

Ağız İçi Şüpheli Lezyonların Tanısında Floresan Teknolojisi ve Vital Boyama Yöntemlerinin Kullanımı: Deneysel Çalışma

The Use of Fluorescence Technology and Vital Staining Methods in the Diagnosis of Intraoral Suspicious Lesions: Experimental Study

Gediz GEDUK^a, Çiğdem ŞEKER^a, Hatice BİLTEKİN^a, Murat İÇEN^b

^aZonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi ABD, Zonguldak, Türkiye

^bNevşehir Hacı Bektaş Veli Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi ABD, Nevşehir, Türkiye

ÖZET Amaç: Oral kavitenin skuamöz hücreli karsinomu en sık görülen ağız kanseridir. Oral mukozal lezyonların tespitinde inspeksiyon ve palpasyon gibi intraoral muayene yöntemleri, erken tanıda önemli yer tutmakta ve mortaliteyi düşürmektedir. Bu çalışmada amaç, oral kavitede oluşabilecek mukozal lezyonların erken teşhisinde yardımcı tanı aracı olarak vital boyama testinin ve otofloresan incelemenin (OralID) histopatolojik değerlendirmeye kıyasla etkinliğini değerlendirmektir. **Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya, klinik görsel muayenede tespit edilen ve inceleme sonrası histopatolojik değerlendirme için biyopsi alınan şüpheli lezyona sahip 54 hasta dâhil edildi. İntraoral muayenede tespit edilen tüm şüpheli lezyonlar, otofloresan incelemeye ve vital boyamaya tabi tutuldu. İncelemeler sırasında lezyonlar fotoğraflandı. Lezyonlardan histopatolojik inceleme için biyopsi alındı. Histopatoloji sonuçları altın standart olarak kabul edilip, verilerin istatistiksel analizleri yapıldı. **Bulgular:** Histopatoloji sonuçları ile karşılaştırıldığında otofloresan tekniğinde 0,33 değerinde zayıf düzeyde uyum görülürken, vital boyama tekniğinde 0,63'lük iyi düzeyde uyum görüldü. Otofloresan inceleme ve vital boyama tekniğinin pozitif öngörü değeri sırasıyla %73,1 ve %91,7; negatif öngörü değerleri ise sırasıyla %60,7 ve %73,3 olarak görüldü. Otofloresan incelemesi %63,3 ve %70,8 duyarlılık ve özgüllük gösterirken, vital boyama tekniği %73,3 duyarlılık ve %91,7 özgüllük gösterdi. **Sonuç:** Vital boyama ve otofloresan inceleme, histopatolojik doğrulama yapılması şartıyla oral kavitede görülen kanserler ve displazik lezyonlar için invaziv olmayan, basit ve hızlı bir yardımcı tanı aracı olarak kullanılabilir.

ABSTRACT Objective: Squamous cell carcinoma of the oral cavity is the most common oral cancer. Intraoral examination methods such as inspection and palpation in the detection of oral mucosal lesions have an important place in early diagnosis and reduce mortality. The aim of this study is to evaluate the effectiveness of vital staining test and autofluorescence examination (OralID) as an auxiliary diagnostic tool in the early diagnosis of mucosal lesions that may occur in the oral cavity compared to histopathological evaluation. **Material and Methods:** Fifty-four patients with suspicious lesion detected in clinical visual examination and biopsied for histopathological evaluation after examination were included in the study. All suspicious lesions detected in intraoral examination were subjected to autofluorescence examination and vital staining. Lesions were photographed during the examinations. Biopsy was taken from the lesions for histopathological examination. Histopathology results were accepted as the gold standard and statistical analyzes of the data were performed. **Results:** When compared with the histopathology results, a weak agreement of 0.33 was observed in the autofluorescent technique, while a good agreement of 0.63 was observed in the vital staining technique. The positive predictive value of autofluorescence examination and vital staining technique was 73.1% and 91.7%, respectively; negative predictive values were seen as 60.7% and 73.3%, respectively. Autofluorescence examination showed 63.3% and 70.8% sensitivity and specificity, while vital staining technique showed 73.3% sensitivity and 91.7% specificity. **Conclusion:** Vital staining and autofluorescence examination can be used as a non-invasive, simple and rapid auxiliary diagnostic tool for oral cavity cancers and dysplastic lesions, provided that histopathological confirmation is made.

