

EGE TIP DERGİSİ

Ege Journal of Medicine

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Resmi Yayın Organıdır.
Official Publication of Ege University Faculty of Medicine.

Cilt / Volume: 55

Sayı / Issue:3

Eylül / September 2016

Sayfa / Pages: 105-162

Ege Tıp Dergisi / Ege Journal of Medicine

Editör / Editor

Ufuk ÇAĞIRICI

Editör Yardımcıları / Associate Editors

Özen KAÇMAZ BAŞOĞLU

Okan BİLGE

Raika DURUSOY

Oğuz GÖZEN

Yayın Kurulu / Publication Committee

Ayşegül AKGÜN

Ayşe Nur OKTAY ALFATLI

Ali BAŞÇI

Semra KARAMAN

Hasan TEKGÜL

Altuğ YAVAŞOĞLU

Biyoistatistik Uzmanları / Biostatisticians

Timur KÖSE

Mehmet N. ORMAN

Uluslararası Editör ve Danışma Kurulu / International Editorial & Advisory Board

Juzar ALI, *Pulmonary Medicine, USA*

Jose Antonio KARAM, *Urology, USA*

Mustafa ÇIKIRIKÇIOĞLU, *Cardiovascular Surgery, CH*

Eduardo Weruaga PRIETO, *Neuroscience, ES*

Pınar COŞKUN, *Neuroscience, USA*

Ömer ŞENBAKLAVACI, *Thoracic Surgery, UK*

Volkan COŞKUN, *Neuroscience, USA*

Radu Ioan TUTUIAN, *Internal Medicine, CH*

Stephen KANTROW, *Pulmonary Medicine, USA*

Utku YAVUZ, *Biophysics, DE*

Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

Yayın Bürosu

Bornova 35100, İzmir, Türkiye

Tel : +90 232 390 31 03

Faks / Fax : +90 232 342 21 42

E-posta / E-mail : editor@egetipdergisi.com.tr

Web adresi / URL : www.egetipdergisi.com.tr

Ege Tıp Dergisi, yılda 4 sayı (Mart, Haziran, Eylül, Aralık) yayımlanır.
Ege Journal of Medicine is published 4 times (March, June, September, December) per year.

TÜBİTAK, ULAKBİM (Türk Tıp Dizini), Türkiye Atıf Dizini ve HINARI tarafından taranmaktadır.
Indexed in TÜBİTAK, ULAKBİM (Turkish Medical Sciences Index), Türkiye Citation Index and HINARI.

T.C. Kültür ve Turizm Bakanlığı Sertifika No: 18679

Baskı

Ege Üniversitesi Basımevi
Bornova - İZMİR

Baskı Tarihi

Eylül 2016

Ege Tıp Dergisi yıllık abone creti 28 TL, tek sayı bedeli 7 TL'dir. Abone ve tek sayı istekleri için
editor@egetipdergisi.com.tr adresine mesaj gönderilmesi veya
0 232 390 3103 – 0 232 390 3186 numaralı telefona bildirilmesi gerekmektedir.

İÇİNDEKİLER
CONTENTS**ARAŞTIRMA MAKALELERİ**
RESEARCH PAPERS**Prostat biyopsisi yapılan hastalardaki histopatolojik bulgular:****Tek merkez sonuçları**

Histopathological findings of the patients who underwent prostate biopsy:

One single center results

Hakan Türk Sıtkı Ün Mustafa Karabıçak Batuhan Ergani Gökhan Koç Yusuf Özlem İlbey
Ferruh Zorlu

105

Preanesteziik değerlendirilmede hastaların anestezi uygulamalarına ilişkin bilgi, deneyim ve kaygıları ile ilgili anket çalışması

A questionnaire study related to patients' knowledge, experiences and concerns on anesthesiology practice in preanesthetic evaluation

Tuba Kuvvet Yoldaş Mehmet Yoldaş Sinem Karagöz Aylin Çakır Güven Yakup Çelik
Mehmet Kızılkaya Sıtkı Ün Hilmi Güngör

109

Analysis of plate-screw fixation by finite element method in transverse fractures of the tibia diaphysis

Tibia diafiz transvers kırığının plak-vida ile tespitinin sonlu elemanlar yöntemi ile analizi

Emre Bayramoğlu Yılmaz Tomak Alper Çıraklı Hasan Göçer Birol Gülman

117

Bir tıp fakültesi birinci sınıf öğrencilerinde toplumsal cinsiyet algı düzeyi ve ilişkili faktörlerin değerlendirilmesi

Evaluation of levels of gender perception and related factors among first-year students in a medical faculty

Zeynep Sedef Varol Meltem Çiçeklioğlu Şafak Taner

122

Anti-TNF tedavilerin tetiklediği otoimmünite

Anti-TNF therapy-induced autoimmunity

Songül Çildağ Taşkın Şentürk Berna Gültekin Gökhan Sargın

129

International contribution of Turkey in pediatric ultrasonography research: A bibliometric analysis in SCI-E

Pediatrik ultrasonografi araştırmalarına Türkiye'nin uluslararası katkısı: SCI-E'de bibliometrik bir analiz

Petek Bayındır Tamay

135

OLGU SUNUMLARI
CASE REPORTS

Lipedematous scalp with obesity in a child

Çocukta obezite ile birlikte lipoödematöz skalp

Emel Ataş Berksoy Özlem Bağ Tanju Çelik Hülya Tosun Yıldırım Davi Habif Aysel Öztürk 140

Sirolimus salınımlı stent implantasyonundan çok uzun süre sonra gelişen koroner arter anevrizması

Very late development of coronary artery aneurysm with sirolimus eluting stent

Mustafa Serkan Karakaş Fulya Avcı Demir Veysel Tosun Refik Emre Altekin Cengiz Ermiş 143

Motor nöropati ile başvuran geç başlangıçlı sistemik lupus eritematozus olgusu

A case of late-onset systemic lupus erythematosus presenting with motor neuropathy

Gökhan Sargin Taşkın Şentürk İrfan Yavaşoğlu Hüseyin Baygın 146

Cardiac metastasis of small cell lung cancer diagnosed with PET/CT and echocardiography

PET/BT ve ekokardiografi ile tanı konan küçük hücreli akciğer kanserinin kardiyak metastazı

Fırat Uygur Hakan Tanrıverdi Bülent Altınsoy Fatma Erboy Ziyaeddin Aktop Meltem Tor 149

Peutz-Jeghers sendromu

Peutz-Jeghers syndrome

Tuğba Han Yılmaz Tevfik Avcı Varlık Erol Hüseyin Gülay 152

Renal transplantasyon sonrası gebelik: Olgu sunumu ve literatürün gözden geçirilmesi

Pregnancy after renal transplantation: Case presentation and review of the literature

Aysel Bülez Neriman Soğukpınar Levent Akman Mete Ergenoğlu Özgür Yeniel 155

DERLEME
REVIEW

Biyoteknoloji, tıp ve etik

Biotechnology, medicine and ethics

Çağatay Üstün Nuray Demirci 158

Prostat biyopsisi yapılan hastalardaki histopatolojik bulgular: Tek merkez sonuçları

Histopathological findings of the patients who underwent prostate biopsy: One single center results

Hakan Türk¹ Sıtkı Ün² Mustafa Karabıçak¹ Batuhan Ergani¹ Gökhan Koç¹ Yusuf Özlem İlbey¹ Ferruh Zorlu¹

¹Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İzmir, Türkiye

²Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Üroloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: Prostat kanseri (PKa), Avrupa'da yaşlı erkeklerde en sık görülen kanser türüdür. Tanı prostat spesifik antijen (PSA), rektal muayene ve biyopsi ile konulmaktadır. Bu çalışmada; prostat biyopsisi yapılan hastalardaki histopatolojik sonuçlar ile PSA, anormal rektal muayene bulgusu ve yaş arasındaki ilişki değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Haziran 2010 ile Aralık 2014 arasında PSA 2.5 ng/mL değerinden yüksek veya anormal rektal muayene bulgusu nedeniyle prostat biyopsisi yapılan 1181 hasta retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: 1181 hastaya transrektal prostat biyopsisi yapıldı. Ortalama yaş 63.9 (37-90), ortalama PSA değeri 13.4 (1.63-371) ng/mL idi. Üç yüz doksan yedi hastada PKa tespit edildi. PKa tespit edilen grupta ortalama yaş ($p=0.001$), ortalama PSA ve anormal rektal muayene bulgusu ($p=0.001$) istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu.

Sonuç: PKa ile PSA değerleri ve diğer bulgular, *free/total* PSA dışında, mevcut literatür ile uyumlu saptanmıştır. PKa saptama yaşı, literatüre kıyasla daha düşük bulunmuştur.

Anahtar Sözcükler: Prostat, PSA, prostat kanseri, biyopsi.

Abstract

Aim: Prostate cancer (PCa) is the most common cancer in elderly males in Europe. PCa is diagnosed by prostate specific antigen (PSA), digital rectal examination and prostate biopsy. In this study, it is aimed to evaluate the relationship between PSA level, anormal digital rectal examination findings, age and the histopathological findings of the prostate biopsies.

Materials and Methods: The medical records of 1181 patients who underwent transrectal prostate biopsy, between June 2010 and December 2014, due to suspicion of PCa with the PSA levels higher 2.5 ng/mL or anormal digital rectal examination findings were retrospectively reviewed.

Results: Transrectal prostate biopsy was performed to 1181 patients. The median age was 63.9 (37-90), the median PSA level was 13.4 (1.63-371) ng/mL. PCa was detected in 397 (33.6%) of 1181 patients. The mean age ($p=0.001$), mean PSA and anormal digital rectal examination findings ($p=0.001$) were significantly higher in the PCa group.

Conclusion: The mean PSA level and other findings, except *free/total* PSA, were similar with the current literature. The mean age of PCa detected in patients was lower than the literature.

Keywords: Prostate, PSA, prostate cancer, biopsy.

Giriş

Prostat kanseri (PKa) gelişmiş ülkelerde erkeklerde en sık teşhis edilen kanserdir (1). Tanı almış PKa sayısı, beklenen yaşam süresi uzadıkça artmaya devam edecektir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada bir erkeğin hayat boyu klinik PKa'ya yakalanma oranı %16 iken, bu hastalıktan ölüm oranı %3 olarak bulunmuştur (1).

Türkiye'de yapılan en son kanser insidansı çalışması 2014 yılında yapılmıştır. Buna göre PKa insidansı ülkemizde yüz binde 35'dir. Son araştırmalara göre PKa'nın erkeklerde en fazla görülen ürogenital kanser olduğu sonucuna varılmıştır (2). PKa histopatolojik tanısı, parmakla rektal muayenede (PRM) anormal bir bulgu veya prostat spesifik antijen (PSA) seviyesinde yükselme sonucu, transrektal ultrasonografi (TRUS) kılavuzluğunda yapılan biyopsi ile konulabilmektedir (3). Bu çalışmada, prostat biyopsisi yapılan hastalarımızın

Yazışma Adresi: Hakan Türk

Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İzmir, Türkiye

Geliş Tarihi: 27.02.2015 Kabul Tarihi: 11.03.2015

histopatolojik sonuçlarının PSA, PRM ve yaş arasındaki ilişki geriye dönük olarak değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntem

Haziran 2010 ile Aralık 2014 tarihleri arasında kliniğimizde TRUS eşliğinde prostat iğne biyopsisi uygulanan hastaların verileri geriye dönük olarak değerlendirildi. PRM'de anormal bulgu saptanan hastalar ve PRM bulguları normal olsa bile serum *total* PSA değeri 2.5 ng/mL üzerinde saptanan hastalara prostat biyopsisi yapıldı. Biyopsi işlemi öncesi tüm hastalardan yazılı ve sözlü aydınlatılmış onam alındı. Biyopsi işlemi, *Medison Sonoace X4* (Korea) marka ultrason cihazı kullanılarak, sol yan diz-dirsek pozisyonunda yapıldı. Biyopsiler 25 cm uzunluğunda 18G biyopsi iğneleriyle alındı. Alınan parçalar önceden hazırlanmış, içerisine %10 formalin konulmuş ve ayrı ayrı numaralandırılmış şişelere konularak patolojiye gönderildi. Ağrı kontrolü periprostatik sinir blokajı ile sağlandı. Her hastadan 6 sağ ve 6 sol taraf olmak üzere periferik zondan en az 12 odak prostat biyopsisi alındı. Şüpheli alanlardan ayrıca örnekleme yapıldı. En fazla 16 odak biyopsi işlemi yapıldı. İşlem günü biopsiden 2 saat önce ve 12 saat sonra 500 mg *ciprofloksasin* oral olarak verildi. Prostat boyutları elipsoid formül kullanılarak hesaplandı. Dutasterid kullanımı ve prostata yönelik cerrahi öyküsü olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların yaşı, toplam ve serbest PSA (tPSA ve fPSA) değerleri, histopatolojik sonuçları, PKa saptama oranları, prostat hacimleri, PRM bulguları ve kanser saptanan hastalarda D'amico risk sınıflamasına göre Gleason skorları (4) arasındaki ilişki değerlendirildi. İstatistiksel yöntemde *Statistical Package for Social Sciences 20.0, SPSS Inc, Chicago, USA* programı kullanıldı. İki değişkenli analizde ortalama verilerin karşılaştırılmasında *Paried Samples t test*, oransal verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. Çok değişkenli karşılaştırmalarda ise *Anova* analizi kullanıldı.

Bulgular

Toplam 1181 hastanın verileri değerlendirildi. Hastaların ortalama yaşı 63.9 (37-90), ortalama PSA değeri 13.4 (1,63-371) ng/mL, ortalama fPSA değeri 1.4 (0.1-8.4) ng/mL saptandı. Hastaların 397'sinde (%33.6) PKa, 55'inde (%4.6) küçük atipik asiner proliferasyon (ASAP), 66'sında (%5.5) yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi (HGPN) saptandı. PKa saptanmayan ve saptanan hastalar kıyaslandığında, PKa saptanmayan hastalarda ortalama yaş 62.3 (37-82) yıl iken PKa grubunda ortalama yaş 67.1 (43-90) yıl olarak bulundu. PKa hastalarında yaş istatistiksel olarak belirgin yüksekti. (p=0.001) (Tablo-1). Her iki grup arasında ortalama PSA ve fPSA kıyaslandığında yine PKa grubunda total PSA belirgin daha yüksek ve istatistiksel anlamlı (p=0.001), ancak f/t PSA'nın daha yüksek

saptanmasına rağmen istatistiksel anlamlı olmadığı gözlemlendi (p=0.311) (Tablo-1). PKa tespit edilen hastaların %34.1'inde anormal PRM, PKa tespit edilmeyen hastaların ise %9'unda anormal PRM görüldü ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.001).

Tablo-1. PKa Saptanan ve Saptanmayan Hastaların Özellikleri.

	PKa (+)	PKa (-)	p Değeri
Yaş (ort)	67.1	62.3	0.001
PSA (ort)	20.2	10.0	0.001
f/tPSA	1.6	1.3	0.311
Prostat Hacmi (ort)	39.5	45.0	0.001
Anormal PRM (+)(%)	34.1	9.0	0.001

PKa: Prostat kanseri, PSA: Prostat spesifik antijen, f/tPSA: *free/total* Prostat spesifik antijen, PRM: Parmakla rektal muayene.

PKa saptanan hastalarda, Gleason skoru değerlendirildiğinde yaş ve PSA yükseldikçe Gleason skorunun da yükseldiği tespit edildi ve istatistiksel anlamlı saptandı (Yaş için p=0.002, PSA için p=0.012) (Tablo-2). Ancak f/t PSA değeri ile Gleason skoru arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=0.103) (Tablo-3). PSA aralıklarının ile kanser saptama ve Gleason skoru ilişkisi Tablo-3'de özetlenmiştir. Prostat hacmi ile PKa tespit edilmesi arasındaki ilişki Prostat hacimleri biyopsi sonucu benign olan hastalarda 45 (10-109) cm³ saptanırken adenokanser olan hastaların ortalaması 39.5 (19-97) cm³ idi.

Tablo-2. Değerlendirilen Parametrelerin Gleason Skoruyla İlişkisi.

	Gleason Skoru			p Değeri
	6	7	>7	
n (%)	224 (%56.4)	111 (%28)	62 (%15.6)	0.001
Yaş (ort)	67.1	68.5	70.8	0.002
PSA (ort)	20.2	22.9	30	0.012
f/t PSA (ort)	0.16	0.16	0.17	0.103
Anormal PRM (+) n (%)	17.0	45.9	74.2	0.001
Prostat Volümü (ort)	39.5	39.6	41.7	0.596

PSA: Prostat spesifik antijen, f/tPSA: *free/total* Prostat spesifik antijen, PRM: Parmakla rektal muayene

Tartışma

Dünya nüfusunun giderek yaşlanması ve PKa'nın özellikle ileri yaşlarda görülmesi nedeniyle önümüzdeki yıllarda insidansının giderek artması beklenmektedir (3,5).

Tablo-3. PSA Aralıklarına Göre Prostat Kanseri Oranı.

	PSA Aralığı					p Değeri
	0-2.5	2.5-4	4-10	10-20	>20	
Yaş (ort)	58.8	61.9	63.6	65	65.3	0.001
PKa (+) N (%)	0 (%0)	17 (%1.4)	205 (%17.4)	95 (%8)	82 (%6.9)	0.001
Gleason Skoru						
6 N (%)	0	8(%2)	130 (%32.7)	49 (%12.3)	37 (%9.3)	0.021
7 N (%)	0	6(%1.5)	48 (%12.1)	31(%7.8)	26 (%6.5)	0.244
>7 N (%)	0	3 (%0.8)	26 (%6.5)	15 (%3.8)	18 (%4.5)	0.271
≥7 N (%)	0	9 (%2.3)	74 (%18.6)	46 (%11.6)	44 (%11)	0.022

PSA: Prostat spesifik antijen, f/tPSA: *free/total* PSA, PKa: Prostat kanseri.

PKa, Avrupa'da 1000'de 214 vaka oranı ile erkeklerde en sık görülen solid tümördür (6). Ayrıca, şu anda erkeklerde kanser ölümlerinin ikinci en sık nedenidir (1).

PKa ileri evre olmadıkça nadiren bulgu verir. PRM'de anormal bir bulgunun tespit edilmesi veya PSA değerinde yükseklik saptanması kanser olasılığını düşündürmektedir. PSA, PKa'ya özgü olmayıp, benign prostat büyümesi (BPH), prostatit, prostat manipülasyonu (prostat masajı, üretral sonda uygulaması, sistoskopi) gibi nedenlerle de yükselebilmektedir. Bu nedenle PSA eşik değeri, fPSA/PSA oranı, PSA dansitesi, PSA velositesi (PSAV), PSA ikilenme zamanı (PSADT) gibi çok çeşitli PSA deriveleri ve ölçümleri PKa tanısı için kullanılmıştır (3,7-9).

Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT) çalışmasının sonuçlarının yayınlanması ile PKa olasılığını ekarte etmek için güvenli bir PSA aralığı bulunmadığı, PSA<0.5 ng/mL aralığında bile PKa prevalansının %6.6 olduğu, klasik kestirim değerinin altında %15.2 klinik önemli kanser saptanabileceği gösterilmiştir (10). Bu hastaların kesin tanısı için prostat iğne biyopsisi en sık kullanılan tanısal yöntem olup, PKa'nın patolojik tanısı vakaların büyük bir kısmında prostat iğne biyopsisi ile konulmaktadır (3). Ancak prostat biyopsisi için kullanılacak PSA eşik değerinin ne olması gerektiği konusu hala tartışmalıdır (11).

Yeni kanser tanısı konmuş hastaların %75'i 65 yaş üzerindedir (5). Çalışmamızda PKa hastalarında ortalama yaş 67.1 (43-90) olup hastaların %63.4'ü (22/397 hasta) 65 yaş üstünde saptanmıştır. Literatürdeki PKa saptanma yaşı ile kıyaslandığında bölgemizde ya da hastanemize başvuran hastalarda ortalama PKa saptanma yaşı yaklaşık benzer bulunmuştur.

Kliniğimizde PSA 2.5 ng/mL değeri prostat biyopsisi için kestirim değer olarak kullanılmaktadır. PSA değer 2.5 ng/mL altında olan 5 hastaya, PRM'de şüpheli bulgu (sertlik, nodül) nedeniyle biyopsi yapılmış, hiçbirinde kanser saptanmamıştır. Literatürde PSA 2.5-4.0 ng/mL

arasında PKa saptama oranı %22 ile %30 arasında değişmektedir (12-14). Gilbert ve ark. (15) 36.316 prostat biyopsisinin sonuçlarını değerlendirdikleri çalışmalarında kanser saptanma oranını PSA değeri 2.5-4.0 ng/mL olan grupta %27.4, PSA değeri 4.0-10.0 ng/mL olan grupta ise %30.08 olarak bulmuşlar ve her iki grup arasında kanser saptanma oranı açısından istatistiksel olarak bir fark olmadığını belirtmişlerdir. Çalışmamızda 2.5-4.0 ng/mL PSA aralığında %1.4 oranında PKa saptanmıştır. Bu değer literatüre kıyasla biraz düşüktür. Bu durum, bu gruptaki hasta sayının az olması (17 hasta) nedeniyle istatistiksel hesaplamadaki yetersizliğe bağlanmıştır. Çalışmamızdaki diğer PSA aralıkları ve PSA yükselmesina bağlı olarak kanser saptanma oranındaki yükselme literatür ile uyumlu bulunmuştur (3,16).

PKa tanısında, biyopsi endikasyonu için, özellikle 4.1-10 ng/mL aralığında, serbest/toplam PSA oranının kullanılabilirliği gösterilmiştir (3). Catolona ve ark. (7) yaptıkları çok merkezli bir çalışmada, serbest/toplam PSA değeri <0.10 ng/mL olan olguların prostat biyopsisinde %56 kanser saptanırken, bu değer >0.25 ng/mL olduğu olgularda sadece %8 kanser saptandığı gösterilmiştir. Hasta grubumuzda 4.1-10 ng/mL arasındaki PSA değerine sahip olanları kıyasladığımızda, PKa grubunda fPSA/PSA ortalama değeri 1.6±0.867, PKa olmayan grupta ise 1.3±0.918 düzeyinde saptanmıştır. PKa grubunda fPSA değeri istatistiksel anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (p=0.311).

Gleason skoru açısından değerlendirildiğinde, saptanan PSA değeri yükseldikçe, Gleason skoru, buna bağlı olarak da yüksek dereceli kanser oranı artmaktadır (10,17). Çalışmamızda da, literatür ile uyumlu olarak PSA değeri yükseldikçe Gleason skoru da artmaktadır.

PKa'nın büyük çoğunluğu periferik zon yerleşimlidir ve PRM ile 0.2 mL üzerindeki tümör dokusu tespit edilebilmektedir. Tüm hastaların yaklaşık %18'i PRM ile belirlenebilir (18). PSA 2 ng/mL'nin üzerinde anormal PRM'nin pozitif prediktif değeri %5-30 arasındadır (13).

Ayrıca anormal PRM bulgusu yüksek Gleason skor ile de ilişkilidir (19,20). Çalışmamızda da PKa tespit edilen hastaların %34.1'inde anormal PRM bulgusu mevcut olup istatistiksel olarak anlamlı görüldü. Anormal PRM ile Gleason skoru arasında anlamlı ilişki görülmüştür.

Yapılan bir çalışmada radikal prostatektomi yapılan hastalarda düşük prostat hacimli olan hastaların daha fazla yüksek dereceli kansere rastlandığı saptanmıştır

(21). Çalışmamızda prostat hacimleri bakımından her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir.

Sonuç

Kliniğimizde yapılan prostat biyopsisi sonucu saptanan PKa ile f/t PSA dışında, PSA değerleri ve diğer bulgular mevcut literatür ile uyumlu saptanmıştır. PKa saptama yaşı, literatüre kıyasla daha düşük bulunmuştur.

Kaynaklar

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006;56(2):106-30.
2. Zorlu F, Divrik RT, Eser S, Yorukoglu K. Prostate cancer incidence in Turkey: An epidemiological study. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15(21):9125-30.
3. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: Screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. *Eur Urol* 2014;65(1):124-37.
4. Boorjian SA, Karnes RJ, Rangel LJ, Bergstralh EJ, Blute ML. Mayo Clinic validation of the D'amico risk group classification for predicting survival following radical prostatectomy. *J Urol* 2008;179(4):1354-60.
5. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014;64(1):9-29.
6. Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe 2004. *Ann Oncol* 2005;16(3):481-8.
7. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: A prospective multicenter clinical trial. *JAMA* 1998;279(19):1542-7.
8. Schmid HP, McNeal JE, Stamey TA. Observations on the doubling time of prostate cancer. The use of serial prostate-specific antigen in patients with untreated disease as a measure of increasing cancer volume. *Cancer* 1993;71(6):2031-40.
9. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, et al. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA* 1992;267(16):2215-20.
10. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng per milliliter. *N Eng J Med* 2004;350(22):2239-46.
11. Carter HB, Pearson JD. Prostate-specific antigen testing for early diagnosis of prostate cancer: Formulation of guidelines. *Urology* 1999;54(5):780-6.
12. Catalona WJ, Smith DS, Ornstein DK. Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2.6 to 4.0 ng/mL and benign prostate examination. Enhancement of specificity with free PSA measurements. *JAMA* 1997;277(18):1452-5.
13. Carvalhal GF, Smith DS, Mager DE, Ramos C, Catalona WJ. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng/mL or less. *J Urol* 1999;161(3):835-9.
14. Smith DS, Carvalhal GF, Mager DE, Bullock AD, Catalona WJ. Use of lower prostate specific antigen cutoffs for prostate cancer screening in black and white men. *J Urol* 1998;160(5):1734-8.
15. Gilbert SM, Cavallo CB, Kahane H, et al. Evidence suggesting PSA cutpoint of 2.5 ng/mL for prompting prostate biopsy: Review of 36.316 biopsies. *Urology* 2005;65(3):549-53.
16. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Eng J Med* 1991;324(17):1156-61.
17. Pelzer AE, Tewari A, Bektic J, et al. Detection rates and biologic significance of prostate cancer with PSA less than 4.0 ng/mL: Observation and clinical implications from Tyrol screening project. *Urology* 2005;66(5):1029-33.
18. Richie JP, Catalona WJ, Ahmann FR, et al. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology* 1993;42(4):365-74.
19. Okotie OT, Roehl KA, Han M, et al. Characteristics of prostate cancer detected by digital rectal examination only. *Urology* 2007;70(6):1117-20.
20. Gosselaar C, Roobol MJ, Roemeling S, et al. The role of the digital rectal examination in subsequent screening visits in the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC), Rotterdam. *Eur Urol* 2008;54(3):581-8.
21. Stamey TA, Yemoto CM, McNeal JE, et al. Prostate cancer is highly predictable: A prognostic equation based on all morphological variables in radical prostatectomy specimens. *J Urol* 2000;163(4):1155-60.

Preanesteziik değerlendirmede hastaların anestezi uygulamalarına ilişkin bilgi, deneyim ve kaygıları ile ilgili anket alışması

A questionnaire study related to patients' knowledge, experiences and concerns on anesthesiology practice in preanesthetic evaluation

Tuba Kuvvet Yoldař¹ Mehmet Yoldař² Sinem Karagöz¹ Aylin akır Güven¹ Yakup elik¹
Mehmet Kızılkaya¹ Sıtkı Ün³ Hilmi Güngör⁴

¹Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, İzmir, Türkiye

²Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İzmir, Türkiye

³Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İzmir, Türkiye

⁴Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: Anestezi ve anestezi doktoru, toplum tarafından daha tanınır hale gelmeye başlamıştır. Bu çalışmada operasyon, ağrı tedavisi veya sedasyon için anestezi polikliniğine başvuran hastalara anestezi ve anestezi doktoru ile ilgili bilgilerini, deneyimlerini ve kaygılarını belirlemek amacıyla bir anket hazırlandı.

Gereç ve Yöntem: Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi, anesteziyoloji polikliniğine başvuran 18-90 yaş arasındaki 249 hastaya yaş, cinsiyet, eğitim durumu, meslek gibi demografik bilgiler, önceki anestezi deneyimi, alerji öyküsü, anestezi yöntemleri ile ilgili bilgileri, anestezi doktorunun görevleri ile ilgili bilgileri ve anestezi ile ilgili korkuları içeren, 20 sorudan oluşan anket uygulandı.

Bulgular: Olguların eğitim durumunda en fazla yüzdeyi %26.1 ile ilkokul mezunları oluşturuyordu. Anestezi deneyimi olanlar olguların %44.6'sı idi. Olguların %48.2'si anestezinin uzman doktor tarafından uygulandığını biliyordu. Anestezi ile ilgili korkular sorgulandığında en fazla olguların %29.3'ü ile "öleceğim" cevabı verildi.

Sonuç: Anestezi doktoru ve anestezi ile ilgili sorulara verilen doğru cevaplar ile anestezi deneyimi ve eğitim düzeyi (lise, üniversite) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki mevcuttu. Eğitim düzeyi yükseldikçe olguların anestezi konusundaki bilgilerinin arttığı sonucuna varıldı.

Anahtar Sözcükler: Anesteziyoloji, anket, bilgi.

Abstract

Aim: Public interest in anesthesia and anesthesiologist is increasing. In this study a questionnaire was set up to reveal patients' knowledge who were consulted anesthesia clinic for sedation, analgesia or anesthesia about the role of an anesthesiologist and their concern about anesthesia.

Materials and Methods: Two hundred and forty-nine patients, aged between 18-90, who were referred to Anesthesia Outpatient Clinic of Katip Çelebi University Atatürk Education and Research Hospital, were requested to fill out a questionnaire consisting of 20 questions related to age, sex, education, occupation, anesthesia history, allergy history, methods of anesthesia, working place of anesthesiologist, anxieties related to anesthesia.

Results: Questions related to education level of patients showed that 26.1 % of them had primary education. The rate of patients who had experienced anesthesia were 44.6%. The 48.2% of the patients knew the anesthesia administered by a physician specialist. The question related to fear of anesthesia was mostly answered as "I will die" by 29.3% of patients.

Conclusion: Statistically significant relation was found between level of education (high school, university) and anesthesia experience of patients with correct answers about anesthesiology and anesthesiologist. It is concluded that the higher the education level of patients, the more knowledge about anesthesia.

Keywords: Anesthesiology, survey, knowledge.

Yazışma Adresi: Tuba Kuvvet Yoldaş

Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, İzmir, Türkiye

Geliş Tarihi: 15.01.2015 Kabul Tarihi: 10.06.2015

Giriş

Günümüzde toplumumuzun tıbbi konulara olan ilgisi artmaktadır (1). Ancak birçok kişi, anestezi uygulamaları ve anestezi doktorunun hastanede çeşitli alanlardaki rolü ile ilgili yeterince bilgiye sahip değildir. Toplumun anestezi doktoru ile ilgili bilgisi oldukça azdır, hatta birçok kişi anestezi doktorunun tıp doktoru olduğunu dahi bilmemektedir (2). Anestezi doktorları sıklıkla tanınmayan doktorlardır (3). Bu, operasyon planlanan hastaların kısa süre önce hastaneye çağırılması ve

karmaşık bir ortama maruz kalmaları gerçeğine bağlanabilir (4). Hastaların birçoğu, çok fazla hastane personeli ile karşılaştıkları için operasyon öncesi anestezi doktoru ile karşılaştığını hatırlamaz (5). Yapılan çalışmalar hastaların, anestezi doktorunun eğitim durumunu bilmediklerini (6), operasyon salonunda anestezi doktorunun ne yaptığının farkında olmadıklarını veya cerrah ile nasıl bir görev paylaşımı içinde olduğunu bilmediklerini göstermiştir (1).

Tablo-1. Hastaların Anestezi ile İlgili Bilgilerini Değerlendiren Anket Soruları.

ANESTEZİ POLİKLİNİĞİ ANKET FORMU (BİRDEN FAZLA ŞIKKI İŞARETLEYEBİLİRSİNİZ)

Bu anket sizlere anesteziyi tanıtmak ve anestezi hakkındaki bilgilerinizi değerlendirmek için yapılmaktadır.

Tarih .../.../....

1. Cinsiyetiniz: Kadın Erkek

2. Yaşınız:

3. Eğitim durumunuz Okuryazar değil Okuryazar İlkokul Ortaokul Lise Yüksekokul Üniversite

4. Mesleğiniz:

5. Daha önce narkozla (anestezi ile) ameliyat oldunuz mu?

Evet Hayır

6. Herhangi bir ilaca alerjiniz var mı? Var Yok Bilmiyorum

7. Anestezi polikliniğine neden geldiniz?

Ameliyat öncesi hastalıklarımla ilgili bilgi vermeye Kullandığım ilaçları söylemeye Ağrım olduğu için

Daha önce geçirdiğim ameliyatlara, bunlar sırasındaki narkoz bilgilerini vermeye Hepsi Bilmiyorum

8. Anestezi sizce tüm hastalara aynı yöntemle mi uygulanır? Evet Hayır Bilmiyorum

9. Anesteziden önce;

Sadece katı yiyecekler yenmemelidir. Sadece sıvı içecekler içilmemelidir. Hem katı hem sıvı besinler yenmemelidir.

Az az yiyecek yenabilir. Hiçbir şeyin kesilmesine gerek yoktur.

10. Ameliyattan önce tansiyon yüksekliği, kalp rahatsızlığı, şeker hastalığı gibi ek hastalıklar belirtilmeli midir?

Evet Hayır Bilmiyorum

11. Ameliyat gerektiğinde anestezi uygulanır mı? Evet Hayır Bilmiyorum

12. Anestezi uygulaması nasıl yapılır?

Damardan ilaç verilerek Gaz koklatılarak Sadece ameliyat bölgesini uyuşturarak Her üçü de uygulanabilir

Bilgim yok

13. Aşağıdaki hangi anestezi yöntemlerini biliyorsunuz?

Genel anestezi Lokal anestezi Bölgesel anestezi Hepsi Hiçbiri

14. Sizce anestezi doktoru nerede çalışır?

Poliklinik Ameliyathane Yoğun bakım Ağrı tedavisi Böbrek taşı kırırma (ESWL), endoskopi laboratuvarı (kolonoskopi, ERCP, hortumla mideye, bağırsağa bakma), kateter anjiyografi laboratuvarı, radyolojik görüntüleme (tomografi çekimi, opak madde alerjisi) Hiçbirini bilmiyorum Hepsi

15. Anestezi doktorunun ameliyatta neler yaptığını biliyor musunuz?

Hastanın ağrı duymamasını sağlar Uyuma ve uyanıklığı yani bilinç durumunu takip eder Kan basıncını takip eder

Kalp hızını takip eder Kandaki oksijen miktarını takip eder Sıvı ve kan kaybını karşılar Hiçbirini bilmiyorum

Hepsini yapar

16. Anestezinin kimin tarafından verildiğini düşünüyorsunuz?

Uzman hekim Pratisyen hekim Hemşire Teknisyen Sağlık memuru Bilgim yok

17. Anestezinin hakkında size kim bilgi vermeli?

Cerrah Anestezi doktoru Hemşire / teknisyen

18. Anesteziden korkuyor musunuz? Evet Hayır

19. Anestezi işlemi ile ilgili korkularınız nelerdir?

Ağrı duyacağım Bulantım kusmam olacak Anesteziden uyanamayacağım Çevreyi tanıyamayacağım

Boğazım ağrıyacak Ameliyatta tam uyuyamayacağım Bilincimi kaybedip istemediğim şeyler söyleyeceğim

Öleceğim Herhangi bir korkum yok

20. Postoperatif ağrı;

Normal bir durumdur, tolere edilebilir. İyileşmenin bir göstergesidir. Ağrı kesici ilaç kullanılmalıdır.

Dayanılmaz bir durumdur, ağrımın kesilmesini isterim.

Preoperatif anestezi bakısı, operasyon için hastayı değerlendirmeye ek olarak hastaya, anestezi uygulamaları ve anestezi doktorunun rolü hakkında bilgi vermesi açısından önemlidir (4). Hastalar sıklıkla genel, rejyonel anestezi ve operasyonla ilgili kaygılar taşır (7,8). Cerrahi girişim planlanan hastalar kendi güvenliği, operasyon sonucu ve konforlarıyla ilgili endişelerini ifade etmektedirler (9). Bütün tıbbi girişimler risk taşımaktadır ancak hastalar sıklıkla anesteziyi en riskli girişim olarak düşünürler. Hastaların birçoğu ameliyattan sonra uyanamayacakları veya ameliyat sırasında uyanabilecekleri gibi düşüncelerden dolayı kaygılıdır. Anestezi öncesi hastaların bilgilendirilmesi korku ve anksiyeteye bağlı oluşan morbiditeyi azaltmakta ve hasta memnuniyetini arttırmaktadır (10,11).

Bu çalışma; operasyon, ağrı tedavisi veya sedasyon için anestezi polikliniğine başvuran hastalara anestezi ve anestezi doktoru ile ilgili bilgilerini, deneyimlerini ve kaygılarını belirlemek amacıyla planlanmış bir anket çalışmasıdır.

Gereç ve Yöntem

Yerel etik kurul onayı alındıktan sonra Ağustos-Kasım 2014 tarihleri arasında Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi anestezi polikliniğine başvuran hastalar çalışma için değerlendirildi. Çalışmaya katılacak hastalar, yapılacak incelemeler konusunda bilgilendirildi, her hastaya, gönüllü katıldıklarına ilişkin onay formu okutuldu ve imzası olan hastalar çalışmaya alındı. Operasyon öncesi değerlendirme, sedasyon veya ağrı tedavisi için anestezi polikliniğine başvuran hastaların anestezi hakkındaki bilgilerini ölçmek için yaş, cinsiyet, eğitim durumu, meslek, önceki anestezi deneyimi ve alerji öyküsü soruları ve birden fazla seçeneğin işaretlenebildiği çoktan seçmeli anestezi ile ilgili sorular soruldu. Hastaların anestezi doktorunun işlevleri, görev yerleri, anestezi yöntemleri hakkındaki bilgileri ve endişeleri sorgulandı. Anket soruları hastanemizdeki uygulamalara ve benzer anket çalışmalarının verilerinden yararlanılarak (2,4,9) oluşturuldu (Tablo-1). Hastalardan 20 sorudan oluşan anketi doldurmaları istendi.

Örneklem sayısını tespit etmek için GPower 3.1 programı kullanıldı. Etki gücü 0.5 alınarak hesaplanan örneklem sayısı 80 olarak bulundu. Hastanemiz polikliniğine başvuran olgu sayısı oldukça yüksek olduğu için 18-90 yaş arasındaki 250 hasta çalışmaya alındı. Türkçe bilmeyen, mental durum bozukluğu olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Sadece bir hasta sorulara net cevap veremediği için çalışmaya dahil edilmedi. Okur-yazar olmayan hastalara anestezi doktoru soruları soruldu ve kaydedildi. Diğer hastalar anket sorularını kendileri okuyup doldurdu. 20 sorudan oluşan ankette yaş, cinsiyet, eğitim durumu, meslek gibi demografik bilgiler, önceki anestezi deneyimi, alerji öyküsü, anestezi yöntemleri ile ilgili bilgileri, anestezi doktorunun görevleri ile ilgili bilgileri ve anestezi ile ilgili korkuları soruldu.

