

## Bu Sayıda;

- Nesfatin-1 ve Oreksin A Etkileşimi  
Matür Kistik Teratom ve İçerdiği Farklı Dokular  
Hasta ve Yakınlarının Ambulans Kullanımlarının Araştırılması  
Cisplatin'e Karşı Rosmarinik Asit  
KOA ve Overlap Sendromunda KPET  
Acilde Kan Transfüzyonu  
Hemşirelik Öğrencilerinin Akıllı Telefon Kullanımı  
Dapagliflozin, Trombosit Fonksiyonları ve İnflamasyon  
Karaciğer Nakli ve Tüberküloz  
Gebelikte Yoganın Faydaları  
Obstruktif Uyku Apne Sendromu ve Fibrinojen  
Benign Mediastinal/Hiler Lenfadenopatiler  
Fibromiyaljide D Vitamini ve Enflamasyon İlişkisi  
Rinoserebral Mukormikoz  
Kombine Femoral-Siyatik Blok  
DIEP Flep ile Meme Rekonstrüksiyonunda "SPY"  
Kennedy Terminal Ülseri

## Yayın Kurulu

- Dr. Özhan EYİĞÖR (Editör)  
Dr. İlker ERCAN  
Dr. Ulviye YALÇINKAYA  
Dr. İlker M. KAFA  
Dr. Yavuz PEHLİVAN  
Dr. Özen ÖZ GÜL

ISSN 1300-414X  
e-ISSN 2645-9027



# ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

Journal of Uludağ University Medical Faculty

**Cilt 45 / Sayı 3 / 2019**

Volume 45 / Issue 3 / 2019

---

**Tıp Fakültesi Adına Sahibi**

Prof. Dr. Ekrem KAYA

**Editör**

Dr. Özhan EYİGÖR

**Yayın Kurulu**

Dr. İlker ERCAN / Dr. Ulviye YALÇINKAYA /  
Dr. İlker M. KAFA / Dr. Yavuz PEHLİVAN / Dr. Özen ÖZ GÜL

# ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

Journal of Uludağ University Medical Faculty

Cilt 45 / Sayı 3 / 2019

## Tıp Fakültesi Adına Sahibi

Prof.Dr. Ekrem KAYA

## Yayın Kurulu

Dr. Özhan EYİĞÖR (Editör) /

Dr. İlker ERCAN / Dr. Ulviye YALÇINKAYA /

Dr. İlker M. KAFA / Dr. Yavuz PEHLİVAN / Dr. Özen ÖZ GÜL

## DANIŞMA KURULU

**Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğretim Üyeleri /  
Tıp Fakültesi Dergisinin Doğal Danışma Kurulu Üyeleridir.**

Dr.Abdurrahman ÇÖMLEKÇİ Dokuz Eylül Üniversitesi	Dr.Feyyaz ÖZDEMİR Karadeniz Teknik Üniversitesi	Dr.Nur KEBAPÇI Osmangazi Üniversitesi	Dr.Serdar KÜÇÜKOĞLU İstanbul Üniversitesi Haseki Kardiyoloji Enstitüsü
Dr. Alp ÇETİN Hacettepe Üniversitesi	Dr.Fulya GÜNŞAR Ege Üniversitesi	Dr.Nursel BİLGİN Mersin Üniversitesi	Dr.Sırrı ÇAM Celal Bayar Üniversitesi
Dr. Alp ERGÖR Dokuz Eylül Üniversitesi	Dr.Hüsnü GÖKASLAN Marmara Üniversitesi	Dr.Orhan TARÇIN Acıbadem Kadıköy Hastanesi	Dr.Tayfun HAKAN Memorial Ataşehir Hastanesi
Dr.Babür DORA Akdeniz Üniversitesi	Dr.İbrahim AKDAĞ Etlik Eğitim ve Araştırma Hastanesi	Dr.Osman SAATÇI Dokuz Eylül Üniversitesi	Dr.Tayyup ŞİMŞEK Akdeniz Üniversitesi
Dr.Bahriye Oya İTİL Dokuz Eylül Üniversitesi	Dr.Mehmet ERGÜN Gazi Üniversitesi	Dr.Pervin TOPÇUOĞLU Ankara Üniversitesi	Dr.Turan ACICAN Ankara Üniversitesi
Dr.Cemil EKİNCİ Ankara Üniversitesi	Dr.Mehmet SAYARLIOĞLU Sütçü İmam Üniversitesi	Dr.Raşit MİDİLLİ Ege Üniversitesi	Dr.Ulus Ali ŞANLI Ege Üniversitesi
Dr.Cengiz ÇETİN Osmangazi Üniversitesi	Dr.Mehmet UYAR Ege Üniversitesi	Dr.M.Reşat DABAK Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi	Dr.Ülver DERİCİ Gazi Üniversitesi
Dr.Cevdet DURAN Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi	Dr.Murat BİRTANE Trakya Üniversitesi	Dr.Sema DEMİRÇİN Akdeniz Üniversitesi	Dr.Ümit ZEYBEK İstanbul Üniversitesi
Dr.Durmuş ETİZ Osmangazi Üniversitesi	Dr.M.Mümtaz MAZICIOĞLU Erciyes Üniversitesi	Dr.Serdar KAHVECİOĞLU Bursa Şevket Yılmaz Eğitim ve Araştırma Hastanesi	Dr.Zihnî SANUS İstanbul Üniversitesi
Dr.Eray KARAHACIOĞLU Gazi Üniversitesi			

## Biyoistatistik Danışmanları

Dr.Deniz SİĞİRLİ  
Bursa Uludağ Üniversitesi

Dr.Gökhan OCAKOĞLU  
Bursa Uludağ Üniversitesi

Dr.Güven ÖZKAYA  
Bursa Uludağ Üniversitesi

Bursa Uludağ Üniversitesi ISSN 1300 - 414X, e-ISSN 2645-9027

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Organıdır. Yılda 3 kez Nisan / Ağustos ve Aralık aylarında yayınlanır. Dergi basımında asitsiz ve çevreye uyumlu kağıt kullanılmaktadır.

**Yazışma Adresi:** Seyhan Miğal / Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Yayın Kurulu Sekreteri /  
16059 Görükle-BURSA

Tel: (0.224) 4428017 / Faks: (0.224) 4428047 e-posta: tipyayinkom@uludag.edu.tr

**Web sayfası:** <http://www.uludagtipdergisi.org>

**Dizgi-Baskı:** Bursa Uludağ Üniversitesi Basımevi Bursa – 2019

# İÇİNDEKİLER

## **ÖZGÜN ARAŞTIRMALAR**

### **Nesfatin-1 ve Oreksin A Nöronları Arasındaki Etkileşimin İmmünohistokimyasal Olarak Araştırılması**

Duygu GÖK YURTSEVEN, Zehra MİN BAY, Özhan EYİĞÖR.....243

### **Laparoskopik Matür Kistik Teratom Eksizyonu Sonrası Kistin Büyüklüğü ile İçerdiği Farklı Mezodermal ve Ektodermal Doku Komponentleri Arasındaki İlişki**

Adnan ORHAN, Işıl KASAPOĞLU, Şeyda ARIK, Fatma ÖZ ATALAY, Kemal ÖZERKAN, Bilge ÇETİNKAYA DEMİR, Hamza Furkan ŞEN, Gürkan UNCU .....251

### **Acil Servise Başvuran Hasta ve Yakınlarının Sosyokültürel ve Sosyoekonomik Düzeylerinin Ambulans Kullanımına Etkisinin Araştırılması**

Yıldız Ulkat ONGUN, Vahide Aslıhan DURAK, Halil İbrahim ÇIKRIKLAR.....257

### **Rosmarinik Asidin Cisplatine Karşı Antisitotoksik ve Antigenotoksik Etkisinin A549 ve Beas-2B Hücre Hatlarında Araştırılması**

Özgür VATAN.....263

### **KOAH ve Overlap Sendromlu Hastalarda Kardiyopulmoner Egzersiz Testinin Değerlendirilmesi**

Arzu ERTEM CENGİZ, Funda COŞKUN, Ahmet URSAVAŞ .....271

### **Acil Serviste Kan Transfüzyonu Yapılan Hastaların Özellikleri**

Yeşim İŞLER, Halil KAYA, Şükrü İŞLER, Melih YÜKSEL.....275

### **Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Öğrencilerinin Akıllı Telefon Kullanım Durumu ve Bağımlılık Düzeylerinin Belirlenmesi**

Aysel ÖZDEMİR, Halit ÇİFTÇİ, Sedat DAĞILGAN, Eda ÜNAL .....281

### **Tip 2 Diyabetli Hastalarda Dapagliflozin Tedavisinin Trombosit Fonksiyonları ve İnflamasyon Üzerine Etkisi**

Mehmet Ali EREN, Çiğdem CİNDÖĞLU, Burcu DİKEÇ GÖKÇE, Ali GÖKÇE, Tefik SABUNCU .....291

### **Karaciğer Nakil Hastalarında Latent Tüberküloz Tedavi Yaklaşımı: Bursa Uludağ Üniversitesi Deneyimi**

Funda COŞKUN, Merve SAKARYA, Kerem SELİMOĞLU, Halit Ziya DÜNDAR, Murat KIYICI, Remzi İŞÇİMEN, Dilek YEŞİLBURSA, Naile TOPAL BOLCA, Ekrem KAYA .....295

### **Gebe Kadınların Gebelikte Yoganın Faydaları Hakkındaki Bilgi ve Görüşleri**

Zeliha Burcu YURTSAL, Vasviye EROĞLU.....299

### **Obstruktif Uyku Apne Sendromlu Hastalarda Fibrinojen Düzeylerinin Değerlendirilmesi**

Ezgi DEMİRDÖĞEN, Ahmet URSAVAŞ, Mehmet KARADAĞ, Funda COŞKUN, Dane EDİGER, Esra UZASLAN, Ercüment EGE, Oktay GÖZÜ .....305

### **Benign Mediastinal/Hiler Lenfadenopatilerde Etyoloji**

Müge ERBAY, Tevfik ÖZLÜ, Yılmaz BÜLBÜL, Funda ÖZTUNA, Savaş ÖZSU,  
Celal TEKİNBAŞ.....311

### **Fibromiyalji Hastalarda D vitamini Düzeyi Hastalık Şiddeti ve Enflamatuar Göstergeler ile İlişkili midir?**

Türkan TURGAY, Pınar GÜNEL KARADENİZ.....317

## **OLGU BİLDİRİMLERİ**

### **Multipl Kranial Nöropatiyle Prezente Olan Rinoserebral Mukormikoz Olgusu**

Fatma ŞİMŞEK, Nazım KIZILDAĞ, Hasan KARAMAN, Yunus Emre AKTAŞ.....323

### **Yüksek Kardiyak Riskli Olguda Ultrasonografi Eşliğinde Kombine Femoral-Siyatik Blok**

Nezir YILMAZ, Selcan YEREBAKAN, Alp GURBET.....327

### **DIEP Flep ile Meme Rekonstrüksiyonunda “SPY” Kullanımı: Olgusu Sunumu**

Menekşe KASTAMONİ, F. Bilge KÖSE, Selçuk AKIN .....331

## **DERLEMELER**

### **Yaşam Sonunun Uyarıcı İşareti: Kennedy Terminal Ülseri**

Öznur ERBAY, Gülhan ERARI .....335

**Kapak Resmi:** Duygu Gök Yurtseven ve ark. “Nesfatin-1 ve Oreksin A Nöronları Arasındaki Etkileşimin İmmünohistokimyasal Olarak Araştırılması” başlıklı makalesinden alınmıştır.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

## Nesfatin-1 ve Oreksin A Nöronları Arasındaki Etkileşimin İmmünohistokimyasal Olarak Araştırılması\*

Duygu GÖK YURTSEVEN<sup>1</sup>, Zehra MİNBAY<sup>2</sup>, Özhan EYİGÖR<sup>2</sup>

<sup>1</sup> SANKO Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Gaziantep.

<sup>2</sup> Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Bursa.

### ÖZET

Nesfatin-1 besin alımını baskılayan, oreksin A ise tetikleyen birbirine zıt etkili iki peptiddir. Bu peptidler hipotalamusta yerleşik olan nöron grupları tarafından sentezlenmekte ve salıverilmektedir. Çalışmamız kapsamında, besin alımının düzenlenmesinde rol oynayan bu iki önemli peptiderjik sistemin birbirleri üzerindeki olası etkileşimi immünohistokimyasal yöntemlerle araştırılmıştır. Bu amaca yönelik olarak, ilgili peptidlerin deneklere verilmesi sonucu diğer peptidi sentezleyen nöronlardaki aktivasyon değişiklikleri incelenmiştir. Bir transkripsiyon faktörü olan c-Fos proteininin yanı sıra, iki farklı hücre içi yolağın aktivasyon belirteci olan fosforile STAT5 (sinyal çevirmicileri ve transkripsiyon aktivatörleri) ve fosforile CREB (c-AMP-yanıtlı element bağlayıcı protein, p-CREB) immün reaktivitesinin varlığı, nöronal aktivasyonun belirlenmesinde kullanılmıştır. Çalışmalarda hipotalamusun supraoptik çekirdeklerinde lokalize nesfatin nöronları ile lateral hipotalamusta lokalize oreksin A nöronları incelenmiştir. Çalışmaların sonucunda nesfatin-1 nöronlarına ait aksonların, oreksin A nöronları üzerinde sinaps oluşturabileceğini düşündürecek şekilde sonlanmalar yaptığı görülmüştür. Ancak nesfatin-1 verilen deneklerin oreksin A nöronlarında c-Fos, pCREB veya pSTAT5 proteinlerinin ekspresyonunda bir değişiklik görülmemiştir. Benzer şekilde oreksin A verilen deneklere ait nesfatin-1 nöronlarında da bu belirteçleri içeren yollara ait bir aktivasyon gözlenmemiştir. Sonuç olarak, nesfatin-1 nöronlarının oreksin A nöronlarıyla sinaps oluşturabileceği, nesfatin-1 ve oreksin A peptidlerinin birbiri üzerinde, c-Fos, CREB ve STAT proteinlerinin rol aldığı hücre içi yolları kullanarak aktive edici etkilerinin olmadığı, ancak her iki peptidi eksprese eden nöronlarda, bu yolların kullanımıyla farklı moleküllerin besin alımının kontrolü doğrultusunda düzenleyici etki gösterebilecekleri düşünülmüştür.

**Anahtar Sözcükler:** Nesfatin-1. Oreksin A. c-Fos. İmmünohistokimya. Sıçan.

### Immunohistochemical Investigation of Interaction between Nesfatin-1 and Orexin A Neurons

### ABSTRACT

Nesfatin-1 and orexin A are oppositely acting two peptides, while nesfatin-1 suppresses food intake, orexin A stimulates this function. These peptides are synthesized and secreted by neuron groups located in the hypothalamus. In this study, the possible interactions between these two important peptidergic systems that play a role in the regulation of food intake were investigated by using immunohistochemical methods. As a result of the administration of the related peptides to the animals, the activation changes in the neurons synthesizing the other peptides were investigated. In addition to the c-Fos protein which is a transcription factor, we used different cellular signal pathway activation markers such as phosphorylated STAT5 (signal transducers and transcription activators) as well as p-CREB (c-AMP-responsive element binding protein). In these studies, the nesfatin neurons that are localized in the hypothalamic supraoptic nuclei and orexin neurons that are localized in the lateral hypothalamus were examined. The results showed that the nesfatin-1 axons are found to be juxtapositioned on the orexin neurons in order to form a possible synapse. However expression pattern of the c-Fos, pCREB or pSTAT5 proteins in the orexin A neurons showed no difference following the nesfatin-1 injections. Similarly no activation was assessed in the nesfatin-1 neurons after orexin administration. In conclusion, it is suggested that the nesfatin-1 neurons may form synaptic interactions with orexin A neurons, these two neurons cannot activate each other through c-Fos, CREB or STAT proteins, however other molecules may use these pathways in order to regulate these neurons as well as the food intake mechanism.

**Key Words:** Nesfatin-1. Orexin A. c-Fos. Immunohistochemistry. Rat.

Geliş Tarihi: 25 Temmuz 2019

Kabul Tarihi: 27 Ağustos 2019

\* 15. "International Congress of Histochemistry and Cytochemistry" kongresinde poster bildiri olarak sunulmuştur (18-21 Mayıs 2017, Antalya).

Dr. Özhan EYİGÖR  
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Bursa.  
Tel.: 0533 517 78 09  
E-posta: oeyigor@uludag.edu.tr

Hipotalamus, çok sayıda nöropeptid ve nörotransmitter sistemin yer aldığı ve organizmanın farklı işlevlerinin düzenlendiği merkezi sinir sistemi bölümüdür. İştahın kontrol edilmesi ve enerji homeostazisinin düzenlenmesi bu işlevler arasındadır ve son yıllarda çok sayıda çalışma bu fonksiyonların düzenlenmesinde yer alan faktörlerin ve nöronal sinyal yollarının belirlenmesine odaklanmıştır. Nesfatin-1 2006 yılında endojen bir protein olarak keşfedilmiş, 82 amino asite sahip, homeostatik beslenmenin kontrolünde rol oynayan

yan anoreksijenik bir peptidtir<sup>1</sup>. Yapılan çalışmalarda bu yeni peptidin, periferik ya da merkezi yolla deneklere uygulandığında tokluğu indüklediği ve vücuda besin alımını güçlü bir şekilde engellediği gösterilmiştir<sup>2-5</sup>. Etkileri dolayısıyla “tokluk molekülü” olarak da adlandırılan nesfatin-1, ilk defa hipotalamus ve soliter traktusta (NTS) yerleşik nöronlarda belirlenmiştir<sup>1</sup>.

NEFA/nükleobindin2 (NUCB2) prekürsör proteininden türeyen nesfatin peptidleri içerisinde, özellikle nesfatin-1’in besin alımı üzerindeki baskılayıcı etkisi gösterilmiştir. Wistar cinsi erkek sıçanlarda yapılan doz bağımlı çalışmalarda, bu molekülün intraserebroventriküler (i.c.v.) enjeksiyonu ile vücutta yiyecek alımının ve vücut ağırlığının azaldığı gösterilmiştir<sup>1</sup>. Fareler<sup>6,7</sup>, sıçanlar<sup>8,9,10</sup> ve kırmızı balık (goldfish)<sup>11</sup> üzerinde yapılan çoğu araştırmada ise, nesfatin-1’in üçüncü, dördüncü ve lateral beyin ventriküllerine, sisterna magna’ya, hipotalamik çekirdeklerden paraventriküler çekirdek (PVN), lateral hipotalamik alan (LHA) ve de dorsal vagal komplekse (DVC) yapılan düşük dozdaki (5-20 pmol) i.c.v. enjeksiyonlarının sonucunda nesfatin-1’in anoreksijenik etkilerinin olduğu bildirilmiştir<sup>12,13</sup>.

Nesfatin-1’in besin alımını kontrol eden yolaktaki santral etkilerinin yanında periferik etkileri de son zamanlarda yoğun araştırma konusu olmuştur. Nesfatin-1’in periferik uygulanması sonrasında kan-beyin bariyerini geçtiği, dolaşımdaki nesfatin-1’in plazmadan parankima içine doğru olan difüzyonu sonrasında beyindeki beslenme merkezlerini doğrudan etkileyebildiği gösterilmiştir<sup>14,15</sup>.

Oreksin peptidleri (oreksin A ve B) açlık durumlarında artan ve besin alımı yollarını tetikleyen bir peptid olarak ilk kez 1998 yılında tanımlanmıştır<sup>16</sup>. Besin alımını tetikleyici etkilerinin yanı sıra oreksinlerin uyanıklığın devamı, nöroendokrin, kardiyovasküler ve kognitif fonksiyonlardaki etkileriyle çeşitli hipotalamik kontrol mekanizmalarında yer aldıkları belirlenmiştir<sup>17,18,19</sup>. Hipotalamusta yerleşik nöronlar tarafından sentezlenen oreksinlerin hem hipotalamus içerisinde hem de hipofiz üzerinde nöroendokrin etkilerini gösterdikleri bildirilmiştir<sup>20</sup>. Oreksinerjik nöronların büyük çoğunluğunun lateral hipotalamus/perifornikal alanda yerleşik olduğu gösterilmiştir. Yiyecek kısıtlamasıyla oluşan hipoglisemide oreksin A nöronlarının aktive olması (c-Fos ekspresyonu pozitif) bu nöronların besin alımı üzerine etkilerini teyit etmiştir<sup>21</sup>. Oreksinlerin merkezi veya sistemik uygulamalarıyla yapılan araştırmalar, çok sayıdaki farmakolojik etkilerini göstermesi açısından önemlidir. Oreksin-A peptidinin i.c.v. uygulanmasının deneklerde besin alımını artırdığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir<sup>22,23</sup>.

Bir transkripsiyon faktörü olan c-Fos proteini, uyarı alan bir nöronda çok hızlı olarak sentezlenip çekirdeğe translokale olarak nöronda genetik aktivasyonu başlatır. Bu işlevi nedeniyle aktive olan nöronların belirlenmesinde bir belirteç olarak kullanılmaktadır<sup>24</sup>.

Benzer şekilde, uyarı sonrasında genetik aktivasyona yol açan, ancak farklı hücre içi yolların aktivasyonu ile fosforillenerek nöron çekirdeğinde lokalize olan STAT (sinyal çevrimcileri ve transkripsiyon aktivatörleri)<sup>25,26</sup> ve CREB (c-AMP-yanıtlı element bağlayıcı protein) proteinleri de nöronal aktivasyonu belirlemede belirteç olarak kullanılmaktadır<sup>27</sup>.

Bu çalışmada, besin alımını baskılayan nesfatin-1 ile besin alımını uyarıyan oreksin-A nöronlarının birbirleri üzerindeki direkt etkileri araştırılmıştır. Nesfatin-1 peptidi verilmiş deneklerde oreksinerjik nöronların aktivitesindeki değişiklikler ile oreksin A peptidi verilmiş deneklerde nesfatin-1 nöronlarının aktivitesindeki değişiklikler değerlendirilmiştir. Nöronal aktivasyonun immünohistokimyasal olarak belirlenebilmesi için çekirdekte lokalize c-Fos, pSTAT5 veya pCREB proteinlerinin varlığının incelenmesi temel yaklaşım olarak kullanılmıştır.

## Gereç ve Yöntem

### Deney Hayvanlarının Hazırlanması

Çalışma, Üniversitemiz Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu’nun (HADYEK) 15.07.2014 tarih ve 2014-10/02 sayılı kararı ile uygun bulunmuştur. Çalışmada, Üniversitemiz Deney Hayvanları Yetiştirme Uygulama ve Araştırma Merkezi’nden temin edilen Sprague Dawley cinsi 250-300 gr ağırlığındaki erişkin dişi ve erkek sıçanlar kullanıldı. Sıçanların bulunduğu ortam ısısı 20-24 C° olacak şekilde sabit tutulup, 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık (07.00-19.00 arası aydınlık) döngüsüyle çalışıldı ve hayvanlar ad libitum olarak su ve yemle beslendi. Her birinde 5’i erkek 5’i dişi olmak üzere toplam 10 deneğin bulunduğu 3 grup oluşturuldu.

1. Kontrol grubu (n=10): Her deneğe 300 µl intraperitoneal (i.p.) fizyolojik tuzlu su enjeksiyonu yapıldı.
2. Oreksin A grubu (n=10): Nesfatin-1 nöronlarının olası aktivasyonunu görmek için deneklere 50 µg/kg i.p. oreksin A enjeksiyonu yapıldı.
3. Nesfatin-1 grubu (n=10): Oreksin A nöronlarının olası aktivasyonunu görmek için deneklere 50 µg/kg i.p. nesfatin-1 enjeksiyonu yapıldı.

Çalışmada kullanılan dozların belirlenmesi amacıyla yapılan ön çalışmada, deneklere 5, 10 veya 50 µg/kg oreksin-A ya da 10, 20 veya 50 µg/kg nesfatin-1 enjeksiyonu yapıldı. Enjekte edilen dozlar arasında nöronal aktivasyon açısından son denenen yüksek dozların en uygun olduğu belirlendi ve çalışmada bu dozlar kullanıldı. Tüm enjeksiyonlar saat 09:00-11:00 arasında yapıldı. Enjeksiyonları yapılan tüm deneklerin, son enjeksiyonlarından 90 dk. sonra derin eter anestezisi altında toraksları açılarak aortaya kateter yerleştirildi. Sonrasında denekler 0,13 M Sorenson’un fosfat tam-

## Nesfatin-1 ve Oreksin A Etkileşimi

ponu ile hazırlanan %4 paraformaldehitin kullanıldığı transkardiyak perfüzyon fiksasyon yöntemi ile sakrifiye edildi ve beyinleri çıkartıldı. Paraformaldehitte tüm gece post-fiksasyona bırakılan bu beyinlerden vibratom cihazı ile hipotalamusun rostra-kaudal ekseninin tamamını içerecek şekilde 5 seri halinde 50 µm kalınlığında koronal kesitler toplandı. 0,05 M'lik Tris-HCl tamponu ile 3 kez yıkamanın ardından fiksatiftan arındırılan kesitler kriyoprotektan madde içinde -20 C°'de saklandı. Daha sonra bu kesitlere aşağıda basamakları ayrıntılı bir şekilde verilen ikili indirekt immünoperoksidaz yöntemi ile işaretlemeler yapıldı.

### İkili İndirekt İmmünoperoksidaz Yöntemi:

İmmünohistokimyasal işlemlerin tümü cam viallerde yüzen kesitlere uygulandı. Kesitlerin inkübasyon ve yıkama işlemleri, orbital sallayıcı yardımı ile uygun ajitasyonla gerçekleştirildi. Protokollerdeki ana basamaklar arasında (non-spesifik bağlanmayı bloklama ile primer antikor inkübasyonu arası hariç), kesitler 0.05 M Tris-HCl solüsyonu (pH 7.6) ile yıkandı. Non-spesifik bağlanmayı bloklamak ve tüm antikorları dilüe etmek için bloklayıcı tampon olarak %10 normal at serumu (bloklayıcı serum) kullanıldı.

Çalışma için seçilen antikorların özgünlüğünü değerlendirmek için boyamalar sırasında negatif kontrol kesitleri kullanıldı. Kontrol çalışmalarında esas immünohistokimyasal boyamaya eş zamanlı olarak kontrol boyaması yapıldı ve bu boyama protokolünde primer antikor yerine normal bloklayıcı serum kullanıldı. Kontrol boyamaları değerlendirildiğinde hiçbir işaretlenme gözlenmedi. Bu sonuç antikorun özgün işaretlemesinin kontrolü olarak değerlendirildi.

### Nesfatin-1 ve Oreksin A İmmünohistokimyası:

Kesitler oda sıcaklığına geldikten sonra kriyoprotektanın arındırılması için Tris-HCl tamponunda 3x10 dk. yıkandı. Non-spesifik bağlanmanın bloklanması amacıyla, %10'luk normal at serumu (Tris-HCl tamponunda hazırlanmış) ile 2 saat süreyle inkübe edildi. Bloklayıcı serum aşamasından sonra, tavşan anti-nesfatin-1 primer antikor (1:20.000, Phoenix Pharmaceuticals, Burlingame, CA) ile oda sıcaklığında inkübe edildi. Tris-HCl tamponu ile 3x10 dk. yıkamanın ardından, kesitler biyotin konjuge eşek anti-tavşan IgG (1:300) sekonder antikor solüsyonunda 2 saat bekletildi. Tüm antikorların dilüsyonları bloklayıcı tampon kullanılarak gerçekleştirildi. Sekonder antikorlardan arındırılan kesitler, avidin-biyotin kompleksi (ABC Elite Kit, Vector Labs, Burlingame, CA) solüsyonunda (100 µl A, 100 µl B solüsyonu/-5 ml Tris-HCl tamponu) 60 dk. süreyle inkübe edildi. Yıkamanın ardından, substrat kromojen solüsyonu DAB (diaminobenzidine) 4 dk. süreyle uygulandı ve antikor-antijen-enzim kompleksi sitoplazmada görünür hale getirildi. Yıkanan kesitler fırça yardımıyla lamlara alınıp kurutuldu ve DPX ile kapatıldı. Oreksin A immünohistokimyasında ise;

kesitler keçi anti-oreksin-A (1:2000, Santa Cruz Biotechnology, Inc.) primer antikoruyla tüm gece oda sıcaklığında bekletildi ve sonrasında yukarıda basamakları ayrıntılı şekilde verilen aynı prosedür ile boyama gerçekleştirildi.

### c-Fos, p-STAT-5 ve p-CREB İmmünohistokimyası:

Nesfatin-1 ve Oreksin A nöronlarındaki hücre içi aktivasyon yolağını/yolaklarını belirlemek için c-Fos, STAT-5 ve p-CREB transkripsiyon faktörlerinin ekspresyonlarına ayrı ayrı bakıldı. Bunun için her üç transkripsiyon faktörünün immünohistokimyasına nesfatin-1 veya oreksin A immünohistokimyasından önce başlandı. Sadece pSTAT5 primer antikor inkübasyonu yapılacak olan kesitlere, antijenitenin geri kazandırılması amacıyla antijen "retrieval" (AR=1mM EDTA, pH=8.0, 80 C°, 30 dk.) işlemi uygulandı. 15 dk. oda sıcaklığında aynı solüsyon içinde bekletilen AR'li kesitlere, endojen peroksidaz aktivitesini baskılamak için 30 dk. süreyle %1'lik H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (%40'luk metanolde hazırlanmış) muamelesi yapıldı. Non-spesifik bağlanmanın bloklanması amacıyla, %10'luk normal at serumu ile kesitler 2 saat süreyle inkübe edildi. Bloklayıcı serum aşamasından sonra, tavşan anti-pSTAT5 (1:2.000, 6 gece, 4 C°, Try694 Cell Signaling Technology), tavşan anti-c-Fos (1:10.000, 1 gece, oda sıcaklığı, Oncogene, Cambridge, MA) ve tavşan anti-pCREB (1:5.000, 1 gece, oda sıcaklığı, Millipore) primer antikorlarıyla kesitler inkübe edildi. Sekonder antikor inkübasyonu için biyotin konjuge eşek anti-tavşan IgG (1:300, oda sıcaklığı) antikor solüsyonunda 2 saat bekletildi. ABC solüsyonunda 1 saatlik inkübasyonun ardından DAB ve nikel amonyum sülfatın kullanıldığı kromojen solüsyonuyla (2 gr Ni, 25 mg DAB, 2.6 µl H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/ 100 ml Tris-HCl tamponunda) immünokompleks görünür hale getirildi. Tris-HCl tamponunda 3x10 dk. yıkanan kesitlere yukarıda basamakları açıklanan nesfatin-1 ya da oreksin A immünohistokimyası uygulandı.

### Preparatların İncelenmesi ve Analizi

Nesfatin-1 nöronları SON'de, oreksin A nöronları lateral hipotalamusta değerlendirilmiştir. İmmünoperoksidaz boyaması yapılan kesitlerin görüntüleri, Olympus BX-50 fotomikroskopta 40X objektifi kullanılarak dijital kamera (Olympus DP71 CCD color camera, 1,5 million pixel) ile bilgisayar ekranına aktarıldı ve fotoğraflandı. İmmün işaretlemelerde, beyin kesitleri atlasına<sup>28</sup> göre belirlenen koordinatlar arasındaki (SON için bregma -0.48 mm ile -1.44 mm, LH için bregma -2.40 mm ile -3.24 mm) kesitler kullanıldı.

Sitoplazmada eksprese olduğu bilinen nesfatin-1 ve oreksin A proteinleri DAB kromojeni kullanılarak renklendirildi ve oluşturulan komplekse ait sinyaller ışık mikroskopunda kahverengi olarak belirlendi. Çekirdekte lokalize olan c-Fos, p-CREB ve p-STAT5

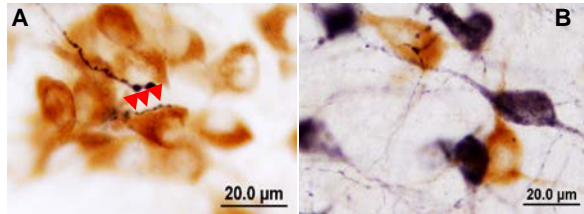


proteinleri ise, nikel amonyum sülfatla zenginleştirilmiş Ni-DAB (diaminobenzidin) kullanılarak görülür hale getirildi. Işık mikroskopunda bu reaksiyonun sonucu, koyu maviden siyaha değişen renk tonlarında izlendi. Hem çekirdekte hem de sitoplazmada işaretlenme olan nöronlar ikili işaretlenmiş olarak kabul edildi.

## Bulgular

### Peptidlerin ilgili nöronlara doğrudan innervasyonları:

Nesfatin-1 peptidini eksprese eden nöronların (kahverengi nöronlar) hücre gövdelerinde, oreksin A-pozitif nöronların pre-sinaptik sinir sonlanmaları jukstapozisyonel bir şekilde ayırt edilirken (Şekil 1A), Oreksin A nöronlarının hücre gövdelerinde benzer şekildeki sinaptik temas gözlenmemiştir (Şekil 1B).



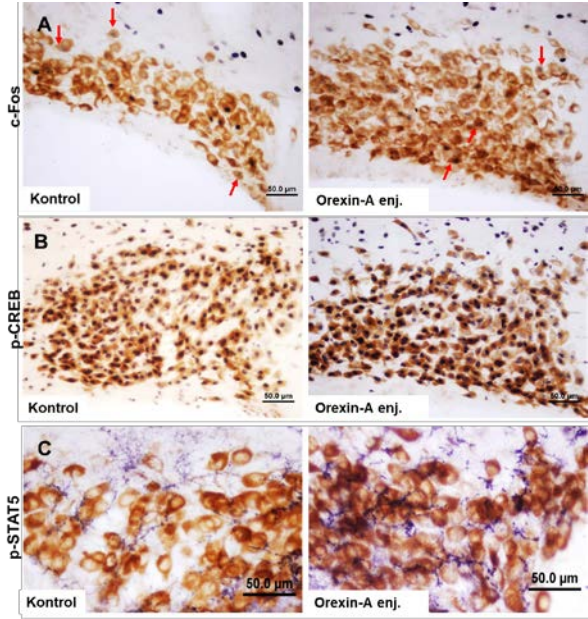
Şekil 1.

(A) Oreksin A-pozitif nöronların pre-sinaptik sonlanmaları (kırmızı ok başları), Nesfatin-1-pozitif nöronların (kahverengi sitoplazmik boyanma) hücre gövdelerinde bitişik olarak (juxta-position) izlenmektedir. (B) Oreksin A-pozitif nöronlar siyah sitoplazmik boyanmaları ile Nesfatin-1-pozitif nöronlar ise kahverengi boyanmaları ile ayırt edilmektedir.

### Oreksin A enjeksiyonunun nesfatin-1 nöronları üzerindeki etkisi

Bu iki peptidin birbiri üzerindeki olası etkilerini araştıran çalışmalarda öncelikle nesfatin-1 ve oreksin A içeren nöronlarda c-Fos proteininin ekspresyonu araştırılmıştır. Periton içine yapılan oreksin A peptidi enjeksiyonu sonrasında gerçekleştirilen ikili immünohistokimyasal boyamalarda nesfatin-1 nöronlarında c-Fos ekspresyonunda kontrol grubuna göre bir fark görülmemiştir (Şekil 2A). Bu çalışmalarda, hem enjeksiyon hem de kontrol grubundaki yüzde birin altındaki nöronda ikili işaretlenme görüldüğü için herhangi bir istatistiksel değerlendirme yapılamamıştır.

Oreksin A enjeksiyonu sonrasında nesfatin-1 nöronları fosforile-CREB (p-CREB) ekspresyonu açısından değerlendirilmiştir. Yapılan analizler sonucunda hem kontrol grubu deneklerde hem de enjeksiyon grubu deneklerde supraoptik çekirdekte yer alan bütün nesfatin-1 nöronlarının p-CREB eksprese ettikleri, dolayısıyla oreksin A enjeksiyonunun spesifik bir etkisinin olmadığı belirlenmiştir (Şekil 2B).



Şekil 2.

Supraoptik hipotalamik çekirdekte, oreksin A enjeksiyonundan sonra nesfatin-1 nöronlarında (A) c-Fos, (B) p-CREB ve (C) p-STAT5 ekspresyonu. (A) Hem kontrol hem de oreksin-A enjekte edilen gruplarda, sadece birkaç nesfatin-1 nöronu c-Fos-pozitif olarak izlendi (kırmızı oklar). (B) Tüm nesfatin-1 nöronları p-CREB-pozitif olarak tespit edildi. (C) p-STAT5 immünreaksiyonu, nesfatin-1-pozitif nöronlarda görülmedi.

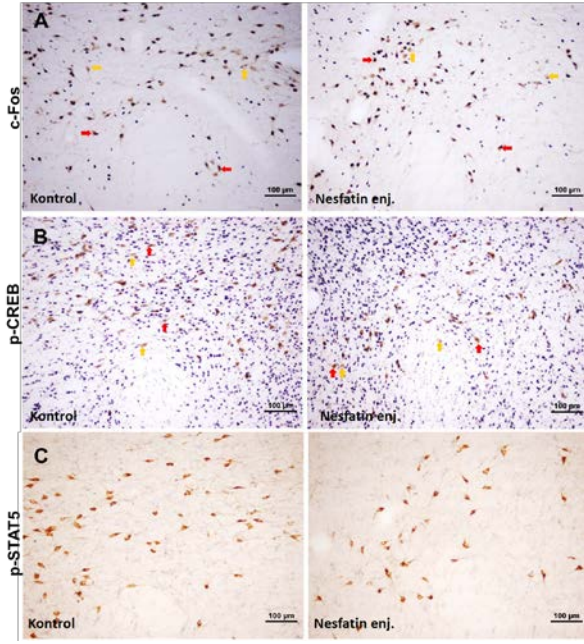
Oreksin A verilen deneklerdeki fosforile-STAT5 ekspresyonu değerlendirildiğinde, ne kontrol grubunda ne de enjeksiyon grubunda SON'de yerleşik nesfatin-1 nöronlarında pSTAT5 immünreaksiyonu görülmemiştir (Şekil 2C).

### Nesfatin-1 enjeksiyonunun oreksin A nöronları üzerindeki etkisi

Nesfatin-1 peptidi enjeksiyonu sonrası lateral hipotalamusta yer alan oreksin A immünoreaktif nöronlar değerlendirildiğinde, bu nöronların bir grubunun (yaklaşık %50'si) c-Fos'u eksprese ettiği belirlenmiştir (Şekil 3A). Ancak kontrol gruplarında da benzer oranda oreksin A nöronunun c-Fos-pozitif olduğu görülmüştür (Şekil 3A). Nesfatin-1 enjeksiyonu oreksin A nöronlarında artan bir aktivasyona neden olmamıştır. Nesfatin-1'in oreksin A nöronlarında p-CREB fosforillenmesi üzerine etkisini incelediğimizde, oreksin A nöronlarının hem kontrol hem de nesfatin-1 enjeksiyonlu gruplarda yaklaşık %60 oranında p-CREB içerdikleri belirlenmiştir (Şekil 3B). Bu sonuç nesfatin-1 peptidinin spesifik olarak oreksin A nöronlarını etkilemediğini göstermiştir.

Hem nesfatin-1 enjeksiyonu yapılmış hem de kontrol deneklerdeki pSTAT5 ekspresyonu incelendiğinde, her iki gruptaki oreksin A nöronlarının çekirdeklerinde pSTAT5 ekspresyonuna rastlanamamıştır (Şekil 3C).

## Nesfatin-1 ve Oreksin A Etkileşimi



Şekil 3.

Lateral hipotalamusta nesfatin-1 enjeksiyonundan sonra, oreksin A nöronlarında (A) c-Fos, (B) p-CREB ve (C) p-STAT5 ekspresyonu. (A-B) c-Fos-negatif ve p-CREB-negatif oreksin A nöronları (sarı ok) ve c-Fos-pozitif ve p-CREB-pozitif oreksin A nöronları (kırmızı ok). (C) p-STAT5 immünreaktivitesine sahip olmayan oreksin A nöronları görülmektedir.

## Tartışma ve Sonuç

Çalışmamızda, besin alımında önemli yeri olan ve karşılıklı zıt etki gösteren nesfatin-1 ve oreksin A peptidlerinin<sup>1,29</sup> birbiri üzerindeki etkileşiminin varlığı araştırılmıştır. Nesfatin-1 nöronlarına ait aksonal sonlanmaların oreksin A nöronları üzerinde belirlenmiş olması bu iki nöron arasında sinaptik bir ilişkinin varlığını düşündürmüştür. Ancak nesfatin-1 peptidi verilen deneklerde, lateral hipotalamusta lokalize oreksin A nöronlarında c-Fos ekspresyonu kontrol denekler seviyelerine göre bir farklılık göstermemiştir. Bu sonuç nesfatin-1'in direkt olarak oreksin A nöronlarını c-Fos aracılığı ile aktive edici bir etki göstermediğini düşündürmektedir. Ancak çalışma sonuçları daha önceki bulgularımızı desteklerken<sup>30</sup>, oreksin A nöronlarının c-Fos'u eksprese ettiklerini teyit etmiş ve dolayısıyla oreksin A nöronları üzerinde farklı moleküllerin var olan olası etkilerinin araştırılmasında c-Fos'un belirteç olarak kullanılabilceğini göstermiştir.

CREB hipotalamik nöronların regülasyonunda yer alan<sup>31,32</sup> önemli bir transkripsiyon faktörüdür. pCREB immünreaksiyonunun nöron çekirdeklerinde belirlenmesinin nöronal aktivasyon belirteci olarak kullanıldığı çalışmalarda, östrojen uygulamasına bağlı olarak hipotalamik çekirdeklerde aktive olan nöron sayısının arttığı<sup>33</sup>, melanosit-stimüle edici hormon (MSH) uygu-

lanan deneklerde tirotropin-saliverici hormon (TRH) ve kortikotropin-saliverici hormon (CRH) nöronlarında aktivasyonun görüldüğü (pCREB pozitifliği) bildirilmiştir<sup>34</sup>. Açlık durumunda da oreksin A nöronlarında pCREB pozitifliğinin arttığı ve bu artışın erkek deneklerle karşılaştırıldığında dişi deneklerden daha fazla olduğu bildirilmiştir<sup>35</sup>. Çalışmamız kapsamında elde edilen sonuçlar nesfatin-1 enjeksiyonları sonrasında oreksin A'yı eksprese eden çoğu nöronda CREB proteininin artışı yönündedir. Ancak nesfatin-1 enjeksiyonlarının CREB fosforillenmesini değiştirmedığı, kontrol deneklerle enjeksiyon yapılmış denekler arasında pCREB ekspresyonu açısından bir farklılığın olmadığı görülmüştür. Ancak bu bulgu oreksin A nöronlarında genetik işlevlerin düzenlenmesinde, nesfatin-1 uyarısında olmasa da, farklı başka uyarılarda CREB proteinini içeren yolların rol oynayabileceğini göstermektedir. Bir diğer yolak belirteci olan pSTAT5 ekspresyonu nesfatin-1 enjeksiyonu sonrası oreksin A nöronlarında tespit edilememiştir. Bu, iki yaklaşımla açıklanabilir: oreksin A nöronlarında yer alan STAT5 proteini nesfatin-1 uyarısı sonrasında fosforile olmamakta ve aktif forma geçmemekte; ya da STAT5 proteini oreksin A nöronları tarafından eksprese edilmemektedir. Literatürde de oreksin A nöronlarında STAT5'in ya da diğer STAT proteinlerinin ekspresyonunu bildiren bir rapor bulunmamaktadır. Ancak STAT proteinlerinin bazı nöroendokrin nöronlarda sentezlendiğini ve belirli uyarılarla fosforile olduklarını gösteren çalışmalar mevcuttur<sup>36,37,38</sup>.

Oreksin A enjeksiyonunun nesfatin-1 nöronları üzerindeki etkisi de benzer nitelikler taşımaktadır. Oreksin A verilen deneklerde SON'de yerleşik nesfatin-1 nöronlarında c-Fos aktivasyonu görülmemiştir. Çalışmamızda genellikle SON'de yerleşik nesfatin-1 nöronları öncelikli olarak incelenmiş olmasına rağmen, ek olarak arkuat çekirdekte ve diğer hipotalamik alanlarda yerleşik nesfatin-1 nöronları da incelenmiş ve bu alanlardaki nesfatin-1 nöronlarında da oreksin A etkisine bağlı bir c-Fos ekspresyonu görülmemiştir. pCREB ekspresyonunun hem kontrol hem de enjeksiyon gruplarında hemen hemen tüm nesfatin-1 nöronlarında görülmesi, CREB yolağının bu nöronların bazal işleyişinde bile aktif olduğunu göstermektedir. Bu bulgu bizim hipotezimizi desteklemiyor olsa da, literatür için önem taşımaktadır. Oreksin A enjeksiyonu sonrasında, nesfatin-1 nöronlarındaki pCREB varlığını gösteren bu immünohistokimyasal bulgu, literatürde ilk kez rapor edilmektedir. Supraoptik çekirdekte lokalize nesfatin-1 nöronlarında oreksin A enjeksiyonu sonrası pSTAT5 varlığının görülmemesi, oreksin A'nın nesfatin-1 nöronlarını STAT üzerinden etkilemediğini göstermektedir. İlginç olarak pSTAT5 varlığı periventriküler çekirdekte yer alan bazı nesfatin-1 nöronlarında görülmüştür. Ancak bu ekspresyon paterni kontrol ve enjeksiyon deneklerinde farklılık göstermemiştir. Bu sonuç, nesfatin-1 nöronlarının STAT5 proteinini eksprese ettiklerini ve STAT5'in bu

nöronlarda fosforile olabildiğini literatürde ilk kez göstermesi açısından önem taşımaktadır. Ancak hipotezimiz olan, oreksin A peptidinin nesfatin-1 nöronlarını STAT fosforilizasyonunu içeren bir yolak aracılığıyla aktive etmesi düşüncesini desteklememektedir.

Çalışmamızın sonucunda nesfatin-1 ve oreksin A peptidlerinin birbirleri üzerinde aktive edici etkisinin olmadığını, dolayısıyla besin alınımı sonrasında artan nesfatin-1 peptidinin oreksin A nöronları üzerinde ya da açlık sonrasında artan oreksin A peptidinin nesfatin-1 nöronları üzerinde direkt/indirekt etkisinin olmadığını göstermiştir. Bu sonuç, hipotezimizi destekler nitelikte olmamasına rağmen, literatüre katkı sağlamaktadır. Bu anlamda değerlendirildiğinde, besin alınımının düzenlenmesi gibi hayati bir hipotalamik homeostazis mekanizmasına ait iki çok önemli faktörün, bu düzenlenimde karşılıklı etkileşim ile bir rol oynamadıkları, ya da çalışmamız kapsamında olmayan farklı yollarla nöronal aktivasyon gösterebilecekleri düşünülmüştür. Bu noktada önemli bir olasılık olarak periton içerisine enjekte edilen peptidlerin hipotalamusa ulaşamıyor olması düşünülebilir de, literatürde nesfatin-1 peptidinin kan beyin bariyerini geçebildiğine dair raporlar mevcuttur<sup>39,40</sup>. Benzer şekilde oreksin A peptidinin de kandan merkezi sinir sistemi alanlarına difüzyonla geçtiği gösterilmiştir<sup>41</sup>. Nesfatin-1 nöronal sonlanmalarının oreksin A nöronları üzerinde var olduğu, literatürde ilk kez gösterilmiştir. Bu ilişkinin fonksiyonel sinaptik bir yapı oluşturup oluşturmadığının belirlenmesi için, ileri immünohistokimyasal ve/veya immüno elektronmikroskopik çalışmalara gereksinim vardır. Ancak bu tür bitişik olarak (juxtaposition) gözlenen ikili işaretlenmiş akson sonlanması-nöron gövdesi birlikteliğinin çoğunlukla sinaps oluşumuna işaret ettiği bilinmektedir. Bu kapsamda değerlendirildiğinde, en azından nesfatin-1 nöronlarının oreksin A nöronlarıyla sinaps yaptığı ve direkt olarak etkileşime girebileceği değerlendirilebilir.

Sonuç olarak, nesfatin-1 nöronlarının oreksin A nöronlarıyla sinaps oluşturabileceği, nesfatin-1 ve oreksin A peptidlerinin birbiri üzerinde, c-Fos, CREB ve STAT proteinlerinin rol aldığı hücre içi yolları kullanarak aktive edici etkilerinin olmadığı, ancak her iki peptidi eksprese eden nöronlarda, bu yolların kullanımıyla farklı moleküllerin besin alınımının kontrolü doğrultusunda düzenleyici etki gösterebilecekleri düşünülmüştür.

## Teşekkür

Bu makalede yer alan laboratuvarımıza ait sonuçlar, TÜBİTAK tarafından desteklenen 113S377 nolu proje kapsamında yapılan çalışmalardan elde edilmiştir.

## Kaynaklar

- Oh I, Shimizu H, Satoh T, et al. Identification of nesfatin-1 as a satiety molecule in the hypothalamus. *Nature* 2006;443:709-12.
- Stengel A, Tache Y. Nesfatin-1-Role as possible new potent regulator of food intake. *Regul Pept* 2010;163:18-23.
- Stengel A, Goebel M, Wang LX, Tache Y. Ghrelin, des-acyl ghrelin and nesfatin-1 in gastric X/A-like cells: Role as regulators of food intake and body weight. *Peptides* 2010;31:357-69.
- Shimizu H, Ohsaki A, Oh I, Okada S, Mori M. A new anorexigenic protein, nesfatin-1. *Peptides* 2009;30:995-8.
- Palasz A, Krzystanek M, Worthington J, et al. Nesfatin-1, a unique regulatory neuropeptide of the brain. *Neuropeptides* 2012;46:105-12.
- Atsuchi K, Asakawa A, Ushikai M, et al. Centrally administered nesfatin-1 inhibits feeding behaviour and gastroduodenal motility in mice. *Neuroreport* 2010;21:1008-11.
- Goebel M, Stengel A, Wang L, et al. Central nesfatin-1 reduces the nocturnal food intake in mice by reducing meal size and increasing inter-meal intervals. *Peptides* 2011;32:36-43.
- Chen X, Dong J, Jiang ZY. Nesfatin-1 influences the excitability of glucosensing neurons in the hypothalamic nuclei and inhibits the food intake. *Regul Peptides* 2012;177:21-6.
- Dong J, Guan HZ, Jiang ZY. Nesfatin-1 influences the excitability of glucosensing neurons in the dorsal vagal complex and inhibits food intake. *Plos One* 2014;9:e98967.
- Moreau JM, Ciriello J. Nesfatin-1 induces Fos expression and elicits dipsogenic responses in subfornical organ. *Behav Brain Res* 2013;250:343-50.
- Kerbel B, Unniappan S. Nesfatin-1 suppresses energy intake co-localises ghrelin in the brain and gut, and alters ghrelin, cholecystokinin and orexin mRNA expression in goldfish. *J Neuroendocrinol* 2012;24:366-7.
- Stengel A. Nesfatin-1-More than a food intake regulatory peptide. *Peptides* 2015;72:175-83.
- Stengel A, Taché Y. Role of NUCB2/Nesfatin-1 in the Hypothalamic Control of Energy Homeostasis. *Horm Metab Res* 2013;45:975-79.
- Pan WH, Hung HC, Kastin AJ. Nesfatin-1 crosses the blood brain barrier without saturation. *Peptides* 2007;28:2223-8.
- Price TO, Samson WK, Niehoff ML, et al. Permeability of the blood-brain barrier to a novel satiety molecule nesfatin-1. *Peptides* 2007;28:2372-81.
- de Lecea L, Kilduff TS, Peyron C, et al. The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:322-7.
- Date Y, Ueta Y, Yamashita H, et al. Orexins, orexigenic hypothalamic peptides, interact with autonomic, neuroendocrine and neuroregulatory systems. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:748-53.
- Stenberg D. Neuroanatomy and neurochemistry of sleep. *Cell Mol Life Sci* 2007;64:1187-204.
- Willie JT, Chemelli RM, Sinton CM, Yanagisawa M. To eat or to sleep? Orexin in the regulation of feeding and wakefulness. *Annu Rev Neurosci* 2001;24:429-58.
- Shirasaka T, Kunitake T, Takasaki M, Kannan H. Neuronal effects of orexins: relevant to sympathetic and cardiovascular functions. *Regul Pept* 2002;104:91-5.
- Ferguson AV, Samson WK. The orexin/hypocretin system: a critical regulator of neuroendocrine and autonomic function. *Front Neuroendocrinol* 2003;24:141-50.
- Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, et al. Orexins and orexin receptors: A family of hypothalamic neuropeptides and G pro-

## Nesfatin-1 ve Oreksin A Etkileşimi

- tein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell* 1998;92:573-85.
23. Lubkin M, Stricker-Krongrad A. Independent feeding and metabolic actions of orexins in mice. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;253:241-5.
  24. Eriksson M, Ceccatelli S, Uvnäs-Moberg K, et al. Expression of Fos-related antigens, oxytocin, dynorphin and galanin in the paraventricular and supraoptic nuclei of lactating rats. *Neuroendocrinology* 1996;63:356-67.
  25. Bromberg J, Chen X. STAT proteins: Signal transducers and activators of transcription. *Methods in Enzymol* 2001;333:138-51.
  26. Bromberg J, Darnell JE. The role of STATs in transcriptional control and their impact on cellular function. *Oncogene* 2000;19:2468-73.
  27. Lonze BE, Ginty DD. Function and regulation of CREB family transcription factors in the nervous system. *Neuron* 2002;35:605-23.
  28. Paxinos G, Watson C, (eds). *The rat brain in stereotaxic coordinates*. 6th edition. Elsevier Academic Press: Amsterdam; 2009.
  29. Ferguson, AV, Samson, WK. The orexin/hypocretin system: a critical regulator of neuroendocrine and autonomic function. *Front Neuroendocrinol* 2003;24:141-50.
  30. Eyigor O, Minbay Z, Cavusoglu I. Activation of orexin neurons through non-NMDA glutamate receptors evidenced by c-Fos immunohistochemistry. *Endocrine* 2010;37:167-72.
  31. Kageyama K, Suda T. Transcriptional Regulation of Hypothalamic Corticotropin-Releasing Factor Gene. *Vitam Horm* 2010;82:301-17.
  32. Lechan RM, Fekete C. Role of melanocortin signaling in the regulation of the hypothalamic-pituitary-thyroid (HPT) axis. *Peptides* 2006;27:310-25.
  33. Gu GB, Rojo AA, Zee MC, Ju Y, Simerly RB. Hormonal regulation of CREB phosphorylation in the anteroventral periventricular nucleus. *J Neurosci* 1996;16:3035-44.
  34. Sarkar S, LeGradi G, Lechan RM. Intracerebroventricular administration of alpha-melanocyte stimulating hormone increases phosphorylation of CREB in TRH and CRH-producing neurons of the hypothalamic paraventricular nucleus. *Brain Res* 2002;945:50-9.
  35. Funabashi T, Hagiwara H, Mogi K, Mitsushima D, Shinohara K, Kimura F. Sex differences in the responses of orexin neurons in the lateral hypothalamic area and feeding behavior to fasting. *Neurosci Lett* 2009;463:31-4.
  36. Ladyman SR, Fieldwick DM, Grattan DR. Suppression of leptin-induced hypothalamic JAK/STAT signalling and feeding response during pregnancy in the mouse. *Reproduction* 2012;144:83-90.
  37. Brown RSE, Piet R, Herbison AE, Grattan DR. Differential Actions of Prolactin on Electrical Activity and Intracellular Signal Transduction in Hypothalamic Neurons. *Endocrinology* 2012;153:2375-84.
  38. Severi I, Senzacqua M, Mondini E, Fazioli F, Cinti S, Giordano A. Activation of transcription factors STAT1 and STAT5 in the mouse median eminence after systemic ciliary neurotrophic factor administration. *Brain Res* 2015;1622:217-29.
  39. Pan WH, Hung HC, Kastin AJ. Nesfatin-1 crosses the blood brain barrier without saturation. *Peptides* 2007;28:2223-8.
  40. Price TO, Samson WK, Niehoff ML, Banks WA. Permeability of the blood-brain barrier to a novel satiety molecule nesfatin-1. *Peptides* 2007;28:2372-81.
  41. Kastin AJ, Akerstrom V. Orexin A but not orexin B rapidly enters brain from blood by simple diffusion. *J Pharmacol Exp Ther* 1999;289:219-23.



ÖZGÜN ARAŞTIRMA

## Laparoskopik Matür Kistik Teratom Eksizyonu Sonrası Kistin Büyüklüğü ile İçerdiği Farklı Mezodermal ve Ektodermal Doku Komponentleri Arasındaki İlişki

Adnan ORHAN<sup>1</sup>, Işıl KASAPOĞLU<sup>1</sup>, Şeyda ARIK<sup>2</sup>, Fatma ÖZ ATALAY<sup>3</sup>,  
Kemal ÖZERKAN<sup>1</sup>, Bilge ÇETİNKAYA DEMİR<sup>1</sup>, Hamza Furkan ŞEN<sup>1</sup>,  
Gürkan UNCU<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Bursa.

<sup>2</sup> Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıp - Biyoistatistik Anabilim Dalı, Bursa.

<sup>3</sup> Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Bursa.

### ÖZET

Overin matür kistik teratomu (MKT) ikinci ve üçüncü dekattaki kadınların en sık görülen over tümörüdür. Hemen tamamı benign olan bu tümörlerin rüptür, torsiyon ve malignite gibi çeşitli komplikasyonları vardır. Her üç germ yaprağından da köken alabilen bu tümörlerde kemik, kırıkdağ, diş gibi farklı germ yapraklarına ait dokular izlenebilir. Bu çalışmanın amacı laparoskopik MKT eksizyonu yaptığımız hastaların tümör içeriklerindeki doku farklılıklarını gözlemek ve bu dokuların MKT kist büyüklüğü ile olan ilişkisini araştırmaktır. Retrospektif olarak planlanan bu çalışmaya 01.01.2006 – 31.12.2018 tarihleri arasında bir üniversite hastanesinde laparoskopik MKT eksizyonu uygulanan hastalar alındı. Hastaların demografik özellikleri, MKT çapı, bilateralite oranı, lobülasyon, içeriğindeki kıl, diş, kemik dokusu varlığı ayrıntılı olarak incelendi. Çalışmaya 236 hasta alındı. 222 hastaya laparoskopik MKT kist eksizyonu uygulanmıştı. 14 hastada ise diğer laparoskopik operasyonlar sonrasında patoloji spesimeninde matür kistik teratom saptanmıştı. Bilateralite oranı %15,2 idi. 4-5 cm çapında 58, 5-6 cm çapında 78, 6-7 cm çapında 82, 7 cm’den büyük 54 MKT saptandı. MKT’un çapı arttıkça içerisinde kıl, diş veya kemik doku bulunma veya lobule olma ihtimali belirgin olarak artıyordu. İstatistiksel olarak bakıldığında özellikle 7 cm den büyük kistlerde her üç dokuyu da içermeye ve lobülasyon olasılığı en yüksek anlam düzeyine ulaşıyordu. Sonuç olarak laparoskopik MKT eksizyonu yapılan olgularda kist boyutu ile içerdiği farklı germ yapraklarına ait doku komponentleri ve lobülasyon durumu doğru orantılıdır. Bu durum özellikle 7 cm ve üstü matür kistik teratomlarda daha belirgindir.

**Anahtar Kelimeler:** Matür kistik teratom. Dermoid kist. Ektodermal komponentler.

### The Relationship Between the Size and Ectodermal or Mesodermal Components in Laparoscopic Mature Cystic Teratoma Excisions

### ABSTRACT

Mature cystic teratoma of the ovary (Dermoid cyst) is the most common ovarian tumor in women in the second and third decades. These tumors, all of which are benign, have various complications such as rupture, torsion, and malignancy. They can be derived from all three germ leaves and have different mesodermal and ectodermal tissue components such as hair, bone, and teeth. This study aimed to investigate the differences of mesodermal and ectodermal tissue components in mature cystic teratoma contents of the patients undergoing laparoscopic excision and to investigate the relationship between these tissue components and the tumor size. Patients who underwent laparoscopic mature cystic teratoma cyst excision in a university hospital in Bursa, Turkey between 01.01.2006 - 31.12.2018 were included in this retrospective study. Demographic characteristics of the patients, the diameter of the mature cystic teratoma cyst, bilaterality, lobulation, presence of hair, teeth, bone, cartilage tissue components in the tumor were evaluated. 236 women were included in the study. 222 patients underwent laparoscopic mature cystic teratoma cyst excision. 14 patients underwent other laparoscopic procedures, and mature cystic teratoma was found in the pathology specimen incidentally. Bilaterality rate was 15.2%. There were 58 mature cystic teratomas in 4-5 cm diameter, 78 in 5-6 cm diameter, 82 in 6-7 cm diameter and 54 mature cystic teratomas larger than 7 cm. As the diameter of the mature cystic teratoma increased, the presence of hair, teeth, or osseous tissue component or lobulation of the tumor increased significantly. In mature cystic teratomas larger than 7 cm, the possibility of including all three tissue components and lobulation reached the highest level of statistical significance. In conclusion, the size of the mature cystic teratoma and ectodermal tissue components of the tumor are proportional in laparoscopic mature cystic teratoma cyst excision procedures.

**Key Words:** Mature cystic teratoma Dermoid cyst. Ectodermal components.

Geliş Tarihi: 14 Nisan 2019  
Kabul Tarihi: 29 Ağustos 2019

Dr. Adnan ORHAN  
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Bursa.  
Tel.: 0505 633 71 02  
e-posta: adnanorhan@uludag.edu.tr

Overin matür kistik teratomu (MKT) ya da jinekologlar arasında daha yaygın bilinen ismiyle “Dermoid Kist” her üç germ yaprağından da köken alabilen kistik kitlelerdir<sup>1</sup>. Tüm over tümörleri göz önüne alındığında sadece %15’ini matür kistik teratomlar oluştururken ikinci ve üçüncü dekattaki kadınlarda en sık

görülen benign over tümörleri matür kistik teratomlardır<sup>2</sup>. Sıklıkla asemptomatik olan MKT'lar genellikle başka bir nedenle yapılan tetkikler esnasında veya jinekolojik operasyonlar esnasında insidental olarak saptanırlar. Nadiren bulgu verdiklerinde ise ovarian torsiyon, menstrüel düzensizlik, karın ve kasık ağrısı gibi belirtilerle prezente olabilirler. Yaklaşık olarak %15-20 oranında bilateral olarak ta bulunabilirler<sup>3</sup>.

Matür kistik teratomların bir üst sınıfı olan teratomlar pluripotent orijinli germ hücrelerinden köken alan ve hem matür hem de immatür dokulara ait içerik bulunduran tümörlerdir<sup>4</sup>. MKT'ların nasıl bir etyopatogenez ile geliştiği henüz net olarak aydınlatılmamış olsa da oosit içerisindeki genetik materyalin ikinci polar cisimcik atılımındaki bir problemden kaynaklandığı ve bu durumun kendi kendine fertilizasyonu (Self fertilization) tetiklediği hipotezi üzerinde durulmaktadır<sup>5</sup>.

MKT içeriği çok farklı ektodermal doku komponentleri içerebilmesi nedeni ile çok şaşırtıcı olabilmektedir. Saç, kıl, diş, kemik gibi ektodermal dokular kas, yağ ve kıkırdak gibi mezodermal dokular ve silyalı epitel gibi endodermal dokular matür kistik teratomlar içerisinde bulunabilir. Bu kadar farklı dokuları içermelerine rağmen diferansiyasyon ve hızlı büyüme yetenekleri çok sınırlıdır. Bundan dolayı MKT'ların malignite potansiyeli %1-2 düzeyinde kalmaktadır<sup>6</sup>. En çok ektodermal orijinli dokuları içerdiklerinde skuamöz hücreli kanser MKT'dan en sık gelişen malign tümör tipidir<sup>7</sup>.

Matür kistik teratomların laparoskopik cerrahisinde uygun cerrahi klivaj bulunarak diseksiyonunun tamamlanması ve bir endoskopik torba aracılığı ile batın dışına alınması artık hemen her matür kistik teratom için altın standart tedavidir<sup>8</sup>. Laparoskopik MKT eksizyonu sonrası bu tür doku komponentleri içeren kistlerin batın dışına alınması endoskopik torba ile bile olsa zor olmaktadır. Özellikle kemik, kıkırdak ve diş gibi esnemeyen sert ektodermal ve mezodermal dokular MKT içeriği büyüdükçe trokardan batın dışına alınırken zorluk çıkartırlar<sup>9</sup>. Biz bu çalışmada laparoskopik MKT eksizyonu sonrasında kistin çapı ile kist içeriğindeki farklı ekzodermal ve mezodermal doku komponentleri arasındaki ilişkiyi araştırdık.

## Gereç ve Yöntem

Bu çalışma Bursa'da bir Üniversite Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalında retrospektif olarak planlandı. Çalışmaya 01.01.2006 – 31.12.2018 tarihleri arasında laparoskopik ovaryan MKT eksizyonu uygulanan hastalar ile başka bir benign jinekolojik patoloji endikasyonu ile laparoskopik uygulanan ve operasyon esnasında MKT saptanan hastalar alındı. Hastaların yaş, vücut kitle indeksi, parite, geliş semptomu, bilateralite oranı, operasyon süresi, operasyon komplikasyonu, kimyasal

peritonit varlığı gibi demografik özellikleri kaydedildi. Çıkartılan matür kistik teratom içeriğindeki kıl (ektoderm), diş (ektoderm) ve kemik (mezoderm) gibi farklı ektodermal ve mezodermal dokularının varlığı saptandı. Kitlenin ikiden fazla lobülasyon gösterip göstermediği değerlendirildi. MKT büyüklüğü ile içerdiği farklı doku komponentleri arasında bir ilişkinin olup olmadığı incelendi. Aynı zamanda MKT çapı ile her üç doku komponentini de aynı anda içermeye olasılığı arasındaki ilişki değerlendirildi.