Anahtar Kelimeler: Otofloresan görüntüleme; oral skuamöz hücreli karsinom; toluidin mavisi

Keywords: Autofluorescence imaging; oral squamous cell carcinoma; toluidine blue

Oral kavitenin skuamöz hücreli karsinomu [oral squamous cell carcinoma (OSCC)], insanda 6. sıklıkta görülen kanserdir ve tüm malignansiler arasında ölüm oranı açısından 8. sırada yer almaktadır.¹ Her

yıl tahminen 657.000 yeni oral kavite ve farinks kanseri vakası görülmekte, 330.000'den fazlasında ölüm meydana gelmektedir. Basit intraoral muayene ile erken tanı alabilecek olmasına karşın oral kanser va-

Correspondence: Gediz GEDUK

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi ABD, Zonguldak, Türkiye

E-mail: gedizgeduk@beun.edu.tr



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Dental Sciences.

Received: 02 Feb 2022

Received in revised form: 15 Mar 2022

Accepted: 15 Mar 2022

Available online: 05 Apr 2022

2146-8966 / Copyright © 2022 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

kalarının yaklaşık %50'si tanı aldığı ileri evrededir (Evre III, IV).^{1,2}

Bu durumun nedeni olarak yetersiz hasta farkındalığı, sağlık merkezlerine ulaşamama, lezyonların asemptomatik olması düşünülebileceği gibi birçok klinisyenin de bu kanserlerin risk faktörleri, teşhisi ve tedavisi konusunda yeterli bilgiye sahip olmaması ve/veya rutin ağız kanseri muayenesi yapmaması da düşünülebilir.^{3,4}

Oral mukozal lezyonların tanısında kullanılan muayene yöntemleri içerisinde inspeksiyon ve palpasyon gibi konvansiyonel tekniklerin yanı sıra vital boyama ve ışık esaslı sistemler gibi yardımcı yöntemler de kullanılmaktadır.^{5,6}

Vital boyama; basit, ekonomik ve nispeten hassas bir hasta başı tanı tekniğidir. Klinik olarak belirgin olmayan lezyon bölgelerini tanımlamaya ve aynı zamanda biyopsi bölgesinin seçimine de yardımcı olur. Kullanılan vital boyalardan bazıları toluidin mavisi, gül bengal, metilen mavisi ve lugol iyottur.⁷

Toluidin mavisi ile boyama, şüpheli lezyona uygulandığında invaziv kanser veya karsinoma *in situ* alanların belirlenmesine yardım eder. Toluidin mavisi, metakromatik bir boyadır ve deoksiribonükleik aside bağlanır. Boyanın doku üzerindeki retansiyonu, tümör supresör gen kaybı ile ilişkilidir. Tümör supresör gen kaybının ise displastik lezyonların malign transformasyonunu tahmin etmekte kullanılacak bir belirteç olduğu gösterilmiştir. Pozitif lezyonlar koyu mavi (cyano) renkte boyanırken, negatif olanlar açık mavi bir leke alır veya hiç leke bırakmaz.⁸⁻¹⁰

Vital boyamanın yanı sıra ışık bazlı sistemler olan kemilüminesans [ViziLite-ViziLite Plus (Zila Pharmaceuticals, Phoenix, AZ, USA), MicroLux TM/DM (AdDent Inc., Danbury, CT, United States)] ve otofloresan görüntülemeler [VELscope (LED Medical Diagnostics Inc, Burnaby), OralID (Forward Science, Stafford, TX, ABD)] tekrarlanabilir ve uygulaması kolay yöntemlerdir. Işık esaslı sistemler arasında uygulamalarda prensipler aynı veya benzer olmakla birlikte farklı markalar farklı görünüşte cihazlar üretmektedir.^{7,11}

Etkin ve sık kullanılan bir otofloresan görüntüleme cihazı olan OralID cihazı, doğrudan floresan ışığın uygulanmasıyla displastik ve neoplastik

dokuların, normal doku otofloresansındaki kaybı ortaya koyan bir el cihazıdır. Floresans kaybı, nikotinamid adenin dinükleotiddeki artış ve önemli miktarda flavin adenin dinükleotiddeki azalma, displastik hücreler tarafından ekstraselüler matriksin parçalanması nedeniyle kollajen regülasyonundaki değişiklikler ve neoanjyogenez gibi histolojik ve biyokimyasal modifikasyonların ilerlemesinin bir sonucudur.^{10,11}