Verilerin istatistiksel analizi *IBM SPSS Statics Version 22* paket programında %95 güvenle yapıldı. Yaş değişkeni normal dağılmadığından (Kolmogorov-Smirnov $p < 0.05$) erkek ve kadınların yaşlarının karşılaştırılmasında *Mann Whitney U*, kategorik değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında *Pearson chi-square*, *Fisher's exact test* ve Ki-kare trend istatistiksel analizleri kullanıldı. $p < 0.05$ değerleri, istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Hastanemiz Anesteziyoloji ve Reanimasyon polikliniğine başvuran 250 olgunun 249'u çalışmaya alındı. İki yüz kırk dokuz olgunun 121'i kadın (%48.6), 128'i erkek (%51.4) idi. Olguların %23.7'si 18-30 yaş, %65.5'i 30-60 yaş, %10.8'i 60 yaş üstüydü. İncelemeye alınan kadın ve erkek olguların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Ankete katılanların %3.2'si okur-yazar değil, %7.2 okur-yazar, %26.1'i ilköğretim, %20.5'i ortaokul, %17.3'ü lise, %11.2'si yüksekokul, %14.5'i üniversite mezunuydu. Ankete katılanların çoğunluğunu (%27.3) ev hanımları oluşturuyordu (Tablo-2).

Tablo-2. Sosyo-demografik Özellikler.

		n	%
Cinsiyet	Kadın	121	48.6
	Erkek	128	51.4
Yaş	30 yaş ve altı	59	23.7
	31-60 yaş	163	65.5
	60 yaş üzeri	27	10.8
Eğitim Durumu	Okur-yazar değil	8	3.2
	Okur-yazar	18	7.2
	İlkokul	65	26.1
	Ortaokul	51	20.5
	Lise	43	17.3
	Yüksekokul	28	11.2
Eğitim	Üniversite	36	14.5
	Lise altı	142	57.0
Meslek	Lise ve üzeri	107	43.0
	Serbest	33	13.3
	Ev hanımı	68	27.3
	Öğrenci	31	12.4
	İşçi	37	14.9
	Memur	46	18.5
	Emekli	16	6.4
	Çiftçi	12	4.8
İşsiz	6	2.4	

Daha önce anestezi deneyimi olanlar olguların %44.6'sı iken, anestezi deneyimi olmayanlar olguların %55.4 idi. Herhangi bir ilaç alerjisi olmayanlar olguların %75.9'u, ilaç alerjisini bilmeyenler ise olguların %18.1 idi (Tablo-3).

Tablo-3. Anestezi İle İlgili Bilgilerin Dağılımı.

		n	%
Daha önce anestezi ile ameliyat oldunuz mu?	Evet	111	44.6
	Hayır	138	55.4
İlaç alerjiniz var mı?	Var	15	6.0
	Yok	189	75.9
	Bilmiyorum	45	18.1
Anestezi polikliniğine neden geldiniz?	Ameliyat öncesi hastalıklarımla ilgili bilgi vermeye	122	49.0
	Kullandığım ilaçları söylemeye	10	4.0
	Ağrım olduğu için	23	9.2
	Daha önce geçirdiğim ameliyatlara, bunlar sırasındaki narkoz bilgilerini vermeye	8	3.2
	Hepsi	44	17.7
	Bilmiyorum	42	16.9
Anestezi tüm hastalara aynı yöntemle mi uygulanır?	Evet	37	14.8
	Hayır	95	38.2
	Bilmiyorum	117	47.0
Anestezi öncesi	Sadece katı yiyecekler yenmemelidir.	24	9.6
	Sadece sıvı içecekler içilmemelidir.	22	8.8
	Hem katı hem sıvı besinler yenmemelidir.	159	63.9
	Az az yiyecek yenebilir.	16	6.4
	Hiçbir şeyin kesilmesine gerek yoktur.	28	11.2
Ameliyattan önce kronik hastalıklar belirtilmelidir	Doğru	208	83.5
	Yanlış/Bilmiyorum	41	16.5
Ameliyat gerektiğinde anestezi gerekir mi?	Evet	198	79.5
	Hayır	14	5.6
	Bilmiyorum	37	14.9
Anestezi uygulaması nasıl yapılır?	Damardan ilaç verilerek	39	15.7
	Gaz koklatılarak	11	4.4
	Sadece ameliyat bölgesini uyuşturarak	11	4.4
	Her üçü de uygulanabilir	88	35.3
	Bilgim yok	100	40.2
Hangi anestezi yöntemlerini biliyorsunuz?	Genel anestezi	28	11.2
	Lokal anestezi	23	9.2
	Bölgesel anestezi	4	1.6
	Hepsi	132	53.0
	Hiçbiri	62	24.9

Ankete katılanların anestezi ile ilgili bilgi düzeylerini ölçmek için çeşitli sorular soruldu. Anestezi polikliniğine gelme nedenini bilmeme oranı %16.9 idi. Doğru cevap olan "Hepsi" seçeneğini işaretleyenlerin oranı %17.7'si idi. "Bilmiyorum" veya "Hepsi" seçenekleri dışındaki seçeneklerden bir veya daha fazlasını işaretleyenler eksik işaretleme olarak kabul edildi ve oranı %65.4 idi. Olguların eğitim düzeyine göre lise altı ve lise-lise üstü olarak iki gruba ayırdığımızda olguların bu soruya doğru cevabı vermeleri ile eğitim düzeyi arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0.299$). Daha önce anestezi deneyimi olan olguların anestezi polikliniğine gelme nedenine doğru cevabı vermeleri arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0.072$). "Anestezi aynı yöntemle mi uygulanır?"

sorusuna olguların %38.2'si "hayır" cevabını verdi. Bu soruya verilen doğru cevabın eğitim düzeyi ile ilişkisi anlamlı bulundu ($p=0.016$). Anestezi deneyimi ile de bu soruya doğru cevap verme arasında anlamlı ilişki bulundu ($p=0.002$). "Ameliyattan önce kronik hastalık belirtilmeli midir?" sorusuna olguların %83.5'i "Evet" cevabını verdi. Bu soruya verilen doğru cevabın hem eğitim düzeyi ile hem de anestezi deneyimi ile ilişkili olduğu görüldü ($p=0.003$) ($p=0.0012$). Ameliyat öncesi katı ve sıvı besinlerin kesilmesi gerektiğini olguların %63.9'u biliyordu. Ameliyattan önce oral alımla ilgili soruya doğru cevabın verilmesi eğitim düzeyi ile ilişkili iken anestezi deneyimi ile ilişkili bulunmadı ($p=0.001$) ($p=0.766$). Anestezi yöntemleri iki ayrı soru ile

sorgulandı. İlk soruda anlaşılabilir şekilde anestezi yöntemleri açıklandı ve bu soruya verilen cevabın eğitim düzeyi ile ilişkisi anlamlı bulundu ($p=0.023$). Daha önce anestezi deneyimi olanlarda ise anestezi yöntemini bilme arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0.637$). Genel, bölgesel, lokal anestezi gibi tıbbi terimler kullanılarak sorgulandığında ise soruya doğru cevap verme, eğitim düzeyinin artması ve anestezi deneyiminin olmasıyla anlamlı ilişkili bulundu ($p=0.005$) ($p=0.001$). “Anestezi doktoru nerede çalışır?” sorusunda olguların %57’si anestezi doktorunun tüm çalışma yerlerini bilirken sadece ameliyathane cevabını verenler olguların %27.3’ü idi. Eğitim düzeyi arttıkça anestezi doktorunun nerede çalıştığını bilme düzeyi anlamlı olarak artıyordu ($p=0.001$). Aynı şekilde anestezi deneyimi olan olgularda da bu soruya verilen doğru cevap anlamlı yüksekti ($p=0.001$). “Anesteziyi kim verir?” sorusuna “uzman hekim” cevabını verenler olguların % 48.2’si , “anestezi teknisyeni” cevabını verenler olguların %13’ü idi. Anestezi deneyimi ile bu soruya verilen cevabın ilişkisi anlamlı ($p=0.001$) bulunurken eğitim düzeyi ile anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0.12$). “Anestezi hakkında bilgiyi kim vermelidir?” sorusuna %89.2 hasta “anestezi uzmanı” olarak cevap verdi. Eğitim düzeyinin artması ile bu

soruya verilen doğru cevap arasında anlamlı ilişki bulundu ($p=0.048$). Anestezi uzmanının operasyon sırasındaki görevleri ile ilgili sorulan soruya “bilmiyorum” cevabını verenler olguların %20.1 idi. Anestezi doktorunun tüm görevlerini bilenler ise %53 idi. Bu soruya verilen doğru cevaplar, anestezi deneyimi ve eğitim düzeyi ile anlamlı ilişkili bulundu ($p=0.001$) ($p=0.001$). SPSS programında yaptığımız ortalama yaş hesaplaması 42 olması üzerine olguları 45 yaş altı ve 45 yaş üstü olarak ayırdık. Yaş gruplarına göre anestezi personeli bilgileri dağılımı incelendiğinde; anestezi doktorunun nerede çalıştığı bilgileri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0.005$). Anestezi doktorunun ameliyatta neler yaptığı bilgileri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.576$). Anestezinin kimin tarafından verildiği ve anestezi hakkında kimin bilgi vereceği bilgileri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0.033$) ($p=0.082$) (Tablo-6). Anestezi uygulamaları, anestezi doktorunun görevi ile ilgili sorularla eğitim durumu ve anestezi deneyimi ilişkisi Tablo-3, Tablo-4 ve Tablo-5’de verilmiştir.

Tablo-4. Olguların Eğitim Durumlarına Göre Anestezi Bilgileri Dağılımı.

		Eğitim				Toplam		p
		Lise altı		Lise ve üzeri		n	%	
		n	%	n	%			
Anestezi polikliniğine neden geldiniz?	Doğru	22	15.5	22	20.6	44	17.7	0.299
	Eksik/Bilmiyorum	120	84.5	85	79.4	205	82.3	
Anestezi tüm hastalara aynı yöntemle mi uygulanır?	Doğru	45	31.7	50	46.7	95	38.2	0.016
	Yanlış/Bilmiyorum	97	68.3	57	53.3	154	61.8	
Anesteziden önce yiyecek-içecek tüketimi bilgisi	Doğru	76	53.5	83	77.6	159	63.9	0.001
	Eksik/Bilmiyorum	66	46.5	24	22.4	90	36.1	
Ameliyattan önce kronik hastalıklar belirtilmelidir	Doğru	110	77.5	98	91.6	208	83.5	0.003
	Yanlış/Bilmiyorum	32	22.5	9	8.4	41	16.5	
Ameliyat gerektiğinde anestezi gerekir mi?	Evet	111	78.2	87	81.3	198	79.5	0.001
	Hayır	2	1.4	12	11.2	14	5.6	
	Bilmiyorum	29	20.4	8	7.5	37	14.9	
Anestezi uygulaması nasıl yapılır?	Damardan ilaç verilerek	22	15.5	17	15.9	39	15.7	0.023
	Gaz koklatılarak	7	4.9	4	3.7	11	4.4	
	Sadece ameliyat bölgesini uyuşturarak	9	6.3	2	1.9	11	4.4	
	Her üçü de uygulanabilir	39	27.5	49	45.8	88	35.3	
	Bilgim yok	65	45.8	35	32.7	100	40.2	
Hangi anestezi yöntemlerini biliyorsunuz?	Genel anestezi	20	14.1	8	7.5	28	11.2	0.005
	Lokal anestezi	13	9.2	10	9.3	23	9.2	
	Bölgesel anestezi	4	2.8	0	0	4	1.6	
	Hepsi	62	43.7	70	65.4	132	53	
	Hiçbiri	43	30.3	19	17.8	62	24.9	

Tablo-5. Olguların Anestezi Deneyimlerine Göre Anestezi Bilgileri Dağılımı.

		Daha önce anestezi ile ameliyat oldunuz mu?				Toplam		p
		Evet		Hayır		n	%	
		n	%	n	%			
Anestezi polikliniğine neden geldiniz?	Doğru	25	22.5	19	13.8	44	17.7	0.072
	Eksik/Bilmiyor	86	77.5	119	86.2	205	82.3	
Anestezi tüm hastalara aynı yöntemle mi uygulanır?	Doğru	54	48.6	41	29.7	95	38.2	0.002
	Yanlış/Bilmiyor	57	51.4	97	70.3	154	61.8	
Anesteziden önce yiyecek-ıçecek tüketimi bilgisi	Doğru	72	64.9	87	63	159	63.9	0.766
	Eksik/Bilmiyor	39	35.1	51	37	90	36.1	
Ameliyattan önce kronik hastalıklar belirtilmelidir?	Doğru	100	90.1	108	78.3	208	83.5	0.012
	Yanlış/Bilmiyor	11	9.9	30	21.7	41	16.5	
Ameliyat gerektiğinde anestezi gerekir mi?	Evet	101	91	97	70.3	198	79.5	0.001
	Hayır /Bilmiyor	10	9	41	29.7	14	5.6	
Anestezi uygulaması nasıl yapılır?	Biliyor	41	36.9	47	34.1	88	35.3	0.637
	Eksik/Bilmiyor	70	63.1	91	65.9	161	64.7	
Hangi anestezi yöntemlerini biliyorsunuz?	Biliyor	72	64.9	60	43.5	132	53	0.001
	Eksik/Bilmiyor	39	35.1	78	56.5	117	47	

Tablo-6. Olguların Yaş Gruplarına Göre Anestezi Personeli Bilgileri Dağılımı.

		YAŞ				Toplam		p*
		<45 yaş		45 yaş ve üzeri		n	%	
		n	%	n	%			
Anestezi Doktoru Nerde Çalışır?	Biliyor	148	96.7	84	87.5	232	93.2	0.005
	Bilmiyor	5	3.3	12	12.5	17	6.8	
Anestezi Doktoru Ameliyatta Neler Yapar?	Biliyor	124	81	75	78.1	199	79.9	0.576
	Bilmiyor	29	19	21	21.9	50	20.1	
Anestezi Kim Tarafından Verilir?	Biliyor	102	66.7	51	53.1	153	61.4	0.033
	Bilmiyor	51	33.3	45	46.9	96	38.6	
Anestezi Hakkında Kim Bilgi Vermeli?	Cerrah	5	3.5	8	8.8	13	5.5	0.082
	Anestezi doktoru	139	96.5	83	91.2	222	94.5	

*Pearson chi-square

Anestezi ile ilgili korkuları değerlendirildiğinde ilk iki sırayı olguların %29.3'ünün "öleceğim" ve %25.3'ünün "anesteziden uyanamayacağım" cevapları oluşturuyordu. Olguların %20.5'i herhangi bir korkusu olmayanları oluşturmaktaydı. Otuz yaş altı olgularda ağrı duyma ve postoperatif bulantı-kusma olacağı korkusu anlamlı yüksek idi (p=0.001) (p=0.006). Hastaların postoperatif ağrı konusundaki fikirleri sorgulandığında da olguların

%29.7'si "normal bir durumdur, tolere edilebilir", %34.1'i "dayanılmaz bir durum, ağrımın kesilmesini isterim" dedi. Erkekler kadınlara göre postoperatif ağrının normal bir durum olduğunu ve tolere edilebileceğini belirtmiştir ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.013). Kadınlar ağrı kesicilerin kullanılmasının gerektiğini daha fazla belirtmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.039) (Tablo-7).

Tablo-7. Olguların Cinsiyetlerine Göre Postoperatif Ağrı Bilgileri Dağılımı.

		Kadın		Erkek		Toplam		p
		n	%	n	%	n	%	
Normal bir durumdur. Tolere edilebilir.	Evet	27	22.3	47	36.7	74	29.7	0.013
	Hayır	94	77.7	81	63.3	175	70.3	
İyileşmenin bir göstergesidir.	Evet	20	16.5	14	10.9	34	13.7	0.199
	Hayır	101	83.5	114	89.1	215	86.3	
Ağrı kesici ilaç kullanılmaldır.	Evet	34	28.1	22	17.2	56	22.5	0.039
	Hayır	87	71.9	106	82.8	193	77.5	
Dayanılmaz bir durum. Ağrının kesilmesini isterim.	Evet	40	33.1	45	35.2	85	34.1	0.727
	Hayır	81	66.9	83	64.8	164	65.9	

Tartışma

Ülkemizde Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı resmi olarak 1956 yılında ihtisas dalı olmuştur. Hızla ilerleyen teknoloji ile birlikte gelişime oldukça açık bir bilim dalıdır. Toplum tarafından gün geçtikçe daha fazla bilinir hale gelmiştir. Bugüne kadar yapılmış, literatürde yer alan çalışmalarda hastaların anestezi uygulamalarını bilmedikleri ve anestezi doktorunu yeterince tanımadıkları saptanmıştır (12,13).

Bu anket çalışmasında Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon polikliniğine başvuran, yaşları 18 ile 90 arasında değişen 249 hastanın anestezi uygulamaları ve anestezi doktoru hakkındaki bilgileri sorgulandı. Çalışmamız anestezi polikliniğine gelen olguların anesteziyi araştırmış olabilecekleri göz önüne alınırsa toplumun genelini yansıması açısından kısıtlı olabilir. Bu anket çalışmasında, kişilerin eğitim düzeyleri ve anestezi deneyimleri ile anestezi konusundaki bilgi düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptandı. Özellikle kişilerin anestezi ile ilgili bilgi düzeylerini etkileyen önemli etkenlerden biri eğitim durumu idi. Eğitim düzeyi yükseldikçe olguların bilgi düzeyleri de yükseliyordu. Ayrıca daha önce anestezi deneyimi olanların anestezi uygulamaları ile ilgili bilgileri anlamlı olarak yüksekti.

Anestezi doktorunun kim olduğu ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Klafta ve ark. (1) 1996'da yayınladıkları derlemede anestezistlerin doktor olduğunu bilme %65-%78 iken Gottschalk ve ark. (9), Tohmo ve ark. (14) ile Hariharan ve ark. (15) çalışmalarında ise bu oran %59-90 olarak bildirilmiştir. Aras ve ark. (16) çalışmasında anesteziyi uygulaması gereken kişinin uzman hekim olması gerektiğini bilme oranı %40.2 bulunurken ankete katılanların %10'u teknisyen cevabını vermiştir. Çalışmamızda anesteziyi uygulayan kişinin kim olduğuna hastaların %48.2'si anestezi uzmanı derken %13'ü teknisyen cevabını verdi. Bu oranlar ülkemiz için anestezinin teknisyen tarafından uygulandığı düşüncesinin değişmesi açısından iyi bir gelişmedir. Çoğu hasta, anestezi doktorunun yoğun bakım, ağrı tedavisi ve

sedasyon uygulanan girişimsel işlemlerde çalıştığını bilmemektedir. Çalışmamızda olguların %57'si anestezi doktorunun tüm çalışma yerlerini biliyordu. Bu oranlar eğitim düzeyi ve anestezi deneyimi ile ilişkili idi.

Hastaların birçoğu cerrahın intraoperatif sorumluluğunu abartma eğilimindedir. Gottschalk ve ark. (9), üç merkezli yaptıkları çalışmada intraoperatif kan transfüzyonu, antibiyotik uygulaması ve ağrı yönetiminin cerrah ile anestezistin ortak sorumluluğu olarak bilindiğini göstermiştir. McGaw ve ark. (17) yaptığı çalışmada ise hastaların %10'u anestezi doktorunun operasyon sırasında vital bulguları takip ve gerektiğinde müdahale ettiğini bilmiştir. Çalışmamızda olguların %54.6'sı vital bulgu takibin, %63'ü ağrı kontrolünün, %65.4'ü bilinç takibinin ve %55.8'i sıvı, kan transfüzyonunun anestezi doktoru tarafından yapıldığını biliyordu. Hem anestezi deneyimi olanların hem de eğitim düzeyi yüksek olanların bu konuda daha bilinçli olduğu saptandı. Hariharan ve ark. (15) çalışmasında uyanıklık izleminin %75, ağrı kontrolünün %67.4, vital bulgu izleminin %62.8, transfüzyon işlemlerinin %42.6 oranında bilindiğini bildirmiştir.

Anketimize katılan olguların %43'ü lise ve üzeri eğitim düzeyine sahip olmalarına rağmen %16.9'u kliniğimize neden başvurduğunu bilmemekteydi. Olguların böyle sınırlı bilgiye sahip olmaları Laffey ve ark. (18) yaptığı anket çalışmasında da saptanmıştır ve rutin medikal uygulamaların çoğu hasta için çok anlam ifade etmediğini bildirmişlerdir.

Çalışmamızda anestezi ile ilgili korkularda ölüm korkusu (%29.3) ilk sıradaydı. Anesteziden uyanamama (%25.3) ve ağrı duyma (%20.9) ölüm korkusunu izlerken hastaların % 20.5'i hiçbir korkusu olmadığını belirtti. Benzer şekilde Keleş ve ark. (19), 2005'te yaptığı çalışmada hastaların %35'i "hiçbir korkum yok" derken ameliyat öncesi en sık korkuların anesteziden uyanamama ve ameliyat sonrası ağrı duyma olduğunu belirtmiştir. Osinaike ve ark. (20) yaptığı çalışmada da ölüm korkusu (%82) ve postoperatif ağrı (%75.5) en sık görülen korkular olarak bildirilmiştir. Genel nüfusta da

anksiyetenin kadınlarda erkeklere oranla iki kat fazla görüldüğü bilinmektedir (21). Süren ve ark. (22) yaptığı çalışmada yaş arttıkça anestezi ile ilgili endişe düzeyinin azaldığı; kadınların erkeklere göre ameliyat öncesi daha fazla endişeli olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda anestezi korkuları açısından kadınlarda ameliyatta tam uyuyamama ve anestezi sonrası çevreyi tanıyamama korkusu erkeklere göre daha fazla iken diğer korkular açısından anlamlı fark bulunmadı. Ağrı duyma ve bulantı-kusma olacağı korkusu genç olgularda fazla iken diğer korkular açısından fark bulunmamakta idi.

Bilgilendirme, hastaların korku ve kaygılarını azaltırken memnuniyetlerini arttırmaktadır. Preanestezik vizitin, anestezi doktorunun kendini tanıtmayı, anestezi uygulamaları ile ilgili bilgilendirme, olası komplikasyonların anlatılması ve hastadan neler istenildiğinin açıklanması açısından oldukça önemli bir rolü vardır. Hastalarımızın %89.6'sı anestezi ile ilgili bilgilendirmenin anestezi doktoru tarafından yapılmasını istedi. Eğer

olgular bilgilendirilirse hem bilgi düzeyleri hem de memnuniyetleri artacaktır. Bu amaçla anestezi uzmanının bilgilendirmesi dışında broşürler, interaktif videolar ve medya araçları kullanılabilir. Bu şekilde toplumun anestezi hakkındaki bilgilerinin artırılması sağlanabilir. Bilgilendirilmiş hastaların anestezi ile ilgili kaygı ve korkularının azalması ile postoperatif morbidite de azalacaktır.

Sonuç

Anketimize katılan olguların anestezi ve anestezi doktoru ile ilgili bilgi düzeyi, eğitim seviyesi ve anestezi deneyimi ile ilişkilidir. Yapılacak preoperatif vizitler olguların bilgilenebilmesine katkı sağlayacaktır. Anestezi doktorlarının hastalara daha fazla bilgilendirme yapmasının yanı sıra küçük broşürler, videolar gibi görsel iletişim araçları ve yayın kuruluşlarının katkıları hastaların bilgilenebilmesinde önemli rol oynayacaktır.

Kaynaklar

1. Klapka JM, Roizen MF. Current knowledge of patients' attitudes toward and preparation for anesthesia: A review. *Anesth Analg* 1996;83(6):1314-21.
2. Demir A, Turan S, Balaban F ve ark. Anestezi uygulamaları ile ilgili olarak preanestezik değerlendirme sırasında hastalarda yapılan anket çalışması. *Türk Anest Der Dergisi* 2009;37(4):225-33.
3. Hume MA, Kennedy B, Ashbury AJ. Patient knowledge of anaesthesia and perioperative care. *Anaesthesia* 1994;49(8):715-8.
4. JG Laffey, M Coleman, JF Boylan. Patients' knowledge of perioperative care. *Ir J Med Sci* 2000;169(2):113-8.
5. Sykes MK. Recognition of the anaesthetist (editorial). *Anaesthesia* 1995;50(5):381-2.
6. Calman LM, Mihalache A, Evron S, Ezri T. Current understanding of the patient's attitude toward the anaesthetist's role and practice in Israel: Effect of the patient's experience. *J Clin Anesth* 2003;15(6):451-4.
7. Kindler CH, Harms C, Amsler F, Ihde-Scholl T, Scheidegger D. The visual analog scale allows effective measurement of preoperative anxiety and detection of patients' anesthetic concerns. *Anesth Analg* 2000;90(3):706-12.
8. Matthey PW, Finegan BA, Finucane BT. The public's fears about and perceptions of regional anesthesia. *Reg Anesth Pain Med* 2004;29(2):96-101.
9. Gottschalk A, Seelen S, Tivey S. What do patients know about anesthesiologists? Results of a comparative survey in an U.S., Australian, and German university hospital. *J Clin Anesth* 2013;25(2):85-91.
10. Fischer SP. Development and effectiveness of an anesthesia preoperative evaluation clinic in a teaching hospital. *Anesthesiology* 1996;85(1):196-206.
11. Tanser SJ, Birt DJ. Who is watching over me?--was the public's perception of the anaesthetist changed by National Anaesthesia Day? *J R Nav Med Serv* 2000;86(3):134-41.
12. Şekerci S, Akpek E, Göktuğ A, ve ark. Hasta ve yakınları ile toplumun farklı kesimlerinin anestezi ve uygulamaları konusundaki bilgi ve davranışları. *Anestezi Dergisi* 2001;9:48-51.
13. Irita K, Takahashi S. Lack of communication between anesthesiologists and surgeons: Comparison of questionnaire survey among anesthesiologists with that among surgeons concerning pre-anesthetic evaluation of surgical patients. *Masui* 2000;49(1):7-17.
14. Tohmo H, Pälve H, Illman H. The work, duties and prestige of Finnish anesthesiologists: Patients' view. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003;47(6):664-6.
15. Hariharan S, Merritt-Charles L, Chen D. Patient perception of the role of anesthesiologists: A perspective from the Caribbean. *J Clin Anesth* 2006;18(7):504-9.
16. Aras D, Çil C, Akçaoğlu AC. Denizli ili Yenişehir Sağlık Ocağı bölgesinde halkın anesteziyoloji uygulamalarına ilişkin bilgi, tutum ve önceki anestezi deneyimleri. *Pam Tıp Derg* 2008;2(2):76-82.
17. McGaw CD, Hanna WJ. Knowledge and fears of anaesthesia and surgery. The Jamaican perspective. *West Indian Med J* 1998;47(2):64-7.
18. Laffey JG, Coleman M, Boylan JF. Patients' knowledge of perioperative care. *Ir J Med Sci* 2000; 169(2):113-8.
19. Keleş GT, Toprak V, Kefi A. Postoperatif dönemde hastaların anestezi konusundaki endişeleri nelerdir? *Türk Anest Rean Der Dergisi* 2005;33:307-12.
20. Osinaike BB, Dairo MD, Oyebamiji EO, Odesanya JO, Tanimowo A. Attitude of general public to risks associated with anaesthesia. *East Afr J Public Health* 2007;4(1):40-2.
21. Öztürk O. Ruh sağlığı ve bozuklukları, Ankara: Hekimler Yay. Birliği; 1994:263(6):272-6.
22. Süren M, Karaman S, Doğru S. Ameliyat olan hastaların anestezi memnuniyetinin ve anestezi bilgilerinin değerlendirilmesi. *Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2013; 5(2): 84-90.

Analysis of plate-screw fixation by finite element method in transverse fractures of the tibia diaphysis

Tibia diafiz transvers kırığının plak-vida ile tespitinin sonlu elemanlar yöntemi ile analizi

Emre Bayramoğlu¹ Yılmaz Tomak² Alper Çıraklı³ Hasan Göçer² Birol Gülman²

¹Echomar Private Hospital, Clinic of Orthopedics and Traumatology, Zonguldak, Turkey

²Ondokuz Mayıs University Faculty of Medicine, Department of Orthopedics and Traumatology, Samsun, Turkey

³Kayseri Training and Research Hospital, Clinic of Orthopedics and Traumatology, Kayseri, Turkey

Abstract

Aim: Using the Finite Element Method, it was aimed to select the most appropriate implant for a patient with a transverse tibia diaphysis fracture and to determine the effect of sudden temperature changes on the selected implant.

Materials and Methods: After separating the diaphyseal area into transverse pieces at 1 cm regular intervals, the anterior and lateral views of the cross-sections enabled the generation of a computer model of tubular bone with 3 cortices. An 8-hole plate with 8 screws was placed over the lateral cortex of the tibia on the model. After creating a transverse fracture in the exact centre of the plate, the whole model with bone-plate-screw was converted into a mathematical model (mesh). The results of the analysis were evaluated using the finite elements method.

Results: The tensile values were found to be greatest on the 2nd holes and screws from the proximal and distal of the fracture line. In the evaluation of temperature changes, the plate-screw tensile values were determined as normal in a cold environment but were seen to be high compared to those of a hot environment.

Conclusion: By finding the tensile values on plate-screw-bone with this method preoperatively, the most appropriate plate-screw to be used on the patient can be determined. In addition, as tensile force on the plate-screw increased with transfer from a hot environment to a cold one, it could be said that fractures are more likely to occur in a cold environment.

Keywords: Tibia fracture, bone model, biomechanics, analysis, finite element method.

Öz

Amaç: Sonlu Elemanlar Yöntemi ile hasta için en uygun implantın seçilebilmesi ve seçilen implant üzerinde ani ısı değişikliklerinin etkisinin saptanması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Diafiz bölgesi 1 cm düzenli aralıklarla transvers olarak parçalara ayrıldıktan sonra ortaya çıkan kesitler, kemiğin önden ve yandan görünüşleriyle bilgisayar ortamında birleştirilerek üç korteksi olan tübüler kemik modeli oluşturuldu. Model üzerinde 8 delikli plak ve 8 adet vida tibianın lateral korteksi üzerine oturacak şekilde yerleştirildi. Plakın tam ortasından transvers bir kırık oluşturulduktan sonra kemik-plak-vida ile oluşan tüm model, matematik model (örgü) haline getirildi. Analiz sonuçları sonlu elemanlar yöntemi kullanılarak değerlendirildi.

Bulgular: Kırık hattına proksimaldeki ve distaldeki en yakın 2. delikte ve vida üzerinde gerilme değerinin en fazla olduğu bulundu. Isı farklarını değerlendirdiğimizde de soğuk ortamdaki plak-vida gerilme değerlerinin normal, ancak sıcak ortamdaki gerilme değerlerine göre yüksek olduğu görüldü.

Sonuç: Bu yöntem ile cerrahi öncesi plak-vida-kemik üzerindeki gerilme değerleri bulunarak hastaya kullanılacak en uygun plak-vida belirlenebilir. Ayrıca sıcak ortamdaki soğuk ortama geçtiğinde plak-vida üzerindeki gerilme kuvvetinde artış olduğundan kırılmaların soğuk ortamda daha fazla olduğu söylenebilir.

Anahtar Sözcükler: Tibia kırığı, kemik model, biomekanik, analiz, sonlu elemanlar yöntemi.

Corresponding Author: Alper Çıraklı

Kayseri Training and Research Hospital, Clinic of Orthopedics and Traumatology, Kayseri, Turkey

Received: 20.06.2015 Accepted: 26.08.2015

Introduction

Tibia fractures are the most common long bone fractures (1). The method of treatment should be determined by taking into account the structure of the fracture, the amount of energy applied to the extremities, mechanical properties of the bone, the general condition of the patient, age, and most importantly, the soft tissue condition of the limb (2). In the treatment of these fractures a variety of options are available, including plaster or functional brace, plate-screw and intramedullary nail with open or closed reduction and internal or external fixation techniques. Although intramedullary nail is the most common technique, many complications of nailing have been reported, including malalignment of the fracture and knee pain (3).

The plates that are used are made of different alloys in different sizes depending on the shape of fracture. Today, the main problem in plate-screw fixation is the loosening and/or fracture that are formed due to the load on the plate and screw (4,5).

The aim of this study was to determine the most suitable implant for tibial diaphyseal fractures where plate-screw fixation is considered, by generating a transverse fracture on the bone-plate-screw model created in a computer environment and making calculations using the finite element method (FEM). The hypothesis was that based on these results, the most suitable implant for the patient could be determined prior to surgery. In addition, it was aimed to observe the response of the plate-screw combination to the changes in stress values due to sudden temperature changes.

Materials and Methods

Modeling Process

The bone model used was of the same dimensions as the average human tibia. After transferring the front, rear and side image data of the whole bone to the computer, a computerized model of the tibial diaphyseal cortex was obtained in 3 parts from the cross-sections created transversely by dividing the diaphyseal region of the existing artificial bone at 1 cm intervals with an electric saw. The lateral cortical thickness of the model was accepted as 5 mm, the medulla width as 13 mm and the medial cortex thickness as 5.25 mm. A transverse fracture was then created on the model and a plate 13 cm long and 4 mm thick with 8 holes and cortical screws of 4.5 mm diameter, which was usually used in orthopedic practice, was placed to fit onto the lateral cortex of the bone. At the proximal and distal of the fracture line, care was taken that the screws were applied symmetrically for fixation of the plate.

The screw tightening force at the time of fixation (also pre-load of the screw), was considered to be 50 Newton (N) and 500 N respectively. In this bone-plate-screw

model it was assumed that the average human weight is 80 kg and by applying 80 kg axial load it was intended to find the stress values on the bone-plate and screw. In addition, another objective of the study was to evaluate the response of the bone-plate-screw model to sudden changes in temperature based on the changes in the stress values.

Analysis

FEM was used to perform stress analysis. The analysis was applied in a workstation configuration computer using the ANSYS (Ansys Inc. USA) program. In the first step of the study, a geometric model of the bone was created in the computer environment with the sections obtained from the artificial bone. In the second step, this model was converted into a two-dimensional model file (IGES) format and in the third step, the IGES file was transferred into the three-dimensional (3D) finite element program. With the use of this program, it is possible to apply boundary conditions (load applied to the bone, heating the plate and the screws) and meshing of the geometric model.

Maximum loading conditions were considered in the results obtained and, as in most finite element studies, the Von Mises energy criteria were used, as they have been reported to be sufficient in calculating the stress condition numerically. In this study, the results were compared according to this energy criterion.

In the model used, the critical region was the location of the maximum stress on the implant-bone interface. When the load was increased, the first region to disrupt the structural integrity was the region where the Von Mises stress was maximum and the values were classified from low to high. According to this classification, the case giving the minimum value would be the most advantageous while the case giving the highest value would cause a disadvantage due to the probability of deformation and fracture.

Under thermal analysis, the force of the steel plate used in the fixation and the tension stress on the plate and screws created by temperature differences on the bone were investigated. There are about 20 kg of bones in the human body where the weight of the plate is accepted as 200 g. When the difference between their heat capacities is considered, it is expected that the plate would react faster than the bone in the case of temperature difference. At both hot and cold temperatures, the boundary conditions were accepted as the screw clamping force (screw preload) of 500 N, and sudden temperature change of 20°C in the area of location. Until the time when the metal and bone temperatures became the same, the plate and screw stress values were again calculated by FEM.

Results

Stress values were examined in both plates and it was found that they were maximum at the second nearest hole and screw to the fracture line. The reverse side of the plates was evaluated and again the maximum stress value was detected at the second nearest hole to the fracture line. The analysis results of the screw models are illustrated in Figure-1. As a result, the maximum stress was determined to be located on the 2nd closest screw to the fracture line. In addition, stresses on all of the mounted screws were found to be higher for a 500 N (50 kg) load (Figure-2).

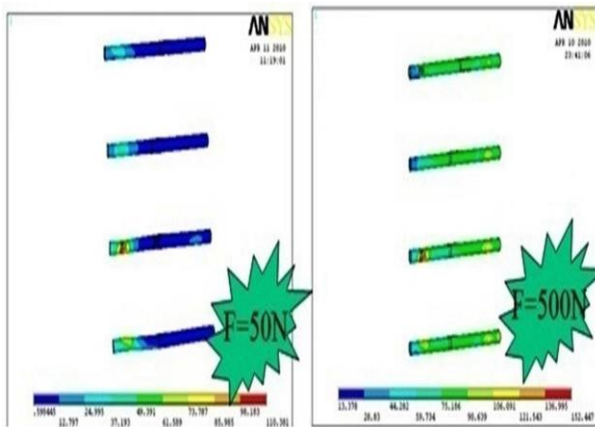


Figure-1. Stress values in screws for different (50 and 500 N) preloads (N: Newton).

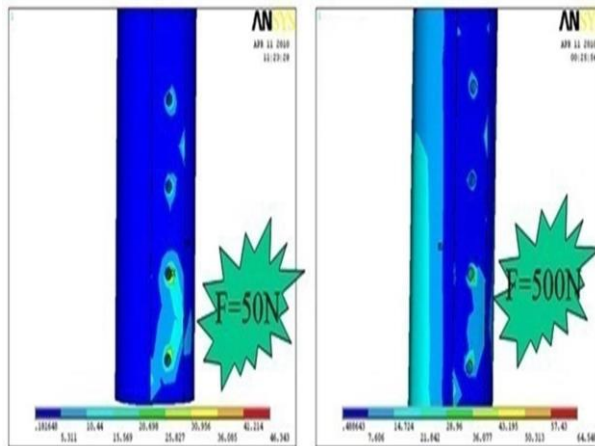


Figure-2. Stress distributions in the bone close to the fracture zone.

The tensile force on the bone inner surface was calculated as approximately 3 times higher when 500 N was applied. The stress when screws were firmly tightened was three times higher than when screws were tightened with less power. In the evaluation of the fracture line, it was observed that the maximum stress value was three times higher for preloaded cases compared with no preload. When the preload on the

screws was less there was more contact between the broken ends than in preloaded case. This increases the safety of fixation (Figure-3).

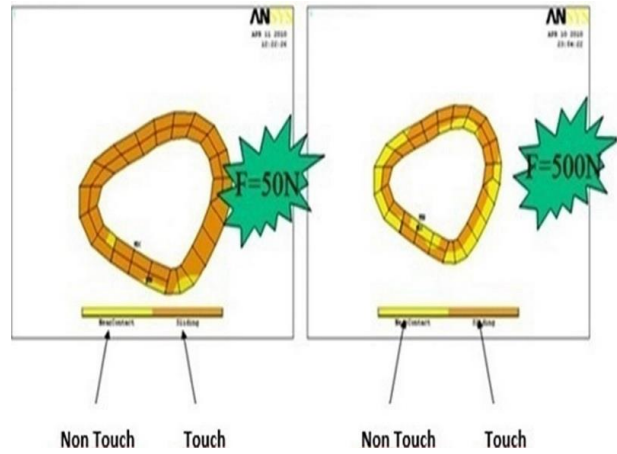


Figure-3. The change in the contact zone for different (50 and 500 N) preloads (N: Newton).

In plate-screw osteosynthesis cases in which steel and titanium plates are used, 85% of the axial load is supported by the bone, whereas 15% is supported by the plate.

The two conditions where the metal was warmer or colder than the bone were tested. When the plate was moved from a warm to a cold environment, with exposure to an environment 20°C colder, the anterior stresses around the 2nd hole became maximal as the maximum tensile force increased. Stress was determined as 152x2.5 MPa at the nominal temperature, and 165x2.5 MPa in the colder environment. The environmental models corresponding to the cases where the bone temperature was either 20°C warmer or colder than the plate temperature are shown in Figure-4.