Bir retrospektif değerlendirme olmasına rağmen çalışma ile ilgili olarak Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi klinik araştırmalar etik kurulu onayı alındı (2019-5/18). Çalışmaya alınma kriterleri olarak kliniğimizde laparoskopik MKT eksizyonu yapılan hastalar ile benign jinekolojik endikasyonlar ile laparoskopik uygulanıp MKT saptanan hastalar seçildi. Malignite ihtimali olan hastalar ve permanent patoloji sonucu MKT'dan farklı çıkan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

## İstatistiksel Analiz

Sonuçların istatistiksel değerlendirilmesi, SPSS (Statistical Package for Social Sciences 23.0 for Windows) programı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediğini değerlendirmek için Shapiro Wilk testi kullanıldı. Yaş ve vücut kitle indeksi gibi tanımlayıcı istatistikler, ortanca (minimum: maksimum), kategorik değişkenler n (%) olarak bildirildi. Kategorik değişkenlerin biyoistatistiksel karşılaştırılmasında Pearson ki-kare testi kullanıldı. P değeri 0.05 altında saptandığında istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Toplamda 236 hastanın verileri retrospektif olarak analiz edildi. Olguların ortalama yaşı 26,5 ortalama vücut kitle index'leri 21,5'ti. 222 hastaya (%94,1) MKT endikasyonu ile laparoskopik eksizyon yapılmıştı. Geriye kalan 14 hastaya (%5,9) ise benign jinekolojik endikasyonlar nedeni ile laparoskopik bir operasyon uygulanırken insidental olarak MKT saptanmıştı. 200 hastada unilateral MKT vardı. 36 hastada ise bilateral MKT vardı. Toplamda 272 adet MKT değerlendirildi ve bilateralite oranı %15,2 olarak saptandı. Laparoskopik MKT eksizyonu uygulanan hastaların 12'sinde (%5,2) ovaryan torsiyon nedeni ile acil olarak laparoskopik uygulanmıştı. Laparoskopik esnasında 11 hastada (%4,6) matür kistik teratom içeriği ideal cerrahi diseksiyon alanı ve klivajı bulunmasına rağmen patladı ve batına kist içeriği bir miktar yayıldı. Fakat bu hastaların hiçbirinde kimyasal peritonit tablosu gelişmedi. Hiçbir matür kistik teratomda maligniteye rastlanmadı. Ortalama operasyon zamanı 65,6 dakika olarak saptandı. Olguların demografik, klinik ve operatif verileri **Tablo-1**'de sunulmuştur.

## Matür Kistik Teratom ve İçerdiği Farklı Dokular

**Tablo I.** Demografik Veriler

N=236 hasta	
Yaş (Yıl, ort.±SD)	26,5 ± 2,34
Vücut Kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> , ort.±SD)	21,5 ± 4,87
Parite (≥1)	56 (%23,7)
<b>Operasyonun Şekli</b>	
• Laparoskopik Dermoid kist (Matür kistik Teratom) eksizyonu	222 (%94,1)
• Laparoskopik benign cerrahi (Histerektomi, Ooforektomi vs.)	14 (%5,9)
Unilateralite (%)	200 (%84,8)
Bilateralite (%)	36 (%15,2)
<b>Asıl Başvuru Semptomu (%)</b>	
• Ağrı	82 (%34,7)
• Menstrüel düzensizlik	128 (%54,2)
• Torsiyon	12 (%5,2)
• İnsidental saptanma	14 (%5,9)
Operasyon esnasında rüptür (Spillage) (%)	11 (%4,6)
Operasyon zamanı (dakika)	65,6 (38-92)

Veriler median (minimum-maksimum) veya n(%) olarak ifade edilmiştir.

236 hastadan toplamda elde edilen MKT sayısı 272'di. Matür kistik teratomun boyutu ile içerdiği ektodermal ve mezodermal doku komponentleri arasındaki ilişkiyi saptamak için kistin boyutu 4-5 cm, 5-6 cm, 6-7 cm ve 7 cm ve üstü şeklinde 4 ayrı sınıfta incelendi (**Tablo-II**). Her matür kistik teratomun kıl, kemik ve diş doku içerip içermediği hesaplandı. Buna göre matür kistik teratomun boyutu arttıkça içerisinde kıl, kemik ve diş gibi ektodermal veya mezodermal komponentleri ayrı ayrı içerme olasılığı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmaktaydı. Alt grup analizlerinde bu farkın özellikle 7 cm ve üstü matür kistik teratomlarda istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaştığı görüldü.

**Tablo II.** Matür kistik teratomun boyutu ile içerdiği ektodermal (Kıl, diş) veya mezodermal (Kemik) doku komponentleri arasındaki ilişki

	Ektodermal Kıl Komponenti		Ektodermal Diş Komponenti		Mezodermal Kemik Komponenti	
	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok
4-5 cm çapındaki matür kistik teratomlar (n=58)	7(10.1%)	51(25.1%)	5(7.9%)	53(25.4%)	6(8.7%)	52(25.6%)
5-6 cm çapındaki matür kistik teratomlar (n=78)	10(14.5%)	68(33.5%)	7(11.1%)	71(34%)	9(13%)	69(34%)
6-7 cm çapındaki matür kistik teratomlar (n=82)	14(20.3%)	68(33.5%)	12(19.1%)	70(33.5%)	14(20.3%)	68(33.5%)
7 cm ve üstü matür kistik teratomlar (n=54)	38(55.1%)	16(7.9%)	39(61.9%)	15(7.2%)	40(58.9%)	14(6.9%)
<b>p-değeri</b>	<0.001		<0.001		<0.001	

Veriler n(%) olarak ifade edilmiştir.

Not: Alt grup analizlerinde 7 cm ve üstü matür kistik teratomların bütün diğer boyutlardaki kistlere göre ayrı ayrı kıl, diş veya kemik doku içerme ihtimali istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmıştı.

MKT'un boyutu arttıkça her üç farklı ektodermal ve mezodermal doku komponentini de aynı anda içerme olasılığının artıp artmadığını ve yine MKT'un boyutu arttıkça ikiden fazla lobül içerme olasılığının artıp artmadığı **Tablo-III**'de değerlendirildi. Buna göre MKT'un boyutu arttıkça kıl, diş ve kemik ektodermal ve mezodermal komponentlerinin üçünü de birden aynı anda içerme olasılığı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmaktaydı. Aynı durum lobülasyon içinde geçerliydi. MKT'un boyutları arttıkça ikiden fazla lobül içerme olasılığı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmaktaydı. Alt grup analizlerinde bu farkın en fazla hangi boyutta olduğuna bakıldığında ise 7 cm ve üstü MKT'larda kıl, kemik ve diş komponentlerini birlikte ve aynı anda içerme olasılığının diğer boyutlardaki MKT'lara göre en yüksek istatistiksel anlama kavuştuğu izlendi. Aynı şekilde 7 cm ve üstü MKT'larda ikiden fazla lobülasyon gösterme olasılığının diğer boyutlardaki MKT'lara göre en yüksek istatistiksel anlama kavuştuğu izlendi.

**Tablo III.** Matür kistik teratomun boyutu ile kıl, kemik ve diş gibi farklı germ yapraklarından kaynaklanan dokuları aynı anda içerme olasılığının incelenmesi (Birinci sütun) ve matür kistik teratomun boyutu ile ikiden fazla lobül bulundurma olasılığının incelenmesi (İkinci sütun)

	3 komponenti içerme durumu		İkiden fazla lobül bulundurma durumu	
	Var	Yok	Var	Yok
4-5 cm çapındaki matür kistik teratomlar (n=58)	0	58(26.10%)	3(3.40%)	55(29.90%)
5-6 cm çapındaki matür kistik teratomlar (n=78)	5(10%)	73(32.90%)	8(9.10%)	70(38%)
6-7 cm çapındaki matür kistik teratomlar (n=82)	11(22%)	71(32%)	25(28.40%)	57(31%)
7 cm ve üstü matür kistik teratomlar (n=54)	34(68%)	20(9%)	52(59.10%)	2(1.10%)
<b>p-değeri</b>	<0.001		<0.001	

Veriler n(%) olarak ifade edilmiştir.

Not: Alt grup analizlerinde 7 cm ve üstü matür kistik teratomların bütün diğer boyutlardaki kistlere göre aynı anda kıl, diş veya kemik dokularını içerme ihtimali istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmıştı. Aynı şekilde 7 cm ve üstü matür kistik teratomların bütün diğer boyutlardaki kistlere göre ikiden fazla lobüle olma durumu istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmıştı.

## Tartışma ve Sonuç

Bu araştırma sonucunda laparoskopik cerrahi ile çıkarılan matür kistik teratomların boyutları arttıkça içerdiği kıl, kemik ve diş gibi ektodermal ve mezodermal



doku komponentlerinin bulunma olasılığının yükseldiğini saptadık. Her ne kadar hem kıl, hem dış hem de kemik dokusunun aynı anda olma olasılığı ile matür kistik teratomun boyutu arasında da bir orantı saptanamasa da bu dokuların tek tek artışı ile MKT boyutu arasında bir doğru orantı mevcuttu.. Yine benzer şekilde matür kistik teratomlarda boyut arttıkça, tümörün lobule olma olasılığı artıyordu. En önemli istatistiksel fark ise 7 cm ve üstü matür kistik teratomlarda gözlemlendi.

Matür kistik teratomlar her üç germ yaprağından köken alan benign içerikli ovaryan germ hücreli tümörlerdir<sup>10</sup>. Jinekolojik operasyonlar esnasında veya farklı batın görüntüleme teknikleri esnasında insidental olarak saptanmaları söz konusu olabilir<sup>11</sup>. Tıbbi literatürde %5-12 oranında insidental saptanan matür kistik teratom oranından bahsetmekte iken, bizim serimizde bu oran %5,9 olarak saptandı.

Her ne kadar overin bilateralite gösteren tümörleri içerisinde yer alsada da matür kistik teratomların bilateralite oranları %20'yi geçmemektedir<sup>12</sup>. Birçok farklı çalışma da farklı bilateralite oranları bildirilmekle beraber matür kistik teratomlarda bilateralite oranı %9-18 arasında değişmektedir. Bizim çalışmamızda bilateralite oranını %15,2 olarak saptadık. Matür kistik teratomların bilateral olması ile içerdiği mezodermal ve ektodermal doku komponentlerin fazlalığı veya azlığı arasında ise bir ilişki saptamadık.

Ovaryan torsiyon reproduktif dönemdeki kadınlarda en sık görülen jinekolojik acillerdendir. Matür kistik teratomlarda da sıklıkla torsiyon görülmekle beraber bunun MKT kaynaklı bir patoloji mi olduğu yoksa matür kistik teratomun olayın bir sonucu mu olduğu aslında net değildir<sup>13</sup>. Birçok çalışmada %5-10 düzeylerinde olan ovaryan torsiyon oranını kendi çalışmamızda da %5,2 olarak saptadık. Torsiyon izlenen olgular tek tek değerlendirildiğinde MKT boyutunun artması ile torsiyon arasında istatistiksel anlam düzeyine ulaşan bir bulguya rastlamadık.

Matür kistik teratomların preoperatif dönemde rüptürü son derece nadirdir<sup>14</sup>. Bizim serimizde preoperatif dönemde rüptür hiç yokken peroperatif laparoskopik diseksiyon esnasında 11 hastada matür kistik teratom içeriği açılarak batına tümörün yağlı içeriği yayıldı. "Spillage" olarak değerlendirilen bu durumlarda kimyasal peritonit açısından uyanık durumda olmak ve yakın klinik bulgu takibi yapmak son derece önemlidir. Operasyon anında bu olgularda diseksiyon ve klivaj hattı net olarak bulunduğu kist içeriği tamamen boşalmadan tümör batın dışına alındı, batın 2000 cc ılık serum fizyolojik ile yıkandı ve hiçbir vakada kimyasal peritonit komplikasyonu izlenmedi.

Matür kistik teratomdan gelişen bir diğer komplikasyon malignitelerdir<sup>15</sup>. Matür kistik teratomlardan malignite gelişme olasılığı çok düşük olmasına rağmen literatürde skuamöz hücreli karsinomdan malign melanoma, gonadoblastomdan adenokarsinoma birçok

farklı malign tümör gelişimi bildirilmiştir<sup>16</sup>. Bu tümörler hemen tamamen postmenapozal hastalarda ortaya çıkar. Bizim serimizde 236 hastanın hiçbirinde malign transformasyon izlenmedi. Bunun en büyük nedeni postmenapozal hasta sayısının çok az olması ve hastaların ortalama yaşının 26,5 olması olabilir. Her ne kadar matür kistik teratomdan skuamöz hücreli kanser gelişme ihtimali diğer kanser tiplerinden daha sık olsa da teorik olarak her üç germ yaprağına ait hücrelerden farklı tipte kanserler gelişebilir. Malign transformasyon oranı %1'i geçmemektedir. Ca 125 başta olmak üzere ovarian malignitelerin hiçbir tümör belirteci matür kistik teratomların malign transformasyonunda kullanılmamaktadır.

Matür kistik teratomlar embriyolojik gelişim basamakları içerisinde her üç germ yaprağından da köken alabilmeleri nedeni ile çok farklı mezodermal ve ektodermal doku komponentlerini içerebilmektedirler. Özellikle ektodermal doku komponentleri olan epidermoid bileşenler, deri dokusu ve sebace glandlar hemen her MKT patolojisinde olabilen patolojik yapılarıdır<sup>17</sup>. Diğer daha büyük mezodermal ve ektodermal doku komponentleri olan kemik, diş kıvrıkdak ve kıl dokuları gibi dokular da matür kistik teratomun içeriğinde yer alabilir. Hengi mezodermal veya ektodermal dokunun hangi MKT içerisinde oluştuğu, bütün mezodermal veya ektodermal doku içeriklerinin bir MKT olgusunda bulunması için ne gibi bir gerekliliğin olduğu, matür kistik teratomun lobüle olması, büyümesi, boyutlarının artması ile içeriğindeki mezodermal veya ektodermal doku tabakaları ile ilgili herhangi bir ilişkinin olup olmadığı tıbbi literatürde halen cevap bekleyen sorular arasındadır. Büyüyen ve boyutları artan bir tümörde tümör anjiyogenezi ve hiperplazisine bağlı olarak ileri boyutlarda bir farklılaşma olması beklenebilir. Fakat MKT boyutundaki bu büyüme ve farklılaşmanın içerdiği doku bileşenleri ile ilişkisi olup olmadığı henüz ortaya konulmamıştır.

Her ne kadar MKT ların birçok hastada asemptomatik olmasına rağmen bizim çalışmada hastaların yüzde otuzundan fazlasında ağrı saptanmıştı. Tıbbi literatürde temel başvuru semptomunun ağrı olduğu MKT olguları yaklaşık olarak %20 düzeyindedir<sup>18</sup>. Ağrı şikâyeti ile başvuran MKT hastaları irdelendiğinde sıklıkla bu hastaların ağrı diye tarifledikleri semptomun dismenore olduğu saptandı. Her iki semptomun MKT nedeni ile mi hastada olduğu bilinemese de bu durumun MKT'ye sekonder gelişen dismenore olduğunu düşünmekteyiz.

Bu çalışmada on iki yıllık bir süre içerisinde tersiyer bir merkezden çıkan MKT olgularının retropektif analiz yapılmış ve tümörün boyutunun artmasının içerdiği mezodermal veya ektodermal doku komponentlerinin fazlalığıyla ve lobülasyon göstermesi ile doğrudan bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Bu ilişki MKT boyutu özellikle 7 cm ve üstüne çıktığında istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşıyordu. Laparosko-

## Matür Kistik Teratom ve İçerdiği Farklı Dokular

pik MKT eksizyonu operasyonlarında özellikle diş, kemik ve kıl gibi mezodermal ve ektodermal orijinli dokuların olduğu tümörleri dikkatli bir şekilde patlatmadan ve saçılmadan batin dışına alırken bu bilgi jinekolog endoskopiste yol gösterebilir. Matür kistik teratomun boyutu 7 cm'yi geçtikçe daha fazla yabancı doku içereceğinden ve daha fazla lobülasyon içereceğinden dolayı çok daha dikkatli davranmak operasyonun komplikasyonsuz ve güvenli yapılmasını sağlayabilir.

### Teşekkür

Yazarlar verilerin hastane bilgi yönetim sisteminden alınması esnasında yardımları bulunan tüm asistan doktor ve diğer personele teşekkür ederler. Ayrıca biyoistatistiksel analizlerin son kontrolünde yardımlarından dolayı Biyoistatistik Ana Bilim Dalı'na teşekkür ve şükranlarımızı sunarız.

### Kaynaklar

1. Stany MP, Hamilton CA. Benign disorders of the ovary. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2008;35:271-284.
2. Templeman CL1, Hertweck SP, Scheetz JP, Perlman SE, Fallat ME. The management of mature cystic teratomas in children and adolescents: a retrospective analysis. *Hum Reprod*. 2000 Dec;15(12):2669-72.
3. Kahraman K, Tulek F, Taskın S, Tolunay E, Dokmeci F. Over-yan matür kistik teratomlar: 83 olgunun analizi. *Türk Jinekoloji Onkoloji Dergisi* 2010;4:97-102.
4. Saba L, Guerriero S, Sulcis R, Virgilio B, Melis G, Mallarini G. Mature and immature ovarian teratomas: CT, US and MR imaging characteristics. *European Journal of Radiology* 2009;72:454-463.
5. Linder D, McCaw B, Hecht F. Parthenogenic Origin of Benign Ovarian Teratomas. *N Engl J Med*. 1975 Jan 9;292(2):63-6.
6. Peterson WF. Malignant degeneration of benign cystic teratomas of the ovary; a collective review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 1957;12:793-830.
7. Hackethal A, Brueggmann D, Bohlmann MK, Franke FE, Tinneberg HR, Münstedt K. Squamous-cell carcinoma in mature cystic teratoma of the ovary: systematic review and analysis of published data. *Lancet Oncol* 2008;9:1173-1180.
8. Ferrari MM1, Mezzopane R, Bulfoni A, Grijuela B, Carminati R, Ferrazzi E, Pardi G. Surgical treatment of ovarian dermoid cysts: a comparison between laparoscopic and vaginal removal. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2003 Jul 1;109(1):88-91.
9. Medeiros LR, Fachel JM, Garry R, Stein AT, Furness S. Laparoscopy versus laparotomy for benign ovarian tumours. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Jul 20;(3):CD004751.
10. Caspi B, Lerner-Geva L, Dahan M, Chetrit A, Modan B, Hagay Z, Appelman Z. A Possible Genetic Factor in the Pathogenesis of Ovarian Dermoid Cysts. *Gynecol Obstet Invest*. 2003;56(4):203-6.
11. Mori Y, Nishii H, Takabe K, Shinozaki H, Matsumoto N, Suzuki K, Tanabe H, Watanabe A, Ochiai K, Tanaka T. Preoperative diagnosis of malignant transformation arising from mature cystic teratoma of the ovary. *Gynecol Oncol*. 2003 Aug;90(2):338-41.
12. Ayhan A, Bukulmez O, Genc C, Karamursel BS, Ayhan A. Mature cystic teratomas of the ovary: case series from one institution over 34 years. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2000 Feb;88(2):153-7.
13. Harada M1, Osuga Y, Fujimoto A, Fujimoto A, Fujii T, Yano T, Kozuma S. Predictive factors for recurrence of ovarian mature cystic teratomas after surgical excision. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013 Dec;171(2):325-8.
14. Caspi B, Appelman Z, Rabinerson D, Zalel Y, Tulandi T, Shoham Z. The growth pattern of ovarian dermoid cysts: a prospective study in premenopausal and postmenopausal women. *Fertil Steril*. 1997 Sep;68(3):501-5.
15. Kikkawa F, Ishikawa H, Tamakoshi K, Nawa A, Suganuma N, Tomoda Y. Squamous cell carcinoma arising from mature cystic teratoma of the ovary: a clinicopathologic analysis. *Obstet Gynecol*. 1997 Jun;89(6):1017-22.
16. Kikkawa F, Nawa A, Tamakoshi K, Ishikawa H, Kuzuya K, Suganuma N, Hattori S, Furui K, Kawai M, Arie Y. Diagnosis of squamous cell carcinoma arising from mature cystic teratoma of the ovary. *Cancer*. 1998 Jun 1;82(11):2249-55.
17. Araujo IB, Pinheiro MV, Zanvettor PH, Studart EJ, Filho DF, Coupland SE. High frequency of malignant transformation of ovarian mature teratoma into squamous cell carcinoma in young patients in northeast Brazil. *Int J Gynecol Pathol*. 2016 Mar;35(2):176-84.
18. Li C, Zhang Q, Zhang S, Dong R, Sun C, Qiu C, Zhang Z, Yang X, Kong B. Squamous cell carcinoma transformation in mature cystic teratoma of the ovary: a systematic review. *BMC Cancer*. 2019 Mar 11;19(1):217.



ÖZGÜN ARAŞTIRMA

# Acil Servise Başvuran Hasta ve Yakınlarının Sosyokültürel ve Sosyoekonomik Düzeylerinin Ambulans Kullanımına Etkisinin Araştırılması\*

Yıldız Ulkat ONGUN<sup>1</sup>, Vahide Aslıhan DURAK<sup>2</sup>, Halil İbrahim ÇIKRIKLAR<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Doğubeyazıt Dr. Yaşar Eryılmaz Devlet Hastanesi Acil Servisi, Ağrı.

<sup>2</sup> Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, Bursa.

## ÖZET

Acil ambulans sisteminin ve sevk zincirinin uygunsuz olarak kullanılması günümüz modern sağlık sisteminin sorunlarından biridir. Halkın bu hizmeti kullanım oranı kişilerin sosyoekonomik şartlarına, sağlık hizmetlerine ulaşım süresine, yaşına ve geçirdiği kazanın veya hastalığının derecesine göre değişebilir. Çalışmamızda; üniversitemiz acil servisine 112 acil ambulans hizmetleri aracılığı ile başvuran hastaların ve hasta yakınlarının sosyokültürel, sosyoekonomik ve eğitim durumlarının incelenmesi amaçlanmıştır. Acil servisimize 112 ambulansı ile başvuran 500 hasta prospektif olarak çalışmaya dahil edildi. Hastalar, hasta yakınları ve 112 ekipleri ile görüşülerek hastaların verileri toplandı. Cinsiyet, yaş, eğitim durumu, gelir durumu, önceki ambulans kullanımları, sağlık güvencesi, çalışma durumu, şikayetleri ve tanısı gibi bilgileri toplanarak istatistiksel analizi yapıldı. Çalışmamızda ambulans kullanımının erkeklerde daha fazla olduğu ve 65 yaş üstü grupta fazla olduğu saptanmıştır. Gelir düzeyi artışının uygunsuz ambulans kullanımını azalttığı görülmüştür. Daha önceden ambulans kullanımı olmayan hasta grubunun daha fazla oranda olduğu görülmüştür. Yine bu grupta uygunsuz kullanım oranı daha yüksek oranda saptanmıştır. 112 aramalarında en yüksek oranın hasta yakınları tarafından aranma olduğu ve en düşük oranın ise hastanın kendisi tarafından aranması olduğu görülmüştür. Sonuç olarak; uygun ambulans kullanımı için hastaların bilinçlendirilmesi ve hastaların acil servis başvurularında kullanabilecekleri alternatif ulaşım sistemleri gerekmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Acil servis. Ambulans. Sosyokültürel düzey.

## Investigation of the Effect of Sociocultural and Socioeconomic Levels of Patients and their Relatives for Ambulance Use in Emergency Department

### ABSTRACT

Improper use of the emergency ambulance system and transfer systems is one of the most important problems of today's modern health care system. People's use of this service may vary depending on the socioeconomic conditions, the time for accessing to health services, the age, and the degree of the accident or disease. In our study; it was aimed to reveal the sociocultural, socioeconomic and educational status of the patients and their relatives who applied to the emergency department of our university through 112 emergency ambulance services. 500 patients who referred to our emergency department with an ambulance of 112 were included in our study. Patients, their relatives and 112 teams were interviewed and the data of the patients were collected. Statistical analysis was conducted by gathering information such as gender, age, educational status, incomes tatus, previous ambulanceusage, health insurance, working status, complaints and diagnosis. We found that the use of ambulance in our study was higher in men and in over 65 years age group. The increase in income level was found to reduce the inappropriate ambulance use. It was obtained that the patient group, which had not previously used ambulance, was found to be higher. The highest ambulance call rate was found to be called by the patient's relatives and the lowest rate was found to be by the patient himself. As a result; the consciousness should be increased for appropriate ambulance use and alternative transporting systems for emergency admissions should be developed.

**Key Words:** Emergency department. Ambulance. Sociocultural level.

Geliş Tarihi: 08 Mayıs 2019

Kabul Tarihi: 04 Eylül 2019

\* "6th Eurasian Congress on Emergency Medicine & 14th Turkish Emergency Medicine Congress" kongresinde poster bildiri olarak sunulmuştur (08-11 Kasım 2018, Antalya).

Dr. Vahide Aslıhan DURAK  
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Acil Tıp Anabilim Dalı, Bursa.  
Tel.: 0532 446 25 12  
E-posta: aslidurakis@hotmail.com

Ülkemiz, ekonomik, sosyal, kültürel ve sağlık sistemi açısından gelişmekte olan ülkeler arasında sayılmaktadır. Gelişen teknoloji, değişen yaşam standartları gibi etkenler sağlık sisteminin de bu gelişime paralel olarak gelişmesini sağlamaktadır. Türkiye sağlık sistemi aile hekimliği, devlet hastaneleri, eğitim araştırma hastaneleri ile beraber üniversite hastanelerini kapsayan üç basamaktan oluşmaktadır. Bu basamak sistemi sevk zinciri ile çalışmaktadır. Bu sevk zincirinin amacı, sağlık hizmetine ait kaynakların doğru ve etkin kullanılmasını sağlamaktır<sup>1</sup>.

Acil ambulans sisteminin ve sevk zincirinin uygunsuz olarak kullanılması günümüz modern sağlık sisteminin sorunlarından biridir. Acil ambulans hizmeti; kişinin hayatını tehdit eden durumlarda veya acil sağlık hizmetine ihtiyaç duyulan hallerde, hastanın mümkün olan en hızlı şekilde acil servise ulaştırılması ve bu ulaşım sürecinde olay yerinden başlayarak acil servise kadar süren yaşam desteğinin sağlandığı önemli bir toplum sağlığı hizmetidir. Halkın bu hizmeti kullanım oranı kişilerin sosyoekonomik şartlarına, sağlık hizmetlerine ulaşım süresine, yaşına ve geçirdiği kazanın veya hastalığının derecesine göre değişebilir<sup>2</sup>.

Acil servisler hastanelerin toplumla ilişkisinin en fazla olduğu bölümler olup acil servislerin hastalara hızlı, doğru ve kesintisiz hizmet sunma zorunluluğu bulunmaktadır. Bu yüzden acil servislerin kesintisiz hizmet verebilmesi için fiziksel yapı ve personel gücü bakımından eksiksiz donatılması gerekmektedir<sup>3</sup>.

Acil servislerin uygunsuz kullanılmak istenmesinde sıra beklemeden aynı gün tetkik ve tedavi olabilmek, tüm uzman doktorlara günün her saatinde ulaşabilmek gibi faktörler rol oynamakla birlikte, hastanın sağlık sigortasının gücüne, sağlık personeline ulaşım imkanı ve sağlık durumunun ciddiyetini algılamamanın derecesine göre değişmektedir<sup>4,5</sup>. Ayrıca acillerin gereksiz yere işgal edilmesi hastaların acil serviste daha uzun süre beklemelerine, sağlık durumu daha ciddi hastaların tanı, tetkik ve tedavilerinin gecikmesine, hizmet kalitesinde düşmeye ve doktor-hasta ilişkisinin zayıflamasına yol açmaktadır<sup>6-8</sup>.

Benzer uygunsuz kullanım, acil ambulans sistemi için de geçerlidir. Tüm ambulans çağrılarının yaşamı-organı tehdit eder nitelikte durumlar için yapılmış olmadığı görülmektedir<sup>9</sup>.

Çalışmamızda; üniversitemiz acil servisine 112 acil ambulans hizmetleri aracılığı ile başvuran hastaların ve hasta yakınlarının sosyokültürel, sosyoekonomik ve eğitim durumlarının incelenmesi amaçlanmış ve bu şekilde gerekli önlemler alınarak uygunsuz ambulans kullanımının önlenmesi hedeflenmiştir.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmamız 25.01.2018 ile 30.06.2018 tarihleri arasında acil servise ambulans ile getirilen 500 hasta incelenerek yapılmış prospektif bir çalışmadır. Çalışmamız için üniversitemiz Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (Tarih: 23.01.2018, Karar no: 2018-2/26) onay alındı.

Çalışmaya; bu çalışmaya katılmayı kabul eden ve erişkin acil servise 112 acil sağlık hizmetleri ambulansı ile başvuran 18 yaş ve üzeri hastalar dahil edildi. 18 yaş altında olan, özel ambulans ile başvuran ve çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Hastalar ve yakınları ile görüşülerek ve

hastayı taşıyan 112 ekibi tarafından doldurulmuş olan vaka kayıt formları incelenerek çalışmaya alınan vakalar için oluşturulmuş standart formlar araştırmacı tarafından dolduruldu. Formlara her bir vaka için; hastanın yaşı, cinsiyeti, sağlık güvencesinin olup olmadığı, daha önce ambulans kullanımının olup olmadığı, kendine ait aracı olup olmadığı, yalnız / yakınlarıyla yaşama durumu, doğum yeri, oturduğu ilçe, gelir durumu, eğitim durumu, çalışma durumu / mesleği, 112 ile irtibata geçen hasta yakınının; (hasta ile yakınlığı, 112'yi arama şikayeti, gelir ve eğitim durumu), hastayı getiren 112 ekibinin; (hastayı alışı şikayeti, ön tanısı), acil serviste; (traj kodu, hastanın nihai tanısı) kaydedildi.

Gelir durumu beyanı; gelirim giderimden az / gelirim giderime denk / gelirim giderimden fazla ifadeleriyle değerlendirildi.

Eğitim durumları okuryazar değil / okuryazar-ilkokul mezunu-ortaokul mezunu / lise mezunu / yüksek öğretim mezunu şeklinde gruplandı.

112 ile irtibata geçenler hasta, akrabası, iş arkadaşı, dış merkez, arkadaşı ve bakım evi olarak gruplandı.

Hastaların şikayetleri ve tanıları travma, kardiyak aciller, gastrointestinal sistem acilleri, solunum acilleri, toksikoloji, nörolojik aciller, dahili aciller, göz acilleri, enfeksiyon, yeşil alan, psikiyatrik aciller, ürogenital aciller, dermatolojik aciller, obstetrik aciller, hematolojik aciller, Kulak Burun Boğaz acilleri ve diğerleri olarak sınıflandı.

## İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizinde SPSS 17.0 istatistik programı kullanıldı. Yaşların normal dağılıma sahip olup olmadığı Shapiro-Wilk testi ile test edilmiştir. Normal dağılıma uymayan değişkenler medyan (minimum-maksimum) değerler ile verilmiştir. Kategorik değişkenler n ve yüzde değerleri ile verilmiş olup, kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare ve Fisher-Freeman-Halton testi kullanılmıştır.

## Bulgular

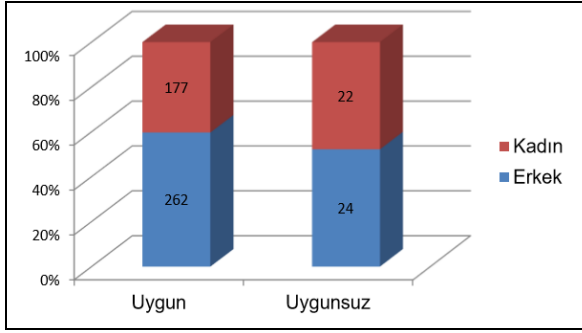
Çalışmamız 25.01.2018 ile 30.06.2018 tarihleri arasında acil servise ambulans ile getirilen 500 hasta incelenerek yapıldı. Çalışmaya katılanların medyan yaşı 46 (minimum18- maksimum100) yıl idi.

Hastaların ambulans kullanımının uygunluğu değerlendirildiğinde; çalışmaya alınan 500 hastanın 15 tanesinin (%3) ambulans kullanımının uygunluğu nihai tanılarına ulaşamadığı için değerlendirilemezken, 439 hastanın (%90,5) 112 ambulansını uygun olarak kullandığı, 46 hastanın ise (%9,5) 112 ambulansını uygunsuz olarak kullandığı saptanmıştır.

Çalışmaya alınan hastalarda ambulans kullanımının cinsiyetlere göre dağılımı Şekil-1'de görülmekte olup

## Hasta ve Yakınlarının Ambulans Kullanımlarının Araştırılması

2 cinsiyet arasında farklılık saptanmamıştır ( $p=0,325$ ) (Şekil-1).



( $p=0,035$ )

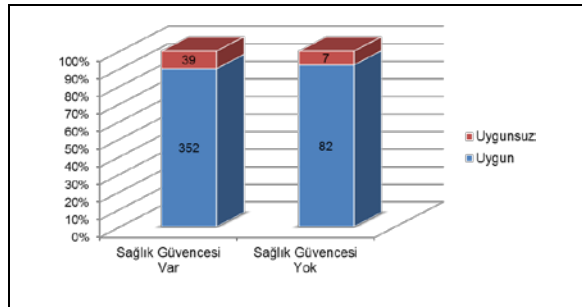
Şekil-1:  
Ambulans kullanım uygunluğunun cinsiyetlere göre dağılımı

Hastaların yaşlarına göre ambulans kullanım durumları Tablo-I'de görülmektedir ve gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0,002$ ).

Tablo I. Yaşa göre ambulans kullanım durumu

Yaş	Ambulans kullanımı		p-değeri
	Uygun n(%)	Uygunsuz n(%)	
≤65	329 (%88,20)	44 (%11,80)	0,002
>65	110 (%98,20)	2 (%1,80)	

Sağlık güvencesi bilgisine ulaşılabilen 480 hasta değerlendirildiğinde ise sağlık güvencesi olan ve olmayan gruplar karşılaştırıldığında; ambulans kullanım uygunluğu açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p=0,542$ ) (Şekil-2).



( $p=0,542$ )

Şekil-1:  
Sağlık güvencesi durumuna göre ambulans kullanımının karşılaştırılması

Çalışmamızdaki 484 hastanın 305 tanesi (%63,0) 112 ambulansını ilk defa kullandığını belirtirken, 179 tanesi (%37,0) 112 ambulansını daha önce bir veya birden fazla sayıda kullandığını belirtmiştir. 112 ambulansını ilk defa kullanan gruptaki 305 hastanın 273 tanesinin (%62,3) ambulans kullanımını uygun olarak

değerlendirilirken, 32 tanesinin (%69,6) ambulans kullanımını uygunsuz olarak değerlendirilmiştir. 112 ambulansını daha öncede kullanmış 179 hastanın 165 tanesinin (%37,7) ambulans kullanımını uygun olarak değerlendirilirken, 14 tanesinin (%30,4) ambulans kullanımını uygunsuz olarak değerlendirilmiştir ( $p=0,333$ ).

Hastaların kendi aracı olma durumuna göre incelendiğinde ise aracı olan ve olmayan gruplar arasında anlamlı oranda farklılık saptanmıştır ( $p=0,124$ ) (Tablo-II).

Tablo II. Hastaların kendi aracı olma durumuna göre ambulans kullanımı

Kendine ait aracı var mı?	Ambulans kullanımı		p-değeri
	Uygun n(%)	Uygunsuz n(%)	
Hayır	279 (%63,70)	24 (%52,20)	0,124
Evet	159 (%36,30)	22 (%47,80)	

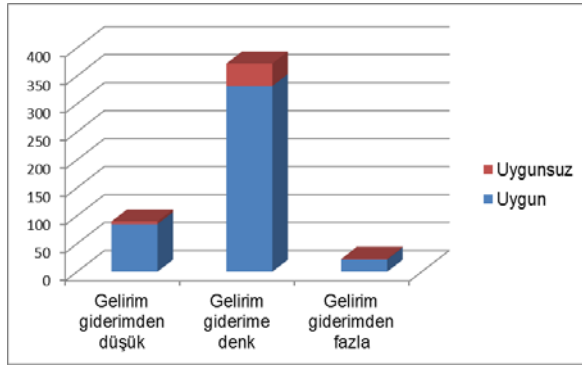
Hastaların yaşam koşullarına bakıldığında; yalnız yaşayan ve yakınlarıyla yaşayan hasta grupları karşılaştırıldığında yakınlarıyla birlikte yaşayan grupta uygunsuz ambulans kullanımının daha fazla olduğu görüldü. Uygun ambulans kullanımı açısından 2 grup arasında anlamlı farklılık saptandı ( $p=0,162$ ) (Tablo-III).

Tablo III. Yaşam koşullarına göre ambulans kullanımı

Yaşam koşulları	Ambulans kullanımı		p-değeri
	Uygun n(%)	Uygunsuz n(%)	
Yalnız yaşıyor	106 (%24,4)	7 (%15,2)	0,162
Yakınlarıyla yaşıyor	328 (%75,6)	39 (%84,8)	

Hastaların gelir durumları değerlendirildiğinde; 372 hasta (%76,7) 'gelirim giderime denk', 90 hasta (%18,6) 'gelirim giderimden düşük', 23 hasta ise (%4,7) 'gelirim giderimden fazla' ifadesini tercih etmiştir.

Hastaların gelir durumları ile ambulans kullanımının uygunlukları değerlendirildiğinde; gelir durumu düşük olan 85 hastanın (%19,4) geliri giderine denk olan 332 hastanın (%75,6) gelir düzeyi yüksek olan 22 hastanın (%5) ambulans kullanımını uygun bulunurken; gelir düzeyi düşük olan 5 hastanın (%10,9) geliri giderine denk olan 40 hastanın (%87,0) gelir düzeyi yüksek olan 1 hastanın (%2,2) ambulans kullanımını uygunsuz olarak değerlendirildi. Hastaların gelir durumuna göre ambulans kullanımları arasında anlamlı fark bulunmamıştır ( $p=0,221$ ) (Şekil-3).

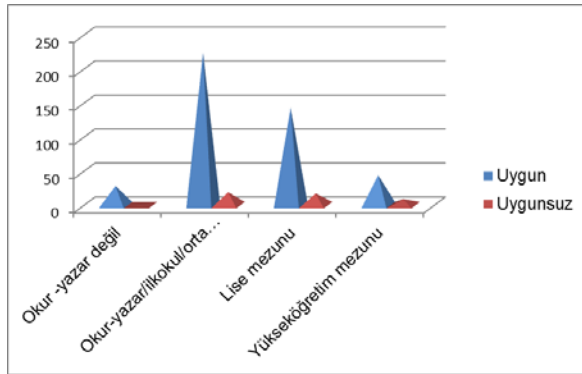


(p=0,221)

Şekil 3-

Hastaların gelir durumuna göre ambulans kullanımı

Ambulans kullanımı uygun olarak ve uygunsuz olarak değerlendirilen hasta grupları arasında eğitim durumuna göre anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,126) (Şekil-4).



(p=0,126)

Şekil-4:

Hastaların eğitim durumuna göre ambulans kullanımı

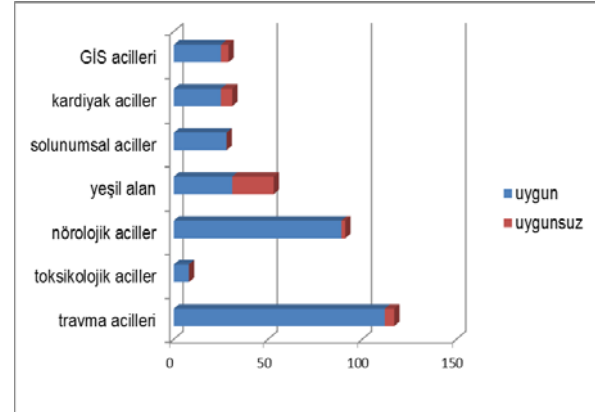
112 ile irtibata geçen kişiye göre hastaların ambulans kullanım uygunluğu değerlendirildiğinde ise gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,166) (Tablo-IV).

**Tablo IV.** 112 ile irtibata geçen kişiye göre ambulans kullanımı

112 ile irtibata geçen	Ambulans Kullanımı n(%)		Toplam n(%)	p-değeri
	Uygun	Uygunsuz		
Kendisi	5(%1,4)	1(%2,5)	6(%1,6)	0,166
Akrabası	236(%68,0)	31(%77,5)	267(%69,0)	
İş arkadaşı	36(%10,4)	4(%10,0)	40(%10,3)	
Dış merkez	23(%6,6)	0(%0,0)	23(%5,9)	
Arkadaşı	41(%11,8)	4(%10,0)	45(%11,6)	
Bakımevi personeli	4(%1,2)	0(%0,0)	4(%1,0)	
Komşusu	2(%0,6)	0(%0,0)	2(%0,5)	

\*Uygun ve uygunsuz bulanların karşılaştırılması

Hastaların 112'yi arama şikayetine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p<0,001) (Şekil-5).



(p&lt;0,001)

Şekil-5:

112 arama şikayetlerine göre ambulans kullanımının değerlendirilmesi

## Tartışma ve Sonuç

Acil ambulans hizmetleri bireyin yaşamını tehdit eden veya acil sağlık bakımını gerektiren durumlarda nakil süresince bireyin yaşamsal fonksiyonlarını sürdürmesine yardımcı olan ve mümkün olan en kısa sürede acil servislere ulaşımını sağlayan çok önemli bir halk sağlığı hizmetidir. Ambulans hizmetlerinin kullanımı bireyin yaşı, geçirdiği kaza veya hastalığın derecesi, sağlık kurumuna varış süresi ve kişinin ekonomik durumuna göre değişkenlik gösterir.

Ambulans hizmetini kullananlar genellikle akut hasta veya ağır yaralıdır ve bu hastaların acil servislere yatış süreleri daha uzundur. Türkiye'de ambulans hizmetlerinin sunumundaki gelişmeler 1980 sonlarında başlamış, 1994 yılında da '112 acil yardım ve kurtarma' adı altında yeni bir sistem devreye sokulmuştur<sup>10</sup>.

Çalışmamızda acil servise 112 acil ambulansı ile başvuran 500 hastanın %59,20'sinin erkek %40,8'inin kadın olduğu görülmüştür. Hastaların ortalama yaşı ise 46 olarak bulunmuştur. İzmir ilinde 112 acil ambulans hizmetlerinin kullanımının değerlendirildiği bir çalışmada yine benzer şekilde ambulans kullanımının erkeklerde daha fazla olduğu ve 65 yaş üstü grupta fazla olduğu saptanmıştır<sup>10</sup>. Kawakami ve ark. tarafından Japonya'da yapılan bir çalışmada 70-79 yaş aralığındaki hastaların ambulans başvuru oranının daha sık olduğu görülürken, kadınların daha sık başvurduğu görülmüştür<sup>11</sup>. Rucker ve ark. tarafından Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada ise ambulans ile yapılan başvuruların erkeklerde ve 65 yaş üstü grupta daha sık olduğu görülmüştür<sup>12</sup>.

## Hasta ve Yakınlarının Ambulans Kullanımlarının Araştırılması

Bu çalışmalar ile kıyaslandığında çalışmamız literatür ile uyumludur ancak yaş ortalamasının diğer ülkelere göre daha düşük olduğu görülmektedir.

Hastaların gelir durumları ile ambulans kullanımlarının uygunlukları değerlendirildiğinde; yıllık gelir düzeyi gıderinden düşük olan 5 hastanın (%10,9) geliri gıderine denk olan 40 hastanın (%87,0) gelir düzeyi yüksek olan 1 hastanın (%2,2) ambulans kullanımı uygunsuz olarak değerlendirildi.

Richards ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada yıllık geliri 15000 dolar ve altında olan hastalarda %59 oranında uygunsuz ambulans kullanımı olduğu görülmüştür<sup>13</sup>. Yine Rucker ve ark. tarafından yapılan çalışmada yıllık gelir düzeyi 50000 dolar ve üzerinde olan hastalarda uygunsuz ambulans kullanım oranlarının %17,4 ile diğer gelir gruplarına kıyasla en düşük olduğu görülmüştür<sup>12</sup>. Bu çalışmalara ve bizim çalışmamıza dayanarak gelir düzeyi artışının uygunsuz ambulans kullanımını azalttığı görülmektedir. Gelir düzeyi yüksek hasta gruplarının acil servis başvurularında özel araçlarını ya da özel ambulans servis hizmetlerini tercih etmeleri bu duruma neden olarak gösterilebilir.

Okur-yazar olmayan hastaların %2,2'sinin ambulans kullanımı uygunsuz olarak değerlendirilmiştir. Eğitim durumu okur-yazar / ilkokul mezunu veya ortaokul mezunu olan hastaların %41,3'ünün ambulans kullanımı uygunsuz olarak değerlendirilmiştir. Eğitim durumu lise mezunu olan hastaların %37,0'sinin ambulans kullanımı uygunsuz olarak değerlendirilmiştir. Yükseköğretim mezunu olan gruptaki hastaların %19,6'sının ambulans kullanımı uygunsuz olarak değerlendirilmiştir. Rucker ve ark. tarafından yapılan çalışmada lise ve yüksek okul düzeyindeki eğitimi olan hasta gruplarında uygunsuz ambulans kullanımının en düşük oranda olduğu görülmüştür<sup>12</sup>. Çalışmamızın literatür ile bu bakımdan uyumlu olduğu görülebilir.

112 acil sağlık hizmetlerini arama şikayetleri değerlendirildiğinde; hastaların %32,8'i travma, %25,5'i nörolojik şikayetler, %14,8'i yeşil alan şikayetleri, %8,7'si kardiyak şikayetler, %8,1'i GİS şikayetleri, %7,8'i solunumsal şikayetler ve %2,2'sinin de toksikolojik şikayetler sebebiyle başvurduğu görülmüştür. Kızak ve ark.nın yaptığı çalışmada ise acil servise 112 acil sağlık hizmetleri aracılığı ile başvuran hastaların en sık olarak %20,2 oranı ile kardiyovasküler hastalıklara bağlı başvurduğu, en düşük oranda ise jinekolojik ve obstetrik şikayetler sebebi ile başvurduğu görülmüştür<sup>10</sup>. Üniversitemiz hastanesinin çevre yolu üzerinde yer alması ve trafik kazalarının çok sık görülmesi sebebi ile travmaya bağlı başvuruların sık olması açıklanabilir.

Hastaların yaşam koşulları değerlendirildiğinde yakınları ile birlikte yaşayan gruptaki hastaların %84,8'inin ambulans kullanımı uygunsuz olarak değerlendirildi. Yalnız yaşamakta olan gruptaki hastaların

ise %15,2'sinin ambulans kullanımı uygunsuz olarak değerlendirildi. Kawakami ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise yalnız yaşayan hastalardaki uygunsuz ambulans kullanımının yakınları ile birlikte yaşayan gruba kıyasla %5 oranında daha fazla olduğu görülmüştür<sup>11</sup>. Bu açıdan değerlendirildiğinde çalışmamız literatür ile benzer bulunmamıştır. Bu duruma; ülkemizdeki yalnız yaşayan hasta gruplarında ambulansa haber verecek hasta yakınlarının olmaması neden olarak gösterilebilir.

Çalışmamızdaki hastaların %63,0'ü 112 acil ambulansını ilk defa kullandığını belirtirken, %37,0'si 112 ambulansını daha önce bir veya birden fazla kullandığını belirtmiştir. 112 acil ambulansını ilk defa kullanan gruptaki hastaların %69,6'sının ambulans kullanımı uygunsuz olarak değerlendirilirken, 112 ambulansını daha öncede kullanmış hastaların %30,4'ünün ambulans kullanımı uygunsuz olarak değerlendirilmiştir. Kawakami ve ark.'nın yaptığı çalışmada daha önceden ambulans kullanımı olmayan hasta grubunun daha fazla oranda olduğu görülmüştür. Yine bu grupta uygunsuz kullanımın oranı daha yüksek oranda saptanmıştır<sup>11</sup>.

Çalışmamızdaki hastaların 112 acil ambulansı ile irtibata geçen yakınlarının hastalar ile yakınlık düzeyleri değerlendirildiğinde; hastaların %69,9'unun hastanın akrabası, %10,3'ünün hastanın iş arkadaşı, %11,6'sının hastanın arkadaşı, %5,9'unun diğer sağlık kurumlarından (diyaliz merkezi, fizik tedavi merkezi vb.), %1,0'inin bakımevi personeli, %0,5'inin hastanın komşusu olduğu belirlenmiştir. Çalışmadaki hastaların %1,6'sı ise 112 ambulansı ile irtibata geçen kişinin kendisi olduğunu belirtmiştir. Kızak ve ark.'nın yaptığı çalışmada en yüksek oranın hasta yakınları tarafından aranma olduğu ve en düşük oranın ise hastanın kendisi tarafından aranması olduğu görülmüştür<sup>10</sup>. Keskinöglü ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada ise yine benzer şekilde en yüksek oranda ambulansın hasta yakınları tarafından arandığı görülmüştür<sup>14</sup>.

Sonuç olarak acil servislere hasta transferinde 112 acil ambulansı etkin bir rol oynamakta olup, özellikle yaşlı hastalar tarafından tercih edilmektedir. Tüm hastanelerin acil servislerine 112 aracılığıyla yapılan sevklerde gerekli koordinasyon ve işbirliğinin sağlanması hayati önem arz etmektedir. Çalışmanın sonuçları, bazı sosyoekonomik faktörlerin, (yaş, cinsiyet, gelir durumu ve bir otomobile sahip olma gibi) bireyin ambulans çağırma kararını etkilediğini göstermektedir. Uygun ambulans kullanımı için halkın bilinçlendirilmesi ve çeşitli hasta gruplarına ve hastaların ihtiyaçlarına uygun alternatif taşıma yöntemlerinin geliştirilmesi gerekmektedir.



---

## Kaynaklar

1. 1.Yataklı sağlık tesislerinde acil servis hizmetlerinin uygulama usul ve esasları hakkında tebliğ. Sağlık Bakanlığında, Yayımlandığı Resmi Gazete Tarihi: 16/10/2009, Yayımlandığı Resmi Gazete No: 27378.
2. Eagle J, Rideout E, Price M, McMann C, Wonnacot E. Misuse of emergency department by elderly population: Myth or reality. *J Emerg Nurs* .1993;19:212-8.
3. Holliman CJ. Designing a new emergency medicine facility. *Acil Tıp Dergisi*. 2001; 1(1): 57-60.
4. Weinick RM, Zuvekas SH, Cohen JW. Racial and ethnic differences in access to and use of health care services, 1977 to 1996. *MediCareResRev* 2000; 57(Suppl 1): 36-54.
5. Coleman P, Irons R, Nicholl J. Will alternative immediate care services reduce demands for non-urgent treatment at accident and emergency? *EmergMed J*. 2001; 18(6): 482-7.
6. Afilalo J, Marinovich A, Afilalo M, et al. Non-urgent emergency department patient characteristics and barriers to primary care. *AcadEmergMed* .2004; 11(12): 1302-10.
7. Bezzina AJ, Smith PB, Cromwell D, Eagar K. Primary care patients in the emergency department: who are they? A review of the definition of the 'primary care patient' in the emergency department. *EmergMedAustralas*. 2005; 17(5-6): 472-9.
8. Oktay C, Cete Y, Eray O, Pekdemir M, Gunerli A. Appropriateness of emergency department visits in a Turkish university hospital. *CroatMed J*. 2003; 44(5): 585- 91.
9. Morgans A, Burgess S. Judging a patient's decision to seek emergency healthcare: clues for managing increasing patient demand. *AustHealthRev*. 2012 ;36:110-4.
10. Kıdak L, Keskinoğlu P, Sofuoğlu T, Ölmezoğlu Z. İzmir İlinde 112 Acil Ambulans hizmetlerinin kullanımının değerlendirilmesi. *Genel Tıp Dergisi*. 2009;19(3):113-9.
11. Kawakami C, Ohshige K, Kubota K, Tochikubo O. Influence of socioeconomic factors on medically unnecessary ambulance calls. *BMC Health Services Research*. 2007; 7:120.
12. Rucker DW, Edwards RA, Burstin HR, O'Neil AC, Brennan TA. Patient specific predictors of ambulance use. *AnnEmergMed*. April 1997; 29:484-91.
13. Richards JR, Ferrall SJ. Inappropriate use of emergency medical services transport: comparison of provider and patient perspectives. *AcadEmergMed*. 1999;6: 14-20.
14. Keskinoglu P, Sofuoglu T, Ozmen O, Gündüz M, Ozkan M. Older people's use of pre-hospital emergency medical services in Izmir, Turkey. *Archives of gerontology and geriatrics* 2010; 50: 356-60.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

## Rosmarinik Asidin Cisplatine Karşı Antisitotoksik ve Antigenotoksik Etkisinin A549 ve Beas-2B Hücre Hatlarında Araştırılması

Özgür VATAN

Bursa Uludağ Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Bursa.

### ÖZET

Rosmarinik Asit (RA) birçok bitki türünde bulunan önemli bir fenolik bileşiktir. Çalışmada RA'nın, A549 (İnsan Akciğer Kanseri Hücre Hattı) ve Beas-2B (İnsan Sağlıklı Bronşial Epitel Hücre Hattı) hücrelerinde, Cisplatin tarafından oluşturulan sitotoksik, genotoksik etki ve oksidatif strese karşı etkinliğinin *in vitro* olarak belirlenmesi ve böylelikle Cisplatin kemoterapisi sırasında hastalar tarafından kullanılabilir RA içerikli bitkisel ürünlerin Cisplatin tedavisi üzerindeki olası etkilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu amaca yönelik olarak sitotoksite belirlenmesinde XTT, genotoksite belirlenmesinde Komet ve oksidatif stres değerlerinin belirlenmesinde ise DCFH-DA yöntemleri kullanılmıştır. Yöntemlerde hücreler Cisplatin'in iki farklı dozuna (11, 22 µM) 24 saat süre ile maruz bırakılmıştır. Hücreler RA'nın üç farklı konsantrasyonuna (50, 100, 200 µM) hem tek başına hem de Cisplatin'in iki farklı dozu ile beraber uygulanarak 24 saat süre ile maruz bırakılmıştır. Sonuç olarak Cisplatin dozları tarafından artırılan; sitotoksik etkiye karşı RA'nın kullanılan konsantrasyonlarının antisitotoksik aktivite, genotoksik etkiye karşı ise antigenotoksik aktivite gösterme potansiyeli olduğu belirlenmiştir. RA'nın bu aktivitelerinin temelinde de Cisplatin tarafından artırılan oksidatif stres parametrelerini azaltıcı antioksidan özellik göstermesi olduğu belirlenmiştir. Sonuç olarak RA içeren bitkisel ürünlerin, özellikle Cisplatin kemoterapisi alan hastalarda bilinçsizce tüketiminin önlenmesi gerekliliği gösterilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Rosmarinik asit. Cisplatin. Antisitotoksite. Antigenotoksite.

### Investigation of Anticytotoxic and Antigenotoxic Effect of Rosmarinic Acid Against Cisplatin In A549 and Beas-2B Cell Lines

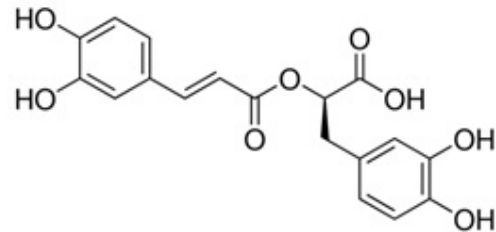
#### ABSTRACT

Rosmarinic Acid (RA) is an important phenolic compound found in many plant species. The aim of this study was to determine the efficacy of RA against Cisplatin-induced cytotoxic, genotoxic effects and oxidative stress in A549 (Human Lung Cancer Cell Line) and Beas-2B (Human Healthy Bronchial Epithelial Cell Line) cells. In this way, it was aimed to determine the possible effects of RA-containing herbal products that can be used by patients, on Cisplatin treatment during Cisplatin chemotherapy. For this purpose, XTT assay was used to determine cytotoxicity, Comet assay was used to determine genotoxicity and, DCFH-DA assay was used to determine oxidative stress values. Cells were exposed to two different doses of Cisplatin (11, 22 µM) for 24 hours. Cells were exposed to three different concentrations of RA (50, 100, 200 µM) both alone and in combination with two different doses of Cisplatin for 24 hours. As a result, it was determined, used RA concentrations have anti cytotoxic activity potential, against the cytotoxic effect increased by Cisplatin and antigenotoxic activity potential, against the genotoxic effect increased by Cisplatin. It was found that these activities of RA were based on antioxidant properties which reduced oxidative stress parameters increased by Cisplatin. In conclusion, the necessity to prevent the unconscious consumption of herbal products containing RA, especially in patients receiving Cisplatin chemotherapy has been shown.

**Key Words:** Rosmarinic acid. Cisplatin. Anticytotoxicity. Antigenotoxicity.

Kozmetikten gıda sanayisine kadar pek çok alanda kullanımı bulunan Rosmarinik asit (RA), kafeik asit ve 3,4 dihidroksifenillaktik asit'in esteridir<sup>1</sup>. İlk olarak 1958 yılında Scarpati ve Oriente tarafından *Rosmari-*

*nus officinalis* (Biberiye) bitkisinden izole edilmiş olan RA'nın kimyasal yapısı Şekil 1 de gösterilmiştir<sup>2</sup>.



Şekil 1.  
Rosmarinik asidin kimyasal yapısı  
(<sup>3</sup> nolu kaynaktan alınmıştır).

Geliş Tarihi: 01 Eylül 2019  
Kabul Tarihi: 25 Eylül 2019

Dr. Özgür VATAN  
Bursa Uludağ Üniversitesi,  
Fen Edebiyat Fakültesi,  
Biyoloji Bölümü, Bursa.  
Tel.: 0535 359 70 62 / 0224 294 18 65  
E-posta: ovatan@uludag.edu.tr

Daha sonra gerçekleştirilen çalışmalarla pek çok bitki familyasına ait farklı türlerin de RA içerdiği belirlenmiştir. Lamiaceae ve Boraginaceae dışında RA içeren belli başlı familyalara; Apiaceae<sup>4</sup>, Araliaceae<sup>5</sup>, Cucurbitaceae<sup>6</sup>, Tiliaceae<sup>7</sup>, Rubiaceae<sup>8</sup>, Sterculiaceae<sup>9</sup>, Zosteraceae<sup>10</sup>, Blechnaceae<sup>11</sup>, Anthocerotaceae<sup>12</sup> familyaları örnek verilebilir.

Chu ve ark. gerçekleştirdikleri çalışmada RA'nın antiinflamatuvar etkinliğini farelerde lipopolisakaritlerle indükledikleri akut akciğer yaralanmalarında *in vivo* olarak göstermişlerdir<sup>13</sup>. Sanchez-Campillo ve ark ise RA'nın UV ışınlarından koruyucu bir ajan olarak kullanılabilceğini bildirmişlerdir<sup>14</sup>. Bunların dışında RA'nın antioksidan özelliklerinin gösterildiği birçok çalışma bulunmaktadır<sup>15</sup>. Bununla birlikte farklı ülkelerde olduğu gibi ülkemizde de RA açısından zengin *Rosmarinus officinalis* (biberiye) gibi bitkilerin halk arasında farklı semptomlara karşı geleneksel olarak kullanımı da oldukça yaygındır<sup>16,17</sup>.

Çalışmada özellikle Cisplatin kemoterapisi alan hastalarda, RA kullanımının oluşturabileceği etkilerin *in vitro* olarak gösterilmesi amaçlanmıştır. Bu amaç doğrultusunda Cisplatin'in sitotoksik ve genotoksik etkilerine karşı RA'nın olası antisitotoksik ve antige-notoksik özellikleri *in vitro* olarak araştırılmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmada RA'nın (Sigma Aldrich, Darmstadt, Germany, CAS: 20283-92-5) Cisplatin (Sigma Aldrich Darmstadt, Germany, CAS: 15663-27-1) tarafından oluşturulan sitotoksik ve genotoksik etkiye karşı antisitotoksik ve antigenotoksik etkinliği A549 (ATCC® CRM-CCL-185™) insan akciğer kanser hücre hattı ve Beas-2B (ATCC® CRL-9609™) insan sağlıklı bronşial epitel hücre hatlarında *in vitro* olarak araştırılmıştır. Bununla birlikte Cisplatin etki mekanizmasında önemli rol oynayan Hücre içi Reaktif Oksijen Türleri (ROS; "Reactive Oxygen Species") üzerinde Cisplatin'in etkisine karşı RA'nın etkinliği de aynı hücre hatları kullanılarak araştırılmıştır. Sitotoksik-antisitotoksik belirlenmesinde XTT ((2,3-bis[2-metoksi- 4-nitro- 5-sulfofenil]- 2H-tetrazolyum- 5-karboksianilit iç tuzu), genotoksik - antigenotoksik belirlenmesinde Komet, Hücre içi, ROS miktarı belirlenmesinde ise 2', 7' Diklorohidrofloresin diasetat (DCFH-DA, Sigma Aldrich, Darmstadt, Germany, CAS: 4091-99-0) yöntemleri kullanılmıştır.

## XTT Yöntemi

A549 ve Beas-2B hücreleri 37 °C ve %5 CO<sub>2</sub> içeren ortama sahip inkübatörlerde havalandırılmalı T75 flasklar içerisinde kültüre edilmiştir. Kültür ortamı olarak kullanılan besiyeri içeriği; RPMI 1640 medyum (PAN Biotech, Aidenbach, Germany), %10 Fetal Calf serum (PAN Biotech, Aidenbach, Germany) 1mM Sodyum

Pürivat (PAN Biotech, Aidenbach, Germany).1 mM L- Glutamin (Sigma Aldrich, Darmstadt, Germany), 100U/ml Penisilin- 100 µg/ml Streptomisin (Biochrom AG, Berlin, Germany) ile oluşturulmuştur. Hücreler T75 flaskların %80'ini kapladıktan sonra tripsinize edilerek süspanse hale getirilmiştir. Trypan Blue (Sigma Aldrich, Darmstadt, Germany) solüsyonu ile canlılıkları belirlenen hücrelerden 96 kuyucuklu plaklara 8000 canlı hücre / kuyucuk şeklinde ekim yapılmış ve 24 saat inkübasyona bırakılmıştır. Süre sonunda hücreler deney setlerini oluşturacak şekilde RA ve Cisplatin'in farklı konsantrasyonlarına 24 saat süre ile maruz bırakılmıştır. Öncelikle RA'nın sitotoksik etkinliğinin belirlenmesi için hücreler RA'nın 6 farklı konsantrasyonuna maruz bırakılmıştır (12,5; 25; 50; 100; 200; 400 µM). Buradan seçilen üç farklı RA konsantrasyonu (50; 100; 200 µM) Cisplatin'in daha önceki çalışmalarımızda etkinliğini belirlemiş olduğumuz 22 µM ve 11µM dozları ile birlikte hücrelere uygulanmıştır<sup>18</sup>. Süre sonunda hücrelerin canlılıkları XTT Cell proliferation Kit (BI; Biological Industries, Kibbutz Beit Haemek, Israel) kullanılarak belirlenmiştir. Yöntem sarı renkli bir tetrazolium tuzu olan XTT'nin canlı hücrelerin mitokondrial suksinat dehidrogenaz enzim aktivitesi ile elektron eşleştirici reaktif varlığında portakal renkli formazan kristallerine dönüşmesi esasına dayanmaktadır<sup>19</sup>. XTT uygulaması muamele süreleri sonrasında üreticinin önerdiği şekilde gerçekleştirilmiştir. Ardından her bir kuyucuktaki 450 nm de absorbans değerleri mikropilaka okuyucu (Biotek ELx800, Biotek Instruments Inc. VT. USA) kullanılarak belirlenmiştir. Absorbans değerlerinden aşağıdaki formül kullanılarak hücrelerin % canlılık değerleri belirlenmiştir<sup>18</sup>.

$$\text{Absorbans}_{\text{muamele grubu}} / \text{Absorbans}_{\text{kontrol grubu}} \times 100$$

## Komet Yöntemi

Yöntem DNA da meydana gelmiş tek zincir kırıklarının ve yüksek alkali çözelti içerisinde kırıklara dönüşen alkalilenebilecek noktaların belirlenmesinde yaygın bir şekilde kullanılan önemli bir genotoksik yöntemdir<sup>20</sup>. Temel prensibi tek hücre DNA'sının lam üzerine kaplanmış agaroz jel içerisinde elektroforetik alanda göç etmesine dayanmaktadır o nedenle tek hücre jel elektroforezi (Single Cell Gel Electrophoresis SCGE) olarak ta isimlendirilmektedir, mikroskop-taki görüntü kuyruklu yıldız benzeri olduğu için Komet (comet) ismi daha yaygın kullanılmaktadır.

