize yaptıkları yazılı düzeltme talebi üzerine BULGULAR bölümü 6. Paragrafı 2. cümlesi aşağıdaki şekilde değiştirilmiştir.

BULGULAR

... 'Reçete yazarken ilacın muadil olmasına dikkat ederim' ifadesine TUÖ'nin %72,9'u katılmadığını ya da bu konuda kararsız olduğunu belirtti. ...

YAZARLARA BİLGİ

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

KAPSAM ve TEMEL İŞLEYİŞ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

YAYIN HAKKI ve YAZARLIK

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

Yazarların her birinin makaleye katkısı, form üzerinde açıkça belirtilmelidir.

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

ETİK KURALLAR

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

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

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

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

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

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

YAZININ HAZIRLANMASI

Yazı Dili

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

Temel İlkeler

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

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

Yazı Türleri

Araştırma makalesi

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

Derleme makalesi

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

Olgu sunumları

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

Editöre mektuplar

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

Dergiye başvuran makalelerin genel formatı

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

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

*Yazının Bölümleri**Başlık (Title)*

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

Öz (Abstract)

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

Anahtar sözcükler (Key words)

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

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

Giriş

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

Gereç ve Yöntem

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

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

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

Bulgular

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

Tablolar ve Tablo Başlıkları

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

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

Şekiller ve Şekil Alt Yazıları

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

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

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

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

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

Tartışma

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

Teşekkür

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

Kaynaklar

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

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

Kaynak gösteriminde, Vancouver stili kullanılmalıdır.

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

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

Dergi Makaleleri

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

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

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

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

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

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

- ***Editorial:***

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

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

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

Kitaplar ve Diğer Monograflar

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

Elektronik Materyal

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

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

10.1371/journal.pone.0214040. Erişim adresi:

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

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

YAZININ GÖNDERİLMESİ

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

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

Makaleyi göndermeden önce; lütfen aşağıdaki kurallara uyulduğundan emin olunuz:

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

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

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

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

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

KABUL SONRASI

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

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

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

İletişim:

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

E posta: tipdergisi@deu.edu.tr

Tel: 0090 232 412 2263

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

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

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

SCOPE and MAIN POLICIES

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

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

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

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

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

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

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

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

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

COPYRIGHT and AUTHORSHIP

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

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

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

ETHICAL GUIDELINES

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

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

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

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

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

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

PREPARATION OF THE MANUSCRIPT

Language

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

Basic Principles

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

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

Types of articles accepted for submission

Research article

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

Review article

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

Case report

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

Letter to the Editor

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

General format and length of types of articles accepted for submission

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

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

Manuscript Sections

Title (Başlık)

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

Abstract (Öz)

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

Keywords (Anahtar sözcükler)

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

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

Introduction

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

Materials and Methods

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

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

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

Results

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

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

Tables

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

Figures

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

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

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

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

Discussion

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

Acknowledgements

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

References

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

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

The references should follow the Vancouver style .

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

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

Articles in Journals

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

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

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

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

- **Article in a supplement:**

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

- **Editorial:**

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

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

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

Books and Other Monographs

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

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

Electronic Material

- **Article only the internet:**

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

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

- **Part of a homepage/Web site:** European Clinical Research Infrastructure Network [Internet]. Trial Management. [Erişim tarihi: 02 Eylül 2019]. Erişim adresi: <https://www.ecri.org/activities/trial-management>.

SUBMISSION of the MANUSCRIPT

Please submit manuscripts exclusively online at: <https://www.journalagent.com/deutip/> which is also available at the web site of the journal (<https://tip.deu.edu.tr/tr/tip-fakultesi-dergisi/>).

Before submitting the manuscript please ensure the following :

- The abbreviations must be defined the first time they are used and should be displayed in parentheses after the definition. Authors should avoid abbreviations in the title, abstract and at the beginning of the sentences.
- Decimal fractions in the text, tables and figures should be separated by decimals points in sections in English and commas in sections in Turkish.
- Measurements should be reported in metric units. It is appropriate to state the laboratory results in the International System of Units (SI) as well as the local units being used.
- Measurements and statistical data should be stated as numbers unless at the beginning of the sentence. Numbers with no unit and ≤ 9 should be stated in written form.
- Generical names of the drugs should be preferred instead of the commercial names.
- The names of the diseases should be in accordance with the Health Topics of World Health Organization stated at <https://www.who.int>.