OralID'nin floresan teknolojisi, bir klinisyenin oral kanseri, kanser öncesi lezyonları ve diğer anormal lezyonları daha erken bir aşamada belirlemesini sağlayan mavi bir ışık kullanım esasına dayanır (435-460 nm). Bu ışık altında, normal oral mukoza yeşil otofloresan yayarken, anormal alanlar floresan ışığını absorbe eder ve koyu görünür. Böylece erken biyokimyasal değişiklikler gözle görülür hâle gelmeden önce belirlenebilir, patolojik lezyonlar erken teşhis edilebilir.^{10,11}

Histopatolojik inceleme ise displazi gösteren lezyonların kesin teşhisi için altın standart olarak kabul edilmektedir.⁸

Bu çalışmanın amacı, ağız içi şüpheli lezyonların teşhis ve tanısında yardımcı teşhis yöntemi olan otofloresan teknolojisi ve vital boyama yönteminin etkinliğini değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

2019-2021 yılları arasında kliniğimize rutin dental muayene için başvuran hastalar arasında ağız içerisinde çıkan yara öyküsü olan veya oral lezyon açısından yüksek risk altında olan hastalar belirlendi ve katılmaları istendi. Hastalar, yazılı onamı alındıktan sonra çalışmaya dâhil edildi. İnceksiyonla muayenede lezyonu olmayan, ileri ve klinik olarak belirgin OSCC'si olan hastalar ile çalışmaya katılmak için gönüllü olmayan, materyallerden herhangi birisine karşı alerjisi olduğu saptanan hastalar çalışma dışı tutuldu. Çalışma için Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan etik onay (tarih: 14 Şubat 2019, no:2019-42-12/02) alındı ve çalışma, 1975 yılında revize edilen Helsinki Deklarasyonu yönergelerine uygun olarak yürütüldü.

Konvansiyonel görsel muayenede, hiperkeratotik lezyonlar, lökoplaki, eritroplaki, liken planus ve

travma ya da otoimmün bir rahatsızlığa bağlı olmayan ve 2 haftadan daha uzun süredir ağız içerisinde var olan ülserle lezyonlar *şüpheli lezyonlar* olarak kabul edildi. Çalışmada yapılan tüm intraoral incelemelerde tanılama ve görüntü alma süreçleri, alanında 5 yıl deneyimli 2 ağız, diş ve çene radyolojisi uzmanı tarafından gerçekleştirildi. Lezyonlar fotoğraflanarak kaydedildi (Resim 1). Sonrasında otofloresan görüntüleme, OralID cihazı ile loş bir ortamda gerçekleştirildi (Resim 2). Floresan kaybı görülen koyu alanlar *pozitif* kabul edildi, floresan kaybı olmayan alanlar *negatif* kabul edildi ve fotoğraflandı. Toluidin mavisi ile boyama için %1'lik tolonyum klorit ve %1'lik asetik asit kullanıldı. Uygulama için 20 sn 30 mL %1'lik asetik asitle; yirmişer sn bir kez suyla; sonrasında 10 mL %1'lik toluidin mavisi solüsyonuyla; devamında 1 dk 30 mL %1'lik asetik asitle; son olarak da su ile ağız çalkalatıldı. Boyanma yoğunluğu yüksek olan alanlar *pozitif* kabul edildi ve yapılan her işlemde, aşama sonrası ağız içinden fotoğraf alındı (Resim 3).

Klinik olarak tanımlanmış tüm lezyonlara, otofloresan inceleme ve toluidin mavisi ile boyama sonuçlarına bakılmaksızın biyopsi yapıldı.

Histopatolojik değerlendirme için hastalar ağız, diş ve çene cerrahisi bölümüne yönlendirildi. Lezyonlara lokal anestezi altında insizyonel veya eksizyonel biyopsi yapıldı. Tüm örnekler, fiksasyon için %10'luk formalin içine yerleştirildi ve ardından histopatolojik değerlendirmeye gönderildi.