Hücreler havalandırılmalı kapaklı T25 flasklar içerisine 50000 canlı hücre/flask olacak şekilde ekilmiştir ve 24 saat inkübasyona bırakılmıştır. Süre sonunda hücreler deney setlerini oluşturacak şekilde RA ve Cisplatin'in farklı konsantrasyonlarına 24 saat süre ile maruz bırakılmıştır. Öncelikle RA'nın genotoksik etkinliğinin belirlenmesi için hücreler RA'nın 3 farklı konsantrasyonuna maruz bırakılmıştır (50; 100; 200 µM). Bunun

## Cisplatin'e Karşı Rosmarinik Asit

dışında aynı üç RA konsantrasyonu Cisplatin'in iki farklı dozu (11  $\mu$ M ve 22  $\mu$ M) ile beraber de uygulanmıştır. Süre sonunda hücreler tripsinize edilerek süspansiyon haline getirilmiştir. Hücrelere Sing ve ark tarafından geliştirilen alkali komet yöntemi küçük modifikasyonlar ile uygulanmıştır<sup>21</sup>. Yöntemde kullanılan tüm kimyasallar Sigma Aldrich, (Darmstadt, Germany)'ten tedarik edilmiştir. Yöntemin uygulanmasında; muamele sonrası hücreler PBS ile yıkanmış ve %0,65 (w/v) lik 'Low Melting Agaroz' ile süspansiyon edilmiştir. Ardından hücreler önceden agaroz ile kaplanmış lamlara yayılmıştır ve liziz çözeltisi (2,5 M NaCl, 10 mM Na<sub>2</sub>EDTA, 10mM Tris, %1 (w/v) TritonX100, %10 (w/v) DMSO, pH=10) içerisinde 4 °C bir gece inkübasyon ile liziz edilmiştir. Liziz sonrası alkali çözelti içerisinde (1 mM Na<sub>2</sub>EDTA, 300mM NaOH; pH=13) 30 dakika DNA açılması sağlandıktan sonra aynı alkali çözelti içerisinde 30 dakika süre ile 25V, 350 mA akım ile elektroforez işlemi gerçekleştirilmiştir. Elektroforez sonrasında lamlar 2 dakika süre ile 20  $\mu$ g/ml etidyum bromür ile boyanarak floresan mikroskop da (Nikon Eclipse 80i, Nikon Inc, Tokyo, Japan) uygun filtre küpü (518 Excitation- 605 Emission; Nikon CY3(G-2A), Nikon Inc, Tokyo, Japan) kullanılarak incelenmiştir. Her bir grup için en az 100 komet görüntüsünün fotoğrafları çekilmiştir (Kameram 21, Argenit Tic.Ltd,Şti. İstanbul Türkiye). Komet görüntülerinin analizlerinde Komet yazılımı (Mikrosistem, Argenit Tic.Ltd,Şti. İstanbul, Türkiye) kullanılarak Kuyruk uzunluğu, kuyruk %DNA içeriği ve 'Olive Tail Moment (OTM)' parametreleri değerlendirilmeye alınmıştır.

### DCFH-DA Yöntemi

Hücre içi ROS miktarı 2', 7' Diklorohidrofloresin diasetat (DCFH-DA) yöntemi kullanılarak araştırılmıştır. Yöntemin temeli, 2', 7' Diklorohidrofloresin diasetat'ın (DCFH-DA) hücre içerisine girebilmesine dayanmaktadır. Hücre içerisine difüze olan DCFH-DA hücresel esterazlar tarafından deasetillenerek 2', 7' Diklorohidrofloresin'e dönüştürülür. 2', 7' Diklorohidrofloresin ise hücre içindeki Reaktif Oksijen Türleri (ROS) tarafından floresan özellikteki, okside olmuş 2', 7' Diklorohidrofloresin'e (DCF) dönüştürülür. Hücre içerisindeki floresan özellikteki DCF miktarı ROS miktarı ile orantılıdır<sup>22</sup>.

Kültürdeki hücreler. 8000 canlı hücre/ kuyucuk olacak şekilde 96 kuyucuklu siyah plakalara ekilmiştir ve 24 saat inkübasyona bırakılmıştır. Süre sonunda hücreler RPMI 1640 medyum içerisinde 50  $\mu$ M DCFH-DA ile 37 °C ve %5 CO<sub>2</sub> ortama sahip inkübatörde 4 saat inkübe edilmişlerdir. Ardından hücre içerisine girememiş DCFH-DA'nın fazlası seri PBS yıkamaları ile uzaklaştırılmıştır. DCFH-DA yüklenmiş hücrelerde, komet yönteminde belirtilen deney grupları oluşturulmuştur. 24. saatte hücre içerisindeki ROS miktarı, hücre içerisinde oluşan floresan özellikteki 2', 7' Dik-

lorofloresin (DCF) miktarının, flourometrik mikrop-laka okuyucuda (Fluoroskan Ascent FL 2.6 Thermo Fisher Scientific Oy, Vantaa, Finland) 480 nm Excitation / 530 nm Emission dalga boylarında oluşan Relatif Floresans Ünite (RFU) cinsinden belirlenmesiyle araştırılmıştır.

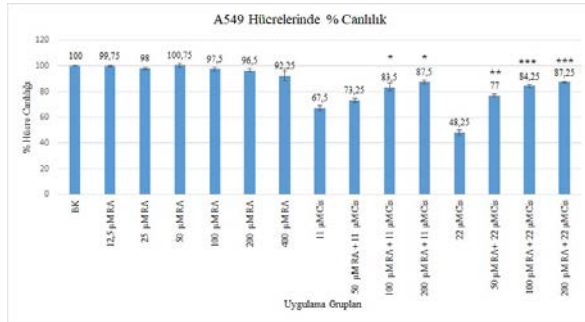
### İstatistiksel Analizler

Tüm deneyler üç tekrarlı olarak gerçekleştirilmiştir. Bulgularda verilen değerler ortalama değerler  $\pm$  Standart Sapma değerleri şeklindedir. İstatistiksel analizler SPSS 22.0 programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir (SPSS Inc. Chicago, IL, USA). Verilerin normallik analizleri Kolmogorov-Smirnov Z testi ile gerçekleştirilmiştir. Karşılaştırmalarda One Way ANOVA testi, varyansların homojenliğine göre de Tukey veya Tamhane testleri kullanılmıştır. Tüm testlerde istatistiksel anlamlılık değeri  $p < 0,05$  olarak kabul edilmiştir.

## Bulgular

### XTT Bulguları

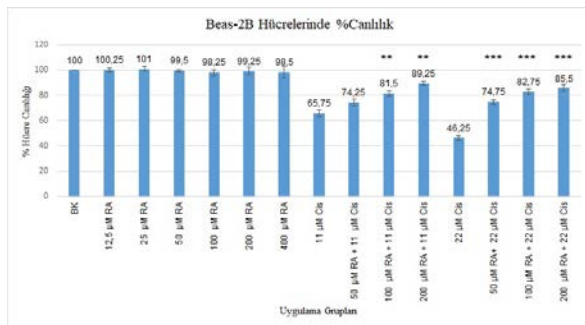
XTT testi sonucunda elde edilen % Canlılık değerleri A549 hücreleri için Şekil 2 de, Beas-2B hücreleri için ise Şekil 3'te grafik olarak verilmiştir. 12,5  $\mu$ M, 25  $\mu$ M, 50  $\mu$ M, 100  $\mu$ M, 200  $\mu$ M ve 400  $\mu$ M RA uygulamaları her iki hücre hattında da sitotoksik etki göstermemiştir. Her bir uygulama, kendi hücre hattındaki kontrol grubu olan büyüme kontrol grubu ile % hücre canlılığı açısından karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık belirlenmemiştir ( $p > 0,05$ ). İki hücre hattında da iki farklı Cisplatin (11  $\mu$ M ve 22  $\mu$ M) dozlarıyla birlikte uygulanan RA konsantrasyonları (50, 100 ve 200  $\mu$ M) ile oluşturulan grupların % hücre canlılık değerleri, ilgili Cisplatin dozunun tek başına uygulanması ile oluşturulan grup ile karşılaştırılmıştır. A549 hücrelerinde 11  $\mu$ M Cisplatin dozu % hücre canlılık değerini  $67,5 \pm 2,081$ 'e indirerek istatistiksel olarak anlamlı düzeyde sitotoksik etki göstermiştir (Kontrol grubu olan Büyüme kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır;  $p = 0,008$ ). 11  $\mu$ M Cisplatin dozu ile beraber uygulanan 100 ve 200  $\mu$ M RA konsantrasyonları Cisplatin'in oluşturduğu sitotoksik etkiyi azaltarak istatistiksel olarak anlamlı düzeyde antisitotoksik etki göstermiştir (sırasıyla  $p = 0,029$ ;  $p = 0,02$ ). Benzer şekilde 22  $\mu$ M Cisplatin dozu da istatistiksel olarak anlamlı düzeyde sitotoksik etki göstermiştir ( $p = 0,002$ ). 22  $\mu$ M Cisplatin dozu ile birlikte uygulanan 50  $\mu$ M, 100  $\mu$ M ve 200  $\mu$ M RA konsantrasyonları Cisplatin'in oluşturduğu sitotoksik etkiyi azaltarak istatistiksel olarak anlamlı düzeyde antisitotoksik etki göstermiştir (sırasıyla;  $p = 0,003$ ;  $p = 0,001$ ;  $p < 0,001$ ).



Şekil 2.

A549 hücrelerinde % canlılık değerleri. (RA: rosmarinik asit, Cis: cisplatin).

Beas-2B hücrelerinde de 11 ve 22 µM Cisplatin dozu istatistiksel olarak anlamlı düzeyde sitotoksik etki göstermiştir (sırasıyla; p= 0,011; p<0,001). 11 µM Cisplatin dozu ile beraber uygulanan 100 ve 200 µM RA konsantrasyonları Cisplatin'in oluşturduğu sitotoksik etkiyi azaltarak istatistiksel olarak anlamlı düzeyde antisitotoksik etki göstermiştir (sırasıyla p=0,01; p=0,009). 22 µM Cisplatin dozu ile birlikte uygulanan 50,100 ve 200 µM RA konsantrasyonları da Cisplatin'in oluşturduğu sitotoksik etkiyi azaltarak istatistiksel olarak anlamlı düzeyde antisitotoksik etki göstermiştir (üç konsantrasyon için de; p<0,001).



Şekil 3.

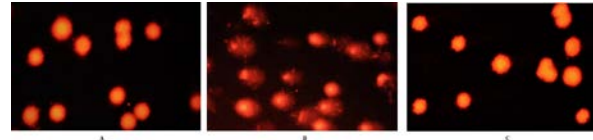
Beas-2B hücrelerinde % canlılık değerleri. (RA: rosmarinik asit, Cis: cisplatin).

### Komet Bulguları

Elde edilen mikroskopik komet görüntü örnekleri Şekil 4'te gösterilmiştir.

A549 hücrelerinde elde edilen Komet bulguları Tablo I'de Beas-2B Hücrelerinden elde edilen komet bulguları ise Tablo II'de gösterilmiştir. Uygulanan 50 µM, 100 µM ve 200 µM RA konsantrasyonlarının, hem A549 hem de Beas-2B hücrelerinde değerlendirilen üç komet parametresi olan kuyruk uzunluğu, kuyruk % DNA ve OTM değerlerini kendi kontrol gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değiştirmedikleri belirlenmiştir (p> 0,05). A549 ve Beas-2B hücrelerinde Cisplatin'in 11 µM ve 22 µM'lık dozlarının, değerlendirilen komet parametrelerinin her üçünü de istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttırdığı

belirlenmiştir (her biri için p< 0,001). A549 ve Beas-2B hücrelerinde 11 µM ve 22 µM'lık Cisplatin dozları ile artırılmış olan komet parametrelerinin, ilgili Cisplatin dozu ile beraber uygulanan 50 µM, 100 µM ve 200 µM'lık RA tarafından istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaltıldığı belirlenmiştir (p<0,001)



Şekil 4.

Komet görüntü örnekleri. A: A549 hücrelerinde BK (büyüme kontrol) grubundan elde edilen mikroskopik (20X) komet görüntüsü örneği. B: A549 hücrelerinde 22 µM Cisplatin grubundan elde edilen mikroskopik (20X) komet görüntüsü örneği C: A549 hücrelerinde 200 µM RA (rosmarinik asit) + 22 µM Cisplatin grubundan elde edilen mikroskopik (20X) komet görüntüsü örneği

Tablo I. A549 Hücrelerinden Elde Edilen Komet Bulguları

	Ortalama ± SS		
	Kuyruk uzunluğu (µm)	Kuyruk %DNA	OTM
BK	13,140 ± 2,605	5,204 ± 1,556	0,242 ± 0,111
50 µM RA	13,400 ± 2,874	5,336 ± 2,155	0,240 ± 0,142
100 µM RA	13,230 ± 3,393	4,809 ± 1,818	0,212 ± 0,121
200 µM RA	13,860 ± 3,207	5,219 ± 2,002	0,230 ± 0,131
11 µM Cis	47,520 ± 7,639	37,766 ± 6,689	12,706 ± 3,120
50 µM RA + 11 µM Cis	32,320 ± 2,069 <sup>a***</sup>	21,795 ± 1,766 <sup>a***</sup>	4,791 ± 0,681 <sup>a***</sup>
100 µM RA + 11 µM Cis	14,700 ± 2,661 <sup>a***</sup>	5,370 ± 1,862 <sup>a***</sup>	0,302 ± 0,429 <sup>a***</sup>
200 µM RA + 11 µM Cis	15,250 ± 1,641 <sup>a***</sup>	6,312 ± 1,081 <sup>a***</sup>	0,298 ± 0,088 <sup>a***</sup>
22 µM Cis	68,880 ± 3,201	53,740 ± 6,683	20,474 ± 3,98
50 µM RA+ 22 µM Cis	43,300 ± 6,144 <sup>b***</sup>	32,402 ± 2,084 <sup>b***</sup>	10,274 ± 1,366 <sup>b***</sup>
100 µM RA + 22 µM Cis	32,480 ± 1,010 <sup>b***</sup>	22,132 ± 2,073 <sup>b***</sup>	4,637 ± 0,664 <sup>b***</sup>
200 µM RA + 22 µM Cis	36,790 ± 5,200 <sup>b***</sup>	32,311 ± 4,219 <sup>b***</sup>	11,227 ± 2,128 <sup>b***</sup>

SS; Standart Sapma, OTM; "Olive Tail Moment", BK; Büyüme Kontrol, RA; Rosmarinik Asit, Cis; Cisplatin. (<sup>a</sup>; aynı parametrenin 11 µM Cis grubu ile karşılaştırılmıştır, <sup>b</sup>; aynı parametrenin 22 µM Cis grubu ile karşılaştırılmıştır, <sup>\*\*\*</sup>; p < 0,001)

## Cisplatin'e Karşı Rosmarinik Asit

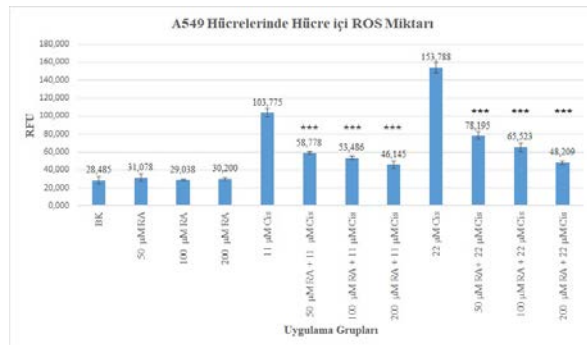
**Tablo II.** Beas-2B Hücrelerinden Elde Edilen Komet Bulguları

Ortalama ± SS			
	Kuyruk uzunluğu (µm)	Kuyruk %DNA	OTM
BK	10,520 ± 2,642	4,761 ± 0,982	0,157 ± 0,075
50 µM RA	9,703 ± 2,984	4,940 ± 0,981	0,178 ± 0,082
100 µM RA	8,860 ± 3,638	4,768 ± 1,044	0,132 ± 0,070
200 µM RA	9,820 ± 3,937	5,031 ± 0,895	0,134 ± 0,049
11 µM Cis	44,300 ± 6,597	33,789 ± 2,618	10,544 ± 1,229
50 µM RA + 11 µM Cis	28,870 ± 4,640 <sup>a***</sup>	17,918 ± 3,802 <sup>a***</sup>	2,470 ± 0,980 <sup>a***</sup>
100 µM RA + 11 µM Cis	14,570 ± 1,305 <sup>a***</sup>	5,742 ± 1,312 <sup>a***</sup>	0,235 ± 0,071 <sup>a***</sup>
200 µM RA + 11 µM Cis	12,410 ± 2,590 <sup>a***</sup>	4,952 ± 1,224 <sup>a***</sup>	0,186 ± 0,065 <sup>a***</sup>
22 µM Cis	67,850 ± 3,937	54,183 ± 7,303	20,928 ± 3,937
50 µM RA+ 22 µM Cis	48,000 ± 7,517 <sup>b***</sup>	37,103 ± 6,211 <sup>b***</sup>	12,663 ± 3,081 <sup>b***</sup>
100 µM RA + 22 µM Cis	32,730 ± 2,382 <sup>b***</sup>	21,680 ± 3,501 <sup>b***</sup>	4,483 ± 0,759 <sup>b***</sup>
200 µM RA + 22 µM Cis	16,930 ± 1,492 <sup>b***</sup>	6,387 ± 1,224 <sup>b***</sup>	0,337 ± 0,097 <sup>b***</sup>

SS; Standart Sapma, OTM; "Olive Tail Moment", BK; Büyüme Kontrol, RA; Rosmarinik Asit, Cis; Cisplatin. (<sup>a</sup>; aynı parametrenin 11 µM Cis grubu ile karşılaştırılmıştır, <sup>b</sup>; aynı parametrenin 22 µM Cis grubu ile karşılaştırılmıştır, <sup>\*\*\*</sup>; p < 0,001)

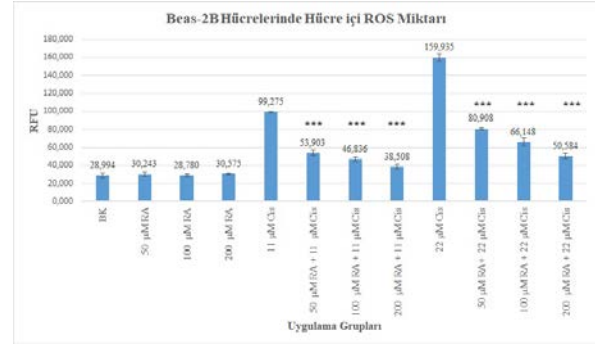
### DCFH-DA Bulguları

A549 hücrelerindeki ROS miktarı RFU (Relatif Floresan Unit) cinsinden grafik olarak Şekil 5'te Beas-2B Hücrelerindeki ise yine RFU cinsinden grafik olarak Şekil 6'da gösterilmiştir.



Şekil 5.

A549 hücrelerinde hücre içi ROS miktarı. (ROS: "reactive oxygen species" reaktif oksijen türleri, RFU: relatif floresan ünite, RA: rosmarinik asit, Cis: cisplatin).



Şekil 6.

Beas-2B Hücrelerinde Hücre içi ROS miktarı. (ROS: "reactive oxygen species" reaktif oksijen türleri, RFU: relatif floresan ünite, RA: rosmarinik asit, Cis: cisplatin).

Hem A549 hem de Beas-2B hücrelerinde Büyüme Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, 50 µM, 100 µM ve 200 µM'lık RA uygulamalarının hücre içi ROS miktarını istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde değiştirmediği belirlenmiştir (p>0,05). 11 µM ve 22 µM'lık Cisplatin dozlarının büyüme kontrol grubu ile karşılaştırıldığında her iki hücre hattında da hücre içi ROS miktarını anlamlı bir şekilde arttırdığı belirlenmiştir (p<0,001 her biri için). Bununla birlikte yine her iki hücre hattında iki farklı Cisplatin uygulaması tarafından artırılmış olan hücre içi ROS miktarının RA'nın üç konsantrasyonu tarafından da anlamlı bir şekilde düşürüldüğü belirlenmiştir (p<0,001).

### Tartışma ve Sonuç

Eukaryotik hücrelerde, kusursuz çalışan mitokondrial solunum zinciri ve düzenli mitokondrial membran bütünlüğü hücre canlılığı için temel oluşturmaktadır. Mosmann gerçekleştirdiği çalışmalar ile hücre canlılığı ve hücre proliferasyonunu belirlemede mitokondrial solunum zinciri ve düzenli mitokondrial membran bütünlüğüne dayanan kantitatif kolorimetrik MTT yöntemini geliştirmiştir<sup>23</sup>. Yöntem mitokondrial dehidrogenaz enzimlerinin bir tetrazolium tuzu olan MTT (3-(4,5-dimetiltazol-2-yl)-2,5-difenil tetrazolium bromit)'nin canlı hücre mitokondrial dehidrogenazları tarafından mavi renkli formazan ürünlerine dönüştürmesi esasına dayanmaktadır. Oluşan formazan miktarı kolorimetrik olarak ölçülebilmektedir ve mitokondrial faaliyetlerini yerine getirebilen, yani kültürdeki canlı hücre sayısı ile orantılıdır<sup>23,24</sup>. Bu çalışmada kullanılan XTT yöntemi benzer temele dayanan, yine bir tetrazolium tuzu olan XTT ((2,3-bis[2-metoksi-4-nitro-5-sulfofenil]-2H-tetrazolium-5-carboksianilit iç tuzu)'nin kullanıldığı yöntemdir. XTT'nin canlı hücreler tarafından dönüştürüldüğü formazan ürünlerinin çözünürlüğü MTT den daha iyi olduğu için uygulamada canlı hücreleri belirlemek daha hızlı şekilde gerçekleştirilebilir.

şebilmektedir<sup>19,25</sup>. Bu nedenle çalışmada, sitotoksik - antisitotoksik etkinin belirlenmesinde sıklıkla kullanılan bir yöntem olan XTT yöntemi tercih edilmiştir.

Çalışmada kullanılan kemoterapötik ilaç olan Cisplatin akciğer kanserinin de aralarında bulunduğu pek çok kanser türünün tedavisinde kullanılan bir ilaçtır<sup>26</sup>. Manojkumar ve ark gerçekleştirdikleri çalışmada A549 hücrelerinde, 24 saatlik uygulama sonrasında Cisplatin'in IC<sub>50</sub> ("Half maximal inhibitory concentration") değerini 61±1,5 µM olarak belirlemişlerdir<sup>27</sup>. Liu ve ark ise gerçekleştirdikleri çalışmada aynı parametreyi 13,56±0,88 olarak belirlemiştir<sup>28</sup>. Beas-2B hücrelerinde Cisplatin'in IC<sub>50</sub> değerini Zi ve ark (2018) 12,86±0,25 µM olarak belirlerken<sup>29</sup>, Apohan ve ark. tarafından ise 10,56 µM olarak belirlemiştir<sup>30</sup>. Escola ve ark. ise 72 saatlik Cisplatin uygulaması sonrasında Beas-2B hücrelerindeki IC<sub>50</sub> değerini 11,7±0,5 olarak belirlemiştir<sup>31</sup>. Çeşitli çalışmalarda A549 ve Beas-2B hücrelerinde Cisplatin'in belirlenen IC<sub>50</sub> değerleri arasındaki farklılıklar göze çarpmaktadır. Aynı hücre hatları kullanılsa da farklı laboratuvarlarda gerçekleştirilen çalışmalarda elde edilen IC<sub>50</sub> değerleri arasında deneysel koşullar nedeniyle farklılıklar görülmektedir. Bu çalışmada kullanılan Cisplatin konsantrasyonları olan 11 µM ve 22 µM'lık dozlar önceki çalışmalarımızdan elde ettiğimiz IC<sub>50</sub> değerlerini yansıtan konsantrasyonlar olduğu için tercih edilmiştir<sup>18</sup>. Bunun sonucunda da XTT testi sonrasında beklenildiği üzere Cisplatin'in iki dozu da her iki hücre hattında da anlamlı düzeyde sitotoksik etki göstermiştir. %100 olan hücre canlılığı Cisplatin'in 11 µM ve 22 µM'lık dozları tarafından A549 hücrelerinde sırasıyla; %67,5 ve %48,25 değerlerine indirilirken aynı değerler Beas-2B hücrelerinde %65,75 ve %46,25 olarak belirlenmiştir.

RA'nın çalışmada kullanılan konsantrasyonları (12,5 – 400 µM) her iki hücre hattında da sitotoksik etki göstermemiştir. Bahri ve ark., farklı hücre hatlarında RA ve karnosik asit'in apoptotik etkilerini araştırdıkları çalışmalarında A549 hücrelerinde WST-1 [2-(4-iodofenil)-3-(4-nitrofenil)-5-(2,4-disülfofenil)-2H-tetrazolyum] yöntemi ile RA sitotoksitesini değerlendirmişler ancak kullandıkları en yüksek konsantrasyon olan 100 µM'lık konsantrasyonda dahi her hangi bir sitotoksik etki gözlemlenmemişlerdir<sup>32</sup>. Fialova ve ark. gerçekleştirdikleri çalışmada A549 hücrelerinde RA'nın IC<sub>50</sub> değerini >300 µM olarak belirlemişlerdir<sup>33</sup>. Benzer şekilde Junming ve ark. Beas-2B hücrelerinde RA'nın sitotoksik etki göstermeye başladığı değerin 330 µM'ın üzerinde olduğunu belirtmişlerdir<sup>34</sup>.

Bu çalışmada da hem A549 hem de Beas-2B hücrelerinde 24 saatlik RA uygulaması 400 µM'lık konsantrasyonda dahi sitotoksik etki göstermemiştir. Yine bu çalışmada RA'nın 100 ve 200 µM'lık konsantrasyonları, her iki hücre hattında da Cisplatin'in her iki dozu tarafından artırılmış olan sitotoksik etkiyi anlamlı düzeyde indirmemiştir. Bu indirmeme; RA'nın, Cisplatin'in

in sitotoksik etkisine karşın bir antisitotoksik etkinliğe sahip olduğunu göstermektedir.

Cisplatin akciğer kanserlerini de içermekte olan pek çok kanser türüne karşın kullanılan bir kemoterapötik ilaçtır. Hücre içerisine girince aktive olan Cisplatin'in sahip olduğu klor atomları sitoplazmada hidroliz edilir. Oluşan bu hidrolize ürün, kazandığı elektrofil özelliği ile hücresel proteinlerin sülfidril gruplarına ve DNA'daki azot atomlarına saldırarak hücre bölünmesini durdurarak apoptotik hücre ölümünü tetikler. Bu nedenle Cisplatin, temelde DNA hasarına yol açarak sitotoksik etkinliğini göstermektedir<sup>26</sup>. Çalışmada A549 ve Beas 2B hücrelerinde Cisplatin'in neden olduğu DNA hasarı komet yöntemi ile değerlendirilmiştir. Elde edilen komet parametreleri değerlendirildiğinde Cisplatin'in her iki dozu ile de DNA hasarını anlamlı düzeyde arttırdığı belirlenmiştir. RA'nın Cisplatin ile birlikte uygulandığı gruplarda uygulama konsantrasyonlarının her üçü de (50 µM, 100 µM, 200 µM) Cisplatin tarafından artırılmış olan DNA hasarını anlamlı düzeyde azaltmıştır. Dolayısıyla RA Cisplatin'in genotoksik etkinliğine karşın antigenotoksik aktivite sergilemiştir.

Oksidatif stres, Cisplatin toksisitesinin temel mekanizmasını oluşturmaktadır. Mitokondriyal Cisplatin kaynaklı oksidatif stresin önemli hedeflerindedir ve Mitokondriyal proteinlerin sülfidril grubu kaybı, kalsiyum alımının inhibisyonu ve mitokondriyal membran potansiyelinin azalmasına neden olarak hücreleri ölüme sürüklemektedir<sup>35</sup>. Cisplatin maruziyeti ile hücre içerisinde oluşan oksidatif stres ile artan Reaktif Oksijen Türleri de DNA'ya saldırarak DNA hasarına yol açmakta ve hücreleri ölüme sürüklemektedir<sup>35-38</sup>.

Bu çalışmada Cisplatin'in neden olduğu oksidatif stres her iki hücre hattında da DCFH-DA yöntemi kullanılarak değerlendirilmiştir. Cisplatin uygulamasının her iki dozu da hücre içi ROS miktarını anlamlı düzeyde arttırmış buna karşın Cisplatin ile birlikte uygulanan RA konsantrasyonlarının üçü de (50 µM, 100 µM, 200 µM) Cisplatin tarafından indüklenmiş olan ROS miktarını anlamlı düzeyde azaltmıştır. De Oliveira ve ark. Gerçekleştirdikleri çalışmada etanolün neden olduğu ROS artışı üzerine RA'nın etkilerini fare periferik kan hücrelerinde DCFH-DA yöntemini kullanarak araştırmışlar ancak RA'nın etanolün neden olduğu ROS artışını anlamlı bir şekilde düşürmediğini belirtmişlerdir<sup>39</sup>. Söz konusu çalışmanın aksine, bu çalışmada RA'nın, Cisplatin'in neden olduğu ROS artışını anlamlı düzeyde azalttığı belirlenmiştir. Bu indirmeye RA'nın sahip olduğu güçlü antioksidan etkinin neden olduğu düşünülmektedir. Kim ve Lee., gerçekleştirdikleri çalışmalarında *Perilla frutescens* bitkisinden izole ettikleri RA'nın sahip olduğu güçlü antioksidan etkiyi DPPH (2,2-difenil-1-pikrilhidazil) ve ABTS (2,2'-azino-bis (3-etilbenziazolin-6-sulfonik asit) radikal süpürücü aktiviteleri üzerinden göstermişlerdir<sup>40</sup>. Benzer yöntemleri kullanarak Vergine ve ark.

## Cisplatin'e Karşı Rosmarinik Asit

*Salvia* türlerinden izole ettikleri RA'nın güçlü antioksidan etkinliğini göstermişlerdir<sup>41</sup>. Erkan ve ark. gerçekleştirdikleri çalışma ile RA'nın antioksidan özelliğini ortaya koymuşlardır<sup>42</sup>. Bunların dışında pek çok çalışmada da RA'nın güçlü bir antioksidan olduğu vurgulanmaktadır<sup>1,15</sup>.

RA sahip olduğu güçlü antioksidan etki ile Cisplatin toksisitesinin temel mekanizmasını oluşturan oksidatif stres sonucu hücre içerisinde oluşan aşırı ROS birikimini engellemiştir. Çalışmada elde edilen DCFH-DA bulguları bu engellemeyi açıkça ortaya koymaktadır. Bu engelleme sonucunda RA yine Cisplatin'in neden olduğu DNA hasarlarını ve dolayısıyla da hücre ölümlerini azaltarak antigenotoksik ve antisitotoksik özellik göstermiştir. Bu özellikleri ile RA Kimyasal engelleme<sup>43</sup> stratejisi çerçevesinde genotoksik ajanların etkilerini indirgemede kullanılabilecek önemli bir antigenotoksik ajan olarak görülmektedir. Bu bağlamda Venkatachalam ve ark. gerçekleştirdikleri çalışmada sıçanlarda 1,2-dimetilhidrazin ile indüklenen kolon karsinogenezine karşı RA'nın iyi bir kimyasal engelleme ajanı olduğunu ortaya koymuşlardır<sup>44</sup>. Bu özellikleri ile Ülkemizde de çeşitli medya organlarında RA veya RA içeren bitkisel ürünlerle ilgili kansere iyi geldiği yönünde haberler zaman zaman yer almaktadır<sup>45</sup>. Bu gibi haberler, çeşitli bitkisel ürünlerin halk arasında bilinçsizce tüketilmesine neden olmaktadır. Pek çok çalışma RA ve veya RA içeren; *Rosmarinus officinalis* (Biberiye), *Calendula officinalis* (Sarıpat) *Salvia officinalis* (Adaçayı), *Melissa officinalis* (Oğulotu)<sup>39</sup> gibi bitkilerden elde edilen çeşitli ürünler kimyasal engelleme stratejisi çerçevesinde genotoksik ajanların etkilerinden korunmak amaçlı kullanılabileceğine yönelik bulgular sunmaktadır. Bu çalışma da RA'nın sahip olduğu antigenotoksik aktivite nedeniyle kimyasal engelleme stratejisi çerçevesinde özellikle DNA hasarlarına karşı korunmak amacı ile kullanılabileceğini göstermektedir. Ancak bu çalışmamız özellikle Cisplatin kemoterapisi sırasında RA'nın bilinçsizce tüketiminin Cisplatin'in etkinliğinde indirgenmeye neden olabileceğini göstermiştir. Bu nedenle özellikle kemoterapi uygulamalarında hastaların bu konularda bilinçlendirilmesine yönelik yaklaşımların artırılması gerektiğini düşünmekteyiz.

## Kaynaklar

1. Petersen M, Simmonds MSJ. Rosmarinic acid. *Phytochemistry* 2003; 62: 121–125.
2. Scarpato ML, Oriente G. Isolamento e costituzione dell'acido rosmarinico (dal *rosmarinus* off.). *La Ricerca Scientifica* 1958; 28, 2329–2333.
3. Rosmarinic acid, [https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/536954?lan=g-en&region=TR&gclid=EAJaIQobChMizNGusaXF3wIVz51YCh3OWgwFEAAAYASAAEgLBD\\_D\\_BwE](https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/536954?lan=g-en&region=TR&gclid=EAJaIQobChMizNGusaXF3wIVz51YCh3OWgwFEAAAYASAAEgLBD_D_BwE) (Erişim Tarihi 29.12.2018)
4. Hiller K. Zur Kenntnis der Inhaltsstoffe einiger Saniculoidae. 1. Mitteilung: *Sanicula europaea* L.—Isolierung und quantitative Erfassung von Chlorogen- und Rosmarinsäure. *Pharmazie* 1965;20, 574–579.
5. Trute A, Nahrstedt A. Separation of rosmarinic acid enantiomers by three different chromatographic methods (HPLC, CE, GC) and the determination of rosmarinic acid in *Hedera helix* L. *Phytochem. Anal.* 1986; 7, 204–208.
6. De Tommasi N, De Simone, F, De Feo V, Pizza C. Phenylpropanoid Glycosides and Rosmarinic Acid from *Momordica balsamina*. *Planta Med.* 1991; 57, 201.
7. Lasure A, Van Poel B, Pieters L, Claeys M, Gupta M, Vanden Berghe D, Vlietinck, AJ. Complement-inhibiting properties of *Apeiba tiburou*. *Planta Med.* 1994; 60, 276–277.
8. Aquino R, Ciavatta ML, De Simone F, Pizza C. A flavanone glycoside from *Hamelia patens*. *Phytochemistry* 1990; 29, 2358–2360.
9. Satake T, Kamiya K., Saiki Y, Hama T, Fujimoto Y, Kitanaka S, Kimura Y, Uzawa J, Endang H, Umar M. Studies on the constituents of fruits of *Helicteres isora* L. *Chem. Pharm. Bull.* 1999; 47, 1444–1447.
10. Ravn H, Pedersen MF, Andary J, Borum C, Anthoni U, Christophersen C, Nielsen PH. Seasonal variation and distribution of two phenolic compounds, rosmarinic acid and caffeic acid, in leaves and roots-rhizomes of eelgrass (*Zostera marina* L.). *Ophelia* 1994; 40, 51–61.
11. Hausler E, Petersen M, Alfermann AW. Rosmarinsäure in *Blechnum-Spezies*. In: Haschke, H.P., Schnarrenberger, C. (Eds.), *Botanikertagung*. Berlin. Akademie Verlag, Berlin, p. 507. 1992.
12. Takeda R, Hasegawa J, Sinozaki M. The first isolation of lignans, megacerotonic acid and anthocerotonic acid, from nonvascular plants, Anthocerotae (hornworts). *Tetrahedron Lett.* 1990; 31, 4159–4162.
13. Chu X, Ci X, He J, Jiang L, Wei M, Cao Q, et al. Effects of a natural prolyl oligopeptidase inhibitor, rosmarinic acid, on lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice. *Molecules*. 2012;17:3586–98.
14. Sánchez-Campillo M, Gabaldon JA, Castillo J, Benavente-García O, Del Baño MJ, Alcaraz M, et al. Rosmarinic acid, a photo-protective agent against UV and other ionizing radiations. *Food Chem Toxicol.* 2009; 47:386–92.
15. Al-Dhabi N A, Arasu M V, Park CH, Park SU. Recent studies on rosmarinic acid and its biological and pharmacological activities. *Excli Journal* 2014;13:1192–1195.
16. Moreno S, Scheyer T, Romano CS, Vojnov AA. Antioxidant and antimicrobial activities of rosemary extracts linked to their polyphenol composition. *Free Radical Research* 2006. 40(2): 223–231.
17. Saltan FZ, Canbay HS. Eskişehir'de Halk Arasında Kullanılan Bazı Bitkilerdeki Ağır Metal ve Besin Elementlerinin Belirlenmesi. *Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*. 2015. 19(1); 83–90
18. İnci ve ark. New water-soluble copper (II) complexes including 4,7-dimethyl-1,10-phenanthroline and L-tyrosine: Synthesis, characterization, DNA interactions and cytotoxicities. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* 2015; 136 ; 761–770.
19. Roehm NW, Rodgers GH, Hatfield SM, Glasebrook AL. An improved colorimetric assay for cell proliferation and viability utilizing the tetrazolium salt XTT. *J Immunol Methods* 1991;13:142(2):257–65.
20. Piperakis SM. Comet assay: A brief history. *Cell Biol. Toxicol.* 2009; 25:1–3.
21. Singh NP, McCoy MT, Tice RR, Schneider EL. A simple technique for quantitation of low levels of DNA damage in individual cells. *Exp Cell Res.* 1988; 175(1):184–91.



22. Bass DA, Parce JW, Dechatelet LR, Szejda P, Seeds MC, Thomas M. Flow cytometric studies of oxidative product formation by neutrophils: A graded response to membrane stimulation. *J Immunol.* 1983; 130:1910-1917.
23. Mosmann T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: Application to proliferation and cytotoxicity assays. *J. Immunol. Methods* 1983; 65: 55-63.
24. Hansen MB, Nielsen SE, Berg K. Re-examination and further development of a precise and rapid dye method for measuring cell growth/cell kill. *J Immunol Methods.* 1989; 12;119(2): 203-210.
25. Jost LM, Kirkwood JM, Whiteside TL. Improved short- and long-term XTT-based colorimetric cellular cytotoxicity assay for melanoma and other tumor cells. *J Immunol Methods.* 1992; 4;147(2):153-65.
26. Dasari S, Tchounwou PB. Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanisms of action. *Eur J Pharmacol.* 2014; 5, 0: 364–378.
27. Manojkumar Y, Ambika S, Arulkumar R, Gowdhami B, Balaji P, Vignesh G, Arunachalam S, Marullo R, Werner E, Degtyareva N, Moore B, Altavilla G, Ramalingam SS, Doetsch PW. Cisplatin Induces a Mitochondrial-ROS Response That Contributes to Cytotoxicity Depending on Mitochondrial Redox Status and Bioenergetic Functions. *Plos One* 2013; 8(11), e81162.
28. Liu Y, Song XQ, Li X, Liu X, Tian JL, Xu JY, Yan SP. Three pairs of enantiomers bearing mitochondria-targeted TPP+ groups as potential anti-cancer agents. *Appl. Organometal Chem.* 2019; 33;e4920
29. Zi CT, Yang L, Xu FQ, Dong FW, Yang D, Li Y, Ding ZT, Zhou J, Jiang ZH, Hu JM. Synthesis and anticancer activity of dimeric podophyllotoxin derivatives. *Drug Desig. Development and Therapy.* 2018; 12, 3393-3406.
30. Apohan E, Yilmaz U, Yilmaz, Serindag A, Küçükbay H, Yesilada O, Baran Y. Synthesis, cytotoxic and antimicrobial activities of novel cobalt and zinc complexes of benzimidazole derivatives. *Journal of Organometallic Chemistry.* 2017; 828, 52-58.
31. Escola A, Crespo M, Lopez C, Quirante J, Jayaraman A, Polat IH, Badia J, Baldoma L, Cascante M. On the stability and biological behavior of cyclometallated Pt(IV) complexes with hido and aryl ligands in the axial positions. *Bioorganic & Medicinal Chemistry.* 2016; 24, 5804-5815.
32. Bahri S, Miles F, Ali BR, Mlika M, Jameleddine S, Mc Entee K, Shlyonsky V. Rosmarinic acid potentiates carnosic acid induced apoptosis in lung fibroblasts. *Plos ONE.* 2017; 12(9); e0184368.
33. Fialova SB, kello M, Coma M, Slobodnikova L, Drobna E, Holkova I, Garajova M, Mrva M, Zachar V, Lukac M. Derivatization of Rosmarinic Acid Enhances its in vitro Antitumor, Antimicrobial and Antiprotozoal Properties. *Molecules* 2019; 24(6), 1078.
34. Juming L, Li Z, Xinyi Z, Yingying L, Fang Z, Chunsong Y, Wei Z. Protective effects and active ingredients of *Salvia miltiorrhiza* Bunge extract on airway responsiveness, inflammation and remodeling in mice with ovalbumin-induced allergic asthma. *Phytomedicine.* 2019. 52; 168-177.
35. Saad SY, Najjar TA, Alashari M. Role of non-selective adenosine receptor blockade and phosphodiesterase inhibition in cisplatin-induced nephrogonadal toxicity in rats. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2004; 31, 862-867.
36. Dehne N, Lautermann J, Petrat F, Rauen U, de Groot H. Cisplatin Ototoxicity: Involvement of Iron and Enhanced Formation of Superoxide Anion Radicals. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2001; 174, 27-34.
37. Santos NA, Catão CS, Martins NM, Curti C, Bianchi ML, Santos AC. Cisplatin-induced nephrotoxicity is associated with oxidative stress, redox state unbalance, impairment of energetic metabolism and apoptosis in rat kidney mitochondria. *Arch Toxicol.* 2007; 81, 495-504.
38. Jiang Y, Guo C, Vasko MR, Kelley MR. Implications of Apurinic/ Apyrimidinic Endonuclease in Reactive Oxygen Signaling Response after Cisplatin Treatment of Dorsal Root Ganglion Neurons. *Cancer Res* 2008; 68, 6425-6434.
39. De Oliveira NCD, Sarmiento MS, Nunes EA, Porto CM, Rosa DP, Bona SR, Rodrigues G, Marroni NP, Pereira P, Picada JN, Ferraz ABF, Thiesen FV, Da Silva J. Rosmarinic acid as a protective agents against genotoxicity of ethanol in mice. *Food and Chemical Toxicology* 2012; 50, 1208-1214.
40. Kim DH, Lee JH. Comparative evaluation of phenolic phytochemicals from perilla seeds of diverse species and screening for their tyrosinase inhibitory and antioxidant properties. *South African Journal of Botany* 2019; 123, 341-350.
41. Vergine M, Nicoli F, Negro C, Luvisi A, Nutricati E, Accogli RA, Sabena E, Miceli A. Phytochemical Profiles and Antioxidant Activity of *Salvia* species from Southern Italy. *Records of Natural Products* 2019; 13(3), 205-215.
42. Erkan N, Ayranci G, Ayranc, E. Antioxidant activities of rosemary (*Rosmarinus Officinalis* L.) extract, blackseed (*Nigella sativa* L.) essential oil, carnosic acid, rosmarinic acid and sesamol. *Food Chemistry* 2008; 110, 76-82.
43. Ferguson LR, bronzetti G, De Flora S. Mechanistic approaches to chemoprevention of mutation and cancer. *Mutat. Res.* 2005; 591, 3-7.
44. Venkatachalam K, Gunasekaran S, Jesudoss VAS, Namasivayam N. The Effect of rosmarinic acid on 1,2- dimethylhydrazine induced colon carcinogenesis. *Experimental and Toxicologic Pathology* 2013; 65, 409-418.
45. <https://www.sabah.com.tr/webtv/sifali-bitkiler/biberiye-rosmarinus-officinalis-nelere-iyi-gelir-biberiyenin-rosmarinus-officinalis-faydalari-nelerdir> (Erişim Tarihi; 05.05.2018)

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

## KOAH ve Overlap Sendromlu Hastalarda Kardiyopulmoner Egzersiz Testinin Değerlendirilmesi\*

Arzu ERTEM CENGİZ<sup>1</sup>, Funda COŞKUN<sup>2</sup>, Ahmet URSAVAŞ<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Bursa Yüksek İhtisas Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Bursa.

<sup>2</sup> Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa.

### ÖZET

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) sistemik inflamasyon ile seyreden bir hastalıktır ve sistemik inflamasyon KOAH'ta morbidite ve mortalitenin ana nedenidir. OSAS ve KOAH birlikteliği yani Overlap Sendromu (OS) toplumda % 1 sıklığında görülmektedir. Bu iki hastalığın birlikteliğinde sistemik inflamasyon şiddeti daha da artmaktadır. Bu nedenle de OS'lı hastalarda morbidite ve mortalite daha fazla oranda görülmektedir. Bu çalışmanın amacı KOAH ve OS'lı hastalarda kardiyopulmoner egzersiz testleri arasında anlamlı farklılık olup olmadığını saptamaktır. Çalışmamızda 18 hastaya Kardiyopulmoner Egzersiz Testi (KPET) yapılmıştır. Test yapılan hastaların 12'si KOAH'lı ve 6'sı OS'lı idi. Çalışmaya alınan hastalara Vmax Encore, USA cihazı kullanılarak semptom sınırlı incremental KPET uygulandı. KPET sonucu maksimum oksijen tüketimi ( $VO_{2max}$  ml/kg/min) KOAH'lı grupta  $15,5 \pm 6,4$ , OS'lı grupta  $12,4 \pm 6$  saptandı. Bu açıdan anlamlı fark yoktu ( $P > 0,05$ ). Karbondioksit üretimi ( $VCO_2$  L/min) açısından da iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ). Maksimum iş kapasitesi (work-watt) KOAH'lı grupta  $59,2 \pm 29$ , OS'lı grupta  $45,8 \pm 19$  saptandı. Bu değerler arasında da anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ). Hastaların maksimum kalp hızı dakikada KOAH'lı grupta  $120 \pm 21$ , OS'lı grupta  $116 \pm 18$  olarak saptandı. Oksijen pulse değeri (ml/atım) ve maksimum kalp hızı açısından iki grup karşılaştırmasında anlamlı fark yoktu ( $p > 0,05$ ). Maksimum ventilasyon oranı ( $VE_{max-L/dk}$ ) KOAH'lı grupta  $43 \pm 13$ , OS'lı grupta  $36,6 \pm 9,2$  olarak saptandı. İki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ). Endtidal  $CO_2$  değeri ve Endtidal  $O_2$  değeri açısından KOAH'lı ve OS'lı grup karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ). Solunum katsayısı yani RQ oranı KOAH'lı grupta  $1,1 \pm 0,4$  iken OS'lı grupta  $1,1 \pm 0,4$  saptandı. İki grupta anlamlı fark yoktu. Anaerobik threshot (AT) değeri KOAH'lı ve OS'lı grupta benzerdi. Bu değerler arasında da istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ). Sonuç olarak değerlendirildiğinde KOAH ve OS'lu hastalarda KPET değerlerini normal popülasyona göre düşük saptamakla birlikte iki hastalık arasında anlamlı farklılık saptamadık.

**Anahtar Kelimeler:** KOAH. Overlap Sendromu. KPET.

### Comparison of Cardiopulmonary Exercise Tests for Patients with COPD and Overlap Syndrome

### ABSTRACT

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is a disease that progresses through inflammation and the main reason for morbidity in COPD is this inflammation. The rate of appearance of OS (Overlap Syndrome) and COPD together is %1 in the general public. Systemic inflammation increases the severity even more when the two diseases appear together. This is why the morbidity and mortality rates are higher with patients diagnosed with OS. The purpose of this study is to find out whether there is a significant difference between the cardiopulmonary exercise test results for patients with the COPD and Overlap Syndrome (OS). 18 patients were subjected to Cardiopulmonary Exercise Tests (CPET) within the scope of the study. 12 of the patients were diagnosed with COPD and 6 of them with OS. A symptom-limited incremental CPET was performed using a Vmax Encore, USA device. Informed consent was obtained from all subjects. The results of the KPET revealed that the maximum oxygen consumption ( $VO_{2max}$  ml/kg/min) in the group of patients with COPD was  $15,5 \pm 6,4$ , and  $12,4 \pm 6$  in the group with OS. There was no significant difference in that sense ( $p > 0,05$ ). There was also no significant difference in carbon dioxide outturn between the two groups ( $VCO_2$  L/min) ( $p > 0,05$ ). The maximum work-watt in the group of patients with COPD was  $59,2 \pm 29$ , and  $45,8 \pm 19$  in the group with OS. There also was no significant difference between these results ( $p > 0,05$ ). The maximum throb of the group of patients diagnosed with COPD was  $120 \pm 21$ , and  $116 \pm 18$  in the group with OS. The comparison of Oxygen pulse value (ml/Pulse) and maximum throb did not show any significant difference either ( $p > 0,05$ ). The maximum ventilation rate ( $VE_{max-L/min}$ ) in the group of patients with COPD was  $43 \pm 13$ , and  $36,6 \pm 9,2$  in the group with OS. No significant difference was found between the two groups. ( $p > 0,05$ ). End-tidal  $CO_2$  values and end-tidal  $O_2$  values did not show any significant difference either. When compared ( $p > 0,05$ ). The respiratory quotient RQ in the group with COPD was  $1,1 \pm 0,4$  whereas in the group with OS the value was  $1,1 \pm 0,4$ . No significant difference. The anaerobic threshot (AT) values in both groups were similar. No statistically significant difference was found between these two values either. ( $p > 0,05$ ). Although the CPET values of patients diagnosed with COPD and OSD were below the general population, there were no significant differences between the two diseases.

**Key Words:** COPD. Overlap Syndrome. CPET.

Geliş Tarihi: 13 Eylül 2019  
Kabul Tarihi: 10 Ekim 2019

Dr. Funda COŞKUN  
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa.  
Tel.: 533 250 00 99  
E-posta: fundacoskun@gmail.com

\* IUPS Kongresi'nde poster bildiri olarak sunulmuştur  
(21-26 Temmuz 2013, Birmingham, İngiltere)

Overlap Sendromu (OS) Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) olan hastalara Obstrüktif Uyku Apne Sendromunun (OSAS) eşlik etmesidir. Toplumda yapılan çalışmaların verilerine göre yetişkinlerin yaklaşık %1'de görülür. KOAH hastalarında uyku apne prevalansı artmıştır<sup>1,2</sup>. OS olan hastalarda nokturnal hipoksi daha sık meydana gelmektedir, pulmoner hipertansiyon gelişmesine daha yatkındırlar, ölüm riski diğer KOAH hastalarına göre daha fazladır<sup>3,4</sup>. KOAH sırasında meydana gelen inflamasyon ve bunun üzerine eklenen OSAS sinerjistik etki göstermektedir, dolayısıyla bu hastalarda kardiyovasküler hastalık ve ateroskleroz gelişme riski artmıştır<sup>3</sup>.

Kardiyopulmoner Egzersiz Testi (KPET) kardiyak, solunumsal ve kas fonksiyonlarını değerlendirmek için kullanılan bir stres test yöntemidir. Sistemik inflamasyonun varlığı KOAH olgularında KPET sonuçlarında bozulmalara yol açmaktadır. KOAH'ta egzersiz kısıtlamasına neden olan en sık semptom dispnedir. KOAH olgularında solunum gücünün olmasıyla ek karbondioksit üretimi olur ve düşük iş yükünde laktik asit düzeyinde belirgin artış gözlemlenir. Bütün bunların sonucu olarak egzersiz sürdürme kapasitesi oldukça düşüktür ve  $VO_2$  değeri düşük bulunur. Benzer yaş ve cinsiyet grubundaki bireylere göre, aynı iş yükünde harcanan oksijen tüketimi artmıştır. Bununla ilişkili olarak düşük iş hızlarında artmış laktik asit gözlemlenebilir.

OSAS hastalarında ise KPET'de olan değişiklikler tartışmalıdır. Bu hastalar genellikle obezdirler. Obesite herhangi bir akciğer hastalığı bulunmasa dahi FRC'de ve ERV'de azalmaya yol açar. Bu azalma sonucunda ise solunum işi için harcanacak enerji artış gösterir.

Overlap sendromlu olgularda egzersiz sırasındaki metabolik değişiklikler ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı bu hasta grubunda metabolizmadaki değişiklikleri saptayabilmektir.

## Gereç ve Yöntem

Aralık 2011 ve Temmuz 2012 tarihleri arasında Göğüs Hastalıkları polikliniğine başvuran KOAH'lı 30 hasta çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan tüm hastalara aydınlatılmış onam belgesi imzalatıldı. Çalışma öncesinde Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulundan 15 Haziran 2010 tarih ve 2010-13/2 No'lu karar ile onay alınmıştır.

Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri:

- Gündüz oksijen değeri < 60 mmHg olması
- Hastanın bilinen OSAS tanısı olması
- Solunum yetmezliği tanısı ile oksijen tedavisi ve/veya BPAP tedavisi alıyor olması
- Alevlenme döneminde olması

Hastalardan öncelikle gündüz hipoksisini dışlamak için istirahathte kan gazı alındı. Arter kan gazı örnekleri radial arterden alındı ve alınmadan önce her hastaya Allen testi uygulandı. Arter kan gazı tetkikinde hastanemizde bulunan hazır kan gazı enjektörü kullanıldı. Hastalardan 2 ml arteriyel kan alındı. Bu kan 30 dakika içerisinde hastanemizde bulunan NOVA biomedical Stat Profile Critical Care Xpress kan gazı ölçüm cihazı ile çalışıldı. İşlem sonrası hastalara radial artere 5 dakika kompresyon uygulandı.

Daha sonra hastalar kliniğimiz uyku laboratuvarında polisomnografi yapılmak üzere bir gece yatırıldı. Hastalara Compumedics uyku izleme sistemi (Compumedics e-series: Compumedics Melbourne, Australia) kullanılarak tüm gece PSG yapıldı. PSG yapılan hastalar yaklaşık saat 20.30'da uyku laboratuvarında bulundular ve yaklaşık saat 23.00 de PSG başlatıldı. Uyku monitörizasyonu için 16 kanallı bilgisayarlı ve video kayıtlı PSG cihazı kullanıldı. PSG kaydı iki elektroensefalografi (EEG) kaydı (C3A2 ve O2/A1), iki elektrookülogram (EOG) kaydı, bir submental elektromyogram (EMG) kaydı ve elektrokardiyogram (EKG) kaydı ile oluşturuldu. Solunum monitörizasyonu oronazal hava akım ölçümü (oronazal termistör ile), pulseoksimetre ile hemoglobün oksijen desatürasyonu ( $SO_2$ , parmak oksimetri yolu ile), göğüs duvarı (pletismografi ile), karın solunum hareketleri ve vücut pozisyonunun takibi ile yapıldı

Uyku evrelemesi AASM kriterlerine uygun yapıldı. Uyku süresince nazal akımı düzenli ve dikkatli olarak analiz edildi. Apne, hava akımında en az 10 sn durma epizodunun izlenmesi olarak tanımlandı. Hipopne de termistör sinyal amplitütünde en az 10 sn süren ve en az %30 azalma ile birlikte oksijen saturasyonunda %4 düşme olarak belirlendi. Uykuda görülen apne ve hipopne sayıları toplamının saat olarak uyku süresine ile AHI elde edildi. AHI>5 olan olgular OSAS tanısı aldılar.

Çalışmaya alınan hastalardan 18 tanesine Göğüs Hastalıkları Solunum Fonksiyon Testleri laboratuvarında aynı cihazda ve aynı saatlerde testler uygulandı. Masterscreen Body Pletismografi, USA cihazında hastaların FEV<sub>1</sub>, FVC, P<sub>I</sub>max, PE<sub>max</sub>, DLCO, TLC, RV ölçümleri yapıldı.

Hastaların fizik durumları değerlendirilerek toplam 18 hastaya kardiyopulmoner egzersiz testi uygulandı. Kardiyopulmoner egzersiz testleri V<sub>max</sub> Encore USA, sistemi kullanılarak bisiklet ergometresinde yapıldı. Hastalara incremental tipte maksimum egzersiz testi (10-20 W/dak) protokolu uygulandı. VO<sub>2</sub>max, VE<sub>max</sub>, VCO<sub>2</sub>max vb parametreler ölçülerek değerlendirildi.

## İstatistiksel analiz

Verinin istatistiksel analizi SPSS 20.0 istatistik paket programında yapılmıştır. Verinin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Normal dağılmayan veri için iki grup karşıla-

## KOAH ve Overlap Sendromunda KPET

tırmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson korelasyon katsayısı ile incelenmiştir. Kategorik verinin incelenmesinde Pearson Ki-kare testi ve Fisher'in Kesin Ki-kare testi kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  olarak belirlenmiştir.

### Bulgular

KPET sonucu maksimum oksijen tüketimi ( $VO_{2max}$  ml/kg/min) KOAH'lı grupta  $15,5 \pm 6,4$ , OS'lı grupta  $12,4 \pm 6$  saptandı. Bu açıdan anlamlı fark yoktu ( $p > 0,05$ ). Karbondioksit üretimi ( $VCO_2$  L/min) açısından da iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ). Maksimum iş kapasitesi (work-watt) KOAH'lı grupta  $59,2 \pm 29$ , OS'lı grupta  $45,8 \pm 19$  saptandı. Bu değerler arasında da anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ). Hastaların maksimum kalp hızı dakikada KOAH'lı grupta  $120 \pm 21$ , OS'lı grupta  $116 \pm 18$  olarak saptandı. Oksijen pulse değeri (ml/atım) ve maksimum kalp hızı açısından İki grup karşılaştırmasında anlamlı fark yoktu ( $p > 0,05$ ). Maksimum ventilasyon oranı ( $VE_{max}$ -L/dk) KOAH'lı grupta  $43 \pm 13$ ; OS'lı grupta  $36,6 \pm 9,2$  olarak saptadı. İki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ). End-tidal  $CO_2$  değeri ve End-tidal  $O_2$  değeri açısından KOAH'lı ve OS'lı grup karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ). Solunum katsayısı yani RQ oranı KOAH'lı grupta  $1,1 \pm 0,4$  iken OS'lı grupta  $1,1 \pm 0,4$  saptandı. İki grupta anlamlı fark yoktu. Anaerobik treeshot (AT) değeri KOAH'lı ve OS'lı grupta benzerdi. Bu değerler arasında da istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ). Hastaların KPET verilerinin ayrıntılı karşılaştırılması Tablo I'de özetlenmiştir.

**Tablo I.** Olguların KPET değerleri

	KOAH (n:12)	OS (n:6)	
$VO_{2max}$ (ml/kg/dk)	$15,5 \pm 6,4$	$12,4 \pm 6$	
$VCO_2$ (L/dk)	$0,87 \pm 0,3$	$0,69 \pm 0,3$	
Maksimum iş (Watt)	$59,2 \pm 29$	$45,8 \pm 19$	
Maximum kalp hızı (dk)	$120 \pm 21$	$116 \pm 18$	
$O_2$ pulse (ml/atım)	$9,3 \pm 4,1$	$7,9 \pm 4,2$	
$VE_{max}$ (L/dk)	$43 \pm 13$	$36,6 \pm 9,2$	$p > 0,05$
End-tidal $CO_2$	$37,5 \pm 10,3$	$32,1 \pm 10$	
End-tidal $O_2$	$94,8 \pm 8,6$	$91,3 \pm 6$	
RQ	$1,1 \pm 0,4$	$1,1 \pm 0,4$	
AT	$0,7 \pm 0,2$	$0,7 \pm 0,2$	

### Tartışma

Kardiyopulmoner egzersiz testleri (KPET) kardiyak, pulmoner ve kasların değerlendirilmesinde önemli bir test aracıdır. Dispnenin ayırıcı tanısında kullanılmakla

birlikte egzersiz intoleransının asıl sebebinin ne olduğu konusunda geniş kapsamlı bilgi ancak KPET yapılarak elde edilebilir. Kronik akciğer hastalarında en önemli semptomlar nefes darlığı ve bozulmuş fonksiyonel kapasitedir. Egzersiz sırasındaki fiziksel kondisyon yetersizliği ve bozulmuş egzersiz performansına bağlı olarak semptomlar ortaya çıkmaktadır. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında patofizyolojik belirleyici ekspiratuvar akım kısıtlanmasıdır. Egzersiz sırasında akım kısıtlanması olan olgularda ventilasyonun artışı sonucunda hava hapsi oluşur ve dinamik hiperinflasyona yol açar.

KOAH'ta kardiyopulmoner parametrelerde sıklıkla görülen değişiklikler birçok yayında saptanmıştır<sup>5-7</sup>. KPET'de  $VO_{2pik}$  ve  $VE_{pik}$  azalır.  $VE_{pik}$  azalması mekanik kısıtlanma ile açıklanabilir. Solunum rezervi azalır.  $VE_{pik}/MVV$  artar.  $VE/VCO_2$  artar. Böylelikle ventilatuvar etkinlik azalır.  $P(A-a)O_2$  ve  $P(a-ET)CO_2$  artar.  $PaO_2$  ve  $PCO_2$  de değişken cevap alınır. Anaerobik eşik düşük iş yükünde iken gözlenir. KOAH olgularında egzersiz kapasitesinin azalması sonucunda nefes darlığı ve bacak ağrısı gelişir. KOAH'da oluşan patofizyolojik değişimler sonrasında ventilasyon / perfüzyon dengesi bozulur.  $Vd/Vt$  artar.  $PaO_2$  ve pH azalır. Bu da beraberinde ventilatuvar ihtiyaç artışına sebep olur. Diğer taraftan solunum işinin artması ile birlikte hava akımı kısıtlanır ve elastik recoil azalır. Bunun sonucu olarak da ventilatuvar kapasite azalır. Hem ventilatuvar kapasitesinin azalması hem de ventilatuvar ihtiyacın artışı egzersiz kısıtlanmasına ve nefes darlığına sebep olur. Artan ventilatuvar ihtiyacın karşılanması için tidal volum artırılır ve ekspirasyon zamanı azaltılır. Bu durum ise hava hapsine ve dinamik hiperinflasyona neden olur. KOAH olguları hızlı ve yüzeysel soluyarak ventilatuvar ihtiyacı karşılamaya çalışırlar. Ekspirasyon sonu akciğer volümü (EELV) artırılarak ekspirasyon akım hızı artırılmaya çalışılır. Dinamik hiperinflasyon ekspiratuvar hava-akım kısıtlanmasının derecesi, istirahatteki hiperinflasyon derecesi, maksimum ekspiryum akım-volüm eğrisi şekli, VE ve  $Ti/Ttot$  oranı ile ilişkilidir. Dinamik hiperinflasyon inspiratuvar kas uzunluğunu ve dayanıklılığını azaltır. Solunum işini ve oksijen tüketimini ise artırır. Orta ve ileri KOAH'ta egzersizde ventilatuvar kısıtlanmayı solunum rezervinin azalması gösterir.  $VE_{max}/MVV$  oranı %100'e yaklaşır veya geçer<sup>8-13</sup>.

İleri KOAH olgularında kardiyak kısıtlanma egzersiz testinde saptanır. Şiddetli dinamik hiperinflasyon nedeniyle venöz dönüş azalır, sağ ventrikül ön yükü azalır. İntratorasik basınç değişiklikleri nedeniyle sol ventrikül ard yükünde artma görülür. KOAH'a bağlı olarak pulmoner arter basıncında ve pulmoner vasküler dirençte artma sağ ventrikül ard yükünü artırır ve ejeksiyon fraksiyonunu azaltır.

Arteriyel kan gazları egzersiz sırasında değerlendirildiğinde KOAH hastalarının parsiyel oksijen basıncı düşüktür.  $PO_2$  artabilir, azalabilir veya normal kalır.

Difüzyon defektleri, şantlar ve ventilasyon/perfüzyon dengesizliği sonucunda parsiyel oksijen basıncında değişiklikler görülür.  $PCO_2$  artabilir veya stabil kalır.  $V_d/V_t$  oranındaki artış  $PCO_2$  basıncında değişikliklere neden olur. Ayrıca KOAH'lı olgularda solunum kaslarının fonksiyonel yetersizliği de egzersiz kapasitesini sınırlamaktadır. Diyaframda ve solunum kaslarındaki güçsüzlük ve yorgunluk egzersiz kapasitesinin sınırlanma nedenlerindedir. KOAH olgularında kas kitlesi azalır, lif tipleri değişir, kas gücü ve dayanıklılığı azalır. Egzersiz sırasında dinamik hiperinflasyon, ventilasyonda artma ve akciğer ve göğüs duvar kompliansında azalma nedeniyle inspiratuar kas basıncı artar.