Before ending the submission, please be sure that all files below are uploaded:

- Title page
 - o The title and short title
 - o The name, affiliation and academic degree of each author
 - o The e mail address and full contact information of the correspondence author
 - o The word count for the main text and the abstract
 - o Number of figures, tables and number of references
 - o The information about whether submitted manuscript has previously been presented at a meeting (name, date, city) and whether it is a preliminary study or part of a thesis
 - o Sources of support
 - o Conflict of Interest declaration
- Abstract
- Main text
- Figures
- Ethical approval and informed consent
- Transfer of Copyright Agreement Form
- Acknowledgements (if necessary)
- ORCID IDs of all authors

If a revision is required, along with the revised version of the manuscript, the author should submit a "Response to Reviewers" which states in detail how each issue raised by the reviewers has been covered. The revised manuscript should be marked and/or annotated regarding the revisions.

POST ACCEPTANCE

Proofs: Manuscripts accepted for publication are edited for grammar, punctuation and format; then a PDF proof is sent to the corresponding author to check for editing and type setting accuracy. Major changes to the articles as accepted for publication will not be considered at this stage. The author is expected to complete the proof check within 2 days.

DOI number: Following the proof check, the manuscripts are provided with a DOI number and published on the journal's webpage.

Offprints: The electronic files of typeset articles in Adobe Acrobat PDF format are provided free of charge.

Correspondance:

Dokuz Eylül University Medical Faculty

J DEU Med Editorial Office

35340 – İZMİR/TÜRKİYE

E mail: tipdergisi@deu.edu.tr

phone: 0090 232 412 2263

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

2020 Hakem Dizini**2020 Referee Index**

Cihan AĞALAR
Mesut AKARSU
Sevgi AKARSU
Ömer AKÇALI
Murat AKÇAY
Şule AKTAÇ
L.gül Ege AKTAŞ
Ahmet ANIK
Nadir ARICAN
Mualla Aylin ARICI
Didem ARSLANTAŞ
Özge ASLAN
Funda ATALAY
İsmail Burak ATALAY
Pınar AY
Sevil AYDOĞAN
Anzel BAHADIR
Ozgul BAYGİN
Göksel BENGİ
Mahmut BULUT
Demet CAN
Özgür İsmail CAN
Mehmet Tunc CANDAN
Arzu CENGİZ
Beyhan CENGİZ ÖZYURT
Rafiye ÇİFTÇİLER
Sevin COŞAR AYAZ
Ayşe COŞKUN BEYAN
Belkıs Nihan COŞKUN
Hasan Onur ÇAĞLAR
Ahmet Okay ÇAĞLAYAN
Tufan ÇANKAYA
Gönül ÇATLI
Nevin ÇITAK BİLGİN

Meltem ÇİÇEKLIOĞLU
Ülkü ÇÖMELEKOĞLU
Ercan DEMİR
Güliden DİNİZ
Murat DURDU
Hüseyin DURSUN
Cem ERGON
Neziha ERKEN
Yüksel ERKİN
Yasemin ERTAŞ ÖZTÜRK
Kübra EVREN ŞAHİN
Ayşe GELAL
Naciye Sinem GEZER
Saniye GİRİT
Necati GÖKMEN
Ayşegül GÜLBAHAR
Türkan GÜNAY
Fatma Esra GÜNAYDIN
Merih Durak GÜRAY
Suzan GÜVEN YILMAZ
Onur HAPA
İlknur KALELİ
Barış KARADAŞ
Didem KARADİBAK
Asuman Nur KARHAN
Ayşegül KESER
Pembe KESKİNOĞLU
Gülser KILINÇ
Semra KOÇTÜRK
Serap KONAKCI
Emre KUBAT
Balahan MAKAY
Mehmet Refik MAS
Gönen MENGİ