Histopatolojik değerlendirme sonucunda hafif, orta ve ileri derece epitelyal displazi ile OSCC görülen vakalar *pozitif* kabul edildi.

Lezyonların fotoğraflanmasında Micro Nikkor 40-mm Macro Lens ile Nikon D3500 fotoğraf makinesi (Nikon Corp., Tokyo, Japonya) kullanıldı. Tüm fotoğraflar için ISO, pozlama süresi ve diyafram için aynı parametreler kullanıldı (ISO 800, 1/60 s, f 11). OralID cihazı ile görüntüleme yaparken çekilen fotoğraflarda ise DSLR (Digital Single Reflex Camera) kamera filtresi adaptör kiti kullanıldı.

VERİ DEĞERLENDİRME VE İSTATİSTİKSEL ANALİZ
İstatistiksel değerlendirme, SPSS 19.0 (Chicago IL, ABD) programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı



RESİM 1: Bukkal mukozada fotoğraflanan ağız içi eroziv ülserle lezyon görüntüsü.



RESİM 2: Ağız içi lezyonun otofloresan görüntüsü, lezyon merkezinde floresan kaybı izlenmektedir.



RESİM 3: Ağız içi lezyonun otofloresan görüntüsü, lezyon merkezinde floresan kaybı izlenmektedir.

istatistikler yaş için ortalama, diğer sözel değişkenler için sayı ve yüzde olarak ifade edildi.

İstatistiksel analizde, histopatoloji sonuçları altın standart olarak kabul edildi. Her iki yöntemin de sonuçları, cinsiyet ve yaş dağılımı ile karşılaştırıldı. Toluidin mavisi ile boyama ve otofloresans görüntüleme sonuçları, histopatoloji ile etkinlik açısından karşılaştırıldı.

Otofloresans görüntüleme ve vital boyama sonuçlarını (*pozitif* veya *negatif*) cinsiyete ve histopatolojik sonuçlara (displazi/OSCC varlığı veya yokluğu) karşı test etmek için ki-kare testi kullanıldı.

TABLO 1: Uygulanan teknikler ile cinsiyet arası ve histopatolojik sonuçlar arası karşılaştırma.

Cinsiyet	Total	Otofloresan (+)	Otofloresan (-)	p değeri	Vital boyama (+)	Vital boyama (-)	p değeri
Erkek	25	12	13	p>0,005	14	11	p>0,005
Kadın	29	14	15		10	19	
Displazi varlığı (histopatolojik karşılaştırma)	54	26	28	p=0,037	24	30	p=0,037

Gözlemciler içi fark ve uyumun değerlendirilmesinde, Cohen kappa testi kullanıldı.

Test sonuçlarının geçerliliği, duyarlılık, özgüllük tablolarından hem pozitif öngörü değerleri [positive predictive values (PPV)] hem de negatif öngörü değerleri [negative predictive values (NPV)] hesaplanarak oluşturulmuştur. Cohen kappa testi, otofloresan teknik ve vital boyama tekniği ile histopatolojik sonuçlar arasındaki değerlendiriciler arası uyumu değerlendirmek için kullanıldı.

Kappa analizinde uyum değerlendirilirken aşağıdaki skala kullanılmıştır:

- 0: Hiç uyum olmaması,
- 0,01-0,20: Önemsiz düzeyde uyum olması,
- 0,21-0,40: Zayıf düzeyde uyum olması,
- 0,41-0,60: Orta düzeyde uyum olması,
- 0,61-0,80: İyi düzeyde uyum olması,
- 0,81-1,00: Çok iyi düzeyde uyum olması.

BULGULAR

Çalışmamıza, yaş ortalaması 57,18 olan 54 (29 kadın, 25 erkek) hasta dâhil edildi. Otofloresans ve vital boyama incelemesi sonrası 54 lezyonda biyopsi yapıldı. Histopatolojik değerlendirme, 24 (%44,4) lezyonda displazi ve/veya OSCC olmadığını ortaya koydu. Hastaların cinsiyeti ile otofloresans ve vital boyama incelemesi sonuçları arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı (p>0,05). İncelenen her iki yöntemde de hafif derecede farklı sonuçlar bulunsa da histopatolojik in-

TABLO 2: Yöntemler arası uyum değerlendirmeleri.