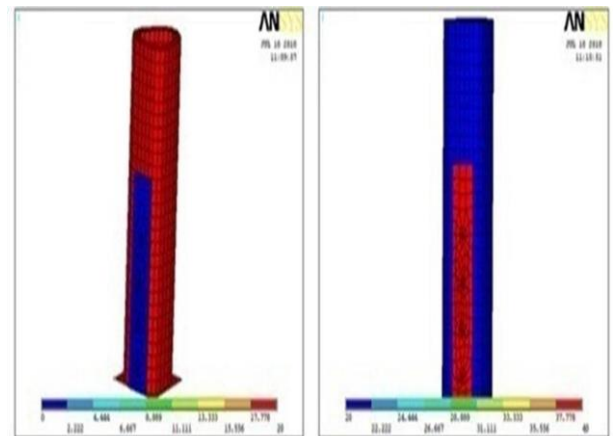


Figure-4. Temperature distributions (cold and hot temperature values) used in the finite element models are shown.

The stresses were lower on the front side of the plate when it was moved to a warmer place. The highest stress was determined at the 2nd hole, while the stress values around all the holes were close to each other. The maximal stress was located between the 1st and 2nd holes (Figure-5). It was determined that the stress on the screws was reduced in the warmer environment compared to the colder environment.

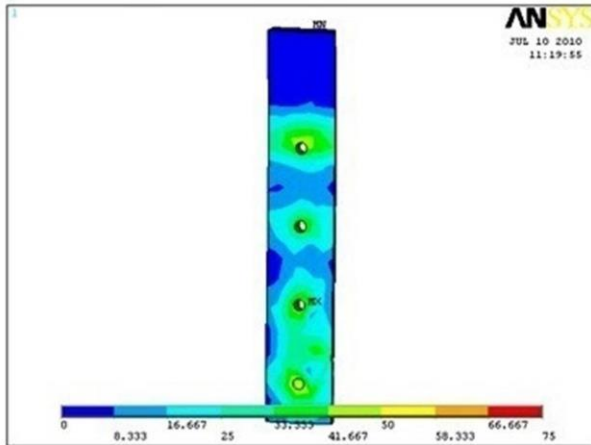


Figure-5. Stress distribution on the frontal face of the plate at 20° C.

Discussion

In recent years, computer aided analysis methods have gained importance as a result of advances in the medical sector. Therefore, many products related with the biomedical field can be analyzed before being made available to patients. Of the stress analysis methods, many studies have shown that 3D FEM in the biomedical field is superior to other methods and the results obtained are in accordance with those obtained in in-vitro studies (6).

Therefore, it was decided to use 3D FEM in this study to evaluate the analysis due to its various advantages, such as localizing the stresses on the plate, screws and in every region of the bone and realistic simulation of the plate and screws (7). The aim of stress analysis with FEM is to investigate the weak points when a structural deformation occurs on structures under a load (8,9).

This method gives information about the fracture moments on the bone, plate and the screws depending on the forces applied on the bone, plate and screws. Apart from the surgical practice and patient-related factors, the success of plate-screw osteosynthesis is based on the manner of transferring the stresses created by the plate and screw to the bone. The force transferred from the plate and the screw to the bone

depends on the magnitude and the direction of the force, the interface between the bone and the plate, the length and width of the plate and the screw, the surface properties of the plate and the quality of the implanted bone fixation (10,11).

It has been reported in the literature that FEM gives more realistic results when applied to a 3D model rather than two-dimensional models (12,13). In the 1990s, Meijer et al. (14,15) compared 2D and 3D FEM and concluded that it was necessary to use 3D FEM. With the use of 3D FEM and the large number of variables in the analysis there are a great number of model types.

In the thermal analysis using FEM, boundary conditions were applied for both a cold and warm environment respectively. Evaluating the results accordingly, instantly moving to a colder place increased the stresses on the plate and the screw. Therefore, it could be inferred that the possibility of fracture increases in cold places.

In the light of that information, although FEM is an effective means of analysis in biomechanical studies, it is clear that to obtain accurate results from the analysis, the model must be as realistic as possible. Other important factors necessary for valid results are model geometry, and appropriate definition of the material properties and boundary conditions. To date, biomechanical studies conducted on animals and cadavers have been taken as reference when evaluating the reliability of different fixation materials and designs for fracture fixation (4,5). Therefore, more widespread use of FEM in biomedical studies would lead to savings in time and resources, thereby promoting the success of orthopedic trauma surgery and expanding horizons.

Conclusion

With this method, the optimal plate-screw to be applied to a patient can be determined before surgery by finding the stress values on the plate-screw-bone. In addition, when moving from a hot to a cold environment, it can be said that the probability of fractures may be increased due to the relatively higher tensile stresses on the plate and screws.

Acknowledgements

The authors thank Bülent Acar for his contributions to the study.

Conflict of interest

The authors declare that there is no conflict of interest.

Funding sources

The authors declare that there is no financial support.

References

1. Bhandari M, Guyatt G, Tornetta P, et al. Randomized trial of reamed and unreamed intramedullary nailing of tibial shaft fractures. *J Bone Joint Surg* 2008;90(12):2567-78.
2. Chapman MW. Fractures of the tibial and fibular shafts. In: Everts CM, editor. *Surgery of the Musculoskeletal System*. New York: Churchill Livingstone; 1990:3741-825.
3. Zhang J, Ebraheim N, Li M, et al. External fixation using locking plate in distal tibial fracture: A finite element analysis. *Eur J Orthop Surg Traumatol* 2015;25(6):1099-104.
4. Blake CA, Boudrieau RJ, Torrance BS, et al. Single cycle to failure in bending of three standart and five locking plates and plate constructs. *Vet Comp Orthop Traumatol* 2011;24(6):408-17.
5. Miller EI, Acquaviva AE, Eisenmann DJ, Stone RT, Kraus KH. Perpendicular pull-out force of locking versus non-locking plates in thin cortical bone using a canine mandibular ramus model. *Vet Surg* 2011;40(7):870-4.
6. Stegaroiu R, Kusakari H, Nishiyama S, Miyakawa O. Influence of prosthesis material on stress distribution in bone and implant: A three dimensional finite element analysis. *Int J Oral Maksillofac Implants* 1998;13(6):781-90.
7. Marie C. Strength analysis of clavicle fracture fixation devices and fixation techniques using finite element analysis with musculoskeletal force input. *Med Biol Eng Comput* 2015;53(1):759-69.
8. Akça K, Çehreli MC, İplikçioğlu HA. Comparison of three-dimensional finite element stress analysis with in vitro strain gauge measurements on dental implants. *Int J Prosthodont* 2002;15(2):115-21.
9. Yıldırım AO, Alemdaroğlu KB, Yüksel HY, Öken ÖF, Ucaner A. Finite element analysis of the stability of transverse acetabular fractures in standing and sitting positions by different fixation options. *Injury* 2015;46S(2):29-35.
10. Geng J, Tan KBC, Liu G. Application of finite element analysis in implant dentistry: A review of the literature. *J Prosthet Dent* 2001;85 (6):585-98.
11. Williams KR, Watson CJ, Murphy WM, Scott J, Gregory M, Sinobad D. Finite element analysis of fixed prostheses attached to osseointegrated implants. *Quintessence Int* 1990;21(7):563-70.
12. Menicucci G, Mosolov A, Mozzati M, Lorenzetti M, Preti G. Tooth-implant connection: Some biomechanical aspects based on finite element analyses. *Clin Oral Implants Res* 2002;13(3):334-41.
13. Sertgöz A, Güvener S. Finite element analysis of the effect of cantilever and implant length on stress distribution in an implant-supported fixed prosthesis. *J Prosthet Dent* 1996;76(1):165-9.
14. Meijer HJA, Starmans FJM, Bosman F, Steen WHA. Comparison of three finite element models of an edentulous mandible provided with implants. *J Oral Rehabil* 1993;20(2):147-57.
15. Meijer HJA, Starmans FJM, Steen WHA. Location of implants in the interforaminal region of the mandible and the consequences for the design of the superstructure. *J Oral Rehabil* 1994; 21(1):47-56.

Bir tıp fakültesi birinci sınıf öğrencilerinde toplumsal cinsiyet algı düzeyi ve ilişkili faktörlerin değerlendirilmesi

Evaluation of levels of gender perception and related factors among first-year students in a medical faculty

Zeynep Sedef Varol Meltem Çiçeklioğlu Şafak Taner

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı bir tıp fakültesi birinci sınıf öğrencilerinin toplumsal cinsiyet algı düzeyi ve ilişkili faktörleri değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Kesitsel araştırma şeklinde yürütülen çalışma Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi 2013-2014 eğitim yılında birinci sınıfta okuyan 435 öğrenciden 352'sine (%81) ulaşılarak gerçekleştirilmiştir. Veri toplama aracı olarak 24 sorudan ve iki alt skaladan oluşan Cinsiyet Eşitliği Ölçeğinin (CEÖ) Türkçe versiyonu ve sosyo-demografik özellikleri sorgulayan bilgi formu kullanılmıştır.

Bulgular: Öğrencilerin CEÖ puan ortalaması 62.6 ± 5.6 'dır. Öğrencilerin CEÖ "Geleneksel Cinsiyet Normları" alt skala puan ortalaması 43.1 ± 5.1 "Eşitlikçi Cinsiyet Normları" alt skala puan ortalaması 19.6 ± 2.1 'dir. Kadın öğrencilerin CEÖ ortalaması 65.3 ± 3.9 , erkek öğrencilerin puan ortalaması 60.6 ± 5.8 idi. Cinsiyetler arasında cinsiyet eşitliği açısından fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$). CEÖ açısından annesi işsiz-ev emekçisi olan öğrencilerin puan ortalaması (61.9 ± 5.8) annesi herhangi bir işte çalışanlardan (63.5 ± 5.3) anlamlı düzeyde daha düşüktür. Anne ve baba eğitim düzeyi ilkokul ve altında olanların puan ortalaması (sırasıyla 61.3 ± 5.9 ve 59.9 ± 6.2), ilkokul üzerinde eğitime sahip olanlardan (sırasıyla 63.2 ± 5.4 ve 63.2 ± 5.4) anlamlı düzeyde daha düşüktür ($p < 0.05$ ve $p < 0.05$).

Sonuç: Bu çalışmanın bulgularına göre cinsiyet eşitliği tutumunu sosyo-demografik değişkenler etkilemektedir. Tıp fakülteleri müfredatlarına öğrencilerin sosyoekonomik özelliklerinden kaynaklanan cinsiyet eşitliği algı düzeyi farklılıklarını azaltacak eğitimler eklenmelidir.

Anahtar Sözcükler: Toplumsal cinsiyet, cinsiyet eşitliği, tutum, tıp öğrencisi.

Abstract

Aim: The aim of this study was to evaluate levels of gender perception and factors relating to this among first-year students in a medical faculty.

Materials and Methods: The population of this cross-sectional study consisted of 356 (81%) of the 435 first-year students attending Ege University Faculty of Medicine in the 2013-2014 academic year. Data were collected using the Turkish version of the "Gender Equality Scale", which includes 24 items and 2 sub-scales, along with an information form to gather socio-demographic data.

Results: Mean total score of students on the Gender Equality Scale was 62.6 ± 5.6 . Mean score on the "Traditional Gender Norms" sub-scale was 43.1 ± 5.1 and mean score on the "Equalitarian Gender Norms" sub-scale was 19.6 ± 2.1 . Mean total score was 65.3 ± 3.9 for female students and 60.6 ± 5.8 for male students. This difference between the genders regarding gender equality was found to be statistically significant ($p < 0.001$). The mean score of students whose mothers were unemployed or homemakers (61.9 ± 5.8) was significantly lower than that of students with a working mother (63.5 ± 5.3). Mean scores of students whose mother's and father's educational level was primary school and below (61.3 ± 5.9 and 59.9 ± 6.2 respectively) were significantly lower than scores of students whose mother's and father's educational level was higher than primary school (63.2 ± 5.4 and 63.2 ± 5.4 , respectively) ($p < 0.05$ and $p < 0.05$).

Conclusion: The results of the present study suggest that attitudes towards gender equality are affected by socio-demographic variables. Medical faculties should add training to the curriculum to reduce differences in levels of perception of gender equality arising from socio-demographic characteristics of students.

Keywords: Gender, gender equality, attitude, medical student.

Yazışma Adresi: Zeynep Sedef Varol

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Geliş Tarihi: 21.05.2015 Kabul Tarihi: 03.08.2015

Giriş

Tıp alanında biyolojik cinsiyet (*sex*) ve toplumsal cinsiyet (*gender*) kavramları genelde aynı anlamda kullanılmaktadır. Ancak biyolojik cinsiyet kadın ve erkek arasındaki biyolojik, fizyolojik, genetik farkları kapsarken toplumsal cinsiyet toplumun verdiği roller, görev ve sorumluluklar, toplumda eril düşünce tarafından oluşturulmuş algılar, beklentiler ile ilgili sosyoekonomik ve kültürel belirleyicileri olan bir kavramdır (1-3). Toplumsal cinsiyet eşitsizliğinin net olarak ortaya çıktığı temel alanlardan biri sağlık hakkına erişim ve üreme sağlığı hakkı ile ilgilidir (4). Kadınlar için biyolojik cinsiyete bağlı hastalık durumlarının dışında toplumsal cinsiyet eşitsizliğinin sonuçları olan istenmeyen cinsel ilişki, gebelik, sağlıksız düşükler, cinsel yolla bulaşan hastalıklar ve şiddet gibi sağlığı bozan etmenler vardır (4). Toplumsal cinsiyet rollerinden köken alan üreme sağlığı hakkıyla ilgili mevcut eşitsizliklerin ve kadına yönelik şiddetin sonuçlarıyla başa çıkma ve doğru yönlendirme konusunda sağlık çalışanlarının önemli sorumlulukları bulunmaktadır (5-7).

Toplumsal cinsiyet sağlıkta iyilik ve hastalık halinin temel belirleyicilerindedir (1,2). Geleneksel tıbbın hastalık tanımı için çizdiği çerçeve belirti ve semptomlara dayalı biyomedikal bir çerçevedir (8). Klinik yaklaşım kılavuzlarında biyolojik cinsiyet temelli sorunlara dair yaklaşımlar mevcutken sağlığa dair karar verme aşamasında belirleyici olan toplumsal cinsiyete dayalı sorunlar görünmez durumdadır (2,9,10). Bu durumun yansımaları olarak tıp eğitimi de biyolojik-toplumsal cinsiyet ayırımına dikkat çekmeyen toplumsal cinsiyet körü, androsentrik (erkek-merkezci) bir kurgudadır ve dolayısıyla sosyal tıbbı atlayan bir müfredata dayanmaktadır (1,2,8,11,12).

Toplumsal cinsiyete duyarlı tıp eğitimi sağlık hizmeti sunumunda kadından yana pozitif ayrımcılığı gözetir, eşitsizlikleri kapatmaya çalışır ve biyolojik-toplumsal cinsiyete dair süreçleri, durumları ve tedavileri kapsar (4,8,12,13). Toplumsal cinsiyet rollerine ilişkin durum saptaması toplumsal cinsiyet duyarlı eğitim modellerinin geliştirilmesi için önemli bir basamaktır (1,2,8,12,14,15). Literatürde, toplumsal cinsiyet rollerine ilişkin eşitlikçi bakış açısının kazanılabilmesi için öncelikle toplumsal cinsiyet rollerine ilişkin tutumun belirlenmesinin önemli olduğu vurgulanmaktadır (5-7,16,17). New York'da bir tıp fakültesinde Pulerwitz&Barker tarafından geliştirilmiş Cinsiyet Eşitliği Ölçeği'nin (CEÖ) kullanıldığı bir çalışmada kadınların, azınlık grubu öğrencilerin ve demokratların toplumsal cinsiyet duyarlılığı konusunda daha eşitlikçi bir tutuma sahip olduğu belirlenmiş ve eğitimi geliştirici öneriler bu bağlamda yapılmıştır (18,19). Ülkemizde Çeber ve ark. (5) tarafından Türkçe'ye uyarlanmış olan CEÖ, Erzurum'da çeşitli bölümlerdeki üniversite öğrencilerine Çelik ve ark. (6) tarafından uygulanmış, öğrencilerin "orta düzeyde"

olumlu cinsiyet eşitliği tutumuna sahip oldukları saptanmıştır.

Bu çalışmada tıp fakültesi birinci sınıf öğrencilerinin toplumsal cinsiyet algı düzeyi ve bununla ilişkili faktörlerin değerlendirilmesi amacıyla yapılmıştır. Ülkemizde daha önce CEÖ kullanılarak tıp fakültesi öğrencilerinin toplumsal cinsiyet algı düzeyi ve ilişkili faktörlerle ilgili yapılmış çalışmaya literatür taraması sırasında rastlanmamıştır. Daha önce ülkemizde benzer bir evrende CEÖ kullanılarak çalışma yapılmamış olması ve uzun erimde tıp eğitiminde toplumsal cinsiyet algı düzeyinin artırılmasına yönelik müdahalelerde yardımcı olabilecek olması açısından önemlidir.

Gereç ve Yöntem

Kesitsel araştırma şeklinde yürütülen çalışma Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi 2013-2014 eğitim yılında birinci sınıfta okuyan 435 öğrenciden 352'sine ulaşılarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın kapsayıcılık oranı %81'dir. Veri toplama aracı olarak Pulerwitz ve Barker (18) tarafından geliştirilmiş, Çeber ve ark. (5) tarafından Türkçe'ye uyarlanmış olan 24 sorudan oluşan CEÖ ve 12 sorudan oluşan sosyo-demografik özellikleri sorgulayan bilgi formu kullanılmıştır. CEÖ cinsel partnerine şiddet, hastalıkların önlenmesi ve üreme sağlığı için sorumlulukları paylaşma, cinsel ilişkideki cinsiyet rolleri ve çocuk bakımını içeren 24 maddeden oluşmaktadır. İki alt boyutu olan ölçekte "Geleneksel Cinsiyet Normları" alt boyutuna ilişkin 17 madde ve "Eşitlikçi Cinsiyet Normları" alt boyutuna ilişkin 7 madde bulunmaktadır. Ölçek maddelerinin değerlendirilmesinde yanıtlar "katılıyorum", "kısmen katılıyorum", "katılmıyorum" şeklinde üçlü likert ölçeği olarak düzenlenmiştir. "Geleneksel Cinsiyet Normları" alt boyutuna ilişkin 17 madde için verilen yanıtlarda "katılıyorum" 1, "kısmen katılıyorum" 2, "katılmıyorum" 3 puan olarak hesaplanmıştır. "Eşitlikçi Cinsiyet Normları" alt boyutuna ilişkin 7 madde için verilen yanıtlarda ise "katılıyorum" 3, "kısmen katılıyorum" 2, "katılmıyorum" 1 puan olarak hesaplanmıştır. Ölçekte hesaplanan toplam puanın değerlendirilmesinde; 1-23 düşük, 24-47 orta, 48-72 yüksek şeklinde değerlendirilmektedir. Ölçeğin Kendall İyi Uyuşum Katsayısı $W:0.227$ ($p<0.01$), Cronbach alpha iç tutarlılık katsayısı 0.78 olarak saptanmış ve ölçeğin oldukça güvenilir düzeyde olduğu bulunmuştur ($0.60 \leq \alpha < 0.80$) (5).

Etik kurul onayı Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan alınmıştır (Etik kurul onay numarası: 724/544). Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD'den, birinci sınıfta okuyan öğrencileri dört gruba ayırarak işlediği Toplum Sağlığı Alan uygulamalarında anketi uygulamak için izin alınmıştır. Verilerin toplanması ders sonunda öğrencilere araştırmanın amacı anlatılarak gönüllü onam alındıktan sonra anketlerin dağıtılıp toplanması ile gerçekleştirilmiştir.

Verilerin değerlendirilmesi ortalama, standart sapma, yüzdelik dağılımlar, student-t testi analizi kullanılarak SPSS istatistik paket programında yapılmıştır. Önemlilik düzeyi $p < 0.05$ olarak alınmıştır.

Bulgular

Araştırma grubunun %42.6'sı kadındır. %23.2'sinin en uzun süre yaşadığı yer İzmir'dir. Ebeveyn eğitim düzeyleri incelendiğinde annelerin %30.7'sinin, babaların %17.1'inin ilkököl ve altında eğitime sahip olduğu saptanmıştır. Öğrencilerin annelerinin %45.4'ü herhangi bir işte çalışmaktadır. Gelir düzeyini tanımlarken öğrencilerin %64.2'si orta-kötü şekilde yanıt vermiştir (Tablo-1).

Tablo-1. Araştırma Grubunun Sosyo-demografik Özellikleri.

Tanıttıcı Bilgiler	Sayı (n)	(%)
Yaş Grubu	351	
20 altı	226	(%64.4)
20	93	(%26.5)
20 üstü	32	(%9.1)
Cinsiyet	350	
Kadın	149	(%42.6)
Erkek	201	(%57.4)
Anne Eğitimi	352	
İlkokul ve altı	108	(%30.7)
Ortaokul –Lise	107	(%30.4)
Üniversite ve Yüksek Lisans	137	(%38.9)
Baba Eğitimi	352	
İlkokul ve altı	60	(%17.1)
Ortaokul-Lise	94	(%26.7)
Üniversite ve Yüksek Lisans	198	(%56.3)
Annenin Mesleği	352	
İşsiz / Ev hanımı	192	(%54.6)
Kamuda, özel sektörde işçi/ memur	114	(%32.4)
Kendi işinde çalışan serbest meslek sahibi	19	(%5.3)
Emekli	27	(%7.7)
Babanın Mesleği	351	
İşsiz	6	(%1.7)
Kamuda, özel sektörde işçi/memur	166	(%47.3)
Kendi işinde çalışan serbest meslek sahibi	94	(%26.8)
Emekli	85	(%24.2)
Aile Geliri	352	
Çok iyi	8	(%2.3)
İyi	117	(%33.2)
Orta	215	(%61.1)
Kötü	12	(%3.1)

CEÖ "Geleneksel Cinsiyet Normları" alt skalasında bulunan "Hangi tür seks olacağına erkek karar verir." sorusuna araştırma grubunun %43.8'i, "Erkekler kadınlardan daha fazla seks yapmaya ihtiyaç duyarlar." sorusuna ise %67.7'si, "Gebelikten korunmak kadının görevidir" sorusuna %46.6'sı katılıyorum/kısmen katılıyorum cevabını vermiştir. Yine CEÖ "Geleneksel Cinsiyet Normları" alt skalasında bulunan toplumsal cinsiyet rolleriyle ilgili "Çocuğun altını değiştirmek, banyosunu yaptırmak ve onları beslemek annenin sorumluluğudur" sorusuna araştırma grubunun %65'i, "Kadının en önemli rolü; evine özen göstermek ve ailesi için yemek yapmaktır" sorusuna ise %37.6'sı katılıyorum/kısmen katılıyorum cevabını vermiştir (Tablo-2).

Araştırma grubundakiler "Geleneksel Cinsiyet Normları" alt skalasında bulunan kadına yönelik şiddetle ilgili "Kadının şiddeti hak ettiği zamanlar vardır" sorusuna %12.6 oranında, "Kadın ailesini korumak için şiddete tolerans göstermelidir" sorusuna %16 oranında katılıyorum/kısmen katılıyorum cevabını vermiştir. Yine CEÖ "Geleneksel Cinsiyet Normları" alt skalasında bulunan homofobi ile ilgili "Hiçbir zaman eşcinsel bir arkadaşım olamaz" sorusuna araştırma grubunun %38.5'i katılıyorum/kısmen katılıyorum, "Kadın gibi davranan bir erkek gördüğümde bundan nefret ederim" sorusuna ise %53.6'sı katılıyorum/kısmen katılıyorum cevabını vermiştir (Tablo-2).

Araştırma grubunun CEÖ puan ortalaması 62.6 ± 5.6 'dır. CEÖ "Geleneksel Cinsiyet Normları" alt skala puan ortalaması 43.1 ± 5.1 , "Eşitlikçi Cinsiyet Normları" alt skala puan ortalaması 19.6 ± 2.1 'dir. Öğrencilerin CEÖ ve her iki alt skalada yüksek cinsiyet eşitliği düzeyine sahip olduğu saptanmıştır (Tablo-3).

Kadın ve erkek öğrenciler arasında CEÖ toplam puan ortalamaları ve her iki alt skala puan ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo-3).

CEÖ açısından annesi işsiz/ev emekçisi olan öğrencilerin puan ortalaması annesi herhangi bir işte çalışanlardan, anne eğitim düzeyi ilkököl ve altında olanların puan ortalaması, ilkököl üzerinde eğitime sahip olanlardan, baba eğitim düzeyi ilkököl ve altında olanların puan ortalaması ilkököl üzerinde eğitime sahip olanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşüktür (Tablo-3).

"Geleneksel Cinsiyet Normları" alt skalası açısından en uzun süre yaşadığı yer İzmir dışı olan öğrencilerin puan ortalaması İzmir olanlardan, gelir durumu için orta-kötü diyen öğrencilerin puan ortalaması çok iyi-iyi diyenlerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşüktür (Tablo-3).

Tablo-2. Öğrencilerin Cinsiyet Eşitliği Ölçeği Maddelerine Yanıtlarının Dağılımı (%).

Cinsiyet Eşitliği Ölçeği Maddeleri	Katılıyorum N (%)	Kısmen katılıyorum N (%)	Kesinlikle katılmıyorum N (%)	Ort± SS
Alt Skala 1: Geleneksel Cinsiyet Roller				
1. Hangi tür seks olacağına erkek karar verir.	16 (%4.6)	136 (%39.2)	195 (%56.2)	2.52±0.59
2. Kadının en önemli rolü; evine özen göstermek ve ailesi için yemek yapmaktır.	21 (%6)	111 (%31.6)	219 (%62.4)	2.56±0.61
3. Erkekler kadınlardan daha fazla seks yapmaya ihtiyaç duyarlar.	75 (%21.8)	158 (%45.9)	111 (%32.3)	2.10±0.73
4. Seks hakkında konuşma, sadece yap.	24 (%7)	90 (%26,3)	228 (%66.7)	2.60±0.62
5. Kadınların kondom taşımaları daha kolaydır.	28 (%8.2)	139 (%40.9)	173 (%50.9)	2.43±0.64
6. Çocuğun altını değiştirmek, banyosunu yaptırmak ve onları beslemek annenin sorumluluğudur.	52 (%14.9)	175 (%50.1)	122 (%35)	2.2±0.68
7. Gebelikten korunmak kadının görevidir.	21 (%6)	142 (%40,6)	187 (%53.4)	2.47±0.61
8. Evdeki kararlar hakkında en son sözü erkek söylemelidir.	35 (%10)	90 (%25.6)	226 (%64.4)	2.54±0.67
9. Erkekler her zaman seks yapmaya hazırdırlar.	40 (%11.6)	138 (%39.9)	168 (%48.6)	2.37±0.68
10. Kadının şiddeti hak ettiği zamanlar vardır.	8 (%2.3)	36 (%10.3)	307 (%87.5)	2.85±0.42
11. Eşi güzel olsa bile erkeğin başka kadınlara ihtiyacı vardır.	8 (%2.3)	37 (%10.5)	306 (%87.2)	2.85±0.42
12. Eğer biri bana hakaret ederse, şerefimi korumak için şiddet kullanmak zorunda kalabilirim.	69 (%19.7)	156 (%44.4)	126 (%35.9)	2.16±0.73
13. Kadın ailesini korumak için şiddete tolerans göstermelidir.	15 (%4.3)	41 (%11.7)	295 (%84)	2.8±0.50
14. Eşim ilişkide kondom kullanmayı önerirse öfkelenirim.	11 (%3.2)	59 (%17.4)	270 (%79.4)	2.76±0.50
15. Erkek seks istemediği için eşini dövebilir.	1 (%0.3)	7 (%2.0)	337 (%97.7)	2.97±0.18
16. Hiçbir zaman eşcinsel bir arkadaşım olamaz.	58 (%16.8)	75 (%21.7)	213 (%61.6)	2.45±0.76
17. Kadın gibi davranan bir erkek gördüğümde bundan nefret ederim.	80 (%23.2)	105 (%30.4)	160 (%46.4)	2.23±0.80
Alt Skala 2: Sosyal Eşitlik Normları				
18. Çiftler çocuk sahibi olmak istiyorlar ise; birlikte karar vermedirler.	335 (%96.3)	5 (%1.4)	8 (%2.3)	2.94±0.32
19. Bana göre kadınlar da erkeklere kondom kullanmalarını öğerebilirler.	255 (%75.2)	72 (%21.2)	12 (%3.5)	2.72±0.52
20. Eğer bir erkek bir kadını hamile bırakırsa; çocuk her ikisinin de sorumluluğu altındadır.	326 (%93.9)	11 (%3.2)	10 (%2.9)	2.91±0.37
21. Bir erkek cinsel ilişki sırasında partnerinin ne istediğini bilmelidir.	289 (%83.5)	47 (%13.6)	10 (%2.9)	2.81±0.46
22. Anneler kadar olmasa da babaların da çocuklarının yaşamındaki yeri önemlidir.	273 (%78.7)	48 (%13.8)	26 (%7.5)	2.71±0.60
23. Erkek ve kadın hangi kontraseptif yöntemi kullanacaklarına birlikte karar vermedirler.	290 (%86.8)	36 (%10.8)	8 (%2.4)	2.84±0.42
24. Erkek arkadaşlar problemlerinizi paylaşabilmeniz açısından önemlidir.	233 (%67.7)	97 (%28.2)	14 (%4.1)	2.64±0.56

Tablo-3. Öğrencilerin Sosyodemografik Özelliklerine Göre CEÖ ve Alt Skala Puan Ortalamaları.

	n	CEÖ Ort±SS	p*	Geleneksel CEÖ Ort±SS	p*	Eşitlikçi CEÖ Ort±SS	p*
Cinsiyet	Erkek	201	60.6±5.8	<0.001	41.4±5.5	19.3±2.5	0.002
	Kadın	146	65.3±3.9		45.2±3.4		
Anne Eğitim Düzeyi	İlkokul ve altı	99	61.3±5.9	0.007	41.9±5.5	19.4±2.1	0.4
	İlkokul üzeri	229	63.2±5.4		43.5±4.9		
Baba Eğitim Düzeyi	İlkokul ve altı	56	59.9±6.2	<0.001	40.8±5.6	19.1±2.5	0.08
	İlkokul üzeri	272	63.2±5.4		43.5±4.9		
Annenin Mesleği	Ev emekçisi/işsiz	190	61.9±5.8	0.014	42.6±5.3	19.4±2.5	0.068
	Çalışan	162	63.5±5.3		43.6±4.9		
Gelir Durumu	Orta-kötü	227	62.3±5.5	0.14	43.9±5.4	19.7±1.7	0.11
	Çok iyi-iyi	125	63.3±5.9		42.6±4.9		
En uzun Süre Yaşadığı Yer	İzmir dışı	257	62.3±5.7	0.06	42.7±5.2	19.7±2.1	0.19
	İzmir	74	63.7±5.3		44.4±4.7		

*Student t test

Tartışma

Araştırma birinci sınıf tıp öğrencilerinin toplumsal cinsiyet algı düzeylerini ve bunu etkileyen faktörleri değerlendirmek için yapılmıştır. Öğrencilerin yüksek düzeyde toplumsal cinsiyet duyarlılığına sahip oldukları belirlenmiştir. Annesi çalışmayan, anne ve baba eğitim düzeyi ilkököl ve altında olanların toplumsal cinsiyet duyarlılığı daha düşük düzeydedir. "Geleneksel Cinsiyet Normları" alt skalası açısından İzmir dışında yaşayan ve gelir durumu iyi olmayanlarda toplumsal cinsiyet duyarlılığı daha düşüktür.

Bu çalışmada öğrencilerin CEÖ puan ortalamaları daha önce Çelik ve ark. (6) tarafından çeşitli bölümlerden üniversite öğrencilerine uygulanmış olan CEÖ puan ortalamasından yüksek bulunmuştur. Anderson ve ark. (20) ABD'de yaptıkları bir çalışmada da tıp öğrencilerinin cinsiyet rolleri açısından diğer öğrencilere göre daha eşitlikçi olduğu bulunmuştur. Yine Çelik ve ark. (6) çalışmasında sağlık bilimlerinde okumakta olanların diğer bölümlerde okuyanlara göre eşitlikçi cinsiyet tutumlarının daha yüksek düzeyde olduğu saptanmıştır. Ancak bu çalışmada her ne kadar yüksek düzeyde toplumsal cinsiyet duyarlılığı saptansa da CEÖ "Geleneksel Cinsiyet Normları" alt skalasında bulunan "Hangi tür seks olacağına erkek karar verir" ya da "Gebelikten korunmak kadının görevidir" gibi sorulara araştırma grubunun yarısından biraz fazlası katılmadığını belirtmiştir, "Erkekler kadınlardan daha fazla seks yapmaya ihtiyaç duyarlar." sorusuna ise sadece 1/3 kadarı katılmadığını belirtmiştir. Dünya Sağlık Örgütü üreme sağlığını; "Üreme sistemi işlevleri ve sürecine ilişkin bütün alanlarda yalnızca hastalık veya sakatlığın olmaması değil, fiziksel, ruhsal ve sosyal yönden tam bir iyilik hali ve aynı zamanda insanların doyurucu ve güvenli bir cinsel yaşamları, üreme yetenekleri olması ve bu yeteneği kullanıp kullanmayacakları, ne zaman, ne sıklıkta kullanacakları konusunda karar verme özgürlükleri olması" şeklinde tanımlamıştır (4). Bu açıdan değerlendirildiğinde hekim adaylarının cinsellikle ilgili tutumlarının değiştirilmesi önemli bir yerde durmaktadır. Yine çalışmada CEÖ "Geleneksel Cinsiyet Normları" alt skalasında bulunan toplumsal cinsiyet rolleriyle ilgili "Çocuğun altını değiştirmek, banyosunu yaptırmak ve onları beslemek annenin sorumluluğudur" sorusuna araştırma grubunun sadece 1/3 kadarı katılmadığını, "Kadının en önemli rolü; evine özen göstermek ve ailesi için yemek yapmaktır" sorusuna ise 2/3 kadarı katılmadığını belirtmiştir. Dünya Ekonomik Forumu'nun yayımladığı 2014 Küresel Cinsiyet Eşitsizliği Raporu, Türkiye'nin kadın-erkek eşitliği sıralamasında 142 ülke arasında 125'nci sırada yer aldığını göstermektedir (21). Hekim adaylarının toplumsal cinsiyet temelli görev dağılımını bu oranlarda onaylamaları kadın erkek eşitsizliğinin yarattığı sağlık sorunlarına duyarlılık açısından sorun teşkil edecektir.

Araştırma grubunda "Geleneksel Cinsiyet Normları" alt skalasında bulunan kadına yönelik şiddetle ilgili "Kadının şiddeti hak ettiği zamanlar vardır" sorusuna %12.6 oranında, "Kadın ailesini korumak için şiddete tolerans göstermelidir" sorusuna %16 oranında katıldığını veya kısmen katıldığını belirten öğrenciler vardır. Kadına yönelik şiddet kadın-erkek eşitsizliğinden köken almakla birlikte bir sağlık sorunudur. Sağlık çalışanlarının kadına yönelik şiddetle karşı mücadelede sorumlulukları şiddet görmüş vakaları tanımak, onların sağlık sorunlarını çözmek, yasal hakları konusunda bilgilendirmek, ulaşabileceği sosyal kurumlarla iletişim kurmasına yardımcı olmaktır (7). Şiddeti reddetmeyen hekim adayları oranı görece düşük gibi görünse de sağlık çalışanlarının çoğu zaman şiddet görmüş kişilerin aile dışına çıktıklarında tek görülebildikleri dolayısıyla tek yardım alabilecekleri kişi olması dolayısıyla kadına yönelik şiddete karşı hekimlerin net bir duruşunun olması gerekmektedir.

Yine CEÖ "Geleneksel Cinsiyet Normları" alt skalasında bulunan homofobi ile ilgili "Hiçbir zaman eşcinsel bir arkadaşım olamaz" sorusuna araştırma grubunun 1/3'ünden fazlası, "Kadın gibi davranan bir erkek gördüğümde bundan nefret ederim" sorusuna ise yarısından fazlası katılma eğiliminde çıkmıştır. Sağlık alanında çalışan profesyonellerin cinsel yönelime göre damgalama yaptıkları belgelenmiş bir gerçektir (22-24). Lezbiyen, gey, biseksüel, transseksüel, interseksüel (LGBTİ) bireylerin hekimlerin ayrımcı-homofobik tutumuna maruz kalmamak için sağlık hizmeti almaktan kaçındıkları bildirilmektedir (25). Sağlıkta eşitsizliğe neden olan homofobik tutumların tıp eğitimi sürecinde düzeltilmesi önerilmektedir (22-25).

Bu çalışmada kadınların CEÖ toplam puan ortalamaları ve her iki alt skala puan ortalamaları erkeklerden yüksek bulunmuştur. Literatürde üniversite öğrencilerinin toplumsal cinsiyet rollerine ilişkin tutumlarının belirlenmesi amacıyla yapılan çok sayıda çalışmada kadınların toplumsal cinsiyet rollerine ilişkin daha eşitlikçi bakış açısına sahip oldukları görülmektedir (26-29). Erkeklerde toplumsal cinsiyet eşitliğine dair algının daha düşük olması gücün kendilerinde olmasından memnun olmalarına ve bu durumun toplumsal olarak sürekli yeniden üretiliyor olmasına bağlanabilir (26,30).

CEÖ açısından annesi işsiz/ev emekçisi olan öğrencilerin puan ortalaması annesi herhangi bir işte çalışanlardan daha düşüktür. Sönmez ve ark. (30) bir tıp fakültesi birinci sınıf öğrencilerinin toplumsal cinsiyet rollerine ilişkin tutumlarını "Toplumsal Cinsiyet Rollerini Tutum Ölçeği (TCRTÖ)" ile ölçtükları çalışmada annesi ev kadını olanların daha geleneksel tutuma sahip oldukları saptanmıştır. Pınar ve ark. (29) bir üniversite öğrenci yurdunda toplumsal cinsiyete ilişkin tutum belirlemek için yaptıkları çalışmada annenin çalışma durumunun öğrencilerin kadın-erkek anlayışı tutumları üzerinde olumlu yönde etkili olduğunu belirlemiştir.

Öngen'in (31) TCRTÖ'yü kullanarak üniversite öğrencileri yaptığı çalışmada, anneleri çalışan öğrencilerin toplumsal cinsiyet rollerine ilişkin eşitlikçi rolleri benimsedikleri belirlenmiştir.

Araştırmada anne ve baba eğitim düzeyi ilkökul ve altında olanların puan ortalaması, ilkökul üzerinde eğitime sahip olanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük saptanmıştır. Sönmez ve ark. (30) birinci sınıf tıp öğrencileriyle yaptıkları çalışmada da anne ve babaları ortaokul ve altı eğitimlilerin TCRTÖ'den daha düşük puan aldığını bildirmiştir. Aylaz ve ark. (28) üniversite öğrencilerinin toplumsal cinsiyet rolüne yönelik görüşlerini belirlemek için yaptığı çalışmada annenin eğitim durumunun yüksek olmasının öğrencilerin cinsiyet rol ayrımcılığını azalttığını belirlemiştir. Bu çalışmada baba eğitimi ile cinsiyet rollerine ilişkin tutumun arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Pınar ve ark. (29) çalışmasında geleneksel tavrı en fazla olan grupta anne eğitim düzeyi düşük olanların bulunduğunu bildirmiştir.

"Geleneksel Cinsiyet Normları" alt skalasında gelir durumu için orta-kötü diyen öğrencilerin puan ortalaması çok iyi-iyi diyenlerden daha düşük çıkmıştır. Sönmez ve ark. (30) çalışmasında geliri 3000 TL'nin altında olanlarda TCRTÖ kadın cinsiyet rolü puanını daha düşük olarak bildirmiştir. Pınar ve ark. (29) çalışmasında düşük gelir düzeyi olan grubun geleneksel tavrı en fazla olan grupta yer aldığını belirtmiştir.