Fatma NİŞANCI

Emrah OĞUZ

Gülgün OKTAY

Çimen Gülben OLGUNER

Mine ÖNENERK

Tunç ÖNEŞ

Raziye ÖZDEMİR

Yahya ÖZDOĞAN

Betül ÖZEN

Abdulkadir ÖZGÜR

Yeşim ÖZTÜRK

Sadrettin PENÇE

Nihat POLAT

Kaan SAVAŞOĞLU

Yusuf SAVRAN

Pınar Serdar EYMİRLİ

Dharmendra SINGH

Ekrem ŞAHAN

Ebru ŞAHİN

Sevil ŞAHİN

Neriman ŞENGÜL

Ali Rıza ŞİŞMAN

Tuğba ŞİŞMANLAR EYÜBOĞLU

Abdullah ŞUMNU

Zülkif TANRIVERDİ

İlker TASCİ

Pınar TUNCEL

Yiğit UYANIKGİL

İlhan UZ

Meral KOYUNCUOĞLU ÜLGÜN

Songül ÜNÜVAR

Serkan YILDIZ

Sanem YILMAZ

Şebnem YILMAZ

Hasan YÜKSEL

A

Acar E, 231

Acele A, 1

Agus H ,43

Ahmet Ömer Özütemiz, 93, 131, 243

Akbulut B, 111

Akça D, 67

Akgün H,283

Akgün Kurtulmuş İ, 243

Akıcı A, 117

Akman M ,117

Akman S,67

Akokay P,219

Alaygut D, 67

Albayrak MD, 35

Alp SM,171

Altıkardeş ZA, 117

Arcı MA, 289

Arslan AS, 1

Arslan M,279

Asilsoy S,25

Aslan S,163

Aslanov S,93, 131, 243

Atabay EZ, 253

Ataş E, 279

Ateş Bulut E, 209

Ateş ÖF, 53

Ateşçi F ,253

Aydemir SŞ, 243

Aydın B, 271

Aydın V,117

Ayhan Z,111

Azizoğlu M,153

B-C-Ç

Balamtekin N ,279

Bargu F ,153

Barış M,111

Barış MM, 103, 111

Basa CD, 43, 203

Bayram D, 117

Bellikci Koyu E, 141

Birbicer H ,153

Bulut A, 1

Canda AE, 9

Cantürk A, 103

Cavdar Z,219

Celiloğlu M,263

Coşkun İ,171

Çalık G ,141

Çanakçı E, 171

Çukurova İ,175

D-E-F

Demirtaş AO, 1
Derebek E, 231
Edem P,193
Ekizoğlu O,43, 203
Ekmekçi S,175
Ekti Uludoğan BC, 181
Emik İ,219
Er A, 203
Erbayraktar B, 287

Dönmez Y,1
Duman Atilla O, 43
Erdem S,287
Ergün K,287
Erken N,209
Fak AS, 117
Fatoş Önen, 59
Ferit Çelik, 93, 131, 243

G-H-I-İ-J

Gelal A, 289
Genç Ö,1
Gençoğlu AT, 53
Geniş B, 163
Gezer NS, 59
Gunsar F ,243
Gül B, 219
Gülle S,59

Gümüştekin M ,73
Günay Ç, 193
Günsel Yıldırım G, 141
Gürkan MA, 73
Halıcıoğlu Baltalı O, 67
Harmancı D, 219
Hız S,193
Işık AT, 209

K-L

Kaçmaz İE, 43, 203
Kandemir S, 263
Kaner Tohtak G, 141
Karabacak CA, 219
Karabay N ,103, 111
Karaman G ,43
Karasu Z,243
Karataş A, 171
Karatay H,283
Kayataş A, 219
Keskinoglu P ,231, 287

Kılavuz A, 93
Kırteke K,85
Koca H ,1
Koçak A, 219
Koçyiğit SE, 209
Kurt İH, 1
Kurt S,9, 263
Küçük H ,163
Küçük Ü ,175
Küme T,85