OSAS hastalarında gündüz aşırı uykululuk hali, azalmış günlük aktivite ve doku hipoksisi sonucunda kas fonksiyonlarında bozulma ve egzersiz toleransında azalma meydana gelmektedir. Peppard ve Young vücut alışkanlığından bağımsız olarak OSAS şiddetiyle egzersiz toleransındaki azalma arasında ilişki göstermişlerdir<sup>14</sup>. Lin ve ark. yaptıkları çalışmada orta ve ağır şiddete 20 OSAS hastasını OSAS olmayan kontrol grubuyla karşılaştırmışlardır<sup>15</sup>. OSAS'lı grupta maksimum  $VO_2$ 'de ve iş yükünde kontrol grubuna göre azalma saptamışlardır. Aynı zamanda OSAS'lı grupta anaerobik eşik değerinde (AT) ve oksijen nabzında kontrol grubuna göre azalma bulunmuştur. Lin ve ark.'ları OSAS'lı grupta anormal KPET sonuçlarının olduğunu ve bu sonuçların kardiyak hastalıklara, pulmoner vasküler hastalıklara ve büyük olasılıkla egzersiz intoleransına yol açtığı görüşüne yer vermişlerdir. Nanas ve ark. yaptıkları çalışmada 21 OSAS'lı erkek hasta ile 10 sağlıklı erişkin erkek hastayı karşılaştırmışlardır. OSAS'lı grupta egzersiz kapasitesinde düşme, kalp hızı iyileşmesinde azalmayı anlamlı olarak saptamışlar, OSAS'lı hastalarda oksijen kinetiğinde kötüleşme olduğunu ifade etmişlerdir<sup>16</sup>.

Bizim çalışmamızda 12 kişi KOAH ve 6 kişi OSAS ve KOAH olan olgularda KPET yapılarak veriler değerlendirilmiştir. KOAH'ın egzersiz testlerindeki parametrelerde bozulmalar yaptığı bilinmektedir. OS olan olgulardaki KPET değişiklikleri daha önce araştırılmamıştır. Çalışmamızda bu iki grup arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir. Kontrol grubumuz olmadığı için KOAH'a bağlı değişiklikleri de göstermemiz mümkün olmamıştır. Bununla birlikte KOAH olgularında KPET'de görülen  $VO_{2pik}$  ve  $VE_{pik}$  azalması saptanmıştır. Semptom sınırlı maksimal test yapılan olgularda egzersiz süresinin ve yük miktarının beklenen değerlere göre daha düşük olduğu da gözlenmiştir.

Sonuç olarak egzersiz parametrelerinde KOAH hastalığında görülen değişiklikler dışında OS ek bir deği-

şiklik saptanamamıştır. Olgu sayının az oluşu, sağlıklı kontrol grubunun olmayışı bu çalışmanın kısıtlılıklarını göstermektedir.

## Kaynaklar

1. McNicholas WT. Chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: Overlaps in pathophysiology, systemic inflammation, and cardiovascular disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180:692-700
2. Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J, Ifoundza T, Oswald M, Kessler R. Association of chronic obstructive pulmonary disease and sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151:82-86.
3. Lee R, McNicholas WT. Obstructive sleep apnea in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Curr Opin Pulm Med.* 2011;17:79-83.
4. Marin JM, Soriano JB, Carrizo SJ, Boldova A, Celli BR. Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea. The overlap syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182:325-331.
5. Cooper CB, Storer TW. Exercise testing and interpretation: a practical approach. London: Cambridge University Press; 2001.
6. American Thoracic Society; American College of Chest Physicians. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:211-77
7. Gallagher CG, Younes M. Breathing pattern during and after maximal exercise in patients with chronic obstructive lung disease, interstitial lung disease, and cardiac disease, and in normal subjects. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:581-6.
8. Belman MJ, Brooks LR, Ross DJ, Mohsenifar Z. Variability of breathlessness measurement in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1991;99: 566-71.
9. O'Donnell DE, D'Arsigny C, Webb KA. Effects of hyperoxia on ventilatory limitation during exercise in advanced chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:892-8.
10. O'Donnell DE, D'Arsigny C, Fitzpatrick M, Webb KA. Exercise hypercapnia in advanced chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:663-8.
11. Efremidis G, Tsiamita M, Manolis A, Spiropoulos K. Accuracy of pulmonary function tests in predicted exercise capacity in COPD patients. *Respir Med* 2005;99:609-14.
12. Ulubay G, Eyüboğlu Öner F, Şimşek A, Yılmaz İ. Cardiopulmonary exercise testing in the early diagnosis of COPD. *Turk Respir J* 2006;7:39-42.
13. O'Donnell. Ventilatory limitations in chronic obstructive pulmonary disease *Medicine & Science in Sports & Exercise*; 2001: 647-55.
14. Peppard P.E., Young T. Exercise and sleep-disordered breathing: an association independent of body habitus. *Sleep* 2004; 27: 480-484.
15. Ching-Chi Lin, Wen-Yeh Hsieh, Chon-Shin Chou, Shwu-Fang Liaw. Cardiopulmonary exercise testing in obstructive sleep apnea syndrome. *Respiratory Physiology & Neurobiology* 2006;150: 27-34.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

## Acil Serviste Kan Transfüzyonu Yapılan Hastaların Özellikleri

Yeşim İŞLER<sup>1</sup>, Halil KAYA<sup>1</sup>, Şükrü İŞLER<sup>2</sup>, Melih YÜKSEL<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, Bursa.

<sup>2</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Kliniği, Bursa

### ÖZET

Bu çalışmanın amacı acil serviste kan ve kan ürünleri transfüzyonu yapılan hastaların transfüzyon sonrası değişim verilerinin incelenmesi amacıyla prospektif olarak incelemektir. Bu çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi acil servisine başvuran hastaların yaş ve cinsiyetleri, şikayetleri, muayene bulguları, kan grupları, verilen kan ürünleri ve ünitelerinin dağılımı, transfüzyon öncesi ve sonrası hemoglobin(Hb), hematokrit (Hct) değerleri incelenerek yapıldı. Çalışmaya 92 hasta alınmış olup hastaların %56,5'u 65 yaş ve üzerindedir. %59,8'i kadındır. %44,6 ile en fazla "halsizlik" şikayeti vardır. Muayenede hastaların %17,4'ünde melena %14,1'inde hematokeziya vardır. Hastaların %40,2'si anemi ve %35,9'u Gastrointestinal Sistem (GIS) kanaması tanısı almıştır. Hastalar en fazla %45,7 ile A RH+ ve %29,3 ile 0 RH + kan gruplarına sahiptir. Hastaların %94,6'sına eritrosit süspansiyonu (ES) ve %5,4'üne ES+ taze donmuş plazma (TDP) transfüzyonu yapıldı. Hastaların %46,7'sine iki ünite ES ve %40,2'sine bir ünite ES verildi. Yaş gruplarının transfüzyon öncesi Hb değerleri arasında istatistiksel olarak önemli bir fark yokken (p=0,879), transfüzyon sonrası istatistiksel olarak önemli fark olduğu bulundu (p=0,003). ES transfüzyonu sonrası hastaların %58,2'si beklenen Hb değerine ve %50,0'si beklenen Hct değerlerine ulaşmıştır. Yaş, cinsiyet ve tanıya göre beklenen Hb ve Hct düzeylerine ulaşma durumları arasında istatistiksel olarak önemli fark yoktu (p>0,05). Transfüzyon öncesi ve sonrası hastaların nabız, tansiyon ve ateş gibi vital bulgularında istatistiksel olarak fark yoktu (p>0,05), ancak Hb, Hct, MCV ve MCH'de önemli artış vardı (p<0,05). Çalışma sonunda acil serviste yapılan kan ve kan ürünü transfüzyonları incelendiğinde düşünülenin aksine travmaya bağlı acil transfüzyon değil de en fazla GIS kanama ve anemiye bağlı transfüzyon yapıldığı tespit edilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Kan. Kan ürünü. Transfüzyon. Acil.

### Characteristics of Blood Transfusion Patients in the Emergency Department

### ABSTRACT

The aim of this study was to prospectively examine the level of change in patients who received blood transfusion and blood products in the emergency department. This study was carried out in Health Sciences University Bursa Higher Specialization Training and Research Hospital Emergency Medicine Clinic between 15.01.2017 and 15.04.2017. Age, gender, complaints, examination findings, blood groups, distribution of blood products and units, and pre- and post-transfusion hemoglobin (Hb) and hematocrit (Hct) levels were investigated. 92 patients were included in the study. 56.5% of the patients were 65 years or older. 59.8% were female. The most common complaint was weakness (44.6%). During examination, it was found that 17.4% of the patients had melena and 14.1% had hematochezia. 40.2% of the patients were diagnosed as anemia and 35.9% were diagnosed with gastrointestinal system bleeding. The most common blood group was A RH + (45.7%) and 0 RH + (29.3%). 94.6% of the patients underwent erythrocyte suspension (ES) and 5.4% had ES + fresh frozen plasma (TDP) transfusion. 46.7% of the patients received two units of ES and 40.2% received one unit of ES. While there was no statistically significant difference between the Hb values of the age groups before transfusion (p = 0.879), there was a statistically significant difference after transfusion (p = 0.003). After ES transfusion, 58.2% of the patients had an expected Hb value and 50.0% had an expected Hct value. There was no statistically significant difference between Hb and Hct levels in terms of age, gender and diagnosis (p > 0.05). There was no statistically significant difference in vital signs such as pulse, blood pressure and fever before and after transfusion (p > 0.05), but there was a significant increase in Hb, Hct, MCV and MCH (p < 0.05). In conclusion, when blood and blood product transfusions in the emergency department were examined, it was found that most common transfusions were GIS bleeding and anemia-related transfusions rather than trauma-induced emergency transfusions, which was contrary to the expectations.

**Key Words:** Blood. Blood product. Transfusion. Emergency.

Geliş Tarihi: 30 Mayıs 2019

Kabul Tarihi: 11 Ekim 2019

Dr. Yeşim İŞLER  
Sağlık Bilimleri Üniversitesi,  
Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Acil Tıp Kliniği, Bursa.  
Tel.:0505 235 91 53  
E-posta:yesimisler@gmail.com

Kan, her biri ayrı fonksiyonları olan spesifik yapılardan oluşmuş canlı bir dokudur. Kan transfüzyonu ise bir doku hatta organ naklidir<sup>1</sup>. 20. yüzyılın başında kan grubu antijenlerinin, tipleme yöntemlerinin ve verici-alıcı karşılaştırma testlerinin keşfi ile tıptaki uygulama alanına girmiştir<sup>2</sup>. Daha sonra uygun anti-koagülanların, kanın fraksinasyonuna olanak sağlayan

biyolojik olarak uygun plastik torba sisteminin ve hastalık geçişini önlemek için birçok mikrobiyolojik testin keşfiyle “kan komponenti” tedavisi modern kavramları aşamalı olarak geliştirmiştir. Kan ürünleri kandan hazırlanan tüm terapötik materyaller yani hem kan komponentleri hem de plazma fraksiyonu ürünlerini kapsarken, kan komponentleri ile eritrosit, lökosit, trombosit konsantreleri, plazma ve kriyopresipitat anlaşılmaktadır.

Başlıca transfüzyon endikasyonları arasında kan volumünü yerine koymak, eksik kan komponentlerinin yerine konması (eritrosit, trombosit, lökosit, pıhtılaşma faktörleri, plazma proteinleri), kan değişimi ve vücut dışı dolaşım uygulanması, dokulara oksijen transportunu sağlamak, kanama ve koagülasyon bozukluklarını ve immunolojik yetersizlikleri düzeltmek sayılabilir. Transfüzyon kararı alırken hastada gerçekten transfüzyon ihtiyacı olup olmadığı, eğer bu ihtiyaç var ise gerek duyulan komponentin hangisi olduğu, hastaya yaklaşık kaç ünite transfüzyon yapılması gerektiği ve verilecek kan veya kan ürününün hastaya yararı/zararının ne olduğu mutlaka gözden geçirilmelidir<sup>1</sup>.

Hastanemizde kan merkezinden acil servise transfüzyon amacıyla alınan kan ve kan ürünlerinin miktarı, grubu, transfüzyonların hangi hastalara yapıldığı, hastanın tanısı ve transfüzyonların Hb ve Hct değerlerine literatürde belirtildiği ölçüde yükselme sağlayıp sağlamadığının, kan Hb ve Hct değerlerini ne kadar yükselttiğinin araştırılması amacıyla bu çalışma planlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Bu çalışma, hastanemiz 2017/01-10 nolu etik kurul izni ile gerçekleştirilmiştir. Çalışmada 15.01.2017-15.04.2017 tarihleri arasında acil serviste kan transfüzyonu yapılan hastalar incelenerek transfüzyon yapılan hastalarda kan Hb ve Hct değerlerindeki değişim verileri değerlendirilmiştir. Transfüzyon yapılan hastalar için kullanılacak kan veya kan ürünleri hastanemiz kan merkezinde hazırlanmıştır.

Hastaların yaş ve cinsiyetleri, şikayetleri, muayene bulguları, kan grupları, verilen kan ürünleri ve ünitelelerinin dağılımı değerlendirildi. Yaş grupları ve cinsiyete göre eritrosit süspansiyonu (ES) transfüzyonu öncesi ve sonrası Hb, Hct değerlerinin dağılımı ele alındı. Çalışmaya 18 yaş üstü, semptomatik anemi bulguları olan hastalar dahil edilmiştir. Sadece TDP alan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Ayrıca yaş, cinsiyet, transfüzyon öncesi ve sonrası Hb ve Hct değerleri arasındaki korelasyon transfüzyon öncesi ve sonrası hastaların vital bulguları ile kan değerlerinin karşılaştırılması prospektif olarak incelendi. Toplam 100 hastaya transfüzyon yapıldı. 8 hasta sadece TDP aldığı için çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmada istenen veriler için bir form hazırlandı ve bu forma; alıcının adı, soyadı, yaşı, cinsiyeti, barkod numarası, şikayeti, muayene bulguları, tanısı, kan grubu, verilen kan ürünü, transfüzyon endikasyonu ve hangi kan ürününü hangi miktarda aldığı, transfüzyon öncesi ve sonrası vital bulgular (kan basıncı, nabız, ateş) ile Hb ve Hct değerleri kaydedildi. Acil servisten transfüzyon için kan ve kan ürünü isteminde bulunduğu anda önce alıcının kan grubu belirlenip, daha sonra tam kan (TK) ve ES için çapraz karşılaştırma yapılarak uygunluk tespiti yapıldı. Transfüzyon öncesi ve sonrası değerler sorumlu hekim tarafından çalışma formuna kaydedildi.

## İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS 21.0 bilgisayar istatistik programına girilerek analiz edildi. Veriler sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma (SS) olarak sunuldu. Nümerik verilerin normallik dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Yaş gruplarının tedavi öncesi ve sonrası gruplar arası Hb ve Hct değerleri tek yönlü ANOVA ile (ikili grup karşılaştırmaları post hoc LSD ile) karşılaştırırken, grup içi karşılaştırmaları bağımlı gruplarda t testi ile yapıldı. Cinsiyet grubunun tedavi öncesi ve sonrası gruplar arası Hb ve Hct değerleri bağımsız gruplarda t testi ile, grup içi karşılaştırmaları ise bağımlı gruplarda t testi ile yapıldı. Yaş, cinsiyet ve tanıya göre beklenen Hb ve Hct değerine ulaşma durumunun analizinde Ki-Kare testi (gerektiğinde Fisher exact test) kullanıldı. Transfüzyon öncesi ve sonrası Hb ve Hct değerlerinin korelasyonu Pearson korelasyon analizi ile yapıldı. Transfüzyon öncesi ve sonrası hastaların vital bulguları ile kan değerlerinin karşılaştırılması bağımlı gruplarda t testi ile yapıldı. İstatistiksel önemlilik düzeyi  $p < 0,05$  alındı.

## Bulgular

Toplam 92 hastanın %56,5’u (n=52) 65 yaş ve üzerindedir. %59,8’i (n=55) kadındır. %44,6 ile en fazla “halsizlik” şikayeti vardı. Muayenede hastaların %17,4’ünde (n=16) melena %14,1’inde (n=13) hematokezya vardı. Hastaların %40,2’si (n=37) anemi ve %35,9’u (n=33) GİS kanaması tanısı almıştı. Araştırmaya alınan hastaların temel özellikleri Tablo I’de verilmiştir.

Hastalar en fazla %45,7 (n=42) ile A RH+ ve %29,3 (n=27) ile 0 RH + kan gruplarına sahipti. Hastaların %94,6’sına (n=87) ES ve %5,4’üne (n=5) ES+TDP transfüzyonu yapıldı. Hastaların %46,7’sine (n=43) iki ünite ES ve %40,2’sine (n=37) bir ünite ES verilmiştir. Hastaların kan grupları, verilen kan ürünleri ve ünitelelerinin dağılımı Tablo II’de verilmiştir. Yaş grupları ve cinsiyete göre ES transfüzyonu yapılan hastaların transfüzyon öncesi ve sonrası Hb değerlerinin karşılaştırılması Tablo III’te verilmiştir. Yaş gruplarının

## Acilde Kan Transfüzyonu

transfüzyon öncesi Hb değerleri arasında istatistiksel olarak önemli bir fark yokken ( $F=0,13$ ;  $p=0,879$ ), transfüzyon sonrası istatistiksel olarak önemli fark olduğu bulundu ( $F=6,14$ ,  $p=0,003$ ). Yapılan posthoc LSD analizinde 65 yaş ve üstü gruptaki hastaların Hb değerinin ( $8,81\pm 1,79$ g/dl) 16-45 yaş grubu ( $7,52\pm 1,17$ g/dl) ve 46-64 yaş grubundan ( $7,79\pm 1,26$ g/dl) daha yüksek olduğu bulundu ( $p<0,05$ ). Bütün yaş gruplarında transfüzyon sonrası Hb değerlerinde transfüzyon öncesine göre istatistiksel olarak önemli artış vardı ( $p<0,01$ ). Benzer olarak, hem kadınlarda hem de erkeklerde transfüzyon sonrası Hb değerlerinde transfüzyon öncesine göre istatistiksel olarak önemli artış vardı ( $p<0,001$ ).

**Tablo I.** Hastaların temel özellikleri.

		n	%
Yaş (yıl)	16-45	19	20,7
	46-64	21	22,8
	65 ve üstü	52	56,5
Cinsiyet	Kadın	55	59,8
	Erkek	37	40,2
Şikayet	Halsizlik	41	44,6
	Makatta kanama	29	31,4
	Diğer*	22	24,0
Melena	Yok	76	82,6
	Var	16	17,4
Hematokezya	Yok	79	85,9
	Var	13	14,1
Tanı	GİS kanama	33	35,9
	Anemi	37	40,2
	Hemoroid	5	5,4
	Diğer**	17	18,5

\* Menoraji, Metroraji, Epistaksis,

\*\* Malignite, Myoma uteri,

**Tablo II.** Hastaların kan grupları, verilen kan ürünleri ve ünitelerinin dağılımı.

		n	%
Kan grubu	A RH+	42	45,7
	A RH-	3	3,3
	B RH+	11	12,0
	B RH-	2	2,2
	O RH +	27	29,3
	O RH-	3	3,3
	AB RH+	2	2,2
	AB RH-	2	2,2
Kan ürünü	Eritrosit süspansiyonu	87	94,6
	Eritrosit+TDP	5	5,4
Eritrosit	1 Ünite ES	37	40,2
	2 Ünite ES	43	46,7
	3 Ünite	10	10,9
	4 Ünite ES	2	2,2

**Tablo III.** Yaş grupları ve cinsiyete göre ES transfüzyonu öncesi ve sonrası Hb değerlerinin dağılımı.

	TÖ Hb (g/dl)	TS Hb(g/dl)	t	p
	Ort.±SS	Ort.±SS		
<b>Yaş grupları</b>				
16-45	6,31±1,09	7,52±1,17 <sup>a</sup>	6,56	0,000
46-64	6,56±1,76	7,79±1,26 <sup>a</sup>	3,90	0,001
65 yaş ve üstü	6,49±1,78	8,81±1,79 <sup>b</sup>	9,68	0,000
F	0,13	6,14		
p	0,879	0,003		
<b>Cinsiyet</b>				
Kadın	6,25±1,60	8,28±1,73	9,15	0,000
Erkek	6,79±1,67	8,34±1,56	6,34	0,000
t	1,56	0,17		
p	0,122	0,862		

<sup>a,b</sup>. Farklı harfler Post Hoc LSD yaş grup karşılaştırmalarında

$p<0,05$  olan grupları göstermektedir.

TÖ: Transfüzyon öncesi, TS: Transfüzyon sonrası

Ort. Ortalama, SS. Standart sapma

Yaş grupları ve cinsiyete göre ES transfüzyonu yapılan hastaların transfüzyon öncesi ve sonrası Hct değerlerinin karşılaştırılması Tablo IV'te verilmiştir. Yaş gruplarının transfüzyon öncesi Hct değerleri arasında istatistiksel olarak önemli bir fark yokken ( $F=0,00$ ;  $p=0,998$ ), transfüzyon sonrası istatistiksel olarak önemli fark olduğu bulundu ( $F=3,75$ ,  $p=0,027$ ). Yapılan posthoc LSD analizinde 65 yaş ve üstü gruptaki hastaların Hct değerinin ( $27,19\pm 5,50$ ), 46-64 yaş grubundan ( $24,15\pm 3,37$ ) yüksek olduğu bulundu ( $p<0,05$ ). Bütün yaş gruplarında ve cinsiyette transfüzyon sonrası Hct değerlerinde transfüzyon öncesine göre istatistiksel olarak önemli artış vardı ( $p<0,001$ ).

**Tablo IV.** Yaş grupları ve cinsiyete göre ES transfüzyonu öncesi ve sonrası Hct değerlerinin dağılımı.

	TÖ Hct	TS Hct	t	p
	Ort.±SS	Ort.±SS		
<b>Yaş grupları</b>				
16-45	20,31±2,64	24,68±4,34	5,06	0,000
46-64	20,39±4,79	24,15±3,37 <sup>a</sup>	4,25	0,000
65 yaş ve üstü	20,33±5,35	27,19±5,50 <sup>b</sup>	9,08	0,000
F	0,00	3,75		
p	0,998	0,027		
<b>Cinsiyet</b>				
Kadın	19,89±4,76	25,90±4,99	8,79	0,000
Erkek	21,21±4,57	26,02±5,16	6,37	0,000
t	1,42	0,15		
p	0,160	0,880		

<sup>a,b</sup>. Farklı harfler Post Hoc LSD yaş grup karşılaştırmalarında

$p<0,05$  olan grupları göstermektedir.

TÖ: Transfüzyon öncesi, TS: Transfüzyon sonrası

Ort. Ortalama, SS. Standart sapma

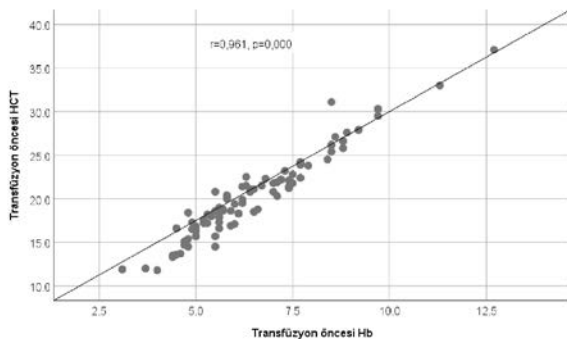


ES transfüzyonu sonrası hastaların %58,2'si (n=53) beklenen Hb değerine ve %50,0'si (n=45) beklenen Hct değerlerine ulaşmıştı. Yaş, cinsiyet ve tanıya göre beklenen Hb ve Hct düzeylerine ulaşma durumları arasında istatistiksel olarak önemli fark yoktu ( $p>0,05$ ) (Tablo V).

**Tablo V.** Yaş, cinsiyet ve tanıya göre beklenen Hb ve Hct değerlerine ulaşma durumunun dağılımı.

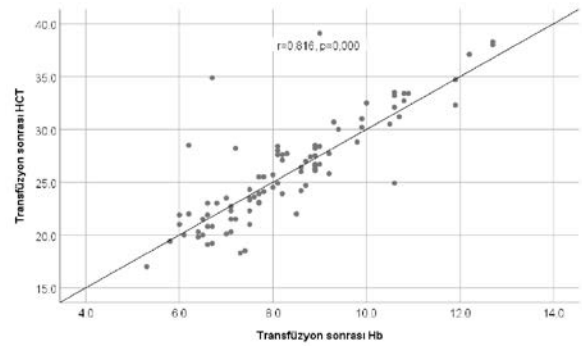
		Beklenen Hb değerine ulaşma		Beklenen Hct değerine ulaşma					
		Hayır	Evete	Hayır	Evete				
		n	%	n	%				
Yaş (yıl)	16-45	11	57,9	8	42,1	13	68,4	6	31,6
	46-64	10	47,6	11	52,4	12	57,1	9	42,9
	65 ve üstü	17	33,3	34	66,7	20	40,0	30	60,0
		$\chi^2=3,82$ ; $p=0,148$		$\chi^2=5,01$ ; $p=0,082$					
Cin- siyet	Kadın	22	40,7	32	59,3	28	51,9	26	48,1
	Erkek	16	43,2	21	56,8	17	47,2	19	52,8
		$\chi^2=0,06$ ; $p=0,812$		$\chi^2=0,19$ ; $p=0,667$					
Tanı	GİS Kanama	13	40,6	19	59,4	16	50,0	16	50,0
	Anemi	16	43,2	21	56,8	20	55,6	16	44,4
	Hemoroid	2	40,0	3	60,0	1	20,0	4	80,0
	Diğer	7	41,2	10	58,8	8	47,1	9	52,9
			Fisher'sExact Test; $p=1,00$		Fisher'sExactTest; $p=0,585$				

Transfüzyon öncesi Hb ve Hct arasında pozitif yönde çok güçlü ve istatistiksel olarak önemli korelasyon vardı ( $r=0,961$ ,  $p<0,001$ ) (Şekil 1). Aynı şekilde transfüzyon sonrası Hb ve Hct arasında pozitif yönde çok güçlü ve istatistiksel olarak önemli korelasyon vardı ( $r=0,816$ ,  $p<0,001$ ) (Şekil 2).



Şekil 1.

Transfüzyon öncesi Hb ve Hct değerleri arasındaki korelasyon.



Şekil 2.

Transfüzyon sonrası Hb ve Hct değerleri arasındaki korelasyon.

Transfüzyon öncesi ve sonrası hastaların nabız, tansiyon ve ateş gibi vital bulgularında istatistiksel olarak fark yoktu ( $p>0,05$ ), ancak Hb, Hct, MCV ve MCH'de önemli artış vardı ( $p<0,05$ ).

Transfüzyon öncesi ( $0,32\pm0,02$ ) ve sonrası ( $0,32\pm0,03$ ) Hb/Hct oranlarında istatistiksel olarak fark yoktu ( $t=1,09$ ,  $p=0,28$ ).

## Tartışma

Kan her biri ayrı fonksiyonları olan spesifik yapılardan oluşmuş bir canlı dokudur. Kan transfüzyonu ise bir doku hatta organ transplantasyonudur<sup>3</sup>.

Biz çalışmamızda öncelikle acil servise hangi yaş grubundaki hastaların gelip bu hastaların hangi şikayetlerle ne tanılar aldığını belirlemek istedik. Bu tanımlara uygun olarak da kaç ünite eritrosit transfüzyonu verdiğimiz ve transfüzyon öncesinde ve sonrasında Hb ve Hct değerleri, vital değerlerde değişiklik olup olmadığını belirlemek istedik.

Akut GİS kanama sıklığı yaş, cinsiyet, kullanılan ilaçlar ve kan gruplarına göre değişmektedir. Rodriguez ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada kanama sıklığının 60-80 yaş arasında ve özellikle kadınlarda %66 oranına ulaştığı tespit edilmiştir<sup>4</sup>. Ünsal B ve arkadaşlarının çalışmasında, 60 yaş ve üzerinin, akut GİS kanamanın risk faktörü olarak kabul edilmiştir<sup>5</sup>. Vilanueva ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmada ise altı yıl boyunca izledikleri hastalarda cinsiyet ve yaş bakımından farka rastlanmamıştır<sup>6</sup>. Dursum M ve arkadaşlarının yapmış olduğu 1242 hastalık bir çalışmada erkek oranı %76.2 ve yaş ortalaması 47 bulunmuştur<sup>7</sup>. Bizim çalışmamızda ise yaş ortalaması literatür ile uyumlu iken kadın oranı fazla çıkmıştır. Ancak literatürde yapılan çalışmalarda cinsiyet oranları farklılıklar göstermektedir.

Bu tür hastalarda aneminin hipoksiye bağlı, acil tedavi gerektiren semptomlarının ortaya çıkması durumunda eritrosit süspansiyonu verilmelidir. Bu semptomlar yorgunluk, halsizlik, solukluk, kısa ve sık soluma,

## Acilde Kan Transfüzyonu

taşikardi, senkop, serebral hipoksi belirtileri, angina pektoris ve kalp yetmezliğidir.

Kronik anemilerde hastalar; 7-8 g/dl Hb değerini tolere edebilir. Solunum yetmezliği, koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalıklar ve orta-ağır derecede kalp yetmezliği gibi bazı durumlarda hemoglobinin değeri yüksek olsa da eritrosit transfüzyonuna gerek duyulabilir<sup>3</sup>.

Eritrosit süspansiyonları sadece oksijen taşıma kapasitesinde ve eritrosit kitlesinde artışa gereksinimi olan normovolemik hastalarda anemi tedavisi için endikedir. Böbrek yetmezliği veya malignite nedeniyle oluşan kronik anemili hastalar bu grubu oluşturur. Her hastanın transfüzyon gereksinimi daha önceden belirlenmiş hemoglobin ve hematokrit değerine göre değil, hastanın klinik durumuna göre belirlenmelidir. ES, kalp yetmezliği olan anemili hastaların aşırı volüm artışını tolere edememeleri nedeni ile tam kandan daha avantajlıdır<sup>8</sup>.

Paksoy ve arkadaşlarının yaptığı 772 olgudan oluşan çalışmada hastaların %32'sinde melena, %21'inde hematemez ve %47'sinde hematemez ve melena tespit edilmiştir<sup>9</sup>. Diğer iki farklı çalışmada ise %32.1- %60.3 sadece melena, %14.5- %17.9 sadece hematemez, %25- %50 hematemez ve melena tespit edilmiştir<sup>10,11</sup>. Bizim çalışmamızda literatür ile uyumlu çıkmıştır.

ABO ve Rh kan grubu profili; etnik ve ırka bağlı olarak farklılıklar göstermektedir. Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan geniş katılımlı bir çalışmada A,O,B ve AB kan grubu dağılımı sırasıyla % 37.1, %46.7, %12.2, %4.1 olarak bulunmuş ve Rh pozitiflik oranı % 85.4 olarak tespit edilmiştir<sup>12</sup>. Ülkemiz genelinde yapılan çalışmalarda A,O,B ve AB kan grubu dağılımı sırasıyla %42.84, %32.67, %16.46, %8.03 olarak tespit edilmiştir. Ülkemiz genelinde Rh pozitiflik oranı % 88.54 olarak saptanmıştır<sup>13</sup>.

Okutur ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 84 hasta ORh+ (%36.5) ve 76 hasta ARh+ (%33.0) ile ilk iki grubu oluşturmuştur<sup>14</sup>.

Bizim çalışmamızda da benzer olarak her iki grup en çok karşılaşılan kan grupları olmuştur. Hastalar en fazla %45,7 ile A RH+ ve %29,3 ile O RH + kan gruplarına sahipti.

Kullanılan kan ürünlerinin türü ve miktarı incelendiğinde Rao ve ark. çalışmasında yapılan transfüzyonların %53'ünün ES %16'sının Trombosit Süspansiyonu (TS) ve %22'sinin de TDP olduğu görülmüştür<sup>15</sup>. Ülkemizde Malatya bölgesinde yapılan bir çalışmada %19.3 oranında TK, %33.9 oranında ES, %34.9 oranında TDP ve %11.9 oranında TS kullanılmıştır<sup>16</sup>.

Bizim çalışmamızda hastaların %94,6'sına ES ve %5,4'üne ES+TDP transfüzyonu yapıldı. Hastaların %46,7'sine iki ünite ES ve %40,2'sine ise bir ünite ES verildi.

Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Öncelikle transfüzyon yapılan kronik anemili hastaların etyolojisi acil serviste ayrıntılı olarak incelenemedi. Ayrıca ek hastalıklarının olup olmadığı ve anemi üzerine olan etkilerine bakılmadı.

## Sonuç

Yapılan bu çalışmada kan ve kan ürünü transfüzyonları incelendiğinde düşünülenin aksine travmaya bağlı acil transfüzyon değil de en fazla GİS kanama ve anemiye bağlı transfüzyon yapıldığı tespit edildi. Ayrıca transfüzyon sonrası takiplerde de hastaların vital bulgularında ve kan değerlerinde anlamlı düzeyde yükselme olduğu saptandı. Anemiye ve GİS kanamasına neden olan asıl faktörün tedavisi veya nedenin ortadan kaldırılması hem hastalar hem de acil servislerin yükünü çok azaltacağından bu konuda çalışmalar yapılması uygun olacaktır.

## Kaynaklar

1. Vengelen-Tyler V. Non infectious Complications of Blood Transfusion. In Technical Manual. 12th ed. Bethesda, MD: American Association of Blood Banks. 1996; 558-9.
2. Hillman RS, Kenneth AA: Blood Component Therapy. In: Hematology in Clinical Practice . 3rd ed. 2002, 407-416.
3. Mahmut Bayık Kanın klinik kullanımıyla ilgili politika rehber ve komiteler Ulusal kan merkezleri ve Transfüzyon tıbbı kursu IX Kurs Kitabı. 2006; S 101-125
4. Rodriguez-Hernandez H, Jacobo-Karam JS, Jaquez Quintana JO, AvilaRomero HG, Galvan-Roman L, Lara-Miranda SC, et al. Gastropathy caused by non steroidal anti inflammatory agents and its association with Helicobacter pylori. RevInvestClin 2003; 55: 254-9.
5. Ünsal B, Altınay ZA, Kara B. 1987-1991 yıllarında kliniğimizde yatan üst gastrointestinal sistem kanamaları ve bunların ilaca bağlı olanların değerlendirilmesi. Gastroenteroloji 1993; 4: 460-2.
6. Villanueva Palacios J, Lopez de Guimmanes D, Avila Polo F. Upper digestive tract hemorrhage in the Peruvian Andes: report of 115 cases observed in Huaraz. RevGastroenterol Peru 1996; 16: 99-104.
7. Dursun M, Yılmaz S, Yükselen V, Canoruç F, Tuzcu A. Analysis of 1242 cases with upper gastrointestinal system bleeding in Southeastern Turkey: a different etiyolojik spectrum. Hepato-gastroenterology 2005; 52: 1456-81
8. Lane TA (ed.). Blood Components In: Blood Transfusion Therapy: A Physician Handbook. 5th ed. Bethesda, MD: American Association of Blood Banks, 1996: 3-33.
9. Paksoy M, Yavuz N. Akut üst Gastrointestinal Sistem kanamasında mortaliteyi etkileyen risk faktörleri. T KlinSurgery 2000; 5: 53-8.
10. Elmas K. Üst gastrointestinal sistem kanamalı hastaların değerlendirilmesi. Akademik Gastroenteroloji 2008; 7: 171-3.
11. Çoban E, Süleymanlar İ, Ertuğrul C. Gastrointestinal sistem kanamalar: 177 olgunun değerlendirilmesi. Türk J Gastroenterol 1997; 8 Suppl:35.
12. Garratty G, Glynn SA, McEntire R. ABO andRh(D) phenotype frequencies of differentracial/ethnic groups in the United States. Transfusion44:703-706, 2004.

13. Yakıncı C, Durmaz Y, Şahin S ve ark. Malatya Yöresinde ABO ve Rh Kan Gruplarının Dağılımı. Turgut Özal Tıp Merkezi Derg2:277-279, 1995
14. Okutur S, Alkım C, Bes C, Gürbüz D, Kınık Ö, Gültürk E, ve ark. Akut üst gastrointestinal sistem kanamaları: 230 olgunun analizi. Akademik Gastroenteroloji Derg 2007; 6: 30-6
15. Rao MP, Boralessa H, Morgan C, Soni N, Goldhill DR, Brett SJ, et al. Blood component use in critically ill patients. Anaesthesia. 2002; 57: 527-9. [CrossRef]
16. Kaya E, Kuku İ, Harputluoğlu H, Özkan H.İ, Demircan M, Aydoğdu İ. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Kan Bankası. Bankamızdaki Kan Ürünleri Ve Kullanım Oranlar. I. Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Tıbbı Kongresi. Kongre/Kurs Kitabı, Nurool Matbaacılık, Poster-29,2000, Kapadokya

# Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Öğrencilerinin Akıllı Telefon Kullanım Durumu ve Bağımlılık Düzeylerinin Belirlenmesi

Aysel ÖZDEMİR, Halit ÇİFTÇİ, Sedat DAĞILGAN, Eda ÜNAL

<sup>1</sup> Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Halk Sağlığı Hemşireliği Anabilim Dalı, Bursa.

<sup>2</sup> Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Hemşirelik Anabilim Dalı, Bursa.

## ÖZET

Araştırma üniversite öğrencilerinde akıllı telefon kullanım nedenleri ve akıllı telefon bağımlılık düzeylerinin belirlenmesi amacıyla, Kasım-Aralık 2018 tarihleri arasında, tanımlayıcı olarak planlanmıştır. Araştırmanın verilerinin toplanmasında bir üniversitenin hemşirelik bölümünde okuyan öğrencilerden örnekleme yapılmıştır (n=187). Araştırmaya katılan bireylerin %67,4'ünün kız öğrencilerden oluştuğu görülmektedir. Öğrencilerin ölçekten aldıkları puan ortalaması 28,32 ±10,20'dir. Öğrencilerin ilk kez akıllı telefona sahip olma yaşı/ son bir ay içinde cep telefonla ile en az konuştuğu süre ile akıllı telefon bağımlılık ölçek puanları arasında anlamlı ilişki saptandı (p<0,05). Öğrencilerin cep telefonunun günlük yaşantıdaki önemi ile akıllı telefon bağımlılık düzeyi ölçek puanı arasındaki ilişkiye bakıldığında: sağlık risklerini bilmesine rağmen cep telefonundan vazgeçemediği, prestij kaynağı olarak gördüğü, sorunlardan kaçmayı sağladığı, başkasına ihtiyaç hissetmesini önlediği, yalnızlık hissettirmede, kendisine ait bir parçası olarak nitelendirildiği, sıkılmasını engellediği, yüz yüze konuşmalarda kendisini ifade etmede yaşadığı sıkıntıları azalttığını ifade eden durumlar ile akıllı telefon ölçek puanı arasında anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır (p<0,05). Öğrencilerin cep telefonlarını değiştirme nedenlerinin ( yeni telefonun çıkması, teknik özelliklerin yetersiz kalması, arkadaşlarından etkilenmek) akıllı telefon bağımlılık ölçeği puanlarını etkilediği belirlendi (p<0,05).

**Anahtar Kelimeler:** Akıllı telefon. Öğrenci. Bağımlılık.

**Determination of Smart Phone Use Status and Dependence Levels of Nursing Students of  
Bursa Uludağ University Faculty of Health Sciences**

## ABSTRACT

The aim of this study was to determine the reason for the using smartphone and dependency level among the university students. This is a descriptive study conducted during November-December 2018. Data were collected from nursing students and the sample size was 187 students. Sixty-seven point four (67.4%) of responders were women. The average score obtained from the scale 28,32±10,20. Age of owning a smartphone/duration of the talking on the phone during last month correlates with smartphone usage addiction scale score (p<0.05). When relation with the importance of smartphones on students daily lives and smartphone usage addiction scale scores were evaluated; they can't give up from their phones even they know the risks to their health, they see it as a source of prestige, it helps them to run away from problems, avoid the feeling of need somebody else, does not feel alone, define as a part of themselves, avoid to be bored, it reduces the trouble the explain yourself when talking face to face and with all these situations we determined a significant relationship with the scale points of smartphone.(p<0,05). The relationship among the reasons of the students changing their phones (seeing new phones on sale, finding technical features of their old phones insufficient, the influence of friends) found to influence the scale scores obtained (p<0,05).

**Key Words:** Smartphone. Student. Dependency.

Geliş Tarihi: 01 Ağustos 2019  
Kabul Tarihi: 14 Ekim 2019

Dr. Aysel ÖZDEMİR  
Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi,  
Halk Sağlığı Hemşireliği Anabilim Dalı, Bursa.  
Tel.: (0224) 29 42 472  
E-posta: ayozdemir@uludag.edu.tr

Alexander GrahamBell Tarafından 1876 yılında icat edilen telefon kısa sürede gündelik yaşamın bir parçası haline gelmiş, insanlar için iletişim kurabilme olanağı sağlamıştır<sup>1</sup>. İlk cep telefonu düşüncesi 1947 yılında Richard Frenkiel ve Joel Engel tarafından ortaya atılmıştır. İlk mobil telefon da 1973 yılında Martin Cooper tarafından icat edilmiştir<sup>2</sup>. Bu icat zaman geçtikçe teknolojik gelişmelerden etkilenerek kısa sürede evlerden çıkıp önce arabalara, ardından da ceplerde taşınabilir özelliklerde yapılmalarına olanak sağlamıştır. Günümüzde doğrudan internet üzerinden görüşmeye imkân sağlayan bu iletişim aracı mekân ve yer

sınırlamasını tamamen ortadan kaldırarak<sup>1</sup> dünyadaki fiziki mesafeleri yok etmiştir<sup>3</sup>.

Mobil cep telefonları, iletişimi yaşamın her alanına her saniye taşırken, bilgiye ulaşmayı da kolay ve hızlı gerçekleştirmektedir<sup>4</sup>. Başlangıçta sadece görüşme ya da kısa mesaj fonksiyonlarını kullandığımız cep telefonları, internet erişimi ve birçok özelliği sayesinde günümüzde vazgeçilmez bir nesne haline almıştır<sup>5</sup>.

Akıllı cep telefonlarının, diğer cep telefonlarından daha fazla bilgiyi işliyor olması internet erişimi, multimedya ve navigasyon gibi popüler bir cihaz olmasını sağlamıştır<sup>6</sup>. Akıllı cep telefonlarının kablosuz ağ özelliğinin olması internete her yerden ulaşımı kolaylaştırdığı için kullanıcılara kolaylık sağlamaktadır<sup>2</sup>. Akıllı cep telefonları; iş ve eğlence aracı, bilgiye ulaşım aracı, prestij aracı olarak kullanılan çok fonksiyonlu bir cihazdır<sup>7</sup>. Cep telefonları aile, arkadaşlar ve bireylerarası iletişimi sağlayan (konuşma/ mesajlaşmak), internete bağlanarak oyun, müzik ve video erişimleri gibi birçok farklı alanda kullanılan önemli bir araçtır<sup>8</sup>.

Kemp'in verilerine göre; dünya nüfusunun 4.3 (%57) milyar internet kullanıcısı ve saniyede 11 yeni kullanıcının eklendiği, 5.1 milyar kişi mobil telefon kullanıcısı ve 3.2 milyar kişinin de sosyal medya kullanıcısı olduğu ifade edilmektedir<sup>9</sup>. Türkiye'de 1994 yılında başlayan cep telefonu piyasası özellikle genç yaşta olanların talebiyle sürekli gelişme göstermiştir<sup>10</sup>. Cep telefonu talep eden gençler arasında ise üniversite öğrencileri önemli bir bölümünü oluşturmaktadır<sup>11</sup>.

TÜİK 2016 verilerine göre Türkiye'de %96,9'unda cep telefonu veya akıllı telefonu olduğu gerçeği günümüzde maddi durumu ne olursa olsun bireylerin neredeyse tamamının sahip olduğunu göstermektedir ve zorunlu ihtiyaç haline gelmiş bir grafik çizmektedir<sup>12</sup>.

Pew Araştırma Merkezi (2018) gelişmiş ve gelişmekte olan 41 ülkeyi kapsayan araştırmasının sonuçlarına göre; internet kullanımı ve akıllı telefona sahip olma oranının zengin ekonomiye olan Avrupa ve Kuzey Amerika'da yaygın iken, Sahra altı Afrika ve Hindistan gibi gelişmekte olan ülkelerde düşük oranda olduğunu göstermektedir. İlk sırada %88 oranla Güney Kore, bunu takip den %77 oranla Avustralya, %74 ile İsrail, %72 ile Amerika ve %71 ile İspanya takip etmektedir. Türkiye %59 oranla 12.sırada yer almaktadır<sup>13</sup>.

Öğrenciler, eskiden sırt çantalarında taşıdıkları eşyaları şimdi teknolojinin değişmesiyle laptop, cep telefonu ve notepad gibi farklı teknolojilerle taşıyabilmektedirler. Genç kuşaklar günlük yaşantılarında teknolojiyi daha fazla kullanmakta, dolayısıyla da gençler gelişen yenilikleri toplumun her kesiminden daha önce takip etmektedirler<sup>14</sup>.

İnternetin kullanım alanları büyük bir hızla çoğalmaktadır. İTÜ 2018 yılı sonunda, dünya

nun %51,2'sinin veya 3,9 milyar insan, interneti kullandığını tahmin ediyor. Dünyada ki rin %57,8'ininde internet olduğu ifade edilmektedir<sup>15</sup>. Artık kişiler interneti çok daha farklı amaçlarla ele almaktadırlar. Öyle ki; eskiden sadece bilgisayarlar üzerinden erişilen internet kullanımı artık her an taşıdığımız akıllı telefonlar üzerinden rahat bir şekilde bizlere erişim sağlamaktadır<sup>2</sup>.

Günümüzde çevreleriyle iletişimi kesmiş sanal gerçeklik yaşayan gençlik bulunmaktadır<sup>16</sup>. Bu gençler akıllı telefonlarıyla arama, mesaj yazma, e-posta gönderme ve alma, internette sörf yapma, sosyal ağlarda etkileşim, video ve fotoğraflara bakma ve paylaşma, video oyunu oynama gibi çok çeşitli uygulamaları yaygın bir şekilde yapmaktadır<sup>17</sup>. Teknolojinin sunduğu imkânlardan kontrolsüzce faydalanırken, pek kısa zamanda onların bağımlısı haline gelen bir nesil görülmektedir<sup>16</sup>. Kişiler sadece maddesel şeylere karşı bağımlılık yaratmazlar. Oyun oynamak veya alışveriş yapmak gibi eylemlerde bir bağımlılık yaratabilir. Artık günümüz teknolojisi sayesinde akıllı telefonlarımızın bize sağladığı uygulamalarda bizlere bir bağımlılık yaratabilir<sup>2</sup>.

Bağımlılık, bir madde ya da davranışı kullanmayı bırakamama veya kontrol edememe şeklinde tanımlanabilmektedir<sup>18</sup>. Bağımlılık, alkol ve uyuşturucu gibi belli bir maddeye biyolojik olarak bağlanmayla ve sinir sisteminin bir işlevi olarak ortaya çıkmaktadır. Özellikle teknolojinin gelişmesi ile teknolojik aletler toplumda çığır açan bir değişime yol açmış ve davranışsal bağımlılıkları da arttırmıştır<sup>19,20</sup>.

Akıllı telefon bağımlılığı için resmi tanı kriterleri mevcut değildir. Akıllı telefon bağımlılığı birçok yönden internet bağımlılığına benzerlik göstermektedir. Ancak, kolay taşınabilirlik, gerçek zamanlı internet erişimi ve akıllı telefonların kolay ve doğrudan iletişim özellikleri gibi bazı farklılıklar da vardır<sup>6</sup>.

Bağımlılığın bireylerdeki boyutunu göstermek açısından iyi bir kanıt Tossell vd.'nin çalışmalarıdır. Yapılan çalışma sonuçlarına göre; katılımcıların çoğunluğu iPhone akıllı telefonları olmadan yaşamak yerine; dişlerini fırçalamaktan, seks ve egzersiz yapmaktan, ayakkabılarını giymekten, çikolata yemekten ve duş almaktan vazgeçebileceklerini belirtmişlerdir<sup>21</sup>. Prometheus Danışmanlık Hizmetleri'nin yaptığı araştırmaya göre gençlerin yaşamlarında kaybetmekten en çok korktukları eşyanın %91 ile cep telefonu olduğu istatistiğine ulaşmışlardır<sup>3,22</sup>. Çelik'in yaptığı çalışmada Türkiye'de cep telefonu kullanımının son zamanlarda modernliğin, çağdaşlığın göstergesi olarak görülmekte, her yeni telefon daha farklı iletişim olanakları sağlamaktadır<sup>23</sup>. Akıllı telefon bağımlılığı, kullanıcıların günlük yaşamlarını etkileyen akıllı telefonların aşırı kullanımı ile birlikte dikkat, tolerans ve kontrol kaybı, ruh hali değişikliği, geri çekilme semptomları ve özlem de dâhil olmak üzere çeşitli klinik özelliklere sahiptir<sup>24</sup>.

## Hemşirelik Öğrencilerinin Akıllı Telefon Kullanımı

Sağlık çalışanlarının aşırı akıllı telefon kullanımı nedeniyle hasta güvenliği tehlikeye girebilir. Bu nedenle, sağlık çalışanları arasında akıllı telefon bağımlılığı ele alınması gereken önemli bir konudur. Akıllı telefon kullanımının bağımlılığa yol açabileceğini ve hasta güvenliğini tehlikeye atabileceğini sağlık çalışanları olacak Sağlık Bilimleri Fakültesi öğrencileri için önemlidir. Bu çalışmamızda akıllı telefon kullanımının sağlık bilimleri fakültesi öğrencilerinde bağımlılık düzeyinin ölçülmesi amaçlanmıştır.

### Gereç ve Yöntem

Hemşirelik Öğrencilerinin akıllı telefon kullanım durumu ve bağımlılık düzeylerinin belirlenmesi amacı ile kesitsel ve tanımlayıcı türde gerçekleştirildi. Araştırmanın verilerinin toplanmasında bir üniversitenin hemşirelik bölümünde okuyan öğrenciler evreni oluşturmuştur. Araştırmanın evreni (N) 580 kişi olup, bu çalışmada Raosoft örnekleme yöntemi kullanılarak %5 hata ve %95 güven aralığında kişi sayısı (n) 232 olarak hesaplanmıştır. Araştırmaya katılmak istemeyenlerin olması ve anketlerin eksik doldurulması nedeniyle (n) 187 kişiden oluşmuştur.

### Veri Toplanması

Araştırmada veri toplama aracı olarak araştırmacı tarafından literatür bilgisi doğrultusunda hazırlanan 20 sorudan oluşan anket formu ve Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği Noyan ve ark. (2015) tarafından yapılan 'Akıllı Telefon Bağımlılığı Ölçeği Kısa Formu' ile toplanmıştır. Bu ölçekten alınabilecek maksimum puan 60, minimum puan 10'dur. Ankette toplam soru sayısı 30'dur. Testten elde edilen puan arttıkça bağımlılık için riskin arttığı şeklinde değerlendirilmektedir.

### Kişisel Bilgi Formu:

Öğrenciler ait sosyo-demografik özellikler (yaş, cinsiyet, öğrenim durumu, meslek, medeni hal, gelir durumu vb.) ile akıllı telefon kullanım amacı, akıllı telefon değiştirme nedenlerine ilişkin bilgileri içeren toplamda 20 sorudan oluşmaktadır.

### Akıllı Telefon Bağımlılığı Ölçeği Kısa Formu:

Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği Noyan ve ark. (2015) tarafından yapılan 'Akıllı Telefon Bağımlılığı Ölçeği Kısa Formu' ile toplanmıştır. Bu ölçekten alınabilecek maksimum puan 60, minimum puan 10'dur<sup>25</sup>.

Tanımlayıcı istatistikler nicel veriler için ortalama ve standart sapma, nitel veriler için frekans ve yüzde olarak belirtilmiştir. Verinin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Normal dağılım gösteren veri için iki grup karşılaştırmalarında t-testi 2'den fazla grup karşılaştırmalarında tek yönlü varyans analizi uygulanmıştır. Üç ve daha fazla grubun karşılaştırılmasında, gruplar arası farkın

nereden kaynaklandığını belirlemek amacıyla çoklu karşılaştırma testlerinden Bonferroni testi kullanılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişkiler için Pearson korelasyon katsayısı kullanılmıştır. Anlamlılık seviyesi  $\alpha=0,05$  olarak belirlenmiştir. Verinin istatistiksel analizi SPSS23.0 (IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.) istatistik paket programında yapılmıştır.

### Etik Boyutu

Araştırmanın yapılabilmesi için Sağlık Bilimleri Fakültesi/ Hemşirelik Bölümü Araştırma komisyonundan onay alındı. (Oturma Tarihi: 22.04.2017, Karar No 669)

### Bulgular

Araştırmaya katılan öğrencilerin tanımlayıcı özellikleri Tablo I'de verilmiştir.

**Tablo I.** Öğrencilerin tanımlayıcı özellikleri ve Akıllı Telefon Bağımlılık Ölçek Dağılımı

Özellikler	n	%
<b>Yaş (Ortalama±Standart sapma)</b>	20,42 ± 1,6	
<b>Sınıf</b>		
1	62	33,2
2	67	35,8
3	46	24,6
4	12	6,4
<b>Cinsiyet</b>		
Kız	126	67,4
Erkek	61	32,6
<b>Eğitim süresince yaşadığınız yer</b>		
Şehir	148	79,1
İlçe	25	13,4
Köy	14	7,5
<b>Eğitim süresince kaldığınız kişiler</b>		
Ailemle	76	40,6
Okulun yatılı kısmında	32	17,1
Arkadaşlarımla birlikte evde	41	21,9
Akrabalarımla birlikte evde	2	1,1
Diğer	36	19,3
<b>Anne eğitim düzeyi</b>		
Okuryazar değil	16	8,6
Okuryazar	21	11,2
İlkokul mezunu	93	49,7
Ortaokul mezunu	26	13,9
Lise mezunu	26	13,9
Yüksekokul/üniversite mezunu	5	2,7
<b>Babanızın eğitim düzeyi</b>		
Okuryazar değil	4	2,1
Okuryazar	4	2,1
İlkokul mezunu	65	34,8
Ortaokul mezunu	36	19,3
Lise mezunu	54	28,9
Yüksekokul/üniversite mezunu	24	12,8
<b>Aile tipiniz</b>		
Çekirdek aile	153	81,8
Geniş aile	27	14,4
Anne baba ayrı yaşıyor	7	3,8
<b>Gelir durumu*</b>		
Çok iyi	5	2,7
İyi	71	38
Orta	106	56,7
Kötü	5	2,7

\*Bireyin kendi ifadesi

Araştırmaya katılan bireylerin %67,4'ünün kız öğrencilerden oluştuğu görülmektedir. Bireylerin %33,2'si 1. sınıf, %35,8'i 2.sınıf, %24,6'sı 3.sınıf ve % 6,4'ü 4.sınıf öğrencilerden oluşmaktadır. Araştırmaya katılan bireylerin kendi ifadelerine göre ekonomik durumları; %2,7'si kötü düzeyde, %56,7'si orta düzeyde, %38'inin iyi ve %2,7'sinin çok iyi olduğu bulunmuştur. Araştırmaya katılan bireylerin %81,8'inin çekirdek tipi aile özelliğine sahiptir. Ebeveynlerinin eğitim düzeyine bakıldığında; üniversite düzeyinde eğitim alan anne %2,7 olup, babaların ise %12,8'i üniversite mezunudur.

Araştırmaya katılan öğrencilerin tanımlayıcı özellikleri ve Akıllı Telefon Bağımlılık Ölçek Puan Dağılımı Tablo II'de verilmiştir.

**Tablo II.** Öğrencilerin tanımlayıcı özellikleri ve Akıllı Telefon Bağımlılık Ölçek Puan Dağılımı

Özellikler	Akıllı Telefon Bağımlılık Ölçek Puanı (Ort± SS)	Test değeri	p
<b>Sınıf</b>			
1	30,40±10,62	F=2,671	0,049 <sub>a</sub>
2	27,49±8,87		
3	28,43±10,98		
4	21,83±9,74		
<b>Cinsiyet</b>			
Kız	28,57±10,34	t=0,471	0,638
Erkek	27,81±9,97		
<b>Akıllı Telefon Bağımlılık Ölçek</b>	28,32 ±10,20		
<b>Öğrencilerin Cep telefonu kullanımına ilişkin özellikleri</b>			
Cep telefonu kullanımı(yıl)	7,09±2,44	r=-0,026	0,724
Telefona konuşma süresi(dakika/gün)	100,19±233,11	r=-0,007	0,927
Bir konuşma süresi en az (dakika/gün)	4,41±17,24	r=0,159	0,030
Bir konuşma süresi en fazla (dakika/gün)	58,80±59,00	r=0,131	0,074
İlk cep telefonu alma yaşı	13,57±2,39	r=-0,091	0,215
İlk akıllı telefonu alma yaşı	16,70±2,16	r=0,200	0,006
Akıllı telefon kullanımı yıl	3,90±1,96	r=0,134	0,067

<sup>a</sup> Farklılık 1. ve 4. sınıf öğrencileri arasındadır.

Öğrencilerin *Akıllı Telefon Bağımlılığı Ölçeğinden* aldıkları puanların ortalaması 28,32 ±10,20'dir. Akıllı telefon bağımlılık ölçek puanları ile sınıflar arasında anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır(p<0.05). Yapılan ileri analizlerde, Farklılık 1. ve 4. sınıf öğrencileri arasında olup, 2 ve 3 sınıf öğrencilerinin puanlarının birbirine benzer olduğu saptanmıştır. Akıllı telefon bağımlılık ölçek puanları ile cinsiyet arasında fark olmadığı saptanmıştır. İlk cep telefonu alma yaşı 13,57±2,39 (Ort± Ss) ve ilk akıllı telefona sahip olma yaşı 16,70±2,16'dır. Öğrenciler cep telefonunu 7,09±2,44 yıldır kullanmaktadır. Öğrencilerin ilk akıllı telefonu alma yaşı 16,70±2,16 ve bir günde konuşma süresi en az ort.4,41±17,24 dak/gün'dür. Bir günde konuşma süresi ile Akıllı Telefon Bağımlılık Ölçek

puanları arasında anlamlı(r=0-,200, p<0,05), ilk akıllı telefonu alma yaşı ile Akıllı Telefon Bağımlılık Ölçek puanları arasında anlamlı fakat çok zayıf bir ilişki olduğu saptandı (r=0,159; p<0,05).

Öğrencilerin cep telefonun taşınması sırasında dikkat ettikleri ile cep telefonunun günlük yaşantıdaki anlamına göre *Akıllı Telefon Bağımlılığı Ölçek* puanlarının dağılımı Tablo III'de verilmiştir. Öğrencilerin cep telefonu taşırken dikkat ettikleri özelliklere bakıldığında; %79,5'icep telefonunun taşındığı yerin önemli olduğunu ifade ettiği bulunmuştur. %69,3'ü cep telefonunu çantasında, %66,5'i cep telefonunu kalbinden uzak bir yerde, %27,8'i cep telefonunu arka cebinde, %37,6'sı cep telefonunu başından uzakta taşımaya dikkat ettiği saptandı. Öğrencilerin %7,5'inin birden fazla telefonu vardır. Cep telefonu taşınan yerin önemi, kalbinden ve başından uzak tutmaya dikkat etme, birden fazla cep telefonuna sahip olma ve uyurken cep telefonu kapatma durumu ile *Akıllı Telefon Bağımlılığı Ölçeği* puanları arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (p>0,05).

Öğrencilere göre *cep telefonunun günlük yaşantıdaki önemine bakıldığında*; %36,4'ü sağlık riskleri olmasına rağmen cep telefonundan vazgeçemediğini, %37,6'sı yalnızlık hissetmesini önlediğini, %87,0'si iletişim kaynağı olduğunu, %28,4'ü prestij sağladığını, %22,0'ı sorunlardan uzaklaştırdığını, %22,5'i vazgeçilmez bir parçası olduğunu, %17,7'si başkasına ihtiyaç duymayı engellediğini, %89,7'si bilgiye ulaşmayı kolaylaştırdığını, %49,4'ü parayla alakalı konularda kolaylık sağladığını, %65,0'sı sıkılmasını engellediğini,%32,2'si yüz yüze konuşma sırasında yaşadığı sıkıntıları azalttığını ve %77,4'ü acil durumlarda kolaylık sağlayan araç olarak ifade ettiği saptanmıştır. Öğrencilerin cep telefonunun günlük yaşantıdaki önemini ifade ettiği durumlara bakıldığında: sağlık risklerini bilmesine rağmen cep telefonundan vazgeçemeyen, prestij kaynağı olarak gören, sorunlardan uzaklaşmayı sağlayan, başkasına ihtiyaç hissetmeyi önleyen, yalnızlık hissettirmeyen, bir parçası olarak nitelendiren, sıkılmayı engelleyen, yüz yüze konuşmalarda kendisini ifade etmede sıkıntısı olanlar ile *Akıllı Telefon Bağımlılığı Ölçek* puanı arasında anlamlı farklılık saptanmıştır (Tablo-III).

Akıllı telefon kullanma amacı ile *Akıllı Telefon Bağımlılığı Ölçek* puanı arasında anlamlı fark tespit edilmiştir. (p<0,05).

## Hemşirelik Öğrencilerinin Akıllı Telefon Kullanımı

**Tablo III:** Cep telefonunun taşınması sırasında dikkat edilen özellikler ve cep telefonunun günlük yaşantıdaki anlamına göre Akıllı Telefon Bağımlılık Ölçek Puanının karşılaştırılması

		n	%	Akıllı Telefon Bağımlılık Ölçek Puanı (Ort± SS)	Test değeri	p
Cep telefonunun taşındığı yer önemli(n=186)	Evet	147	79,5	28,07±10,20	t=-0,625	0,533
	Hayır	38	20,5	29,24±10,59		
Çantamda taşımaya dikkat ederim(n=150)	Evet	104	69,3	27,62± 9,74	t=-0,779	0,437
	Hayır	46	40,7	28,85±10,24		
Kalbimden uzak yerde taşırım(n=151)	Evet	92	66,5	27,53± 10,05	t=-0,773	0,441
	Hayır	59	33,5	28,84± 10,23		
Arka cebimde taşımaya dikkat ederim(n=151)	Evet	42	27,8	29,51± 10,25	t=1,084	0,280
	Hayır	109	72,2	27,50± 10,06		
Başımdan uzak yerde taşırım(n=151)	Evet	72	47,6	28,72± 9,75	t=0,762	0,447
	Hayır	79	52,4	27,46±10,46		
Cep telefonunu uyurken kapatırım(n=151)	Evet	30	16,0	29,56± 11,16	t=0,916	0,361
	Hayır	121	84,0	27,68± 9,85		
Birden fazla cep telefonu olma durumu (n=185))	Evet	14	7,5	32,00± 11,91	t=1,404	0,162
	Hayır	171	92,5	28,01± 10,09		
Sağlık riskleri olmasına rağmen Vazgeçilemeyen bir araç (n=187)	Evet	68	36,4	32,90±10,51 <sup>a</sup>	F=12,043	<0,001
	Hayır	100	53,5	25,65±9,40 <sup>b</sup>		
	Bazen	19	10,1	25,61±7,90 <sup>b</sup>		
Yalnızlık hissetmeyi önleyici(n=186)	Evet	70	37,6	33,39 ±9,35 <sup>b</sup>	F=23,834	<0,001
	Hayır	82	44,0	23,20±9,71 <sup>a</sup>		
	Bazen	34	18,4	30,03±7,33 <sup>b</sup>		
İletişim kaynağı(n=186)	Evet	162	87,0	28,63±10,32	F=0,777	0,461
	Hayır	18	9,6	26,89±10,09		
	Bazen	6	3,4	24,00±9,38		
Prestij kaynağı(n=186)	Evet	53	28,4	31,43±10,37 <sup>a</sup>	F=5,680	0,004
	Hayır	117	62,9	26,40±10,02 <sup>b</sup>		
	Bazen	16	8,7	31,81±8,56 <sup>ab</sup>		
Sorunlarından kaçma kaynağı(n=186)	Evet	41	22,0	35,00±8,33 <sup>a</sup>	F=13,822	<0,001
	Hayır	111	59,6	25,75±10,00 <sup>b</sup>		
	Bazen	34	18,4	28,50±9,75 <sup>b</sup>		
Benim bir parçam (n=186)	Evet	42	22,5	36,26±9,11 <sup>a</sup>	F=23,120	<0,001
	Hayır	120	64,5	25,14±9,37 <sup>b</sup>		
	Bazen	24	13,0	30,08±8,54 <sup>b</sup>		
Başkasına ihtiyaç hissetmeyi önleyici (n=186)	Evet	33	17,7	36,03±9,25 <sup>b</sup>	F=19,839	<0,001
	Hayır	116	62,3	25,14±9,46 <sup>a</sup>		
	Bazen	37	20,0	31,57±9,07 <sup>b</sup>		
Bilgiye kolay ulaşmamı sağlayan (n=186)	Evet	167	89,7	28,60±10,31	t=1,130	0,260
	Hayır	19	10,3	25,79±9,69		
Parasal işlemlerimi kolaylaştıran(n=186)	Evet	92	49,4	27,88±9,97	F=0,741	0,478
	Hayır	75	40,3	28,15±10,55		
	Bazen	19	10,3	31,00±10,68		
Sıkılmamı engelleyen (n=186)	Evet	121	65,0	29,75±9,69 <sup>a</sup>	F=4,331	0,015
	Hayır	36	19,3	24,19±10,69 <sup>b</sup>		
	Bazen	29	16,7	27,45±10,89 <sup>ab</sup>		
Yüz yüze konuşmalarda kendimi ifade etmede yaşadığım sıkıntıları azaltan(n=186)	Evet	60	32,2	31,42±10,75 <sup>a</sup>	F=6,769	0,001
	Hayır	90	48,3	25,59±9,81 <sup>b</sup>		
	Bazen	36	19,5	30,00±8,88 <sup>ab</sup>		
Acil durumlara müdahale etmemi sağlayan(n=186)	Evet	144	77,4	28,38±10,31	F=0,143	0,866
	Hayır	27	14,5	27,48±9,40		
	Bazen	15	8,1	29,07±11,83		
Akıllı telefonun en fazla hangi amaçla kullanıyorsunuz(n=186)	Kişisel	105	56,6	26,00±10,02	t=3,607	<0,001
	Sosyal	79	43,4	31,35±9,89		

<sup>a,b,ab</sup> Anlamli bulunan sonuçların ikili karşılaştırmalarında benzer olan gruplara aynı sembol farklı olan gruplara farklı sembol verilmiştir.