	Gözlemler arası uyum	Uyum düzeyi
Otofloresans-histopatoloji	0,33	Zayıf düzeyde uyum
Vital boyama-histopatoloji	0,63	İyi düzeyde uyum
Otofloresans-vital boyama	0,47	Orta düzeyde uyum

celeme ile uygulanan yöntemler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edildi (p<0,05) (Tablo 1’de belirtilen veriler özetlenmiştir.).

Otofloresan teknik incelemesi sonucu *pozitif* olan 26 lezyonun 19’unun histopatoloji sonucunda displazik değişiklik görülmüştür. Ancak otofloresan inceleme sonucu *negatif* olan 28 lezyonun 11’inde displazi ortaya çıkmıştır. Vital boyama *pozitif* olan 24 lezyonun ise 22’sinde displazik değişiklik görülmürken; vital boyama *negatif* 30 lezyonun 8’inin histopatoloji sonucunda displazik değişiklik görüldü.

Otofloresan teknik ve vital boyama arasındaki uyumun gücü ve otofloresan teknik-histopatolojik özellikler ve vital boyama-histopatolojik özellikler tabloda bildirilmiştir (Tablo 2). Otofloresan ve vital boyama teknikleri arasında 0,47’lik bir tanısal uyum görüldü ki bu orta düzeyde uyum olarak değerlendirildi. Yöntemler, histopatolojik inceleme ile karşılaştırıldığında ise otofloresan tekniğinde 0,33 değerinde zayıf düzeyde uyum görülürken, vital boyama tekniğinde 0,63’lük iyi düzeyde uyum görüldü.

Duyarlılık, özgüllük, PPV, NPV ile ilgili sonuçlar tabloda gösterilmektedir (Tablo 3). Tüm vakalar

TABLO 3: Otofloresans ve vital boyama tekniğinin duyarlılık, özgüllük, PPV ve NPV değerleri.

	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	PPV (%)	NPV (%)
Otofloresans	63,3	70,8	73,1	60,7
Vital boyama	73,3	91,7	91,7	73,3

PPV: Pozitif öngörü değeri; NPV: Negatif öngörü değeri.

değerlendirildiğinde, otofloresan incelemesi sırasıyla %63,3 ve %70,8 duyarlılık ve özgüllük gösterirken, vital boyama tekniği sırasıyla %73,3 ve %91,7 duyarlılık ve özgüllük gösterdi. Öngörü değerlerine bakıldığında ise otofloresan tekniğinin PPV değeri %73,1 ve NPV değeri %60,7; vital boyama tekniğinin PPV değeri %91,7 ve NPV değeri %73,3 olarak görüldü.

TARTIŞMA

Ağız kanserinin erken teşhisi, bu hastalığa bağlı yüksek mortalitenin önüne geçmenin en etkili yollarından biridir ve biyopsi, OSCC tanısı için altın standart olarak kabul edilmektedir.¹² Klinikte şüpheli lezyon teşhisinde standart yöntem, normal (akkor) ışık kullanılan geleneksel bir intraoral muayenedir. Geleneksel muayeneye ek yardımcı yöntemlerin kullanılması, şüpheli lezyonların erken tespiti için faydalı olabilmektedir.