M-N-O-Ö

Memiş S,153

Mızrak A, 283

Orekici Temel G, 153

Öncü Ş,289

Özdoğan NÖ, 279

Özgür Y,35

Özkal S,59

Özmen S,263

Öztürk M,253

Öztürk R,53

Özün Özbay P, 85

P-Q-R-S-Ş

Paketçi C, 193

Pehlivan M,271

Pekçetin Ç, 219

Peker A, 111

Reisoğlu A, 203

Saatli HB, 9

Sarıçoban B, 73

Sarıekiz E, 203

Sarıkaya Uzan G, 193

Savas S,93

Saydere İ, 153

Saygılı U,9

Sel OC, 117

Sercan HO, 271

Soydemir D, 193

Sönmezer B, 231

Subay Orbatu D, 67

Şenkaya A, 93, 131, 243

Şimşek MA, 53

Şirin Köse S, 25

Şirin N,271

T-U-Ü

Tahirler P,289

Tandemir SE, 163

Tekin F, 93, 243

Timur HT, 9, 263

Toker Uğurlu T, 253

Toper MH, 283

Toraman A, 181

Tosun E, 253

Tunçok Y,287

Uçku R,289

Ulucaköy C, 53

Ural C, 219

Uslu S,59

Uyar M,17

Uzakgider M, 43

Ünal NG, 93, 131, 243

V-W-X-Y-Z

Yıldırım A, 1

Yıldırım Öztürk EN, 17

Yıldız E, 219

Yılmaz E, 253

Yılmaz Ö,85

Yiğ U,193

Yücedağ M, 85

Zhamilov V, 4, 203

A-B-C-Ç-D

Acil servis, 35, 36, 38, 40, 43, 44, 45, 46, 49, 50, 74, 103, 104, 105, 107, 108, 109, 284
 Acil tıp, 43, 44
 Adli bilim, 44
 Adrenomedullin, 85, 86, 87, 88, 89
 Akrep sokmaları, 73, 74, 79, 80, 81
 Alfa-lipoik asit, 220
 Anemi, 37, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 183, 189, 200, 267
 Anket, 25, 26, 27, 31, 32, 33, 141, 143, 189, 223, 224, 253, 255, 256, 287
 Anormal derin tendon refleksi, 193
 Antihipertansif ajanlar, 117
 Anti-IL17A, 59
 Antivenom, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82
 Asinik hücreli karsinom (AHK), 175
 Assit, 243, 244
 Astım, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 37
 Barsak rezeksiyonu, 10

E-F-G-H

Egzersiz, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33
 Eğitim, 18, 19, 21, 26, 27, 31, 35, 36, 39, 40, 43, 45, 73, 109, 119, 142, 143, 145, 147, 148, 149, 211, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 228, 253, 255, 258, 259, 260
 Etanersept, 59, 60, 61, 62
 Ga-68 PSMA PET/BT, 231, 232
 Ganglionörom, 283, 284, 285
 Gebelik, 79, 81, 85, 86, 87, 88, 89, 265, 284
 Gleason grade, 231, 233, 234, 235, 236, 237, 238
 Gleason skoru, 231, 232, 233, 234, 236, 237, 238
 Glokom, 111, 112, 113, 114, 115

I-İ-J-K

İlaç etkileri, 209
 İlaç kullanımı, 32, 33, 117, 123, 125, 126, 127, 141, 144, 145, 163, 168, 209, 211
 İnflamatuvar bağırsak hastalığı, 131, 132
 İskemik kalp hastalığı, 117, 119, 121, 122, 123, 124
 Kafa travması, 103
 Kalkaneus, 203, 204
 Kan gazı analizi, 154
 Kan sağlama, 154