Öğrencilerin cep telefonu değiştirme nedenleri ile *Akıllı Telefon Bağımlılığı Ölçeği* arasındaki ilişkinin dağılımı Tablo IV'de verilmiştir. Öğrencilerin %96,8'i cep telefonunu değiştirmiştir. Öğrencilerin cep telefonu değiştirme nedenleri değerlendirildiğinde; %80,1'i bozulduğu, %32,0'si yeni telefonun çıkması, %62,6'sı teknik özelliklerin yetersiz kalması, %13,8'i mesaj yazarken zorlandığı, %9,4'ü marka takıntısı, %11,0'inin arkadaşlarından öği, %30,9'unun ders notlarını okumakta zorlandı-

ğı, %27,1'i video izlemekte zorlandığı, %18,9'unun kitap/gazete okumakta zorlandığı, %38,7'sinin sosyal medya kullanımında zorlandığı için değiştirdiği saptanmıştır. Öğrencilerin değiştirme nedenlerinden yeni telefonun çıkması, teknik özelliklerin yetersiz kalması, arkadaşlarından etkilenmek, sosyal medya kullanımında zorlanmak ile *Akıllı Telefon Bağımlılığı* arasında istatistik açısından anlamlı fark bulunmuştur (p<0,05).



**Tablo IV.** Öğrencilerin cep telefonu değiştirme nedenlerine göre Akıllı Telefon Bağımlılık Ölçek Puanının karşılaştırılması

Cep Telefonu Değiştirme Nedeni		n	%	Akıllı Telefon Bağımlılık Ölçek Puanı (Ort± SS)	Test değeri	p
Cep telefonumu değiştirdim(n=186)	Evet	181	96,8	28,40± 10,21	t=0,848	0,397
	Hayır	5	3,2	24,00± 13,39		
Bozulduğu için(n=181)	Evet	145	80,1	28,19± 10,15	t= 0,555	0,580
	Hayır	36	19,9	29,25± 10,54		
Yeni telefonunun çıkması(n=181)	Evet	58	32,0	32,26± 10,24	t=3,603	0,001
	Hayır	123	68,0	26,59± 9,71		
Teknik özelliklerinin yetersiz kalması(n=181)	Evet	117	62,6	30,05± 10,17	t=3,017	0,003
	Hayır	64	38,4	25,38± 9,64		
Mesaj yazarken zorlandığım için(n=181)	Evet	25	13,8	30,80± 11,63	t=0,850	0,196
	Hayır	154	86,2	27,96± 9,90		
Marka takıntısı(n=181)	Evet	17	9,4	31,06± 11,34	t=0,128	0,261
	Hayır	164	99,6	28,13± 10,08		
Arkadaşlarından etkilenmek(n=181)	Evet	20	11,0	33,65± 10,08	t=2,471	0,014
	Hayır	156	89,0	27,75± 10,07		
Oyun Oynamakta zorlanmak	Evet	25	13,8	31,96± 11,43	t=1,890	0,006
	Hayır	156	86,2	27,83± 9,92		
Ders notlarını okumakta zorlanmak(n=181)	Evet	56	30,9	29,45± 10,36	t=0,920	0,359
	Hayır	125	69,1	27,94± 10,15		
Müzik dinlemekte zorlanmak(n=181)	Evet	34	18,9	27,50± 10,85	t=0,533	0,568
	Hayır	147	81,1	28,61± 10,08		
Video izlemekte zorlanmak(n=181)	Evet	49	27,1	30,98± 10,40	t=2,088	0,038
	Hayır	132	72,9	27,45± 10,01		
Kitap/gazete okumakta zorlanmak(n=181)	Evet	33	18,2	29,48± 10,88	t=0,672	0,502
	Hayır	148	91,8	28,16± 10,08		
Sosyal medya kullanımında zorlanmak(n=181)	Evet	70	38,7	30,19± 10,20	t=1,975	0,049
	Hayır	109	61,3	27,13± 10,04		

## Tartışma ve Sonuç

İnsanlar gün içerisinde, internet, sosyal medya, telefon görüşmesi, oyun oynama ve bunun gibi sebeplerden dolayı birçok saatlerini akıllı telefon kullanarak geçirmektedir. Dünya üzerinde teknolojinin kullanımı erken yaşlarda başlamakta olup<sup>26</sup>, madde ve davranış bağımlılığı konusunda bu yaş grubuna dikkat edilmesi gerektiği unutulmamalıdır<sup>27</sup>. Akıllı cep telefonlarına yönelik yapılmış çalışmalar yaş arttıkça cep telefonu kullanım süresinin azaldığını göstermektedir<sup>28-30</sup>. Bu kanıt genç yaş grubundaki kişilerin risk altında olduğunu göstermektedir. Genç yaş nüfusun bu konuda bağımlılığının azaltılması aile ve toplumun kısa ve uzun vadede yapması gereken çözüm yollarına odaklanmasını gerekli kılmaktadır.

Akıllı telefon kullanıcı sayısının ve bağımlılık seviyesinin her geçen gün arttığı bilinmektedir. Hastalık boyutuna gelen telefon ve sosyal medya kullanımı için dünya üzerinde çalışmalar yapılmakta ve tedavi önlemleri alınmaktadır.

Yapılmış çalışmalar ilk cep telefonuna sahip olma yaşının çok erken yaşlarda (8-13 yaş) olduğunu göstermektedir<sup>26,31,62</sup>. Bizim çalışmamıza katılan bireylerin ilk cep telefonu alma yaşı ort.13,57±2,39 ve ilk akıllı telefon alma yaşı ort.16,70±2,16'dir. Araştırmamızdan elde edilen sonuç diğer araştırmaları destekler niteliktedir.

Cep telefonu ve internet bağımlılığı ile ilişkili yapılmış çalışmalarda; kadınların erkeklerden daha yüksek akıllı cep telefonu ve internet bağımlısı olduğunu göstermektedir<sup>32-39</sup>. Bazı çalışmalar erkeklerin kadınlardan akıllı cep telefonu bağımlılığı puanlarının yüksek olduğunu ve internet bağımlısı olduğunu göstermektedir<sup>34,40-44</sup>.

Bizim çalışmamızda da kadınların erkeklerden daha yüksek akıllı cep telefonu bağımlılık puanı aldıkları saptanmıştır. Çalışmamızda, kadınların erkeklerden yüksek puanlarının olması, akıllı cep telefonu bağımlılığını etkilemediği ve cinsiyete özgü aralarında anlamlı fark olmadığı bulunmuştur. Yapılan araştırmaların sonuçlarına bakıldığında; cinsiyete özgü puanlar değişiklik gösterse de cinsiyetler arasında farkın olmadığını gösteren araştırma da vardır<sup>45</sup>. Bu çalışmalardan elde edilen sonuçlar; cinsiyet ve cep telefonu arasındaki ilişkinin seçilen örnekleme bağlı değişik gösterdiği şeklinde yorumlanabilir. Bizim çalışmamızda akıllı cep telefonu bağımlılığı puanının kızlarda yüksek çıkması, aileden uzak olmak ve duygusal olmalarının bu duruma yol açabileceği şeklinde yorumlanmaktadır. Araştırmamıza katılan bireylerin cep telefonu kullanım yıl ort.7,09±2,44, akıllı telefon kullanım yıl ort.3,90±1,96 yıldır. Araştırmaya katılan bireylerin bir günde en az konuştuğu süre ort.4,41±17,24 saat / günde ve en uzun ort.58,80±59,00' saat / gün'dir. Bireyin günlük telefonla konuşma süre ort. 100,19±233,11' saat /gün dür. Hadidi ve ark. (2019) yaptığı çalışmada sağlık alanında öğrenim gören öğrencilerin cep telefonu kullanma durumu en yüksek

## Hemşirelik Öğrencilerinin Akıllı Telefon Kullanımı

ortalama ile diş hekimliği öğrencilerinde (9,8 ± 7,1) ve en düşük (5,9 ± 4,2) ile eczacılık olduğunu saptamışlardır. Aynı çalışmada hemşirelik bölümünde okuyanların ort. 5.8 ± 5.6 saat / gün olarak ifade edilmiştir<sup>48</sup>. Cep telefonu bağımlılığı ile ilgili yapılmış araştırmalarda, cep telefonu kullanım süresi bağımsız bir değişken olarak ele alınmış ve bağımlılık riskinin süreyle arttığı şeklinde sonuçlara ulaşılmıştır<sup>27,28,47,48</sup>.

Türkiye telefon konuşma süreleri bakımından, Avrupa ülkeleri arasında ilk sıralarda yer almaktadır. Mobil abone başına düşen aylık ortalama konuşma süresi 400 dakikadan fazladır<sup>30</sup>. Araştırmamıza katılan öğrencilerin aylık telefonla konuşma süresi, Türkiye ortalamasına göre düşük bulunmuştur. İnsani ve Sosyal Araştırmalar Merkezi' (2015) verilerine göre telefon kullanımı süresi ile bulunduğumuz ortam arasında pozitif yönlü ilişki olduğunu göstermektedir. Bireylerin aile ortamının, telefon ve sosyal medya bağımlılığını etkilediği saptanmıştır. Sağlıklı aile ortamlarının ve aile içerisinde demokratik yaklaşımın, telefon ve sosyal medya bağımlılığını düşürdüğü ifade edilmektedir<sup>49</sup>. Aşırı telefon kullanımı ile zayıf akademik başarı ve stres arasında olumsuz bir döngü oluştuğu ifade edilmektedir<sup>41,50</sup>. Bu yüzden erken yaşta ve uzun süre akıllı telefon kullanımının gençleri olumsuz etkileyebileceği düşünülmektedir. Gençlerin hayatlarını kolaylaştıran araçları kullanırken kontrolsüz ve sınırsız kullanması, bağımlılığın gelişmesi ve sağlık problemi oluşmasını kaçınılmaz hale getirmektedir. Bu nedenle ailelerin, teknolojik araçları kullanan çocuklarına çeşitli kısıtlamalar (güvenli adreslere girebilme vb.) ve günlük kullanım süresi gibi sınırlamalar getirmesi gerekmektedir. Bilgiye ulaşım ve doğru kullanımda bireysel öğrenmeyi destekleyen ve doğru araçlar, doğru kullanıldıklarında yarar sağlamaktadır. Ailelerin ve sağlık çalışanlarının işbirliği içinde bu durumla mücadele etmesi sorunun çözümüne katkı sağlayacaktır.

Günlük yaşantımızı kolaylaştıran cep telefonlarının, kullanım amacı ve kullanım sürelerine dikkat edilmediğinde ciddi fiziksel ve psikolojik etkilere sahip olduğu bilinmektedir<sup>30,35,51</sup>.

Jung ve ar. Tarafından yapılan çalışmada cep telefonu kullanma amaçları; en yüksek (%69,4) fotoğraf ve video çekmek olup, en düşük (%45,0) haber ve bilgiye ulaşmak olarak tespit edilmiştir. Aynı çalışmada en çok kullanılan sosyal platform; facebook (%80,2), Instagram (%61,3), Google (%29,7) ve Twitter (%27,0) olarak bulunmuştur<sup>52</sup>. Kim (2010) yapmış olduğu çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir<sup>50</sup>. Yapılmış çalışmalarda akıllı telefonların genellikle eğlence amaçlı kullanıldığını, akademik başarıyı arttıran uygulamalar yerine, gelişimi olumsuz etkileyen, bilgi ve donanım kazandırma amaçları olmayan sosyal platformların kullanıldığını göstermektedir<sup>51,53,54</sup>. Bizim çalışmamızda cep telefonu kullanım amaçları kişisel (%56,1) ve sosyal amaçlı (%42,2) olmak üzere tespit edilmiştir. Fakat bu kişisel alan içeriğine yönelik

soru sorulmadığı için kapsamı tam olarak ifade edilememektedir.

Tsan (2017)'in çalışmasında kişilerarası ilişkilerinde, aile yaşantısında ve kendi kariyer yaşantısında stresli olma ile akıllı cep telefonu bağımlılığı arasında ilişkinin olduğunu göstermektedir. Öğrencilerinin akademik durumlarında yaşanan stresle baş etmek için akıllı cep telefonlarını oyun ve çevrimiçi işlevler için kullandıklarını saptamışlardır. Günlük yaşantıda olumsuz ve gergin bir durum yaşandığında uzaklaşma aracı olarak akıllı cep telefonları kullanılmaktadır<sup>32</sup>. O'Doherty ve ark. (2007) yılındaki araştırmalarında gençlerin cep telefonunu bir iletişim aracı olarak gördükleri, eğlence, bilgi edinme ve boş zamanlarını geçirmek için televizyon, yazılı medya ve bilgisayarlardan yararlanılmayı uygun gördükleri belirlenmiştir<sup>55</sup>. Yapılmış çalışmalarda akıllı telefonların genellikle eğlence amaçlı kullanıldığını, akademik başarıyı arttıran uygulamalar yerine gelişimlerini olumsuz etkileyen, bilgi ve donanım kazandırmayan amaçlar doğrultusunda kullanıldığını göstermektedir<sup>53,54</sup>. Akıllı cep telefonları öğrenciler tarafından akademik başarılarının kalitesini arttırmak için kullanılmamakta, çoğunlukla sosyal ve eğlence amaçlı kullanılmaktadır. Bu durum çocukların sağlıklı bir akademik başarı kazanmasını ve sürdürmesini engellemektedir<sup>53</sup>. Yapmış olduğumuz araştırmada, akıllı telefonun öğrencilerin günlük yaşamdaki anlamının dağılımına bakıldığında, sağlık riskini bilmeme rağmen vazgeçilmezimdir (%36,4), yalnızlık hissetmemi önleyendir (%37,6), prestij kaynağıdır (%28,4), sorunlarından kaçma kaynağıdır (%22,0), benim bir parçamdır (%22,5), başkasına ihtiyaç hissetmemi önler (%17,7), sıkılmama engeller (%65,0) seçeneklerinin akıllı telefon ölçek puanı ile anlamlı ilişki içerisinde olduğu saptanmıştır. Öğrencilerin ailesinden uzakta olması, stres ile baş edememe, akademik kaygı, telefonun sosyal ve eğlence amaçlı kullanımı gibi nedenlerden dolayı akıllı telefon kullanım süresi uzamakta ve öğrenci ile telefon arasında duygusal bağ artmaktadır. Akıllı telefon ölçek puanı ile anlamlı ilişki içerisinde olan seçeneklerin psikolojik faktörlerden oluştuğu görülmektedir. Erdem H (2016) yaptığı çalışmada öğrencilerin nomofobik (mobil telefon yoksunluğu korkusu) olma ihtimallerinin yüksek olduğu sonucuna ulaşılmıştır<sup>38</sup>. Verilere göre, akıllı telefonun öğrencilerin hayatında duygusal açıdan büyük bir önemi olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte yapmış olduğumuz araştırmada, yüzde olarak öncelikle 'bilgiye kolay ulaşmamı sağlayan' (%89,7) ve 'iletişim kaynağıdır' (%87,0) seçenekleri gelmektedir. 'Bilgiye kolay ulaşmamı sağlayan' seçeneğini incelediğimizde internet, arama motoru, sosyal medya öncelikli olarak düşünülmektedir. 'İletişim kaynağıdır' seçeneğinin temeline indiğimizde, sosyal medyaların büyük bölümü kapladığını düşünmekteyiz. Günümüzde telefon görüşmeleri, mesajlaşmalar bile sosyal medyalar üzerinden yapılabilmektedir.

Akıllı telefonların günlük hayatımızda birçok faydası olduğu gibi, sağlık açısından da bazı zararları olabilmektedir. Cep telefonları ve sağlık üzerine yapılmış olan araştırmalar, akıllı telefonların yaydığı yüksek frekanslı elektromanyetik (EM) radyasyonun sağlığa etkisini konu almıştır. Akıllı telefonlardan yayılan yüksek frekanslı EM radyasyonun baş ağrısı, yorgunluk, uykusuzluk, göz sağlığının bozulması, depresyon gibi rahatsızlıklara neden olduğu düşünülmektedir<sup>56-58</sup>. Kesinlik kazanan, uzun süre telefon konuşmaları sonucu kulak bölgesindeki dokularda sıcaklık artımıyla ilgili 'ısıl etki'dir. Yüksek frekanslı EM radyasyonun, dokulara enerji geçişi yaparak ısıyı artırdığı bilimsel kanıt olarak kabul edilmektedir. Yapı olarak aşırı ısınan dokular, bozulabilir ve işlevlerini kaybedebilirler<sup>56</sup>. Bu nedenle telefon görüşmeleri sırasında kulaklık kullanımı önerilebilir. Yüksek frekanslı EM sinyallerinin kulak, göz ve kalbi etkilediğine dair belirtiler vardır. EM enterferans etkilerinin 10 cm mesafeye kadar olan uzaklıklarda etkili olduğu gözlemlenmiştir<sup>57</sup>. Yüksek frekanslı EM radyasyonun zararlı etkilerini önlemek amaçlı, akıllı telefonların kullanılmayan zamanlarda vücuttan uzak tutulması önerilebilir. Araştırmamıza katılan öğrencilerin %79,5'i cep telefonunun taşıdığı yerin önemli olduğunu, %66,5'i kalbinden uzak yerde taşımaya dikkat ettiğini, %47,6'sı başından olabildiğince uzak yerde taşımaya dikkat ettiğini ifade etmiştir.

Akıllı cep telefonu göz, göğüs ve üreme bölgelerinden uzakta tutulmalı, kemerde ve pantolon cebinde değil, arka cepte ya da el çantasında taşınmalıdır<sup>56</sup>. Özdeşler'in (2012) yaptığı Genç Bireylerin Cep Telefonu Kullanımı ve Bireysel Güvenlik' araştırmasından elde edilen bulgulara göre, kız öğrenciler cep telefonlarını öncelik olarak çantalarında ve ellerinde taşımaya tercih ettiklerini, erkek öğrenciler ise genel olarak ceplerinde taşıdıklarını belirtmiştir<sup>59</sup>. 'Lise öğrencilerinin cep telefonu kullanma davranışları ve cep telefonları hakkındaki görüşleri' üzerine yapılan araştırmada ise, öğrencilerin %89,7'si telefonlarını ceplerinde, %10,3'ü çantalarında taşıdıklarını belirtmiştir<sup>60</sup>. Bizim araştırmamıza katılan öğrencilerin %69,3'ü cep telefonunu çantasında taşımaya dikkat ediyor. Genel olarak kız öğrencilerin tercih ettiği cep telefonunu çantamda taşımaya dikkat ederim seçeneğinin yüzdelik hesaplaması yapılırken, erkek öğrencilerin sayısının da yüzdelik hesaplama içerisine alınması, bu seçeneğin yüzdesinin düşük olmasına neden olduğu düşünülmektedir. Öğrencilerin %27,8'i cep telefonlarını arka ceplerinde taşımaya dikkat ettiğini belirtmiştir. Öğrencilerin %16,0'sı cep telefonlarını uyurken kapattığını belirtmiş olup bazı araştırmalar ile paralellik göstermektedir<sup>3,59</sup>. Cep telefonun taşınması sırasında dikkat edilen özellikler ile akıllı cep telefonu kullanım ölçek puanı arasında anlamlı fark olmadığı bulunmuştur.

T.C. Ticaret Bakanlığı 2018 israf raporu incelendiğinde, akıllı cep telefonu değiştirme süresi 3,7 yıl olarak belirlenmiştir. Akıllı cep telefonunu değiştirme nedenleri arasında öncelikli olarak telefon bozulması ve yeni çıkan cep telefonunu alma isteği yer almaktadır. Yaş olarak bakıldığında, genç yaştakilerin daha sık telefon değiştirdikleri görülmektedir<sup>61</sup>. Araştırmaya katılan öğrencilerin %96,8'i cep telefonunu değiştirmiştir, %80,1'i bozulduğu için değiştirmiştir, %32,0'si yeni telefon çıktığı için değiştirirken, %9,4'ü marka takıntısından dolayı değiştirmiştir. Bu veriler israf raporunu onaylar niteliktedir. Akıllı telefon kapasitelerinin, zamanla yeni geliştirilen donanımların, yazılımların, uygulamaların gerisinde kalması bireyleri üst model telefon almaya doğru yönlendirmektedir. Akıllı telefonların donanımları ve özellikleri arttıkça fiyatları da artmaktadır, bu yüzden yüksek fiyatlı akıllı telefonlar daha çok tercih edilmektedir<sup>26</sup>. Araştırmaya katılan öğrencilerin verilerine göre teknik özelliklerin yetersiz kalmasından dolayı, yeni telefonun çıkması, arkadaşlarından etkilenmek seçenekleri ile akıllı cep telefonu kullanım ölçek puanı arasında anlamlı ilişki olduğu bulunmuştur. Bu veriler Sağır ve ark.'nın ifadelerini desteklemektedir.

Sonuç olarak öğrenciler arasında akıllı telefon kullanım oranı oldukça yüksektir. Öğrencilerin akıllı telefona sahip olma yaşı 18 yaşının altında olduğu belirlenmiştir. Çalışmamızda kız öğrencilerin erkek öğrencilere oranlara telefon bağımlılığı daha yüksek çıkmış bunun nedeni ise ailelerinden uzakta olma ve kız öğrencilerin daha duygusal olması olarak belirtilmiştir. Öğrencilerin akademik kaygı ve streslerinin yanı sıra telefonlarını bir eğlence amaçlı kullanmaları akıllı telefon kullanım sürelerini arttırmakta ve bu da akademik başarıyı olumsuz olarak etkilemektedir.

Ülkemizin daha sosyal ve dinamik bir topluma dönüşmesi için öncelikli olarak gerekli devlet kurumları, vakıflar, sivil toplum örgütleri, daha sonra ebeveynler, öğretmenler, sağlık çalışanları ve bireylerin kendisi akıllı telefon ve sosyal medya bağımlılığı konusunda bilinçlenmeli ve bilgilendirmelidir.

## Kaynaklar

1. Dursun ÖÖ. İletişimde Dönüşümler (Editör: H. Ferhan Odabaşı), Bilgi ve İletişim Teknolojileri Işığında Dönüşümler. Ankara: Nobel Yayınları, 2010, ss:231-255.
2. Yücelten E. Üniversite Öğrencilerinde İnternet Bağımlılığı Ve Akıllı Telefon Bağımlılığının Bağlanma Stilleri İle İlişkinin İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul: Üsküdar Üniversitesi Sosyal Bilimleri Enstitüsü 2016: 20-50.
3. Karaaslan İA, Budak L. Research on the use of mobile phone features by university students and its impact on their communication practices in everyday life. Journal of Yasar University 2012; 26(7): 4548-4525.
4. Aktaş H, Yılmaz N. Smartphone addiction in terms of the elements of loneliness and shyness of University youth. International Journal of Social Sciences and Education Research 2017; 3(1): 85-100.

## Hemşirelik Öğrencilerinin Akıllı Telefon Kullanımı

5. Şata M. Akıllı Telefon Bağımlılığı Ölçeği'nin (ATBÖ) Türk Lise Öğrencileri İçin Uyarlama Çalışması-The Study Of Adapting Smartphone Addiction Scale (SAS) For Turkish High School Students 2016; 7(1): 156-169.
6. Demirci K, Orhan H, Demirdas A, Akpınar A, ve ark. Akıllı telefon bağımlılığı ölçeği'nin türkçe formunun gençlerde geçerlilik ve güvenilirliği. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2014; 24(3): 226-234.
7. Polat C, Maksudunov A. Mobil Telefon Tercihinde Etki Faktörleri-Kırgızistan'daki Üniversite Öğrencileri Üzerine Bir Çalışma. CBÜ Sosyal Bilimler Dergisi 2015; 13(2): 188-208.
8. Coogan K, Kangas S. Nuoret ja kommunikaatioakrobatia, vuotiaiden nuorten k. annykk. a- ja internetkulttuurit. Nuorisotutkimusverkosto ja Elisa communications. Elisa tutkimuskeskus. Raportti 158 2001; 16-18.
9. Kemp S. Social, Digital & Mobile Worldwide in 2014. <http://wearesocial.net/blog/2014/01/social-digital-mobile-worldwide2014> adresinden 09 Mayıs 2015 tarihinde alınmıştır.
10. Campbell SW. 'Perceptions of mobile phones in college classrooms'. Communication Education 2006; 55(3): 280-94.
11. Uzgören E, Mehmet Ş, Yiğit Ü. Üniversite öğrencilerinin cep telefonunu Talebinde israfı yönelik Davranışlarının analizi - Dumlupınar Üniversitesi Öğrencilerine Yönelik Bir Uygulama-Süleyman Demirel Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi 2013; 18: 29-44.
12. TÜİK (Türkiye İstatistik Kurumu). Hanehalkı Bilişim Teknolojileri Kullanım Araştırması 2017, 2015-2016. [http://www.tuik.gov.tr/PreTablo.do?alt\\_id=1028](http://www.tuik.gov.tr/PreTablo.do?alt_id=1028) (Erişim tarihi 29.06.2019).
13. Poushter J. Smartphone Ownership and Internet Usage Continues to Climb in Emerging Economies 2016, <http://www.pewglobal.org/2016/02/22/smartphone-ownership-and-internet-usage-continues-to-climb-in-emerging-economies/> Erişim Tarihi 03.07.2019.
14. Oliver B, Goerke V. "Australian Undergraduates' Use and Ownership of Emerging Technologies: Implications and Opportunities For Creating Engaging Learning Experiences For The Net Generation", Australasian Journal of Educational Technology 2007; 23(2).
15. ITU 2018. International Telecommunications Union: World Telecommunications Indicators. Retrieved July 3, 2019 (<http://www.itu.int/ict/statistics>).
16. Erdem H, Kalkın G, Türen U, Deniz M. Üniversite Öğrencilerinde Mobil Telefon Yoksunluğu Korkusunun (Nomofobi) Akademik Başarıya Etkisi. Süleyman Demirel Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi 2016;21(3):923-936.
17. Doğan U, İlçin TN. Lise Öğrencilerinde Problemlili Akıllı Telefon Kullanımının Sosyal Kaygı Ve Sosyal Ağların Kullanımına Aracı Etkisi. Adıyaman Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi 2016; 1(1): 99.
18. Egger O, Rauterberg M. Internet behaviour and addiction. Yüksek lisans tezi, Swiss Federal Institute of Technology Üniversitesi, Zurih, Switzerland, 1996.
19. Comings DE. Tourette's syndrome: A Behavioral Spectrum Disorder. Behavioral Neurology of Movement Disorders. New York: Raven, 1995
20. Stein DJ, Hollander E, Simeon D, Cohen L, et al. Neurological soft signs in female trichotillomania patients, obsessive-compulsive disorder patients, and health control subjects. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 1994; 6: 184-187.
21. Tossell C, Kortum P, Shepard C, Rahmati A, et al. Exploring Smartphone Addiction: Insights from Long-Term Telemetric Behavioral Measures. International Journal of Interactive Mobile Technologies (IJIM) 2015; 9(2): 37-43.
22. Telekom Haber. [http://www.telekomhaber.com/haber.asp?haber\\_id=29874&tur](http://www.telekomhaber.com/haber.asp?haber_id=29874&tur) Erişim tarihi: Erişim Tarihi 01.06.2011
23. Çelik B. Cellular telephony in Turkey: A technology of self-produced modernity. European Journal of Cultural Studies 2011;14(2): 147-161.
24. Lee H, Ahn H, Choi S, Choi W. The SAMS: smartphone addiction management system and verification. J Med Syst 2014; 38(1): 1.
25. Noyan, C. O., Enez-Darçın, A., Nurmedov, S., Yılmaz, O. ve Dilbaz, N. (2015). Akıllı Telefon Bağımlılığı Ölçeğinin Kısa Formunun üniversite öğrencilerinde Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*, 16, 73-81.
26. Sağır A, Eraslan H. Akıllı Telefonların Gençlerin Gündelik Hayatlarına Etkisi: Türkiye'de Üniversite Gençliği Örneği. International Journal of Society Researches 2019; 10(17): 48-78.
27. Alavi SS, Maracy MR, Jannatifard F, Ojaghi R, et al. The psychometric properties of cellular phone dependency questionnaire in students of Isfahan: a pilot study. J Educ Health Promot 2014; 3: 71.
28. Sanchez-Carbonell X, Beranuy M, Castellana M, Chamarro A, et al. La adicción Internet y al móvil. O Moda o trastorno? Adicciones 2008; 20: 149-60.
29. Mazaheri MA, Najarkolaei FR. Cell phone and Internet addiction among students in Isfahan University of Medical Sciences (Iran). J Health Policy Sustain Health 2014; 1: 101-5.
30. Kuyucu M. Gençlerde Akıllı Telefon Kullanımı Ve Akıllı Telefon Bağımlılığı Sorunsalı: "Akıllı Telefon (kolik)" Üniversite Gençliği Global Media Journal TR Edition 2017; 7(14): 328-359.
31. Tatlı H. Akıllı Telefon Seçiminin Belirleyicileri: Üniversite Öğrencileri Üzerine Bir Uygulama. Çankırı Karatekin University Journal of The Faculty of Economics and Administrative Sciences Y 2015; 5(2): 549-567.
32. Kuang Tsan C, Fu Yuan H. Study on Relationship Among University Students' Life Stress, Smart Mobile Phone Addiction, and Life Satisfaction. J Adult Dev 2017; 24(2): 109-118.
33. Çakır Ö, Oğuz E. The Correlation between High School Students' Loneliness Levels and Smart Phone Addiction. Mersin University Journal of the Faculty of Education 2017; 13(1): 418-429.
34. Aktaş H, Yılmaz N. Smartphone addiction in terms of the elements of loneliness and shyness of University youth. International Journal of Social Sciences and Education Research 2017; 3(1): 85-100
35. Keskin T, Ergun M, Başkurt F, Başkurt Z. Üniversite Öğrencilerinde Akıllı Telefon Kullanımı Ve Baş Ağrısı İlişkisi. Adıyaman Üni Sağlık Bilimleri Derg 2018; 4(2): 864-873.
36. Martinotti G, Vilella C, DiThiene D, DiNicola M, et al. Problematic mobile phone use in adolescence: a cross-sectional study. J Public Health 2011; 19(6): 545-551.
37. Sánchez-Martínez M, Otero A. Factors associated with cell phone use in adolescents in the community of Madrid. Cyberpsychol Behav 2009; 12(2): 131-137.
38. Erdem H, Kalkın G, Türen U, Deniz M. Üniversite Öğrencilerinde Mobil Telefon Yoksunluğu Korkusunun (Nomofobi) Akademik Başarıya Etkisi. Süleyman Demirel Üniversitesi İktisadi Ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi 2016; 21(3): 923-936.
39. Erdem H, Kalkın G, Türen U, Deniz M. Üniversite Öğrencilerinde Mobil Telefon Yoksunluğu Korkusunun (Nomofobi) Akademik Başarıya Etkisi. Süleyman Demirel Üniversitesi İktisadi Ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi 2016; 21(3): 923-936.
40. Şar AH. Examination of loneliness and mobil phone addiction problem observed in teenagers from the some variables. The Journal of Academic Social Science Studies International Journal of Social Science 2013; 6(2): 1207-1220.
41. Jamir L, Duggal M, Nehra R, Singh P, et al. Epidemiology of technology addiction among school students in rural India. Asian Journal of Psychiatry 2019; 40: 30-38.

42. Lam LT, Peng ZW. Effect of pathological use of the internet on adolescent mental health. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2010; 164(10): 901-6.
43. Nikhita CS, Jadhav PR, Ajinkya SA. Prevalence of mobile phone dependence in secondary school adolescents. *J Clin Diagn Res* 2015; 9(11): VC06-VC09.
44. Sharma P, Bharati A, Desousa A, Shah N. Internet addiction and its association with psychopathology: a study in school children from Mumbai, India. *Natl J Commun Med* 2016; 7(1): 1-4.
45. Erten P. Z kuşağının dijital teknolojiye yönelik tutumları. *Gümüşhane Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Elektronik Dergisi* 2019; 10(1): 190-202.
46. Al-Hadidi F, Bsisu I, AlRyalat SA, Al-Zu'bi B, et al. Association between mobile phone use and neck pain in University students: A cross-sectional study using numeric rating scale for evaluation of neck pain. *PLoS One* 2019; 14(5): e0217231.
47. Leung L. Stressful life events, motives for internet use, and social support among digital kids. *Cyberpsychol Behav* 2007; 10(2): 204-214.
48. Anand N, Thomas C, Jain PA, Bhat A, et al. Internet use behaviours, internet addiction and psychological distress among medical college students: a multicenter study from South India. *Asian J Psychiatr* 2018; 37: 71-77.
49. İHH (2015). Teknoloji Kullanımı Ve Bağımlılığı Açısından Türkiye Gençliğinin Fotoğrafı. İnsani Ve Sosyal Araştırmalar Merkezi, [https://insamer.com/tr/teknoloji-kullanimi-ve-bagimlilik-acisindan-turkiye-gencliginin-fotografi\\_182.html](https://insamer.com/tr/teknoloji-kullanimi-ve-bagimlilik-acisindan-turkiye-gencliginin-fotografi_182.html), Erişim Tarihi: 24.05.2019
50. Kim HS, Choi YH, Yoo SJ. The study on the relations among ego-identity, stress, and internet addiction in high school students. *J Korean Acad Psychiatr Ment Health Nurs* 2010; 19(2): 173-185
51. Curtis BL, Ashford RD, Magnuson IK, Ryan-Pettes SR. Comparison of Smartphone Ownership, Social Media Use, and Willingness to Use Digital Interventions between Generation Z and Millennials in the Treatment of Substance Use: Cross-Sectional Questionnaire Study. *J Med Internet Res* 2019; 21(4): e13050.
52. Sang In Jung, Na Kyung Lee, Kyung Woo Kang, Kyoung Kim, et al. The effect of smartphone usage time on posture and respiratory function. *J Phys Ther Sci* 2016; 28(1): 186-189.
53. Van der Schuur WA, Baumgartner SE, Sumter SR, Valkenburg PM. The consequences of media multitasking for youth: a review. *Computers in Human Behavior* 2015; 53: 204-215.
54. Labär AV, Tepordei AM. The interplay between time perspective, internet use and smartphone in-class multitasking: A mediation analysis. *Computers in Human Behavior* 2019; 93: 33-39.
55. O'Doherty K, Rao S, Mackay Maio M. "Young Australians' Perceptions of Mobile Phone Content and Information Services: An Analysis of the Motivations Behind usage". *Young Consumers* 2007; 8(4): 257-268.
56. Atakan Y. Cep Telefonları Ve Sağlığımız?. <https://www.fmo.org.tr/wp-content/uploads/2016/01/CEP-TELF-RADYASYON-YENI-ATAKAN090716.pdf> (Erişim Tarihi: 29.06.2019).
57. Amca HA, İlkan M. Mobil Telefonlar Ve Baz İstasyonları Tarafından Yayılan Mikrodalga Sinyallerin İnsan Sağlığı Üzerindeki Etkileri. , Doğu Akdeniz Üniversitesi Bilgisayar Ve Teknoloji Yüksek Okulu 2016.
58. Yusufoglu ÖŞ, Boş Zaman Faaliyeti Olarak Akıllı Telefonlar Ve Sosyal Yaşam Üzerine Etkileri: Üniversite Öğrencileri Üzerine Bir Araştırma. *İnsan Ve Toplum Bilimleri Araştırmaları Dergisi* 2017; 6(5):2414-2434
59. Özaşçılar M. Genç Bireylerin Cep Telefonu Kullanımı Ve Bireysel Güvenlik: Üniversite Öğrencilerinin Cep Telefonunu Bireysel Güvenlik Amaçlı Kullanımları. *Sosyoloji Araştırmaları Dergisi/Journal Of Sociological Research* 2012; 15(1).
60. Ergin A, Uzun SU, Bozkurt Aİ. Lise öğrencilerinin cep telefonu kullanma davranışları ve cep telefonları hakkındaki görüşleri. , *Dicle Tıp Dergisi* 2014; 41(3): 542-547
61. T.C. Ticaret Bakanlığı. 2018 israf raporu. <https://www.ticaret.gov.tr/haberler/2018-Israf-Raporu-aciklandi> (Erişim Tarihi 24.05.2019).
62. Çakır F, Demir N. Üniversite Öğrencilerinin Akıllı Telefon Satın Alma Tercihlerini Belirlemeye Yönelik Bir Araştırma. *Dokuz Eylül Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi* 2014; 29(1): 213-243.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

## Tip 2 Diyabetli Hastalarda Dapagliflozin Tedavisinin Trombosit Fonksiyonları ve İnflamasyon Üzerine Etkisi

Mehmet Ali EREN<sup>1</sup>, Çiğdem CİNDÖĞLU<sup>2</sup>, Burcu DİKEÇ GÖKÇE<sup>2</sup>, Ali GÖKÇE<sup>2</sup>, Tefik SABUNCU<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Bilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye.

<sup>2</sup> Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye.

### ÖZET

Dapagliflozin kardiyovasküler hastalıklarda güvenli ve yararlı olduğu gösterilen bir oral anti-diyabetik (OAD) ilaçtır. Dapagliflozinin kardiyovasküler olumlu etkilerinin kesin mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Bu çalışmada, dapagliflozin kullanan hastalarda tedavinin trombosit fonksiyonunu gösteren ortalama trombosit hacmi (OTH) ve yeni inflamatuvar belirteçler olan nötrofil lenfosit oranı (NLO) ve trombosit lenfosit oranı (TLO) üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık. Daha önce OAD veya OAD+insülin tedavisi almakta iken tedaviye dapagliflozin eklenen, 18 yaş üstü tip 2 diyabetli olan hastaların dosyaları incelenerek, dapagliflozin tedavisi başlamadan önce ve tedaviden sonra 3-6 ay içindeki laboratuvar verileri kaydedildi. Dapagliflozin tedavisi ile birlikte glukoz ve A1c değerleri anlamlı olarak azalırken (her iki  $p < 0.001$ ), hemoglobin, hematokrit ve NLO değerleri anlamlı olarak arttı (sırasıyla  $p=0.005$ ,  $p=0.001$  ve  $p=0.032$ ). Ayrıca nötrofil sayısı anlamlı olarak artarken, lenfosit sayısı anlamlı olarak azaldı ( $p=0.029$  ve  $p=0.019$ ). Dapagliflozin etkili bir OAD olup vücuttaki inflamasyon üzerine etkileri bulunmaktadır. Bu etkinin nasıl ve neden olduğunun anlaşılmasına ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Dapagliflozin. Ortalama Trombosit Hacmi. Nötrofil Lenfosit Oranı. Trombosit Lenfosit Oranı.

### The Effect of Dapagliflozin on Platelet Function and Inflammation in Type 2 Diabetes

#### ABSTRACT

Dapagliflozin is an oral anti-diabetic drug (OAD) that has been shown to be safe and useful in cardiovascular diseases. The exact mechanism of cardiovascular positive effects of dapagliflozin is not fully understood. In this study, we aimed to investigate the effects of dapagliflozin treatment on mean platelet volume (MPV) as the marker of platelet function, and neutrophil lymphocyte ratio (NLR) and platelet lymphocyte ratio (PLR) as new anti-inflammatory markers. Laboratory data were recorded before and 3-6 months after the treatment of patients with type 2 diabetes over age of 18 years who received dapagliflozin when receiving OAD or OAD + insulin. Glucose and A1c values were significantly decreased (both  $p < 0.001$ ) and hemoglobin, hematocrit and NLR values were significantly increased with dapagliflozin treatment ( $p=0.005$ ,  $p=0.001$  and  $p=0.032$ , respectively). In addition, neutrophil count increased significantly and lymphocyte count decreased significantly ( $p=0.029$  and  $p=0.019$ ). Dapagliflozin is an effective OAD and affects inflammation in the body. There is a need to understand how and why this effect occurs.

**Key Words:** Dapagliflozin. Mean Platelet Volume. Neutrophil Lymphocyte Ratio. Platelet Lymphocyte Ratio.

Tip 2 diyabetes mellitus (T2DM), ilerleyici bir hastalıktır ve hastada glisemik kontrolün sürdürülebilmesi için zamanla tedavinin yoğunlaştırılması gerekmektedir. Hedeflenen glisemik değerlere ulaşabilmek için çoğu zaman birden fazla ilacın kombine edilmesine ihtiyaç olmaktadır.

Güncel kılavuzlar, T2DM tedavisine metformin ile başlamayı, ikinci bir ilaç gerektiğinde ise hasta bazlı düşünerek ilaç eklemeyi önermektedirler<sup>1-3</sup>. Son zamanlarda, sodyum-glukoz ko-transporter 2 (SGLT-2) inhibitörleri T2DM tedavisinde kullanıma girmiş olan bir anti-diyabetik ilaç grubudur. Glukoz düzeyini düşürmesinin yanı sıra kilo kaybına ve kan basıncı kontrolüne de olumlu etkileri bulunmaktadır<sup>4,5</sup>.

Ortalama trombosit hacmi (OTH), trombositlerin ortalama büyüklüğünü gösteren bir hematolojik değerdir. Büyük trombositlerin küçük olanlara göre metabolik ve enzimatik olarak daha aktif ve daha yüksek hemostaz özelliğine sahip olduğu gösterilmiştir<sup>6,7</sup>. Nötrofil lenfosit oranı (NLO) ve trombosit lenfosit oranı (TLO) ise son yıllarda ucuz ve kolay bir yöntem olarak çeşitli kardiyak ve kardiyak olmayan du-

Geliş Tarihi: 05 Eylül 2019  
Kabul Tarihi: 18 Ekim 2019

Dr. Mehmet Ali EREN  
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Endokrinoloji Bilim Dalı,  
Osmanbey Kampüsü, ŞANLIURFA  
Tf: 0532 436 31 27  
e-posta: drmalieren@hotmail.com

rumlarda kullanılmaya başlanan yeni inflamatuvar belirteçlerdir<sup>8-11</sup>.

Bir SGLT-2 inhibitörü olan dapagliflozinin kardiyovasküler ölüm veya kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış ve kardiyovasküler olay riskinde azalma gibi kardiyak olaylar üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir<sup>12,13</sup>. Ancak bu olumlu etkilerin hangi mekanizmalar ile meydana geldiği tam olarak bilinmemektedir. Çalışmamızda, dapagliflozin tedavisi öncesi ve sonrası OTH, NLO ve TLO düzeylerine bakarak bu tedavinin platelet fonksiyonları ve inflamasyon üzerine olan etkilerini ortaya çıkarmayı amaçladık.

## Gereç ve Yöntem

Endokrinoloji polikliniğinde en az bir yıldır takip edilmekte olan ve çeşitli oral antidiyabetik ilaç (OAD) veya OAD+insülin tedavisi almakta iken, kan şekeri regülasyonu sağlanamadığı için tedaviye dapagliflozin eklenen hastaların dosyaları incelendi. 18 yaş üstü tip 2 diyabeti olan hastaların, dapagliflozin tedavisi başlamadan önce ve tedaviden sonra 3-6 ay içindeki laboratuvar verileri kaydedildi. Bilinen malignitesi, akut enfeksiyonu, gebelik durumu, romatolojik hastalığı ve aşikar organ yetmezliği olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Toplam 55 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışma protokolü lokal etik kurulu tarafından onaylandı.

Tedavi öncesi ve sonrası bakılan kan sayımı değerlerinden, nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesi ile NLO, trombosit sayısının lenfosit sayısına bölünmesi ile TLO değerleri hesap edildi.

## İstatistiksel Analiz

Veriler ortalama  $\pm$  standart deviasyon olarak belirtildi. Verilerin dağılımının normal olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılan veriler için Bağımlı Gruplarda T Testi, normal dağılım göstermeyen veriler için Wilcoxon İşaretli Sıra Testi kullanıldı. İstatistiksel analizler SPSS 20.0 sürümü ile yapıldı. P değerinin 0.05'in altında olması anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Hastaların yaş ortalamaları  $55.5 \pm 7.9$  (35-75) yıl idi. Hastaların dapagliflozin tedavisi sonrası ortalama glukoz ( $212.7 \pm 77.6$  mg/dL'den  $177.1 \pm 61.8$  mg/dl'ye) ve ortalama A1c ( $9.4 \pm 2.0$ 'dan  $8.3 \pm 1.5$ 'e) değerleri anlamlı olarak azaldı (her iki  $p < 0.001$ ). Tedavi sonrası ortalama hemoglobin ( $14.0 \pm 1.8$  g/dL'den  $14.4 \pm 1.8$  g/dL'ye) ve hematokrit ( $44.3 \pm 4.6$ 'dan  $45.9 \pm 4.2$ 'ye) değerleri anlamlı olarak arttı (sırasıyla  $p = 0.005$  ve  $p = 0.001$ ). Dapagliflozin tedavisi ile NLO

( $1.8 \pm 0.7$ 'den  $2.3 \pm 1.7$ 'ye) ve nötrofil sayısı ( $5.0 \pm 1.5 \times 10^9/L$ 'den  $5.6 \pm 2.0 \times 10^9/L$ 'ye) anlamlı olarak artarken (sırasıyla  $p = 0.029$  ve  $p = 0.032$ ), lenfosit sayısı ( $3.0 \pm 0.8 \times 10^9/L$ 'den  $2.8 \pm 0.9 \times 10^9/L$ 'ye) anlamlı olarak azaldı ( $p = 0.019$ ). Trombosit sayısı ve OTH değerlerinde tedavi sonucu anlamlı değişiklik saptanmadı. Tüm bu veriler Tablo I'de gösterildi.

**Tablo I.** Dapagliflozin tedavisinin kan biyokimyası ve sayımı üzerine etkileri

Parametre	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p
Glukoz (mg/dL)	212.7 $\pm$ 77.6	177.1 $\pm$ 61.8	<0.001
A1c (%)	9.4 $\pm$ 2.0	8.3 $\pm$ 1.5	<0.001
Kreatinin (mg/dL)	0.8 $\pm$ 0.1	0.8 $\pm$ 0.2	0.235
Lökosit ( $10^9/L$ )	8.9 $\pm$ 2.0	9.3 $\pm$ 2.4	0.098
Nötrofil ( $10^9/L$ )	5.0 $\pm$ 1.5	5.6 $\pm$ 2.0	0.029
Lenfosit ( $10^9/L$ )	3.0 $\pm$ 0.8	2.8 $\pm$ 0.9	0.019
Hemoglobin (g/dL)	14.0 $\pm$ 1.8	14.4 $\pm$ 1.8	0.005
Hematokrit (%)	44.3 $\pm$ 4.6	45.9 $\pm$ 4.2	0.001
Trombosit ( $10^9/L$ )	287.3 $\pm$ 73.0	285.8 $\pm$ 90.3	0.861
NLO	1.8 $\pm$ 0.7	2.3 $\pm$ 1.7	0.032
TLO	103.4 $\pm$ 32.4	109.4 $\pm$ 43.6	0.099
OTH (fL)	8.1 $\pm$ 1.3	8.0 $\pm$ 1.3	0.437

## Tartışma ve Sonuç

Aterosklerotik kalp damar hastalıkları (ASKDH), diyabetli hastalarda hayat kalitesini ve iş yaşamını bozan, tıbbi bakım maliyetini arttıran morbiditelere yol açmakta ve bu kişilerin üçte ikisinin ölüm nedeni olmaktadır<sup>14</sup>. Diyabeti olmayan birine kıyasla diyabetli kişilerde ASKDH riski yaklaşık 2 kat artmıştır<sup>15</sup>. Bu nedenle diyabet tedavisinin esas hedeflerinden biri ASKDH'nin önlenmesidir.

Ateroskleroz endotel hücrelerde hasar ile başlayıp, inflamasyonun eklenmesi ile birlikte aterosklerotik plakların ve tromboz oluşumuna kadar ilerleyen bir süreçtir<sup>16-18</sup>. Li ve ark., dapagliflozinin *in vitro* olarak trombosit agregasyonunu bozarak anti-platelet etkisi olduğunu göstermişlerdir<sup>19</sup>. Diabetes mellitus, hipertansiyon, dislipidemi, obezite, akut miyokard infarktüsü ve akut iskemik stroke aterosklerotik durumlarda daha aktif trombosit varlığını gösteren artmış OTH düzeyleri saptanmıştır<sup>20,21</sup>. Diyabeti olan hastalarda dapagliflozinin OTH üzerine etkisini gösteren literatürde herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda, dapagliflozinin trombosit sayısı ve hacmi üzerine anlamlı etkisi olmadığı görüldü.

NLO'nun, ucuz, yeni ve kullanışlı bir inflamatuvar belirteç olarak, ASKDH'da hastalığın şiddeti ve prognozu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir<sup>22,23</sup>. Prediyabet ve diyabet durumlarında NLO seviyelerinin arttığı, artmış NLO düzeylerinin diyabetik hastalarda subklinik ve aşikar ASKDH ile ilişkili olduğu belirlenmiştir<sup>24-26</sup>. Benzer şekilde ucuz ve yeni bir inflamasyon belirteci olan TLO, ASKDH varlığı ve şiddeti ile ilişkili bu-

## Dapagliflozin, Trombosit Fonksiyonları ve İnflamasyon

lunmuştur<sup>27,28</sup>. Prediyabetik ve diyabetik bireylerde TLO düzeyinin diyabetik olmayanlara göre arttığı, ayrıca miyokard infarktüsü geçiren diyabetiklerde kötü prognoz belirteci olduğu gösterilmiştir<sup>24,29</sup>. Fareler üzerinde yapılan çalışmalarda, dapagliflozinin böbrek, kalp ve beyinde inflamasyon üzerine olumlu etkileri olduğu bulunmuştur<sup>30-32</sup>. Díaz-Rodríguez ve arkadaşları in vitro ortamda dapagliflozinin epikardiyal yağ dokusunda inflamatuvar sitokinlerin azalmasına yol açtığını göstermişlerdir<sup>33</sup>. Solini ve arkadaşları ise T2DM2si olan hastalarda, dapagliflozin tedavisinin akut dönemde endotelial fonksiyon ve arteriyel sertlik üzerine olumlu etkileri olduğunu göstermişlerdir<sup>34</sup>. Ancak diyabetik hastalarda dapagliflozin tedavisinin inflamatuvar belirteçler üzerine nasıl bir etkisi olduğunu gösteren çalışma mevcut değildir. Çalışmamızda TLO değerinde farklılık saptanmazken, NLO ve nötrofil sayısının arttığını, lenfosit sayısının azaldığını tespit ettik. Bulgularımız dapagliflozin tedavisinin ilk defa gerçek diyabetik hastalarda inflamasyon üzerine etkisi olduğunu göstermiştir. Ancak bu durumun olumlu veya olumsuz yansımaları ile ilgili karar vermek çalışmamızın amacı değildir. Retrospektif dizayn, sınırlı hasta sayısı, hastaların ASKDH düzeylerinin tam bilinmemesi, inflamasyonun yüksek sensitif C-reaktif protein, interlökin-6 gibi daha genel-geçer belirteçler ile değerlendirilmemiş olması bu konuda karar vermeyi zorlaştıran durumlardır ve aynı zamanda çalışmamızın sınırlılıklarıdır. Ayrıca retrospektif dizayn nedeniyle inflamatuvar süreci ve dolayısıyla NLO'yu etkileyebilecek diğer hastalıkların gözden kaçma ihtimali de çalışmanın bir diğer sınırlayıcı faktörüdür.

Çalışmamızın bir diğer bulgusu, hemoglobin ve hematokrit düzeylerinde görülen artıştır. SGLT-2 inhibitörlerinin hemokonsantrasyon yaptıkları bilinmektedir. Bu durumun böbrek tübüllerindeki ve interstiyumundaki stressin azalmasına ve sempatik hiperaktivitenin düzelmesiyle ilişkili olabileceği bildirilmiştir<sup>35</sup>.

Sonuç olarak, dapagliflozin hipergliseminin düzeltilmesinde etkili bir oral antidiyabetik ilaç olmasının yanı sıra kan hücrelerinin sayısında ve oranlarında değişikliklere yol açabilmektedir. Bu durum dapagliflozinin T2DM'si olan hastalarda inflamatuvar belirteçlerde değişiklik yapabildiğini göstermektedir. Ancak bu değişimin neden ve nasıl olduğuna yönelik ileri çalışmalara gerek vardır.

## Kaynaklar

1. American Diabetes Association. 8. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018;41(Suppl 1):73-85.
2. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2018;61(12):2461-98.
3. Lipscombe L, Booth G, Butalia S, et al. Pharmacologic Glycemic Management of Type 2 Diabetes in Adults. *Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Can J Diabetes* 2018;42(1):88-103.
4. Bailey CJ, Gross JL, Hennicken D, Iqbal N, Mansfield TA, List JF. Dapagliflozin add-on to metformin in type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled 102-week trial. *BMC Med* 2013;11:43.
5. Plosker GL. Dapagliflozin: a review of its use in patients with type 2 diabetes. *Drugs* 2014;74(18):2191-209.
6. Bath PM, Butterworth RJ. Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1996;7(2):157-61.
7. Martin JF, Trowbridge EA, Salmon G, Plumb J. The biological significance of platelet volume: its relationship to bleeding time, platelet thromboxane B2 production and megakaryocyte nuclear DNA concentration. *Thromb Res* 1983;32(5):443-60.
8. Verdoia M, Schaffer A, Barbieri L, et al. Impact of diabetes on neutrophil-to-lymphocyte ratio and its relationship to coronary artery disease. *Diabetes Metab* 2015;41(4):304-11.
9. Imtiaz F, Shafique K, Mirza SS, Ayoob Z, Vart P, Rao S. Neutrophil lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in prevalent chronic diseases in Asian population. *Int Arch Med* 2012;5:2.
10. Li W, Liu Q, Tang Y. Platelet to lymphocyte ratio in the prediction of adverse outcomes after acute coronary syndrome: a meta-analysis. *Sci Rep* 2017;7:40426.
11. Atak B, Aktas G, Duman TT, Erkus E, Kocak MZ, Savli H. Diabetes control could through platelet-to-lymphocyte ratio in hemograms. *Rev Assoc Med Bras (1992)* 2019;65(1):38-42.
12. Persson F, Nyström T, Jørgensen ME, et al. Dapagliflozin is associated with lower risk of cardiovascular events and all-cause mortality in people with type 2 diabetes (CVD-REAL Nordic) when compared with dipeptidyl peptidase-4 inhibitor therapy: A multinational observational study. *Diabetes Obes Metab* 2018;20(2):344-51.
13. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019;380(4):347-57.
14. Low Wang CC, Hess CN, Hiatt WR, Goldfine AB. Clinical Update: Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus: Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus - Mechanisms, Management, and Clinical Considerations. *Circulation* 2016;133(24):2459-2502.
15. Ferrannini E, DeFronzo RA. Impact of glucose-lowering drugs on cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Eur Heart J* 2015;36:2288-2296.
16. Santos-Gallego CG, Picatoste B, Badimon JJ. Pathophysiology of acute coronary syndrome. *Curr Atheroscler Rep* 2014;16:9.
17. Projahn D, Koenen RR. Platelets: key players in vascular inflammation. *J Leukoc Bio* 2012;92:1167-75.
18. de Maat MP, Bladbjerg EM, Drivsholm T, Borch-Johnsen K, Møller L, Jespersen J. Inflammation, thrombosis and atherosclerosis: results of the Glostrup study. *J Thromb Haemost* 2003;1(5):950-7.
19. Li Z, Xu X, Deng L, et al. Design, synthesis and biological evaluation of nitric oxide releasing derivatives of dapagliflozin as potential anti-diabetic and anti-thrombotic agents. *Bioorg Med Chem* 2018;26(14):3947-52.
20. Vizioli L, Muscari S, Muscari A. The relationship of mean platelet volume with the risk and prognosis of cardiovascular diseases. *Int J Clin Pract* 2009;63:1509-15.
21. Bayram SM, Gürsoy G, Araz Güngör A, Güngör F, Atalay E. The relationship of mean platelet volume with microalbuminuria in type 2 diabetic patients. *Turk J Med Sci* 2016;46(2):251-8.



22. Kaya H, Ertaş F, İslamoğlu Y, et al. Association between neutrophil to lymphocyte ratio and severity of coronary artery disease. *Clin Appl Thromb Hemost* 2014;20(1):50-4.
23. Zuin M, Rigatelli G, Picariello C, et al. Correlation and prognostic role of neutrophil to lymphocyte ratio and SYNTAX score in patients with acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention: A six-year experience. *Cardiovasc Revasc Med* 2017;18(8):565-71.
24. Mertoglu C, Gunay M. Neutrophil-Lymphocyte ratio and Platelet-Lymphocyte ratio as useful predictive markers of pre-diabetes and diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr* 2017;11(1):127-31.
25. Li X, Shen J, Lu Z, Chen M, Fang X, Wang G. High neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with increased carotid artery intima-media thickness in type 2 diabetes. *J Diabetes Investig* 2017;8(1):101-107.
26. DiGangi C. Neutrophil-lymphocyte ratio: Predicting cardiovascular and renal complications in patients with diabetes. *J Am Assoc Nurse Pract* 2016;28(8):410-4.
27. Balta S, Ozturk C. The platelet-lymphocyte ratio: A simple, inexpensive and rapid prognostic marker for cardiovascular events. *Platelets* 2015;26(7):680-1.
28. Akboga MK, Canpolat U, Yayla C, et al. Association of Platelet to Lymphocyte Ratio With Inflammation and Severity of Coronary Atherosclerosis in Patients With Stable Coronary Artery Disease. *Angiology* 2016;67(1):89-95.
29. Hudzik B, Szkodzinski J, Gorol J, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio is a marker of poor prognosis in patients with diabetes mellitus and ST-elevation myocardial infarction. *Biomark Med* 2015;9(3):199-207.
30. Jaikumkao, K, Pongchaidecha, A, Chueakula, N, et al. Dapagliflozin, a sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor, slows the progression of renal complications through the suppression of renal inflammation, endoplasmic reticulum stress and apoptosis in prediabetic rats. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20:2617–26.
31. Ye Y, Bajaj M, Yang HC, Perez-Polo JR, Birnbaum Y. SGLT-2 Inhibition with Dapagliflozin Reduces the Activation of the Nlrp3/ASC Inflammasome and Attenuates the Development of Diabetic Cardiomyopathy in Mice with Type 2 Diabetes. Further Augmentation of the Effects with Saxagliptin, a DPP4 Inhibitor. *Cardiovasc Drugs Ther* 2017;31(2):119-32.
32. Sa-Nguanmoo P, Tanajak P, Kerdphoo S, et al. SGLT2-inhibitor and DPP-4 inhibitor improve brain function via attenuating mitochondrial dysfunction, insulin resistance, inflammation, and apoptosis in HFD-induced obese rats. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2017;333:43-50.
33. Díaz-Rodríguez E, Agra RM, Fernández ÁL, Adrio B, García-Caballero T, González-Juanatey JR, Eiras S. Effects of dapagliflozin on human epicardial adipose tissue: modulation of insulin resistance, inflammatory chemokine production, and differentiation ability. *Cardiovasc Res* 2018;114(2):336-46.
34. Solini A, Giannini L, Seghieri M, et al. Dapagliflozin acutely improves endothelial dysfunction, reduces aortic stiffness and renal resistive index in type 2 diabetic patients: a pilot study. *Cardiovasc Diabetol* 2017;16(1):138.
35. Sano M, Goto S. Possible Mechanism of Hematocrit Elevation by Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Associated Beneficial Renal and Cardiovascular Effects. *Circulation*. 2019;139(17):1985-7.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

## Karaciğer Nakil Hastalarında Latent Tüberküloz Tedavi Yaklaşımı: Bursa Uludağ Üniversitesi Deneyimi\*

Funda COŞKUN<sup>1</sup>, Merve SAKARYA<sup>1</sup>, Kerem SELİMOĞLU<sup>2</sup>, Halit Ziya DÜNDAR<sup>3</sup>, Murat KIYICI<sup>4</sup>, Remzi İŞÇİMEN<sup>5</sup>, Dilek YEŞİLBURSA<sup>6</sup>, Naile TOPAL BOLCA<sup>7</sup>, Ekrem KAYA<sup>3</sup>

- <sup>1</sup> Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa.
- <sup>2</sup> Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Organ Doku Nakli Koordinatörlüğü, Bursa.
- <sup>3</sup> Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Bursa.
- <sup>4</sup> Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Bursa.
- <sup>5</sup> Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Bursa.
- <sup>6</sup> Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Bursa.
- <sup>7</sup> Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Bursa.

### ÖZET

Bu çalışmada Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde değerlendirilen ve karaciğer nakli yapılan hastalardaki latent tüberküloz sıklığını ve tedavi durumlarını incelemeyi amaçladık. Son 2 yıl içerisinde karaciğer nakli amacıyla başvuran 16'sı kadın 60 hasta çalışmaya alındı. Yaş ortalaması 53,8 idi. Olguların değerlendirmesinde 39 olguda tüberkülin cilt testi (TCT) 5 mm ve üzerinde pozitif olarak değerlendirildi. Olguların 25'inde karaciğer nakli gerçekleşmişti. Bütün olgular Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı tarafından değerlendirilerek TCT pozitif olan olgulara isoniyazid profilaksisi önerildi. Tedavi önerilen olguların sadece 3 tanesinin ilacını kullandığı saptandı. Latent tüberküloz tedavisi başlanması önerilen olguların sadece %8'inin tedavi aldığını saptadık. Latent tüberküloz tedavisi karaciğer nakli olan hastalarda TCT pozitifliği saptanması durumunda rehberler tarafından kuvvetle önerilmektedir. Olgularımızda bu çalışmayı yaparak uyum oranının çok düşük olduğunu saptadık. Düzenli takiplere gelen bu hastaların profilaksi tedavisini kullanmaları yönünde değerlendirilmesi gerekmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Tüberküloz. Karaciğer nakli. TCT. Profilaksi.

### Treatment of Latent Tuberculosis in Liver Transplantation Patients: Bursa Uludag University Experience

#### ABSTRACT

We aimed to investigate the incidence and treatment status of latent tuberculosis in patients who underwent liver transplantation at Bursa Uludag University School of Medicine. Sixty patients (16 female) who were admitted for liver transplantation in the last 2 years were included in the study. The mean age was 53.8 years. Tuberculin skin test (TST) in 39 cases was found to be positive or greater than 5 mm. Liver transplantation was performed in 25 patients. All cases were evaluated by the Department of Chest Diseases and isoniazid prophylaxis was recommended to the patients who were positive for TST. It was determined that only 3 of the patients were treated with medication. We found that only 8% of the patients recommended to receive latent tuberculosis treatment. Latent tuberculosis treatment is strongly recommended by the guidelines in the presence of TST positivity in patients with liver transplantation. In this study, we found that the compliance rate was very low. Prophylaxis treatment should be considered in these patients who attend regular follow-up.

**Key Words:** Tuberculosis. Liver transplantation. TST. Profilaxia.

Geliş Tarihi: 21 Eylül 2019  
Kabul Tarihi: 22 Ekim 2019

\* "Transplantasyon'16" Kongre'sinde poster bildiri olarak sunulmuştur (13-15 Ekim 2016, Konya).

Dr. Halit Ziya DÜNDAR  
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Bursa  
Tel.: 0505 938 00 12  
E-posta: [dundarhalitziya@gmail.com](mailto:dundarhalitziya@gmail.com)

Tüberküloz; solid organ nakli sonrasında görülen, tedaviye rağmen %30'dan yüksek mortalite oranlarına sahip olması nedeniyle ciddi bir komplikasyondur<sup>1-4</sup>. Solid organ nakli sonrasında endemik alanlarda tüberküloz prevalansı %0.26-6.4 arasında değişmektedir<sup>5,6</sup>. Günümüzde karaciğer nakil oranları gittikçe artmaktadır. Karaciğer nakli sonrasında yoğun immünsüpresif tedavi alan hastaların tüberküloz alevlenmesi açısından yakın takip edilmeleri gerekmektedir. Türkiye tüberküloz açısından endemik kabul edilmektedir.

İmmünesüpresif tedavinin tüberküloz gelişimini kolaylaştırması karaciğer nakli olan olguların değerlendirilmelerinde tüberküloz açısından önem arz etmektedir.

Çalışmamızda karaciğer nakil planlanan ve nakil olan hastalardaki latent tüberküloz sıklığını ve tedavi durumlarını incelemeyi amaçladık.

## Gereç ve Yöntem

2014-2016 yılları arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Organ Doku Nakli Polikliniği'nde takipli 60 hasta çalışmaya alındı. Tüm hastalar latent tüberküloz enfeksiyonu açısından Göğüs Hastalıkları Polikliniği'nde değerlendirildi. Fizik muayene ile birlikte ön-arka akciğer grafileri, tüberkülin cilt testi (TCT) ve hemogram, sedimentasyon, C-Reaktif Protein, balgam kültür, balgamda aside-alkole rezistan bakteri ve gerek görülürse idrarda aside-alkole rezistan bakteri sonuçları değerlendirildi.