Bu çalışmanın sınırlılığı araştırma evreninin tek bir üniversiteyi içermesi ve sadece birinci sınıf öğrencilerinde yapılmış olmasıdır. Ayrıca ölçek değerlendirmesi yapıldığı için öğrencilere toplumsal cinsiyet duyarlılığı bakımından hangi konularda daha çok müdahale edilmesi gerektiği belirlenememiştir. Bu sınırlılığı kısmen de olsa ortadan kaldırmak için öğrencilerin bazı başlıklarda yanıtladıkları sorular üzerinden bir tartışma yürütülmüştür.

Sonuç

Bu çalışmada ve bu alanda mezuniyet öncesi ya da hekimlerle yapılan benzer çalışmalarda sosyodemografik özelliklerin toplumsal cinsiyet algı düzeyini etkilediği gösterilmiştir (8,12,13).

Toplumsal cinsiyet eşitliği spontan bir süreç değildir; eşitsizliğe dair yapısal mekanizmaların belirlenmesi ve toplumsal cinsiyet duyarlı müfredat düzenlemeleri yapılması gerekmektedir (1,8,12,13,32). Literatürde hekimlerin toplumsal cinsiyet duyarlılığını kazanmaları için tıp eğitiminde müfredatın toplumsal cinsiyete duyarlı olması tavsiye edilmiştir (8,12-14,33). Tıp fakülteleri müfredatlarına öğrencilerin sosyoekonomik özelliklerden kaynaklanan cinsiyet eşitliği algı düzeyi farklılıklarını azaltacak, tüm öğrencilerde cinsiyet eşitliği algısını geliştirecek eğitimler eklenmelidir.

Kaynaklar

1. Verdonk P, Benschop YW, de Haes HC, Lagro-Janssen TL. From gender bias to gender awareness in medical education. *Adv Health Sci Educ Theory Pract* 2009;14(1):135-52.
2. Celik HH, Klinge II, Weijden TT, Widdershoven GG, Lagro-Janssen TA. Gender sensitivity among general practitioners: Results of a training programme. *BMC Medical Education* 2008;8(1):36.
3. Çiçeklioğlu M. Geniş Ufuklar; Toplumsal Cinsiyet Eşitliği. 1. Baskı. İzmir: Ege Üniversitesi Kadın Sorunları Araştırma ve Uygulama Merkezi; 2011:282-19.
4. Gender and health: Technical paper. Geneva: WHO 1998. Available from: <http://www.who.int/docstore/gender-and-health/pages/WHO%20-%20Gender%20and%20Health%20Technical%20Paper.htm>
5. Çeber E, Demirelöz M, Nazlı A ve ark. Ergenlerde Cinsiyet Eşitliği Ölçeğinin Türkçeye Uyarlanması: Geçerlik ve Güvenirlik Çalışması. *Turkish Journal of Research & Development in Nursing* 2009;11(2):5-15.
6. Çelik AS, Pasinlioğlu T, Gonca TAN, Koyuncu H. Üniversite Öğrencilerinin Cinsiyet Eşitliği Tutumlarının Belirlenmesi. *Florence Nightingale Hemşirelik Dergisi* 2013;21(3):181-6.
7. Davas Aksan HA., Ergin I, Hassoy H, Durusoy R, Çiçeklioğlu M. Müfredata eklenen bir dersin ikinci sınıf tıp öğrencilerinin kadına yönelik şiddetle ilgili bilgi ve tutumlarına etkilerinin değerlendirilmesi. *Turkish Journal of Public Health* 2011;9(3):144-56.
8. Verdonk P, Benschop YW, De Haes HC, Lagro-Janssen TL. Medical students' gender awareness. *Sex Roles* 2008;58(3-4):222-34.
9. Keuken DG, Haafkens JA, Moerman CJ, Klazinga NS, Riet GT. Attention to sex-related factors in the development of clinical practice guidelines. *J Womens Health* 2007;16(1):82-92.
10. Keuken D, Bindels P, Klazinga N, Haafkens J. A systematic approach for uptake of evidence on sex-specific issues in guidelines-a pilot study. *J Eval Clinical Pract* 2012;18(2):369-77.
11. Risberg G. "I'm just a civil servant--neutral and sexless". About the resistance against the gender perspective and the risk of gender bias in medicine. *Lakartidningen* 2004;102(40):2852-4.
12. Dielissen P, Verdonk P, Wieringa-de Waard M, Bottema B, Lagro-Janssen T. The effect of gender medicine education in GP training: a prospective cohort study. *Perspect Med Educ* 2014;3(5):343-56.
13. Robertson PA, Brown JS, Flanagan TA, et al. The Women's Health Curriculum by a problem-based learning method for medical students at the University of California, San Francisco. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176(6):1368-73.
14. Kuzma MA, Rutenberg CL, Gracely E, Nieman LZ. The effect of incorporating women's health into a PBL curriculum on students' tendencies to identify learning issues in an ambulatory care setting. *Acad Med* 1997;72(10):913-5.

15. Robertson PA, Brown JS, Flanagan TA, et al. The Women's Health Curriculum by a problem-based learning method for medical students at the University of California, San Francisco. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176(6):1368-73.
16. Yılmaz DV, Zeyneloğlu S, Kocaöz S, Kısa S, Taşkın L, Eroğlu K. Üniversite öğrencilerinin toplumsal cinsiyet rollerine ilişkin görüşleri. *Int J Hum Sci* 2009;6(1):775-92.
17. Vogt DS, Stone ER, Salgado DM, King LA, King DW, Savarese VW. Gender awareness among veterans administration health-care workers: Existing strengths and areas for improvement. *Women & Health* 2001;34(4):65-83.
18. Pulerwitz J, Barker G. Measuring attitudes toward gender norms among young men in Brazil development and psychometric evaluation of the GEM scale. *Men and Masculinities* 2008;10(3):322-38.
19. Lee M, Coulehan JL. Medical students' perceptions of racial diversity and gender equality. *Med Educ* 2006;40(7):691-6.
20. Anderson SJ, Johnson JT. The who and when of "gender-blind" attitudes: Predictors of gender-role egalitarianism in two different domains. *Sex Roles* 2003;49(9-10):527-32.
21. www.weforum.org. Global gendergap report 2014. (Update 28 October 2014; cited 07 July 2015) Available from: <http://reports.weforum.org/global-gender-gap-report-2014/economies/#economy=TUR>
22. Cohen LA, Romberg E, Grace EG, Barnes DM. Attitudes of advanced dental education students toward individuals with AIDS. *J Dent Educ* 2005;69(8):896-900.
23. Yen CF, Pan SM, Hou SY, et al. Attitudes toward gay men and lesbians and related factors among nurses in Southern Taiwan. *Public Health* 2007;121(1):73-79.
24. Kan RWM, Au KP, Chan WK, et al. Homophobia in medical students of the University of Hong Kong. *Sex Education* 2009;9(1):65-80.
25. Fish J. The health and health care needs of lesbian, gay, bisexual and transgender people. *UK Health Watch* 2005: The Experience of Health in an Unequal Society, 2005:76-80. Available from: <http://collections.crest.ac.uk/121/1/fulltext.pdf#page=80>
26. Kodan Çetinkaya S. Üniversite öğrencilerinin şiddet eğilimlerinin ve toplumsal cinsiyet rollerine ilişkin tutumlarının incelenmesi. *Nesne-Psikoloji Dergisi* 2013;(2):21-43.
27. Vefikuluçay AGD, Zeyneloğlu AGS., Eroğlu K, Taşkın L. Kafkas Üniversitesi son sınıf öğrencilerinin toplumsal cinsiyet rollerine ilişkin bakış açıları. *Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi* 2007;14(2):26-38.
28. Aylaz R, Güneş G, Uzun Ö, Ünal S. Üniversite öğrencilerinin toplumsal cinsiyet rolüne yönelik görüşleri. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi* 2014; 23(5):183-9.
29. Pınar, Taşkın L, Eroğlu K. Başkent Üniversitesi öğrenci yurdunda kalan gençlerin toplumsal cinsiyet rol kalıplarına ilişkin tutumları. *Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Dergisi* 2008;15(1):47-57.
30. Sönmez Y, Olgun İzmirli G, Uskun E, Çelik A, Yürekli MV, Kışoğlu AN. Bir tıp fakültesinin birinci sınıf öğrencilerinin toplumsal cinsiyet rollerine ilişkin tutumları. 17. Ulusal Halk Sağlığı Kongresi. Available from: <http://uhsk.org/uhsk17/index.php/uhsk17/UHskED/paper/view/692>.
31. Öngen B, Aytaç S. Üniversite öğrencilerinin toplumsal cinsiyet rollerine ilişkin tutumları ve yaşam değerleri ilişkisi. *Sosyoloji Konferansları* 2013;48:1-18.
32. Verloo M. Multiple inequalities, intersectionality and the European Union. *Eur J Womens Studies* 2006;13(3):211-8.
33. Celik HH, Klinge II, Weijden TT, Widdershoven GG, Lagro-Janssen TA. Gender sensitivity among general practitioners: Results of a training programme. *BMC Med Educ* 2008;8(1):36-42.

Anti-TNF tedavilerin tetiklediği otoimmünite**Anti-TNF therapy-induced autoimmunity**Songül Çildağ¹ Taşkın Şentürk¹ Berna Gültekin² Gökhan Sargın¹¹Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye²Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye**Öz**

Amaç: Anti-TNF tedaviler günümüzde romatizmal hastalıkların tedavisinde etkin olarak kullanılmaktadır. Kullanımının artması ve uzun süreli takiplerde tedavi ile ilişkili bazı yan etkiler de ortaya çıkmaktadır. Bu yan etkilerden birisi de otoimmünite gelişimidir. Bu çalışmanın amacı romatizmal hastalıkları nedeniyle anti-TNF tedavi alan hastalarda otoimmünite gelişim sıklığını belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya romatoid artrit ve ankilozan spondilit hastalıkları nedeniyle anti-TNF tedavi almakta olan 67 hasta dahil edildi. Otuz iki hasta romatoid artrit, 35 hasta ankilozan spondilit idi. Otuz beş hasta infliximab, 16 hasta adalimumab, 16 hasta etanercept almaktaydı. Hastalık gruplarına ve anti-TNF tiplerine göre hastalar gruplara ayrıldı. ANA ve anti-dsDNA immünfloresan metodla, ACA ise ELISA yöntemi ile çalışıldı.

Bulgular: ANA pozitifliğinde anti-TNF tedavi öncesi %10.4 iken, tedavi sonrasında %40.3 olarak anlamlı bir artış tespit edildi. Yalnızca bir hastada anti-dsDNA pozitifliği saptandı. ACA ise hastaların hiçbirinde pozitif değildi. Diğer iki anti-TNF'ye kıyasla ANA pozitifleşmesi infliximab kullanan hastalarda belirgindi. ANA pozitifliği saptanan hastaların hiçbirinde lupusa ait klinik mevcut değildi. ANA pozitifleşmesi ile anti-TNF tedavi ile birlikte kullanılan metotrexat ve kortikosteroid kullanımı arasında, romatizmal hastalık tipi arasında bir ilişki saptanmadı.

Sonuç: Anti-TNF tedaviler, otoantikör gelişimini belirgin olarak arttırmaktadır. Ancak anti-TNF tedavilerin tetiklediği lupus gelişimi nadirdir.

Anahtar Sözcükler: Anti-TNF tedavi, otoimmünite.

Abstract

Aim: Anti-TNF therapy has recently emerged as an effective therapy for treating rheumatic diseases. With this increasing use and longer follow-up periods of treatment, various adverse effects are emerging. These adverse effects also include autoimmune processes. The aim of this study was to determine the autoimmune processes after anti-TNF therapy for rheumatic diseases.

Materials and Methods: This study included 67 patients who were treated with anti-TNF drugs for rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. Thirty-two patients with rheumatoid arthritis and thirty-five patients with ankylosing spondylitis were monitored. Thirty-five patients receiving infliximab, sixteen patients receiving adalimumab, sixteen patients receiving etanercept. According to the rheumatic diseases groups and anti-TNF therapies groups, the patients were divided into subgroups. The ANA and anti-dsDNA antibody levels were identified by the immunofluorescence method and ACA antibody levels were identified by the ELISA methods.

Results: In this study, the percentages of ANA positivity in sixty-seven patients range from 10.4% to 40.3%. Only one patient had serum level of anti-dsDNA. No patient had serum level of ACA. ANA induction was more important under infliximab than with the two other anti-TNF blockers. No patient developed clinical symptoms of lupus who had been seroconversion of antibody. ANA was not influenced by the underlying rheumatism or anti-TNF combined therapies with methotrexate and corticosteroids.

Conclusion: Anti-TNF induced autoantibodies are common following therapy with all of the currently available anti-TNF therapies. However the incidence of anti-TNF induced lupus is rare.

Keywords: Anti-TNF therapy, autoimmunity.

Yazışma Adresi: Songül Çildağ

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları
Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

Geliş Tarihi: 02.10.2015 Kabul Tarihi: 17.11.2015

Giriş

Tümör nekroz faktör alfa (TNF- α), T hücre aracılı doku hasarına neden olan inflamasyonda rol alan önemli bir sitokindir. TNF- α inhibisyonu yapan ilaçlar (anti-TNF) birçok romatizmal ve otoimmün hastalığın tedavisinde etkin olarak kullanılmaktadır. TNF- α inhibisyonu yapan ilaçların hepsi rekombinan proteinlerdir. İnfliximab ve adalimumab anti-TNF- α antikorları iken, etanercept TNF- α p75 reseptörü ile insan IgG1 Fc kısmının füzyon proteininden oluşmuştur (1,2).

Kabul edilebilir düzeyde güvenilirliği ve tolerabilitesi olan bu ilaçların kullanımı sırasında gelişebilen yan etkiler arasında enfeksiyonlar, cilt kanseri, demyelinizan hastalıklar, kalp yetmezliğinde kötüleşme sayılabilir. Diğer önemli bir yan etki ise anti-TNF ilaç kullanımına bağlı otoimmünite gelişimi olup, asemptomatik immünolojik değişikliklerden yaşamı tehdit eden sistemik otoimmün hastalıklara kadar gelişebilen geniş bir yelpaze oluşturur (3-6). Şimerik moleküler yapıya sahip olması nedeniyle infliximab kullanımında belirgin olmak üzere her üç tip anti-TNF kullanımında da otoantikorlar gelişebilmektedir (7-9). Bu otoantikorlar içerisinde anti-nükleer antikorlar (ANA) başta olmak üzere antifosfolipid antikorlar, antinötrofilik sitoplazmik antikorlar (ANCA), organ spesifik otoimmün hastalıklarla ilişkili otoantikorlar gibi farklı otoantikorlar yer almaktadır (10). Anti-TNF ilaç kullanımına bağlı gelişebilen otoimmün hastalıklar ise çoğunlukla olgu raporlarına dayanmaktadır. Hastalığın klinik belirtileri ve tedavisine ilişkin bilgiler sınırlıdır.

Bu çalışmada, romatoid artrit (RA) ve ankilozan spondilit (AS) hastalıkları nedeniyle kliniğimizde takip edilmekte olup anti-TNF tedavi alan olgularımızda ANA, *anti-double stranded DNA* (çift sarmallı DNA, anti-dsDNA), antikardiyolipin antikor (ACA) düzeylerine bakarak anti-TNF tedavi ile ilişkili otoimmünite ve otoimmün hastalık gelişme sıklığını, kullanılan anti-TNF ilaç ve hastalık tipi ile ilişkisini saptamayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya romatoid artrit ve ankilozan spondilit hastalıkları nedeniyle anti-TNF ajan kullanan 35'i kadın 32'si erkek toplam 67 hasta dahil edildi. Çalışma için etik kurul onayı ve hastalardan aydınlatılmış onamlar alındı. Hastaların anamnezleri alınıp, fizik muayeneleri yapıldıktan sonra dosya bilgileri incelendi. Hastaların cinsiyet, yaş, tanı, tanı süresi gibi demografik özellikleri ile kullanmakta oldukları anti-TNF ajan tipi, anti-TNF tedavi süresi, anti-TNF tedavi ile birlikte metotrexat ve kortikosteroid kullanıp kullanmadıkları, anti-TNF tedavi öncesi mevcutsa ANA, anti-dsDNA, ACA-IgM ve IgG düzeyleri kayıt edildi. Anti-TNF tedavi öncesi mevcut olan antikor düzeyleri ile tedavi sonrası antikor düzeylerini karşılaştırmak amacıyla hastalardan alınan kan örneklerinden ANA, anti-dsDNA IgG, ACA IgM ve IgG antikorları çalışıldı. Anti-TNF tedavinin otoantikor gelişimini arttırdığı, otoantikor gelişimi üzerine

kullanılan anti-TNF ilaç tipinin, altta yatan hastalık tipinin, beraberinde MTX veya kortikosteroid kullanımının etkisinin olup olmadığı araştırıldı. Anti-TNF tedaviye bağlı ANA titrasyon düzeyleri ve ANA paterni belirlendi.

Antinükleer antikorlar (ANA) aynı kuyucukta Hep-20/10 ve karaciğer (maymun) dokusu içeren kit (Euroimmun, Almanya), dsDNA antikorları *Crithidia luciliae* içeren kit (Euroimmun, Almanya) kullanılarak indirekt floresan antikor yöntemi ile üretici firma önerilerine göre çalışıldı.

Serumlarda anti-kardiyolipin IgG ve IgM antikorları *Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay* (ELISA) yöntemi ile üretici firma önerilerine göre (Euroimmun, Almanya) çalışıldı.

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesinde SPSS 13.0 programı kullanıldı. Elde edilen veriler ortalama \pm standart sapma ve yüzde olarak sunuldu. Niteliksel verilerin karşılaştırılması McNemar ki-kare, Pearson ki-kare, continuity correction ki-kare testleri ile yapıldı.

Bulgular

Yaşları 18 ile 69 arasında değişen (ortalama 47.13 ± 13.02), 35'i kadın (%52.2) 32'si erkek (%47.8) toplam 67 hasta değerlendirildi. Hastalık süresi ortalama 120.01 ± 89.77 ay, hastaların almakta oldukları anti-TNF tedavi süresi ortalama 38.49 ± 30.65 ay idi. 67 hastanın 32'si RA ve 35'i AS idi (Tablo-1).

Tablo-1. Hastaların Demografik Özellikleri.

	Hasta sayısı (n=67)
Kadın / erkek	35/32
Ortalama yaş	47.13 ± 13.02
Hastalık süresi (ay)	120.01 ± 89.77
Anti-TNF tedavi süresi (ay)	38.49 ± 30.65
Hasta sayısı (RA)	32
Hasta sayısı (AS)	35

Tedavide kullanılan Anti-TNF ilaç tipleri; 35 hastada infliximab (%52.2), 16 hastada adalimumab (%23.9), 16 hastada etanercept, hastalık gruplarına göre anti-TNF ilaç tipleri sırasıyla RA'da 17 (%53.2), AS'de 18 (%51.4) infliximab, RA'da 8 (%25), AS'de 8 (%22.8) adalimumab, RA'da 7 (%21.8), AS'de 9 (%25.8) etanercept şeklinde idi. Gerek RA'da gerekse AS'de en fazla kullanılan ajan infliximab olmakla birlikte adalimumab ve etanercept kullanım oranları birbirine oldukça yakındı.

ANA pozitiflik oranları; toplam 67 hastanın tedavi öncesinde 7'sinde (%10.4) ANA pozitifliği mevcutken tedavi sonrasında 27 hastada (%40.3) ANA pozitifliği saptandı. Anti-TNF tedavinin anlamlı olarak ANA pozitifliğine neden olduğu tespit edildi ($p < 0.001$) (Tablo-2).

Tablo-2. Anti-TNF Öncesi ve Sonrası ANA Değerlerinin Karşılaştırması.

	Anti-TNF sonrası ANA (-)	Anti-TNF sonrası ANA (+)	Toplam	p*
Anti-TNF öncesi ANA (-)	39	21	60	<0.001
Anti-TNF öncesi ANA (+)	1	6	7	
<i>Toplam</i>	40	27	67	

*: McNemar ki-kare testi.

Tedavi öncesi RA'da 7 hastada ANA (%22) pozitif iken tedavi sonrası 18 hastada (%56), AS'de ise hastaların hepsinde tedavi öncesi ANA negatif iken tedavi sonrası 9 hastada (%26) ANA pozitifliği saptandı. ANA pozitifleşme oranlarının hastalık tipi ile anlamlı bir ilişkisi olmadığı gözlemlendi (p=0,083).

Anti-TNF ilaç tiplerine göre ANA pozitifliği karşılaştırıldığında; tedavi öncesi infliximab kullanan 2 hastada (%6) ANA pozitif iken, tedavi sonrası 18 hastada (%51), adalimumab kullanan 3 hastada (%19) ANA pozitif iken tedavi sonrası 4 hastada (%25), etanercept kullanan 2 hastada (%13) ANA pozitif iken tedavi sonrası 5 hastada (%31) ANA pozitifliği saptandı. Yeni oluşan ANA pozitiflik oranları, infliximab kullanımında anlamlı olarak daha yüksek saptandı (p=0,040) (Tablo-3).

Tablo-3. Anti-TNF İlaç Tiplerinin ANA Pozitiflik Oranlarına Etkisinin Karşılaştırması.

	Anti-TNF öncesi ANA (-) Anti-TNF sonrası ANA (-)	Anti-TNF öncesi ANA (-) Anti-TNF sonrası ANA (+)
İnfliximab	17	16
Adalimumab	12	2
Etanercept	11	3

Anti-TNF tedavi ile birlikte kullanılan MTX ve kortikosteroidlerin tedavi sonrası ANA pozitifleşmesi üzerine etkisi incelendiğinde; ANA'sı negatif olan MTX kullanmayan 38 hastadan 10'unda, MTX kullanan 23 hastadan 11 tanesinde tedavi sonrası ANA pozitifliği saptandı. Anti-TNF tedavi ile birlikte ANA'sı negatif olan kortikosteroid kullanmayan 42 hastadan 12'sinde, kortikosteroid kullanan 19 hastadan 9'unda tedavi sonrası ANA pozitifliği saptandı. MTX ve kortikosteroid kullanımının Anti-TNF tedavi sonrası oluşan ANA pozitifliğine anlamlı bir etkisinin olmadığı gözlemlendi (p=0.151; p=0.254) (Tablo-4).

Anti-TNF tedavi sonrasında yeni oluşan ANA'sı (+) 21 hastanın 20'sinde homojen patern, 1'inde granüler patern saptandı. Hastaların 17'sinde ANA titrasyonu 1/100, 4'ünde ise 1/320 idi. Tedavi ile ilişkili en sık homojen paternde ve 1/100 titrasyonda ANA pozitifliği saptandı.

Tablo-4. MTX ve Kortikosteroid Kullanımının Anti-TNF Tedavi Sonrası ANA (+)liği İle İlişkisi

	Anti TNF öncesi ANA (-) Anti-TNF sonrası ANA (-)	Anti TNF öncesi ANA (-) Anti-TNF sonrası ANA (+)	p*
Metotrexate (-)	28	10	0.151
Metotrexate (+)	12	11	
Kortikosteroid (-)	30	12	0.254
Kortikosteroid (+)	10	9	

*: Continuity correction ki-kare testi.

Anti-TNF tedavi sonrasında ACA-IgM ve IgG düzeyleri hastaların hepsinde negatif, anti-dsDNA yalnızca bir hastada pozitif.

Tartışma

Romatoid artrit ve prototipi ankilozan spondilit olan spondiloartropatiler (SPA) romatizmal hastalıklar içerisinde en sık görülen hastalık grubudur. Her iki hastalık grubunun ortalama prevalansı %0.3 civarındadır (11). Bu hastaların %10-15 kadarı konvansiyonel tedavilere dirençli olup, hastalık aktif ve progresif seyretmektedir. Bu hastalarda hastalık sürecinin herhangi bir döneminde anti-TNF tedavi ihtiyacı doğmaktadır. Biyolojik ajanların gerek RA'da gerekse AS'de klinik aktiviteyi ve yapısal hasarı düzeltmede oldukça etkin olduğu bilinmektedir (7-9,12,13).

Anti-TNF tedavilerin kullanımı ile birlikte, bu tedavilerin otoantikör gelişimini tetiklediği gösterilmiştir. Şimerik moleküler yapıya sahip olması nedeniyle infliximab kullanımında belirgin olmak üzere, her üç tip anti-TNF kullanımında da otoantikörler gelişebilmektedir (7-9). Bu otoantikörler içerisinde ANA başta olmak üzere antifosfolipid antikörler, antinötrofilik sitoplazmik antikörler (ANCA), organ spesifik otoimmün hastalıklarla ilişkili otoantikörler gibi farklı otoantikörler yer almaktadır (10).

Anti-TNF ajanlar arasında kıyaslamalı ilk çalışma Eriksson ve ark. (14) tarafından yapılmış olup, infliximab ve etanercept kullanan RA'lı hastalardan yalnızca infliximab kullanan grupta ANA pozitifliği saptanmıştır. Bu çalışmada ANA pozitifliği infliximab sonrası %24'ten %69'a çıkmıştır. Daha sonra yapılan çalışmalarda da RA'lı ve SPA'lı hastalarda anti-TNF ilişkili ANA pozitifliği olduğunu ve ANA pozitifliğinin her iki hasta grubunda da infliximab kullanımına bağlı olduğunu göstermiştir (15-17).

Benzer çalışmalarda da ANA pozitifliğinin her iki hastalık grubunda da özellikle infliximab kullanımı ile ilişkili olduğu gözlenirken daha az sıklıkla olmak üzere sırasıyla adalimumab ve etanercept kullanımının da geliştiği gösterilmiştir. İnfliximab kullanan hastalarda bu kadar yüksek oranda ANA pozitifliğine rağmen çoğunlukla bağ dokusu hastalığı ile ilişkilendirilebilecek klinik bulgular gözlenmemiştir (10,14,17-20). Biz de

çalışmamızda ANA pozitifliğinin anti-TNF tedavi ile %10.4'ten %40.3'e yükseldiğini, anti-TNF tedavinin anlamlı olarak ANA pozitifliğine neden olduğunu gözlemledik ($p<0.001$). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak en sık infliximab kullanan hastalarda ANA pozitifliği saptadık ($p=0.049$). ANA pozitifliğinin daha az sıklıkla sırasıyla etanercept ve adalimumab kullanan hastalarda da gözlendiğini ancak anlamlı bir artışa neden olmadığını tespit ettik. Bunu açıklayan bazı hipotezler mevcuttur. Bunlardan birisi her ikisinin de monoklonal antikor olmasına rağmen infliximabın yapısının şimerik, adalimumabın ise insan monoklonal antikoru olmasıdır. Etanerceptte ise diğerlerinden farklı olarak IgG'nin Fc kısmına TNFR2'nin hücre dışı parçası füzyon proteini olarak eklenmiştir. Bu yapısal farklılık nedeni ile etanercept ve infliximabın farklı T hücre fonksiyonlarını etkilediği düşünülmektedir. Etanercept artmış IF- γ üretimini sağlarken IL-4, IL-10 seviyelerini etkilemez. İnfliximab ise IL-2, IF- γ gibi Th1 tipi sitokin üretimini azaltırken, IL-4, IL-10 gibi Th2 tipi sitokin üretimini artırır. Böylece otoantikor üretimine neden olabilmektedir (14,21,22). Diğer bir hipotez; transmembranöz TNF- α aktivitesinin bloke edilmesidir. Şimerik yapıda bulunan infliximab yalnızca *soluble* TNF- α 'yı değil aynı zamanda transmembranöz TNF- α 'yı da güçlü bir şekilde inhibe eder. Transmembranöz TNF- α 'nın anti-TNF ilaçlarla bağlanması hücre apoptozisine ve dolayısıyla otoantijenlerin açığa çıkmasına neden olur. Böylece otoantikor gelişimi tetiklenir (23). Etanerceptin asıl olarak *soluble* TNF- α 'yı bloke etmesi nedeniyle infliximab kullanımında gelişen T lenfosit ve monositlerdeki apoptozis etanercept kullanımında gözlenmez. İnfliximab'a benzer şekilde adalimumab kullanımında da periferik kan monositlerinde apoptozis gözlenir. Etanercept ile monoklonal antikorların farklı mekanizma ile TNF- α 'yı bloke etmesi otoantikorların infliximab kullanımında neden daha fazla olduğunu açıklamaktadır. Diğer bir hipoteze göre ise; anti-TNF tedavi ile fizyolojik olarak otoreaktif B hücrelerini inhibe eden T sitotoksik hücrelerde fonksiyon kaybı olması böylece B hücreler üzerindeki süpresyonun ortadan kalkması otoantikor gelişimini uyarmaktadır (24). ANA sentezi plazmasitoid dentritik hücreler tarafından salınan IFN- α sentezine bağlıdır. TNF- α 'nın bloke edilmesi ile dentritik hücrelerde proliferasyon gelişir ve IFN- α sentezi artar. Lupus gelişiminde rolü iyi bilinen artmış IFN- α sentezi de plazmositlerden ANA sentezini indükler (21). Çalışmamızda ayrıca, ANA pozitifliği olan hastaların hiçbirinde lupusa ait klinik belirti ve bulgu saptamadık. Yapılan çalışmalarda daha spesifik bir otoantikor olan anti-dsDNA pozitifliğine bakıldığında her üç tip anti-TNF kullanımında da oldukça düşük oranda (%5-15) anti-dsDNA pozitifliği bildirilmiştir. Düşük oranda pozitifleşebilen anti-dsDNA'nın çoğunlukla lupusun kliniğiyle ilişkili olmadığı gözlenmiştir (25). Biz de çalışmamızda yalnızca bir hastada anti-TNF tedaviye bağlı anti-dsDNA IgG pozitifliği saptadık ve bu hastada da lupusla ilişkili

herhangi bir klinik mevcut değildi. Bu nedenle anti-TNF tedavilerin özellikle lupus için anlamlı olan anti-dsDNA IgG pozitifliği üzerine belirgin bir etkisi olmadığını düşündük.

Yapılan çalışmalarda hastalık grupları arasında otoantikor gelişimi açısından bir fark gözlenmemiş ve otoantikor oluşumunda alta yatan hastalıktan çok anti-TNF'lerin asıl rolü olduğu düşünülmüş (26). Bizim çalışmamızda da gerek RA, gerekse AS gurubunda otoantikor gelişimi üzerine hastalık açısından bir farklılık gözlenmedi ($p=0.083$). Bu nedenle ANA pozitifliğinin hastalık tipinden ziyade kullanılan anti-TNF ilaçlara bağlı olduğunu düşündük.

Anti-TNF ilaçlarla birlikte kullanılan MTX veya kortikosteroidlerin ANA ve anti-dsDNA oluşumunda etkili olup olmadığı tartışmalıdır. De Rycke ve ark. (18), anti-TNF ile kombine MTX kullanımında otoantikor gelişimi daha az gözlerken, Bacquet-Deschryver ve ark. (26) ile Ferraro-Peyret ve ark. (10), MTX veya kortikosteroid kullanımının otoantikor gelişimine herhangi bir etkisi olmadığını bildirmiştir. Bizim çalışmamızda gerek MTX kullanımının gerekse kortikosteroid kullanımının otoantikor gelişimine bir etkisi olmadığını gözlemledik. ($p=0.151$ ve $p=0.254$).

Çalışmamızda ayrıca anti-TNF sonrası yeni oluşan ANA paternleri incelendiğinde 21 hastadan 20' sinde homojen patern ve sadece birinde granüler patern saptadık. Literatürle uyumlu olarak biz de çalışmamızda en sık homojen paternde ANA pozitifliği olduğunu gözlemledik (27). ANA titrasyonları açısından bakıldığında De Rycke ve ark. (17), anti-TNF kullanımının ANA titrasyonunda artışa neden olduğunu, infliximab kullanan hastaların %61.8'inde, etanercept kullananların ise %5'inde titrasyonda belirgin artış olduğunu göstermiş. Bacquet-Deschryver ve ark. (26) da infliximab kullanımında ANA titrasyonunun belirgin arttığını, adalimumab ve etanerceptte ise daha az sıklıkla olmak üzere ANA titrasyonlarında artış olduğunu göstermiştir. Çalışmamızda ise ANA testi tedavi öncesi pozitif olan 7 hastadan 4'ünde titrasyonda bir değişiklik gözlenmedi, bir hastada titrasyonda azalma, bir hastada titrasyonda artış, bir hastada ise ANA'nın negatifleştiği gözlendi. Titrasyonda artış gözlenen bir hasta ise adalimumab kullanmakta idi. Sonuç olarak anti-TNF kullanımı ile ANA titrasyonunda bir artış gözlemlenemedik.

Anti-TNF kullanımına bağlı antifosfolipid antikor üretimi ile ilişkili sınırlı veri bulunmaktadır. Çelişkili sonuçlar olmakla birlikte Elliot ve ark. (28), anti-TNF kullanan 20 RA hastasından yalnızca bir tanesinde ACA pozitifliği saptamış. Ferraccioli ve ark. (29), etanercept kullanan hastalarda ACA gelişiminin birlikte görülen bakteriyel enfeksiyonlarla ilişkili olabileceğini antibiyotik tedavisi ile ACA titrelerinde azalma olduğunu göstermiş. Jonsdottir ve ark. (30) yaptıkları çalışmada, anti-TNF kullanımı ile (infliximab ve etanercept) ACA antikor gelişimi arasında ilişki olduğunu ve kötü klinik sonuçlara neden olduğunu

tanımlamışken diğer iki çalışmada bu ilişki gösterilememiş (28,29). Yine başka bir çalışmada adalimumab ile tedavi edilen RA'lı hastalarda ACA veya β -2 glikoprotein-1beta oluşumu açısından bir ilişki gösterilememiş (31). Geniş hasta serileri ile yapılan çalışmalar sonucunda ACA titreleri takiplerde artmaya devam ederse ve trombotik olay eşlik ederse klinik olarak anlamlı kabul edilebileceği gösterilmiştir. Ancak anti-TNF kullanımı altında ACA tespit edilen hastalarda çok nadiren trombotik olay geliştiği bildirilmiştir (32). Çalışmamızda anti-TNF tedavi öncesi hiçbir hastada ACA düzeyleri bakılmamıştı. Tedavi sonrası ise hastaların hiçbirinde ACA IgM ve/veya IgG pozitifliği saptanmadı.

Sonuç

Araştırmamızda anti-TNF tedavinin ANA oluşumunu anlamlı olarak arttırdığı, anti-dsDNA IgG ve ACA IgM ve IgG oluşumunu etkilemediği saptandı. Anti-TNF ilaçlardan en sık infliximab kullanımında otoantikör

geliştiği daha az sıklıkla ve birbirine benzer oranlarda etanercept ve adalimumab kullanımında da otoantikör gelişebildiği gösterildi. Ancak çalışmamızda hasta sayısının az olmasının özellikle etanercept ve adalimumab kullanan hasta sayısının az olmasının olası bir farkın gösterilmesini engellemiş olabileceği de düşünüldü. Otoantikör gelişiminde altta yatan hastalık tipinin önemli olmadığı, otoantikör gelişiminin anti-TNF tedaviye bağlı olduğu gözlemlendi. Ayrıca anti-TNF tedavi ile birlikte MTX veya kortikosteroid kullanımının otoantikör gelişimini etkilemediği gösterildi. Anti-TNF tedaviye bağlı oluşan ANA'nın sıklıkla homojen paternde olduğu ve genellikle 1/100 titrasyonda olduğu, oluşan otoantikörlerin tedaviye yanıtı etkilemediği gözlemlendi. Ayrıca otoantikör pozitifliği saptanan hastalarda lupusa ait hiçbir klinik belirti ve bulgu olmaması anti-TNF ilaçların otoimmün hastalıktan ziyade sadece otoimmünite gelişimini tetiklediğini düşündürdü.

Kaynaklar

1. Haraoui B. Differentiating the efficacy of the tumor necrosis factor inhibitors. *Semin Arthritis Rheum* 2005;34(5Suppl 1):7-11.
2. Nurmohamed MT, Dijkmans BA. Efficacy, tolerability and cost effectiveness of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in rheumatoid arthritis. *Drugs* 2005;65(5):661-94.
3. Genovese MC, Bathon JM, Fleischmann RM, et al. Long term safety, efficacy and radiographic outcomes with etanercept treatment in patients with early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005;32(7):1232-42.
4. Lebowitz M, Gottlieb A, Wallis W, Zitnik R. Safety and efficacy of over 7 years of etanercept therapy in a global population of patients with rheumatoid arthritis. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52(3): 195.
5. Haraoui B, Keystone E. Musculoskeletal manifestations and autoimmune diseases related to new biologic agents. *Curr Opin Rheumatol* 2006;18(1):96-100.
6. Rubin RL. Drug-induced lupus. *Toxicology* 2005;209(2):135-47.
7. Maini RN, St Clair EW, Breedveld F, et al. Infliximab (chimeric anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate. A randomised phase III trial. *Lancet* 1999;354(9194):1932-9.
8. Van Der Heijde D, Klareskog L, Rodriguez-Valverde V, et al. Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis: Two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double-blind, randomized trial. *Arthritis Rheum* 2006;54(4):1063-74.
9. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: The ARMADA trial. *Arthritis Rheum* 2003;48(1):35-45.
10. Ferraro-Peyret C, Coury F, Tebib JG, Bienvenu J, Fabien N. Infliximab therapy in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis-induced specific antinuclear and antiphospholipid autoantibodies without autoimmune clinical manifestations. A two-year prospective study. *Arthritis Res Ther* 2004;6(6):535-43.
11. Pincus T. Longterm outcomes in RA. *Br J Rheumatol* 1995;34(Suppl2):59-73.
12. Moreland LW, Margolies G, Heck LW Jr, et al. Recombinant soluble tumor necrosis factor receptor (p80) fusion protein: Toxicity and dose finding trial in refractory rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1996;23(11):1849-55.
13. Moreland LW, Baumgartner SW, Schiff MH, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein. *N Engl J Med* 1997;337(3):141-7.
14. Eriksson C, Engstrand S, Sundqvist KG, Rantapaa-Dahlqvist S. Autoantibody formation in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF- α . *Ann Rheum Dis* 2005;64(3):403-7.
15. Allanore Y, Sellam J, Batteux F, et al. Induction of autoantibodies in refractory rheumatoid arthritis treated by infliximab. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22(6):756-8.
16. Caramaschi P, Biasi D, Colombatti M, et al. Anti-TNF α therapy in rheumatoid arthritis and autoimmunity. *Rheumatol Int* 2006;26(3):209-14.
17. De Rycke L, Baeten D, Kruithof E, Van den Bosch F, Veys EM, De Keyser F. Infliximab but not etanercept, induced IgM anti-double stranded DNA autoantibodies as main antinuclear reactivity: Biological and clinical implications in autoimmune arthritis. *Arthritis Rheum* 2005;52(7):2192-201.
18. De Rycke L, Kruithof E, Van Damme N, et al. Antinuclear antibodies following infliximab treatment in patients with rheumatoid arthritis or spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 2003;48(4):1015-23.
19. De Rycke L, Baeten D, Kruithof E, Van den Bosch F, Veys EM, De Keyser F. The effect of TNF α blockade on the antinuclear antibody profile in patients with chronic arthritis: Biological and clinical implications. *Lupus* 2005;14(12):931-7.