Bcr/Abl, 271, 272, 273, 274, 275, 276
 Besin desteği, 141, 142, 143, 147, 148, 149
 Bipolar bozukluk, 163
 Bitkisel ürün, 141, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149
 Çap, 1, 2, 22, 88, 112, 113, 175, 195, 264, 267, 275, 284, 285
 Çocuk, 25, 26, 27, 31, 32, 44, 74, 75, 77, 78, 79, 80, 81, 111, 113, 142, 189, 193, 194, 198, 199, 200, 257, 259, 279, 280, 281
 Dağılım, 1, 2, 37, 38, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 62, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 112, 114, 120, 121, 122, 123, 134, 136, 143, 147, 195, 211, 226, 233, 235, 236, 237, 256, 257, 280
 Damgalama, 253, 254, 255, 257, 258, 259, 260
 Depresyon, 181, 182, 183, 186, 187, 188, 189, 190, 211, 212, 213, 214, 254, 259
 Dislipidemi, 117, 119, 121, 122, 123, 124, 125
 DNMT3A, 271, 272, 273, 274, 275, 276

Glomerulonefrit, 181, 182, 183, 184, 187, 190
 Guillain-Barré sendromu, 193
 Hasta tanıları, 35
 Hastane anksiyete ve depresyon ölçeği, 181, 183
 Hemodiyaliz, 171, 182, 184, 188, 189
 Hepatosellüler karsinom, 94
 Hipertansiyon, 2, 37, 85, 87, 88, 89, 117, 118, 119, 121, 122, 123, 124, 126, 127, 149, 165, 182, 183, 184, 212, 267
 Hodgkin lenfoma, 279, 280

Kantitatif koroner analiz, 2
 Karaciğer sirozu, 93, 94
 Kardiyopulmoner resüsitasyon, 35
 Kateter, 171
 Kolinerjik antagonistler, 209
 Kolonoskopi, 10
 Komplikasyon, 89, 94, 132, 167, 171, 187, 265
 Koroner arter, 1, 2, 39, 212
 Kronik myeloid lösemi, 271

L-M-N-O-Ö

Laparoskopik kolesistektomi, 153, 154
 Maksilla, 175
 Malign adneksiyal kitle, 9, 10
 Malnütrisyon, 37, 188, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215
 Mani, 163, 164, 165, 166
 Manyetik rezonans görüntüleme, 105, 111, 112, 264
 Matür teratom, 283, 284
 Mavi kod, 35, 36, 37, 38, 39
 Mide, 76, 279, 280, 281, 282
 Mineral, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149
 Morfometri, 204
 Mortalite, 40, 44, 74, 82, 86, 125, 126, 127, 163, 164, 167, 168, 171, 182, 209, 210, 215, 232, 243, 244
 Multidedektör bilgisayarlı tomografi, 103

P-R-S-Ş

Pankreatit, 163, 164, 165, 166, 167, 168
 Paradoksal sarkoidoz, 59, 60, 62, 63
 PI3K/Akt, 219, 220, 221, 223, 228,
 Polifarmasi, 125, 209, 210, 211, 212, 213, 214
 Popülasyon, 2, 85, 86, 87, 88, 89, 93, 94, 125, 136, 182, 183, 184, 188, 189, 204, 215, 263, 267, 275
 Pozitif basınçlı solunum, 154
 Preeklampsi, 85, 86, 87, 88, 89
 Prognoz, 104, 187, 188, 193, 199, 232, 238, 239, 240, 273, 276, 279, 281, 285
 Proteinüri, 86, 87, 181, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190
 Proteomik, 111, 112
 PSA, 59, 60, 61, 63, 231, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240
 Psammom cismi, 175
 Psöriatik artrit, 59, 60, 61

T-U-Ü-V-Y-Z

Testis dokusu, 220, 221, 223
 Tıp eğitimi, 219, 220, 228, 253, 255, 259, 260
 TNF α , 59, 60, 61, 62, 63
 Toplumsal cinsiyet eşitsizliği, 17, 18, 19, 21, 22
 Travma, 43, 44, 45, 46, 47, 49, 50, 77, 103, 105, 106, 108, 109, 111, 113, 165, 204
 Ultrasonografi, 48, 49, 50, 87, 263, 264
 Uterin leiomyom, 263, 264, 267, 268
 Ülseratif kolit, 131, 132, 136