## İstatiksel Analiz

Veriler ortalama ve değer aralığı olarak verilmiştir.

## Bulgular

Hastaların 20'si (%33) kadın, 40'ı (%67) erkek idi. Hastaların demografik verileri Tablo I'de gösterilmiştir. Olguların değerlendirmesinde 39 olguda TCT 5 mm ve üzerinde pozitif olarak değerlendirildi. Karaciğer fonksiyon testlerindeki bozukluk (AST, ALT, bilirübin değerlerinde yükseklik) ve çoklu ilaç kullanımı (coumadine vb) nedeniyle bu hastaların 35 (%89.7)'ine izoniazid (INH) profilaksisi önerildi. Latent tüberküloz tedavisi başlanması önerilen 35 olgunun sadece 3 (%8.5)'ünün tedavi aldığını saptadık. Olguların 26 (%43.3)'sında karaciğer nakli gerçekleşmişti (Tablo II).

**Tablo I.** Hastaların demografik verileri

	Yaş	Boy	Kilo
Kadın (n:20)	54.1 (31-72)	156.1 (143-170)	71.6 (54-99)
Erkek (n:40)	53.8 (27-70)	168.7 (155-187)	76.0 (32-115)
Tüm Hastalar (n:60)	53.8 (27-72)	164.3 (143-187)	74.5 (32-115)

**Tablo II.** TCT pozitifliğine göre INH kullanan hasta sayıları

	TCT pozitif	INH önerilen	INH kullanan
Karaciğer nakli olan	18	15	0
Karaciğer nakli olmayan	21	20	3
Toplam	39	35	3

## Tartışma

Latent tüberküloz enfeksiyonu tedavisi (LTBE), karaciğer nakli olan hastalarda TCT pozitifliği saptanması durumunda rehberlerde önerilmektedir<sup>7</sup>. Tüberküloz tedavisi bildirim zorunlu bir hastalıktır. LTBE başlanacak olan olgular tedavilerini Verem Savaş Dispanserlerinden almaktadırlar. Bu olgular için tüberküloz tedavisinden farklı olarak doğrudan gözetimli tedavi stratejisi uygulanmamaktadır. LTBE alan hastaların çok olması nedeniyle bu hastaların takibi bir sorun teşkil etmektedir. Karaciğer nakli planlanan hastalarda bu çalışmayı yaparak tedaviye uyum oranının çok düşük olduğunu saptadık.

Jafri ve ark.'larının karaciğer nakil hastalarında latent tüberkülozu saptama ve yönetme konusunda yaptıkları bir çalışmada 420 olgu ele alınmış olup, 25'inde TCT testi pozitif bulunmuş<sup>1</sup>. TCT testi pozitif bulunan 25 olguda; 15'inin INH profilaksisi aldığı saptanmıştır. Karaciğer nakil öncesi erken dönemde INH profilaksisi alan hastaların ilacı tolere edip, kullanıma devam etmelerinin zor olduğu görülmüştür. Genel popülasyon ile karşılaştırıldığında; karaciğer nakil alıcılarında ölüm oranının 4 kat, tüberküloz reaktivasyon riskinin 18 kat arttığı saptanmıştır. Stucchi ve ark. karaciğer nakil adaylarında INH profilaksisinin latent tüberküloz enfeksiyonundan koruyuculuğunu araştırmışlardır<sup>2</sup>. Bu çalışmada 191 olgunun 33'ünde TCT testi pozitif saptanmış olup, 27 hasta INH tedavisini almış, 18 hasta profilaksisini 6 aya tamamladığı belirtilmiş. Diğer hastaların tedavilerini yarıda bıraktığı ya da hiç almadığı görülmüş. INH alan hastaların, tedavi süreleri boyunca karaciğer testlerinde bozukluk, ilaç yan etkisi ya da toksisitesi görülmemiş.

Ülkemizde yapılan çalışmalarda solid organ nakli yapılan olgularda TB sıklığının %1.2 - %6.7 olduğu gösterilmiştir<sup>10-12</sup>. Bizim çalışmamızda nakil olan olgularda tüberküloz saptanmamıştır. Çalışmamızın amacı LTBE tedavisinin uygun şekilde yapılıp yapılmadığını göstermektir. Rehberlere göre tedavi alması gereken olguların sadece %8.5'inin tedavi aldığını saptadık. Literatürle uyumlu bir şekilde LTBE tedavisine uyum ve takipte sorun olduğu görülmektedir. Bunun birkaç nedeni olabilir. Karaciğer nakil alıcılarında ve nakil gelişikten sonra LTBE tedavisinin diğer immünesüpresif tedaviler gibi ele alınması gerektiği aşıkardır. Artmış tüberküloz riski ile karşı karşıya olan bu hasta grubuna durumun önemi iyi aktarılmalıdır. Organ Doku Nakil Merkezleri ya da ilgili branş tarafından takip edilen olguların tüberküloz konusunda farkındalığının yüksek olması gereklidir.

Karaciğer nakil alıcılarında, latent tüberküloz enfeksiyon yönetimi; ilaç etkileşimi, hepatotoksik etkiler, allogreft disfonksiyon ve rejeksiyon gibi nedenlerden dolayı daha komplikedir. Karaciğer nakil alıcılarında tüberküloz reaktivasyonunun riskinin artması nedeniyle

## Karaciğer Nakli ve Tüberküloz

profilaksi kullanılması önemli olmakla birlikte, bu hastalarda profilaksi için kullanılan ilaçların hem tolere edilebilmesinin zor olması hem de karşılaşılacak ilaç yan etkisi ve etkileşimi açısından yakın takip önemlidir. Ülkemizde tüberküloz tedavisi sağlık otoritesi tarafından yakın takip edilmektedir. Bu özellikli hasta grubu için de doğrudan gözetimli tedavi programının uygulanması uygun olabilir düşüncesindeyiz.

Sonuç olarak çalışmamız göstermiştir ki karaciğer nakil adayları olan olgularda LTBE tedavisi oranı kabul edilebilir değerlerin altındadır. Bu olguların takibinde Göğüs Hastalıkları alanı dışında diğer disiplinlerin de farkındalığının yüksek olması önemlidir.

### Kaynaklar

1. Jafri SM, Singal A, Kaul D, et al. Detection and management of latent tuberculosis in liver transplant patients. *Liver Transplantation* 2011; 17: 306-14.
2. Stucchi RSB, Boin IFSF, Angerami RN, et al. Is isoniazid safe for liver transplant candidates with latent tuberculosis. *Transplantation Proceedings* 2012; 44:2406-10.
3. Subramanian AK, Morris MI. AST Infectious Diseases Community of Practice. Mycobacterium tuberculosis infections in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2013; 13 (Suppl 4): 68-76.
4. Singh N, Paterson DL. Mycobacterium tuberculosis infection in solid-organ transplant recipients: impact and implications for management. *Clin Infect Dis* 1998; 27 (5): 1266-77.
5. Klote MM, Agodoa LY, Abbott K. Mycobacterium tuberculosis infection incidence in hospitalized renal transplant patients in the United States, 1998–2000. *Am J Transplant* 2004; 4 (9): 1523-28.
6. Torre-Cisneros J, Doblas A, Aguado JM, et al. Tuberculosis after solid-organ transplant: incidence, risk factors, and clinical characteristics in the RESITRA (Spanish Network of Infection in Transplantation) cohort. *Clin Infect Dis* 2009; 48 (12): 1657-65.
7. Eyüboğlu Ö. Solid Organ Nakli ve Tüberküloz. In *Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi*. 2. Baskı Ankara, 2019: 92-4.
8. Munoz P, Rodriguez C, Bouza E. Mycobacterium tuberculosis infection in recipients of solid organ transplants. *Clin Infect Dis* 2005; 40 (4): 581-7.
9. Lopez de Castilla D, Schluger NW. Tuberculosis following solid organ transplantation. *Transpl Infect Dis* 2010; 12 (2): 106-12.
10. Cavusoglu C, Cicek-Saydam C, Karasu Z, et al. Mycobacterium tuberculosis infection and laboratory diagnosis in solid organ transplant recipients. *Clin Transplant*. 2002 Aug;16(4):257-61.
11. Özgen Alpaydın A, Ozbilgin M, Abdullayeva M, et al. Determinants and characteristics of tuberculosis in liver transplant recipients. *Turk J Med Sci* 2018; 48: 1803-144
12. Eyüboğlu FÖ, Küpeli E, Bozbaş SS, et al. Evaluation of pulmonary infections in solid organ transplant patients: 12 years experience. *Transplant Proc*. 2013;45(10):3458-61.



ÖZGÜN ARAŞTIRMA

## Gebe Kadınların Gebelikte Yoganın Faydaları Hakkındaki Bilgi ve Görüşleri\*

Zeliha Burcu YURTSAL<sup>1</sup>, Vasviye EROĞLU<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ebelik Bölümü, Sivas.

<sup>2</sup> Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Artova Meslek Yüksekokulu, Engelli Bakımı ve Rehabilitasyon Bölümü, Tokat.

### ÖZET

Giderek artan popülaritesine rağmen, gebe kadınlarda yoganın faydaları hakkında bilgi ve görüşlerini belirleyen sınırlı sayıda çalışma yapılmıştır. Bu çalışmanın amacı, gebe kadınların gebelikte yoga hakkında bilgi ve görüşlerini belirleyerek konu hakkında farkındalık oluşturmaktır. Tanımlayıcı kesitsel tipteki araştırma bir üniversite hastanesi'nin kadın doğum polikliniklerinde yapılmıştır. 15 Ocak- 15 Mart 2019 tarihleri arasında polikliniğe başvuran tüm gebeler çalışmaya alınmış, 220 gebeye ulaşılmıştır. Veriler araştırmacı tarafından geliştirilen 34 sorudan oluşan Kişisel Bilgi ve Yoga Bilgi Düzeyi Formu ile toplanmıştır. Elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmesi bilgisayar ortamında SPSS 22.0 paket programı ile yapılmıştır. Gebelerin %76,4'ünün (n=168) gebelik kontrollerinin ağırlıklı olarak doktor tarafından yapıldığı gözlenmiştir. Gebelerin gebeliklerinin kendisinde anksiyete oluşturduğunu söyleme oranı %74,5'inin (n=164), doğum korkusu yaşama oranı %68,1 (n=150) olarak belirlenmiştir. Gebelerin %88'6'sı (n=195) gebelikte egzersiz yapmanın gerekli olduğunu düşünmesine rağmen, %60,5'inin (n=132) gebeliğinde düzenli olarak egzersiz yapmadığı saptanmıştır. Gebelerin %91'i (n=201) gebelikte en uygun egzersizin yürüyüş, %54'ü (n=120) solunum egzersizleri, %30'u (n=67), pilates, %26'sı (n=57) yüzme, %24'ü (n=54) ise yoga olduğunu düşünmektedirler. Birden fazla tercih edenler olmuştur. Yoga uygulamalarının olumlu sonuçlarına rağmen gebe kadınların konu ile ilgili bilgi ve bilinç düzeyinin istenen düzeyde olmadığı tespit edilmiştir. Özellikle ebelerin gebelere yönelik yoga alanında eğitimlerini ve çalışmalarını yoğunlaştırmasının, yoganın gebelik doğum ve doğum sonu dönemdeki olumlu çıktılarına destekleyecek uygulamalı araştırmalar yapması ile ebelik alanına katkı sağlanacağı düşünülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Gebe kadınlar. Gebelikte yoga. Yoganın faydaları. Ebelik.

### Knowledge and Opinions of Pregnant Women about the Benefits of Yoga in Pregnancy

#### ABSTRACT

Despite its increasing popularity, limited number of studies have been conducted to determine the knowledge and opinions about the benefits of yoga in pregnant women. The aim of this study was to determine the knowledge and opinions of pregnant women about yoga during pregnancy and to raise awareness about the subject. This descriptive cross-sectional study was conducted in a gynecology outpatient clinic of a University Hospital. All pregnant women who applied to the outpatient clinic between January 15 and March 15, 2019 were included in the study and 220 pregnant women were reached. Data were collected by Personal Knowledge and Yoga Knowledge Level Form which consisted of 34 questions developed by the researcher. The statistical evaluation of the data was done by SPSS 22.0 package program on computer. It was observed that 76.4% (n = 168) of the pregnancies were performed mostly by the physician. It was determined that 74.5% (n = 164) of pregnant women had anxiety in their pregnancy and 68.1% (n = 150) of fear of birth. Although 88.6% (n = 195) of the pregnant women thought that exercise was necessary during pregnancy, 60.5% (n = 132) did not exercise regularly during pregnancy. 91% (n = 201) of the pregnant women were the most suitable exercise during gait, 54% (n = 120) breathing exercises, 30% (n = 67), pilates, 26% (n = 57) swimming 24% (n = 54) think that yoga. There have been more than one. Despite the positive results of yoga practices, it was found that the level of knowledge and awareness of pregnant women about the subject was not at the desired level. It is thought that midwives will concentrate on their training and studies in the field of yoga for pregnant women, and practical studies that will support the positive outcomes of yoga during pregnancy and postpartum period will contribute to midwifery field.

**Key Words:** Pregnant women. Yoga during pregnancy. Benefits of yoga. Midwifery

Geliş Tarihi: 19 Eylül 2019  
Kabul Tarihi: 27 Kasım 2019

\* Bu çalışma, 6. Uluslararası 10. Ulusal Ebelik Öğrencileri Kongresi'nde sözel bildiri olarak sunulmuştur (19-21 Nisan 2019, Sivas).

Dr. Zeliha Burcu YURTSAL  
Cumhuriyet Üniversitesi  
Sağlık Bilimleri Fakültesi  
Ebelik Bölümü,  
58140, Kampüs, Sivas  
Tel.:0532 337 80 84  
E-posta:burcuyurtsal@hotmail.com

Yoga, sağlığın fiziksel, duygusal, zihinsel ve ruhsal yönlerini dengeleme potansiyeli sahip eski bir uygulamadır (Curtis, Weinrib, & Katz, 2012). Derin nefes alma (pranayama), postür (asana) ve konsantrasyon (meditasyon) üçlüsünden oluşan bir zihin beden uygulamasıdır (Wile, 2013). Yoga, Hindistan'da ortaya çıkmış ve çeşitli ülkelerde fiziksel etkilerinin yanı sıra stres ve kaygı azaltıcı, ruh halini iyileştirici, refah düzeyini artırıcı, kilo kontrolü sağlayıcı özelliklerinden dolayı giderek daha fazla tanınan ve kullanılan bir zihin-beden pratiği haline gelmiştir (Curtis, Weinrib,

& Katz, 2012; Yadav & Kumar, 2015; Kumar & Patel, 2016; Riley & Park, 2015).

Gebelik, kadının hayatını fiziksel, zihinsel, duygusal ve ruhsal olarak değiştiren bir süreçtir (Thakur, Sharma, & Masand, 2015). Gebenin, fiziksel, ruhsal veya psikososyal boyutunda oluşan bozulma, anne ve bebek üzerinde olumsuz etkilere neden olabilmektedir. Annenin yaşadığı stres ve anksiyete, spontan düşük, intrauterin büyüme geriliği (IUGR), erken doğum ve preeklampsi gibi gebelik sonuçlarına yol açmaktadır. Literatürde maternal stres sezaryen doğum (Olieman, Siemonsma, Bartens, & Honig, 2017) ve normal doğum sırasında analjezik kullanımının artmasıyla ilişkilendirilmiştir (Riley & Drake, 2013). Ayrıca gebelik döneminde yaşanan bel ve sırt ağrıları, bacaklarda oluşan ödem ve krampolar, ilerleyen gebelik haftalarında büyüyen abdomenin yapmış olduğu basınca bağlı solunum problemleri ve uyku bozuklukları gebenin yaşam kalitesini olumsuz olarak etkilemektedir. Yoga tüm bu boyutları dengeleyerek, normal, komplikasyonsuz bir gebelik, doğum ve doğum sonrası deneyimi yaşatmaya yönelik olumlu çıktılara yol açtığı, yan etkisi olmadığı ve gebelere uyarlanabilirliği giderek artmaktadır (Thakur, Sharma, & Masand, 2015; Başmeşe, 2017; Marc, et al., 2011).

Yoga pranayamaları (Nefes teknikleri) ve asenaları (duruşlar)vücudu güçlendirerek otomatik olarak kadının doğuma hazırlanmasının öğretildiği bir uygulamadır. Gebelikte uygulanan yoga asenaları, denge ve sırt kuvveti oluşturmada, kalça esnekliği ve nefes kontrolü kazandırarak doğum ve postpartum süreçte annelerin sakinleşmesine yardımcı olmakta ve anne bebek ilişkisini arttırmaktadır (Thakur, Sharma, & Masand, 2015; Akarsu & Rathfsch, 2018; Chhajta, 2018).

Gebelik döneminin son haftalarında ebelik uygulamalarının temelinde, gebenin rahatını, doğuma ruhsal, bedensel ve zihinsel hazırlanmasını sağlamak ve bebeğin doğru pozisyonda doğum kanalına yerleşmesini desteklemek yer almaktadır. Gebelikte yapılan yoga uygulamaları, gebeyi doğum ve sonrası döneme fiziksel ve zihinsel olarak hazırlayacağı gibi gebenin doğum eyleminde ihtiyaç duyacağı içsel öz yeterliliğe ulaşmasını da kolaylaştıracaktır. Yoga gebenin kendi merkezinde kalmasına ve bebeğiyle iletişimde olmasına yardımcı olacaktır (Akarsu & Rathfsch, 2018; Sharma & Branscum, 2015).

Giderek artan popülaritesine rağmen, gebe kadınlarda yoganın faydaları hakkında bilgi ve görüşlerini belirleyen sınırlı sayıda çalışma yapılmıştır. Bu çalışmanın amacı, gebe kadınların gebelikte yoga hakkında bilgi ve görüşlerini belirleyerek konu hakkında farkındalık oluşturmaktır. Bununla birlikte bu çalışmanın ebelik uygulamalarına yogayı dahil ederek yapılacak yeni çalışmalara katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

## Gereç ve Yöntem

Tanımlayıcı kesitsel tipteki araştırma bir üniversite hastanesi'nin kadın doğum polikliniklerinde yapılmıştır. 15 Ocak- 15 Mart 2019 tarihleri arasında polikliniğe başvuran tüm gebeler çalışmaya alınmış, 220 gebeye ulaşılmıştır. Araştırmaya katılmayı gönüllü olarak kabul eden, 18 yaş üzeri, okuma yazması olan gebeler çalışmaya dahil edilmiştir. Veriler araştırmacı tarafından geliştirilen 35 sorudan oluşan Kişisel Bilgi ve Yoga Bilgi Düzeyi Formu (yaş, eğitim ve çalışma durumu gibi kişisel sorular ve yoganın gebelikte, doğum ve doğum sonu dönem ve yenidoğan dönemlerine olan etkileri ve faydaları hakkında sorular) ile toplanmıştır. Çalışmanın uygulanması için, Etik Kurulu onayı Cumhuriyet Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (karar no: 2018-12/33) alınmıştır. Elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmesi bilgisayar ortamında SPSS 22.0 paket programı ile yapılmıştır. Araştırmanın bulgularının değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel analizler ve Ki-kare testi kullanılmıştır. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirilmiştir.

## Bulgular

Çalışmaya katılan gebelerin yaş ortalamasının  $29 \pm 5,6$  olduğu belirlenmiştir. Gebelerin %63,9'unun 24-34 yaş aralığında olduğu, %41,4'ünün eğitim düzeyinin ortaöğretim olduğu ve %56,4'ünün çalışmadığı ve %65,5'inin orta gelir düzeyine sahip olduğu saptanmıştır (Tablo I).

**Tablo I.** Gebelerin Sosyodemografik Özelliklerine Göre Dağılımı (n=220)

Değişkenler	n	%
<b>Yaş</b>		
24 yaş altı	35	15,9
24-34 yaş	140	63,6
35 ve üstü	45	20,5
<b>Eğitim</b>		
Ortaöğretim	91	41,4
Lise	72	32,9
Yükseköğretim	57	25,7
<b>Çalışma durumu</b>		
Evet	96	43,6
Hayır	124	56,4
<b>Gelir durumu</b>		
Gelir giderden az	40	18,2
Gelir gidere denk	144	65,5
Gelir giderden fazla	36	16,4

## Gebelikte Yoganın Faydaları

Gebelerin %76,4'ünün (n=168) gebelik kontrollerinin ağırlıklı olarak doktor tarafından yapıldığı gözlenmiştir. Gebelerin gebeliklerinin kendisinde anksiyete oluşturduğunu söyleme oranı %74,5'inin (n=164), doğum korkusu yaşama oranı %68,1 (n=150) olarak belirlenmiştir. Gebelerin %88'6'sı (n=195) gebelikte egzersiz yapmanın gerekli olduğunu düşünmesine rağmen, %60,5'inin (n=132) gebeliğinde düzenli olarak egzersiz yapmadığı saptanmıştır (Tablo II). Gebelerin %91'i (n=201) gebelikte en uygun egzersizin yürüyüş, %54'ü (n=120) solunum egzersizleri, %30'u (n=67), pilates,%26'sı (n=57) yüzme, %24'ü (n=54) ise yoga olduğunu düşünmektedirler. Birden fazla tercih edenler olmuştur.

**Tablo II.** Gebelerin Bazı Özelliklerinin Dağılımı (n=220)

Değişkenler	n	%
<b>Gebeliğinde en sık kontrole gittiği sağlık personeli</b>		
Doktor	168	76,4
Ebe	35	15,9
Hemşire	17	7,7
<b>Gebeliğin anksiyete oluşturma durumu</b>		
Evet	164	74,5
Hayır	52	23,6
Fikrim Yok	4	1,8
<b>Doğum korkusu yaşama durumu</b>		
Evet	150	68,1
Hayır	70	31,9
<b>Gebelikte düzenli egzersiz yapma durumu (Haftada en az iki gün yarım saat)</b>		
Evet	87	39,5
Hayır	133	60,5

Gebelikte yoganın faydalı olduğuna dair bilgisi olanların oranı %45 (n=99) iken gebelerin %33,6'sı (n=74) yoganın sadece esnek kadınlara uygun olduğunu düşünmektedir. Gebelerin %62,7'si (n=138) gebelik döneminde yoga yapmanın esnekliği da, %45,5'i (n=100) gebelik stresini da, %51,4'ü (n=113) zihni boşaltmada etkili olacağını ve %30,9'u (n=68) gebenin öz yeterliliğini arttırmada etkili olacağını düşünmekte iken yalnızca %18,6'sı (n=41) gebelik risklerini azaltmada etkili olabileceğini düşünmektedir. Gebelerin %50,5'i (n=111) gebelikte yoga yapmanın doğumu daha kolay gerçekleştirmede, %52,3'ü (n=115) doğumda nefesi daha etkili kullanmada, %41,8'i (n=92) doğum dalgalarıyla başetmede, %37,7'si (n=83) doğal doğum oranını arttırmada ve %30,0'u (n=66) doğum süresini kısaltmada etkili olabileceğini düşünmektedir. Ayrıca gebelerin yalnızca %28,2'si (n=62) yoganın anne bebek ilişkisini arttırmada, %22,3'ü (n=49) indüksiyonu ihtiyacını azaltmada, %12,3'ü (n=27) prematür doğum riskini azaltmada, etkili olabileceğini düşünmektedir. Bu verilerin yanı sıra gebelerin %36,4'ü (n=80) gebelikte yoga

yapmanın postpartum depresyon riskini azaltmada etkili olduğunu düşünürken, %40,5'i (n=89) yoga yapmanın maliyeti yüksek bir uygulama olduğunu düşünürken yalnızca %26,4'ü (n=58) yogayı evde kendi uygulayabileceğini düşünmektedir (Tablo III).

**Tablo III.** Gebelerin Gebelikte Yoga Hakkındaki Görüş ve Düşüncelerinin Dağılımı (n=220)

Değişkenler	n	%
<b>Gebelikte yoganın faydaları hakkında bilgi sahibi olma durumu</b>		
Evet	99	45,0
Hayır	40	18,2
Fikrim yok	81	36,8
<b>Yoganın sadece esnek kadınlara uygun olduğunu düşünme durumu</b>		
Evet	74	33,6
Hayır	84	38,2
Fikrim yok	62	28,2
<b>Yoganın esnekliği arttırdığını düşünme durumu</b>		
Evet	138	62,7
Hayır	27	12,3
Fikrim yok	55	25,0
<b>Yoganın gebelik stresini azaltmada etkili olacağını düşünme durumu</b>		
Evet	100	45,5
Hayır	24	10,9
Fikrim yok	96	43,6
<b>Yoganın zihni boşaltmada etkili olacağını düşünme durumu</b>		
Evet	113	51,4
Hayır	27	12,3
Fikrim yok	80	36,4
<b>Yoganın gebenin öz-yeterliliğini arttıracığını düşünme durumu</b>		
Evet	68	30,9
Hayır	33	15,0
Fikrim yok	119	54,1
<b>Yoganın gebelikteki risk durumlarını (hipertansiyon, preeklampsi, diyabet vb) azaltabileceğini düşünme durumu</b>		
Evet	41	18,6
Hayır	49	22,3
Fikrim yok	130	59,1
<b>Yoganın doğumu daha kolay gerçekleştirmede etkili olacağını düşünme durumu</b>		
Evet	111	50,5
Hayır	42	19,1
Fikrim yok	67	30,5
<b>Yoganın doğum dalgalarıyla başetmede etkili olacağını düşünme durumu</b>		
Evet	92	41,8
Hayır	36	16,4
Fikrim yok	92	41,8
<b>Yoganın doğumda doğru nefes almada etkili olacağını düşünme durumu</b>		
Evet	115	52,3
Hayır	18	8,3
Fikrim yok	87	39,4



Tablo III. (Devamı)

<b>Yoganın akciğer kapasitesini geliştireceğini düşünme durumu</b>		
Evet	79	35,9
Hayır	30	13,6
Fikrim yok	111	50,5
<b>Yoganın doğumda indüksiyon ihtiyacını azaltacağını düşünme durumu</b>		
Evet	49	22,3
Hayır	42	19,1
Fikrim yok	129	58,6
<b>Yoganın doğal doğum oranını arttıracığını düşünme oranı</b>		
Evet	83	37,7
Hayır	31	14,1
Fikrim yok	106	48,2
<b>Yoganın doğum süresini kısaltacağını düşünme durumu</b>		
Evet	66	30,0
Hayır	40	18,2
Fikrim yok	114	51,8
<b>Yoganın anne bebek ilişkisini arttırdığını düşünme durumu</b>		
Evet	62	28,2
Hayır	62	28,2
Fikrim yok	96	43,6
<b>Yoganın prematüre doğum oranını azaltacağını düşünme oranı</b>		
Evet	27	12,3
Hayır	57	25,9
Fikrim yok	136	61,8
<b>Yoganın doğum sonrası depresyon oranını azaltacağını düşünme durumu</b>		
Evet	80	36,4
Hayır	30	13,6
Fikrim yok	110	50,0
<b>Yoganın yan etkisi olduğunu düşünme durumu</b>		
Evet	29	13,2
Hayır	118	53,6
Fikrim yok	73	33,2
<b>Yoganın maliyeti yüksek bir uygulama olduğunu düşünme durumu</b>		
Evet	89	40,5
Hayır	71	32,3
Fikrim yok	60	27,3
<b>Yoganın evde uygulanabileceğini düşünme durumu</b>		
Evet	58	26,4
Hayır	110	50,0
Fikrim yok	52	23,6

Gebelerin eğitim durumları ile yoganın gebeliğe uygun olduğunu düşünmeleri hakkında görüşleri arasındaki istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ( $p=0,003$ ). Eğitim seviyesi arttıkça yoganın gebeliğe uygun olduğunu düşünme oranı da artmaktadır. Ayrıca gebelerin eğitim seviyesi ile yoganın gebeliğe faydaları hakkındaki bilgileri ve yogayı evde uygulayabilmelerini düşünmeleri arasında da anlamlı ilişki bulunmuştur (sırasıyla  $p=0,000$  ve  $p=0,023$ ). Eğitim seviyesi yükseldikçe gebelerin gebelikte yoganın faydaları hakkındaki bilgi sahibi olma durumları ve yogayı evde uygulayabileceklerini düşünme oranları artmaktadır (Tablo IV).

Tablo IV. Gebelerin Eğitim Durumları İle Yoga Hakkındaki Görüşlerinin İlişkisi (n=220)

Yoga Hakkındaki Görüşleri	Eğitim Durumu			Test ve P Değeri
	Ortaöğretim	Lise	Üniversite	
<b>Yoga gebeliğe uygun mudur?</b>	n (%)	n (%)	n (%)	
Evet	26(%30,6)	26(%35,1)	37(%60,7)	$\chi^2=16,022$ P=0.003
Hayır	14(%15,5)	14(%18,9)	9(%14,8)	
Fikrim yok	45(%52,9)	34(%45,9)	15(%24,6)	
<b>Yoganın gebelikte faydaları hakkında bilginiz var mı?</b>				
Evet	26(%30,6)	28(%37,8)	45(%73,8)	$\chi^2=34,022$ P=0.000
Hayır	15(%17,6)	15(%20,3)	10(%16,4)	
Fikrim yok	44(%51,8)	31(%41,9)	6(%9,8)	
<b>Yogayı öğrenen gebenin evde kendisinin uygulaması</b>				
Evet	15(%17,6)	18(%24,3)	25(%41,0)	$\chi^2=11,338$ P=0.023
Hayır	45(%52,9)	38(%51,4)	27(%44,3)	
Fikrim yok	25(%29,4)	18(%24,3)	9(%14,8)	

## Tartışma

Yapılan birçok çalışmada yoganın gebelik, doğum ve doğum sonu dönemde fiziksel, psikolojik ve mental yönden olumlu etkileri olduğu savunulmaktadır. Kusaka et al (2016), yapmış oldukları çalışmada gebelikte yoga yapmanın gebelikte yaşanan stres düzeyiyle ilişkisini değerlendirmiş ve gebelik döneminde yapılan yoganın stres düzeyini azalttığını saptamışlardır. Benzer şekilde yoganın gebenin stres düzeyini anlamlı oranda düşürdüğünü gösteren çalışmalar oldukça fazladır (Ratfish, 2018; Sharma & Branscum, 2015; Curtis, Weinrib, & Katz, 2012; Deshpande, et al., 2013). Çalışmamızda da kadınların yaklaşık olarak yarısı gebelikte yoga yapmanın stresi azalttığını düşünmektedir.

Gebelikte yoga uygulamalarında öğrenilen nefes teknikleri, doğum sırasında gebenin nefesini daha etkin kullanmasını, doğumu daha kolay ve bilinçli bir şekilde yönetmesini ve vücuduna daha uyumlu olarak doğumuna aktif katılımını sağlamaktadır. Normal doğum zamansız olsa da, önceden öğrenilen yoga doğum anında bireyin odaklanma ve sakin kalma yeteneğini kullanmasına yardımcı olmaktadır (Akarsu & Rathfsch, 2018). Yapılan bir çalışma gebelikte öğrenilen ve doğumda uygulanan yoganın doğumda öz-yeterliliğin artması ve anne bebek bağlanmasında ve apgar skorunda artma gibi olumlu değişikliklere yol açtığını göstermiştir (Sharma & Branscum, 2015). Çalışmamızda gebelerin yarısı gebelikte yoga yapmanın doğumu kolaylaştırmada etkili olduğunu düşünmektedir ancak gebenin öz-yeterliliğini arttırmada ve doğum sonu anne bebek bağlanmasında etkili olduğunu düşünenlerin oranı oldukça düşüktür.

## Gebelikte Yoganın Faydaları

Doğum öncesi dönemdeki duygusal stres ve anksiyete, prematür, preterm ve olumsuz nörolojiye sahip yenidoğan çıktıkları ile ilişkilendirilmiştir (Dunkel-Schetter & Tanner, 2012). Karnasih (2018) yoga yapan ve yapmayan gebeler arasında doğum ağırlığı, doğum süresi ve doğumda ağrı skalasında anlamlı farklılıklar olduğunu göstermiştir. Çalışmamızda gebelerin gebelikte yoga yapmanın yenidoğanın prematür veya preterm doğma riskini azaltmada ve doğum süresini kısaltmada etkili olduğunu düşünme oranı oldukça düşük düzeyde çıkmıştır. Maternal stres, doğum sırasındaki analjezi ve planlanmamış sezaryen doğumla ilişkilidir. Bu negatif doğum sonuçlarına ek olarak stres, gebeliğe bağlı hipertansiyon, preeklampsi, eklampsi, gestasyonel diyabetes mellitus, erken membran rüptürü gibi sorunlara yol açmaktadır. Gebelikte yoga yapma ile bu risklerin azaldığı literatürde vurgulanmaktadır (Sharma & Branscum, 2015). Ancak çalışmamızda gebelerin yarısı gebelikte yoga yapmanın doğum dalgalarıyla başatmada etkili olduğunu düşünürken, çok az sayıda gebe yoganın gebelik risklerini önlemede etkili olduğunu düşünmektedir. Psikolojik ve fizyolojik sağlığa faydalı olduğu, genel kaygıyı azalttığı ve bazı durumlarda gebelerde birçok egzersizden daha iyi olduğu yapılan çalışmalarla desteklenmektedir (Riley & Park, 2015; Ross & Sue, 2010). Ayrıca yoga uygulanabilir, güvenilir ve maliyeti etkin bir yöntem olarak gebelik dönemine uygun olduğu belirtilmiştir (Deshpande, et al., 2013). Çalışmamızda gebelerin büyük bir çoğunluğu yoganın; yürüyüş, nefes egzersizi, pilates, yüzme gibi gebelik uygulamaları arasından en az uygun olduğu ve yoga yapmanın maliyetli bir uygulama olduğunu düşünmektedirler.

## Sonuç

Yoganın gebelik, doğum ve doğum sonu süreçte olumlu çıktıları, uygulanabilir ve ekonomik olması nedeniyle gebeliğe uygun bir uygulama olduğu yapılan çalışmalarla desteklenmektedir. Bu kapsamda çalışmanın bulguları incelendiğinde yoga uygulamalarının olumlu sonuçlarına rağmen gebe kadınların konu ile ilgili bilgi ve bilinç düzeyinin istenen düzeyde olmadığı tespit edilmiştir. Doğum öncesi bakım önemli bir halk sağlığı sorunudur ve bunları iyileştirmek için uygulanabilecek yaklaşımlardan birisi de gebelikte yoga uygulamasının yaygınlaştırılmasıdır (Sharma & Branscum, 2015). Gebelik, doğum ve doğum sonu süreçler üzerindeki olumlu sonuçlarının farkında olunması, yoga uygulamalarının kullanılmasını sağlayarak anne ve bebeğin sağlık sonuçlarının daha iyi olmasına önemli katkı sunacaktır. Bu kapsamda özellikle ebelerin gebelere yönelik yoga alanında eğitimlerini ve çalışmalarını yoğunlaştırmasının, yoganın gebelik doğum ve doğum sonu dönemdeki olumlu çıktıları destekleyecek uygulamalı araştırmalar

yapması ile ebelik alanına katkı sağlanacağı düşünülmektedir.

## Kaynakça

1. Akarsu, R. H., & Rathfsch, G. (2018). Sihirli Bir Yol: Gebelik Yogası. *Smyrna Tıp Dergisi*, 57-61.
2. Alkan, E., & Özçoban, F. A. (2017). Yoganın Gebelik, Doğum ve Doğum Sonuçları Üzerine Etkisi. *Smyrna Tıp Dergisi*, 64-71.
3. Başmeşe, Z. B. (2017). *Stresli Gebelerin Stres Yönetiminde Yogaya İlişkin Deneyimlerinin Belirlenmesi*. İzmir: Ege Üniversitesi Kadın Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı Doktora Tezi.
4. Chhajta, A. S. (2018). Yoga for a Blissful Birth. *Mother and Baby*, 60-63.
5. Curtis, K., Weinrib, A., & Katz, J. (2012). Systematic Review of Yoga for Pregnant Women: Current Status and Future Directions. *Hindawi Publishing Corporation Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, doi:10.1155/2012/715942.
6. Deshpande, C., Rakshani, A., Nagarathna, R., Ganpat, T., Kurpad, A., Maskar, R., . . . Sudheer, D. (2013). Yoga for High-Risk Pregnancy: A Randomized Controlled Trial. *Annals of Medical Health Science Research*, 3(3): 341-344.
7. Dunkel-Schetter, C., & Tanner, L. (2012). Anxiety, depression and stress in pregnancy: implications for mothers, children, research, and practice. *Current Opinion in Psychiatry*, 25:141-148.
8. Karnasih, I. (2018). The Effect Of Yoga Towards Birth Delivery Output. *International Journal of Scientific & Technology Research*, 7 (12): 62-66.
9. Kumar, K., & Patel, S. (2016). A study on the effect of Yoga and Diet-Control on Body Mass Index and Cholesterol Level of the Obese Youth. *International Journal of Science and Consciousness*, 2(1), 13-17.
10. Kusaka, M., Matsuzaki, M., Shiraishi, M., & Haruna, M. (2016). Immediate Stress Reduction Effects of Yoga During Pregnancy: One Group Pre-post Test. *Women and Birth*, 29(5):e82-e88. doi: 10.1016/j.wombi.2016.04.003.
11. Marc, I., Toureche, N., Ernst, E., Hodnet, E., CBlanchet, Dodin, S., & MM, M. N. (2011). Mindbody Interventions During Pregnancy for Preventing or Treating Women's Anxiety. *Cochrane Library*, 7.
12. Olieman, R. M., Siemonsma, F., Bartens, M. A., & Honig, A. (2017). The Effect of an Elective Cesarean Section on Maternal Request on Peripartum Anxiety and Depression in Women with Childbirth Fear: A Systematic Review. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 17(195).
13. Ratfish, G. (2018). Kadın Sağlığı İçin Yoga. *Kadın Sağlığı Hemşireliği Dergisi*, 22.
14. Riley, K. E., & Park, C. L. (2015). How Does Yoga Reduce Stress? A Systematic Review of Mechanisms of Change and Guide to Future Inquiry. *Health Psychology Review*, 9(3), 1-30.
15. Riley, K., & Drake, E. (2013). The Effects of Prenatal Yoga on Birth Outcomes: A Systematic Review of the Literature. *Journal of Prenatal and Perinatal Psychology and Health*, 28(1).
16. Ross, A., & Sue, T. (2010). The Health Benefits of Yoga and Exercise: A Review of Comparison Studies. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 16(1), 3-12.
17. Sharma, M., & Branscum, P. (2015). Yoga Interventions in Pregnancy: A Qualitative Review. *The Journal Of Alternative And Coöplementary Medicine*, 1-9.

18. Thakur, J., Sharma, E., & Masand, S. (2015). Yoga in Pregnancy: A Boon To Motherhood. *Journal of Ayurveda & Holistic Medicine*, 3(6):121-128.
19. Wile, N. (2013). *Benefits of Prenatal Yoga and Safe and Unsafe Postures and Activities*. United Kingdom: Yoga Education Institute.
20. Yadav, S. K., & Kumar, A. (2015). Importance of Yoga in Daily Life. *Research Gate*, DOI: 10.13140/RG.2.1.4538.3842.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

## Obstrüktif Uyku Apne Sendromlu Hastalarda Fibrinojen Düzeylerinin Değerlendirilmesi\*

Ezgi DEMİRDÖĞEN, Ahmet URSAVAŞ, Mehmet KARADAĞ, Funda COŞKUN, Dane EDİGER, Esra UZASLAN, Ercüment EGE, Oktay GÖZÜ

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa.

### ÖZET

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) hastalarında vasküler hastalık riski artmıştır. Bu hastalarda kardiyovasküler hastalık gelişimine ait kesin mekanizma bilinmemektedir. Fibrinojen normal plazmanın ana bileşenidir. Akut faz reaktanı olan fibrinojen düzeyleri inflamatuvar yanıtın bir parçası olarak yükselmektedir. Fibrinojenin koroner arter hastalığı ve inme için bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda yeni orta/ağır OUAS tanısı almış hastalarda ve non-apneik olgularda plazma fibrinojen düzeylerini karşılaştırmayı ve polisomnografi (PSG) parametreleri ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık. Tüm gece PSG sonrası yeni tanı almış 50 orta ve ağır OUAS olgusu ile 33 nonapneik kontrol olgu çalışmaya dahil edilmiştir. uyku çalışmasının ardından sabah 8.00-9.00 saatleri arasında kan örnekleri alınarak plazma fibrinojen düzeyleri Clauss metodu ile ölçülmüştür. Her iki grup arasında yaş, cinsiyet, sigara alışkanlığı açısından fark saptanmadı. Plazma fibrinojen düzeyleri OUAS grubunda ( $4.2 \pm 0.14$  g/L) kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p < 0.028$ ). Plazma fibrinojen düzeyleri; Epworth uykululuk skalası (ESS) skoru ( $r=0.301$ ,  $p=0.006$ ), yaş ( $r=0.327$ ,  $p=0.003$ ), beden kitle indeksi (BKİ) ( $r=0.388$ ,  $p < 0.001$ ), ortalama oksijen desaturasyonu ( $r=0.258$ ,  $p=0.019$ ), oksijen desaturasyon indeksi ( $r=0.281$ ,  $p=0.010$ ), oksijen saturasyonunun % 90'ın altında kalma süresi ( $r=0.248$ ,  $p=0.024$ ) ve arousal indeksi ( $r=0.220$ ,  $p=0.046$ ) ile pozitif korele idi. Plazma fibrinojen düzeyleri ile uykudaki oksijen saturasyonu arasında ( $r= -0.254$ ,  $p=0.029$ ) negatif korelasyon mevcuttu. Çoklu doğrusal regresyon analiz ile EUS skoru ve BKİ'nin, AHI'den bağımsız olarak, fibrinojen düzeyleri ile ilişkili değişkenler olduğu saptanmıştır. Sonuçta plazma fibrinojen düzeyleri ile ESS ve BKİ'nin ilişkili olduğu bulunmuştur. Fibrinojen düzeyleri ve nokturnal desaturasyon arasındaki ilişki, hipoksi inflamasyon ilişkisini desteklemektedir. Yüksek fibrinojen düzeylerinin OUAS'lı hastalarda vasküler hastalık gelişimi için önemli bir faktör olabileceği sonucuna varılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS). Fibrinojen. Epworth uykululuk skalası (ESS). Hipoksi. Vasküler hastalık.

### Evaluation of Fibrinogen Levels in Patients with Obstructive Sleep Apnea

### ABSTRACT

Risk of vascular disorders is increased at obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) patients. The exact mechanism of development of vascular disease in patients with OSAS remains to be unknown. Fibrinogen is a major constituent of normal plasma. Fibrinogen is an acute phase reactant, with increasing levels as part of the acute inflammatory response. Fibrinogen has been shown to be an independent risk factor for coroner heart disease and stroke. Our aim was to compare plasma fibrinogen levels between OSAS and control groups, and relationship with polysomnography (PSG) parameters. Fifty patients with newly diagnosed moderate and severe OSAS and 33 non-apneic control subjects were enrolled in this study. Full-night PSG was performed in all patients. Blood samples were drawn at 8:00-9:00 am after the sleep study. Fibrinogen levels were analyzed with Clauss method. There were no significant differences in age, gender, smoking habit between the two groups. Plasma fibrinogen levels in the OSAS group ( $4.2 \pm 0.14$  g/L) were significantly higher than that in the control group ( $p < 0.028$ ). Plasma fibrinogen levels were positively correlated with Epworth sleepiness scale (ESS) ( $r=0.301$ ,  $p=0.006$ ), age ( $r=0.327$ ,  $p=0.003$ ), body mass index (BMI) ( $r=0.388$ ,  $p < 0.001$ ), average oxygen desaturation ( $r=0.258$ ,  $p=0.019$ ), oxygen desaturation index ( $r=0.281$ ,  $p=0.010$ ), length of time spent with an oxygen saturation  $< 90\%$  ( $r=0.248$ ,  $p=0.024$ ) and arousal index ( $r=0.220$ ,  $p=0.046$ ). Plasma fibrinogen levels were negatively correlated with average oxygen saturation during sleep ( $r= -0.254$ ,  $p=0.029$ ). Multipl linear regression analyses showed that high ESS and BMI were related with elevated plasma fibrinogen levels, independent of apne hipopne index. In conclusion we suggest that plasma fibrinogen levels correlate with BMI and ESS. The association between plasma fibrinogen levels and nocturnal desaturation supports the linkage between hypoxia and inflammation. We conclude that fibrinogen may be an important factor for development of vascular disease in patients with OSAS.

**Key Words:** Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). Fibrinogen. Epworth sleepiness scale (ESS). Hypoxia. Vascular disease.

Geliş Tarihi: 11 Kasım 2019  
Kabul Tarihi: 27 Kasım 2019

Dr. Ezgi DEMİRDÖĞEN  
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Görükle, Nilüfer / Bursa  
Tel.: 0224 295 09 15  
E-posta: demirdogenezgi@gmail.com

\* "18th Congress of the Asian Pacific Society of  
Respirology" Kongresi'nde sözlü bildiri olarak sunulmuştur  
(11-14 Kasım 2013, Yokohama/Japonya)

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS); uyku boyunca tekrarlayan üst solunum yolu obstrüksiyonu, intermittant arteriyel oksijen desaturasyonu ve solunum eforunda artışla karakterize bir sendromdur. OUAS etiolojisinde yaygın lokal ve sistemik inflamasyon varlığı kesindir. Otonom sinir sistemi, hipoksemi-reoksijenizasyon siklusu, inflamasyon ve koagülasyon-fibrinoliz dengesizliği etiolojide rol oynamaktadır. OUAS komplikasyonları içinde en çok morbidite ve mortalite vasküler komplikasyonlara aittir. OUAS; yüksek dansiteli lipoproteinlerde artış, yüksek C-reaktif protein (CRP), lökosit adezyon faktörlerinde artış, yüksek homosistein, glukoz intoleransı gibi birçok vasküler risk faktörü ile ilişkili olduğundan, vasküler morbidite ile OUAS ilişkisi sürpriz değildir<sup>1-7</sup>.

Karaciğerden sentezlenen bir plazma proteini olan fibrinojen, koagülasyonda rol oynamakla birlikte, akut faz protein olarak infeksiyon ve inflamasyon yanıtında da artar. Yüksek fibrinojen değerleri hem aterogenezisdeki inflamatuvar süreç için belirteç olup, aynı zamanda trombüs formasyonu yoluyla koroner arter hastalığına yol açmaktadır<sup>8,9</sup>. Bir metaanalizde fibrinojen düzeyleri ile koroner kalp hastalığı, inme ve diğer vasküler/nonvasküler mortalite arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir<sup>10</sup>. Fibrinojen seviyesinde 100 mg / dl'lik uzun süreli bir artış majör kardiyovasküler hastalık riskinde yaklaşık iki kat artış ile ilişkilendirilmiştir<sup>10</sup>. Diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak fibrinojen yüksekliğinin kardiyovasküler mortaliteyle ilişkili olduğuna dair ilk net epidemiyolojik veri Maede ve ark. tarafından yapılan çalışma ile bildirilmiştir<sup>11</sup>.

İntermittant hipoksi ve bununla ilişkili sempatik aktivasyon OUAS fiziolojisinin temelidir. Sempatik aktivasyon ve hipoksinin hemostatik sistem üzerindeki etkilerini araştırmak, OUAS'da vasküler hastalıklara hemostatik sistemin katkısını anlamak açısından önemlidir. OUAS'lı hastalarda yüksek fibrinojen değerlerini açıklayan mekanizma çok net değildir. Çalışmamızda yeni OUAS tanısı almış hastalarda ve non-apneik olgularda plazma fibrinojen düzeylerini karşılaştırmayı ve polisomnografi (PSG) parametreleri ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

## Gereç ve Yöntem

### Çalışma Populasyonu

Çalışma grubu, horlama, tanıklı apne ya da gündüz aşırı uykululuk hali (GAUH) nedeni ile uyku laboratuvarına refere edilen olgulardan oluşmaktadır. Tüm gece PSG sonuçlarına göre yeni orta ve ağır OUAS tanısı almış 50 hasta 'OUAS grubu', basit horlama olarak değerlendirilen 33 hasta 'kontrol grubu' olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Yaşı 18 altında, alkol ve ilaç kötüye kullanımı, serebrovasküler hastalık (SVH),

malignensi, kronik pulmoner hastalık, psikiyatrik hastalık, koagülopati, trombosit fonksiyon bozukluğu olan hastalar, gebe, infeksiyöz hastalığı bulunanlar, halihazırda antikoagülan tedavi kullanan ve sedimentasyon değeri yüksek (>15 mm/h) olgular çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışma, üniversite etik komitesi tarafından kabul edilmiştir (KB/173/2003). Tüm katılımcılardan yazılı onam alınmıştır. Olgularda uykululuk, Epworth Uykululuk Skalası (EUS) Türkçe versiyonu ile değerlendirilmiştir<sup>12</sup>. Demografik özellikler, komorbiditeler, almakta olduğu medikal tedaviler ve antropometrik veriler (boy, ağırlık, beden kitle indeksi [BKİ; kg/m<sup>2</sup>]) uyku merkezimize başvurduğunda kayıt altına alınmıştır.

### Uyku Çalışması

Tüm gece PSG çalışması tüm hastalara yapılmıştır (Compumedics P-series Sleep System; Melbourne, Australia). PSG bileşenleri ise; iki EEG (C3/A2 and O2/A1) kanalı, iki elektrokülogram (EOG) kanalı, bir submental elektromiyogram (EMG), bir elektrokardiyogram (EKG), ve oronazal termistor ile hava akımı olarak sıralanmaktadır. Oksijen saturasyonu parmak oksimetre ile ölçülmüş olup, solunumsal hareketler, induktif pletismograf ile göğüs, karın ve vücut pozisyonu kaydedilmiştir. Tüm hastalar uyku laboratuvarına 20.30'da gelmiş ve PSG'ye yaklaşık 22.30'da başlanmıştır. Uyku skorlaması Amerikan Uyku Tıbbi Akademisi (AASM) standart kriterlerine göre yapılmıştır<sup>13</sup>. Oronazal hava akımının en az 10s tam kesilmesi apne, hava akımında %30 ve üzerinde kesilme ile birlikte oksihemoglobin saturasyonunda %3 ve üzeri azalma hipopne olarak tanımlanmıştır. Apne ve hipopne toplam süresinin toplam uyku süresine (TUS) bölünmesi ile apne hipopne indeksi (AHİ) elde edilir. Çalışmamızda, AHİ≥15 olanlar 'OUAS grubu', AHİ<5 olanlar 'kontrol grubu' olarak iki gruba ayrılmıştır. Oksijen desaturasyon indeksi (ODİ) 3 ve ODİ 2 ise, sırasıyla uyku süresince saatte %3 ile %2 ve üzeri desaturasyon ortalama sayısıdır.

### Fibrinojen Düzeylerinin Ölçülmesi

Uyku laboratuvarında sabah 08.00-09.00 arasında alınan açlık venöz kan örnekleri toplanmıştır. Örnekler hızlıca laboratuvara ulaştırılmış ve 1500xg, en az 10 dk santrifüj edilmiştir. Plazma örnekleri ölçüm yapılabilmek için 15-25°C'de maksimum 8 saat depolanmıştır. Fibrinojen düzeyleri, biyokimya laboratuvarında Dade Behring Multifibren U kit kullanılarak modifiye Clauss metodu ile ölçülmüştür. Fibrinojen konsantrasyonu, sitratlı plazma örneklerinde her iki cinsiyet için 1.8-3.5 g/L referans aralığı ile belirlenmiştir.

### Biyostatistiksel Analiz

Verinin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Normal dağılım gösteren veri için iki grup karşılaştırmalarında t-testi uygu-

## Obstruktif Uyku Apne Sendromu ve Fibrinojen

lanmıştır. Değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson korelasyon katsayısı ile incelenmiştir. Kategorik verinin incelenmesinde Pearson Ki-kare testi ve Fisher'in Kesin Ki-kare testi kullanılmıştır. Çoklu regresyon analizi ile fibrinojen ve BKİ, AHİ, EUS skoru arasındaki ilişki incelenmiştir. Anlamlılık düzeyi  $\alpha=0.05$  olarak belirlenmiştir. Verinin istatistiksel analizi SPSS23.0 (IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.) istatistik paket programında yapılmıştır.

## Bulgular

### Temel Karakteristik Özellikler

Çalışma grubuna art arda yeni tanı almış 50 orta/ağır OUAS (AHİ $\geq$ 15) ve 33 non-apneik (AHİ<5) hasta dahil edilmiştir. Her iki grupta demografik ve klinik özellikler Tablo I'de gösterilmektedir. Her iki grupta yaş, cinsiyet ve sigara alışkanlığı açısından fark bulunmamıştır ( $p=0.270$ ,  $p=0.134$ ,  $p=0.233$ , sırasıyla). OUAS grubunda BKİ ve EUS skoru daha yüksektir ( $p=0.04$ ,  $p<0.001$ , sırasıyla). Hipertansiyon OUAS grubunda daha sık saptanmış iken, diabetes mellitus (DM) ve koroner arter hastalığı (KAH) oranları açısından iki grup arasında fark yoktur. Her iki gruba ait polisomnografik özellikler Tablo II'de özetlenmiştir. Her iki grup arasında uyku evresi 3, AHİ, apne-hipopne süresi, arousal indeksi, uyku süresince ortalama oksijen saturasyonu, oksijen saturasyonu %90 altında geçen süre, ODİ 2 ve ODİ 3 değerleri açısından anlamlı fark olduğu saptanmıştır (Tablo II).

**Tablo I.** OUAS ve kontrol grubunun klinik karakteristik özellikleri

	OUAS (n=50)	Kontrol (n=33)	P
Yaş (yıl)	49.60 $\pm$ 1.42	47 $\pm$ 2.00	0.270
Erkek/Kadın	43/7	24/9	0.134
BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	32.00 $\pm$ 0.90	29.20 $\pm$ 0.64	0.040
Sigara içen/içmeyen	34/16	17/14	0.233
Sigara paket yılı	15.64 $\pm$ 2.19	10.35 $\pm$ 2.40	0.124
Koroner Arter Hastalığı	3/47	4/29	0.420
Hipertansiyon	23/27	6/27	0.009
Diabetes Mellitus	8/42	1/32	0.080
ESS	10.5 $\pm$ 0.79	4.7 $\pm$ 0.61	<0.001

BKİ: beden kitle indeksi  
(Değerler ortalama  $\pm$  standart hata olarak verildi)

### Plazma Fibrinojen Düzeyleri

Plazma fibrinojen düzeyleri OUAS grubunda kontrol gruba göre anlamlı yüksektir [(4.2  $\pm$  0.14 g/L) vs (3.6  $\pm$  0.17 g/L), ( $p<0.028$ ), sırasıyla] (Şekil 1). Fibrinojen düzeyleri sigara içen ve içmeyen grupta benzer olup ( $p=0.903$ ), yaş ( $r=0.327$ ,  $p=0.003$ ), BKİ ( $r=0.388$ ,  $p<0.001$ ) ve EUS skoru ( $r=0.301$ ,  $p=0.006$ ) ile pozitif korele bulunmuştur. Fibrinojen düzeyleri ile AHİ ve apne-hipopne süresi arasında anlamlı ilişki saptanma-

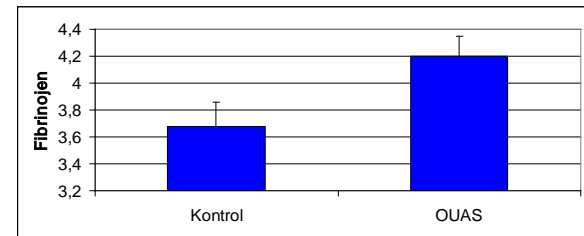
mıştır. Plazma fibrinojeni, ortalama oksijen desaturasyonu ( $r=0.258$ ,  $p=0.019$ ), ODİ2 ( $r=0.281$ ,  $p=0.010$ ), oksijen saturasyonu %90 altında geçen süre ( $r=0.248$ ,  $p=0.024$ ) ve arousal indeksi ( $r=0.220$ ,  $p=0.046$ ) ile pozitif korele iken, uykuda ortalama oksijen saturasyonu ile negatif korele bulunmuştur ( $r= -0.254$ ,  $p=0.029$ ) (Tablo III). Çoklu doğrusal regresyon analiz ile EUS skoru ve BKİ'nin, AHİ'den bağımsız olarak, fibrinojen düzeyleri ile ilişkili değişkenler olduğu saptanmıştır (Tablo IV).

**Tablo II.** OUAS ve kontrol grubunun polisomnografik parametrelerinin karşılaştırılması

	OUAS	Kontrol	P
Evre 3 (%toplam uyku süresi)	7.2 $\pm$ 1.04	16.5 $\pm$ 1.42	<0.001
Hızlı göz hareketleri (%total uyku süresi)	15.2 $\pm$ 1.20	16.5 $\pm$ 1.16	0.480
AHİ	48.7 $\pm$ 3.28	1.3 $\pm$ 0.21	<0.001
Apne-hipopne süresi (dk)	139.7 $\pm$ 11.29	2.1 $\pm$ 0.38	<0.001
Arousal indeksi	29 $\pm$ 2.06	14.6 $\pm$ 1.57	<0.001
Uykuda ortalama oksijen saturasyonu (%)	86.8 $\pm$ 1.09	95.1 $\pm$ 0.32	<0.001
Ortalama desaturasyon (%)	9.9 $\pm$ 0.66	3.7 $\pm$ 0.53	<0.001
Oksijen saturasyonunun % 90'ın altında kalma süresi	82.8 $\pm$ 12.93	1 $\pm$ 0.55	<0.001
ODİ 2	79.2 $\pm$ 3.40	26.4 $\pm$ 2.82	<0.001
ODİ3	68.1 $\pm$ 3.95	11 $\pm$ 1.61	<0.001

AHİ: apne hipopne indeksi, ODİ: oksijen desaturasyon indeksi

Tanımlayıcı istatistikler ortalama  $\pm$  standart hata olarak sunulmuştur.



Şekil 1.

OUAS ve kontrol grubunda fibrinojen düzeylerinin karşılaştırılması

**Tablo III.** Fibrinojen ve diğer değişkenler arasında korelasyon.

Değişkenler	Fibrinojen	
	r	P
Yaş	0.327	0.003
BKİ	0.388	<0.001
ESS	0.301	0.006
Yanık O <sub>2</sub> saturasyonu	-0.229	0.037
Uyku O <sub>2</sub> saturasyonu	-0.254	0.029
Ortalama O <sub>2</sub> desaturasyonu	0.258	0.019
Oksijen saturasyonunun % 90'ın altında kalma süresi	0.248	0.024
ODİ2	0.281	0.010
ODİ3	0.252	0.022
Arousal indeksi	0.220	0.046

ODİ: Oksijen desaturasyon indeksi

**Tablo IV.** Çoklu doğrusal regresyon analizi

Değişkenler	$\beta$	Standart Hata	p
Sabit	1.705	0.629	0.008
BKİ	0.065	0.022	0.004
AHI	-0.005	0.005	0.29
EUS	0.050	0.024	0.04

## Tartışma ve Sonuç

Çalışmamızda OUAS grubunda plazma fibrinojen düzeyleri kontrol gruba göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Plazma fibrinojen düzeyleri ile EUS skoru ve BKİ arasında anlamlı pozitif korelasyon gözlenmiştir. Fibrinojen düzeyleri ile ODİ2, ODİ3, ortalama oksijen desaturasyonu, oksijen saturasyonunun % 90'ın altında geçen süre arasında anlamlı pozitif korelasyon, fibrinojen düzeyleri ile uykudaki ve uyanıklıktaki oksijen saturasyonu arasında negatif ilişki bulunmuştur. Bu çalışmada EUS skoru ve BKİ'nin, AHI'den bağımsız olarak, fibrinojen düzeyleri ile ilişkili değişkenler olduğu belirlenmiştir.

OUAS, kardiyovasküler hastalıklar ve sistemik hipertansiyon için en önemli risk faktörlerinden biridir<sup>14-16</sup>. Orta ve ağır şiddette OUAS olan hastalarda sol ventrikül hipertrofisi ve diyastolik disfonksiyon prevelansı artmıştır<sup>17,18</sup>. Ayrıca generalize aterosklerozun belirtisi olan karotid ateroskleroz ile OUAS arasında da bir ilişki olduğu doğrulanmıştır<sup>19</sup>. McArdle ve ark.,<sup>20</sup> OUAS ve geçici iskemik atak arasında güçlü bir ilişki olmadığını belirtmekle birlikte aynı çalışmada yüksek fibrinojen düzeyleri, miyokardiyal enfarktüs ve sigara içimi öyküsü ile geçici iskemik atak arasında ilişki olduğu saptanmıştır. Akut iskemik inmeli hastalarda uyku apne varlığı, artmış CRP ve fibrinojen düzeyleri ile bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur<sup>21</sup>.

Uyku fragmantasyonu, uyku deprivasyonu ve metabolik bozukluklar yanında OUAS'ta tipik patern olan intermitant hipoksi ve reoksinejizasyon, inflamatuvar sürecin başlamasında major faktördür. İntermittant hipoksi, kardiyovasküler patogeneze önemli rol oynamaktadır. Peled ve ark.,<sup>22</sup> sedimentasyon, CRP ve fibrinojenden oluşan üç inflamasyon belirtecini de OUAS grubunda kontrol grubuna göre yüksek saptamışlardır. Sözü geçen çalışmada OUAS grubunda eritrosit adezyon ve agregasyonu kontrol grubuna göre daha güçlü bulunmuştur. Bu sonuçların kardiyovasküler morbiditeyi açıklayabileceği öne sürülmüştür. Yapılan çalışmalarda inflamatuvar belirteçler ve obezite ile GAUH arasındaki ilişki AHI'den daha güçlü bulunmuştur<sup>23-25</sup>. Bizim çalışmamızda da EUS ve BKİ'nin fibrinojen düzeyleri ile AHI'den bağımsız olarak ilişkili olduğu saptanmıştır. Obezite, özellikle visseral adipozite kronik düşük dereceli inflamasyonla ilişkilidir. Obez kadınlarda ve birinci derece akrabalarında yapılmış bir çalışmada artmış CRP ve fibrinojen

düzeyleri, BKİ ve bel çevresi ile ilişkili bulunmuştur<sup>26</sup>. Ayrıca OUAS tanımlı obez hastalarda, OUAS olmayan obezlere göre daha yüksek CRP ve fibrinojen değerleri gösterilmiştir<sup>27</sup>. GAUH'nin birçok nedeni vardır ve oldukça yaygın bir sorundur. Bixler ve ark.<sup>28</sup> orijinal bir popülasyonda GAUH prevelansını cinsiyet farkı olmaksızın %8.7 saptamışlardır. Gündüz aşırı uyku-luk skoru ve apne şiddeti arasındaki ilişki göreceli olarak zayıftır. Popülasyon bazlı çalışmalarda aşırı uyku-luluğun, OUAS'lı bireylerin çoğunda major şikayet olmadığı da görülmüştür<sup>29,30</sup>. Bizim çalışmamızda da EUS skoru, AHI'den bağımsız olarak fibrinojen düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur.

OUAS'ta inflamasyonda ve koagülasyon profilinde özellikle sitokinler ve fibrinojende bozukluk gelişmektedir<sup>31</sup>. Çalışmalar göstermiştir ki OUAS'ta, trombosit aktivitesinde artış, pıhtılaşma faktörlerinde artış ve fibrinolizde bozulma sonucu ortaya çıkan hiperkoagulan bir durum mevcuttur<sup>32,33</sup>. Bu hiperkoagulan durumda olası mekanizma ise uyku boyunca tekrarlayan apneik olayların katekolamin düzeylerinde artışla açıklanan sempatik sinir sistemi aktivitesini arttırmasıdır<sup>34</sup>. OUAS'ta tromboz riskinin arttığı, platelet agregasyonu ve aktivasyonunda artış olması, yükselmiş fibrinojen düzeyleri ve fibrinolitik aktivitede azalma ile kanıtlanmıştır<sup>35,36</sup>.