20. Sellam J, Allanore Y, Batteux F, Job Deslandre C, Weill B, Kahan A. Autoantibody induction in patients with refractory spondylarthropathy treated with infliximab and methotrexate. *Joint Bone Spine* 2005;72(1):48-52.
21. Catrina AI, Trollmo C, af Klint E, et al. Evidence that anti-tumor necrosis factor therapy with both etanercept and infliximab induces apoptosis in macrophages, but not lymphocytes, in rheumatoid arthritis joints. *Arthritis Rheum* 2005;52(1):61-72.
22. Zou J, Rudwaleit M, Brandt J, Thiel A, Braun J, Sieper J. Up regulation of the production of tumour necrosis factor alpha and interferon gamma by T cells in ankylosing spondylitis during treatment with etanercept. *Ann Rheum Dis* 2003;62(6):561-4.
23. Charles PJ, Smeenk RJ, De Jong J, Feldmann M, Maini RN. Assessment of antibodies to double-stranded DNA induced in rheumatoid arthritis patients following treatment with infliximab a monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha; findings in open-label and randomized placebo-controlled trials. *Arthritis Rheum* 2000;43(11):2383-90.
24. Via CS, Shustov A, Rus V, et al. In vivo neutralization of TNF-alpha promotes humoral autoimmunity by preventing the induction of CTL. *J Immunol* 2001;167(12):6821-6.
25. De Bandt M, Vittecoq O, Deschamps V, Le Loet X, Meyer O. Anti-TNF alpha induced systemic lupus syndrome. *Clin Rheumatol* 2003;22(1):56-61.
26. Bacquet-Deshryver H, Jouen F, Quillard M, et al. Impact of three anti-TNF α biologics on existing and emergent autoimmunity in rheumatoid arthritis and spondylarthropathy patients. *J Clin Immunol* 2008;28(5):445-55.
27. Bobbio-Pallavicini F, Alpini C, Caporali R, et al. Autoantibody profile in rheumatoid arthritis during long-term infliximab treatment. *Arthritis Res Ther* 2004;6(3):264-72.
28. Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with chimeric monoclonal antibodies to tumor necrosis factor- α . *Arthritis Rheum* 1993;36(12):1681-90.
29. Ferraccioli G, Mecchia F, Di Poi E, Fabris M. Anticardiolipin antibodies in rheumatoid patients treated with etanercept or conventional combination therapy: Direct and indirect evidence for a possible association with infections. *Ann Rheum Dis* 2002;61(4):358-61.
30. Jonsdottir T, Forslid J, van Vollenhoven A, et al. Treatment with tumor necrosis factor alpha antagonists in patients with rheumatoid arthritis induces anticardiolipin antibodies. *Ann Rheum Dis* 2004;63(9):1075-8.
31. Fabiola A, Maurizio T, Franco C, Andrea D, Pierluigi M, Piercarlo SP. Autoimmunity and anti-TNF- α agents. *Ann NY Acad Sci* 2005;1051:559-69.
32. Nosbaum A, Goujon C, Fleury B, et al. Arterial thrombosis with anti-phospholipid antibodies induced by infliximab. *Eur J Dermatol* 2007;17(6):546-7.

International contribution of Turkey in pediatric ultrasonography research: A bibliometric analysis in SCI-E

Pediyatrik ultrasonografi araştırmalarına Türkiye'nin uluslararası katkısı: SCI-E'de bibliometrik bir analiz

Petek Bayındır Tamay

Ege University Faculty of Medicine, Department of Radiodiagnostics, İzmir, Turkey

Abstract

Aim: A bibliometric study is performed to evaluate Turkey's international contribution in terms of number of publications in English, included in Science Citation Index Expanded TM (SCI-E) regarding pediatric ultrasound imaging.

Materials and Methods: ISI Web of Knowledge®-Science® was used for the analysis. All scientific papers published included in SCI-E in English from 1975 to 2015 were analyzed. A retrospective search was performed using the terms "pediatric ultrasonography", "pediatric ultrasound", "children ultrasonography", "children ultrasound", "neonatal ultrasonography", "neonatal ultrasound", "neonate ultrasonography", "neonate ultrasound", "newborn ultrasonography", "newborn ultrasound", "infant ultrasonography", "infant ultrasound", "adolescent ultrasonography", and "adolescent ultrasound". The results were further analyzed in terms of number of papers for each country, types of documentation, number of publications and citations per year, journal names, and institutions. Collected data from the comparison periods was statistically analyzed using the chi-square test.

Results: 26.755 papers related to pediatric ultrasonography were published included in SCI-E in English between 1975 and 2015. Overall 1102 of those papers were from Turkey (4.2%). The rank of Turkey among other countries according to the number of published papers was 23rd between 1985 and 1994 and of 9th between 1995 and 2004 and of 4th between 2005 and 2015, finally.

Conclusion: Turkey showed a significant positive trend in publishing papers in the scientific field of pediatric ultrasonography in the last thirty years and the rank of Turkey among other countries improved in recent decades. This can be considered as an indicator for progression of Turkey in the field of pediatric ultrasound.

Keywords: Bibliometric analysis, research activities, children, Turkey, ultrasound imaging.

Öz

Amaç: Türkiye'nin pediyatrik ultrasonografi araştırmalarına ilişkin uluslararası İngilizce literatüre katkılarının Science Citation Index Expanded (SCI-E)'de bibliometrik analiz ile değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Analiz için ISI Web of Knowledge®-Science® kullanılmıştır. 1975-2015 yılları arasında SCI-E'de kapsanan tüm İngilizce yayınlar "pediatric ultrasonography", "pediatric ultrasound", "children ultrasonography", "children ultrasound", "neonatal ultrasonography", "neonatal ultrasound", "neonate ultrasonography", "neonate ultrasound", "newborn ultrasonography", "newborn ultrasound", "infant ultrasonography", "infant ultrasound", "adolescent ultrasonography", ve "adolescent ultrasound" terimleri kullanılarak retrospektif olarak tarandı. Sonuçlar daha sonra ülke başına yayın sayıları, döküman çeşitleri, sene başına yayın ve sitasyon sayıları, dergi adları ve gönderen kurumlar açısından da tarandı. Verilerin karşılaştırılmasının istatistiksel değerlendirilmesi ki-kare analizi ile yapıldı.

Bulgular: 1975-2015 yılları arasında, SCI-E'de pediyatrik ultrasonografiye dair, İngilizce, 26.755 yayın bulundu. Bu yayınların 1102 tanesi Türkiye'ye aitti (%4.2). Yayın sayıları baz alındığında Türkiye'nin diğer ülkeler arasındaki sıralaması 1985-1994 arasında 23., 1995-2004 arasında 9. ve 2005-2015 arasında 4. idi.

Sonuç: Son 30 yılda Türkiye'nin pediyatrik ultrasonografi alanındaki yayınlarında belirgin bir artış mevcuttur. Türkiye'nin diğer ülkeler arasındaki sıralaması da belirgin gelişme göstermiştir. Bu bulgular Türkiye'nin pediyatrik ultrasonografi alanındaki ilerlemesini gösteren belirteçler olarak kabul edilebilir.

Anahtar Sözcükler: Bibliometrik analiz, araştırma çalışmaları, çocuk, Türkiye, ultrasonografik görüntüleme.

Introduction

Ultrasonography (US) is the most safe and easily available imaging tool among all radiological procedures (1) and US must be considered in the first line for pediatric patients whom are very susceptible to X-rays (2). While the world is adopting the motto as-low-as-reasonably-achievable (ALARA), an approach to radiation exposure in children (3), little is known about where Turkey stands in this global trends therewithal the contribution of Turkish medical researchers to the scientific field of pediatric ultrasonography.

The number of scientific papers can be considered as an important indicator of scientific activity for countries and bibliometric studies may be used to determine the scientific productivity of a country (4). Science Citation Index® was introduced in 1961 as a tool for bibliographical retrieval and provides a large database for the analysis of journals and publications (5). Web of Science® (WoS) is a software that can be used for the analysis of scientific papers indexed in the Science Citation Index Expanded™ (SCI-E) according to various parameters (4). The aim of the current study is to analyze the scientific papers in the field of pediatric ultrasonography included in SCI-E, in English, published by Turkish authors for evaluating their contribution among other countries to the literature in the last years. According to the literature search, this is the first bibliometric study in the scientific field of pediatric ultrasonography for Turkey.

Materials and Methods

This research was conducted on March 2016 using the WoS software to analyze the pediatric ultrasonography papers included in SCI-E. ISI Web of Knowledge®-Science® was used for the analysis. We retrospectively searched all papers published in the field of pediatric ultrasonography between 1975 and 2015 by using the terms "pediatric ultrasonography", "pediatric ultrasound", "children ultrasonography", "children ultrasound", "neonatal ultrasonography", "neonatal ultrasound", "neonate ultrasonography", "neonate ultrasound", "newborn ultrasonography", "newborn ultrasound", "infant ultrasonography", "infant ultrasound", "adolescent ultrasonography", and "adolescent ultrasound" in topic search section, then refined the search to include all results in English. By using the 'analyze' function of the software, we analyzed the number of papers for each country, institution and journals published as well as publications per year and type of documentation. Number of citations to published papers was calculated by using the citation function of the same software. We also separately analyzed the contribution and the rank of Turkey among other countries in the last four decades between 1975 and 1984, 1985 and 1994, 1995 and 2004, and 2005 and 2015. Collected data from the comparison periods was statistically analyzed using the chi-square test.

Results

Overall, 26.755 papers were published in the field of pediatric ultrasonography included in SCI-E, in English between 1975 and 2015. In this time period, the biggest contribution was from The United States of America (U.S.A.) with 28.9%, followed by England (8.8%), Italy (6.8%), and Germany (5.3%). Other countries' percentage contributions were under 5% for each. Of those, 1102 papers published from Turkey in English amounted to 4.2%, ranking 8th among other countries in this time period (Table-1). The first article included in SCI-E published from Turkey was in 1992 (6). The number of publications from Turkish authors increased dramatically in later years. (Figure-1). Only 16 papers were published between 1985 and 1994, rising to 259 between 1995 and 2004, and rising to 826 between 2005 and 2015.

Table-1. Distribution of Top 10 Countries by the Papers Published Included in Science Citation Index Expanded, in English Between 1975 and 2015 in the Field of Pediatric Ultrasonography.

Rank	Country	Number	Percentage (%)
1	U.S.A.	7751	28.9
2	England	2341	8.6
3	Italy	1825	6.8
4	Germany	1424	5.3
5	Canada	1283	4.8
6	Japan	1225	4.6
7	Netherlands	1146	4.3
8	Turkey	1102	4.2
9	France	1066	3.9
10	Australia	903	3.4
11	Peoples R China	846	3.2
12	Israel	642	2.4
13	India	519	1.9
14	Spain	516	1.9
15	Sweden	487	1.8

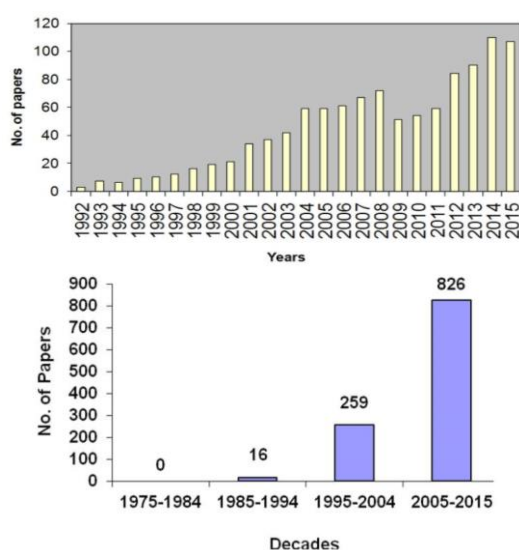


Figure-1. (A) Number of papers published in journals included in Science Citation Index Expanded from Turkey, in English between 1975 and 2015 in the field of pediatric ultrasonography. (B) Distribution by last four decades of papers published included in Science Citation Index Expanded, from Turkey in the field of pediatric ultrasonography.

For 1102 papers from Turkey, the total citations during this time period until 2015 was 6849 (6497 excluding self citations) and the citation to paper ratio was 6.22 with *h*-index of 30. The first citation was in 1993 and the number of citations increased consistently year by year (Figure-2), average citations per year being 285.4. Turkey's *h*-index was 9 between 1985 and 1994 was 26 between 1995 and 2004 and was 22 between 2005 and 2015. Turkey's average citations per year have inclined from 8.4 to 139.6 and to 298.2 for the same time intervals respectively.

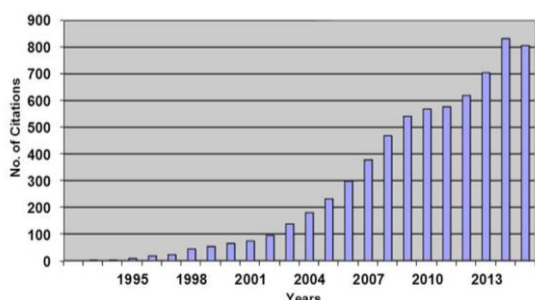


Figure-2. The chart of the number of cited papers published included in Science Citation Index Expanded of Turkish authors.

The rank of Turkey among other countries according to the number of published papers was 23rd between 1985 and 1994 and improved to the rank of 9th between 1995 and 2005 and to the rank of 4th between 2005 and 2015, finally. The contribution percentages increased from 0 to

0.63%, and to 3.2% and to 5.2% ($p < 0.05$), for the matching time intervals (Figure-3).

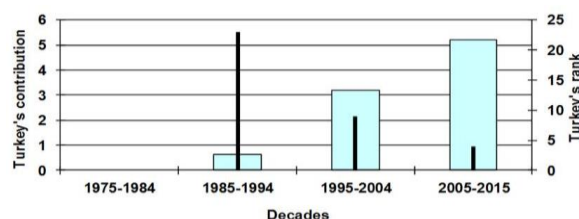


Figure-3. Increasing contribution of Turkey to the literature (bars) and the rank of Turkey among other countries (lines) by publications included in the Science Citation Index Expanded, from Turkey, in English, between 1975 and 2015, in the field of pediatric ultrasonography.

The top 8 journals published over twenty publications from Turkish authors were *Turkish Journal of Pediatrics* ($n=58$), *Journal of Clinical Ultrasound* ($n=44$), *Journal of Pediatric Surgery* ($n=39$), *Journal of Pediatric Endocrinology Metabolism* ($n=35$), *Pediatric Surgery International* ($n=27$), *Pediatric Radiology* ($n=23$), *European Journal of Radiology* ($n=22$), *Pediatric Nephrology* ($n=22$), *European Journal of Pediatric Surgery* ($n=21$), and *Urology* ($n=21$). *Pediatric Radiology* was the most frequently publishing journal in this time period with a rate of 3.1% of all publications in the pediatric ultrasonography field all around the world (Table-2).

Table-2. Distribution of Publications Between 1975 and 2015, in the Field of Pediatric Ultrasound with 5 Years Impact Factors (IF) due to Journal Citation Reports®, ISI Web of Knowledge® and SCImago Journal & Country Rank.

Journals publishing over 20 publications by authors from Turkey			
Journal	Number	%	IF
1. Turkish Journal of Pediatrics	58	5.3	0.498
2. Journal of Clinical Ultrasound	44	3.9	0.796
3. Journal of Pediatric Surgery	39	3.5	1.539
4. Journal of Pediatric Endocrinology Metabolism	35	3.2	0.917
5. Pediatric Surgery International	27	2.5	1.112
6. Pediatric Radiology	23	2.1	1.591
7. European Journal of Radiology	22	1.9	2.411
8. Pediatric Nephrology	22	1.9	2.75
9. European Journal of Pediatric Surgery	21	1.9	0.83
10. Urology	21	1.9	2.207
Top ten journals ranked by the number of publications by all authors around the world			
1. Pediatric Radiology	827	3.1	1.591
2. Ultrasound in Obstetrics and Gynecology	723	2.7	3.584
3. Journal of Pediatric Surgery	683	2.6	1.539
4. Journal of Urology	585	2.2	4.064
5. Prenatal Diagnosis	472	1.8	2.689
6. Journal of Ultrasound in Medicine	374	1.4	1.547
7. Pediatric Surgery International	364	1.4	1.112
8. Pediatric Nephrology	355	1.3	2.75
9. Pediatrics	345	1.3	6.169
10. Journal of Clinical Ultrasound	331	1.2	0.796

The most common type of publications from Turkey and all around the world were articles with 93.4% and 85.1% respectively (Table-3).

Table-3. Distribution of the Types of Papers Published Included in Science Citation Index Expanded in English Between 1975 and 2015 in the Field of Pediatric Ultrasonography.

Document type	Number	Percentage (%)
Publications from Turkey		
Article	1020	92.6
Proceeding paper	24	2.2
Review	20	1.8
Letter	18	1.6
Editorial material	11	0.9
Meeting abstract	9	0.8
Publications from all around the world		
Article	22.755	85.1
Proceeding paper	1231	4.6
Review	1042	3.9
Meeting abstract	828	3.1
Editorial material	293	1.1
Letter	268	1.0
Note	258	0.9
Other	80	0.3

Institutions which made up the highest percentages of all publications from Turkey were from the biggest Turkish cities such as Ankara, Istanbul and Izmir (not in the ranking order) (Table-4).

Table-4. Distribution of Top 10 Institutions Ranked by the Number of Papers Published Included in Science Citation Index Expanded, from Turkey, in English Between 1975 and 2015 in the Field of Pediatric Ultrasonography.

Institutions	Number
1. Hacettepe University, Ankara	114
2. İstanbul University, İstanbul	75
3. Ankara University, Ankara	57
4. Dokuz Eylül University, İzmir	42
5. Erciyes University, Kayseri	42
6. Gazi University, Ankara	40
7. Baskent University, Ankara	39
8. Ege University, İzmir	37
9. Marmara University, İstanbul	31
10. Selçuk University, Konya	29

Discussion

Radiation exposure is a concern in both adults and children. However children are considerably more sensitive to radiation than adults, as demonstrated in epidemiologic studies of exposed populations and children have a longer life expectancy than adults, resulting in a larger window of opportunity for expressing radiation damage (2). Therefore it's crucial to prefer an

imaging technique without X-rays in the first place in pediatric patients. Magnetic Resonance Imaging (MRI) is a technique which does not include radiation however long examination durations and the need of sedation and gadolinium based contrast agents are the risks that cannot be ignored (7), especially when working with children. Consequently, US emerges as the most safe and easily available imaging tool among all radiological procedures (3). The worlds' growing approach to radiation exposure especially in the pediatric population is based on the ALARA principle (3), however not much is known about the contribution of Turkish medical researchers to the scientific field of pediatric ultrasound.

Evaluations of scientific studies of a country could show that country's development and performance in their health system. The number of published papers can be considered as reflecting the prevalence of usage of a specific method or a modality, such as the utility of ultrasound in the pediatric population. To our knowledge, this is the first study that evaluated Turkey's research productivity in this field.

There was no publication included in SCI-E from Turkey between 1975 and 1984. The first article contributed by a Turkish author in the field of pediatric ultrasonography included in SCI-E, in English was published in 1992, as a musculoskeletal ultrasound study in congenital muscular dystrophy patients (6). There were 16 publications between 1985-1994 and it increased to 259 between 1995-2004 and then increased to 826 between 2005-2015, with the contribution percentages of 0%, 0.63% and 3.2% and 5.2% in these periods of time, respectively. The number of publications from Turkey in the pediatric ultrasonography field has increased significantly in the last decades. The rank of Turkey among other countries has also improved from 23rd to 9th and to 4th in the last three decades.

The quantification of scientific activity of a country could be accepted as that country's development in research status in a specific area (8). It can be determined that, the main reason for the increase in ultrasonography publications especially for the last decade is Turkey's adaptive status to the rapidly developing global technology, widespread lodgement in human resources and well educated medical researchers being trained in the area of scientific writing and contributing to publishing (9). Also government policies elaborating pediatric health and pediatric centers in Turkey has led to Turkey's inclining scientific activities in the area of pediatric ultrasonography.

Among other countries, between 1975 and 2015, the U.S.A. published the most research with percent of 28.9 followed by other developed countries such as England, Italy, Germany and Canada. This can be considered as the growing interest of publishing ultrasonography articles for pediatric populations among all around the world like in Turkey.

For the publications from Turkey, between 1975 to 2015 the citation to paper ratio was 6.22 with *h*-index of 30 and average citations per year being 285.4. *h*-index is useful because it discounts the disproportionate weight of highly cited papers or papers that have not yet been cited (10). It demonstrates that at least 30 publications from Turkey had 30 citations or more. When comparing the last two decades, the decrease in the *h*-index despite the increase in average citations per year can be attributed to the prone nature of the *h*-index to manipulations through self-citations and the necessitation of preventive measures to overcome this issue.

The impact factor (IF) of a journal is a measure reflecting the average number of citations to recent articles published in the journal. However IF only gives an idea of the scientific use of a journal and not necessarily its usefulness in clinical practice and journals are increasingly finding new ways to improve their impact factor by increasing self citation by publishing more review articles, in the absence of a good alternative, the IF will continue to be used as an indicator of a journal's performance (11). The average of impact factor of top ten journals preferred by all authors around the world was 2.584 and by authors from Turkey was 1.465. It can be concluded that papers from Turkish authors are published by journals which have impact factors more or less the same as the journals publishing other countries' authors.

For journals, *Turkish Journal of Pediatrics* was the most preferred journal by authors from Turkey, whereas *Pediatric Radiology* was the most preferred journal in the world. There are five common journals in the top ten most preferred journal list with authors from Turkey and authors from other countries. Turkish authors seem to prefer in part the same journals for publications as their colleagues from other countries.

References

1. US Food and Drug Administration, Radiation-Emitting Products, Ultrasound Imaging (last updated 12.16.2014). Available from: <http://www.fda.gov/Radiation-EmittingProducts/RadiationEmittingProductsandProcedures/MedicalImaging/ucm115357.htm>
2. US Food and Drug Administration, Radiation-Emitting Products, Pediatric X-ray Imaging (last updated 06.05.2014). Available from: <http://www.fda.gov/Radiation-EmittingProducts/RadiationEmittingProductsandProcedures/MedicalImaging/ucm298899.htm#benefitsrisk>
3. Thukral BB. Problems and preferences in pediatric imaging. *Indian J Radiol Imaging* 2015;25(4):359-64.
4. Akpınar E, Karçaaltıncaba M. Analysis of scientific papers in the field of radiology and medical imaging included in Science Citation Index Expanded and published by Turkish authors. *Diagn Interv Radiol* 2010;16(3):175-8.
5. Andersen J, Belmont J, Cho CT. Journal impact factor in the era of expanding literature. *J Microbiol Immunol Infect* 2006;39(6):436-43.
6. Topaloglu H, Gucuyener K, Yalaz K, et al. Selective involvement of the quadriceps muscle in congenital muscular dystrophies: An ultrasonographic study. *Brain & Development* 1992;14(2):84-7.
7. US Food and Drug Administration, Radiation-Emitting Products, Magnetic Resonance Imaging (last updated 01.22.2016) Available from: <http://www.fda.gov/Radiation-EmittingProducts/RadiationEmittingProductsandProcedures/MedicalImaging/MRI/ucm482765.htm>
8. Ben AA, Harabi I, Aoruf S, et al. Typology of Tunisian medical research indexed in Medline from 1965 to 1999. *Tunis Med* 2002;80(9):548-55.
9. Karçaaltıncaba M. Radiology in Turkey: What is happening? *AJR Am J Roentgenol* 2007;189(6):1283-4.
10. Hirsch JE. An index to quantify an individual's scientific research output. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102(46):16569-72.
11. Rawat S. How is Impact factor Impacting our Research? *Biomed J* 2014;37(6):415-6.

The majority of the publications published in SCI-E, in English from Turkey between 1975 and 2015 were articles with 92.6% for Turkey and 85.1% for all around the world. It can be inferred that Turkish authors are putting valuable effort to publishing original articles rather than other types of documents when compared to their colleagues from all around the world.

These WoS based bibliometric studies have some limitations. It is not possible to obtain articles included in SCI-E published before 1975 and as the list is updated regularly, the numerical changes in results should be taken into consideration. Another handicap is the uncertainty of addresses; some researches even from the same clinic could be noted differently, therefore, the standardization of the addresses during publication carries importance. The same problem can be encountered with authors' names. Authors should be encouraged to use the same initials for listing properly. Even an enumeration system can be created by WoS and applied to authors to overcome this problem.

Conclusion

In conclusion, bibliometric measurement of scientific research productivity is one of the most practical methods for evaluating scientific activity for countries. With this bibliometric study, it's found that there is a significant improvement of scientific activity in the pediatric ultrasonography field in Turkey among other countries in the last years, which is also concordant with increasing pediatric radiology centers both in universities and in the hospitals of ministry of health in Turkey as a part of government policy. It can be claimed that Turkey can be a model for other developing countries in the area of pediatric ultrasonography research.

Lipedematous scalp with obesity in a child**Çocukta obezite ile birlikte lipoödematöz skalp**Emel Ataş Berksoy¹ Özlem Bağ¹ Tanju Çelik¹ Hülya Tosun Yıldırım² Davi Habif³ Aysel Öztürk¹¹Dr. Behçet Uz Children's Hospital, Clinic of Pediatrics, İzmir, Turkey²Dr. Behçet Uz Children's Hospital, Clinic of Pathology, İzmir, Turkey³Dr. Behçet Uz Children's Hospital, Clinic of Dermatology, İzmir, Turkey**Abstract**

An 11-year-old girl applied for having a spongy consistency of swellings in various part of her scalp. The overlying skin and hair growth of these areas appeared normal. There was no evidence of systemic disease except for exogenous obesity. Ultrasonography showed thickening of the subcutaneous tissue on the swelling part of the scalp. Histopathological examination revealed elastic fibre fragmentation on dermis and increased thickness in the subcutaneous fat tissue containing numerous hair follicles. The clinical features and the histopathological changes in the lesion were consistent with a diagnosis of lipedematous scalp, which has previously been described predominantly in adult women.

Keywords: Child, lipedematous scalp, obesity.

Öz

On bir yaşındaki kız çocuğu başının çeşitli bölgelerinde süngerimsi yapıda şişlikler olması nedeniyle başvurdu. Bu bölgelerdeki saç gelişimi ve cilt normal görünüyordu. Eksojen obezite dışında sistemik hastalık bulgusu yoktu. Ultrasonografi şişlik bölgesinde cilt altı doku kalınlığında artış olduğunu gösterdi. Histopatolojik inceleme dermiste elastik liflerde kırılma ve çok sayıda kıl follikülü içeren cilt altı yağ dokusunda kalınlık artışı olduğunu ortaya çıkardı. Klinik özellikler ve lezyondaki histopatolojik değişiklikler daha önce çoğunlukla yetişkin kadınlarda tanımlanan lipoödematöz skalp tanısı ile uyumlu idi.

Anahtar Sözcükler: Çocuk, lipoödematöz skalp, obezite.

Introduction

Lipedematous scalp (LS) is a rare condition characterized by increased thickness of subcutaneous tissue of the scalp. The exact etiology is unknown, but the characteristic finding is increscent in scalp thickness due to expansion of subcutaneous adipose tissue in the absence of adipose tissue hypertrophy or hyperplasia (1). If there were accompanying hair loss, the condition would have been called lipedematous alopecia (LA) (2). Both of them have been reported mostly in black women in the literature (1,3). Herein we report a white female child with lipedematous scalp associated with obesity.

Case Report

An 11-year-old Turkish female child presented with a fifteen day history of painful swelling of various part of the scalp including the forehead.

On inspection, she looked fine but she had a moon face and was wearing a hair cover very tightly bound to her head.

The case's body mass index was 29.1(>95 p for age and sex). All the vital signs including blood pressure were normal. Physical examination revealed soft, bogging painful swelling over local areas of parietal and occipital part of the scalp and the forehead. There was no hair loss on these regions (Figure-1a). On palpation, the swellings on the scalp pressed down like a ball, and then returned to their initial shape when pressure was relieved. There was no family history and no medical history. Systemic and neurological examinations were normal. All the laboratory values including thyroid function tests, cortisol, ACTH (adrenocorticotrophic hormone) levels, and lipid profile were normal except fasting insulin level (42.93 µIU/mL, indicating insulin resistance). The soft tissue ultrasonography of the scalp showed marked thickening of subcutaneous tissue up to 7 mm on the lesion site. A biopsy was performed on the swelling located at the parietal side of the scalp and its histopathological evaluation proved the thickening of the

Corresponding author: Emel Ataş Berksoy

Dr. Behçet Uz Children's Hospital, Clinic of Pediatrics, İzmir, Turkey

Received: 11.03.2015 Accepted: 24.06.2015

subcutaneous tissue of the scalp without adipose tissue hypertrophy or hyperplasia by Von-Gieson staining for elastic fibers, trichrome staining for collagen fibers and Periodic Acid-Schiff Alcian-blue (PAS) for dermal mucin in addition to routine Hematoxylin-Eosin staining (Figure-1b and Figure-1c). The patient was diagnosed as lipedematous scalp with clinical and histopathological findings. There was no evidence of systemic disease except for exogenous obesity. The patient was referred to the pediatric endocrinology clinic for the evaluation of insulin resistance and obesity. Although the patient was followed up for weight control and treated with metformin for insulin resistance, she failed to lose weight and at one year follow-up, scalp swelling continued with no change, with further complaints added as itching and scarring of the scalp.

Ethical approval from the hospital administration and informed consent from the patient were obtained for publishing.



Figure-1. a. Slight swelling observed on the left side of the patient's forehead. b. Epidermis, dermis and thickened subcutaneous fat tissue containing numerous hair follicles (Hematoxylin Eosin x10). c. Elastic fiber fragmentation on dermis (Von Gieson x10).

Discussion

First described by Cornbleet in 1935, lipedematous scalp is characterized by localized or diffuse spongy thickening of scalp. The spongy swellings are only palpable rather than visible and may be painful. Irritation on the scalp dermis, headache and pruritus on the swellings might accompany. Our patient complained of headache, pain on palpation, sometimes pruritus on the swelling part of the scalp. The reason for these symptoms is not known. Although our patient presented with headache and scalp tenderness, she complained about itching and scarring of the scalp during the follow-up period.

The main etiology is still not known. But the characteristic pathology is scalp thickness resulting from expansion of subcutaneous fat tissue in the absence of

adipose tissue hypertrophy or hyperplasia. Recently, the increase in the reported cases in Asiatic women and even in children would reduce the etiologic role of the racial and the age factor (4).

The histopathological changes include dilated dermal lymphatic vessels, usually normal epidermis, increased thickness of the subcutaneous adipose tissue and dermal edema (2). In our patient, we found elastic fragmentation, coarse collagen bundles and mild perivascular mononuclear cell infiltration in superficial dermis, increased subcutaneous fat tissue with hair follicles and normal dermis. The reason of the dermal lymphatic vessel dilatation is not known. Hormonal changes and the use of tightly bound hair bands as in our case have been implicated for the prevalence in women (5). However, although our patient did not use hair bands anymore, her complaints continued. Obesity (6) or genetic factors (7) may have an effect on lymphatic dilatation which may be the primary pathology. In recent years, the increasing numbers in cases in pediatric literature may be related to the increased prevalence of obesity in childhood. Because of its effects on adipose tissue structure, leptin may have a role for the pathogenesis of LS (6). However, we could not investigate leptin.

In obese patients, it is not enough to explain this entity only with abnormal lipid distribution. In these patients, there may probably be difficulty in lymphatic flow (7). As in other cases in the literature we could not investigate the lymphatic drainage. Beside these; as she was a single child and had no family history, we did not research the genetic basis of the entity.

Literature consists of very rare case reports of LS or LA in children. The first reported case was a nine year Maori girl with LS (8). Zeng YP, et al. (9) reported a Chinese boy with LS associated with heterochromia of scalp hair. Recently Müller, et al. (10) have suggested both of the entities within the group of lipomatosis. They reported a 15-year-old Turkish male with LS according to the current literature. None of the reported cases in the pediatric literature was accompanied by obesity. Up to now there is no treatment for this disorder.

In our opinion, the important point here is to recognize LS which is rarely encountered in the field of dermatology. The majority of children with LS (not LA) may first contact their family physician or pediatrician, as in our case. If the primary care physician can recognize this condition, prevent unnecessary interventions and medications will be prevented.

In conclusion, we suggest that LS may be more widespread among children than reported and detailed investigations on the lymphatic system, leptin levels and genetic studies can help to understand this rare entity.

References

1. Tiscornia JE, Molezzi A, Hernandez MI, Kien MC, Chouela EN. Lipedematous alopecia in a white woman. *Arch Dermatol* 2002;138(11):1517-18.
2. Martin JM, Monteaguda C, Montesinos E, Guijarro J, Llombart B, Jonda E. Lipedematous scalp and lipedematous alopecia: A clinical and histologic analysis of three cases. *J Am Dermatol* 2005;52(1):152-6.
3. Bridges AG, von Kuster LC, Estes SA. Lipedematous alopecia. *Cutis* 2000;65(4):199-202.
4. Moravvej-Farshi H, Mohtasham N. An unusual case of lipedematous alopecia *Arch Iran Med* 2007;10(4):532-4.
5. El Darouti MA, Marzouk SA, Mashaly HM El, et al. Lipedema and lipedematous alopecia: Report of 10 new cases. *Eur J Dermatol* 2007;17(4):351-52.
6. Yasar S, Gunes P, Serdar ZA, Tosun I. Clinical and pathological features of 31 cases of lipedematous scalp and lipedematous alopecia. *Eur J Dermatol* 2011;21(4):520-28.
7. Lee HE, Kim SJ, Im M, et al. Congenital lipedematous alopecia: Adding to the differential diagnosis of congenital alopecia. *Ann Dermatol* 2015;27(1):87-9.
8. Rowan DM, Simpson A, Wong KP. Lipedematous scalp in a child. *Pediatr Dermatol* 2006;23(3):276-8.
9. Zeng YP, Ma DL, Wang BX. Lipedematous scalp with heterochromia of scalp hair in a boy. *Eur J Dermatol* 2011;21(1):144-5
10. Müller CS, Niclou M, Vogt T, Pöhler C. Lipedematous diseases of the scalp are not separate entities but part of a spectrum of lipomatous lesions. *J Dtsch Dermatol Ges* 2012;10(7):501-7.

Sirolimus salınlı stent implantasyonundan çok uzun süre sonra gelişen koroner arter anevrizması

Very late development of coronary artery aneurysm with sirolimus eluting stent

Mustafa Serkan Karakaş Fulya Avcı Demir Veysel Tosun Refik Emre Altekin Cengiz Ermiş
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

Öz

İlaç salınlı stentler (İSS), yakın dönemde cerrahi girişim planlı ya da ikili antiplatelet tedaviyi uzun dönem kullanamayacak olan ve kanama riski yüksek hastalar haricinde çıplak stentlere üstündür. İSS kullanımı, düşük restenoz oranları nedeniyle giderek artmaktadır. Ancak İSS kullanımında gecikmiş endotelizasyon nedeniyle özellikle erken dönemde koroner arter anevrizması (KAA) gelişimine karşı dikkatli olunması gerektiği bildirilmektedir. Bu yazıda İSS uygulanmasından çok uzun süre sonra KAA gelişen bir olgu sunulmuştur.

Anahtar Sözcükler: İlaç salınlı stent, sirolimus, koroner arter anevrizması.

Abstract

Drug eluting stents (DES) are superior to bare metal stents except in patients scheduled surgery recently, high risk of bleeding and in patients cannot use long-term dual antiplatelet therapy. DESs are being used increasingly due to low rate of restenosis. However, especially in the early stage, it is reported that caution against the development of coronary artery aneurysm (CAA) is required because of delayed endothelialization with DES. In this case report, we present a case with very late development of CAA after DES implantation.

Keywords: Drug eluting stent, sirolimus, coronary artery aneurysm.

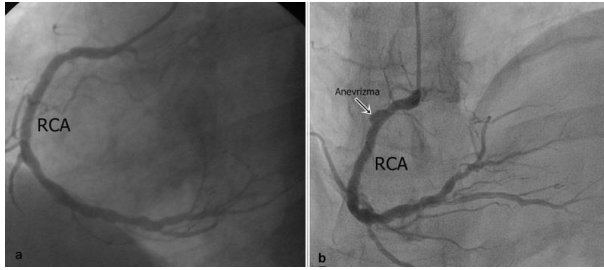
Giriş

İlaç salınlı stentler (İSS) yakın dönemde yapılması gerekip ertelenemeyecek cerrahi girişim planlı olan ya da ikili antiplatelet tedaviyi uzun dönem kullanamayacak ve kanama riski yüksek hastalar haricinde çıplak stentlere üstündür (1). Özellikle yeni jenerasyon İSS'lerde stent içi restenoz oranı anlamlı oranda daha düşüktür. İSS'lerde geç dönem stent trombozu ve stente karşı gelişen aşırı duyarlılık reaksiyonuna karşı dikkatli olunmalıdır (2,3). İSS'ler ile gelişebilecek bir başka olumsuz durum ise nadir de olsa bazı olgularda bildirilmiş olan koroner arter anevrizmasıdır (KAA) (4). İSS'lere bağlı gelişen KAA çoğunlukla stent implantasyonu sonrası erken dönemde görülmekle birlikte nadiren stent implantasyonundan yıllar sonra bile gelişebilmektedir (4,5). Bu yazıda sirolimus salınlı Cypher™ (Cordis Corp., Miami, Florida) stent implantasyonundan yaklaşık 6 yıl sonra KAA gelişen bir olgu sunulmuştur.

Olgu Sunumu

Kırk yedi yaşında, hipertansiyonu ve koroner arter hastalığı aile öyküsü olan hasta, Mayıs 2009'da eforla olan tipik vasıflı göğüs ağrısı yakınması ile merkezimize başvurdu. Yapılan eforlu kardiyovasküler stres testinin pozitif saptanması üzerine hastaya koroner anjiyografi yapıldı. Koroner anjiyografide sol ön inen arter (LAD) ve sirkümfleks koroner arterde (Cx) kritik darlık saptanmadı. Sağ koroner arter (RCA) proksimal bölgede ise %80 darlık izlenmesi üzerine bu bölgeye Cypher 3.5-18 mm stent, 15 sn ve 20 atm'de yerleştirildi ve 1 yıl süre ile ikili antiagregan tedavi alması planlanarak taburcu edildi. Hastanın Ocak 2012'de tekrar tipik vasıflı göğüs ağrısı yakınması ile başvurması üzerine yapılan koroner anjiyografide RCA stentinin açık olduğu, Cx'de kritik lezyon olmadığı, LAD'nin diagonal dalında (Dg) ise %70 darlık olduğu görüldü ve Dg'ye everolimus salınlı Xience 2.5-15 mm stent 20 sn ve 15 atm'de yerleştirildi. Medikasyonu düzenlenen hasta taburcu edildi. Hasta ikinci işleminden 2 yıl sonra Mart 2014'de tekrar göğüs ağrısı yakınması ile başvurdu, yapılan değerlendirme sonrası koroner anjiyografisi planlandı, koroner anjiyografide Dg stentinin ve RCA'daki stentin açık olduğu görüldü (Şekil-1a), ilaç tedavisi düzenlenerek taburcu edildi. Bundan 1 yıl sonra, aktif yakınması olmayan hasta kontrol amaçlı dış merkeze başvurmuş,

burada çekilen çok kesitli bilgisayarlı tomografide RCA'da kritik lezyonların izlenmesi üzerine tekrar merkezimize başvurdu, merkezimizde yapılan koroner anjiyografide, Cx de kritik darlığın olmadığı, Dg stentinin açık olduğu, RCA stent proksimalinde koroner anevrizma geliştiği izlendi (Şekil-1b). Hastanın asemptomatik olması, efor kapasitesinin yeterli olması, eforla anjina tariflememesi sebebiyle ilaçla takip kararı verilerek taburcu edildi. Hastadan tıbbi verilerinin yayınlanabileceğine ilişkin yazılı onam belgesi alındı.