Çalışmamızda, otofloresan incelemenin duyarlılık ve özgüllük değerleri %63,3 ve %70,8 olarak bulunmuş ve literatürdeki bazı çalışmalar (Belal ve ark., Petruzzi ve ark.) ile benzerlik göstermiştir.^{8,9} Belal ve ark.nın oral keratotik lezyonlar içindeki displastik değişiklikleri saptamada VELscope Vx incelemesi ve toluidin mavisi boyama testinin doğruluğunu değerlendirdiği çalışmada, floresans kaybı gösteren 11 pozitif vakanın histopatolojisi sonucunda, 4 vakada hafif displazi ve 1 vakada OSCC tanısı konulmuş, diğer 6 vakada ise displastik değişiklik görülmemiştir.⁸ Duyarlılık ve özgüllük değerleri sırasıyla %62,5 ve %71,4 olup, çalışmamıza çok yakın sonuçlar vermiştir. Göreceli olarak daha düşük duyarlılık değeri, altta yatan displastik değişiklikleri maskeleyen yüzeysel keratin tabakasının artan floresansı ile açıklanabilir. Ayrıca bazı inflamatuvar durumlar (travmatik ülserler, coğrafik dil, inflamatuvar papiller hiperplazi ve kronik mukozit) ve bazı anatomik bölgelerin (yapışık diş eti, tonsil pillar ve ağız tabanı) VELscope ile inceleme sonucu floresan kaybı göstermesi, özgüllük değerinin düşmesine neden olmaktadır.⁸ Yalancı pozitif sonuçların oranını azaltmak için Kois ve Truelove, akut inflamatuvar lezyonların 2 hafta içinde iyileşmesi gerektiğini düşünerek ilk muayeneden 2 hafta sonrasına takip ziyareti önermiştir.¹³ Petruzzi ve ark.nın yaptığı çalışmada, klinik muayenede şüpheli

bulunmuş lezyonların otofloresan incelemesi sırasıyla %70,0 ve %57,7 duyarlılık ve özgüllük değerleri göstermiştir.⁹ Otofloresan incelemenin kullanımındaki en önemli sınırlamalardan birinin, floresan kaybı ile azalmış floresan arasındaki eşğin öznel olması ve kullanıcının deneyimiyle ilgili olmasına bağlanmış-tır. Azalmış floresan ve tam bir floresan kaybı arasındaki tekrarlanabilir eşiklerin belirlenmesiyle daha doğru sonuçlar elde edilebilir.

Çalışmamızda, vital boyama tekniğinin duyarlılık ve özgüllük değerleri ise sırasıyla %73,3 ve %91,7 olup, Belal ve ark.nın yapmış olduğu çalışmaya yakın sonuç (duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %75 ve %85,7; PPV ve NPV değerleri ise %66,6 ve %90) vermiştir.⁸ Yanlış pozitif sonuçlar, inflamasyonun varlığına bağlanabilir. Bu çalışmadan, toluidin boyamasının keratotik lezyonlar içindeki displastik değişiklikleri tespit etmede otofloresan incelemesine göre daha etkili olduğu sonucuna varılabilir, ancak histopatolojik inceleme, benign, displastik ve malign lezyonları ayırt etmede altın standart tekniktir.

Ayrıca Petruzzi ve ark.nın çalışmasında, toluidin boyama incelemesi %80 duyarlılık ve %61,5 özgüllük göstermiştir.⁹ Toluidin boyama incelemesinin ve otofloresan incelemesinin sırasıyla PPV değerleri; %70,6, %65,6; NPV değerleri ise %72,5, %62,7'dir.

Scheer ve ark.nın yüksek riskli grupta otofloresan teknik ile yaptığı çalışmada, otofloresan değerlendirmesi için duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %100 ve %80,8 bulunmuştur.¹⁴ Veriler, yüksek riskli gruptan elde edildiğinden yani daha önce 20 hasta ağız kanseri tedavisi görmüş olduğundan, sonuçlar genel bir popülasyonu yansıtmamaktadır. Floresan kaybı ve azalmış floresan arasındaki eşğin öznel olması ve kullanıcının deneyimine bağlı olması, sınırlı özgüllüğün ana nedeni görülmüştür. Bunun önüne geçmek için azaltılmış otofloresan ve tam bir floresan kaybı arasındaki tekrarlanabilir eşikler belirlenebilir. PPV ve NPV değerleri ise sırasıyla %54,5 ve %100 bulunmuştur.

Rana ve ark.nın inspeksiyon ile otofloresan tekniğini karşılaştırdığı çalışmada, otofloresan cihazının ek kullanımının daha yüksek bir duyarlılık (%17 yerine %100), ancak daha düşük özgüllük (%97 yerine %74) değeri gösterdiği bulunmuştur.¹²

Pallagatti ve ark.nın toluidin mavisi boyama ile yaptığı çalışmada ise 11 toluidin mavisi *negatif* lezyondan 10'unun (%90,9) histolojik olarak benign lezyonlar olduğu, 26 toluidin mavisi *pozitif* lezyondan 22'sinin (%84,6) histolojik olarak prekanseröz veya kanserli lezyonlar olduğu ortaya çıkmıştır.¹⁵ Sonuç olarak toluidin mavisi boyaması için duyarlılık %95 ve özgüllük %71,45; PPV %84,6, NPV %90,9, tanısal doğruluk değeri ise %86,48 bulunmuştur.