OUAS'lı hastalarda uvula mukozasında interstisyel ödem ve plazma hücre infiltrasyonu nedeniyle hastalığın plazma fibrinojen düzeylerinin yükselmesine neden olabileceği ileri sürülmüştür. Yumuşak damak inflamasyonu uyku boyunca üst havayolu oklüzyonuna katkıda bulunmaktadır<sup>37</sup>. Yapılan bir çalışmada,<sup>36</sup> iskemik inme saptanan hastalarda OUAS prevelansının arttığı ve hatta OUAS olan inmeli hastalarda fibrinojen düzeylerinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Bahsi geçen çalışmada OUAS, yüksek fibrinojen düzeyleri ile bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur. Ayrıca fibrinojen düzeyleri; RDİ, en uzun apne süresi ve ortalama oksijen desaturasyonu ile pozitif korele, ortalama minimum oksijen saturasyonu ile negatif korele bulunmuştur. Wessendorf ve ark.,<sup>36</sup> OUAS'ta artan inme riskinde olası mekanizmanın fibrinojen düzeyleri ile ilişkili olabileceğini belirtmişlerdir. Bu nedenle bizim çalışmamızda, inme tanısı ya da öyküsü olan olgular dışlanmıştır. Nobili ve ark.,<sup>38</sup> OUAS'lı vakalarda sabah ölçülen fibrinojen düzeylerini yüksek saptamışlardır. Bir başka çalışmada, OUAS'lı hastalarda sabah fibrinojen düzeyleri öğleden sonra bakılan değerlere göre yüksek bulunmuştur<sup>39</sup>. Sabahları yüksek saptanan fibrinojen seviyesinin sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP) tedavisi sonrası düştüğü gözlenmiştir. Başka bir çalışmada plazma viskozitesi ve fibrinojen değerleri, diüurnal farklılık olmaksızın OUAS grubunda daha yüksek saptanmışken, CPAP tedavisi ile fibrinojen düzeylerinde değişiklik gözlenmemiştir<sup>40</sup>. Bizim çalışmamızda da OUAS grubunda fibrinojen değerleri kontrol grubuna göre anlamlı

## Obstruktif Uyku Apne Sendromu ve Fibrinojen

düzye yüksek bulundu. Ancak CPAP tedavisi sonrasındaki fibrinojen düzeyleri değerdendirilmedi. Kaditis ve ark.<sup>41</sup> tarafından, uykuda solunum bozukluğu (horlaması olan AHİ>5 olgular ile horlaması olan AHİ<5 hastalar) olan çocuklarda yapılan bir çalışmada, horlaması olan çocuklarda fibrinojen değerdleri kontrol grubuna (sadece horlama) göre yüksek bulunmuş, fakat fibrinojen değerdleri ile AHİ ve diğer PSG parametreleri arasında korelasyon saptanmamıştır. Erişkinlerde yapılan bir araştırmada, bizim bulgularımızla uyumlu olarak fibrinojen düzeyleri OUAS olgularında kontrol gruba göre anlamlı yüksek bulunmuş, ve fibrinojen ile ortalama oksijen saturasyonu arasında negatif ilişki gösterilmiştir<sup>42</sup>. Ancak bahsi geçen araştırmada bizim sonuçlarımızın aksine AHİ ile fibrinojen değerdleri doğrudan ilişkili bulunmuştur<sup>42</sup>.

Çalışmamızın birtakım kısıtlılıkları mevcuttur. Fibrinojen düzeyleri sadece sabah ölçülmüş ve CPAP tedavisi uygulanan olguların tedavi sonrası plazma fibrinojen düzeyleri kontrol edilmemiştir.

Sonuç olarak bu çalışmada AHİ ile fibrinojen düzeyleri arasında anlamlı ilişki olmamakla birlikte plazma fibrinojen düzeyleri OUAS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksektir. EUS skoru ve BKİ'nin AHİ'den bağımsız olarak, fibrinojen düzeyleri ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Ayrıca plazma fibrinojen düzeyleri ile nokturnal desaturasyon arasındaki pozitif korelasyon, hipoksi ve inflamasyon ilişkisini desteklemektedir. Önemli nokta, OUAS'ta fibrinojenin vasküler risk faktörü olabileceğinin göz önünde bulundurulması gerektiğidir. Unutulmamalıdır ki, OUAS tanılı hastalarda major sağlık yükü, sistemik arteriyel hipertansiyon, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, inme gibi artmış kardiyovasküler risk ile ilişkilidir.

## Kaynaklar

1. Börgel J, Sanner BM, Bittlinsky A, et al. Obstructive sleep apnoea and its therapy influence high-density lipoprotein cholesterol serum levels. *Eur Respir J* 2006;27:121-7.
2. Can M, Açıkgöz S, Mungan G, et al. Serum cardiovascular risk factors in obstructive sleep apnea. *Chest* 2006;129:233-7.
3. Zouaoui Boudjeltia K, Van Meerhaeghe A, Doumit S, et al. Sleep apnoea-hypopnoea index is an independent predictor of high-sensitivity C-reactive protein elevation. *Respiration* 2006;73:243-6.
4. Dyugovskaya L, Lavie P, Lavie L. Increased adhesion molecules expression and production of reactive oxygen species in leukocytes of sleep apnea patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:934-9.
5. Lavie L, Vishnevsky A, Lavie P. Evidence for lipid peroxidation in obstructive sleep apnea. *Sleep* 2004;27:123-8.
6. Reichmuth KJ, Austin D, Skatrud JB, Young T. Association of sleep apnea and type II diabetes: a population-based study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1590-5.
7. Harsch IA, Schahin SP, Radespiel-Tröger M, et al. Continuous positive airway pressure treatment rapidly improves insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:156-62.
8. Meade TW. Fibrinogen measurement to assess the risk of arterial thrombosis in individual patients: yes. *J Thromb Haemost* 2005;3:632-4.
9. Rudnicka AR, Mt-Isa S, Meade TW. Associations of plasma fibrinogen and factor VII clotting activity with coronary heart disease and stroke: prospective cohort study from the screening phase of the Thrombosis Prevention Trial. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2006;4:2405-10.
10. Danes J, Lewington S, Thompson SG, et al. Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis. *JAMA* 2005;294:1799-809.
11. Meade TW, North WR, Chakrabarti R, et al. Haemostatic function and cardiovascular death: early results of a prospective study. *Lancet* 1980;1:1050-4.
12. Izci B, Ardic S, Firat H, Sahin A, Altınors M, Karacan I. Reliability and validity studies of the Turkish version of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep Breath*. 2008 May;12(2):161-8.
13. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, et al.; American Academy of Sleep Medicine. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med*. 2012 Oct 15;8(5):597-619. doi: 10.5664/jcsm.2172.
14. Shahar E, Whitney CW, Redline S, et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:19-25.
15. Somers VK, White DP, Amin R, et al. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College Of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council and Council On Cardiovascular Nursing. In collaboration with the National Heart, Lung and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health). *Circulation* 2008;118:1080-111.
16. Davies CW, Crosby JH, Mullins RL, et al. Case-control study of 24 hour ambulatory blood pressure in patients with obstructive sleep apnoea and normal matched control subjects. *Thorax* 2000;55:736-40.
17. Baguet JP, Hammer L, Levy P, et al. Night-time and diastolic hypertension are common and underestimated conditions in newly diagnosed apnoeic patients. *J Hypertens* 2005;23:521-7.
18. Fung JW, Li TS, Choy DK, et al. Severe obstructive sleep apnea is associated with left ventricular diastolic dysfunction. *Chest* 2002;121:422-9.
19. Drager LF, Bortolotto LA, Lorenzi MC, et al. Early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:613-8.
20. McArdle N, Riha RL, Vennelle M, et al. Sleep-disordered breathing as a risk factor for cerebrovascular disease: a case-control study in patients with transient ischemic attacks. *Stroke* 2003;34:2916-21.
21. Dzewas R, Ritter M, Kruger L, et al. C-reactive protein and fibrinogen in acute stroke patients with and without sleep apnea. *Cerebrovasc Dis* 2007;24:412-7.
22. Peled N, Kassirer M, Kramer MR, et al. Increased erythrocyte adhesiveness and aggregation in obstructive sleep apnea syndrome. *Thromb Res* 2008;121:631-6.
23. Sanders MH, Givelber R. Sleep disordered breathing may not be an independent risk factor for diabetes, but diabetes may contribute to the occurrence of periodic breathing in sleep. *Sleep Med* 2003;4:349-50.
24. Sharma SK, Kumpawat S, Goel A, et al. Obesity, and not obstructive sleep apnea, is responsible for metabolic abnormali-



- ties in a cohort with sleep-disordered breathing. *Sleep Med* 2007;8:12-7.
25. Sharma SK, Mishra HK, Sharma H, et al. Obesity, and not obstructive sleep apnea, is responsible for increased serum hs-CRP levels in patients with sleep-disordered breathing in Delhi. *Sleep Med* 2008;9:149-56.
  26. Saraç F, Özgen GA, Yılmaz C, Tüzün M. Cardiovascular risk factors in obese women and their first-degree relatives. *Anadolu Kardiyol Derg* 2007;7: 371-7.
  27. Basoglu OK, Sarac F, Sarac S, Uluer H, Yilmaz C. Metabolic syndrome, insulin resistance, fibrinogen, homocysteine, leptin, and C-reactive protein in obese patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Ann Thorac Med*. 2011 Jul;6(3):120-5. doi: 10.4103/1817-1737.82440.
  28. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, et al. Excessive daytime sleepiness in a general population sample: the role of sleep apnea, age, obesity, diabetes, and depression. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4510-5.
  29. Reishtein JL, Pack AI, Maislin G, et al. Sleepiness and relationships in obstructive sleep apnea. *Issue Mental Health Nurs* 2006;27:319-30.
  30. Kapur VK, Baldwin CM, Resnick HE, et al. Sleepiness in patients with moderate to severe sleep-disordered breathing. *Sleep* 2005;28:472-7.
  31. Shamsuzzaman ASM, Somers VK. Fibrinogen, stroke and obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2018-20.
  32. Rosito GBA, Tofler GH. Hemostatic factors as triggers of cardiovascular events. *Cardiol Clin* 1996;14:239-50.
  33. Koenig W. Hemostatic risk factors for cardiovascular diseases. *Eur Heart J* 1998;19:39-43.
  34. Dimsdale JE, Coy T, Ziegler MG et al. The effect of sleep apnea on plasma and urinary catecholamines. *Sleep* 1995;18:377-81.
  35. Bokinsky G, Miller M, Ault K, Husband P, Mitchell J. Spontaneous platelet activation and aggregation during obstructive sleep apnea and its response to therapy with nasal continuous positive airway pressure: a preliminary investigation. *Chest* 1995;108:625-30.
  36. Wessendorf TE, Thilmann AF, Wang YM, et al. Fibrinogen levels and obstructive sleep apnea in ischemic stroke. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2039-42.
  37. Sekosan M, Zakkar M, Wenig BL, Olopade CO, Rubinstein I. Inflammation in the uvula mucosa of patients with obstructive sleep apnea. *Laryngoscope* 1996;106:1018-20.
  38. Nobili L, Schiavi G, Bozano E, et al. Morning increase of whole blood viscosity in obstructive sleep apnea syndrome. *Clin Hemorheol Microcirc* 2000;22:21-27.
  39. Chin K, Ohi M, Kita H, et al. Effects of NCPAP therapy on fibrinogen levels in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1972-6.
  40. Reinhart WH, Oswald J, Walter R, Kuhn M. Blood viscosity and platelet function in patients with obstructive sleep apnea syndrome treated with nasal continuous positive airway pressure. *Clin Hemorheol Microcirc* 2002;27:201-7.
  41. Kaditis AG, Alexopoulos EI, Kalampouka E, et al. Morning levels of fibrinogen in children with sleep-disordered breathing. *Eur Respir J* 2004;24:790-7.
  42. Shamsuzzaman A, Amin RS, Calvin AD, Davison D, Somers VK. Severity of obstructive sleep apnea is associated with elevated plasma fibrinogen in otherwise healthy patients. *Sleep Breath*. 2014 Dec;18(4):761-6. doi: 10.1007/s11325-014-0938-4.

## Benign Mediastinal/Hiler Lenfadenopatilerde Etyoloji\*

Müge ERBAY<sup>1</sup>, Tevfik ÖZLÜ<sup>2</sup>, Yılmaz BÜLBÜL<sup>2</sup>, Funda ÖZTUNA<sup>2</sup>, Savaş ÖZSU<sup>3</sup>,  
Celal TEKİNBAŞ<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa.

<sup>2</sup> Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Trabzon.

<sup>3</sup> Çakmak Erdem Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İstanbul.

<sup>4</sup> Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, Trabzon.

### ÖZET

Çalışmamızda benign mediastinal/hiler lenfadenopati saptanan hastalar takip edilerek lenfadenopatiye neden olan hastalıkların dağılımı incelenmiştir. Çalışmamız, Mayıs 2015 ile Haziran 2016 tarihleri arasında prospektif olarak yürütüldü. Çalışmaya mediastinal/hiler lenfadenopati nedeni ile EBUS/ Mediastinoskopi/ Torakoskopi yapılan olgular alındı ve başlangıçta biyopside malignite saptanan hastalar çalışmadan çıkarıldı. Çalışmaya dahil edilen benign mediastinal/hiler LAP saptanan 93 hastanın %59.1 (55)'i kadın, %40.9 (38)'u erkek, yaş ortalaması 55.1 (±12.6) idi. Seksen üç hastaya Endobronşiyal Ultrason Eşliğinde Transbronşiyal İğne Aspirasyonu (EBUS TBİA), 7 hastaya mediastinoskopi, 2 hastaya Video-asiste torakoskopik cerrahi (VATS) ve 1 hastaya torakotomi yapıldı. Hastaların %53.8 (50)'ünde sarkoidoz, %12.9 (12)'ünde antrakoz, %5.1 (5)'ünde tüberküloz, %4.3 (4)'ünde silikozis, %1.1 (1)'inde churg strauss sendromu, %1.1 (1)'inde hipersensitivite pnömonisi, %1.1 (1)'inde enfeksiyon, %1.1 (1)'inde kanser, %19.4 (18)'ünde nedeni bilinmeyen lenfadenopati bulundu. Çalışmamızdaki esas bulgu benign mediastinal/hiler lenfadenopatinin en yaygın nedeninin sarkoidoz olarak bulunmasıdır. Enfeksiyöz nedenlerden tüberküloz ise 3. sıklıkta LAP nedeni olarak bulunmuştur. Ayrıca granümatöz lenfadenitin benign mediastinal/hiler lenfadenopatilerin yarısından fazlasını oluşturduğu görülmüştür. Mediastinel/hiler LAP'lerin büyük oranda EBUS TBİA yöntemiyle örneklenebildiği saptanmıştır. Ayırıcı tanının yapılamadığı olgularda takip ile tanıya gidilebileceği de anlaşılmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Benign lenfadenit. Sarkoidoz. Granümatöz lenfadenit.

### Etiology of Benign Mediastinal/Hilar Lymphadenopathy

### ABSTRACT

Our study was conducted as prospectively between May 2015 and June 2016. Cases that underwent EBUS/ Mediastinoscopy / Thoracoscopy with the diagnosis of mediastinal/hilar lymphadenopathy were included in the study and patients who were diagnosed to have malignancy in the initial biopsy were excluded from the study. The included 93 cases consisted of 40.9% men (38) and 59.1% women (55) with a median age of 55.1 (±12.6) years. Patients underwent Endobronchial Ultrasound Guided Transbronchial Needle Aspiration (EBUS TBNA) (83 patients), mediastinoscopy (7 patients), video-assisted thoracic surgery (2 patients) and thoracotomy (1 patient). The final diagnosis of the patients was accepted to be sarcoidosis in 50 (53.8%), anthracosis in 12 (12.9%), tuberculosis in 5 (5.1%), silicosis in 4 (4.3%), churg strauss syndrome in 1 (1.1%), hypersensitivity pneumonia in 1 (1.1%), infectious in 1 (1.1%), malignancy in 1 (1.1%) and uncertain in 18 (19.4%). The main findings of this study revealed that sarcoidosis was the most common cause for benign mediastinal/hilar lymphadenopathy. Tuberculosis was the third most common cause of benign mediastinal/hilar LAP. Furthermore, granulomatous lymphadenitis comprised more than half of benign mediastinal / hilar lymphadenopathy. It has been found that mediastinal/hilar LAP can be sampled by EBUS TBNA method to a large extent. In cases with impossible differential diagnosis, follow-up of patients may direct one to diagnosis in time.

**Key Words:** Benign lymphadenitis. Sarcoidosis. Granulomatous lymphadenitis.

Geliş Tarihi: 21 Temmuz 2019

Kabul Tarihi: 11 Kasım 2019

\* Ulusal Akciğer Sağlığı Kongresi'nde poster bildiri olarak sunulmuştur (14-18 Mart 2018, Antalya).

Dr. Müge ERBAY  
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı,  
İmmunoloji ve Alerji Bilim Dalı,  
Bursa.  
Tel.: 0536 575 42 05  
E-posta: [drmugerbay@gmail.com](mailto:drmugerbay@gmail.com)

Mediastinal/hiler lenf nodları, lokalize enflamatuvar hastalıklar veya primer lenfatik tümörler yanında; toraksın içinden, göğüs duvarından, memeden veya uzak bir organdan etkilenebilmektedir. Bu nedenle mediastinal/hiler lenfadenopati (LAP) oluşumundan geniş bir hastalık grubu sorumludur. En sık neden olan hastalıklar arasında lenfoma, metastatik karsinom, sarkoidoz ve tüberküloz yer almaktadır<sup>1</sup>. Mediastinal benign lenf nodlarının en sık sebebi ise granümatöz hastalıklardır<sup>2</sup>.

Mediastinal lenfadenopatili hastalarda uygun tedavi yöntemini belirlemek için öncelikle histopatolojik tanıya ihtiyaç vardır. İnvazif yöntemle benign/malign LAP ayrımı histopatolojik olarak yapılabilir. Fakat benign lenfadenopatiye neden olan hastalıkların ayırıcı tanısı bu kadar kolay olmamaktadır. Benign LAP etyolojisinin çoğunluğunu oluşturan granülo-matöz hastalıkların histopatolojisinin benzer özellikler taşıması, bu zorluğun en önemli nedenidir. Bundan dolayı, ayırıcı tanıda çok yönlü yaklaşım gerekli olmaktadır. Ayırıcı tanının zor olduğu bu durumla klinikte sık karşılaşılmakta ve tedavi yaklaşımı nedeni ile ayırıcı tanı önem taşımaktadır.

Çalışmamızda benign mediastinal/hiler LAP saptanan hastaların klinik, histopatolojik, seyir ve prognozuyla ilgili verileri değerlendirildi ve bulgularımızın benign mediastinal/hiler LAP etyolojisinde yol gösterici olmasını amaçladık.

## Gereç ve Yöntem

### Çalışma Dizayını

Bu çalışma Mayıs 2015 ile Haziran 2016 tarihleri arasında prospektif gözlemsel olarak yürütüldü. Karadeniz Teknik Üniversitesi Etik Kurul onayı alındı.

### Olgular

Mayıs 2015 ile Haziran 2016 tarihleri arasında hastanemize başvuran ve kısa çapı 1 cm'den büyük mediastinal lenfadenopati nedeni ile Endobronşiyal Ultrason (EBUS)/ Mediastinoskopi/ Torakoskopi gibi en az bir invazif işlem uygulanmış olan olgular alındı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların öyküsü (şikayetler, ilaçlar, maruziyet ve sigara öyküsü), laboratuvar parametreleri (ACE, ARB), solunum fonksiyon testleri, tüberkülin deri testleri, radyolojik bulguları, uygulanan invazif işlem (EBUS, mediastinoskopi, torakoskopi) ve patoloji sonuçları kaydedildi.

### Tanımlamalar

Sitopatolojik örnekler gruplara ayrılarak; (i) *granülo-matöz lenfadenit*, olgun lenfositler ile nekroz içeren veya içermeyen granülom görülmesi, (ii) *antrakoz*, antrakotik cisimlerin görülmesi, (iii) *reaktif hiperplazi*, malign hücre veya granülom görülmeden olgun lenfositlerin görülmesi, (iiii) *sınıflandırılmayan*, lenfositlerin görülmediği yetersiz örnek olarak tanımlandı.

Uyumlu histolojik, radyolojik ve klinik bulgularla birlikte kültür negatifliği olduğunda sarkoidoz olarak tanımlandı. Kültür pozitifliği, dokuda mikroorganizma görülmesi, tutarlı klinikopatolojik durumda pozitif antijen/antikör saptanması durumunda enfeksiyöz olarak tanımlandı<sup>3</sup>. Uygun mesleki anamnez ve maruziyet öyküsü olan, uyumlu radyolojik değişiklik ve bu radyolojik görüntüye yol açacak enfeksiyöz, kanser,

kollajenözler başta olmak üzere enflamatuvar nedenlerin dışlandığı hastalar pnömokonyoz olarak kabul edildi. Klinik ve radyolojik olarak uyumlu olup biyopside antrakoz tespit edilen kültür negatif hastalar antrakozis olarak tanımlandı. Bronşiyal astım, tam kan sayımında eozinofil oranının %10 veya üzerinde olması, multipl mononöropati veya polinöropati, akciğer grafisinde pulmoner infiltratların görülmesi, paranazal sinüs patolojisi ve biyopsi ile damar cidarı dışında eozinofilinin gösterilmesi kriterlerinden 4 veya daha fazlasına sahip olan hastalara Churg-Strauss Sendromu (CSS) tanısı konuldu<sup>4</sup>. Bu kriterlerle uyumlu olmayan hastalar, eşlik eden bir malignite olmaması, lenfadenopatiye neden olduğu bilinen ilaç kullanımı olmaması halinde nedeni bilinmeyen olarak kabul edildi. Normal serum anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) düzeyi 0-52 U/L'ydi.

### Çalışma Protokolü

Hastalar 3-6 ay kontrolleri ile takip edildi. Tedavisiz takip edilen, tedavi altında olan veya tedavisi tamamlanmış hastalar klinik, laboratuvar parametreleri (sedimentasyon, kalsiyum, C-Reaktif Protein), solunum fonksiyon testleri, akciğer radyografileri ve bazı olgular toraks bilgisayarlı tomografi ile izlendi.

Lenf nodunun ilk örneklenmesi sonrası mevcut veriler (klinik/ radyolojik/ laboratuvar/ histopatolojik) ile hastalara "ilk tanıları" konuldu. Sonrasında hastaların takipleri ve bazılarının ikinci kez lenf nodu örneklenmesi sonucunda "son tanı" belirlendi.

Hastaların takibinde; klinik ve radyolojik iyileşme "regresyon", klinik iyileşme mevcut fakat radyoloji benzer ise "stabil", semptom ve radyolojik kötüleşme mevcut ise "progresyon" olarak yorumlandı.

### İstatistiksel Analiz

Veriler bilgisayar ortamında SPSS 23 yazılım programı kullanılarak değerlendirildi. Verilerin dağılımı için Kolmogorov-Smirnov analizi yapıldı. İstatistiksel yöntemde parametrik değişkenler için Ki-Kare ve Student-t testi, nonparametrik değişkenler için Mann-Whitney U ve Kruskal Wallis analizi kullanıldı. İstatistiksel olarak anlamlı değer  $p < 0.05$  olarak kabul edildi.

### Bulgular

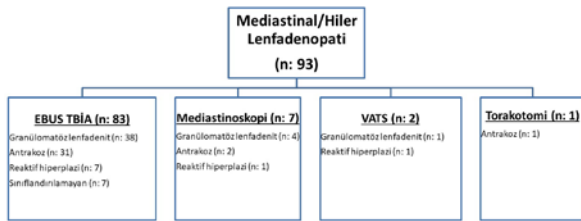
Mayıs 2015- Haziran 2016 tarihleri arasında mediastinal/hiler lenfadenopatisi saptanan 221 hastaya invazif örnekleme yapıldı ve 96'sı ilk biyopside malignite saptanması nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. Kuşku kanser olan veya çalışmaya katılmayı kabul etmeyen 26 hasta çalışma dışı bırakıldı. Biyopsi sonucu yetersiz örnek (lenfosit izlenmeyen) olarak raporlanan 13 hastanın 6'sı, ikinci biyopsi işlemi veya takibi olmaması nedeni ile çalışmadan çıkarıldı.

## Benign Mediastinal/Hiler Lenfadenopatiler

Benign mediastinal/hiler LAP saptanan 93 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların %59.1'i kadın, %40.9'u erkek ve yaş ortalaması 55.1 ( $\pm 12.6$ ) idi. Hastaların %68.8'i hiç sigara içmemişti. Başvuru yakınmalarına bakıldığında hastaların 55'inde (%59.1) öksürük, 49'unda (%52.7) nefes darlığı, 26'sında (%28) eklem ağrısı, 23'ünde (%24.7) balgam, 19'unda (%20.4) kilo kaybı, 18'inde (%19.4) göğüs ağrısı, 13'ünde (%14) ateş, 10'unda (%10.8) gece terlemesi, 7'sinde (%7.5) kan tükürme mevcuttu.

Tüberkülin deri testi (TDT) 45 hastaya yapılmış olup 30'unda (%66.7) negatif saptandı. Serum ACE düzeyi ortalama  $66.2 \pm 36.7$  U/L olarak bulundu. Solunum fonksiyon testinde ortalama FEV1/FVC % $81.3 \pm 9.7$ , FEV1 % $103.8 \pm 22.6$ , FEV1  $2.51 \pm 0.8$  litre, FVC % $100.3 \pm 23.8$ , FVC  $3.15 \pm 1.02$  litre, DLCO % $106.9 \pm 78.04$  idi.

Şekil 1'de mediastinal/hiler LAP örneklemeinde kullanılan ilk invazif tanı yöntemleri ve histopatolojik sonuçları görülmektedir. İlk invazif tanı yöntemi olarak EBUS TBİA uygulanmış olup tanı konulamayan, klinik olarak alternatif tanıların düşünüldüğü, kanserin dışlanamadığı 18 hastaya hemen ikinci invazif işlem uygulandı. EBUS TBİA sonucunda; sitopatolojisi sınıflandırılmayan grupta olan 7 hastanın 3'üne mediastinoskopi, granülomatöz lenfadenit tespit edilen 5 hastaya mediastinoskopi ve 1 hastaya VATS, antrakoz olan 9 hastanın birine VATS ve yedisine mediastinoskopi, reaktif hiperplazi olan 1 hastaya mediastinoskopi yapıldı (Şekil 2). EBUS TBİA sonucu antrakoz olan bir hastanın ise takibinde akciğer grafisinde progresyon görülmesi üzerine tekrar EBUS TBİA yapıldı ve skuamöz hücreli karsinom saptandı. Sonuç olarak ikinci bir tanısal işlem ile tekrar biyopsi alınan 19 hastanın ilk biyopsi ile ikinci biyopsi sonucu arasında tutarlılık olduğu bulundu ( $\kappa$ : 0.296, standart hata: 0.120,  $p=0.026$ ).

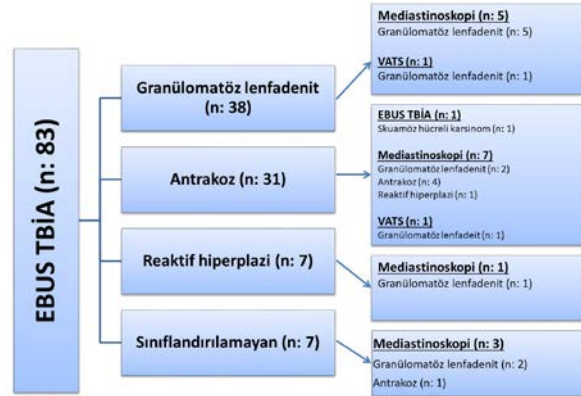


Şekil 1:

Mediastinal/Hiler Lenfadenopatilerin İlk İnvazif Tanı Yöntemleri ve Histopatolojik Sonuçları. EBUS TBİA: Endobronşiyal Ultrason Eşliğinde Transbronşiyal İğne Aspirasyonu; VATS: Video-asiste torakoskopik cerrahi.

İkinci biyopsi sonuçları ile hastaların %52.7 (49)'si granülomatöz lenfadenit, %32.3 (30)'ü antrakoz, %9.7 (9)'si reaktif hiperplazi, %4.3 (4)'ü sınıflandırılmayan, %1.1 (1)'i skuamöz hücreli karsinom olarak saptandı. Granülomatöz lenfadenit saptanan 49 hasta-

nın 45'i (%91.8) sarkoidoz, 2'si (%4.1) tüberküloz, 1'i (%2) silikozis, 1'i (%2) nedeni bilinmeyen olarak kabul edildi.



Şekil 2:

EBUS TBİA Yapılan Hastalara İkinci Kez Uygulanan İnvazif Tanı Yöntemleri ve Histopatolojik Sonuçları.

EBUS TBİA: Endobronşiyal Ultrason Eşliğinde Transbronşiyal İğne Aspirasyonu; VATS: Video-asiste torakoskopik cerrahi.

Hastaların ilk biyopsiden sonra klinik, radyolojik ve histopatolojik açıdan değerlendirilmesi sonucunda; %54.8 (51)'i sarkoidoz, %19.4 (18)'ü antrakoz, %5.4 (5)'ü tüberküloz, %5.4 (5)'ü silikozis, %2.2 (2)'si enfeksiyöz, %1.1 (1)'i churg strauss sendromu, %11.8 (11)'i nedeni bilinmeyen lenfadenopati olarak kabul edildi. Ancak takip sırasında hastaların 17'sinde tanıda değişiklik yapıldı. Dört hastada ikinci kez yapılan biyopsi sonucu ile tanı değişirken (Tablo I) diğer 13 hastada yeni ortaya çıkan klinik, laboratuvar, radyolojik bulgular sonrasında tanıda değişiklik yapıldı ve hastaların nihai tanıları belirlendi (Tablo II). Tüberküloz tanısı ile 6 ay antitüberküloz tedavisi verilen bir hastanın kontrol toraks bilgisayarlı tomografisi'nde (BT) lenf nodlarında değişiklik olmaması ve anlamlı kilo kaybı olması üzerine lenfoma şüphesi ile hastaya mediastinoskopi yapıldı ve granülomatöz lenfadenit saptanan, TB kültür negatif olan, göz tutulumu gelişen hastaya sarkoidoz tanısı konuldu. Maruziyet öyküsü olup lenf nodu biyopsisinde TB kültür negatif olan bir hasta başlangıçta silikozis olarak değerlendirilmişti ancak takipte bakılan balgam kültüründe *Mycobacterium tuberculosis* saptanması üzerine TB tanısı aldı.

Tablo I. İkinci Kez Biyopsi Yapılan ve Tanısı Değişen Hastaların İlk ve Son Tanıları

	İlk Tanı	Son Tanı
1	Sarkoidoz	Skuamöz hücreli karsinom
2	Tüberküloz	Sarkoidoz
3	Nedeni bilinmeyen	Antrakozis
4	Nedeni bilinmeyen	Sarkoidoz

**Tablo II.** Mediastinal/Hiler Lenfadenopatili Hastaların Takip/Tekrar Biyopsi Sonrası Nihai Tanıları

	Hasta sayısı (%)
Sarkoidoz	50 (53.8)
Antrakozis	12 (12.9)
Tüberküloz	5 (5.1)
Silikozi	4 (4.3)
Churg Strauss sendromu	1 (1.1)
Hipersensitivite Pnömonisi	1 (1.1)
Enfeksiyon	1 (1.1)
Kanser	1 (1.1)
Nedeni bilinmeyen	18 (19.4)

Toplam 47 hasta ortalama 6.4±3.1 ay takip edildi. Hastaların 29'u (%61.7) klinik, laboratuvar parametreleri, akciğer grafisi ve solunum fonksiyonları ile takip edilirken 18'i (%38.3) toraks BT ile takip edildi. Takip edilen hastaların %83 (39)'ü stabil, %14.9 (7)'ü regresyon, %2.1 (1)'i progresyon olarak değerlendirildi.

## Tartışma

Patolojik boyutta mediastinal LAP ile karşılaşma sıklığı ve bu LAP'ların nedenleri coğrafi alana, popülasyona, yaşam şekline ve sosyo-kültürel değişkenlere göre farklı olacaktır. Çalışmanın gerçekleştirildiği süre içinde merkezimize başvuran yaklaşık 15 bin hastadan 221'ine mediastinal lenfadenopati nedeniyle örneklem yapılmıştır. Bu hastalardan 93'ünde tanı benign mediastinal/hiler lenfadenopati olarak konulmuştur. Bu durum, bulunduğumuz koşullarda mediastinal/hiler lenfadenopati nedeni olarak malignite yanında önemli oranda benign patolojilerin de düşünülmesi gerektiğini ortaya koymuştur.

Çalışmamızdaki mediastinal/hiler LAP'lı hastaların takipleri sonucunda nihai tanıları sırasıyla %53.8 sarkoidoz, %19.4 nedeni bilinmeyen, %12.9 antrakoz, %5.1 tüberküloz, %4.3 silikozi, %1.1 churg strauss sendromu, %1.1 hipersensitivite pnömonisi, %1.1 enfeksiyon ve %1.1 kanser olarak bulunmuştur. Navani ve ark. larının çalışmasında, izole mediastinal LAP olan hastalarda %44 sarkoidoz, %36 TB, %4 lenfoma, %5 toraks dışı kanser, %5 akciğer kanseri, %5 reaktif lenfadenopati görülmüştür<sup>5</sup>. Ülkemizde yapılan bir çalışmada, mediastinal LAP olan 107 hastaya mediastinoskopi yapılmış ve %23.5'inde reaktif lenf nodu, %21.4'ünde sarkoidoz, %15'inde tüberküloz, %0.9'unda benign epitelial kist, %39.2'sinde malignite saptanmıştır<sup>6</sup>.

Çalışmamızda hastaların 47'sinde (%52.7) granülatöz lenfadenit saptanmıştır. Granülatöz mediastinal/hiler lenfadenit, benign patolojiler arasında önemli bir yer tutar<sup>3,7</sup>. Literatürdeki çalışmalarla benzer şekil-

de çalışmamızda da granülatöz lenfadenit olgularımızın çoğunluğunu sarkoidoz (%91.8) oluşturmaktadır. Diğer nedenler arasında %4.1 tüberküloz, %2 silikozi, %2 nedeni bilinmeyen yer almıştır. Çetinoğlu ve ark. larının çalışmasında sarkoidoz ön tanısıyla EBUS TBİA yapılan 23 olgunun 18'inde granülatöz lenfadenit saptanmış ve 17'si sarkoidoz, 1'i tüberküloz dışı mikobakteri olarak tanımlanmıştır<sup>8</sup>. Retrospektif olarak granülatöz lenfadenit saptanan hastaları incelediğimiz başka bir çalışmamızda hastaların %71.8'i sarkoidoz, %3.6'sı tüberküloz ve %10.9'u nedeni bilinmeyen olarak bulunmuştur<sup>9</sup>.

Çalışmamızda lenf nodu örneklemesi için seçilen ilk invazif işlem 83 hastada EBUS TBİA, 7 hastada mediastinoskopi, 2 hastada Video-asiste torakoskopik cerrahi (VATS) ve 1 hastada torakotomi olmuştur. Mediastinal/hiler LAP tanısında EBUS TBİA duyarlılığı %95.08 ve negatif prediktif değeri % 93.02 olarak bildirilmiştir<sup>10</sup>. EBUS TBİA'nın mediastinoskopi gereksinimini yaklaşık %87 oranında azalttığı belirtilmiştir<sup>11</sup>. EBUS duyarlılığının yüksek olduğunu gösteren çalışmalar yanında Navani ve ark. larının çalışmasında EBUS TBİA'nın negatif prediktif değerinin düşük olduğu bulunmuş ve bu nedenle negatif EBUS TBİA olgularında mediastinoskopi yapılmasının gerektiği belirtilmiştir<sup>5</sup>. Çalışmamızda EBUS TBİA yapılan 19 hastaya ikinci kez tanısal işlem uygulanmış ve ilk biyopsi ile ikinci biyopsi sonucu arasında tutarlılık bulunmuştur.

Mediastinal/ hiler LAP tanısal verimliliğini etkileyen çeşitli faktörler mevcuttur. Bunlardan bazıları bronkopistinin beceri ve deneyimi, lenf nodunun örneklenmesinin zor olduğu anatomik koşullar, histopatolojik incelemeyi yapan ekibin tecrübesi olabilir. Tüberküloz lenfadenit tanılı hasta sayımızın az olması, tek merkezli bir çalışma olması ve takip sırasında hastalarımızın önemli bir kısmına ulaşılamaması çalışmamızın kısıtlılıklarıdır.

Sonuç olarak mediastinal/hiler LAP'ların büyük oranda EBUS TBİA yöntemiyle örneklenilebileceği, mediastinal/hiler LAP'ların etyolojisinde benign patolojilerin önemli yer tuttuğu, granülatöz lenfadenitler arasında sarkoidozun asıl nedeni olduğu ve benign lenfadenopatili hastaların takibi sırasında nihai tanının değişebileceği görülmüştür.

## Kaynaklar

1. Kumar A, Dutta R, Kannan U, et al. Evaluation of mediastinal lymph nodes using 18F-FDG PET-CT scan and its histopathologic correlation. *Ann Thorac Med* 2011; 6: 11–6.
2. Mukhopadhyay S, Gal AA. Granulomatous lung disease: an approach to the differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134: 667- 90.
3. Nazarullah A, Nilson R, Maselli DJ, et al. Incidence and aetiologies of pulmonary granulomatous inflammation: A decade of experience. *Respirology* 2015; 20, 115–21.

## Benign Mediastinal/Hiler Lenfadenopatiler

4. Masi AT, Hunder GG, Lie JT, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss Syndrome. *Arth Rheum* 1993; 33: 1094-100.
5. Navani N, Lawrence DR, Kolvekar S, et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration prevents mediastinoscopies in the diagnosis of isolated mediastinal lymphadenopathy: a prospective trial. *Am J Crit Care* 2012; 186: 255-60.
6. Oğuz Kapıcıbaşı H. The role of mediastinoscopy in the diagnosis of thoracic disease: 107-case analysis. *Med Glas (Zenica)* 2019;16(2).
7. Gürün Kaya A, Çiledag A, Çiftçi F, et al. The underlying causes of granulomatous lymphadenitis detected by EBUS-TBNA. *European Respiratory Journal* 2015; 46: 788.
8. Çetinoğlu Demirdögen E, Ursavaş A, Güçlü Aydın Ö, ark. Sarkoidoz Şüphesi Olan Olgularda EBUS-TBNA Tanı Değeri: Retrospektif Olgu Serisi. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2017; 43(3):109-115.
9. Erbay M, Özsu S, Ayaydın Mürtezaoğlu ES, et al. Causes of mediastinal/hilar granulomatous lymphadenitis. *Tuberk Toraks* 2018; 66(3):212-216.
10. Ye T, Hu H, Luo X, et al. The role of Endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) for qualitative diagnosis of mediastinal and hilar lymphadenopathy: a prospective analysis. *BMC Cancer* 2011; 11-100.
11. Judson MA. Sarcoidosis: clinical presentation, diagnosis and approach to treatment. *Am J Med Sci* 2008; 335: 26-33.



ÖZGÜN ARAŞTIRMA

## Fibromiyaljili Hastalarda D Vitamini Düzeyi Hastalık Şiddeti ve Enflamatuvar Göstergeler ile İlişkili midir?

Türkan TURGAY<sup>1</sup>, Pınar GÜNEL KARADENİZ<sup>2</sup>

<sup>1</sup> SANKO Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Gaziantep.

<sup>2</sup> SANKO Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Gaziantep.

### ÖZET

Bu çalışmada fibromiyaljili hastalarının D vitamini seviyeleri ile hastalık şiddeti ve enflamasyonla ilişkisini nötrofil lenfosit oranı (N/L), platelet lenfosit oranı (P/L), ortalama trombosit hacmi (OTH), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) parametrelerini kullanarak değerlendirme ve klinik önemini araştırma amaçlanmıştır. Çalışmaya SANKO Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Polikliniğine başvurmuş fibromiyaljili hastalar ve sağlıklı kontroller dahil edildi. Fibromiyaljili hastalarının fonksiyonel durumunu değerlendirmek için Fibromiyalji Etki Anketi kullanıldı. Hastalara ait demografik ve laboratuvar bilgileri retrospektif olarak dosya taraması ile elde edildi. Fibromiyalji (n=51) ve kontrol (n=46) grubu arasında cinsiyet ve yaş bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (sırasıyla; p=1.000, p=0.074). Hasta ve kontrol gruplarının trombosit, OTH, nötrofil, lenfosit, N/L, P/L değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (p>0.05). Fibromiyaljili hastalarında D vitamini eksikliği, CRP ve ESH düzeylerindeki yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulunurken (sırasıyla p<0.001, p=0.009, p=0.036), D vitamini eksikliği ve hastalık şiddeti arasında anlamlı bir korelasyon bulunamadı (p=0.313). Her iki grupta D vitamini ve hastalık şiddeti ile diğer parametreler arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır (p>0.05). Çalışmamız her iki grupta D vitamini eksikliğinin hastalık şiddeti ve trombosit, OTH, N/L, P/L, ESH, CRP değerleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığını ortaya koydu. Fibromiyalji sendromunda D vitamini ile enflamasyon belirteçlerinin ve hastalık şiddetinin arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Sözcükler:** Fibromiyalji, D vitamini, Enflamasyon.

### Is Vitamin D Level Related to Disease Severity and Inflammatory Indicators in Patients with Fibromyalgia

#### ABSTRACT

In this study, it is aimed to evaluate the relationship between vitamin D levels and disease severity and inflammation parameters using neutrophil lymphocyte ratio (N/L), platelet lymphocyte ratio (P/L), mean platelet volume (MPV), erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP) in fibromyalgia patients and to examine the clinical significance of it. Patients with fibromyalgia and healthy controls who applied to SANKO University Research and Application Hospital Physical Therapy and Rehabilitation Outpatient Clinic were included. The Fibromyalgia Impact Questionnaire was used to evaluate the functional status of patients with fibromyalgia. The demographic and laboratory data of the patients were retrospectively obtained. There was no statistically significant difference in age (p=1.000, p=0.074) and in gender fibromyalgia (n=51) and controls (n=46). There was no statistically significant difference between patients with fibromyalgia and healthy controls in platelet, MPV, neutrophil, lymphocyte, N/L, P/L values (p>0.05). Vitamin D deficiency and high CRP and ESR levels was statistically significant in fibromyalgia patients (p<0.001, p=0.009, p=0.036, respectively), but no significant correlation was found between vitamin D and disease severity (p=0.313). There was no statistically significant correlation between vitamin D with other parameters in both groups (p>0.05). There was no significant relationship between vitamin D deficiency and disease severity and platelet, MPV, N/L, P/L, ESR, CRP values of in both groups. Larger studies are needed to evaluate the relationship between vitamin D and inflammation markers and disease severity in fibromyalgia syndrome.

**Key Words:** Fibromyalgia, Vitamin D, Inflammation.

Geliş Tarihi: 11 Eylül 2019  
Kabul Tarihi: 05 Aralık 2019

Dr. Türkan TURGAY  
SANKO Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Gaziantep.  
Tel.: 0536 680 71 34  
E-posta: TTurgay@sankotip.com

Fibromiyalji sendromu (FMS) eklem tutukluluğu, ağrılı hassas noktalar ve yaygın ağrı ile karakterize kronik sistemik bir hastalıktır. Sık rastlanan diğer semptomlar uyku bozukluğu, yorgunluk, kognitif disfonksiyon, parestezi ve anksiyetedir<sup>1-3</sup>. FMS prevalansının tüm dünyada % 0.2 - 6.6 olduğu ve hastalığın, kadınları % 2.4 - 6.8 gibi yüksek bir prevalans ile daha sık etkilediği gösterilmiştir<sup>4</sup>. Fibromiyalji etiyoloji ve patogenezi halen tam olarak anlaşılamamıştır. FMS'nin oluşmasına katkıda bulunan birçok mekanizma olduğu düşünülmektedir. Hastalıkta rol oynadı-



ğı düşünölen santral ve otonom sinir sitemi, immün sistem, sitokin, nörotransmitter ve hormonların disfonksiyonuna ait birçok kanıt bulunmuştur<sup>5,6</sup>.

D vitamininin kalsiyum ve fosfor metabolizmasında ve kemik homeostazında önemli rol oynadığı bilinmektedir. Bununla birlikte immün sistem, beyin, gözler, pankreas, kalp, yağ dokusu, tiroid, paratiroid gibi birçok doku ve organda D vitamini reseptörü gösterilmiş ve D vitamini eksikliğinin immün yanıtın düzenlenmesinde, otoimmün hastalıklarda, enfeksiyöz hastalıklarda, çeşitli kanserlerde, kardiyovasküler ve metabolik hastalıklarda da önemli rol oynadığı ileri sürölmüştür<sup>7-9</sup>. D vitamininin ağrı ile ilişkilendirildiği çalışmalarda fibromiyaljide de önemli rol oynadığı gösterilmiştir<sup>10,11</sup>. Ancak literatürde fibromiyalji ve D vitamini düzeyleri arasındaki ilişki hakkında tartışmalı sonuçlar da bulunmaktadır<sup>12</sup>.

C-reaktif protein (CRP) akut enfeksiyon ve enflamasyonu gösteren birçok romatolojik hastalık için tanısıl önem taşıyan proinflatuar bir parametre olarak kabul edilir<sup>13</sup>. Nötrofil lenfosit oranı (N/L) ve platelet lenfosit oranı (P/L) sistemik enflamatuar hastalıkların prognozuyla korelasyon gösteren ucuz ve kolay hesaplanabilir bir yöntemdir<sup>14,15</sup>. Ortalama trombosit hacmi (OTH), trombosit fonksiyon ve aktivitesinin göstergesi olup enflamasyon ve trombüs kaskadı ilişkili bir parametredir<sup>16</sup>. FMS hastalarında trombosit, nötrofil sayısı, ESH ve CRP seviyelerinin sağlıklı bireyler için kabul edilen normal değerler arasında olması beklenir<sup>17</sup>. Ancak bu değerler normal bireyler için kabul edilen değerler arasında olsa bile fibromiyalji hastaları ve kontrol grupları arasında yapılan karşılaştırmalar ile farklılıklar olabilir.

Bu çalışmada fibromiyalji hastalarının D vitamini seviyeleri ile hastalık şiddeti ve enflamasyonla ilişkisini nötrofil lenfosit oranı (N/L), platelet lenfosit oranı (P/L), ortalama trombosit hacmi (OTH), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) parametrelerini kullanarak değerlendirme ve bu parametrelerin fibromiyaljinin patogenezi ve tedavisindeki potansiyel rolünü araştırma amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Bu çalışmaya SANKO Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Polikliniğine 2018 Ağustos - 2019 Ocak tarihlerinde başvurmuş fibromiyaljili hastalar ve sağlıklı kontroller dahil edildi. Çalışmaya başlamadan önce SANKO Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındı (Karar No: 2019/04-04; Tarih: 08 Nisan 2019).

Hastanemizde dosya taraması ile en az 3 aydır düzenli takiplere gelen ve hasta yakınmalarını ön plana çıkaran Amerikan Collage of Rheumatology (ACR) 2010 tanı kriterlerine<sup>18</sup> göre fibromiyalji tanısı almış 51

hasta ve 46 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edildi. Endokrinolojik, romatolojik, enfeksiyöz, nörolojik, psikiyatrik hastalığı olanlar ile malignite ve travma öyküsü olan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Fibromiyalji semptomları olmayan, hastanemizde rutin laboratuvar incelemesi yapılan yaş ve cinsiyet uyumlu bireyler sağlıklı kontrol grubu olarak alındı. Hastalara ait demografik ve rutin laboratuvar bilgileri retrospektif olarak dosya taraması ile elde edildi (Tablo I). Olguların ve sağlıklı kontrollerin yaş, cinsiyet, 25(OH) D3 vitamini (ng/ml), trombosit (K/mm<sup>3</sup>), OTH (fL), nötrofil (K/mm<sup>3</sup>), lenfosit (K/mm<sup>3</sup>), P/L, N/L, ESH (ml/h), CRP (mg/l) gibi parametreleri kaydedildi. Hastaların fonksiyonel durumunu ve progresyonunu değerlendirmek için takipte kullanılan Fibromiyalji Etki Anketi'nin Türkçe versiyonu (FEA)<sup>19</sup> kullanıldı. FEA fonksiyonel durum, genel durum ve semptomlar olmak üzere üç bölümden oluşan toplam 21 soru ile hastalarda oluşan limitasyonları ve fonksiyonel dizabilyeyi değerlendiren bir ankettir. Bütün sorular 0-10 arasında numerik skala ile değerlendirilmektedir. Yüksek skorlar düşük fonksiyonellik düzeyini göstermektedir.

Veriler IBM SPSS Statistics 23 programı ile analiz edildi. Tanımlayıcı istatistik olarak; sürekli değişkenler için ortalama ve standart sapma veya medyan ve minimum-maksimum değerleri, nitel değişkenler için frekans ve yüzde değerleri verildi. Grup karşılaştırmalarında; sürekli değişkenler için parametrik test koşullarının sağlanması durumunda bağımsız gruplar t-testi, parametrik test koşullarının sağlanmadığı durumlarda Mann-Whitney U testi kullanıldı. Nitel değişkenlerin grup karşılaştırmaları için ki-kare testi kullanıldı. Sürekli değişkenler arasındaki ilişki Pearson korelasyon katsayısı ile değerlendirildi. İstatistiksel analizlerde p<0.05 olması anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 51 fibromiyaljili (46 (%90.1) kadın, 5 (%9.8) erkek) ve 46 sağlıklı kontrol (46 (%89.0) kadın, 5 (%11.0) erkek) arasında yaş bakımından istatistiksel anlamlılık yoktu (sırasıyla; p=1.000, p=0.074). Hasta ve kontrol gruplarının trombosit, OTH, nötrofil, lenfosit, N/L, P/L değerleri arasında anlamlı bir fark yoktu (Tablo I). Fibromiyalji hastalarında D vitamini eksikliği ile CRP ve ESH düzeylerindeki yükseklik anlamlı bulundu (sırasıyla p<0.001, p=0.009, p=0.036) (Tablo I). Hem hasta grupta hem de kontrol grubunda D vitamini ile diğer parametreler arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı (Tablo II). D vitamini ve hastalık şiddeti arasında anlamlı bir korelasyon bulunamadı (p=0.313). Ayrıca fibromiyalji hastalarında, hastalığın şiddeti ile yalnızca trombosit sayısı arasında anlamlı bir ilişki vardı ancak korelasyon katsayısı çok düşük elde edildi (Tablo III).

## Fibromiyaljide D Vitamini ve Enflamasyon İlişkisi

**Tablo I.** Hasta ve kontrol grubu karşılaştırmaları

	Hasta	Kontrol	p
Cinsiyet			
Erkek n (%)	5 (%10)	5 (%11)	1.000 <sup>a</sup>
Kadın n (%)	46 (%90)	41 (%89)	
Yaş	39.10±11.10	43.04±10.35	0.074 <sup>b</sup>
D vitamini	12.0 (2.8-38.0)	22.6 (2.7-52.0)	<0.001 <sup>c</sup>
ESH	16.0 (3.0-56.0)	13.0 (1.0-34.0)	0.036 <sup>c</sup>
CRP	3.23 (3.02-71.20)	3.23 (3.00-13.30)	0.009 <sup>c</sup>
N	3.96 (2.39-8.57)	3.98 (2.28-5.97)	0.285 <sup>c</sup>
L	2.08 (1.37-4.82)	2.26 (1.38-3.28)	0.549 <sup>c</sup>
N/L	1.81 (1.00-3.59)	1.75 (0.99-3.67)	0.207 <sup>c</sup>
Trombosit	265.38±70.09	267.89±54.59	0.846 <sup>b</sup>
OTH	7.69±1.32	7.51±1.13	0.470 <sup>b</sup>
P/L	120.99±39.76	122.93±38.00	0.807 <sup>b</sup>

N: Nötrofil, L: Lenfosit, N/L: Nötrofil lenfosit oranı, P/L: Platelet lenfosit oranı, OTH: Ortalama Trombosit Hacmi, ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı, CRP: C reaktif protein

<sup>a</sup>Ki-kare testi, <sup>b</sup>Bağımsız gruplar t-testi, <sup>c</sup>Mann-Whitney U testi

## Tartışma

Fibromiyalji sendromunda D vitamini ve hastalık şiddeti ile enflamatuvar parametreler arasındaki ilişkiyi araştırdığımız bu çalışmada fibromiyalji hastalarında kontrollere göre D vitaminin daha düşük ve CRP değerlerinin daha yüksek olduğu görüldü. Her ne kadar D vitamini eksikliği ve enflamasyon düzeyi arasındaki ilişki birçok hastalıkta belirtilmiş olsa da, çalışmamızda fibromiyalji hastalarında bu tür bir ilişki açıklanamamıştır.

D vitamini, kemik sağlığı ve kalsiyum/fosfat metabolizmasında iyi tanımlanmış bir rolü olan yağda çözünebilen bir hormondur. Son yapılan çalışmalar D vitaminini diğer fizyolojik fonksiyonlar ve patolojik durumlarla ilişkilendirmiştir. Artrit, kas ağrısı ve fibromiyalji gibi kronik yaygın ağrılı hastalarda, artrit olmayanlara göre anlamlı derecede düşük bir 25 (OH) vitamin D3 konsantrasyonu olduğunu göstermektedir<sup>20,21</sup>. Bununla birlikte düşük 25 (OH) vitamin D3 konsantrasyonlarının multiple skleroz<sup>22</sup>, romatoid artrit<sup>23</sup>, sistemik lupus eritematozis<sup>24</sup> gibi enflamatuvar hastalıklar ile de ilişkili olabileceğini gösteren çalışmalar da mevcuttur. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde fibromiyaljili hastalarda kontrol grubuna kıyasla 25 (OH) vitamin D3 seviyeleri daha düşük bulunmuştur.

Fibromiyalji, enflamatuvar bir hastalık olarak tanımlanamamaktadır. Son zamanlarda yapılan çalışmalar

**Tablo II.** Fibromiyalji hastalarında ve kontrol grubunda D vitamini ve diğer parametreler arasındaki ilişki

			ESH	CRP	N	L	N/L	Trombosit	OTH	P/L	FEA
Vitamin D	Hasta	r	0.027	-0.197	0.052	0.188	-0.178	0.223	-0.192	-0.004	0.144
		p	0.851	0.167	0.717	0.186	0.210	0.116	0.176	0.976	0.313
	Kontrol	r	-0.169	-0.122	-0.115	0.123	-0.152	-0.238	0.077	-0.193	-
		p	0.262	0.420	0.447	0.415	0.313	0.111	0.609	0.199	-

FEA: Fibromiyalji Etki Anketi, N: Nötrofil, L: Lenfosit, N/L: Nötrofil lenfosit oranı, P/L: Platelet lenfosit oranı, OTH: Ortalama Trombosit Hacmi, ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı, CRP: C reaktif protein

**Tablo III.** Fibromiyalji hastalarında, hastalığın fonksiyonel durumu ile diğer parametreler arasındaki ilişki

		ESH	CRP	N	L	N/L	Trombosit	OTH	P/L
FEA	r	0.091	-0.110	0.079	0.163	0.011	0.304	-0.021	0.208
	p	0.524	0.440	0.580	0.253	0.940	0.030	0.884	0.143

FEA: Fibromiyalji Etki Anketi, N: Nötrofil, L: Lenfosit, N/L: Nötrofil lenfosit oranı, P/L: Platelet lenfosit oranı, OTH: Ortalama Trombosit Hacmi, ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı, CRP: C reaktif protein

sitokinleri, enflamatuvar belirleyicileri, uyku bozukluklarını, hiperaljezi, bilişsel işlev bozukluğunu, serum leptin seviyelerini ve diğer enflamatuvar göstergeleri FMS için potansiyel belirteçler olarak tanımlamıştır<sup>25-27</sup>. Hastalığın semptom şiddetini ve progresyonunu gösteren güvenilir laboratuvar belirteçleri bulunmamaktadır.

Sistemik inflamasyonda dolaşımdaki lenfosit sayısında azalma, nötrofil ve trombositoz meydana gelir. Nötrofil lenfosit oranı (N/L) ve platelet lenfosit oranı (P/L) sistemik enflamatuvar yanıtı belirlemek için prognostik faktör olarak önerilen enflamatuvar parametreler olarak değerlendirilmektedir. N/L; diabetes mellitus, koroner arter hastalığı, ülseratif kolit ve enflamatuvar artrit gibi sistemik veya lokal enflamatuvar yanıtla karakterize bazı patolojilerin tanısında oldukça önemlidir<sup>28</sup>. Trombosit aktivasyonunun bir belirleyicisi olan ortalama trombosit hacmi (OTH), kardiyovasküler hastalık için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Fibromiyaljili hastalarda Haliloğlu ve ark. yaptığı bir çalışma OTH değerinin; benzer şekilde Aktürk ve ark. yaptığı bir çalışma ise N/L and OTH değerlerinin yüksek olduğunu göstermiştir<sup>29, 30</sup>. Ancak fibromiyaljinin non-enflamatuvar romatizmal bir durum olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur<sup>31</sup>. Bizim çalışmamızda fibromiyalji hastalarında romatizmal ya da otoimmün hastalık bulunmamaktaydı. Hasta ve kontrol grupları arasında enflamatuvar parametrelerden N/L, P/L, trombosit ve OTH arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir.

Çalışmamızdaki veriler fibromiyalji hastalarında enflamasyonun karakteristik belirteçlerinden CRP ve ESH seviyelerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu göstermiştir. CRP yüksekliği genel enflamasyonu gösterir ve fibromiyalji hastalarındaki bu durum CRP yüksekliğinin zaman içinde hem semptomlara hem de biyolojik belirteçlere yön veren biyodavranışsal bir kofaktör olması yönünde yorumlanabilir<sup>25</sup>. Bununla birlikte FMS hastalarında egzersiz CRP düzeylerini azaltarak hastalarda anti-enflamatuvar etki gösterdiğine dair çalışmalar da mevcuttur<sup>32</sup>. Her ne kadar son yıllarda yapılan çalışmalar fibromiyaljide enflamatuvar yanıt sisteminin varlığının klinik semptomlar ve biyokimyasal veriler arasında paralellik olduğunu vurgulayan belirli sitokin (IL-6, IL-8) seviyelerinde yükseklik olduğunu ileri sürmüş olsa da<sup>33, 34</sup>, CRP ve ESH böyle bir ilişki tam olarak bildirilmemiştir.

Bu makalenin amacı, daha önceki çalışmalardan farklı olarak fibromiyaljide D vitamini eksikliğinin enflamasyon ile arasındaki ilişkisi ve hastalığın patogenezi ve tedavisindeki potansiyel rolü hakkında bilgi edinmektir. Fibromiyaljide enflamasyon belirtileri hastalara verilen tedaviler için farklı terapötik stratejilere yol açabilir. Ancak çalışmamızın sonuçları, fibromiyaljide umut verici enflamatuvar belirteçler olarak gösterilen N/L, P/L, trombosit, OTH, CRP ve ESH parametrele-

rin D vitamini eksikliği ile korele olmadığını göstermiştir. Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Bunlardan ilki hasta ve kontrol grubundaki katılımcı sayısının az olmasıdır. İkincisi, retrospektif bir analizin hastalarımızda egzersize cevap ile CRP düzeylerini değerlendirmemize imkan vermemesidir.

Sonuç olarak FMS hastalarında vitamin D ve hastalık dizabilitesinin enflamatuvar parametreler ile değerlendirilmesi basit, pahalı olmayan bir yöntem olarak görülse de bu konuda daha fazla hasta sayısı ve klinik değerlendirme parametreleri ile yapılacak çalışmalara gereksinim vardır.

## Kaynaklar

1. Clauw DJ. Fibromyalgia: an overview. *Am J Med* 2009;122(12):3-13.
2. Bellato E, Marini E, Castoldi F et al. Fibromyalgia syndrome: etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Pain Res Treat* 2012;11:426130.
3. Smith HS, Harris R, Clauw D. Fibromyalgia: an afferent processing disorder leading to a complex pain generalized syndrome. *Pain Physician*. 2011;14(2):217-245.
4. Marques AP, Santo ASDE, Berssaneti AA, Matsutani LA, Yuan SLK. Prevalence of fibromyalgia: literature review update. *Rev Bras Reumatol Engl Ed*. 2017;7-8;57(4):356-363.
5. Xiao Y, Haynes WL, Michalek JE, Russell IJ. Elevated serum high-sensitivity C-reactive protein levels in fibromyalgia syndrome patients correlate with body mass index, interleukin-6, interleukin-8, erythrocyte sedimentation rate. *Rheumatol Int* 2013;33(5):1259-1264.
6. Russell IJ, Larson AA. Neurophysiopathogenesis of fibromyalgia syndrome: a unified hypothesis. *Rheum Dis Clin N Am*. 2009;35:421-435.
7. Masuko K. The multifaceted effects of vitamin D and its potential contribution to rheumatoid arthritis. *British Journal of Medicine and Medical Research* 2014;4(8): 1680-1690.
8. Cantorna MT, Zhu Y, Froicu M, Wittke A. Vitamin D status, 1,25-dihydroxyvitamin D3, and the immune system. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2004; 80(6):1717-1720.
9. Body JJ, Bergmann P, Boonen S, Devogelaer JP, Gielen E, Goemaere S, et al. Extraskeletal benefits and risks of calcium, vitamin D and anti-osteoporosis medications. *Osteoporosis International*. 2012;23(1):1-23.
10. Matthana MH. The relation between vitamin D deficiency and fibromyalgia syndrome in women. *Saudi Medical Journal*. 2011;32(9):925-929.
11. Olama SM, Senna MK, Elarman MM, Elhawary G. Serum vitamin D level and bone mineral density in premenopausal Egyptian women with fibromyalgia. *Rheumatology International* 2013;33(1):185-192.
12. Okumus M, Koybası M, Tuncay F, Ceceli E, Ayhan F, Yorgancıoğlu R, Borman P. Fibromyalgia syndrome: is it related to vitamin D deficiency in premenopausal female patients? *Pain Manag Nurs*. 2013 Dec;14(4):156-163.
13. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest*. 2003;111(12):1805-12.
14. Bath PM, Butterworth RJ. Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1996;7:157-161.
15. Akbas EM, Gungor A, Ozcicek A, Akbas N, Askin S, Polat M. Vitamin D and inflammation: evaluation with neutrophil-to-

## Fibromiyaljide D Vitamini ve Enflamasyon İlişkisi

- lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio. Arch Med Sci. 2016 Aug 1;12(4):721-7.
16. Briggs C. Quality counts: new parameters in blood cell counting. Int J Lab Hematol. 2009;31:277-297.
  17. D.J. Clauw. Fibromyalgia. JAMA, 2014;311: 1547.
  18. Frederick Wolfe, Daniel J. Clauw, Mary-Ann Fitzcharles, Don L. Goldenberg, Robert S. Katz, Philip Mease, Anthony S. Russell, I. Jon Russell, John B. Winfield, Muhammad B. Yunus. The American College of Rheumatology Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia and Measurement of Symptom Severity. Arthritis Care & Research. 2010;62(5):600–610.
  19. Ediz L, Hiz O, Toprak M, Tekeoglu I, Ercan S. The validity and reliability of the Turkish version of the Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire. Clin Rheumatol. 2011;30(3):339-46.
  20. Wu Z, Malihi Z, Stewart AW, Lawes CM, Scragg R. The association between vitamin D concentration and pain: a systematic review and meta-analysis. Public Health Nutr. 2018 Aug;21(11):2022-2037.
  21. Yilmaz R, Salli A, Cingoz HT, Kucuksen S, Ugurlu H. Efficacy of vitamin D replacement therapy on patients with chronic non-specific widespread musculoskeletal pain with vitamin D deficiency. Int J Rheum Dis. 2016 Dec;19(12):1255-1262.
  22. Voo VTF, O'Brien T, Butzkueven H, Monif M. The role of vitamin D and P2X7R in multiple sclerosis. J Neuroimmunol. 2019 May 15;330:159-169.
  23. Bellan M, Sainaghi PP, Pirisi M. Role of Vitamin D in Rheumatoid Arthritis. Adv Exp Med Biol. 2017;996:155-168.
  24. Hassanalilou T, Khalili L, Ghavamzadeh S, Shokri A, Payahoo L, Bishak YK. Role of vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus incidence and aggravation. Auto Immun Highlights. 2017 Dec 26;9(1):1.
  25. Metyas S, Rezk T, Arkfeld D, Leptich T. Autoinflammation and immunomodulation in inflammatory fibromyalgia syndrome- a review. Curr Rheumatol Rev. 2017;13:98–102.
  26. Littlejohn G, Guymer E. Neurogenic inflammation in fibromyalgia. Semin Immunopathol. 2018;40:291–300.
  27. Malhotra D, Saxena AK, Dar SA, Kumar V, Nasare N, Tripathi AK et al. Evaluation of cytokine levels in fibromyalgia syndrome patients and its relationship to the severity of chronic pain. J Musculoskelet Pain. 2012;20:164–169.
  28. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts-rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. Bratisl Lek Listy. 2001;102:5-14.
  29. Haliloğlu S, Carlioglu A, Sahiner E, Karaaslan Y, Kosar A. Mean platelet volume in patients with fibromyalgia. Z Rheumatol. 2014 Oct;73(8):742-5.
  30. Aktürk S, Büyükavcı R. Evaluation of blood neutrophil-lymphocyte ratio and platelet distribution width as inflammatory markers in patients with fibromyalgia. Clin Rheumatol. 2017 Aug;36(8):1885-1889.
  31. Boyraz I, Karakoyun A, Koç B. Fibromiyalji Sendromunda Enflamasyon Varlığının Nötrofil/Lenfosit ve Platelet/Lenfosit Oranlarıyla Saptanması. Eur J Health Sci. 2015;1(1):15-19.
  32. Ortega E, García JJ, Bote ME, Martín-Cordero L, Escalante Y, Saavedra JM, Northoff H, Giraldo E. Exercise in fibromyalgia and related inflammatory disorders: known effects and unknown chances. Exerc Immunol Rev. 2009;15:42-65.
  33. Mendieta D, De la Cruz-Aguilera DL, Barrera-Villalpando MI, Becerril-Villanueva E, Arreola R, Hernández-Ferreira E et al. IL-8 and IL-6 primarily mediate the inflammatory response in fibromyalgia patients. J Neuroimmunol. 2016 Jan 15;290:22-5.
  34. Bazzichi L, Rossi A, Massimetti G, Giannaccini G, Giuliano T, De Feo F et al. Cytokine patterns in fibromyalgia and their correlation with clinical manifestations. Clin Exp Rheumatol. 2007 Mar-Apr;25(2):225-30.