Şekil-1. a. İlk stent yerleştirilmesinden 5 yıl sonra yapılan koroner anjiyografide RCA stentinin açık olduğu, **b.** İlk stent yerleştirilmesinden 6 yıl sonra yapılan koroner anjiyografide RCA'daki stentin proksimal bölgesinde anevrizma geliştiği izleniyor.

Tartışma

İlaç salınımlı stentler, restenoz oranlarında sebep oldukları anlamlı azalma ile son yıllarda sıkça tercih edilmektedir. Randomize kontrollü çalışmaların metaanalizinde çıplak stentlerle karşılaştırıldıklarında İSS'ler ile daha iyi sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir (1). İlaç salınımlı stentler ile karşılaşılabilecek belli başlı sorunların ise geç stent restenozu, hipersensitivite reaksiyonu, koroner anevrizma oluşumu, vazospazm, geç malpozisyon ve stent tromboz gelişimi olduğu belirtilmektedir (2-5).

Koroner arter anevrizması komşu arter bölgesinin çapına göre 1.5 kattan daha fazla olan genişleme olarak tanımlanır (5). İSS'ler salınan ilaç, ilacı taşıyan polimer ve stent gövdesi olmak üzere 3 ana yapıdan oluşur. Bazı çalışmalarda polimerin hipersensitivite reaksiyonunu ve enflamasyonu tetikleyerek anevrizmaya yol açabileceği gösterilmiştir (2-3). Stent yerleşimi sonrası polimer ve sitratların etrafında oluşan dev hücre reaksiyonu oluşmaktadır. Sürekli devam eden iltihabi cevap koroner remodelinge, geç stent malpozisyonuna ve sonuçta

koroner anevrizmaya yol açabilmektedir. Bunlara ilave olarak, ilaç salınımlı stentler endotelizasyonu geciktirerek anevrizma oluşumuna yol açabilmektedir (5-7). Ayrıca ilaç toksisitesi ve enfeksiyon gelişimi, işlem sonrası rezidüel diseksiyon kalması, oversize balon ve stent kullanımı nedeniyle arter duvarının zedelenmesi, stentin yüksek basınçla yerleştirilmesi gibi mekanik faktörlerin de perkütan koroner girişim sonrası oluşan anevrizma gelişimi ile ilgili olabileceği bildirilmektedir (8,9).

Literatürde, bildirilen KAA gelişimi İSS implantasyonundan sonra 3 gün-5.5 yıl, çıplak metal stent implantasyonundan sonra ise 6 gün-9 yıl arasındadır (5,9). Olgumuzda, farklı zamanlarda implante edilen 2 adet İSS bulunmaktadır; Cypher (sirolimus) ve Xience (everolimus). KAA implantasyondan yaklaşık 6 yıl sonra Cypher stent proksimalinde gelişmiştir. Yarılanma ömrü 60 saat olan sirolimus, stent polimerleri tarafından implantasyondan sonra sadece ilk 6 hafta salınmaktadır (5). Bu yüzden olgumuzda polimer ve salgıladığı ilaca karşı gelişen kronik iltihabi yanıt nedeniyle gecikmiş endotelizasyon, anevrizma gelişimini tetiklemiş olabilir.

Koroner anevrizma tedavisi ile ilgili net bir görüş birliği bulunmamaktadır. KAA tedavisinde anevrizmanın büyüklüğü, anevrizma boyutlarındaki büyüme, anevrizma patofizyolojisi ve hastanın semptomlarının göz önünde bulundurulması gerekir. Genişleyen anevrizma, enfekte olmuş anevrizma ve anevrizmanın normal koroner çapının 2 katından geniş olduğu semptomatik hastalarda tedavi önerilmekte; bu hastaların tedavisinde koroner greft stent veya cerrahi yöntemin seçilebileceği bildirilmektedir (5,8,9). Olgumuzda tedavi için önerilen kriterlerin bulunmaması, kontrol amaçlı başvuruda tesadüfen KAA tespit edilmesi nedeniyle anevrizmaya müdahale edilmedi.

Yazımızda RCA'ya İSS implantasyonundan 6 yıl sonra KAA gelişen 47 yaşındaki bir olgu sunulmaktadır. Son yıllarda kullanımı giderek artan İSS'ler ile tedavi edilen hastaların uzun süreli takip edilmesi ile KAA gelişen ve anevrizma komplikasyonlarından korunmak için tedavi edilmesi gerekli olan hastalar tanımlanabilir. KAA gelişim riskini ve tedavi stratejilerinin daha net tanımlanabilmesi için İSS yerleştirilen hastaların uzun ve çok uzun dönemli takip edildiği fazla sayıda prospektif, randomize çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Kaynaklar

1. Stettler C, Wandel S, Allemann S, et al. Outcomes associated with drug eluting stents: A collaborative network metaanalysis. Lancet 2007;370(9591):937-48.
2. Virmani R, Guagliumi G, Farb A, et al. Localized hypersensitivity and late coronary thrombosis secondary to a sirolimus-eluting stent: Should we be cautious? Circulation 2004;109(6):701-5.
3. Joner M, Finn AV, Farb A, et al. Pathology of drug eluting stents in humans: Delayed healing and late thrombotic risk. J Am Coll Cardiol 2006; 48(1): 193-202.

4. Gupta RK, Sapra R, Kaul U. Early aneurysm formation after drug-eluting stent implantation: An unusual life-threatening complication. *J Invasive Cardiol* 2006;18(4):E140-2.
5. Özden K, Şengül C, Fotbolcu H, Dindar İ. A late coronary aneurysm after sirolimus stent implantation which was treated with coronary graft stent. *Türk Kardiyoloji Dern Arş* 2012;40(5):440-3.
6. Tanabe K, Serruys PW, Değertekin M, et al. Incomplete stent apposition after implantation of paclitaxel-eluting stents or bare metal stents: Insight from the randomized TAXUS II trial. *Circulation* 2005;111(7):900-5.
7. Hong MK, Mintz GS, Lee CW, et al. Late stent malapposition after drug-eluting stent implantation: An intravascular ultrasound analysis with long-term follow up. *Circulation* 2006;113(3):414-9.
8. Mukku VK, Cai Q, Barbagelata A, Conti VR, Fujise K. Very late development of coronary artery aneurysm with total occlusion following sirolimus-eluting stent implantation. *Int J Angiol* 2012;21(4):229-32.
9. Aoki J, Kirtane A, Leon MB, Dangas G. Coronary artery aneurysms after drug-eluting stent implantation. *JACC Cardiovasc Interv* 2008;1(1):14–21.

Motor nöropati ile başvuran geç başlangıçlı sistemik lupus eritematozus olgusu

A case of late-onset systemic lupus erythematosus presenting with motor neuropathy

Gökhan Sargın¹ Taşkın Şentürk¹ İrfan Yavaşoğlu² Hüseyin Baygın³

¹Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Romatoloji Bilim Dalı, Aydın, Türkiye

²Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Aydın, Türkiye

³Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

Öz

Sistemik lupus eritematozus (SLE) genellikle doğurganlık çağındaki kadınları etkilemekle birlikte, 50 yaş üzerinde SLE hastaları da bildirilmiştir. Bu hastalar, klinik başlangıç, tedaviye yanıt ve prognoz açısından farklılıklar göstermektedir. Motor nöropatinin olması geç başlangıçlı SLE hastalarında oldukça nadir görülen bir tutulum olup, yaşam kalitesini önemli ölçüde etkilemektedir. Hematolojik anormallikler SLE’de yaygındır, hemolitik anemi, lökopeni ve trombositopeni gibi sitopeniler için geç başlangıç ile erken başlangıç arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. Bu yazıda, 68 yaşında motor nöropati ve hemolitik anemi ile başvuran ve geç başlangıçlı SLE tanısı koyduğumuz bir hastayı sunmayı amaçladık.

Anahtar Sözcükler: Polinöropati, lupus eritematozus, sistemik, yetişkin başlangıçlı.

Abstract

Systemic lupus erythematosus (SLE) usually affects women during their reproductive period, while SLE patients diagnosed over 50 years of age were also reported. Clinical onset, response to the treatment and prognosis vary in these patients. Motor neuropathy is a rare condition for late-onset SLE and it affects the quality of life significantly. Hematologic abnormalities are common in SLE and there is no significant difference between early-onset and late-onset for cytopenias such as hemolytic anemia, leukopenia and thrombocytopenia. Herein, we report a 68-year-old female patient presenting with motor neuropathy and hemolytic anemia who was diagnosed as late-onset SLE.

Keywords: Polyneuropathy, lupus erythematosus, systemic, adult-onset.

Giriş

Sistemik lupus eritematozus (SLE) etiyolojisi tam olarak bilinmeyen, otoantikör ve immun kompleksler aracılığıyla, hücre ve organ hasarına yol açan kronik, enflamatuvar, multisistemik bir hastalıktır (1). Hastalık genellikle doğurganlık çağındaki kadınlarda görülür. Bu yaşlarda görülme nedeni hormonal durumlara bağlanmıştır. Alevlenmelerin gebelikte artması, oral kontraseptif veya hormon replasman tedavisi alan kadınlarda SLE gelişim riskinin 1.2-2 kat artmış olması da bu durumu açıklamaktadır (1,2).

İleri yaş başlangıçlı SLE 50-65 yaş sonrası hastalar için belirtilmiştir ve lupuslu hastaların %2-20’sini oluşturmaktadır (1,2). Menopoz ve yaşlanma ile hücrel immünitedeki değişiklikler yaşlı erişkinlerde SLE gelişimine katkıda bulunur (3).

Biz burada, motor nöropati bulguları ile polikliniğimize başvuran ve geç başlangıçlı SLE tanısı konulan 68 yaşındaki bir kadın hastayı nadir özellikleri nedeniyle sunmayı amaçladık.

Olgu Sunumu

Altmış sekiz yaşında kadın hasta halsizlik ve bilateral alt ekstremitelerde güçsüzlük yakınmasıyla kliniğimize başvurdu. Sigara ve alkol kullanım öyküsü olmayan hasta hipertansiyon nedeniyle irbesartan/hidroklortiazid kullanmaktaydı. Özgeçmişinde SLE’ye ait belirtiler yoktu. Fizik muayenesinde; genel durumu iyi, konjunktivalar soluk, skleralar subikterik olup diğer sistem bulguları olağandı.

Laboratuvar değerlendirmesinde hemoglobin: 7.4 g/dL, ortalama eritrosit volümü: 99.6 fL, lökosit: $5.26 \times 10^3/\text{mkrL}$, lenfosit: $0.8 \times 10^3/\text{mkrL}$, trombosit: $388.000/\text{mkrL}$, retikülosit: %8.9, eritrosit sedimentasyon hızı: 47 mm/h ve C-reaktif protein: 0.51 mg/L idi. İndirekt bilirubin: 1.8 mg/dL, direkt bilirubin: 0.88 mg/dL, LDH: 269 U/L, direkt Coombs pozitif (+4), haptoglobulin <7.4

Yazışma Adresi: Gökhan SARGIN

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Romatoloji Bilim Dalı, Aydın, Türkiye

Makalenin Geliş Tarihi: 07.04.2015 Kabul Tarihi: 27.06.2015

mg/dL olup kemik iliği aspirasyonunda eritrositer seride hiperplazi gözlemlendi. Böbrek fonksiyon testleri ve tam idrar analizi normal sınırlardaydı. Hepatit göstergeleri negatif, antinükleer antikor (ANA) 1/1000 titrede homojen + granüler paternde (nükleozom +; SS-A +; dsDNA ++), antikardiolipin IgG/M negatif, C3: 77.6 mg/dL, C4:11.5 mg/dL idi. Protein elektroforezinde poliklonal bir artış saptandı. Akciğer grafisi ve abdominal ultrasonografi bulguları normal sınırlardaydı. Bilateral alt ekstremitelerde güçsüzlüğü olan hastanın elektromiyogramda her iki alt ekstremitede motor polinöropati olduğu gözlemlendi. Lumbosakral manyetik rezonans görüntüleme diskopati gözlenmedi ve nöral foramenler açık saptandı.

Mevcut bulgularla hastaya SLE tanısı konuldu ve 1 mg/kg/gün dozda steroid ve hidroklorokin 400 mg/gün başlandı. Takiplerinde hemoglobin 11.5 g/dL, indirekt bilirubin 1.24 mg/dL, laktat dehidrogenaz: 154 U/L, retikülosit % 1.4 olan ve şikayetleri gerileyen hasta 3. ayda polikliniğimizde takip edilmektedir.

Hastadan tıbbi verilerinin yayınlanabileceğine ilişkin yazılı onam belgesi alındı.

Tartışma

Yaşlı ve genç hastalarda, hastalığın farklı genetik etkileri olabileceği ve farklı mekanizmalar ile yanıt verebileceği öne sürülmüştür (3). Yaşlanma ile birlikte immun sistemde patojenlere karşı savunma yeteneği azalırken, otoantijenlere yanıtta artma görülebilir (3). Yaşlanma sırasında, CD45RA+ T- lenfositler azalır, CD45RO+ T- lenfositler artar, CD28 reseptör eksprese eden CD4+ ve CD8+ T-lenfositler arasındaki oran değişir ve periferik kanda mitojen uyarımı sonrası proliferen olan lenfosit sayısı azalır (3,4). Bu değişiklikler, atipik bulgularının oluşmasına yol açabilir. Yaşlılarda ilaç ilişkili lupus olasılığı açısından aseptolol, prokainamid, hidralazin, izoniazid, metil-dopa, karbamazepin vb. ilaçlar da dikkatle sorgulanmalıdır.

Geç başlangıçlı SLE klinik seyri daha iyi huylu olarak kabul edilir. Birçok yazara göre cilt bulguları, fotosensitivite, artrit, nörolojik tutulum ve nefrit daha az sıklıkla görülmektedir (1-3). İleri yaşta başlayan lupus hastalarında organ hasarı dikkatlice değerlendirilmelidir. Hastalık alevlenmelerine bağlı hastanede yatış gereksinimleri de genç hastalara göre daha azdır (2,3). Erken ve geç başlangıçlı SLE hastalarının genel özellikleri Tablo-1'de gösterilmiştir. Bizim hastamızda hematolojik, immünolojik tutulum ve motor nöropati dışında herhangi bir diğer organ tutulumu gözlenmedi.

Geç başlangıçlı SLE'de periferik nöropati %9 oranında bildirilmiştir (5). Periferik sinir sistemi tutulumu hastalığın geç özelliği olarak kabul edilir. Özellikle santral sinir sistemi tutulumu olan ve hastalık aktivitesi yüksek hastalarda daha sık gözlenir (6). Hafif distal, simetrik sensorimotor veya duyuusal nöropati ve daha az oranda şiddetli, semptomatik mononöritis multipleks,

enflematuar demiyelinizan polinöropati benzeri kazanılmış demiyelinizan polinöropati olarak karşımıza çıkabilir (6,7). Padovan ve ark. (8) yaptıkları çalışmada periferik sinir tutulumunun 65 yaş üzeri grupta daha sık olduğu bildirilmiştir. Başka bir çalışmada ise kranial/periferik nöropati açısından erken ve geç başlangıçlı SLE hastaları arasında farklılık gözlenmemiştir (2). Periferik nöropatinin patofizyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte anti-nöronal antikorlar, antikardiolipin antikorlar ve immun kompleks birikimi suçlanmaktadır (6).

Tablo-1. Erken ve Geç Başlangıçlı Sistemik Lupus Eritematozus Genel Özellikleri (1).

	Erken başlangıç	Geç başlangıç
Yaş	<50	>50
Sıklık	%82-97	%3-18
Kadın/Erkek	9-14.4	2.5-9
Klinik özellikler	Sıklıkla mukokutanöz semptomlar, Raynaud fenomeni, nöropsikiyatrik özellikler, lupus nefriti	Sıklıkla serözit (perikardit, plörit), akciğer tutulumu (interstisyel akciğer hastalığı)
Sjögren Sendromu	Az	Sık
Seroloji	Sıklıkla Anti-RNP, Anti-Sm antikorları hipokomplementemi	Sıklıkla romatoid faktör pozitifliği
Hastalık şiddeti	Ciddi	Genellikle hafif

SLE'de normokrom normositer, mikrositer, hemolitik ve nadiren hipoplastik/aplastik anemi görülebilir. Hastamızda indirekt bilirubin, LDH yüksekliği, direkt Coombs testinin pozitif olması, düşük haptoglobulin düzeyi ve retikülositoz olması hemolitik anemiye destekleyen laboratuvar bulgularıydı. Kemik iliği aspirasyonu yapılarak aplastik anemi ve pür kırmızı hücre aplazisi gibi hematopoietik yetmezlik sendromları ekarte edildi. Tanı anında hemolitik anemi, lökopeni ve trombositopeni gibi sitopenilerin sıklığı fazla görülmele birlikte, erken ve geç başlangıçlı SLE hastaları arasındaki bulgular benzerdir (2). Steroid tedavisi sonrasında hemoglobin, retikülosit, indirekt bilirubin ve LDH düzeyleri düzelmeye başladı. İleri yaşta olgularda ANA, anti-Ro, anti-La ve romatoid faktör yüksek oranda pozitif iken, anti-RNP ve hipokomplementemi ise daha az oranda görülür (2,3). Bazı çalışmalarda anti-dsDNA antikorlarının geç başlangıçlı SLE hastalarında düşük oranda bulunurken, bazılarında ise yüksek ya da genç hastalarla benzer oranda olduğu bildirilmiştir (8,9). Ancak, bu antikorlar ile organ hasarı arasında korelasyon bulunmamıştır. Bizim hastamızda ANA: 1/1000 titrede homojen paternde (nükleozom +, dsDNA ++), romatoid

faktör normal sınırlarda ve C3: 77.6 mg/dL, C4:11.5 mg/dL idi. Motor nöropati dışında herhangi bir organ tutulumuna dair bulgu da saptanmadı.

Tedavide kortikosteroid, antimalarial ve immunsuprese ilaçlar tedavide kullanılmakla birlikte ileri yaş başlangıcı olan SLE hastalarında düşük doz kortikosteroid ile hastalık kontrol altına alınmaktadır. Siklofosfomid gibi immunsuprese ajanlara ise daha az sıklıkla ihtiyaç duyulmaktadır (2,3). Glukokortikoid ve immünsüprese ilaç kombinasyonu, nöropsikiyatrik bulguları olan şiddetli SLE vakalarında düşünülebilir. Sağ hemiparezi ve motor afazi ile başvuran iskemik inmeli SLE hastasında hastalık aktivitesinin düşük-doz glukokortikoid ve hidroksiklorokin ile kontrol altına alındığı bildirilmiştir (10). Sağ parietal lob infarktı olan ve SLE ilişkili antifosfolipid antikor sendromuna sahip başka bir vakada ise antikoagulan, düşük doz kortikosteroid ve

hidroksiklorokin tedavisi ile takiplerinin 3. yılında yeni serebrovasküler olayla karşılaşılmamıştır (10). Bilateral alt ekstremitelerde güçsüzlük nedeniyle başvuran bizim hastamızda da metilprednizolon ve hidroksiklorokin ile klinik ve laboratuvar düzelme olmuştur.

Sonuç olarak; genç hastalar ile kıyaslandığında geç başlangıçlı SLE hastalarında klinik bulgular daha hafif ve sinsi seyretmektedir. Yaşlı hastalarda, ilaç etkileşimleri ve farmakokinetik değişiklikler dikkate alınmalıdır. Mortalite hastalığın kendisinden çok enfeksiyon, kardiyovasküler bozukluk, malignite ya da ilaçlara bağlı komplikasyonlar nedeniyle olmaktadır. Bu nedenle yaşlı hastalara optimal tedavi uygulanmalı ve yakın takip edilmelidir. Vaka sunumu ile sınırlı olsa da ileri yaşta motor nöropati ile başvuran hastalar klinik, laboratuvar ve serolojik bulgular ile birlikte SLE açısından değerlendirilmelidir.

Kaynaklar

1. Arnaud L, Mathian A, Boudaert J, et al. Late-onset systemic lupus erythematosus: Epidemiology, diagnosis and treatment. *Drugs Aging* 2012;29(3):181-9.
2. Tomic-Lucic A, Petrovic R, Radak-Perovic M, et al. Late-onset systemic lupus erythematosus: Clinical features, course, and prognosis. *Clin Rheumatol* 2013;32(7):1053-8.
3. Rovenský J, Tuchynová A. Systemic lupus erythematosus in the elderly. *Autoimmun Rev* 2008;7(3):235-9.
4. Song L, Kim YH, Chopra RK, et al. Age-related effects in T cell activation and proliferation. *Exp Gerontol* 1993;28(4-5):313-21.
5. Karoubi Nordon E, Hayem G, Mentres F, et al. Late onset systemic lupus erythematosus: A new approach. *Lupus* 2007;16(12):1011-4.
6. Navinan MR, Piranavan P, Akram AU, et al. Sensory neuronopathy complicating systemic lupus erythematosus: A case report. *J Med Case Rep* 2014;7(8):141.
7. Omdal R, Løseth S, Torbergson T, et al. Peripheral neuropathy in systemic lupus erythematosus-a longitudinal study. *Acta Neurol Scand* 2001;103(6):386-91.
8. Padovan M, Govoni M, Castellino G, et al. Late onset systemic lupus erythematosus: No substantial differences using different cut off ages. *Rheumatol Int* 2007;27(8):735-41.
9. Wilson HA, Hamilton ME, Spyker DA, et al. Age influences the clinical and serological expression of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1981;24(10):1230-5.
10. Bertsias GK, Ioannidis JP, Aringer M, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: Report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. *Ann Rheum Dis* 2010;69(12):2074-82.

Cardiac metastasis of small cell lung cancer diagnosed with PET/CT and echocardiography

PET/BT ve ekokardiografi ile tanı konan küçük hücreli akciğer kanserinin kardiyak metastazı

Fırat Uygur¹ Hakan Tanrıverdi¹ Bülent Altınsoy¹ Fatma Erboy¹ Ziyaeddin Aktop² Meltem Tor¹

¹Bülent Ecevit University Faculty of Medicine, Department of Pulmonary Medicine, Zonguldak, Turkey

²Bülent Ecevit University Faculty of Medicine, Department of Cardiology, Zonguldak, Turkey

Abstract

Cardiac metastases of malignant tumors occur more frequently than primary tumors of the heart. Local invasion of the pericardium and heart is commonly seen in primary lung cancer, but myocardial metastasis without local invasion rarely occurs. 18-F fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (FDG PET/CT) is widely used in the diagnostic evaluation and staging of different malignant tumors, but the FDG uptake of myocardium is intense and heterogeneous. A 55-year old male smoker was diagnosed with small cell lung cancer (SCLC) by bronchoscopic biopsy, and FDG PET/CT showed high FDG uptake in myocardium. Transthoracic echocardiography revealed mass like lesions in the apical regions of both ventricles. After systematic evaluation of imaging studies, the mass was diagnosed as intracardiac metastasis of SCLC and histopathologic examination. This case shows that intracardiac metastases of malignant tumors can be seen without local invasion, and FDG PET/CT can be a useful diagnostic tool in evaluation of intracardiac metastasis.

Keywords: Metastasis, heart tumor, 18F fluorodeoxyglucose, small cell lung cancer.

Öz

Malign tümörlerin kardiyak metastazları kalbin primer tümörlerinden daha sık görülür. Primer akciğer kanserlerinde kalbin ve perikardın lokal invazyonu sık görülür ancak lokal invazyon olmadan myokard tutulumu nadirdir. FDG PET/BT malign tümörlerin tanısal değerlendirmesinde ve evrelemede yaygın olarak kullanılmaktadır, ancak myokardın FDG tutulumu oldukça yoğun ve heterojendir. Bronkoskopik biyopsi ile küçük hücreli akciğer kanseri tanısı alan 55 yaşında erkek hastanın PET BT incelemesinde myokartta yoğun FDG tutulumu saptandı. Transtorasik ekokardiyografide her iki ventrikül apeksinde kitle benzeri lezyon tespit edildi. Klinik, radyolojik ve ekokardiyografik bulgularla küçük hücreli akciğer kanserinin kardiyak metastazı olarak kabul edildi ve histopatolojik incelemeye gerek görülmedi. Malign tümörlerin kardiyak metastazlarının lokal invazyon olmadan da görülebileceği ve PET BT'nin kardiyak metastaz tanısında kullanılabileceğini göstermek için bu vakayı sunmak istedik.

Anahtar Sözcükler: Metastaz, kardiyak tümör, 18F florodeoksiglukoz, küçük hücreli akciğer kanseri.

Introduction

Tumor metastasis to the heart is a rare condition and the incidence of cardiac metastasis is highly variable, ranging from 2.3% to 18.3% for all types of malignancies (1). However, metastatic heart tumors occur more frequently than primary tumors of the heart. The most common neoplasms with cardiac metastasis include lung cancer, lymphoma, breast cancer, leukemia, gastric cancer, and melanoma (2). Metastasis to the heart occurs through direct spread, lymphogenous, or hematogenous pathways (1).

Metastases are seen more frequently in the right side of the heart (3), and most frequently involves the pericardium (1). In lung cancers, cardiac involvement differs based on the subtype of the tumor. Of patients with lung cancer and cardiac metastases, 26% had adenocarcinoma, 23% squamous cell carcinoma, 21.2% undifferentiated carcinoma, and 17.4% bronchoalveolar carcinoma (1). Metastasis of small cell lung cancer (SCLC) is very rare. Here, we present a case of intracardiac metastases of SCLC to show that myocardial metastases can occur independent of local invasion, and that 18-F fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (FDG PET/CT) might be a useful tool in the diagnostic evaluation of intracardiac metastasis.

Corresponding Author: Hakan Tanrıverdi

Bülent Ecevit University Faculty of Medicine, Department of Pulmonary Medicine, Zonguldak, Turkey

Received: 11.06.2015

Accepted: 23.07.2015

Case Report

A 55-year old male patient with a 60 pack-year history of smoking presented to our hospital with complaints of dizziness, shortness of breath, and chest pain. He also had a weight loss of 4 to 5 kg within the last month. He had a history of depression and chronic obstructive pulmonary disease. During presentation, his blood pressure was 110/70 mmHg, heart rate 87/min, body temperature 36.9°C, saturation O₂ 97%, and breathing rate 18 breaths/min. Physical examination showed no pathological features in the respiratory system and other systems. Electrocardiogram revealed no pathology. Posteroanterior chest radiography showed increased density in the right middle zone. Computed tomography (CT) demonstrated a massive lesion, with pleural and pericardial effusion considered infiltrating to vena cava superior and right pulmonary artery in the upper lobe of the right lung (Figure-1a). Transthoracic 2D echocardiography revealed pericardial effusion and image of a heterogeneous mass in the apical portion of both ventricles and the apex (Figure-1b). Fiberoptic bronchoscopy demonstrated an endobronchial lesion in the apical segment of the right upper lobe. Bronchoscopic biopsy from the endobronchial lesion was described as SCLC. FDG PET/CT showed intense uptake (SUV_{max}: 12.2) in a mass in the right lung (7 x 6.4 cm). There were also nodular lesions with intense uptake (SUV_{max}: 10.3), supporting the diagnosis of suspected metastasis around the left and right ventricles (Figure-1c and Figure-1d).

Written informed consent was obtained from the patient for publishing the individual medical records.

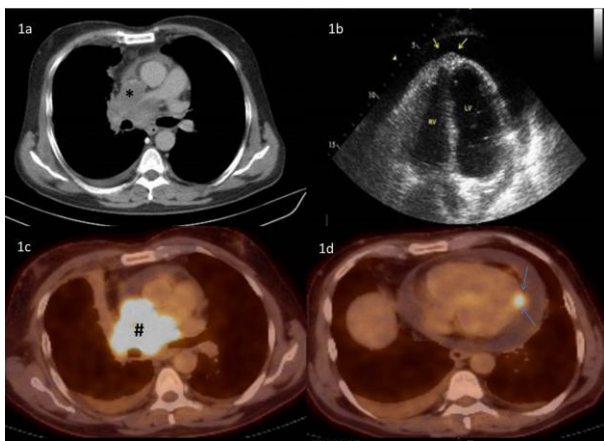


Figure-1. Thorax computed tomography (a) shows mediastinal mass (*) and transthoracic echocardiography (b) shows a mass-like lesion in the apical region of the left ventricle (arrows). FDG PET images (c and d) show high FDG uptake in primary lung tumor (#) and nodular metastases in left ventricle (arrows).

Discussion

Metastatic heart tumors occur more frequently than primary cardiac tumors (4). The most common tumors associated with cardiac metastasis include lung cancer, lymphoma, breast cancer, malignant melanoma and leukemia (5). Tumors disseminate to the heart through the lymphatic or hematogenic pathways, direct spread, or intracavitary spread (6). The most common cardiac involvement is seen in the pericardium, myocardium, and endocardium. The right side of the heart is more frequently involved than the left side. Metastatic cardiac tumors are usually multiple and small, however single large tumors also occur (7). Our patient had many involvements on both sides of the heart.

Although dyspnea, cough, chest pain, and edema are clinically common, these symptoms are usually vague and non-specific (5). Our patient had complaints of dizziness, shortness of breath, and chest pain. The symptoms may differ depending on the involved layer of the heart. In pericardial involvement, shortness of breath, hypotension, and tachycardia associated with severity of the pericardial effusion may occur. Atrial fibrillation, premature beats, ventricular arrhythmia, and atrioventricular blockages associated with myocardial involvement may also be seen (1).

Transthoracic echocardiography provides information about the location, mobility, number, and diameter of the tumors. Transesophageal echocardiography provides information on valvular stenosis and regurgitation as well as anatomical location (6). PET/CT enables the detection of cardiac metastases and the differentiation of tumors from myxoma, benign scar tissue, and thrombus (8). Our patient's PET/CT findings showed nodular lesions with high FDG uptake in both ventricles. Myocardial biopsy was not performed because the current clinical and radiological findings were consistent with intracardiac metastasis of the SCLC.

No specific treatment exists for intracardiac metastases. The general treatment addresses the underlying primary tumor with a palliative approach (8). Patients experience little or no benefit from radiotherapy. Surgical treatment is recommended for selected patients in order to provide symptomatic relief (9). Our patient received two courses of chemotherapy that included cisplatin and etoposide, but he died approximately two months after the diagnosis.

In summary, we demonstrated that despite intense and heterogeneous FDG uptake of myocardium, cardiac metastases can be identified using PET/CT and echocardiography.

References

1. Bussani R, De-Giorgio F, Abbate A, Silvestri F. Cardiac metastases. *J Clin Pathol* 2007;60(1):27-34.
2. Smith C. Tumors of the heart. *Arch Pathol Lab Med* 1986;110(5):371-4.
3. Tsai MS, Ko PC, Shih JY, et al. Cardiac involvement in malignancies. Case 1. Favorable outcome of a patient with cardiac invasion from non-small-cell lung carcinoma. *J Clin Oncol* 2004; 22(13):2740-2.
4. Stefka J, Cleveland JC, Lucia MS, Singh M. Sarcomatoid intracardiac metastasis of a testicular germ cell tumor closely resembling primary cardiac sarcoma. *Hum Pathol* 2003;34(10):1074-7.
5. Chiles C, Woodard PK, Gutierrez FR, Link KM. Metastatic involvement of the heart and pericardium: CT and MR imaging. *Radiographics* 2001;21(2):439-49.
6. Butany J, Nair V, Naseemuddin A, Nair GM, Catton C, Yau T. Cardiac tumours: Diagnosis and management. *Lancet Oncol* 2005;6(4):219-28
7. Orcurto MV, Delaloye AB, Letovanec I, Martinis Favre M, Prior JO. Detection of an asymptomatic right-ventricle cardiac metastasis from a small-cell lung cancer by F-18-FDG PET/CT. *J Thorac Oncol* 2009; 4(1):127-30.
8. Kim JH, Jung JY, Park YI, et al. Non-small cell lung cancer initially presenting with intracardiac metastasis. *Korean J Intern Med* 2005;20(1):86-9
9. Power D, Murphy C, Shaw C, McCaffrey J. Symptomatic intracardiac metastasis complicating non-small cell lung cancer: Imaging findings and clinical course. *Ir J Med Sci* 2011;180(2):561-3.

Peutz-Jeghers sendromu

Peutz-Jeghers syndrome

Tuğba Han Yılmaz Tevfik Avcı Varlık Erol Hüseyin Gülay

Başkent Üniversitesi Zübeyde Hanım Uygulama ve Araştırma Merkezi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Peutz-Jeghers sendromu (PJS), otozomal dominant geçiş gösteren, mukokutanöz pigmentasyon ve gastrointestinal poliplerin görüldüğü bir hastalıktır. Yuvarlak, oval, düzgün olmayan, 1-5 mm çapındaki kahverengi pigmentasyonlar oral mukoza, diş eti, damak ve dudaklarda yerleşim gösterir. Polipler genellikle jejunumda olmakla birlikte, ileum, mide, duodenum ve/veya kolonda yerleşim gösterebilir. İntestinal ve ekstraintestinal kanser gelişme riski artmıştır. Olgu sunumumuz 44 yaşında, 10 sene önce başlayan lokalize olmayan yaygın karın ağrısı ve demir eksikliği anemisi nedeni ile tetkik edilmeye başlayan erkek hastamız ile ilgilidir. Fizik muayenesinde parmak uçları ve oral mukozadaki pigment lezyonların yanı sıra batın sol üst kadranda kitle palpe edildi ve kolonoskopide multiple sayıda hamartomatoz polip olduğu görüldü. Mezenterik kitle nedeni ile opere edilen hastada, 8 adet ince barsak polibinin ikisinde tübülovillöz adenom zemininde intramukozal karsinom tespit edilirken, mezenterik kitlenin taşlı yüzük hücreli karsinom olduğu rapor edildi. PJS olan hastalar, gelişebilecek malignite ihtimaline karşı yakın takip edilmelidir.

Anahtar Sözcükler: Peutz-Jeghers sendromu, kanser, takip ve tedavi.

Abstract

Peutz-Jeghers syndrome (PJS) is an autosomally dominant inherited disease which is responsible for mucocutaneous pigmentation and gastrointestinal polyps. Round, oval or irregular patches of brown pigmentation 1-5 mm in diameter, distributed over the oral mucosa, gums, hard palate and lips are observed. Most of the polyps reside in the jejunum, it may also occur in ileum, stomach, duodenum and/or colon. There is a higher risk of intestinal and extraintestinal cancers in those patients. Herein we present a 44-year-old male patient having intermittent episodes of bloating and abdominal pain without a particular localization, as well as mild iron deficiency anemia for ten years. Physical examination revealed pigmented lesions on oral mucosa and fingertips, palpable mass on abdominal left upper quadrant, and colonoscopy showed multiple hamartomatous polyps. At the operation performed for the mesenteric mass, it was detected that 2 of 8 small intestinal polyps have intramucosal carcinoma and the mesenteric mass was reported as signet ring cell carcinoma. Patients with PJS should be regularly and closely monitored, because of the increased risk of cancer.

Keywords: Peutz-Jeghers syndrome, cancer, follow-up and treatment.

Giriş

Deri ve mukozada pigmentasyonlar ve intestinal ve ekstraintestinal sistemde özellikle de ince barsakta hamartomatöz poliplerin varlığı ile karakterize Peutz-Jeghers sendromu (PJS), ilk kez 1921 yılında Peutz tarafından, 1941 yılında da Jeghers tarafından tanımlanan, otozomal dominant geçişli hereditör bir hastalıktır. Hiperpigmente lezyonlar sıklıkla oral mukoza, dudak, burun, el ve ayak derisi yerleşimlidir.

Polipler genellikle çok sayıda ve saplıdır. Ekstra-gastrointestinal polipler nadirdir ve bronş, nazofarenks, burun, mesane, üreter, renal pelviste saptanabilir. Gastrointestinal polipler sıklık sırasına göre; jejunum, ileum, mide, duodenum ve kolonda görülür. Polipler, gastrointestinal kanamaya bağlı demir eksikliği anemisi ve intussusepsiyon ile intestinal obstrüksiyona neden olabilirler. Ayrıca PJS'li hastalarda gastrointestinal ve ekstra-gastrointestinal malignite riski belirgin olarak artmıştır.

Olgu Sunumu

Kırk dört yaşındaki erkek hastanın karın ağrısı şikayeti ile yapılan tetkiklerinde, karın sol üst kadranda kitle saptanması üzerine kliniğimize başvurdu. Karın ağrısının

Yazışma Adresi: Varlık Erol

Başkent Üniversitesi Zübeyde Hanım Uygulama ve Araştırma Merkezi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Makalenin Geliş Tarihi: 29.09.2015 Kabul Tarihi: 23.11.2015

daha çok yemeklerden sonra başladığı, lokalizasyonu olmayan yaygın ve sırtta yayılır tarzda olduğu ve bu şikayetlerinin yaklaşık on yıldır sürdüğü öğrenildi. Bu şikayetlerle daha önce doktora başvuran hastada anemi dışında ek bulgu saptanmamış ve hastaya başvurudan 10 ve 6 sene önce iki defa kolonoskopi ve endoskopi yapılmış. Mide, terminal ileum ve kolonda boyutları 4 mm ile 5 cm arasında değişen çok sayıda polipektomi yapılmış ve biyopsi sonuçları hiperplastik polip ve hamartomatöz polip olarak rapor edilmiş. En son kontrollerinde yapılan karın ultrasonunda, karın sol üst kadranda kolon ile periton arasında yerleşik yaklaşık 6 cm kitle saptanmış ve bu kitleden yapılan ince iğne biyopsi sonucu taşlı yüzük hücreli karsinom olarak rapor edilmiş.

Kliniğimize bu semptom ve bulgularla başvurduğunda, hastanın yapılan fizik muayenesinde karın sol üst kadranda hassasiyet, bu bölgede palpe edilebilen kitle tespit edildi. Oral mukozada (Şekil-1a) ve parmak uçlarında (Şekil-1b) siyah-kahverengi maküler lezyonlar olduğu görüldü. Laboratuvar tetkiklerinde mikrositer anemi dışında bulgu yoktu (Hemoglobin: 10.7 gr/dL, MCV: 68 fL). Yapılan torakoabdominal tomografisinde; karın orta hat sol lateralinde yaklaşık 75x40 mm düzensiz sınırlı, kontrast tutulumu gösteren, jejunal anslarla yakın ilişkide kitle lezyonu ve bu lezyonun komşuluğunda büyüğü 20 mm'ye ulaşan lenf nodları saptandı.



Şekil-1. a. Oral mukozada siyah-kahverengi maküler lezyonlar.
b. Parmak uçlarında siyah-kahverengi maküler lezyonlar.
c. Distal ileal segment mezenterinde yaklaşık 8 cm kitle görünümü.