Allegra ve ark.nın toluidin boyama ve geleneksel muayeneyi karşılaştırdığı çalışmada, toluidin boyama *pozitif* 27 lezyonun 26'sının histolojik sonucu prekanseröz veya kanserli hücre olarak tanımlanmıştır.¹⁶ Toluidin boyama ve geleneksel muayenenin özgüllük değerleri sırasıyla %77,7, %80; duyarlılık değerleri %96,2, %53; PPV değerleri %86,6, %84,2; NPV değerleri ise %93,3, %46,1'dir. Bu çalışmanın verileri, histopatolojik olarak neoplastik lezyon varlığında klinik muayene ile toluidin mavisi boyama arasında anlamlı bir fark olmadığını, klinik muayenede negatif görünen lezyonların varlığında toluidin mavisi boyama incelemesinin şüpheli lezyonları belirlemede daha duyarlı olduğunu göstermektedir.

Cancela-Rodríguez ve ark.nın ağız boşluğunun malign ve displastik lezyonlarının saptanmasında toluidin mavisi boyama incelemesinin etkinliğini değerlendirdiği çalışmada, 160 şüpheli lezyonun 54'ü pozitif boyanmıştır ve histopatoloji sonucuna göre 19'u gerçek pozitif, 35'i ise yanlış pozitif bulunmuştur.¹⁷ Sonuç olarak toluidin boyama testinin duyarlılık ve özgüllük değerleri sırasıyla %65,5 ve %73,3; PPV ve NPV değerleri ise sırasıyla %35,2 ve %90,6'dır.

SONUÇ

Yapılan çalışmalarda duyarlılık ve özgüllük değerleri değişkenlik göstermektedir. Verilerdeki bu farklılıklar:

- Toluidin boyama testinde düşük özgüllük, genellikle mukozanın inflamatuvar veya travmatik alan-

larında boyanın tutulması nedeniyle daha fazla sayıda yanlış pozitif sonuca yol açabilmesi; hiperkeratotik alanların ise boyanın penetrasyonunu zorlaştırıp yanlış negatif sonuca, düşük duyarlılık değerine neden olması,

- Otofloresan incelemesinde hiperkeratotik alanların artan floresansı, inflamatuvar bölgelerin floresans kaybı, floresans kaybı ile azalmış floresans arasındaki eşğin öznel olması,

- Seçilen hasta grubunun risk faktörlerinin farklılığından kaynaklanabilmektedir.

Toluidin boyama testinin uygulama kolaylığı, rutin kullanım için uygundur. Bulgular, lezyonun klinik özellikleri ve histopatolojik tanı ile dikkatli bir şekilde ilişkilendirildiği sürece testin en azından bir kılavuz olarak tanı sürecine değerli bir yardımcı olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmada elde edilen sonuçlara göre otofloresan tekniğindeki orta düzeyde doğruluk değerlerinden ötürü bu tekniğin kısıtlı bir ön tanı yöntemi olarak kullanılması ve son tanı için mutlaka histopatolojik incelemeye başvurulması önerilmektedir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi Koordinatörlüğü tarafından 08.05.2019 tarihli 2019-89953602-01 proje no ile bireysel araştırma projesi olarak desteklenmektedir.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Gediz Geduk; **Tasarım:** Murat İçen; **Denetleme/Danışmanlık:** Gediz Geduk; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Çiğdem Şeker, Hatice Biltekin; **Analiz ve/veya Yorum:** Gediz Geduk; **Kaynak Taraması:** Çiğdem Şeker, Hatice Biltekin; **Makalenin Yazımı:** Gediz Geduk, Çiğdem Şeker, Murat İçen, Hatice Biltekin; **Eleştirel İnceleme:** Gediz Geduk, Murat İçen; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Gediz Geduk.