Multiple primer schwannomalar, 53
 Nörofibromatozis, 53
 Nörolojik bulgu, 67, 76, 108
 Nötrofil/monosit oranı, 243, 244
 Nutrasötik, 141, 142
 Olanzapin, 163, 164, 165, 167, 168
 Ortopedi, 43, 44, 45, 46, 48, 49, 50, 51
 Over, 10, 238, 283, 284, 285
 Öğrenci, 33, 149, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 228, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 289
 Ölüm, 19, 35, 39, 40, 44, 73, 74, 80, 118, 126, 127, 167, 181, 183, 195
 Örumcek ısırıkları, 73, 74, 81
 Özel çalışma modülleri, 219, 220

R882H mutasyonu, 271, 273, 274, 275, 276
 Remisyon, 131, 132, 133, 136, 137, 181, 184, 189, 211, 280, 281
 Sağ atrium, 171
 Sağkalım, 35, 36, 126, 280
 Sağlık profesyonelleri, 141, 149
 Sağlıklı yaşam umudu, 17, 18, 19, 20, 21, 22
 Schwannomatozis, 53
 Sekükinumab, 59, 60, 61, 63
 SF-36, 181
 Siroz, 93, 94, 244
 Sisplatin, 219, 220, 221, 222, 225, 226, 227, 228, 280
 Spontan assit enfeksiyonu, 243, 244
 Sustentakuler vida, 203, 204
 SUVmax, 60, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240
 Süt çocuğu, 67

Valproik asit, 163, 164, 165, 166, 167, 168
 Vitamin B12 eksikliği, 67
 Vitamin D, 263, 264, 266
 Vitreus humor, 111
 Yabancı cisim, 37, 171
 Yakın kızıl-ötesi spektroskopisi, 154
 Yaşam süresi, 17, 18, 19, 20, 21, 22
 Yaşlı, 74, 80, 93, 94, 126, 209, 210, 214, 215
 Yılan ısırıkları, 73, 75, 76, 77, 78, 79

Subject Index 2020

J DEU Med 2020;34(1-3)

A-B

Abnormal deep tendon reflex, 194
 Acinic cell carcinoma, 175, 176, 177, 178
 Adrenomedullin, 85, 86
 Alpha-lipoic acid, 220
 Anemia, 68, 69, 70, 131, 132
 Antihypertensive agents, 118
 Anti-IL17A, 60
 Antivenom, 73, 74

C-D

Calcaneus, 203, 204, 205, 206
 Cardiopulmonary resuscitation, 36
 Catheter, 2, 3, 171, 172, 173, 174
 Child(ren), 25, 26, 69, 70, 97, 194, 279
 Cholinergic antagonists, 210,
 Chronic Myeloid Leukemia, 271, 272
 Cirrhosis, 93, 94, 96, 97, 99, 100, 243, 244, 245, 246,
 248, 249
 Cisplatin, 220
 Colonoscopy, 9, 10, 11, 13, 14
 Complication, 7, 14, 93, 94, 100, 159, 171, 172, 173,
 174, 204, 244

E-F-G

Education, 73, 219, 220, 254
 Elderly, 93, 94, 99, 100, 210
 Emergencies, 44
 Emergency room, 104
 Etanercept, 59, 60
 Exercise, 25, 26
 Foreign body, 171, 172
 Forensic sciences, 44

H-I-J-K

Head trauma, 104
 Health professionals, 142
 Healthy life expectancy, 17, 18
 Hemodialysis, 171, 172, 173
 Hepatocellular carcinoma, 93, 95, 96, 97, 98, 100, 245
 Herbal product, 141, 142

Ascites, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 243, 244, 245,
 246, 247, 248, 249
 Asthma, 25, 26
 Bcr/Abl, 272
 Bipolar disorder, 164
 Blood gas analysis, 154
 Blood supply, 154
 Blue code, 35, 36
 Bowel resection, 9, 10, 11, 12, 13