Öz ve soy geçmişinde özellik olmayan hasta servise yatırılarak ameliyata alındı, yapılan eksplorasyonda proksimal jejunal anslarda lümen içinde birden çok sayıda palpabl polipler, mezenterde yaklaşık 8 cm kitle (Şekil-1c) ve distal ileal segmentte, lümen içinde yaklaşık 5 cm polip tespit edildi. Distal ileumdaki polip yapılan enterotomi ile eksize edildi, proksimal jejunal segment ise, palpe edilen polipleri ve mezenterik kitleyi içerecek şekilde 60 cm rezeke edilerek uç uca

anastomoz yapıldı. Distal ileumdan eksize edilen polip ve rezeke edilen proksimal jejunal segmentteki toplam 8 adet, en büyüğü 7 cm, en küçüğü 1,5 cm olan intralüminal poliplerin 7 cm ve 5.5 cm olan ikisinde tübülovillöz adenom zemininde intramukozal karsinom tespit edilirken, diğer 6 polip ise PJS için karakteristik olan hamartomatöz polip olarak rapor edildi. Mezenterik kitlenin patoloji sonucu mezenterin taşlı yüzük hücreli karsinomu olarak rapor edildi, diseke edilen 19 adet lenf nodundan iki tanesinde metastaz saptandı. Hasta postoperatif 5.günde sorunsuz taburcu edildi. Kemoterapi alan hasta postoperatif 3. yılda, 6 aylık aralar ile Gastroenteroloji polikliniğinin kontrolindedir.

Hastadan tıbbi verilerinin yayınlanabileceğine ilişkin yazılı onam belgesi alındı.

Tartışma

PJS, otozomal dominant geçişli, gastrointestinal hamartoma ve mukokutanöz hiperpigmentasyonlarla karakterize, tahmini prevalansı 1/120000 olan, kadın ve erkeklerde eşit oranda görülen, görülme sıklığında bölgesel farklılık olmayan bir hastalıktır (1). Vakaların %30 ila 67'si sporadiktir. Kromozom 19p13.3 üzerinde bulunan STK11 (LKB1 olarak da bilinir) genindeki mutasyonlar ya da delesyonlar PJS'den sorumludur (2). Hücrel proliferasyon ve hücrel polaritede rol oynayan serin/treonin-protein kinazı kodlayan STK11 tümör süpresör bir genidir.

Karakteristik pigmentasyonlar hastaların %90'ından fazlasında görülmektedir (3). Pigmente maküller, dermoepidermal bileşkedeki melanositlerden köken alır, daha çok çocukluk döneminde oluşa da yenidoğan ya da ileri yaş döneminde de az da olsa oluşabilir. Pigmente maküller; yuvarlak, oval, irregüler kenarlı olabilir, boyutları 1-5 mm arasında değişebilir, kahverengi veya siyah renkte olabilir. Hiperpigmente lezyonlar sıklıkla oral mukoza, dudak, burun, el ve ayak derisi yerleşimlidir. Adölesan döneminden sonra deri lezyonları kaybolabilir ancak oral mukozadaki lezyonlar genellikle kalıcıdır.

PJS'nin bir diğer önemli özelliği hamartomatöz poliplerdir. Polipler genellikle çok sayıda ve saplıdır, büyüklükleri birkaç mm ile 6-7 cm arası değişebilir. Gastrointestinal polipler sıklık sırasına göre; jejunum, ileum, mide, duodenum ve kolonda görülür. Gastrointestinal kanamaya bağlı demir eksikliği anemisi ve intussusepsiyon ile intestinal obstrüksiyona neden olabilirler.

Poliplerin kendine özgü görünümü, çok sayıda oluşu, ekstra-gastrointestinal sistemde de görülebilmesi, PJS'ye özgü olup, bronş, nazofarenks, burun, mesane, üreter, renal pelviste saptanabilir (2,3).

PJS'nin klinik görünümü; abdominal ağrı, rektal kanama, mikrositer anemi ince barsak intussusepsiyonu, barsak

obstrüksiyonu, rektal polibin prolapsusudur ve genellikle yirmili ya da otuzlu yaşlarda tanı alırlar. Abdominal semptomlar genellikle 20 yaşından önce başlar (4).

Tanı kriterleri; karakteristik mukokutanöz lezyonların varlığı, ince barsak hamartomatöz polipleri ve ailede PJS öyküsü olmasıdır. Bu üç kriterden en az ikisinin varlığı tanı için gereklidir (1).

PJS'li hastalarda kanser gelişimi özellikle ince barsak, mide, pankreas, kolon, özefagus ve daha az oranda meme, akciğer ve overlerde gözlenmektedir. Ayrıca intrahepatik ve ekstrahepatik safra kanallarında ve safra kesesinde polip ve kanser gelişimi bildirilmiştir (5).

Poliplerin varlığı ve boyutunun belirlenmesi amacıyla; endoskopi ve kolonoskopi, çift-balon enteroskopi (hastaya laparotomi yapıldıysa intraoperatif enteroskopi), kapsül enteroskopi ya da oral kontrastlı bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans enteroklizis yapılmalıdır. Küçük yaşlarda bile gastrointestinal kanser vakaları bildirilmiştir, bu nedenle tarama programına erken yaşta başlanmalıdır (6).

Tomlinson ve Houlston (7), 1997 yılında yazdıkları makalede PJS tespit edilen bireylerde yapılmasını önerdikleri tarama programında: 1) Klinik endikasyon var ise 10 yaşından itibaren her iki senede bir, üst gastrointestinal endoskopi yapılması ve 1 mm'den büyük poliplerin alınması; 2) Klinik endikasyon var ise 25

yaşından itibaren üç senede bir kolonoskopi yapılması ve 1 mm'den büyük poliplerin çıkartılması; 3) Klinik endikasyon var ise 10 yaşından itibaren ince barsak takibi; 4) 25 yaşından itibaren meme muayeneleri ve 35 yaşından itibaren mamografi takibi; 5) 25 yaşından itibaren yıllık abdominopelvik ultrason; 6) her iki senede bir servikal smear alınmasını önermektedir. Ayrıca yine hastalığa sahip kadınların jinekolojik, erkeklerin ürolojik muayenelerinin de düzenli olarak yapılması önerilmektedir. Bu programlar hastalıkla ilgili artan bilgiler ve tanı için kullandığımız teknikler geliştikçe değişebilir.

Hastamızda, yapılan kolonoskopide çıkartılabilen polipler hamartomatöz polip olarak tespit edilmiştir. Ancak ameliyatta çıkartılan ince barsak poliplerinin ikisinde tübülovillöz adenom zemininde intramukozal karsinom olduğu anlaşılmış, yanı sıra mezenterde 8 cm taşlı yüzük hücreli kitle tespit edilmiştir. Yani kolonoskopi yalnız başına mevcut tabloyu ortaya koymakta yeterli olmamıştır. Bu durumda PJS'li hastaların düzenli takiplerinin olağanüstü dikkatle yapılması, yüksek malignite riski nedeniyle görüntüleme yöntemlerinin uygun şekilde kullanılması, gastrointestinal sistem ve diğer tarama programlarına erken yaşta başlanması mortalite ve morbiditeyi azaltacaktır ayrıca heredite nedeniyle hastaların ailelerinin de araştırılması gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Lindor NM, Greene MH. The concise handbook of family cancer syndromes. Mayo Familial Cancer Program. J Natl Cancer Inst 1998;90(14):1039-71
2. Zbuk KM, Eng C. Hamartomatous polyposis syndromes. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol 2007;4(9):492-502.
3. Fraser JD, Briggs SE, St Peter SD, De Petris G, Heppell J. Intussusception in the adult: An unsuspected case of Peutz-Jeghers syndrome with review of the literature. Fam Cancer 2009;8(2):95-101.
4. Mehenni H, Gehrig C, Nezu J. Loss of LKB1 kinase activity in Peutz-Jeghers syndrome, and evidence for allelic and locus heterogeneity. Am J Hum Genet 1998;63(6):1641-50.
5. Vogel T, Schumacher V, Saleh A. Extraintestinal polyps in Peutz-Jeghers syndrome: Presentation of four cases and review of the literature. Deutsche Peutz-Jeghers-Studiengruppe. Int J Colorectal Dis 2000;15(2):118-23.
6. Saranritichai S. Peutz-Jeghers syndrome and colon cancer in a 10-year-old girl: Implications for when and how to start screening? Asian Pac J Cancer Prev 2008;9(1):159-61.
7. Tomlinson IP, Houlston RS. Peutz-Jeghers syndrome. J Med Genet 1997;34(12):1007-11.

Renal transplantasyon sonrası gebelik: Olgu sunumu ve literatürün gözden geçirilmesi

Pregnancy after renal transplantation: Case presentation and review of the literature

Aysel Bülez¹ Neriman Soğukpınar² Levent Akman³ Mete Ergenoğlu³ Özgür Yeniel³

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ebelik Bölümü, Eskişehir, Türkiye

²Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ebelik Bölümü, İzmir, Türkiye

³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Son evre renal hastalıkta gebelik nadir bir durumdur. Renal transplantlı hastalarda başarılı bir gebelik sağlanabilir ancak anne ve fetus için birçok risk mevcuttur. Bu hastaların dikkatli bir şekilde takibi yapılmalı; nefroloji, obstetrik ve neonatoloji uzmanları ile multidisipliner bir yaklaşım uygulanmalıdır. Bu yazıda, 28 yaşında 34. gebelik haftasında kontrolünde tansiyon yüksekliği saptanan 5 yıldır renal transplantlı gebe sunulmuştur. Ayrıca, renal transplantlı kadınların gebelik süreçlerine ilişkin klinik bilgiler tartışılmıştır.

Anahtar Sözcükler: Gebelik, kronik böbrek yetmezliği, renal transplantasyon.

Abstract

Pregnancy is a rare case in the end stage renal disease. A successful pregnancy can be attained on the patients with renal transplantation; however, numerous risks for the mother and the fetus exist. Those patients should be followed rigorously; and a multidisciplinary approach should be applied with the experts of nephrology, obstetric and neonatology. In this article, a 28-year-old pregnant woman, who was diagnosed with high blood pressure in the 34th week of pregnancy and who has been a renal transplant patient for 5 years is presented. Clinical information related to pregnant women with renal transplantation was also discussed.

Keywords: Pregnancy, chronic renal failure, renal transplantation.

Giriş

Son dönem renal yetmezliği olan hastalarda renal transplantasyonu ile fertilité oranlarında artış sağlanmış ve kadınların %12'sinde gebelik bildirilmiştir (1). Transplantasyonu yapılan gebelere ait verilerin kayıtlı olduğu bir merkez olan *The National Transplantation Pregnancy Registry* (NTPR) 2008 yılı verilerine göre; renal transplantasyon sonrası 787 kadının; 1.226 gebelikten 1.262'sinin doğum (ikiz ve üçüzleri içermektedir) ile gerçekleştiği bildirilmiştir (2). Bu gebelerde preeklampsi, erken doğum, düşük doğum ağırlığı, sezaryen oranlarında artış gibi sorunlar nedeniyle multidisipliner ekip yaklaşımı ile yakın takip yapılmalıdır. Makalemizde, obstetri polikliniğimizde takip edilen renal transplantasyonlu gebenin takibi ve yönetiminin sunumu ile literatürün gözden geçirilmesi amaçlandı.

Olgu Sunumu

Son dönem renal yetmezlik nedeniyle 5 yıl önce renal transplantasyon ameliyatı olan 28 yaşında gravida 1, parite 0 olan hasta gebeliğinin 10. haftasında gebe polikliniğine takip için başvurmuştur. Nefroloji Bilim Dalı'nda takipli olan hasta; azatiyopirin 25 mg (2x1), takrolimus 1 mg (2x2) ve vitamin-mineral desteği kullanmaktaydı. Ayrıca ılımlı arteriyel hipertansiyon nedeniyle alfa-metildopa 250 mg (3x1) başlanmıştı. İki yıllık evliliği olan hasta, bu süre içinde takiplerinin normal olması nedeniyle herhangi bir kontrasepsiyon yöntemi kullanmamıştı.

Antenatal takiplerinde tam kan sayımı, biyokimya değerleri, tam idrar tahlili ve kültür incelemesi, 24 saatlik idrar bakısı ve serolojik testlerinde anormallik saptanmadı. Obstetrik değerlendirmesinde, birinci ve ikinci trimester tarama testlerinde yüksek risk saptanmadı. Fetusun ultrasonografik değerlendirilmesinde anomali saptanmadı ve biyometrik ölçümleri normaldi. Gebelik takibinde renal ultrasonografik değerlendirmeler, renal fonksiyon testleri ve gestasyonel diyabet taraması normaldi. Tansiyon takipleri normal

Yazışma Adresi: Aysel Bülez

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ebelik Bölümü, Eskişehir, Türkiye

Makalenin Geliş Tarihi: 07.09.2015 Kabul Tarihi: 23.11.2015

sınırlarda idi. Fetal biyometrik ölçümlerinde ve fetusun iyilik hali gösteren testlerde anormallik mevcut değildi.

Otuz dördüncü gebelik haftasında, arteriyel tansiyon takiplerinde yükselme (140-160/90-100 mmHg) başladı. Yirmi dört saatlik idrar bakısında 0.52 g proteinüri saptandı. Preeklampsi riski nedeniyle, Nefroloji kliniğinin görüşü de alınarak sezaryen ile gebelik sonlandırıldı ve 7/8 Apgar skoru ile 1700 g ağırlığında sağlıklı bir kız bebek doğurtuldu.

Operasyon öncesinde ve sonrası 3 gün boyunca 20 mg metil prednizolon parenteral uygulandı. Ayrıca postpartum dönemde, antihipertansif tedavi amlodipine olarak değiştirildi, azatiyopirin ve takrolimus dozlarında değişiklik yapılmadı. İmmünsüpresyon ilaç kullanımı nedeni ile laktasyon inhibisyonu (kabergolin) yapıldı. Postpartum üçüncü günde, tansiyon arteriyel takipleri, kan biyokimyası ve tam kan sayımı normal seyreden hasta genel durumunun iyi olması sebebiyle taburcu edildi. Yenidoğan muayenelerinde doğumsal anomali tespit edilmedi, ancak prematürite nedeniyle yenidoğan bakım ihtiyacına gereksinim duyuldu.

Hastadan tıbbi verilerinin yayınlanabileceğine ilişkin yazılı onam belgesi alındı.

Tartışma

Transplantasyon sonrası gebelik planlaması; düşük rejeksiyon riski, immünsüpresif ajanların daha düşük dozlarda kullanılması ve stabilize renal fonksiyonun sağlanması nedeniyle transplantasyondan yaklaşık 2 sene sonra yapılmalıdır. Gebelik istemi olmayan hastalara etkili bir kontrasepsiyon yöntemi önerilmelidir. Doğumu düşünmeyen hastalarda tubal ligasyon transplantasyon sırasında düşünülebilmektedir. İntrauterin araçların koruyucu etkisi immünsüpresif ilaçların antienflamatuar etkileri nedeniyle azalabilmekte; bununla birlikte geçici kontrasepsiyon düşünen hastalarda düşük doz oral kontraseptif ajanlarla, kondomlar seçenek olabilmektedir. Kontrasepsiyon hakkında bilgilendirme transplantasyon cerrahisi öncesinde yapılmalıdır. Olgumuzda, evlendiği sırada renal transplantasyonu sonrası 3 yıl geçmesi ve normal renal fonksiyon değerleri nedeniyle modern kontrasepsiyon yöntemleri ile korunmamıştır. Gebelik isteği döneminde antihipertansif tedavisi alfa-metildopa ile değiştirilmiştir.

Lessan ve ark. (3) fonksiyonel bir greft ile ovulatuvar fonksiyonların 1-2 ayda başlayabileceğini belirtmişlerdir. Transplante hastaların gebeliklerinin yaklaşık %25'i sonlandırılmakta ya da düşükle sonlanmaktayken, kalanların %95'inde başarılı obstetrik sonuç gözlenmektedir (4). Enfeksiyon, preeklampsi, preterm doğum, erken membran rüptürü, intrauterin gelişme geriliği, düşük doğum ağırlığı, gestasyonel diyabet ve greft reddi transplantasyon sonrası gebeliklerde görülen en sık komplikasyonlardır (5).

Renal transplantlı hastaların yarısından fazlasında arteriyel hipertansiyon görülmektedir. Bu hastalarda arteriyel tansiyon değerlerinde yükselmeler ve proteinüri artışı pre-eklampsi açısından uyarıcı olmalıdır. Olgumuzda da, gebelik öncesi hipertansiyon mevcuttu ve tedavisi gebelikte güvenilir olan alfa-metildopa ile devam edilmiştir. Ancak üçüncü trimesterde alfa-metildopa kullanımı sırasında arteriyel tansiyon değerlerinde yükselmeler ve idrar proteininde artış olmuştur.

Çelik ve ark. (6) yaptığı çalışmada; hipertansiyon, nefrotik olmayan proteinüri, gestasyonel diyabet, anemi ve üriner sistem enfeksiyonları maternal komplikasyonlar arasında sayılmaktayken medikal abortus, intrauterin gelişme geriliği, ölü doğum, preterm doğum ve düşük doğum ağırlığı fetal komplikasyonlar arasında belirtilmiştir. Canlı doğum oranı bu çalışmada %74.2 iken; hiçbir hastada greft reddi olmamıştır. Transplantlı hastaların gebelikte yakın takibi ile sağlıklı bebekler doğabilmekte ve bu hastalarda gebelik ile birlikte greft servisi etkilenmemektedir.

Renal transplantasyonu sonrası kullanılan birçok immünsüpresif ajan gebelik kategorisi C olarak belirtilmekte iken azatiyopirin D kategorisindedir (7). Bununla birlikte azotiopirinin yüksek dozları ile hayvanlarda teratojenik etkiler görülmekte iken renal transplantlı hastaların fetuslarında düşük doğum ağırlığı, prematürite, sarılık, respiratuvar distres sendromu ve aspirasyon belirtilmiştir (8). Mikofenalat mofetil ise fetal kayıp ve yüksek doğumsal anomali riski nedeniyle kategori C grubundan D grubuna alınmıştır ve gebelikte kullanımı önerilmemektedir (7). Sifontis ve ark. (9) yaptığı çalışmada; mikofenalat mofetil kullanan renal transplantlı hastalarda spontan abortuslarla birlikte canlı doğumlarda hipoplastik tırnak, kısa 5. parmak, yarık damak ve dudak ile birlikte mikrotia içeren malformasyonlar gözlenmiştir. Gebelik isteği olan transplant hastalarında siklosporin ve takrolimus, kortikosteroid ve azatiyopirin ile birlikte veya tek başlarına gebelikte devam edilebileceği belirtilirken, mikofenalat gibi fetal anomali riski olan ajanlar önerilmemektedir (9). Olgumuz gebelik sırasında azatiyopirin ve takrolimus kullanmıştır. Herhangi bir fetal malformasyon izlenmemiştir. Doğum sonrası ilaçlara devam edilmiştir. Ancak yenidoğan döneminde bu ilaçların süt ile geçişinde net sonuçlar belirsizdir. Olgumuzda kabergolin ile laktasyon inhibisyonu yapılmıştır (10).

Renal transplantlı hastalar gebelik öncesi bilgilendirilmeli, gebelik takipleri nefroloji, obstetrik ve yenidoğan uzmanlarının birlikte çalıştığı merkezlerde yapılmalıdır. Hastaların gebelik takiplerinde tansiyon takibi, idrar kültürü, hemoglobin değeri, renal ve karaciğer fonksiyon testleri, serum kalsiyum ve protein analizi önerilmektedir. Başvuruda HIV, hepatit B viral

serolojisinin değerlendirilmesi ile birlikte her trimesterde sitomegalovirüs durumunun değerlendirilmesi önerilmektedir. Bu nedenle annenin kan basıncı takibi, kan sayımı, kan biyokimya değerleri, idrar incelemesi ve idrar kültürü planlanmalı; immünsüpresyon nedeni ile sitomegalovirüs, toksoplasma gibi enfeksiyon riskleri unutulmamalıdır. İntrauterin gelişme ve fetal iyilik hali değerlendirilmelidir. Vajinal doğum öncelikle tercih edilmeli, sezaryen obstetrik endikasyonlar halinde uygulanmalıdır. Sezaryene karar verildiğinde transplantasyonu gerçekleştiren ekipten görüş alınmalıdır. Gerek vaginal gerekse sezaryen doğumlar sonrasında olası enfeksiyon riskine karşı tüm hastalara profilaktik olarak antibiyotik tedavisi uygulanmalıdır. Olgumuzda,

preeklampsi riski nedeniyle 34. haftada sezaryen ile sonlandırılmıştır.

Sonuç olarak, renal transplantlı kadınlarda başarılı gebelik sonuçları elde edilmektedir. Transplantasyon sonrası gebelik prognozu; antepartum, intrapartum ve postpartum dönemde hekim, ebe ve hemşirenin de içinde bulunduğu disiplinler arası bir anlayış ile takip edilerek semptomların erken tanı ve tedavisiyle verilecek bakım sürecine göre belirlenmelidir. Organ bağıışı, nakli ve toplumun motivasyonunu sağlamaya yönelik konuların sağlık çalışanlarının eğitim programlarında yer alması, ayrıca medyanın ilgisinin konu üzerine çekilmesi gibi düzenlemelere gidilebilir.

References

1. Yamaç K, Gürsoy R, Çakır N. Gebelik ve sistemik hastalıklar. 2002, s: 643
2. Armenti VT, Constantinescu S, Moritz MJ, Davison JM. Pregnancy after transplantation. *Transplant Rev (Orlando)* 2008;22(4):223-40.
3. Lessan-Pezeshki M, Ghazizadeh S, Khatami MR, et al. Fertility and contraceptive issues after kidney transplantation in women. *Transplant Proc* 2004;36(5):1405-6.
4. Deshpande NA, James NT, Kucirka LM, et al. Pregnancy outcomes in kidney transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant* 2011;11(11):2388-404.
5. Başaran O, Emiroğlu R, Seçme S, Moray G, Haberal M. Pregnancy and renal transplantation. *Transplant Proc* 2004;36(1):122-4.
6. Celik G, Töz H, Ertlav M, et al. Biochemical parameters, renal function, and outcome of pregnancy in kidney transplant recipient. *Transplant Proc* 2011;43(7):2579-83.
7. Zachariah MS, Tornatore KM, Venuto RC. Kidney transplantation and pregnancy. *Curr Opin Organ Transplant* 2009;14(4):386-91.
8. Lessan-Pezeshki M. Pregnancy after renal transplantation: points to consider. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(5):703-7.
9. Sifontis NM, Coscia LA, Constantinescu S, Lavelanet AF, Moritz MJ, Armenti VT. Pregnancy outcomes in solid organ transplant recipients with exposure to mycophenolate mofetil or sirolimus. *Transplantation* 2006;82(12):1698-702.
10. Fuchs KM, Coustan DR. Immunosuppressant therapy in pregnant organ transplant recipients. *Semin Perinatol* 2007;31(6):363-71.

Biyoteknoloji, tıp ve etik Biotechnology, medicine and ethics

Çağatay Üstün Nuray Demirci

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Günümüzde öngörülenden çok daha hızlı gelişen biyoteknoloji uygulamaları, insan sağlığına yönelik olarak; yeni ilaçların üretilmesi, tedavi ya da deneysel amaçlı hormon, vitamin ve antibiyotikler gibi moleküllerin elde edilmesi, zarar görmüş dokuların işlevselliğini sağlayacak olan yapay dokuların yapılması ve hasarlı genlerin onarımlarını hedefleyen gen terapileri gibi uygulamaları içermektedir. Gen aktarımı yöntemleri sayesinde, kendi türü haricindeki bir türden bir gen parçası aktarılarak genomu değiştirilmiş olan ve bu özellikleri fenotipinde sergileyen “transgenik organizmalar/canlılar”, günümüzde tıp, biyoloji, hayvancılık gibi yaşam bilimleri içinde geniş bir uygulama alanına sahip olsa da, dünya kamuoyundaki bilimsel ve siyasal platformlardaki gündemini korumaktadır. Bu derlemede, gen aktarım teknikleri ile elde edilen canlıların tıp alanındaki kullanımlarını ve bu kullanımın etik açıdan değerlendirilmesini amaçladık.

Anahtar Sözcükler: Biyoteknoloji, transgenik organizmalar, gen aktarımı, etik.

Abstract

Today; biotechnology applications which developed much faster than expected covers; production and synthesis of molecules like of new drugs, hormones, vitamins and antibiotics, production of artificial tissues which will provide the functionality of damaged tissues and gene therapies to repair damaged genes. Even they have a wide range of applications in many different areas such as agriculture, animal husbandry, medicine, biotechnology and food processing industries; transgenic organisms which have modified genome by a transferred gene part from a different species and exhibiting these properties on their phenotypes, are one of the important topics in the scientific and political fields at the present time. In this review we aimed to discuss the usage of this organisms in the medical field and its ethical evaluation.

Keywords: Biotechnology, gene transfer, transgenic organisms, ethics.

Giriş

Günümüzde çok hızlı gelişim gösteren teknolojik uygulamaların özellikle biyoloji ve tıp alanlarında son derece yaygın şekilde kullanıldığı bilinmektedir. Temelleri 1970’li yıllara dayanan modern biyoteknoloji teknikleriyle, doğal üretme ve çoğalma süreçleriyle elde edilemeyen değişikliklerin canlıların genetik yapılarında yapılmaları da mümkün kılınmıştır. Bu bağlamda, biyoteknoloji uygulamaları günümüzde insan sağlığına yönelik olarak; yeni ilaçların üretilmesi, tedavi ya da deneysel amaçlı hormon, vitamin ve antibiyotikler gibi biyomoleküllerin elde edilmesi, zarar görmüş dokuların işlevselliğini sağlayacak olan yapay dokuların üretimi ya da hasarlı genlerin onarımlarını hedefleyen gen terapileri gibi uygulamaları kapsamaktadır.

Buna ek olarak; bazı mikroorganizmaların biyomoleküllerinin saflaştırılarak kullanılmasında olduğu gibi endüstriyel kullanıma yönelik ürünlerin geliştirilmesi, bitki, hayvan ve mikroorganizma gruplarını kapsayan yeni transgenik canlıların üretimi ile aşı, pestisit eldesi, biyolojik yakıt gibi ürünlerin sağlanması gibi konularda da yine gen aktarım yöntemlerinin modern teknoloji ile doğa bilimlerine uygulanması söz konusudur.

Günümüzde gen aktarımı yöntemleri sayesinde, kendi türü haricindeki bir türden bir gen parçası aktarılarak, genomu değiştirilmiş olan ve bu özellikleri fenotipinde sergileyen bitki, hayvan ya da mikroorganizmalar; “genetiği değiştirilmiş organizmalar” ya da kısaca “transgenik canlılar” olarak isimlendirilirler. Bu organizmalara aktarılan genlere “transgen” denir (1,2).

Biyoteknoloji ve genetik mühendisliği çoğu zaman aynı anlamda kullanılsa da; genetik mühendisliğin yöntemlerini uygulamaya geçiren biyoteknoloji sayesinde transgenik canlıların elde edilmesi mümkündür (3).

Yazışma Adresi: Çağatay Üstün

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Makalenin Geliş Tarihi: 31.07.2014 Kabul Tarihi: 15.10.2014

Bu uygulamaların yapılmasında; rekombinant DNA eldesi, nükleik asitlerin hücre ve organellere doğrudan veya dolaylı olarak enjeksiyonu, transgenik embriyonik kök hücre uygulaması, farklı gruplar arasında uygulanabilen hücre füzyonu, klonlama, elektroporasyon gibi *in vitro* nükleik asit teknikleri sıkça kullanılan kavramlardır.

Transgenik uygulamaların; çalışma yapılabilecek hastalık modellerinin geliştirilmesi, yeni özellikli canlıların üretimi ve bunlardan elde edilen ürünlerin kullanımı, gen tedavisi gibi yöntemlerle hatalı genlerin tamirinin yapılması gibi amaçları olduğu söylenebilir. Bu amaçlar doğrultusundaki araştırma ve uygulamalardaki transgenik canlı üretimi; ziraat, hayvancılık, tıp, biyoteknoloji ve gıda üretim endüstrisi gibi birçok farklı alanda hızla devam etmektedir.

Genetiği değiştirilmiş canlılar, günümüzde her ne kadar modern hayatın parçası konumunda olsalar da, halen dünya kamuoyundaki bilimsel ve siyasal alanlardaki önemli tartışma konularından birini oluşturmaktadırlar (4).

Transgenik Canlıların Tarihçesi

Canlılar arasında gen aktarımının mümkün olabileceğini gösteren ilk deneysel çalışma, Griffith tarafından 1928 yılında gerçekleştirilen ve patojen olmayan pnömokok bakterilerinin, ısıyla öldürülmüş patojen pnömokoklar ile aynı ortama konduğu deneydir. Deney sonucunda, patojen olmayan bakterilerin, patojen bakterilerden genetik materyalin aktarımıyla patojenite kazandıkları ortaya konmuştur (5).

Yine 1944 yılında Avery ve ekibi yaptıkları çalışmada, genetik materyal olan DNA'nın aktarımının söz olabileceğini göstermişlerdir (6).

1953'de DNA yapısının keşfinden (7) sonra devam eden süreçte Boyer ve Cohen'in 1973 yılında antibiyotik direnç geninin bir *E. Coli*'ye aktararak elde ettikleri ilk transgenik canlıyla da genetik mühendisliği uygulamaları önemli bir ivme kazanmıştır (8).

1974'de Jaenisch'in yabancı bir DNA'yı fare embriyosuna nakletmesiyle ilk transgenik hayvanın üretimi sağlanmış (9), ancak sonrasında genetik mühendisliğinin olası riskleri ve etik yönü 1975 yılındaki Asilomar Konferansında tartışılmıştır. Bu konferanstaki temel önerilerden birisi de, rekombinant DNA teknolojisinin güvenliği olduğu kanıtlandığında uygulanabilir olması üzerinedir (10).

1976 yılından itibaren ticarileşen biyoteknoloji uygulamaları, gen aktarımının avantajları sayesinde gıda ya da ilaç olarak gündelik hayatın içinde ve araştırma alanlarında yer almaya başlamıştır.

Genentech şirketinin 1977 yılında insan proteini somatostatini ve bir sonraki yıl ise insan insülinini *Escherichia coli*'de üretmesiyle, modern biyoteknolojinin

tıptaki kullanım alanları gelişmeye başlamış ve bu süreç günümüze dek gelmiştir (11).

Transgenik canlıların hastalık modeli olarak kullanılmasının yanı sıra, transgenik canlılardan ürün elde edilmesi, yani aktarılan genle sentezlenen proteinlerin eldesi gen aktarım çalışmalarına farklı bir boyut kazandırmıştır. Bu konuda yapılan ilk çalışma, 1990 yılında insan laktoferrin geni aşılansız olan "Herman" isimindeki boğadır (12). Deney sonucunda, transgenik dişilerin sütünde eklenen genin ürünü olan laktoferrinin bulunduğu görülmüş olsa da, elde edilen miktarın az olması nedeniyle bu sütün ilaç olarak kullanımı benimsenmemiştir. Bununla beraber bu gelişmiş transgenik canlıların üretimi, büyük etik tartışmaların da başlamasına neden olmuştur. Dahası, 1996 yılında bilim dünyasında büyük yankılara sebep olan *Dolly* adlı kuzunun yetişkin bir koyunun meme bezi hücresinden klonlanarak üretilmesi de, hayvanların insan sağlığında kullanılmak üzere tasarlanmalarını hızlandırırken, etik tartışmaların da boyutunu genişletmiştir (13).

1980'lerin sonundan itibaren genetik olarak değiştirilmiş canlıların Food and Agriculture Organization (FAO) ve World Health Organization (WHO) gibi örgütler tarafından değerlendirilmeleri söz konusu olsa da, günümüzde halen transgenik canlıların insan sağlığına etkisi üzerine çelişkili araştırmalar yapılmakta ve tartışmalar sürmektedir.

Transgenik Canlıların Tıptaki Kullanımları

İlgili bir genin başka bir canlıya aktarımı ve o gen ürününün elde edilmesi teorikte kolay gibi görünse de, pratikte bunun özgül bir hastalığın tedavisinde kullanımı için bütün uygulama öncesi evreleri başarıyla geçmiş olması ve etik bir uygunluk taşıması gerekmektedir. Yine de belirli bir genin, normal veya transgenik bir hayvana aktarımı, birçok insan hastalığı modelinde araştırma yapılmasına olanak vermiştir. Gen aktarımlı hayvanlar çoğu insan hastalığı için model canlı olarak gerekli etik izinler çerçevesinde kolaylıkla kullanılabilir. Bu konuda yapılan çalışmalar kalıtsal, farmakolojik, terapötik denemeleri, aşı, doku ve birçok alanda kullanılan biyomoleküllerin üretimi gibi uygulamaları kapsamaktadır.

Transgenik hayvan modellerinde; kistik fibroz (14), Huntington hastalığı (15), Alzheimer (16), retinitis pigmentosa ve kalıtsal tirozinemi (17) gibi hastalıklar sıklıkla çalışılmış genetik hastalıklardandır.

Yapılan deneysel çalışmalarla, moleküllerin yanılma ömürleri, tam biyolojik etkinlik göstermeleri ya da antijenik özellik kazanmaları için bol miktarda ve hızlıca elde edilmeleri gerektiği düşünülmüştür. Bunun en kolay yolunun ise; hayvanların sütü, yumurtası, kanı, idrarı gibi vücut ürünlerinin veya sıvılarının olabileceği kanısına varılmış ve bazı canlıların tasarımı da bu amaca uygun şekilde planlanmıştır. Bu amaca uygun şekilde genetiği

değiştirilen bir koyuna, eksikliğinde insanlarda hemofiliye neden olan Faktör IX geninin aktarılması ve hayvanın sütünde bu proteinin bol miktarda üretilmesi (19) ile kalıtsal anjiyoödem (20) veya yenidoğan Pompe hastalığının (21) tedavisinde kullanılan transgenik tavşan sütlerinin de yine insan sağlığı için kullanılması önerilmiştir. Bunlardan başka, diyabet tedavisi için kullanılan insülin, hemofili hastaları tarafından kullanılan pıhtılaşma faktörleri ile fibrinojen, antitrombin III, hemogloblin, serum albumini, doku plazminojen aktivatörü, alfa-1-antitripsin ile monoklonal antikolarları içeren diğer terapötik proteinlerin de tasarımları ve sentezleri yine gen aktarımlı hayvanlar ile yapılmaktadır.

Genetiği değiştirilmiş bitkisel ve hayvansal ürünlerden başka, bakteri, maya ve küf gibi transgenik mikroorganizmalar da, tıp veya ziraat gibi farklı alanlarda biyomolekül veya gıda katkı maddeleri olarak kullanılmaktadırlar. C vitamini gibi birçok vitaminin ve vücutta kullanılan birçok aminoasidin üretimi uzun yıllar kimyasal yöntemle yapılmış olsa da, günümüzdeki eldeleri gen aktarımlı mikroorganizmalar tarafından sağlanmaktadır. Bunlardan başka terapötik değeri olan proteinler ve ilaçlar da yine günümüzde belirli mikroorganizmalara ilgili genin aktarımı ile kolayca elde edilebilir (22).

Yine *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) veya Deli Dana (*bovine spongiform encephalopathy*) gibi hastalık modelleri için de transgenik bazı proteinlerin ifadesi sağlanmış ve bu alanlarda da araştırmalar yapılması olanaklı kılınmıştır. Ayrıca canlı mikroorganizma kökenli olmayan Hepatit aşısı gibi aşıların eldesinde de yine transgenik canlıların kullanımı söz konusudur. Düşük kolesterollü yumurta ya da yenilebilir aşılar gibi transgenik ürünlerin eldesi de hem hayvan hem bitki grupları tarafından yapılabilmektedir. Bu bağlamda, son zamanlarda gen aktarımlı canlılarla hem gıda hem de ilaç olarak tüketilebilecek ürünlerin eldeleri mümkün görünmektedir. Örneğin, transgenik yenilebilir ürünlerdeki aşılar, düşük maliyetleri ve de kolay ulaşılabilir olmaları nedeniyle gelişmekte olan ülkelerde uygulanabilirliği daha ön plandadır. Aynı şekilde sürekli enjeksiyonla insülin almak zorunda olan diyabet hastalarının da benzer yöntemle ağızdan alınan insülin formlarına kavuşması modern biyoteknoloji uygulamalarının ileriki zaman hedeflerindedir.

Transgenik model canlıların tıptaki başka bir kullanım alanı da kanser araştırmalarıdır. Örneğin, hızlı şekilde üretilerek yayılan tümör oluşumları kısa sürede ve istenilen şekilde yapılabilmektedir. Bu sayede kanser oluşumu için gereken hayvan sayısı ve maliyetler de düşürülebilmektedir.

Son zamanlarda gen aktarımlı canlıların kullanıldığı başka bir alan da gen tedavisi araştırmalarıdır. Gen tedavisi, tedavi amaçlı olarak hücreye bir genin aktarılmasını ve mutant fenotipin bu aktarımla

düzeltilerek düzgün işlev görmesini amaçlayan bir yaklaşımdır.

Günümüzde her alanda karşımıza çıkan transgenik uygulamalar ve bu uygulama ürünlerinin tıptaki kullanım alanları gelişen teknoloji ile giderek artmakta ve çeşitlenmektedir.

Etik Değerlendirme ve Sonuç

Son yıllarda gen aktarım teknolojilerinin süratle gelişmesi, insan yaşamını kolaylaştırmanın yanı sıra, artan dünya nüfusunun ihtiyaç duyduğu gıda ve biyolojik madde gereksinimlerini karşılamak anlamında da büyük öneme sahip olduğu görülmektedir. Ancak bu konunun etik ve ahlaki boyutla olan ilişkisinin sürekliliği beraberinde kaygı ve ikilemleri de getirmektedir. Bunun en önemli sebebi, genetiği değiştirilmiş hayvan ve bitkilerin gıda olarak kullanımında insan sağlığını tehdit eden bir etkinin görülebilme olasılığıdır. Bu kaygılar, teknolojinin insan hayatını kolaylaştıracak ve artan dünya nüfusuyla ortaya çıkan açlık sorunu için önemli bir çözüm alternatifi olabileceği gerçeğini değiştirmemektedir. İnsanlık, açlık sorunu karşısında iki yolun kesiştiğini fark etmektedir. Bir yanda doğal ve genetiği değiştirilmemiş besinleri tüketebilecek şanslı kitleler, diğer yanda ise genetiği değiştirilmiş besinleri tüketmek zorunda bırakılanlar... Bunun adaletli bir şekilde çözümü üzerinde çokça düşünmek gerekiyor.

Özellikle DNA üzerinden yapılan çalışmalarda belirgin bir kontrol sağlamak zordur. Bu anlamda gizli yapılan çalışmalarla bu konuda aşamalar kaydedilmesi de mümkündür. Belki de asıl tehlike buradadır.

Doğada gen alışverişi, yalnızca benzer türlerin bireyleri arasında olurken, genetik teknolojinin gelişmesi sayesinde klonlanan genler herhangi bir canlı hücrelerine aktarılabilir hale gelmiştir. Genlerin bir organizmadan alınarak üretilmesi ve bu genin diğer genlerden fiziksel olarak ayrılıp saf olarak elde edilmesi ve nükleotid dizisinin belirlenmesi, gen klonlaması olarak açıklanmaktadır. Gen teknolojisi, bu tekniği kullanan ve sürekli olarak geliştirip yaşamın her alanına yayan araştırmacılara bir takım sorumluluklar da getirmektedir. Nitekim germ hücrelerinde yapılan tedaviler, daha sonraki kuşakların sağlığını etkilemekte ve bazı tehlikeli durumlar ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle bu tekniklerin sadece tedavi amacına yönelik olması ve bunu yaparken de belli etik ilkelere uyulması gerekmektedir.

Genler üzerinde gerçekleştirilen manipülasyonların anlık etkilerinden çok, uzak etkileri üzerinde yoğunlaşmak gerekmektedir. Canlıların genetik şifreleri üzerindeki kutsallığın ve hakların bir başka önemli nokta olduğunu unutmamalıyız. Bilim insanı olmak sorumluluk duygusunu hissetmek, vicdanı ikinci plana itmemek, belli değerleri ve ilkeleri zedelememektir. Bunun aksi yaklaşımların her zaman için örnek teşkil edebileceğini

ve yapılacak diğer çalışmalar için mazur görülebilecek sebepler oluşturabileceği düşünülmelidir.