KAYNAKLAR

1. Abati S, Bramati C, Bondi S, Lissoni A, Trimarchi M. Oral Cancer and Precancer: A Narrative Review on the Relevance of Early Diagnosis. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(24):9160. [Crossref] [PubMed] [PMC]
2. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2015;65(2):87-108. [Crossref] [PubMed]
3. Kamath JS, Chatra L. Identification of potentially malignant oral lesions. *Archives Medical Review Journal*. 2017;26(3):297-309. [Link]
4. Neville BW, Day TA. Oral cancer and precancerous lesions. *CA Cancer J Clin*. 2002;52(4):195-215. [Crossref] [PubMed]
5. İlhan B, Çankaya H, Güneri P. Ağız kanserlerinin erken tanısında ışık esaslı sistemlerin kullanımı [Use of light-based systems in the early diagnosis of oral cancers]. *Dental Klinik Dergisi*. 2012;1:10-3.
6. Yeşiltepe S, Törenek Ağırman K, Çakur B. Klinik bulgulardan tanıya oral mukozal kırmızı lezyonlar [Oral mucosal red lesions from clinical findings to diagnosis]. *Türkiye Klinikleri J Dental Sci*. 2018;24(2):131-8. [Crossref]
7. Madhura MG, Rao RS, Patil S, Alhazmi YA, Jafer M, Habib SR, et al. Minimally invasive procedures for the recognition and diagnosis of oral precancer and cancer. *Dis Mon*. 2020;66(12):101033. [Crossref] [PubMed]
8. Belal M, Elmoneim WA, Nasry S, Mostafa B, Ali S. VELscope versus toluidine blue for detection of dysplastic changes in oral keratotic lesions: diagnostic accuracy study. *Journal of the Arab Society for Medical Research*. 2018;13(1):45-52. [Crossref]
9. Petrucci M, Lucchese A, Nardi GM, Lauritano D, Favia G, Serpico R, et al. Evaluation of autofluorescence and toluidine blue in the differentiation of oral dysplastic and neoplastic lesions from non dysplastic and neoplastic lesions: a cross-sectional study. *J Biomed Opt*. 2014;19(7):76003. [Crossref] [PubMed]
10. Yıldırım B, Şengüven B, Barış E, Gültekin SE. Potansiyel malign bozukluklar ve ağız kanseri şüphesi bulunan lezyonlara yaklaşım ve diş hekimlerinin erken tanıdaki rolü [Approach to potentially malignant disorders and suspicious lesions for oral cancer and the role of dentists in early diagnosis]. *ADO Klinik Bilimler Dergisi*. 2011;5(2):881-6. [Link]
11. Saini R. Oral cancer screening in dental set up. *International Journal of Biomedical and Advance Research*. 2015;6(03):199-203.
12. Rana M, Zapf A, Kuehle M, Gellrich NC, Eckardt AM. Clinical evaluation of an autofluorescence diagnostic device for oral cancer detection: a prospective randomized diagnostic study. *Eur J Cancer Prev*. 2012;21(5):460-6. [Crossref] [PubMed]
13. Kois JC, Truelove E. Detecting oral cancer: a new technique and case reports. *Dent Today*. 2006;25(10):94, 96-7. [PubMed]
14. Scheer M, Neugebauer J, Derman A, Fuss J, Drebber U, Zoeller JE. Autofluorescence imaging of potentially malignant mucosa lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2011;111(5):568-77. [Crossref] [PubMed]
15. Pallagatti S, Sheikh S, Aggarwal A, Gupta D, Singh R, Handa R, et al. Toluidine blue staining as an adjunctive tool for early diagnosis of dysplastic changes in the oral mucosa. *J Clin Exp Dent*. 2013;5(4):e187-91. [Crossref] [PubMed] [PMC]
16. Allegra E, Lombardo N, Puzzo L, Garozzo A. The usefulness of toluidine staining as a diagnostic tool for precancerous and cancerous oropharyngeal and oral cavity lesions. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2009;29(4):187-90. [PubMed] [PMC]
17. Cancela-Rodriguez P, Cerero-Lapiedra R, Esparza-Gómez G, Llamas-Martínez S, Warnakulasuriya S. The use of toluidine blue in the detection of pre-malignant and malignant oral lesions. *J Oral Pathol Med*. 2011;40(4):300-4. [Crossref] [PubMed]