Coronary artery, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7
 Death, 6, 36, 73, 94, 95, 99, 181
 Depression, 181, 182
 Diagnosis of patients, 36
 Diameter, 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 175, 203, 205
 Dietary supplement, 141, 142
 Distribution, 1, 2, 5, 11, 96, 155
 DNMT3A, 271, 272
 Drug effects, 210
 Drug utilization, 118
 Dyslipidemia, 118

Ga-68 PSMA PET/CT, 232
 Ganglioneuroma, 283
 Gender inequality, 17, 18
 Glaucoma, 112
 Gleason Grade, 232
 Gleason score, 232
 Glomerulonephritis, 181, 182
 Guillain-Barré Syndrome, 194

Hodgkin lymphoma, 279
 Hospital Anxiety and Depression Scale, 181, 182
 Hypertension, 1, 6, 86, 94, 95, 117, 118, 172
 Infant, 67, 68, 69, 70
 Inflammatory bowel disease, 131, 132
 Ischemic heart disease, 118

L-M-N-O

Laparoscopic cholecystectomy, 153, 154, 155, 158, 159, 160
 Life expectancy, 17, 18, 172
 Liver cirrhosis, 93, 94, 97, 99, 100, 243, 245
 Magnetic resonance imaging, 54, 111, 112, 176
 Malignant adnexal mass 9, 10, 11, 14
 Malnutrition, 68, 209, 210
 Mania, 164
 Mature teratoma, 283
 Maxilla, 175
 Medical education, 219, 220, 254
 Medicine, 11, 43, 93, 220, 254, 289
 Mineral, 141, 142
 Morphometry, 203, 206

P-Q-R-S

Pancreatitis, 163, 164, 250
 Paradoxical sarcoidosis, 59, 60
 PI3K/Akt, 220
 Polypharmacy, 209, 210
 Population, 1, 2, 6, 7, 8, 13, 69, 86, 93, 94, 96, 97, 99, 100, 128, 203, 204, 206
 Positive end expiratory pressure (PEEP), 153, 154, 155, 158, 159, 160
 Preeclampsia, 85, 86
 Pregnancy, 69, 86, 132
 Prognosis, 57, 94, 177, 194, 279
 Proteinuria, 95, 181, 182
 Proteomics, 112
 PSA, 60, 232
 Psammoma body, 175, 176, 178
 Psoriatic arthritis, 60
 Quantitative coronary analysis 1, 2
 R882H mutation, 271, 272

T-U-V-W-X-Y-Z

Testicular tissue, 220
 TNFi, 59, 60
 Trauma, 44, 104, 112, 203
 Ulcerative colitis, 131, 132
 Ultrasonography, 95, 264

Mortality, 73, 94, 96, 99, 164, 171, 172, 209, 243, 244, 245, 246, 248, 249, 250
 Multidetector computed tomography, 104
 Multiple primary schwannomas, 53
 Near infrared spectroscopy (NIR Spectroscopy), 154, 155
 Neurofibromatosis, 53, 54, 56, 57
 Neurological sign, 67
 Neutrophil/monocyte ratio, 243
 Nutraceuticals, 142
 Olanzapine, 163, 164
 Orthopedics, 43, 44, 54
 Ovary, 11, 14, 283

Remission, 131, 132, 182
 Right atrium, 171, 172
 Schwannomatosis, 53, 56, 57
 Scorpion stings, 73, 74
 Secukinumab, 60
 SF-36, 181, 182
 Snake bites, 73, 74
 Special study module, 219, 220, 253
 Spider bites, 73, 74
 Spontaneous ascites infection, 97, 243, 244, 246, 247, 248
 Stigmatization, 253, 254
 Stomach, 279
 Student, 220, 253, 254
 Survey, 26, 94, 254, 287
 Survival, 13, 14, 36, 94, 178
 Sustentacular screw, 203, 204, 206
 SUVmax, 232

Uterine fibroids, 263, 264
 Valproic acid, 163, 164
 Vitamin B12 deficiency, 67, 68, 69, 70
 Vitamin D, 263, 264
 Vitreous humor, 112