Türkiye Büyük Millet Meclisi (TBMM) tarafından 2003 yılında imzalayıp onaylayarak iç hukukumuzun bir parçası haline getirdiği *İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesi* (4.4.1997) Türk hukuku bakımından kanun düzeyinde değer taşıyan bir metindir. İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesi'nin 12. maddesinde "*Genetik hastalıkları teşhise yönelik veya ya kişinin bir hastalığa neden olan bir geni taşıdığını belirlemeye ya da genetik bir yatkınlığı veya bir hastalığa eğilimi ortaya çıkarmaya yönelik testler, sadece sağlık amaçlarıyla veya sağlık amaçlı bilimsel araştırma için ve uygun genetik danışmada bulunmak şartıyla yapılabilir*"; 13. maddesinde ise "*İnsan genomunu değiştirmeye yönelik bir müdahale, yalnızca, önleme, teşhis ve tedavi gayeleriyle ve sadece, amacının herhangi bir altsoyun genomunda değişiklik yapılması olmaması halinde yapılabilir.*" şeklinde belirtilmiştir (23).

Erdemir'e göre ise, "*İnsan üzerinde genetik deneyler yapalım mı?*" sorusu tıp etiği açısından önem arz eden bir durumdur. Bilimin ilerlemesine engel olmamak için öncelikle *istenmeyenlerin sınırının neresi olduğunu doğru bir şekilde saptayarak* gen teknolojisi konusunda ortaya çıkabilecek riskleri ortadan kaldırmak en doğrusudur. Bu nedenle gen teknolojisi etik açıdan da değerlendirilmeli ve bu yeni teknolojinin olası sonuçları olasılık tahminleri şeklinde ortaya konulmalıdır. Günümüz toplumlarında çok detaylı bir etik norm kataloğu bulunmamaktadır. Diğer taraftan değişik toplumların belirli değişikliklerle hukuk normları şeklinde insan hakları ve kişinin özgürlük hakları olarak toplanmışlardır. Gen teknolojisinin insan sağlığı için kullanılması, eğer yararlı sonuçlar verecekse uygundur. Ancak bu teknolojinin etik ilkeler çerçevesinde uygulanması gerekmektedir. Bu durum etik açıdan yararlı olma ilkesine uymayı sağlayacaktır (24).

Biyoteknoloji özellikle doğal canlılara müdahaleyi içermesi nedeniyle etik boyut içermekte ve sonuçları açısından tartışmalı bir alan olarak sosyal bilimlerin alanına gün geçtikçe artan bir biçimde damgasını vurmaktadır. Biyoteknoloji alanında gerçekleştirilen değişim, şeylerin maddi dünyasına müdahale değil, canlıların biyolojik "doğal" yaşamlarına müdahaledir. Bu anlamda etik boyut çerçevesinde yoğun tartışmalar yürütülmektedir. Özellikle biyoteknolojinin sağlık alanında sunduğu olanakların yanı sıra bu gelişmelerin kötüye kullanılmasının yaratabileceği sorunlar da etik tartışmaların konusunu oluşturmaktadır (25).

Tarımsal ve tıbbi biyoteknoloji konuları ve bu alandaki gelişmelerin topluma yansımaları ile yakından ilgili oldukları düşünülen hekim, mühendis ve sosyal bilimciler ile yapılan bir çalışmada genel olarak tüketicilerin tıp alanında gerçekleştirilen biyoteknolojik uygulama ve ürünlere olumlu yaklaştığı ancak tarım sektörü söz konusu olduğunda sağlık, güvenlik ve etik kaygı ve

değerlerinin dikkate alınmasını istedikleri saptanmıştır. Ayrıca tarımsal biyoteknoloji uygulamalarında, güvenlikten emin olunması, etkin ve bilimsel bir denetim mekanizmasının geliştirilmesi ve bilimsel belirsizlikler nedeni ile oluşan kaygıların minimize edilmesi biyoteknolojiden sağlanan yararların artırılabilmesi için Ar-Ge çalışmalarının düzenlenmesi ve biyoteknoloji konusundaki yasal düzenlemelerin en kısa zamanda, çevre hukukundaki "ihtiyat ilkesi" ve tüketici hukukunun temelini oluşturan tüketici hakları göz önüne alınarak yapılması gerektiği vurgulanmaktadır (26).

Özgen ve arkadaşlarının (2007) tüketicilerin biyoteknolojik uygulama ve ürünlere yönelik bilgi düzeyleri, tutumları, kabulleri ile algıları, kaygıları ve korunmalarına yönelik görüşleri arasındaki ilişkilerin belirlenmesi amacı ile ülkemizde yaptıkları araştırma-larının sonucuna göre, tüketicilerin biyoteknolojik uygulama ve ürünler ile ilgili bilgi düzeylerinin düşük, bilim ve teknolojiye yönelik tutumlarının olumlu olduğu, çevreye duyarlı oldukları, en çok ilaç üretiminde gen teknolojisinin kullanımını destekledikleri, genetik modifikasyonda en çok bitki organizması ve mikroorganizma kullanılması görüşüne katıldıkları, biyoteknolojik uygulama ve ürünlere yönelik sosyal kabullerinin ve genetiği değiştirilmiş ürünler ve ürün gruplarını satın almaya duydukları isteğin ve gelecekte gen teknolojisi ile üretilmiş ürünleri satın almayı düşünme durumlarının düşük düzeyde olduğu, ancak gelecekte genel olarak üretimde gen teknolojisinin kullanılmasını destekledikleri bulunmuştur. Ayrıca, tüketicilerin tıbbi biyoteknoloji ve çevresel biyoteknolojiye yönelik algılarının daha olumlu olduğu, biyoteknolojik uygulama ve ürünler ile ilgili olarak sağlık-çevre ve ekonomi, pazar, bilgiye ulaşma ve etik ile ilgili kaygılarının olduğu, korunmalarına yönelik çerçevede yer alabilecek çevre hukuku, tüketici hukuku ve bilgi kaynakları ile ilgili görüşlere katılma düzeylerinin yüksek olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada ilaç üretiminde gen teknolojisinin kullanılmasına taraftar olan erkeklerin oranının (%53), kadınların oranından (%43) yüksek bulunduğunu, ancak tüketicilerin genetik modifikasyona yönelik tutumlarının cinsiyete bağlı olarak değişmediğini saptamışlardır (27).

Gen aktarımı tekniği çok yeni olup, hızla yaygınlaştığı için henüz kesinleşmemekle birlikte, ileriye yönelik çeşitli risk olasılıkları ve bunların olası yansımaları yaygın olarak tüm dünya genelinde tartışılmaktadır. Bu riskler; sağlık riskleri, çevresel (ekolojik) riskler, ekonomik ve ticari riskler, sosyal ve hukuksal riskler ve etik açıdan gelişebilecek riskler olarak sıralanabilmektedir (28).

Son yıllarda büyük önem kazanan gen aktarım teknolojisinin uygulandığı tıp, ziraat, biyomühendislik, veteriner hekimlik, hayvancılık gibi birçok alanda zaman ve iş gücü tasarrufunun ekonomik getirileri ile zaman ve kalite açısından da yararlı olduğu düşünülse bile ekosistemin karmaşık yapısından dolayı gen aktarımlı canlıların ve bunların insan sağlığında kullanımının

bugün bilinen risklerinin dışında ne gibi olumsuzluklara yol açabileceğini şimdiden bilmek mümkün görünmemektedir.

Modern biyoteknolojide yaşanan bu gelişmeler ışığında, yakın gelecekte ata gen (korunmuş gen) kaynaklarının özel bir önem kazanacağı şimdiden söylenebilir. Bu nedenle, gen aktarımı uygulamalarında doğanın doğal uyumuna ve gelecek nesillerde oluşabilecek risklere

karşı dikkatli olmak, bir tür özen gösterme yükümlülüğüdür.

Sonuç olarak, yapılan transgenik uygulamaların ve bunlardan elde edilen ürünlerin kullanımında, gerekli biyogüvenlik önlemlerinin alınması kadar; insan, hayvan ve diğer tüm canlılar açısından etik ilke ve değerlerin göz önünde tutulması gerektiğini düşünüyoruz.

Kaynaklar

1. Uzogara SG. The impact of genetic modification of human foods in The 21st century: A review. *Biotechnol Adv* 2000;18(3):179-206.
2. Cellini F, Chesson A, Colquhoun I, et al. Unintended effects and their detection in genetically modified crops. *Food Chem Toxicol* 2004;42(7):1089-1125.
3. Wall, RJ. Biotechnology for the production of modified and innovative animal products: Transgenic livestock bioreactors. *Livestock Production Science* 1999;59(2):243-55.
4. Zülal A. Gen aktarımlı bitkilerin geleceği. *Bilim ve Teknik* 2000;388: 92-4.
5. Griffith F. The significance of pneumococcal types. *J Hyg* 1928;27(2):113-59. <http://profiles.nlm.nih.gov/ps/access/CCAAOD.pdf> (Erişim Tarihi: 09.06.2014)
6. The Oswald T. Avery Collection: Shifting focus: Early work on bacterial transformation, 1928-1940. Profiles in science. U.S. National Library of Medicine. <http://profiles.nlm.nih.gov/ps/retrieve/Narrative/CC/p-nid/38> (Erişim Tarihi: 09.06.2014)
7. Watson JD, Crick FHC. A structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature* 1953;25(171):7377-8. <http://dwb4.unl.edu/Chem/CHEM869N/CHEM869NLinks/biocrs.biomed.brown.edu/Books/Chapters/Ch208/DH-Paper.html> (Erişim Tarihi: 09.06.2014)
8. Cohen SN, Chang ACY. Recircularization and autonomous replication of a sheared R-factor DNA segment in Escherichia coli transformants - PNAS. *Proc Natl Acad Sci USA* 1973;70(5):1293-7.
9. Jaenisch R, Mintz B. Simian virus 40 DNA sequences in DNA of healthy adult mice derived from preimplantation blastocysts injected with viral DNA. *Proc Natl Acad Sci USA* 1974;71(4):1250-4.
10. Berg P, Baltimore D, Brenner S, Roblin RO, Singer MF. Summary statement of the Asilomar conference on recombinant DNA molecules. *Proc Natl Acad Sci USA* 1975;72(6):1981-4.
11. Goeddel DV, Kleid DG, Bolivar F, et al. Expression in Escherichia coli of chemically synthesized genes for human insulin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1979;76(1):106-10.
12. Krimpenfort P, Rademakers A, Eyestone W, et al. Generation of transgenic dairy cattle using 'in vitro' embryo production. *Biotechnology* 1991;9(9):844-7.
13. Campbell KH, McWhir J, Ritchie WA, Wilmut I. Sheep cloned by nuclear transfer from a cultured cell line. *Nature* 1996;380(6569):64-6.
14. Harris A. Towards an ovine model of cystic fibrosis. *Hum Mol Genet* 1997;6(13):2191-3.
15. Hersch SM, Ferrante RJ. Translating therapies for Huntington's disease from genetic animal models to clinical trials. *NeuroRx* 2004;1(3):298-306.
16. van Dooren T, Dewachter I, Borghgraef P, van Leuven F. Transgenic mouse models for APP processing and Alzheimer disease: Early and late defects. *Subcell Biochem* 2005;38(1):45-63.
17. Petters RM, Alexander CA, Wells KD, et al. Genetically engineered large animal model for studying cone photoreceptor survival and degeneration in retinitis pigmentosa. *Nat Biotechnol* 1997;15(10):965-70.
18. Overturf K, al-Dhalimy M, Ou CN, Overturf K, et al. Adenovirus-mediated gene therapy in a mouse model of hereditary tyrosinemia type I. *Hum Gene Ther* 1997;8(5):513-21.
19. Clark AJ. Expression of human anti-hemophilic factor IX in the milk of transgenic sheep. *Nat Biotechnol* 1989;7(5):487-92.
20. Gaddek JE, Hosea SW, Gelfand JA, et al. Replacement therapy in hereditary angioedema: Successful treatment of acute episodes of angioedema with partly purified C1 inhibitor. *N Engl J Med* 1980;302(10):542-6.
21. Van den Hout JM, Kamphoven JH, Winkel LP, et al. Long-term intravenous treatment of Pompe disease with recombinant human a-glucosidase from milk. *Pediatrics* 2004;113(5):448-57.
22. Andersen DC, Krummen L. Recombinant protein expression for therapeutic applications. *Curr Opin Biotechnol* 2002;13(2):117-23.
23. Biyoloji ve Tıbbın Uygulanması Bakımından İnsan Hakları ve İnsan Haysiyetinin Korunması Sözleşmesi: İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesi, Oviedo, 4.4.1997.
24. Demirhan Erdemir A. Tıpta Etik ve Deontoloji (Yirmibirinci Yüzyılda). *Gen Teknolojisi ve Tıp Etiği. Nobel Tıp Kitabevleri*; 2011:637-54.
25. Erbaş H. Türkiye'de biyoteknoloji ve toplumsal kesimler. Profesyoneller, kentsel tüketiciler ve köylüler. *Ankara Üniversitesi Biyoteknoloji Enstitüsü Yayınları No: 4*; 2008:35-6.
26. Bayoğlu AS Özgen Ö. Tüketicilerin tarımsal ve tıbbi biyoteknolojiye yönelik tutumları ile fayda ve risk algılarının incelenmesi. *J Int Soc Res* 2010;3(1):90-103.
27. Özgen Ö, Emiroğlu H, Yıldız M, Taş AS, Purutçuoğlu E. Tüketiciler ve modern biyoteknoloji: Model yaklaşımlar. *Biyoteknoloji Enstitüsü Yayınları No: 1*, Ankara, Ankara Üniversitesi Basımevi; 2007:254.
28. Topal RŞ. Değiştirilen: Gen mi, sen mi, evren mi? ISBN 605-0001-00-6. İstanbul; Yeni İnsan Yayınevi; 2007:192.

YAZARLARA BİLGİ

AMAÇ ve KAPSAM

Ege Tıp Dergisi, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin yayın organı olup, üç ayda bir yayımlanır ve dört sayı ile bir cilt tamamlanır. Dergi; tüm tıp alanlarıyla ilgili nitelikli klinik ve deneysel araştırmaları, olgu sunumlarını ve editöre mektupları yayımlar.

Ege Tıp Dergisi, bilimsel yayınlara açık erişim sağlar. Dergi basımından hemen sonra, makalelerin tam metinlerine ücretsiz ulaşılabilir. Yazarlardan makale yayımı için herhangi bir ücret talep edilmez.

Dergide yayımlanmak üzere gönderilen yazıların daha önce başka bir yerde yayımlanmamış veya yayımlanmak üzere gönderilmemiş olması gerekir. Daha önce kongrelerde sunulmuş çalışmalar, bu durum belirtilmek koşuluyla kabul edilir. Makale, yazar(lar)ın daha önce yayımladığı bir yazısındaki konuların bir kısmını içeriyorsa bu durum belirtilmeli ve yeni yazı ile birlikte önceki makalenin bir kopyası da Yayın Bürosu'na gönderilmelidir.

Gönderilen yazılar; Editör, Editör Yardımcısı ya da Yayın Kurulu Üyesi tarafından incelenir. Editör, Editör Yardımcısı ya da Yayın Kurulu Üyesi, yayın koşullarına uymayan yazıları yayımlanmamak, düzeltmek üzere yazar(lar)a geri göndermek, biçimce düzenlemek veya reddetmek yetkisine sahiptir. Editör, Editör Yardımcısı ya da Yayın Kurulu Üyesi, uygun gördüğü yazıyı incelemek üzere danışman(lar)a gönderir. Gerekli olduğu durumlarda, yazar(lar)dan düzeltme istenebilir. Yazardan düzeltme istenmesi, yazının yayımlanacağı anlamına gelmez. Bu düzeltmelerin en geç 21 gün içinde tamamlanıp dergiyeye gönderilmesi gereklidir. Aksi halde yeni başvuru olarak değerlendirilir. Sorumlu yazara yazının kabul veya reddedildiğine dair bilgi verilir.

Dergide yayımlanan yazıların etik, bilimsel ve hukuki sorumluluğu yazar(lar)a ait olup Editör, Editör Yardımcısı ve Yayın Kurulu'nun görüşlerini yansıtmaz.

Dergide yayımlanması kabul edilse de edilmese de, yazı materyali yazarlara geri verilmez. Dergide yayımlanan yazılar için telif hakkı ödenmez. Bir adet dergi, sorumlu yazara gönderilir.

Derginin Yazı Dili

Derginin yazı dili Türkçe ve İngilizcedir. Dili Türkçe olan yazılar, İngilizce özetleri ile yer alır. Yazının hazırlanması sırasında, Türkçe kelimeler için Türk Dil Kurumundan (www.tdk.gov.tr), teknik terimler için Türk Tıp Terminolojisinden (www.tipterimleri.com) yararlanılabilir.

Yazarlık Kriterleri

Makalenin yayımlanması uygun bulunduktan sonra, tüm yazarlardan "Yayın Hakkı Devir Formu"nu imzalamaları istenir: "*Biz, aşağıda isimleri olan yazarlar, bu makalenin yazılması yanında, çalışmanın planlanması, yapılması ve verilerin analiz edilmesi aşamalarında da aktif olarak rol aldığımızı ve bu çalışma ile ilgili her türlü sorumluluğu kabul ettiğimizi beyan ederiz. Makalemiz geçerli bir çalışmadır. Hepimiz makalenin son halini gözden geçirdik ve yayımlanması için uygun bulduk. Ne bu makale ne de bu makaleye benzer içerikte başka bir çalışma hiçbir yerde yayımlanmadı veya yayımlanmak üzere gönderilmedi. Gerekmesi durumunda makale ile ilgili bütün verileri editörlere göndermeyi de garanti ediyoruz. Ege Tıp Dergisi'nin bu makaleyi değerlendirmesi ve yayınlaması durumunda, makale ile ilgili tüm telif haklarımızı Ege Tıp Dergisi'ne devrettiğimizi beyan ve kabul ederiz. Yazarlar olarak, telif hakkı ihlali nedeniyle üçüncü şahıslarca istenecek hak talebi veya açılacak davalarda Ege Tıp Dergisi Editör, Editör Yardımcıları ve Yayın Kurulu'nun hiçbir sorumluluğunun olmadığını yazarlar olarak taahhüt ederiz. Ayrıca, makalede hiçbir suç unsuru veya kanuna aykırı ifade bulunmadığını, araştırma yapılırken kanuna aykırı herhangi bir malzeme ve yöntem kullanılmadığını,*

çalışma ile ilgili tüm yasal izinleri aldığımızı ve etik kurallara uygun hareket ettiğimizi taahhüt ederiz."

Ege Tıp Dergisi, Uluslararası Tıp Dergileri Editörleri Kurulu'nun (*International Committee of Medical Journal Editors*) "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 kullanmayı kabul etmektedir. "Ege Tıp Dergisi Yazarlara Bilgi" içeriği, bu sürümden yararlanarak hazırlanmıştır. Bu konudaki bilgiye www.icmje.org adresinden ulaşılabilir.

Etik Sorumluluk

Ege Tıp Dergisi, etik ve bilimsel standartlara uygun makaleleri yayımlar. Makalelerin etik kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır. Tüm prospektif çalışmalar için, çalışmanın yapıldığı kurumdan Etik Kurul onayı alınmalı ve yazının içinde belirtilmelidir. Olgu sunumlarında; etik ve yasal kurallar gereği, hastanın mahremiyetinin korunmasına özen gösterilmelidir. Hastaların kimliğini tanımlayıcı bilgiler ve fotoğraflar, hastanın (ya da yasal vasisinin) yazılı bilgilendirilmiş onamı olmadan başlamadığından, "*Hastadan (ya da yasal vasisinden) tıbbi verilerinin yayımlanabileceğine ilişkin yazılı onam belgesi alındı*" cümlesi, makale metninde yer almalıdır.

Ege Tıp Dergisi, deney hayvanları ile yapılan çalışmalarda, genel kabul gören ilgili etik kurallara uyulması zorunluluğunu hatırlatır. Alınmış Etik Kurul Onayı, makale ile birlikte sisteme yüklenmelidir.

Yazar(lar), ticari bağlantı veya çalışma için maddi destek veren kurum varlığında; kullanılan ticari ürün, ilaç, firma vb. ile nasıl bir ilişkisi olduğunu sunum sayfasında Editöre bildirilmelidir. Böyle bir durumun yokluğu da yine ayrı bir sayfada belirtilmelidir.

YAZI TÜRLERİ

Yazılar, elektronik ortamda www.egetipdergisi.com.tr adresine gönderilir.

Orijinal makaleler, 3000 sözcük sayısını aşmamalı, "Öz (250 sözcükten fazla olmamalı), Giriş, Gereç ve Yöntem, Bulgular, Tartışma, Sonuç, Kaynaklar" bölümlerinden oluşmalıdır.

Olgu Sunumu, "Öz, Giriş, Olgu Sunumu, Tartışma, Kaynaklar" şeklinde düzenlenmelidir. En fazla 1000 sözcük ve 10 kaynak ile sınırlıdır. Sadece bir tablo ya da bir şekil ile desteklenebilir.

Editöre Mektup, yayımlanan metinlerle veya mesleki konularla ilgili olarak 500 sözcüğü aşmayan ve beş kaynak ile bir tablo veya şekil içerecek şekilde yazılabilir. Ayrıca daha önce dergide yayınlanmış metinlerle ilişkili mektuplara cevap hakkı verilir.

Yayın Kurulu'nun daveti üzerine yazılanlar dışında *derleme* kabul edilmez.

MAKALENİN HAZIRLANMASI

Dergide yayımlanması istenilen yazı için aşağıdaki kurallara uyulmalıdır.

- Yazı; iki satır aralıklı olarak, Arial 10 punto ile yazılmalıdır.
- Sayfalar başlık sayfasından başlamak üzere, sağ üst köşesinde numaralandırılmalıdır.
- Online makale sistemine yüklenen *word* dosyasının başlık sayfasında (makalenin adını içeren başlık sayfası), yazarlara ait isim ve kurum bilgileri yer almamalıdır.
- Makale, şu bölümleri içermelidir: Her biri ayrı sayfada yazılmak üzere; Türkçe ve İngilizce Başlık Sayfası, Öz, Abstract, Anahtar Sözcükler, Keywords, Giriş, Gereç ve Yöntem, Bulgular, Tartışma, Sonuç, Açıklamalar (varsa), Kaynaklar, Şekil Alt Yazıları, Tablolar (başlıkları ve açıklamalarıyla beraber), Ekler (varsa).

Yazının Başlığı

Kısa, kolay anlaşılır ve yazının içeriğini tanımlar özellikle olmalıdır.

Özetler

Türkçe (Öz) ve İngilizce (*Abstract*) olarak yazılmalı, Amaç, Gereç ve Yöntem, Bulgular ve Sonuç (*Aim, Materials and Methods, Results, Conclusion*) olmak üzere dört bölüme ayrılmalı, en fazla 250 sözcük içermelidir. Araştırmanın amacı, yapılan işlemler, gözlemsel ve analitik yöntemler, temel bulgular ve ana sonuçlar belirtilmelidir. Özetle kaynak kullanılmamalıdır. Editöre mektup için özet gerekmemektedir.

Anahtar Sözcükler

Türkçe Öz ve İngilizce *Abstract* bölümünün sonunda, Anahtar Sözcükler ve *Keywords* başlığı altında, bilimsel yazının ana başlıklarını yakalayan, *Index Medicus Medical Subject Headings (MeSH)*'e uygun olarak yazılmış en fazla beş anahtar sözcük olmalıdır. Anahtar sözcüklerin, Türkiye Bilim Terimleri'nden (www.bilimterimleri.com) seçilmesine özen gösterilmelidir.

Metin

Yazı metni, yazının türüne göre yukarıda tanımlanan bölümlerden oluşmalıdır. Uygulanan istatistiksel yöntem, Gereç ve Yöntem bölümünde belirtilmelidir.

Kaynaklar

Ege Tıp Dergisi, Türkçe kaynaklardan yararlanmaya özel önem verdiğini belirtir ve yazarların bu konuda duyarlı olmasını bekler.

Kaynaklar metinde yer aldıkları sırayla, cümle içinde atıfta bulunulan ad veya özelliği belirten kelimenin hemen bittiği yerde, ya da cümle bitiminde noktadan önce parantez içinde Arabik rakamlarla numaralandırılmalıdır. Metinde, tablolarda ve şekil alt yazılarında kaynaklar, parantez içinde Arabik numaralarla nitelendirilir. Sadece tablo veya şekil alt yazılarında kullanılan kaynaklar, tablo ya da şeklin metindeki ilk yer aldığı sıraya uygun olarak numaralandırılmalıdır. Dergi başlıkları, *Index Medicus*'ta kullanılan tarza uygun olarak kısaltılmalıdır. Kısaltılmış yazar ve dergi adlarından sonra nokta olmamalıdır. Yazar sayısı altı veya daha az olan kaynaklarda tüm yazarların adı yazılmalı, yedi veya daha fazla olan kaynaklarda ise üç yazar adından sonra *et al.* veya *ark.* yazılmalıdır. Kaynak gösterilen derginin sayı ve cilt numarası mutlaka yazılmalıdır.

Kaynaklar, yazının alındığı dilde ve aşağıdaki örneklerde görüldüğü şekilde düzenlenmelidir.

Dergilerdeki yazılar

Tkacova R, Toth S, Sin DD. Inhaled corticosteroids and survival in COPD patients receiving long-term home oxygen therapy. *Respir Med* 2006;100(3):385-92.

Ek sayı (Supplement)

Solca M. Acute pain management: Unmet needs and new advances in pain management. *Eur J Anaesthesiol* 2002;19(Suppl 25):3-10.

Henüz yayınlanmamış online makale

Butterly SJ, Pillans P, Horn B, Miles R, Sturtevant J. Off-label use of rituximab in a tertiary Queensland hospital. *Intern Med J* doi: 10.1111/j.1445-5994.2009.01988.x

Kitap

Bilgehan H. Klinik Mikrobiyoloji. 2. Baskı. İzmir: Bilgehan Basımevi; 1986:137-40.

Kitap bölümü

McEwen WK, Goodner IK. Secretion of tears and blinking. In: Davson H (ed). *The Eye*. Vol. 3, 2nd ed. New York: Academic Press; 1969:34-78.

İnternet makalesi

Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: The ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs* [serial on the Internet] 2002 [cited 12 Aug 2002]. Available from: www.nursingworld.org/AJN/2002/june/wawatch.htm

Web Sitesi

Cancer-pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources [updated 16 May 2002; cited 9 July 2002]. Available from: www.cancer-pain.org

Açıklamalar

Varsa finansal kaynaklar, katkı sağlayan kurum, kuruluş ve kişiler bu bölümde belirtilmelidir.

Tablolar

Tablolar metni tamamlayıcı olmalı, metin içerisinde tekrarlanan bilgiler içermemelidir. Metinde yer alma sıralarına göre Arabik sayılarla numaralandırılıp tablonun üstüne kısa ve açıklayıcı bir başlık yazılmalıdır. Tabloda yer alan kısaltmalar, tablonun hemen altında açıklanmalıdır. Dipnotlarda sırasıyla şu semboller kullanılabilir: *, †, ‡, §, ¶.

Şekiller

Şekil, resim, grafik ve fotoğrafların tümü "Şekil" olarak adlandırılmalı ve ayrı birer *.jpg* veya *.gif* dosyası olarak (yaklaşık 500x400 piksel, 8 cm eninde ve 300 dpi çözünürlükte) sisteme eklenmelidir. Şekiller metin içinde kullanım sıralarına göre Arabik rakamla numaralandırılmalı ve metinde parantez içinde gösterilmelidir.

Şekil Alt Yazıları

Şekil alt yazıları, her biri ayrı bir sayfadan başlayarak, şekillere karşılık gelen Arabik rakamlarla çift aralıklı olarak yazılmalıdır. Şeklin belirli bölümlerini işaret eden sembol, ok veya harfler kullanıldığında bunlar alt yazıda açıklanmalıdır. Başka yerde yayınlanmış olan şekiller kullanıldığında, yazarın bu konuda izin almış olması ve bunu belgelemesi gerekir.

Ölçümler ve Kısaltmalar

Tüm ölçümler metrik sisteme (Uluslararası Birimler Sistemi, SI) göre yazılmalıdır. Örnek: mg/kg, µg/kg, mL, mL/kg, mL/kg/h, mL/kg/min, L/min, mmHg, vb. Ölçümler ve istatistiksel veriler, cümle başında olmadıkları sürece rakamla belirtilmelidir. Herhangi bir birimi ifade etmeyen ve dokuzdan küçük sayılar yazı ile yazılmalıdır.

Metin içindeki kısaltmalar, ilk kullanıldıkları yerde parantez içinde açıklanmalıdır. Bazı sık kullanılan kısaltmalar; *iv*, *im*, *po* ve *sc* şeklinde yazılabilir.

İlaçların yazımında jenerik isimleri kullanılmalıdır.

İletişim

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Bürosu
Bornova 35100-İZMİR

Tel : 0 232 3903103 / 232 3903186
Faks : 0 232 3422142
E-posta : editor@egetipdergisi.com.tr
Web adresi : www.egetipdergisi.com.tr

Kontrol Listesi

- Türkçe ve İngilizce başlık
- Türkçe ve İngilizce özet
- Türkçe ve İngilizce anahtar sözcükler (En fazla 5 sözcük)
- İki satır aralıklı yazılmış metin (Arial, 10 punto)
- Kurallara uygun hazırlanmış tablo ve şekiller
- Kurallara uygun yazılmış kaynaklar
- İmzalı "Yayın Hakkı Devir Formu" (makale yayın için kabul edildikten sonra istenmektedir)

INFORMATION FOR AUTHORS

AIMS AND SCOPE

Ege Journal of Medicine is the official journal of Ege University Faculty of Medicine with four issues published quarterly. Its purpose is to publish high-quality original clinical and experimental studies, case reports and letters to the editor.

Ege Journal of Medicine provides open access for academic publications. The journal provides free access to the full texts of all articles immediately upon publication. The journal does not request any charges for article processing or article submission. There is no charge for readers to download articles, case reports and reviews for their own scholarly use. The journal is free to all at any time. To provide this the journal relies on financial resources of Ege University, the voluntary work of its editorial team and advisory board, and the continuing support of its network of peer reviewers.

The Journal will not consider manuscripts any that have been published elsewhere, or manuscripts that are being considered for another publication, or are in press. Studies previously announced in the congresses are accepted if this condition is stated. If any part of a manuscript by the same author(s) contains any information that was previously published, a reprint or a copy of the previous article should be submitted to the Editorial Office with an explanation by the authors.

All manuscripts are reviewed by the Editor, Associate Editor or a member of the Editorial Board. The Editor, Associate Editor and the member of the Editorial Board have right not to publish or send back to author(s) to be amended, edit or reject the manuscript. For further review, the Associate Editor or Editorial Board member sends the article to the referee(s). If necessary, author(s) may be invited to submit a revised version of the manuscript. This invitation does not imply that the manuscript will be accepted for publication. Revised manuscripts must be sent to the Editorial Office within 21 days, otherwise they will be considered as a new application. The corresponding author will be notified of the decision to accept or reject the manuscript for publication.

Statements and suggestions published in manuscripts are the authors' responsibility and do not reflect the opinions of the Editor, Associate Editors and the Editorial Board members.

The manuscript will not be returned to the authors whether the article is accepted or not. Copyright fee is not paid for the articles published in the journal. A copy of the journal will be sent to the corresponding author.

Language of the Journal

The official languages of the Journal are Turkish and English. The manuscripts that are written in Turkish have abstracts in English, which makes the abstracts available to a broader audience.

Authorship Criteria

After accepted for publication, all the authors will be asked to sign "Copyright Transfer Form" which states the following: "*We, all the authors certify that, we have all participated sufficiently in the conception and design of this work and the analysis of data, as well as the writing of the manuscript to take public responsibility for it. We declare that the manuscript represents valid work. We have all reviewed the final version of the manuscript and approve it for publication. Neither this manuscript nor one with substantially similar content under our authorship has been published or being considered for publication elsewhere. Furthermore, we declare that we will produce the data upon which the manuscript is based for examination by the editors or associates if requested. In consideration of the action of Ege Journal of Medicine in reviewing and editing this submission (manuscript, tables and*

figures) all copyright ownership is hereby transferred, assigned or otherwise conveyed to Ege Journal of Medicine, in the event that such work is published by Ege Journal of Medicine. We also warrant that Editor, Associate Editors and the Editorial Board members of Ege Journal of Medicine will not be held liable against all copyright claims of any third party or in lawsuits that may be filed in the future. We acknowledge that the article contains no libellous or unlawful statements, we did not use any unlawful method or material during the research, we obtained all legal permissions pertaining to the research, and we adhered to ethical principles during the research."

Ege Journal of Medicine has agreed to use the standards of the International Committee of Medical Journal Editors. The author(s) should meet the criteria for authorship according to the "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication. It is available at www.icmje.org.

Ethical Responsibility

Ege Journal of Medicine publishes papers conforming ethical and scientific standards. It is the authors' responsibility to ensure compliance to ethical rules. For all prospective studies, Ethics Committee approval should be obtained from the local institution and it should be stated in the manuscript. In case reports, according to ethical and legal rules, special attention is required to protect patient's anonymity. Identifying information and photographs cannot be printed unless disclosure is allowed by a written consent of the patient (or his/her legal custodian). Case reports should include a statement such as: "*Written informed consent was obtained from the patient (or from his/her legal custodian) for publishing the individual medical records.*"

Any experiments involving animals must include a statement in the Materials and Methods section giving assurance that all animals have received humane care in compliance with the *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals* (www.nap.edu/catalog/5140.html) and indicating approval by the local institutional Ethics Committee.

Note also that for publishing purposes, the Journal requires acknowledgement of any potential conflicts of interest. This should involve acknowledgement of grants and other sources of funds that support reported research and a declaration of any relevant industrial links or affiliations that the authors may have.

TYPES OF MANUSCRIPT

Manuscripts should be submitted online via the journal's website: www.egetipdergisi.com.tr.

Original Articles should not exceed 3000 words and should be arranged under the headings of Abstract (not more than 250 words), Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion, Conclusion and References.

Case Reports should not exceed 1000 words and 10 references, and should be arranged as follows: Abstract, Introduction, Case Report, Discussion and References. It may be accompanied by one figure or one table.

Letter to the Editor should not exceed 500 words. Short relevant comments on medical and scientific issues, particularly controversies, having no more than five references and one table or figure are encouraged. Where letters refer to an earlier published paper, authors will be offered right of reply.

Reviews are not accepted unless written on the invitation of the Publication Committee.

PREPARATION OF MANUSCRIPTS

All articles submitted to the Journal must comply with the following instructions:

a) Submissions should be doubled-spaced and typed in Arial 10 points.

b) All pages should be numbered consecutively in the top right-hand corner, beginning with the title page.

c) The title page should not include the names and institutions of the authors.

d) The manuscript should be presented in the following order: Title page, Abstract (English, Turkish), Keywords (English, Turkish), Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion, Conclusion, Acknowledgements (if present), References, Figure Legends, Tables (each table, complete with title and foot-notes, on a separate page) and Appendices (if present) presented each on a separate page.

Title

The title should be short, easy to understand and must define the contents of the article.

Abstract

Abstract should be in both English and Turkish and should consist "Aim, Materials and Methods, Results and Conclusion". The purpose of the study, the setting for the study, the subjects, the treatment or intervention, principal outcomes measured, the type of statistical analysis and the outcome of the study should be stated in this section (up to 250 words). Abstract should not include reference. No abstract is required for the letters to the Editor.

Keywords

Not more than five keywords in order of importance for indexing purposes should be supplied below the abstract and should be selected from Index Medicus Medical Subject Headings (MeSH), available at www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html

Text

Authors should use subheadings to divide sections regarding the type of the manuscript as described above. Statistical methods used should be specified in the Materials and Methods section.

References

In the text, references should be cited using Arabic numerals in parenthesis in the order in which they appear. If cited only in tables or figure legends, they should be numbered according to the first identification of the table or figure in the text. Names of the journals should be abbreviated in the style used in Index Medicus. The names of all authors should be cited when there are six or fewer; when seven or more, the first three should be followed by *et al.* The issue and volume numbers of the referenced journal should be added.

References should be listed in the following form:

Journal article

Tkacova R, Toth S, Sin DD. Inhaled corticosteroids and survival in COPD patients receiving long-term home oxygen therapy. *Respir Med* 2006;100(3):385-92.

Supplement

Solca M. Acute pain management: Unmet needs and new advances in pain management. *Eur J Anaesthesiol* 2002; 19(Suppl 25):3-10.

Online article not yet published in an issue

Butterly SJ, Pillans P, Horn B, Miles R, Sturtevant J. Off-label use of rituximab in a tertiary Queensland hospital. *Intern Med J* doi: 10.1111/j.1445-5994.2009.01988.x

Book

Kaufmann HE, Baron BA, McDonald MB, Waltman SR (eds). *The Cornea*. New York: Churchill Livingstone; 1988:115-20.

Chapter in a book

McEwen WK, Goodner IK. Secretion of tears and blinking. In: Davson H (ed). *The Eye*. Vol. 3, 2nd ed. New York: Academic Press; 1969:34-78.

Journal article on the Internet

Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: The ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs* [serial on the Internet] 2002 [cited 12 Aug 2002]. Available from: www.nursingworld.org/AJN/2002/june/wawatch.htm

Website

Cancer-pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources [updated 16 May 2002; cited 9 Jul 2002]. Available from: www.cancer-pain.org

Acknowledgements

The source of financial grants and the contribution of colleagues or institutions (if present) should be acknowledged.

Tables

Tables should be complementary, but not duplicate information contained in the text. Tables should be numbered consecutively in Arabic numbers, with a descriptive, self-explanatory title above the table. All abbreviations should be explained in a footnote. Footnotes should be designated by symbols in the following order: *, †, ‡, §, ¶.

Figures

All illustrations (including line drawings and photographs) are classified as figures. Figures must be added to the system as separate .jpg or .gif files (approximately 500x400 pixels, 8 cm in width and at 300 dpi resolution). Figures should be numbered consecutively in Arabic numbers and should be cited in parenthesis in consecutive order in the text.

Figure Legends

Legends should be self-explanatory and positioned on a separate page. The legend should incorporate definitions of any symbols used and all abbreviations and units of measurements should be explained. A letter should be provided stating copyright authorization if figures have been reproduced from another source.

Measurements and Abbreviations

All measurements must be given in metric system (*Système International d'Unités, SI*). Example: mg/kg, µg/kg, mL, mL/kg, mL/kg/h, mL/kg/min, L/min, mmHg, etc. Statistics and measurements should always be given in numerals, except where the number begins a sentence. When a number does not refer to a unit of measurement, it is spelt out, except where the number is greater than nine.

Abbreviations that are used should be defined in parenthesis where the full word is first mentioned. Some common abbreviations can be used, such as *iv, im, po, and sc*.

Drugs should be referred to by their generic names, rather than brand names.

Editorial Correspondence

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Bürosu
Bornova, 35100, Izmir, Turkey
Tel : +90 232 3903103 / 232 3903186
Fax : +90 232 3422142
E-mail : editor@egetipdergisi.com.tr
Website : www.egetipdergisi.com.tr

Checklist for Manuscripts

Review guide for authors and instructions for submitting manuscripts through the electronic submission, website at www.egetipdergisi.com.tr