OLGU BİLDİRİMİ

## Multipl Kranial Nöropatiyle Prezente Olan Rinoserebral Mukormikoz Olgusu

Fatma ŞİMŞEK, Nazım KIZILDAĞ, Hasan KARAMAN, Yunus Emre AKTAŞ

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Erzurum.

### ÖZET

Rinoserebral mukormikoz, mukormikozun en sık görülen formu olup, fatal seyreden fulminan bir enfeksiyondur. Sıklıkla immünsüpre ve diabeti olup ketoasidoz gelişen hastalarda görülmektedir. Hastalık primer olarak paranasal sinüslerde olup direk yolla yada damar duvarı invazyonu ile intrakranial yayılım gösterir. Rinoserebral mukormikoz, ateş, pürülan burun akıntısı, baş ağrısı, yüz ağrısı gibi akut sinüzit bulguları ile gelebilir. Mortal seyirli bir hastalık olduğu için diabet tanılı, ketoasidozu olan ve akut sinüzit bulguları gelişen hastalarda mukormikoz tanısının dışlanması önemlidir. Tedavisi zor bir hastalıktır. Tanı ne kadar erken konulup tedaviye ne kadar erken başlanırsa başarı şansı o kadar yükselmektedir. Nekrotik dokunun debritleme ve yüksek doz amfoterisin B kullanımı tedavinin ana prensibini oluşturmaktadır. Burada multipl kranial nöropatisi gelişerek takipte mukormikoz tanısı alan ve ilk görüntülemelerinde hafif akut sinüzit bulguları olan hasta sunulmuştur. Bu vakada diabetik ketoasidozu ve akut sinüziti olan hastalarda mukormikozun ayırıcı tanıda ilk ekarte edilmesi gereken hastalık olması gerektiği vurgulanmak istenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Rinoserebral mukormikoz. Diabetes mellitus. Kranial nöropati. Akut sinüzit.

### A Case of Rhinocerebral Mucormycosis Presented by Multiple Cranial Neuropathy

### ABSTRACT

Rhinocerebral mucormycosis is the most common form of mucormycosis and is a fatal fulminant infection. It is frequently seen in patients with immunosuppression and diabetes who develop ketoacidosis. The disease is primarily located in the paranasal sinuses and shows intracranial spread by direct or vessel wall invasion. Rhinocerebral mucormycosis may present with signs of acute sinusitis such as fever, purulent nasal discharge, headache, and facial pain. It is important to exclude the diagnosis of mucormycosis that is a mortal disease in patients with diabetes, ketoacidosis and acute sinusitis. It is a difficult disease to treat. The earlier the diagnosis is made and the sooner the treatment is started, the higher the chance of success. Debridement of necrotic tissue and the use of high-dose amphotericin B are the main principles of treatment. We present a patient with multiple cranial neuropathies who was diagnosed as mucormycosis at follow-up and had mild acute sinusitis on initial imaging. In this case, it is emphasized that mucormycosis should be the first disease to be ruled out in the differential diagnosis in patients with diabetic ketoacidosis and acute sinusitis.

**Key Words:** Rhinocerebral mucormycosis. Diabetes mellitus. Cranial neuropathy. Acute sinusitis.

Mukormikoz özellikle immün sistemi baskılanmış kişilerde ve diabetes mellitus tanısı olan hastalarda çeşitli sendromlarla kendini gösterir. Rino-orbitoserebral ve pulmoner enfeksiyonlar bu mantarların neden olduğu ana sendromlardır<sup>1</sup>. Santral sinir sistemi (SSS) tutulumu, mukormikozun en sık görülen belirtisidir<sup>2</sup> ve ölüm oranı %85'dir<sup>3</sup>. Klinik semptomlar genellikle akut sinüzit, yüz ödemi ve ağrı, orbital semptomlar, rinore gibi spesifik olmayan rahatsızlık ve baş ağrısı olarak başlar ve nihai oftalmopleji, körlük ve letarjiye kadar ilerler<sup>2</sup>. Diyabetik ketoasidoz

nedeniyle dahiliye kliniğinde takip edilen ve baş ağrısı nedeni ile nöroloji konsültasyonu istenen hastada takipte multipl kranial nöropati gelişmiştir. Yatışının dördüncü gününde mukormikoz tanısı alan hasta klinik progresyonu ve bu hastalarda akut sinüzitin öneminin vurgulanması amacı ile sunulmuştur.

### Olgu Sunumu

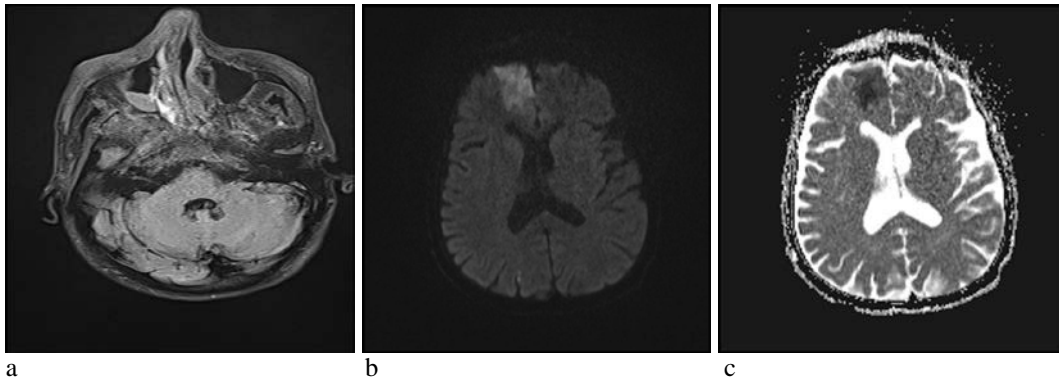
49 yaşında, 5 yıldır diabet tanısıyla oral antidiyabetik kullanan bayan hasta acil servise halsizlik ve baş ağrısı nedeni ile başvurmuştu. Kan şekeri düzensiz seyreden hasta diabetik ketoasidoz nedeniyle dahiliye yoğun bakıma yatırılarak tedavisi düzenlenmişti. Şiddetli baş ağrısı nedeni ile nöroloji konsültasyonu istenen hastanın 3-4 gündür olan, özellikle başının sağ tarafına lokalize ağrısı olduğu öğrenildi. Ağrısı gün içerisinde ara vermeden devam ediyor, bulantı kusma-

Geliş Tarihi: 25 Haziran 2019  
Kabul Tarihi: 02 Eylül 2019

Dr. Fatma ŞİMŞEK  
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Nöroloji Anabilim Dalı, Erzurum.  
Tel: 0505 834 77 80  
e-posta: klamaks@hotmail.com

sı olmuyormuş. Bazen zonklayıcı özellik gösteriyor, ağrı kesici ile şiddeti kısmen azalıyor fakat tamamen düzelmeyormuş. Daha önceden olan benzer özellikte baş ağrısı tarif etmiyordu. Özgeçmiş; beş yıldır diabet mellitus tanısı, 20 yıldır psöriazis tanısı vardı. İki yıl önce sağ gözden katarakt nedeni ile opere olmuştu. Üç ve beş yıl önce menenjit geçirme öyküsü vardı. Soygeçmişinde özellik yoktu. Fizik muayenede; sağ göz kızamık ve ödemli idi. Nörolojik muayenede; bilinç açık, oryante ve koopere idi. Ense sertliği yoktu, göz hareketleri serbest olup sağ göz ödem nedeni ile semipitoz görünümünde ve hareket esnasında ağrılı idi. Nistagmusu yoktu, pupiller izokorik ve sağ gözde ışık refleksi direk/indirek alınmıyor, sol gözde indirek ışık refleksi zayıf almıyordu. Duyu-motor defisiti yoktu ve taban cildi refleksi bilateral fleksördü. Akut baş ağrısı nedeni ile çekilen beyin tomografisinde patoloji görülmedi. Mevcut klinik ile orbital selülit ve buna bağlı nörolojik komplikasyon olabileceği düşünülerek göz konsültasyonu istenmişti. Göz kliniği tarafından hastada diabetik papillopati olabileceğinden şüphelenilmiş ve kortikosteroid başlanması, ayırıcı tanı açısından yeniden nörolojik değerlendirilme yapılması önerilmişti. Çekilen difüzyon manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) ve kavernoöz sinüs trombozu yönüyle çekilen venografide patoloji izlenmemişti. Diabetik ketoasidoz kliniği ile takip edilen hasta mukormikoz yönü ile yattığı klinikte kulak burun boğaz (KBB) tarafından değerlendirilmiş, ağız ve burun içinde herhangi bir lezyon görülmediği için hastada mukormikoz düşünülmemişti. Hastanın yatışının ikinci gününde baş ağrısının şiddetinde iyice artma, mide bulantısı ve kusma, sağda evre 4 periferik fasial paralizisi gelişmesi nedeni ile yeniden KBB tarafından değerlendirilmişti. Kulak yolunda herhangi bir patoloji izlenmemiş, aldığı steroid tedavisinin devamı önerilmişti. Nörolojik muayenede 2, 3, 4, 6 ve 7. kranial sinir paralizisi vardı. Muayenede nörolojik açıdan progresyonu olan hastanın daha önceden iki defa menenjit geçirme öyküsü ve multipl kranial nöropatisi olması

nedeni ile bazal menenjit olabileceği şüphesi ile difüzyon ve kontrastlı kranial MRG çekirildi. MRG'de sağ frontal bölgede difüzyon kısıtlayan akut enfarkt ile uyumlu görünüm izlendi, kontrastlı MRG'si normaldi, sağ maksiller ve etmoid sinüslerde hafif inflamatuvar görüntüler izlendi (Şekil 1). Ense sertliği şüpheli olan hastaya menenjit açısından enfeksiyon hastalıkları tarafından lomber ponsiyon yapıldı, mikroskopik bakısında iki lenfosit ve mikroprotein 44 mg/dl olan hastada santral sinir sistemi enfeksiyonu düşünülmedi. Nörolojik açıdan inflamatuvar bir olaya sekonder nörolojik komplikasyon geliştiği düşünülen hastaya asetilsalisilik asit 100 mg/gün başlanması ve mukormikoz açısından gerekli kliniklerce yeniden değerlendirilmesi önerildi. Gelişinde beyaz küresi normal, sedimentasyonu 38 mm, C reaktif proteini (CRP) 181 mg/l olan hastanın üç gün sonrasında CRP:217 mg/l idi. Yattığı klinikte hastaya meropenem tedavisi başlanmıştı. Kan ve idrar kültürleri negatifti. Ketoasidoz tablosu düzelen hastada yatışının dördüncü gününde hafif uykuya meyil olması nedeniyle yapılan nörolojik muayenesinde öğürme refleksi değerlendirilirken ağız tavanında sağ lokalizasyonlu yumuşak ve sert damağı içeren nekrotik alan görülmesi (Şekil 2) ile hasta mukormikoz tanısı ile yeniden KBB tarafından değerlendirilerek cerrahi debridman yapılması planlandı ve başlanan steroid tedavisi sonlandırıldı. Bir gün sonrasında cerrahiye alınan hastanın burun üzerinde sağ tarafta da nekrotik alan geliştiği görüldü (Şekil 3). Hastanın sağ göz ekzantrasyonu ile birlikte sinonazal bölgedeki nekrotik dokuları debride edildi. Genel durumu kötü olan hastaya operasyon sonrası 5 mg/kg/gün amfoterisin B başlanarak anestezi yoğun bakımda takibine devam edildi. Histopatolojik incelemede septumsuz, dik açıyla dallanan kalın hifler ve damar proliferasyonu mukormikoz ile uyumluydu. Hastanın beyin MRG'sinde görülen lezyonlar mukormikozun serebral yayılımı olarak değerlendirildi (Şekil 4). Hasta operasyondan bir hafta sonra eks oldu.



Şekil 1:

T1 flair kesitte sağ maksiller sinüste akut sinüziti düşündüren inflamatuvar görüntü (a), difüzyon görüntülemesinde B1000'de sağ frontal bölgede hiperintens (b), ADC'de hipointens difüzyon kısıtlaması gösteren (c) akut enfarkt ile uyumlu görüntü.



Şekil 2:  
Hastanın 4.günde ağız tavanında sağ tarafta yumuşak ve sert damağı içeren nekrotik alan izleniyor.

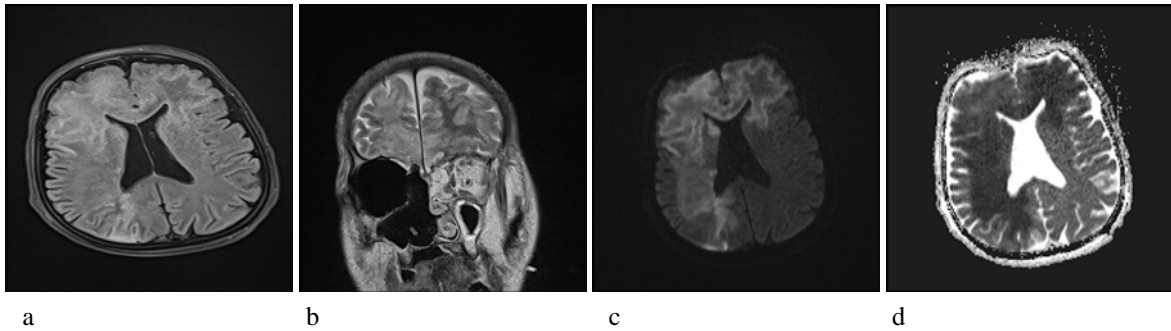


Şekil 3:  
Hastanın sağ gözdeki ödem, ekimozu ve 5.günde operasyona götürülürken burun üzerinde sağ tarafta oluşan nekrotik alan görülüyor.

### Tartışma

Doku nekrozu ile sonuçlanan anjiyoinvazyon ve vasküler tromboz mukormikoz enfeksiyonunun özelliğidir<sup>4</sup>. Diabetik ketoasidozdaki asidik ortam, demirin serbestleştirici proteinlerden ayrışmasına neden olur. Böylece mantarın serbest demiri kullanmasını sağlayarak mukorun büyümesini kolaylaştırır<sup>5</sup>. Hastamızın acil başvurusunda ketoasidoz tablosunun olması etiyolojik olarak bir risk faktörü olup, hastalığının hızlı progresyon göstermesine zemin hazırlamıştır. Hastada papillopati için başlanan ve sonrasında periferik fasiyal paralizisi için iki gün boyunca verilen 250 mg/gün metilprednizolonda klinik progresyonu hızlandırmış olabilir. Gelişte mevcut olan gözde ödem ve sinüzit bulguları mukormikoz hastalarında sık görülen semptomlar arasında yer almaktadır. Fakat hastanın yapılan nazofarengeal muayenelerinde nekrotik doku izlenmediği için hastada mukormikoz düşünülmemiş yatışının dördüncü gününde nekrotik dokunun izlenmesi ile tanısı netleşmiştir. Literatüre bakıldığı zamanda hastaların tanı alma süreleri ortalama yedi gün civarındadır. Oldukça agresif bir klinik seyir gösteren hastanın ilk gün sadece 2. kranial sinir tutulumu varken, dördüncü günde 2, 3, 4, 6, 7. kranial sinir tutulumları vardı. Progresyonu bu kadar hızlı olan bir hastalıkta tedavinin de hızlı başlanması hastalık progresyonunu durdurma açısından oldukça önemlidir.

Gelişte sağ gözde ödem ve kızarıklık olması nedeni ile hastada orbital sellülitten şüphelenilmiş, göz kliniği tarafından ise diyabetik papillopati olabileceği düşünülerek hastaya steroid tedavisi önerilmişti. Orbital sellülit erken ve uygun antibiyotik tedavisi uygulanmadığı durumlarda optik nöropati, endoftalmi, kavernöz sinüs trombozu, menenjit ve beyin absesi gibi komplikasyonları nedeniyle görmeyi ve hayatı tehdit edebilir<sup>6,7</sup>. Bu hastalarda görme kaybı, oftalmopleji



Şekil 4:

T1 Flair kesitte bilateral frontal, sağ frontoparietal ve parietookspital bölgede hiperintens, heterojen görüntüler (a), T2 sekansta sağ frontalde belirgin bilateral frontallerde hiperintens görünüm ve sağ orbita ve nazal kavite debrütmenına ait görünüm (b), difüzyon ağırlıklı görüntülerde B1000'de korteksin korunduğu hiperintens alanlar (c), ADC de bu alanlarda difüzyon kısıtlaması olduğu izlendi (d) ve mevcut görüntüler mukormikozun serebral yayılımı olarak değerlendirildi.



kliniğe eşlik edebilir. Hastanın o dönem çekilen beyin MRG'de parankim normal, venografide kavernöz sinüsler açıktı. Takipte hastada multipl kranial nöropati gelişince mevcut tabloyu açıklamadığı için orbital selülit tansından uzaklaştırıldı.

Hastada multipl kranial nöropati olması, özgeçmişinde iki defa geçirilmiş menenjit öyküsü ve immünsüpresyonu olması nedeni ile bazal menenjitten şüphelenilmiş, fakat çekilen beyin MRG'sinin menenjit ile uyumlu olmaması ve BOS bulgularının normal olması nedeni ile bu tanıdan uzaklaşmıştır.

Hastanın acile başvuruda ketoasidozu ve orbital selülit düşündürdüğü sağ gözde inflamatuvar görüntüsü olması nedeni ile başvurusunun ikinci gününde gerekli kliniklerle mukormikoz açısından değerlendirilmiş fakat nazal kavite ve ağız içerisinde nekrotik doku izlenmediği için farklı etiyolojik nedenler araştırılmıştır. Hastanın ilk çekilen MRG'sinde sağ maksiller sinüs ve etmoid sinüste hafif inflamatuvar görüntüler izlenmiş fakat bunlar başlangıçta çok önemsenmemiştir. Oysaki mukormikoz şüphesi olan hastalarda, etiyolojik olarak risk faktörü varsa paranazal sinüslerde görülen inflamatuvar değişiklikler aksi ispatlanana kadar mukormikoz olarak kabul edilip bu yönde profilaktik tedavi başlanmalıdır. Çok sık görülen bir klinik tablo olmadığı için hastalarda sinüzit bulguları ile tanı alma güç olup, tanı genellikle hastalığın yayılmasıyla birlikte ortaya çıkan nörolojik komplikasyonlar sonrasında ve nekrotik dokunun oluşması sonrasında konulmaktadır. Bu durumda tedavide gecikmeye neden olmaktadır. Bu nedenle ketoasidozu olup, görüntüleme akut sinüziti olan hastalarda mukormikoz tanısını koymada kullanılacak, uygulanabilirliği pratik testlere ihtiyaç vardır. Bu tedavideki gecikme oranlarının azalmasını sağlama açısından önemlidir.

Enfeksiyonun komşu dokulara hızlı ve invazif yayılması, tanının doğru ve hızlı konulmasının gecikmesi göz önüne alındığında invaziv mukormikoz rinoserebral formda %85 ve yayılmış formlarda %90 yüksek

mortalite oranına sahiptir<sup>8</sup>. Rinoserebral mukormikoz tedavisinin temel taşları erken cerrahi debridman ve uygun antifungal tedavidir<sup>9</sup>. Hastaya dördüncü gün tanı konularak cerrahi ve medikal tedavi uygulanmış fakat mortalitesi yüksek olan bu hastalıkta hasta cerrahiden bir hafta sonra eks olmuştur.

Rinoserebral mukormikoz, mortalitesi yüksek ve tedaviye dirençli klinik bir tablodur. Tedavinin gecikmesi durumunda mortalite oranları daha da yükselmektedir. Bu nedenle klinik şüphe durumunda bile hastaya tıbbi tedavi başlanması önemlidir.

## Kaynaklar

1. Kauffman CA, Malani AN. Zygomycosis: an emerging fungal infection with new options for management. *Curr Infect Dis Rep* 2007;9:435-40.
2. Safar A, Marsan J, Marglani O, et al. Early identification of rhinocerebral mucormycosis. *J Otolaryngol*. 2005;34:166-71.
3. Islam MN, Cohen DM, Celestina LJ, et al. Rhinocerebral zygomycosis: An increasingly frequent challenge: Update and favorable outcomes in two cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2007;104:28-34.
4. Chakrabarti A, Denning DW, Ferguson BJ, et al. Laryngoscope. Current medical mycology; Fungal rhinosinusitis: a categorization and definitional schema addressing current controversies; 2009;119:1809-18.
5. Spellberg B. Mucormycosis pathogenesis: beyond rhizopus. *Virulence*. 2017;8:1481-82.
6. Hershey BL, Roth TC. Orbital infections. *Semin Ultrasound CT MR* 1997; 18: 448-59.
7. Reynolds DJ, Kodsı SR, Rubin SE, Rodgers IR. Intracranial infection associated with preseptal and orbital cellulitis in the pediatric patient. *J AAPOS* 2003; 7: 413-17.
8. Skiada A, Lass-Floerl C, Klimko N, et al. Challenges in the diagnosis and treatment of mucormycosis. *Med Mycol*. 2018;56:93-101.
9. Kontoyiannis DP, Lewis RE. How I treat mucormycosis. *Blood*. 2011;118:1216-24.

OLGU BİLDİRİMİ

## Yüksek Kardiyak Riskli Olguda Ultrasonografi Eşliğinde Kombine Femoral-Siyatik Blok\*

Nezir YILMAZ<sup>1</sup>, Selcan YEREBAKAN<sup>2</sup>, Alp GURBET<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Hatay Antakya Devlet Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Antakya.

<sup>2</sup> Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Bursa.

### ÖZET

Yüksek kardiyak riskli hastalarda, hemodinamik duyarlılık ve antikoagülan kullanımı nedeniyle genel ve spinal anestezi kontraendike olarak kabul edilmektedir. Hemodinami üzerine etkileri minimal olan periferik sinir blokları yüksek riskli hasta grubunda daha güvenli bir anestezi yöntemi olarak görülmektedir. Bu olgu sunumunda yakın zamanlı miyokard infarktüsü geçmişi olan yüksek riskli kardiyak hastada kombine femoral –siyatik blok uygulamasını sunuyoruz. Hastada operasyon süresince ek anestezi ve analjezi ihtiyacı gözlenmedi. Peroperatif ve erken postoperatif dönemde komplikasyona rastlanmadı. Sonuç olarak kombine femoral –siyatik blok yüksek riskli hastalarda alt ekstremitte cerrahilerinde etkin ve güvenli bir anestezi yöntemi olarak uygulanabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Rejyonel anestezi. Yüksek kardiyak risk. Kombine femoral-siyatik blok.

### The Ultrasonography-Guided Femoral-Siatic Block in Patient with High Cardiac Risk

### ABSTRACT

In patients with high cardiac risk general and spinal anesthesia considered contraindicated because of hemodynamic sensitivity and anticoagulant use. Peripheral nerve blocks that minimal effect on hemodynamic status are seen as a safer anesthetic method. In this case report, we present combined femoral-sciatic nerve block in a patient, has a near time myocardial infarction story with high cardiac risk. During the surgery patient did not need any additional analgesic and anesthetic drugs. No complications observed in peroperative and early postoperative period. In conclusion, combined sciatic-femoral nerve block can be used as an effective and safer anesthetic method for lower extremity surgery in patients with high cardiac risk.

**Key Words:** Regional anesthesia. Combined femoral-siatic block. High cardiac risk.

Geriatrik amputasyonlarda hasta popülasyonunun büyük bir kısmını etiolojisinde diyabetes mellitus ve koroner arter hastalığı bulunan periferik damar hastalıkları tanıli ileri yaşlı hastalar oluşturmaktadır. Bu hastalar ileri yaş ve eşlik eden sistemik hastalıklar nedeni yüksek riskli olarak kabul edilmektedir.

Yüksek kardiyak riskli hastalarda non-kardiyak cerrahi planlanırken preoperatif, peroperatif ve postoperatif komplikasyon riskinin artmış olduğu unutulmamalı-

dır.<sup>1</sup> Bu tür hastalarda operasyonun aciliyet ve zarar oranı düşünülerek en uygun koşullarda planlanması önerilmektedir.<sup>2</sup> Ancak fonksiyonunu kaybetmiş ve dolaşımı olmayan uzuv beklenen süre içerisinde hastanın genel durumunda bozulma ve hareket şansını yitirmesine neden olabilmekte; gelişebilecek enfeksiyon nedeni ile mortalite ve morbiditede artışa yol açabilmektedir.<sup>3,4</sup>

Cerrahi planlanan yüksek kardiyak riskli hastalarda anestezi yöntemi seçiminde solunum ve hemodinami üzerine etkileri minimal olan periferik sinir blokları ideal bir uygulamadır.<sup>5,6</sup>

Literatürde yüksek kardiyak riskli olgularda periferik sinir blokları uygulamalarına ilişkin vaka sunumları olmakla birlikte yakın zamanlı miyokard infarktüsü sonrası periferik sinir blokları bildirimini sınırlıdır.<sup>7,8</sup> Transtibial amputasyon planlanan yakın zamanlı miyokard infarktüsü geçmişi olan hastamızda uyguladığımız femoral ve siyatik blok uygulamamızı paylaşmayı amaçladık.

Geliş Tarihi: 24 Mayıs 2019  
Kabul Tarihi: 13 Eylül 2019

\* Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kongresi'nde elektronik poster formatında sunulmuştur (25-29 Ekim 2017, Antalya).

Dr. Nezir YILMAZ  
Hatay Antakya Devlet Hastanesi,  
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği,  
Antakya, Hatay  
Tel.: 0506 893 94 96  
E-posta: yilmaznezir@hotmail.com

## Olgu Sunumu

Diyabetes mellitus ve koroner arter hastalığı tanıları ile takipli 70 yaş kadın hasta diyabetik ayak enfeksiyonu nedeni ile acil servise başvurdu. İskemik ayak nedeni ile amputasyon planlanan hasta ortopedi kliniğine yatırıldı. Yatışının 2. gününde göğüs ağrısı gelişen hastaya çekilen EKG’de ST elevasyonu gözlenince kardiyoloji kliniğine konsülte edildi. ST elevasyonu subakut inferior MI tanısı ile kardiyoloji kliniğince devir alınan hasta koroner yoğun bakım ünitesine yatırılarak antikoagülan ve antiagregan tedaviye başlandı. Hastanın yatışının 12. gününde ortopedi kliniğinin yeniden değerlendirmesinde iskemi seviyenin yükseldiği tespit edilen hastaya acil olarak transtibial amputasyon planlandı. Preoperatif kardiyoloji değerlendirmesinde acil şartlarda antikoagülan ve antiagregan tedavisi kesilmeden opere olabileceği belirtilmiştir.

Olgunun preoperatif değerlendirmesinde genel durum orta-kötü bilinç açık koopere olarak değerlendirildi. Mallampati skoru 3 olarak değerlendirildi. Solunum sistemi muayenesinde hasta takipneik görünümde ve dinlemekle bilateral bazal raller tespit edildi. Akciğer grafisinde bazalarda sıvı ile uyumlu radyoopasite gözlemlendi. Kardiyovasküler sistem muayenesinde EKG de sinüs ritmi ve inferior derivasyonlarda (D2-D3-AVF) derin Q formasyonu, ekokardiyografisinde EF %40-45 olarak tespit edildi. Dopamin infüzyon desteğinde ölçülen kan basıncı değeri 100/60 mmHg idi. Hemogram ve biyokimya değerleri normal sınırlarda idi.

ASA 4 risk belirlenen olgunun hemodinamisinin düzensiz olması ve antikoagülan kullanımı nedeni ile genel anestezi ve santral blok uygulamalarının riskli olduğu düşünülerek kombine siyatik-femoral blok uygulanması planlandı.

Hasta operasyon odasına alındı. EKG, periferik oksijen saturasyonu ve non-invaziv kan basıncı ölçümü ile monitörize edildi. Kalp tepe atımı 58 atım/dk, SpO<sub>2</sub> 94 ve 5 mcg/kg/dk dopamin infüzyonu desteği altındaki kan basıncı 96/55 mmHg olarak ölçüldü. Gerekli asepsi ve antisepsi sağlandıktan sonra supin pozisyonunda ultrasonografi eşliğinde siyatik sinir görüntülenerek 10 ml %0,5 bupivakain (Marcaine %0.5, AstraZeneca, İstanbul-Türkiye) + 5ml %2 lidokain (Aritmal %2, Osel, İstanbul-Türkiye) ile anterior siyatik blok ve femoral üçgende femoral sinir usg ile görüntülenerek 10 ml %0,5 bupivakain (Marcaine %0.5, AstraZeneca, İstanbul-Türkiye) + 5ml %2 lidokain (Aritmal %2, Osel, İstanbul-Türkiye) ile femoral sinir blokajı uygulandı. Blok sonrası sensoriyal seviye pinprick testi ile, motor blok ise Bromage skalası (0: Motor blok yok, 1: Kalçada hareket yok, 2: Kalça ve dizde hareket yok, 3: Kalça, diz ve ayak bileğinde hareket yok) ile değerlendirildi. Yaklaşık 30 dk sonra bromage skalası 3 ve

sensoriyal blok seviyesi L1 seviyesine ulaşınca turnike uygulanarak operasyon başlatıldı. Operasyon yaklaşık 30 dk sürdü. Operasyon süresi boyunca hipotansiyon, bradikardi gibi hemodinamik bir problemle karşılaşmadı ve ek analjezi ihtiyacı olmadı. Peroperatif ve erken postoperatif dönemde komplikasyon gözlenmeyen hastada analjezi süresi 6 saat olarak belirlendi.

## Tartışma ve Sonuç

Preoperatif değerlendirmede kardiyak risk belirlenirken; daha önce herhangi bir zamanda MI geçirmiş bir hastanın perioperatif dönemde re-enfarktüs oranı % 5-8, MI sonrası mortalite oranı ise % 36-70 olarak bildirilmektedir.<sup>9</sup> Şiddetli sol ventrikül yetmezliği olan, çok damarlı koroner arter hastalığı olan ve yakın zamanda miyokard infarktüsü geçirmiş hastaların majör kalp dışı cerrahiden sonra morbidite ve mortalite açısından yüksek risk altında olduğu bildirilmiştir.<sup>10</sup> En yüksek risk gurubunu ise Otuz gün içinde MI geçiren hastalar oluşturur ve bundan daha uzun zaman geçmişse riski kardiyak patolojinin seyri ve egzersiz toleransı belirler.<sup>11</sup>

Genel anestezi ile kıyaslandığında derin ven trombozu, pulmoner embolizm, hipoksi, pnömoni, solunum depresyonu, renal yetmezlik ve miyokardiyal infarktüs riskinin daha az görüldüğü reyonel anestezi uygun bir alternatif yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır.<sup>12,13</sup>

Alt ekstremitte cerrahilerinde reyonel anestezi yöntemi olarak nöroaksiyal bloklar sıkça kullanılmaktadır. Ancak antikoagülan ilaç kullanımına veya sepsise bağlı koagülasyon bozukluğuna sahip yüksek riskli hastalarda nöroaksiyal blokların uygulanmasının güvenli olmadığı kabul edilmektedir.<sup>14,15</sup> Ayrıca blok seviyesinin altında oluşan vazodilatasyona bağlı hipotansiyon ve sempatik denervasyon sonucu gelişen bradikardi kardiyak açıdan yüksek riskli olgularda mevcut durumu daha da ağırlaştırabilir.<sup>16</sup> Shih ve ark tarafından biyoimpedans hemodinamik monitör kullanılarak yapılan çalışmada düşük seviye spinal anestezi sonrası kardiyak out-put daki düşüşün yalnızca kan basıncı ölçümüne dayalı tahmin edilen düşüşten çok daha fazla olduğu bildirilmiştir.<sup>17</sup> Fanelli ve arkadaşlarının kombine siyatik-femoral blok ile tek taraflı spinal anestezi uygulanan hastalardaki hemodinamik değişiklikleri karşılaştırıldığı çalışmada; ortalama arter basıncı spinal anestezi uygulanan grupta ortalama %15, kardiyak indeks %15-20 arasında düşüş gösterirken siyatik-femoral sinir bloğu uygulanan grupta değişiklik görülmediğini bildirmişlerdir.<sup>18</sup> Naja ve arkadaşları tarafından yaşlı hastalardaki kalça kırığı cerrahisi anesteziinde kombine siyatik-paravertebral blok ile genel anestezinin karşılaştırıldığı çalışmada kombine siyatik-paravertebral blok uygulanan hastalarda ameliyat sırasında hipotansiyon görülme insidansının ve postoperatif yoğun bakım gereksiniminin daha az olduğunu bildirmişlerdir.<sup>19</sup>

## Kombine Femoral-Siyatik Blok

Periferik sinir bloklarının genel anesteziye ve santral bloklara göre en önemli avantajları; solunuma ve hemodinamiye etkisinin minimal olması, anestezi ile ilişkili komplikasyon gelişme riskinin daha az olması, derlenme süresinin daha kısa olması, daha etkin ve uzun süreli postoperatif analjezi sağlamasıdır.<sup>7,18,20</sup>

Sonuç olarak, yüksek kardiyak riskli hastalarda uygulanacak anestezi yöntemi belirlenirken cerrahi alan ve süre uygun ise kombine femoral-siyatik bloğun uygun bir alternatif olacağı düşünmekteyiz.

## Kaynaklar

1. Mollhoff T, Theilmair G, Aken HV. Regional anaesthesia in patients at coronary risk for noncardiac and cardiac surgery. *Current Opinion in Anesthesiology* 2001;14: 17- 25
2. Karcıoğlu M, Tuzcu K, Davarcı I, Bozdoğan Y, Turhanoğlu S, Akçay A, Altaş M. Çok Yüksek Riskli Koroner Arter Hastalığı ve Dejeneratif Kalp Kapağı Olan Bir Hastanın Acil Spinal Cerrahisinde Başarılı Bir Anestezi Uygulaması; *GKDA Derg* 17(4):91-95, 2011
3. Aygan İ, Tuncaylı, Tosun N, Vural S. Ampütasyonlar: Nedenleri ve seviyeleri *Turkish Journal Of Arthroplasty And Arthroscopic Surgery*. 1999;2;179-83.
4. Sümer A, Onur E, Altınlı A, Çelik A, Çağlayan K, Köksal N. Alt ekstremitte amputasyonlarında klinik deneyimlerimiz, İnönü üniversitesi tıp fakültesi dergisi 15 (3) 187-190 (2008)
5. Kaygusuz A, Gürsoy S, Kol İÖ, Öztürk H, Mimaroğlu C. Yüksek Riskli Hastada Kombine Siyatik - Femoral Sinir Bloğu, Cumhuriyet Üniversitesi tıp fakültesi dergisi 28 (1): 37 – 40, 2006
6. Chandran R, Beh ZY, Tsai FC, Kuruppu SD, Lim JY. Peripheral nerve blocks for above knee amputation in high-risk patients, *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology* 34(4) : 458-464, 2018
7. Chia N, Low TC, Poon KH. Peripheral Nerve Blocks for Lower Limb Surgery – A Choice Anaesthetic Technique for Patients with a Recent Myocardial Infarction?, *Singapore Med J* 43(11) :583-586, 2002
8. Choi YS, Shin HJ, Park JY, Kim HJ, Yun SH. Ultrasound-guided femoral and popliteal sciatic nerve blocks for below knee surgery in patients with severe cardiac disease, *Korean Journal of Anesthesiology* 68(5):513-515, 2015
9. Mangano DT. Assessment of risk for cardiac and noncardiac surgical procedures. *Anesthesiology Clinics of North America* 1991;9(3):512-551.
10. Masaki E, Takinami M, Kurata Y, Kagaya S, Ahmed A. Anesthetic management of high-risk cardiac patients undergoing non-cardiac surgery under the support of intraaortic balloon pump. *J Clin Anesth* 1999;11(4):342- 345
11. Eagle KA, Brundage BH, Chaitman BR, et al. Guidelines for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery. Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Committee on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery. *Circulation* 1996;93(6):1278-1317.
12. Goldstein S, Taragin MS. Chapter 7, Mitral valvedisease. In: Simpson JI, editor. *Anesthesia and the patient with co-existing heart disease*. Boston: Little, Brown and Co; 2003. pp. 145–6
13. Bahçeci F, Erkalp K, Başaranoğlu G, Yangın Z, Çömlekçi M, Bay B, Saidoğlu L. Lomberpleksus bloğu ile birlikte siyatik sinir bloğunda bupivakain / lidokain ve alkalize bupivakain / lidokain kombinasyonlarının etkinliğinin karşılaştırılması. *Türkiye Klin. Anest Reanim. Derg.* 2009; 7 (3): 123-9.
14. Horlocker TT, Wedel DJ, Rowlingson JC, Enneking FK, Kopp SL, Benzon HT, et al. Regional anesthesia in the patient receiving antithrombotic or thrombolytic therapy: American Society of Regional Anesthesia and pain medicine evidence-based guidelines (Third edition). *Reg Anesth Pain Med* 2010;35:64-101
15. Horlocker TT. Regional anaesthesia in the patient receiving antithrombotic and antiplatelet therapy. *Br J Anaesth* 2011;107 Suppl 1:i96-106
16. Casati A, Cappelleri G, Fanelli G, Borghi B, Anelati D, Berti M, et al. Regional anaesthesia for outpatient knee arthroscopy: a randomized clinical comparison of two different anaesthetic techniques. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000;44(5):543-7.
17. Shih H, Hadzic A, Vloka JD, Koorn R, Brusco L, Thys DM. Non-Invasive, Real-time bioimpedance haemodynamic monitoring in patients undergoing low-level spinal anaesthesia. *Regional anaesthesia and pain medicine* 1998; vol 23 No. 3 May-June Supplement.
18. Fanelli G, Casati A, Aldegheri G, Beccaria P, Berti M, Leoni A, et al. Cardiovascular effects of two different regional anaesthetic techniques for unilateral leg surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998;42(1):80-4
19. Naja Z, Hassan MJ, Khatib H, Ziade MF, Lonnqvist PA. Combined sciatic-paravertebral nerve block ve general anaesthesia for fractured hip of the elderly. *Middle East J Anesthesiol* 2000; 15: 559-568.
20. Casati A, Grispigni C, Aldegheri G, et al. Peripheral or central nerve blocks for foot surgery: a prospective, randomized clinical comparison. *Foot and Ankle Surgery* 2002; 8: 95-98.



OLGU BİLDİRİMİ

## DIEP Flep ile Meme Rekonstrüksiyonunda “SPY” Kullanımı: Olgu Sunumu\*

Menekşe KASTAMONİ, F. Bilge KÖSE, Selçuk AKIN

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı, Bursa.

### ÖZET

Meme kanseri her 8 kadından birinde görülen kadınların en sık 2. kanseridir. Mastektomi sonrası meme rekonstrüksiyonu implant ile yapılabildiği gibi olog dokularla da yapılabilir. Olgumuzda, mastektomi öyküsü olan 40 yaş kadın hasta rekonstrüksiyon isteği ile tarafımıza başvurdu. Poliklinik değerlendirmesi sonrası sağ mastektomili ve karında sarkıklığı mevcut olan hastanın derin inferior epigastrik arter perforatör (DIEP) flep ile rekonstrüksiyonu planlandı. Operasyon sırasında flep perfüzyonunu değerlendirmek için “SPY Kızılötesi Floresan Anjiyografi Perfüzyon Değerlendirme Cihazı”nı kullanmak amaçlandı. Böylece ameliyat sonrası dolaşım problemi nedeniyle yaşanabilecek komplikasyonlar en aza indirildi. “SPY” cihazını aktif olarak kullandığımız operasyon süreci hakkındaki deneyimlerimizden bahsedeceğiz.

**Anahtar Kelimeler:** Meme rekonstrüksiyonu. DIEP flep. SPY sistemi. Doku perfüzyonu.

### The Use of Indocyanine Green Angiography System (SPY) in DIEP Flap Reconstruction: Case Report

#### ABSTRACT

Breast cancer is the second most common cancer of women in every 8 women. Breast reconstruction after mastectomy can be performed with implant or with autologous tissues. In our case, a 40-year-old woman with a history of mastectomy was admitted to our hospital with the request of reconstruction. After the outpatient evaluation, she had right mastectomy and abdominal sagging. Reconstruction was planned with deep inferior epigastric artery perforator (DIEP) flap. In order to evaluate flap perfusion during the operation, it was aimed to use the “SPY Infrared Fluorescence Angiography Perfusion Assessment System”. Thus, postoperative complications due to circulatory problems were minimized. In this case report, we will mention about our experiences with using “SPY” device with DIEP reconstruction.

**Key Words:** Breast reconstruction. DIEP flap. SPY system. Tissue perfusion.

Meme kanseri her 8 kadından birinde görülen kadınların en sık 2. kanseridir<sup>1</sup>. Onkolojik cerrahi sonrası memede kısmi veya total defektler oluşabilir. Meme rekonstrüksiyonu onkolojik cerrahi ile eş zamanlı yapılabileceği gibi geç dönemde de planlanabilir. Rekonstrüksiyonda olog dokular, implant veya her ikisi beraber kullanılabilir. Olog doku rekonstrüksiyonunda LD kas-deri flebi, pediküllü-serbest TRAM flebi, DIEP flep (altın standart), SGAP-IGAP flebi, profunda femoris perforatör flep seçeneklerinden hasta ve defekt için en uygun olanı seçilir<sup>1</sup>.

DIEP flep, derin inferior epigastrik arter perforatörlerine dayalı serbest fasyokutan bir fleptir<sup>2</sup> (Şekil 1).

Özellikle karın sarkıklığı bulunan hastalarda implantsız yeni meme oluşturmak için fazlaca doku sağlar. SPY, çeşitli cerrahi işlemler sırasında lenfatikler ve kan damarları dahil dolaşımı ve ayrıca ilgili doku perfüzyonunu yakın kızılötesi floresans görüntüleme ile görüntülemek için kullanılan aktif bir cihazdır. SPY eğitilmiş sağlık profesyonelleri tarafından kullanılır ve tanı sağlamaz veya tedavi belirlemez<sup>3</sup> (Şekil 2).

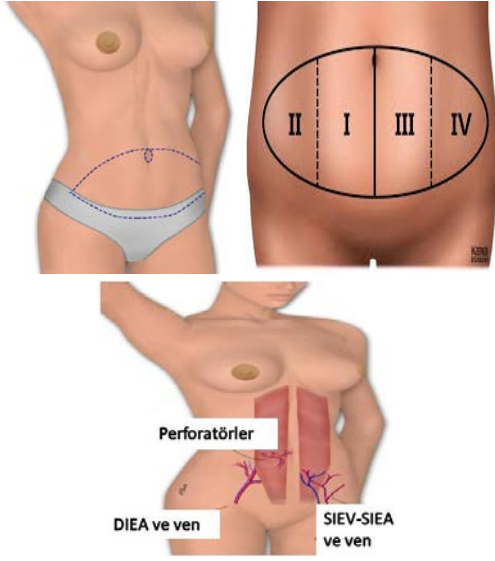
SPY sisteminin çalışma prensibi şu şekildedir; görüntüleme konsolunda aydınlatma modülünden gelen yakın kızılötesi (NIR) ışık fiberoptik kablo ile görüntüleme başlığına iletilir. Görüntüleme başlığı NIR eksitasyon ışığı ilgili alanın üzerine gelip aydınlatacak şekilde hastanın üzerine yerleştirilir. Hastaya “indosyanin yeşili” (Indocyanine Green-ICG) floresan görüntüleme maddesi enjekte edildiğinde, ICG kandaki plazma proteinlerine bağlanarak kan dolaşımı ile ilgili alana gider. SPY cihazı görüntüleme başlığı tarafından yayılan NIR eksitasyon ışığı ICG’nin floresan ışığı yaymasını sağlar. ICG nin floresan tepkisi sonra görüntüleme başlığındaki NIR kamerası tarafından görüntülenir ve oluşan görüntü sinyali bilgisayarda işlenip aynı anda bilgisayar belleğine kaydedilir ve video

Geliş Tarihi: 15 Nisan 2019  
Kabul Tarihi: 05 Aralık 2019

\* Meme Kanseri Onko-Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Kursu’nda serbest bildiri olarak sunulmuştur (05-07 Nisan 2019, Bursa)

Menekşe KASTAMONİ  
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı, Bursa  
Tel.: 0 506 841 23 61  
E-posta: [meneksekastamoni@gmail.com](mailto:meneksekastamoni@gmail.com)

monitörlerde gerçek zamanlı olarak görüntülenir. ICG'nin normal biyolojik ömrü 2,5-3 dakikadır.<sup>3</sup>



Şekil 1:

DIEP flebin planlanması, anjiyozomları, vasküler anatomisi<sup>2</sup> (Şekiller için Dr. Rudolf Buntic'den kullanım izni alınmıştır.)



Şekil 2:

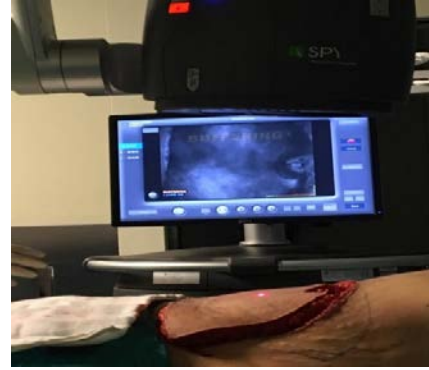
SPY cihazı önden ve arkadan görünüşü

Bizim olgumuzda SPY cihazı hem flep pedikülü ayrılmadan önce hem de anastomoz sonrası perfüzyon değerlendirmek ve anjiyozomları belirlemek için kullanılmıştır. Amacımız perfüzyon bozukluğu nedeni oluşabilecek komplikasyonları en aza indirmek ve SPY cihazının flep cerrahisindeki etkinliğini bir kez daha göstermektir.

## Olgu Sunumu

2017 yılında dış merkezde invaziv duktal karsinom nedeniyle sağ total mastektomi operasyonu geçirmiş olan 40 yaş kadın hasta, tarafımıza rekonstrüksiyon talebiyle başvurdu. Hastaya otolog ve implant ile rekonstrüksiyon seçenekleri sunuldu fakat karın sarkıklığı bulunan ve fazla doku gereksinimi olan hastaya en uygun rekonstrüksiyon seçeneğinin DIEP flep olduğu anlatıldı.

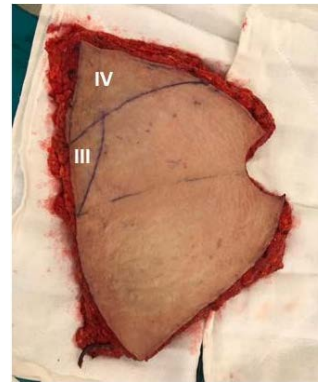
Operasyona başlamadan önce el doppleri ile olası perforatör arter odakları belirlendi. Bir ekip yukarıda alıcı damarları hazırlarken diğer ekip aşağıda flep diseksiyonu yaptı. Alıcı damarlar olarak internal mammarian arter ve ven hazırlandı. Flep diseksiyonu tamamlandı pedikülden ayrılmadan önce SPY cihazı ile anjiyozomlar belirlendi. Bunun için ICG flakonu 10 cc SF ile sulandırılıp 5 cc.si hastaya periferik damar yolundan uygulandı. Arkasından 10 cc SF ile bolus yıkama yapıldı. 30. saniyeden sonra cihazda gerçek zamanlı görüntü alınmaya başlandı (Şekil 3).



Şekil 3:

SPY ile flep perfüzyonunun değerlendirilmesi

Tüm anjiyozomların perfüze olduğu fakat 4. zon ve 3. zon inferiorunda perfüzyonun diğer zonlara göre daha az olduğu görüldü. Flep üzerinde işaretleme yapıldı (Şekil 4).

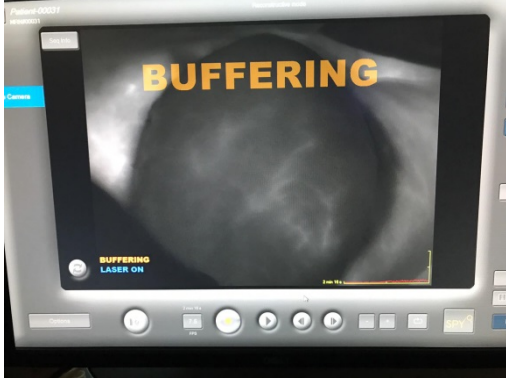


Şekil 4:

SPY ile belirlenen daha az perfüze olan kısımların flep üzerinde işaretlenmesi

## DIEP Flep ile Meme Rekonstrüksiyonunda “SPY”

Flep pedükülünden ayrılıp alıcı alana uygun mikrocer-rahi teknikle anastomoz yapıldı. Daha az perfüze olup işaretlenen zon bölgeleri rezeke edildi. Ardından su-landırılmış ICG'nin 3 cc.si periferik damar yolundan uygulanıp flebin perfüzyonu yeni yerinde tekrar de-ğerlendirildi (Şekil 5). Tüm alanlarda eşit perfüzyon sağlandığı görüldü. Uygun meme şekli verilerek ope-rasyon sonlandırıldı. Hasta postoperatif 7 gün boyun-ca takip edildi (Şekil 6).



Şekil 5:

Flepin anastomoz sonrası yerinde değerlendirilmesi.  
Korunmuş tüm perforatörler seçilebilmekte.



Şekil 6:

Hastanın preoperatif ve postoperatif  
7.gün görüntüsü

## Tartışma

DIEP flep, yıllardır kullanılan ve uygun hastalarda altın standart olan meme rekonstrüksiyon seçeneğidir. SPY floresan anjiyografi, bir deri alanında kanlanma-nın doğrudan gözlemlenmesine izin veren nispeten yeni bir teknolojidir<sup>4,6</sup>. Bu uygulama, flep olarak kal-dırılmış veya kaldırılmamış bir dokuda kullanılabilir<sup>7</sup>. Anatomik varyasyonlar veya deneyim eksiklerinden kaynaklanan olası komplikasyonlar bu sayede mini-muma indirilmekte ve cerrahlara yardımcı olmaktadır.

Pestana ve ark.<sup>6</sup> floresan anjiyografiyi çeşitli yumuşak doku deformitesi olan 23 hastada uygulamışlardır. Kullanılan flepler TRAM, DIEP, SIEA ve SGAP'tır. Göreceli olarak daha az kanlanan alanlarının, nekroza veya skar oluşumuna giden bölgeler olduğu gösteril-miştir. Aynı zamanda, mikrovasküler anastomozların açıklığını arteriyel ve venöz akımlara dayalı olarak doğrulamışlardır.

Floresan anjiyografi, eşzamanlı meme rekonstrüksiyonunda, mastektomi deri fleplerinin canlılığını de-ğerlendirmekte de kullanışlıdır. Floresan anjiyografi, mastektomi sonrası derinin perfüzyon eşik değerini belirleyebilir ve derinin canlı kalıp kalmayacağını öngörebilir. Komorowska-Timek ve Gurtner<sup>8</sup> tekniği özellikle meme başının korunduğu mastektomi vaka-larında yararlı bulmuşlardır. Meme başı normal gö-rünse de bazı kadınlarda perfüzyonda değişimler tespit edilmiştir.

Sigara kullanım öyküsü olan veya bağ doku hastalığı olan hastalarda, floresan anjiyografi daha fazla deb-ridman gerekip gerekmediğine karar vermekte yar-dımcı olabilir<sup>7</sup>.

SPY cihazı ülkemizde az sayıda merkezde bulunmak-tadır. Sağladığı yararlar göz önünde bulunduruldu-ğunda cihazların bulunduğu merkez sayısı artırılmalı, bu konuda deneyimli cerrahlar yetiştirilmelidir.

## Kaynaklar

1. <https://acikders.ankara.edu.tr/mod/resource/view.php?id=65386> (05/04/2019-10:40)
2. <https://www.microsurgeon.org/diep> (05/04/2019-10:35) *An Atlas Of Microsurgery Techniques And Principles*
3. NOVADAQ SPY Fluorescence Imaging System Operator's Manual Syf:1
4. Jones GE, Garcia CA, Murray J, Elwood ET, Whitty A. Fluorescent intraoperative tissue angiography for the evaluation of the viability of pedicled TRAM flaps. *Plast Reconstr Surg.* 2009; 124:53.
5. Newman MI, Samson MC. The application of laser-assisted indocyanine green fluorescent dye angiography in microsurgical breast reconstruction. *J Reconstr. Microsurg.* 2009; 25:21-26
6. Pestana IA, Coan B, Erdmann D, Marcus J, Levin LS, Zenn MR. Early experience with fluorescent angiography in free-



- tissue transfer reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 2009; 123:1239-1244
7. Thorne CH (2013). Çeviri editörü Özmen S. *Grabb ve Smith Plastik Cerrahi* (Yedinci Baskı-2016) İstanbul: Güneş Tıp Kitabevleri, 659.
  8. Komorowska-Timek E, Gurtner GC. Intraoperativ perfusion mapping with laser-assisted indocyanine green imaging can predict and prevent complications in immediate breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 2010;125:1065-1073.

DERLEME

## Yaşam Sonunun Uyarıcı İşareti: Kennedy Terminal Ülseri

Öznur ERBAY, Gülhan ERARI

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Bursa.

### ÖZET

Karen Lou Kennedy tarafından 1989 yılında tanımlanan, uzun süre bakım alan terminal hastalarda görülen Kennedy Terminal Ülseri (KTÜ), cilt dolaşımı yetersizliği nedeniyle hastanın ölümüne yakın saatler veya günler öncesinde ortaya çıkmakta ve hızlı bir şekilde ilerlemektedir. Ölüm sürecinin parçası olarak ortaya çıkan ve kaçınılmaz bir cilt krizi olarak nitelendirilen KTÜ, 2009 yılından bu yana Ostomi Yara Yönetimi (Ostomy Wound Management) tarafından tanınmıştır. Ayrıca 2009 yılında uzmanlardan oluşan Yaşamın Sonunda Cilt Değişikliği konulu bir panelde (Skin Changes At Life's End-SCALE), bu ülserin genellikle koksiks veya sakrumda görüldüğü ancak diğer anatomik bölgelerde de meydana geldiği ve genellikle ölüme yakın bir sürede görülme ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu özel sınıflandırmaya, 2014 yılında The Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS) Uzun Süreli Bakım Hastanesi Kalite Programı Kılavuzu kapsamında da değinilmiştir. Klinik uzmanlar KTÜ'lerin nasıl tedavi edileceği konusunda farklı yaklaşımlara sahip olsalar da, mevcut literatürde multidisipliner ekip yaklaşımının benimsenmesi gerektiği ve bu ekip içindeki yer alan hemşirelerin spesifik bakım müdahalelerinin önemi konusunda hemfikirlerdir. Bu derlemede sağlık profesyonellerinin KTÜ'lerin varlığına yönelik farkındalığı arttırmak, hastaya daha iyi destek verebilmeleri ve kaliteli bakım hizmeti sağlayabilmeleri için tanılanma ve tedavi seçeneklerini tartışmak amaçlanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Kennedy basınç ülseri. Yaşam sonu. Terminal dönem.

### Warning Sign of Ending Life: Kennedy Terminal Ulcer

### ABSTRACT

The Kennedy Terminal Ulcer (KTU), defined by Karen Lou Kennedy in 1989 and seen in long-term terminal patients, appears and progresses rapidly and shortly before the death of the patient due to failure of skin circulation. The Kennedy Terminal Ulcer, which has been described as an inevitable skin crisis that has emerged as part of the death process, has been recognized by Ostomy Wound Management since 2009. In 2009, a panel of experts "Skin Changes At Life's End – SCALE" reported that this ulcer was usually seen in the coccyx or sacrum, but was reported in other anatomical sites and was often associated with near time of death. This special classification was also addressed in 2014 in Long-Term Care Hospital Quality Reporting Program Manual. Assessment Record and Evaluations Data Set (CARE) of The Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS). Although clinical experts have different approaches to how to treat KTUs, they agree that the multidisciplinary team approach should be adopted in the current literature and the importance of the specific care interventions of nurses within this team. In this review, it is aimed to raise awareness of health professionals and nurses about the presence of KTUs, to discuss the definition and treatment options in order to provide better support to the patient and provide quality care services.

**Key Words:** Kennedy Terminal Ulcers. End of life. Terminal period.

Kennedy Terminal Ülseri (KTÜ), ölme sürecinde veya bu sürece yakın bir zamanda cilt dolaşım yetersizliği nedeniyle gelişen bir ülser olarak tanımlanmaktadır.<sup>1</sup> Ulusal Basınç Ülseri Danışma Paneli (NPUAP), 2016 yılında basınç ülserinin terminolojisi ve evrelendirilmesine yönelik bir konsensüs düzenlemiş ve sonuçlarını yayınlamıştır (Tablo I).<sup>2</sup> Evrelendirmede derin doku ve derinliği bilinmeyen (evrelendirilemeyen) basınç

ülserine yer verilmesine rağmen yeni tanımlar KTÜ'den spesifik olarak bahsetmemektedir.

KTÜ, ilk kez 1989 yılında uzun süreli bir bakım hastanesinde ilk cilt bakım ekibinin oluşmasını sağlayan Hemşire Karen Kennedy-Evans tarafından tanımlanmıştır.<sup>3</sup> Kennedy-Evans, hastanede basınç ülseri prevalansına dair veri toplarken bu durumu keşfetmiştir.<sup>3</sup> Verilerinden elde ettiği sonuçlar hastaların %55.7'sinin basınç ülserinin oluşumundan sonraki 6 hafta içinde öldüğünü göstermiştir.<sup>3,4</sup> Bu çalışma ile ilk kez yaraların basınç ülseri mi yoksa ölümden önce çoklu organ fonksiyon bozukluğunu temsil eden farklı bir ülser mi olduğu sorusu gündeme gelmiştir.

Geliş Tarihi: 16 Eylül 2019  
Kabul Tarihi: 05 Aralık 2019

Öğr. Gör. Öznur ERBAY

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Bursa.  
Tel.: 0224 295 31 27  
E-posta: [oznurerbay@uludag.edu.tr](mailto:oznurerbay@uludag.edu.tr)

**Tablo I.** Uluslararası basınç ülseri evrelelendirmesi

EVRELER	TANIM
I. Evre (Basmakla Solmayan Kızarıklık)	Genellikle kemik çıkıntılar üzerindeki sınırlı bir alanda ortaya çıkan, deri bütünlüğü bozulmamış olan, parmakla basmakla solmayan kızarıklık.
II. Evre (Dermis Tabakasının Kısmi Kaybı)	Yüzeysel açık ülser şeklinde görünen, sarı nekrotik doku bulunmayan, kırmızımsı pembe renkte yara yatağına sahip kısmi kalınlıkta dermis kaybı.
III. Evre (Deri ve Subkutan Doku Tabakalarında Kayıp)	Tam kalınlıkta doku kaybı vardır. Yara yatağında deri altı yağ dokusu görülebilir, fakat kemik, tendon ya da kaslar etkilenmemiştir. Sarı nekrotik doku bulunabilir, fakat doku kaybının derinliğini kapatacak şekilde değildir. Yarada cepler ve tüneller bulunabilir.
IV. Evre (Tam Kalınlıkta Doku Kaybı)	Kemik, tendon veya kasların etkilendiği tam kalınlıkta doku kaybı vardır. Sarı nekrotik doku veya eskar bulunabilir. Sıklıkla cepleşme ve tünelleşme vardır. Yara içinde etkilenmiş olan kemik/kas dokusu görülebilir ya da doğrudan palpe edilebilir.
Evrelelendiremeyen / Sınıflandırılmayan Evre: Deri veya Dokuların Tüm Tabakalarında Kayıp (Derinliği Bilinmiyor)	Ülserin gerçek derinliğinin, yara yatağının sarı nekrotik doku (sarı, sarımsı kahverengi, gri, yeşil ya da kahverengi) ve/veya eskar (sarımsı kahverengi, kahverengi veya siyah) ile tamamen kapanmış olması nedeniyle bilinemediği, tüm tabakalardaki doku kaybının yer aldığı evredir. Yara yatağına ulaşmak için yeterli miktarda nekrotik doku ve/veya eskar temizleninceye kadar, gerçek derinlik saptanamaz; fakat bu yaralar III. ya da başka evre ülser olabilir.
Şüpheli Derin Doku Hasarı (Derinliği Bilinmiyor)	Sağlam derili mor ya da koyu kahverengi/bordo olarak rengi değişmiş, lokalize alan veya alttaki dokuların basınç ve/veya yırtılma/sürtünme/ayrılma kuvvetleriyle hasar görmesine bağlı olarak gelişen içi kanla dolu vezikül. Bu alanda, daha önce çevresindeki alanla karşılaştırıldığında ağrılı, sert, peltamsi, bataklık hissi veren, daha sıcak ya da daha soğuk bir doku bulunabilir.

Literatürde KTÜ'ye yönelik yapılan çalışmalar sınırlı kalmaktadır. Basınç ülseri ve KTÜ prevalansını belirlemek için 363 yatan hastanın retrospektif çalışmasında hastaların %6.1'inde sakral ve koksiz bölgesinde KTÜ olduğu bildirilmiştir.<sup>5</sup> Palyatif bakım ünitesinde yapılan 12 aylık gözlemsel bir çalışmada hastalarının %5'inde KTÜ geliştiği ve bu hastaların iki saat ve altı günlük süre içinde öldüğü tespit edilmiştir.<sup>6</sup>

KTÜ, yalnızca basınç veya sürtünme kuvvetinden değil, çoklu organ yetmezliği ile ilişkili hipoperfüzyon ve iskemi de dahil olmak üzere cilt dolaşımı yetersizliğinden kaynaklanmaktadır.<sup>2</sup> Amerikan Sağlık Yöneticileri Birliği Kılavuzu (American Medical Directors Association-AMDA), KTÜ'lerin cilt dolaşımı yetersiz-

liğinden kaynaklanan kaçınılmaz bir ülser olduğunu, basınç hafifletici müdahalelerin uygulanmasına ve uygun cilt bakımının yapılmasına rağmen geliştiğini öne sürmektedir. Ayrıca kılavuz KTÜ'nin dokümantasyon amacıyla derin doku hasarı olarak sınıflandırılmasını önermektedir.<sup>7</sup>

KTÜ'ler özellikle terminal dönem hastalar arasında görülen bir bulgu olarak öne çıkmaktadır. Sağlık profesyonellerinin terminal dönemdeki hastanın yaşam kalitesine katkıda bulunması için KTÜ hakkında bilgilendirilmesi önemlidir. Bu derleme ile KTÜ'nin patofizyolojisi, belirtileri ve tedavi stratejileri tartışılarak sağlık profesyonellerine rehberlik edilmesi amaçlanmıştır.

### Epidemiyoloji ve Patofizyoloji

KTÜ'ların, vasküler yetmezliğin bir sonucu olarak, yaşam boyu süreçte kanın deriden diğer hayati organlara (Örn; kalp, beyin, akciğerler ve böbrekler) aktarılmasının bir sonucu olduğu düşünülmektedir. Bu durum iskemi ile birlikte kaçınılmaz olarak doku hasarının oluşmasına neden olmakta ve ciltte de "cilt dolaşımı yetersizliği" belirtileri görülmeye başlamaktadır.<sup>8</sup> Ciltteki dolaşım yetersizliğinin oluşmaması için %25-%33 arası bir kardiyak output gerekmektedir. Dolaşımın azalması, hastalık veya vazopressör kullanımı sonucu artan şant, cildin iskemisine neden olabilmektedir.<sup>7</sup> Retrospektif bir çalışma cilt dolaşımı yetersizliğinin, basınç ülseri riskine yönelik önlemlere rağmen hastalarda ülserleşmeye yol açan, çoklu organ yetmezliği veya başka bir fizyolojik hastalık kombinasyonunun sonucu olarak ortaya çıktığını belirtmiştir.<sup>9</sup>

KTÜ riski taşıyan hastalar arasında solunum yetmezliği, diabetes mellitus, hipoalbuminemi, hipoksemi, böbrek hastalığı veya cildin dışında iki veya daha fazla organ sisteminin yetersizliği bulunmaktadır.<sup>9,10</sup> Bir çalışmada sepsis, böbrek yetmezliği, çeşitli vazopressörlerin eş zamanlı kullanımı ile cilt dolaşımı yetersizliği arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur.<sup>9</sup> KTÜ, sürtünme veya kesme kuvveti gibi dış faktörler nedeniyle oluşan basınç ülserlerinden farklı olarak hipoperfüzyon, çoklu organ yetmezliği, iskemi gibi iç faktörler nedeniyle oluşmaktadır.<sup>2</sup> Etiyolojideki bu fark, bir KTÜ'ye yönelik potansiyel bakımı tartışırken önemlidir.

### Belirti ve Bulgular

KTÜ varlığı daha çok hastanın tıbbi durumu ile ilişkilidir. Tanılamaya hastanın kapsamlı bir sistem değerlendirmesi, ilaç rejimi ve laboratuvar testlerinin incelenmesi ile başlanmalıdır.<sup>2</sup> The Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS) Uzun Süreli Bakım Hastanesi Kalite Programı Kılavuzu'nda, ciltte oluşan ülserlerin KTÜ olup olmadığı doğrulanıncaya kadar klasik

## Kennedy Terminal Ülseri

uluslararası basınç ülseri evrelemesinin kullanılması gerektiğini belirtmektedir.<sup>11</sup>

KTÜ'nin fiziksel özellikleri arasında çok derin olmayan ve düzensiz sınırları mevcut olan armut, kelebek veya at nalı şeklinde bir görüntü mevcuttur.<sup>6,7,12</sup> Kırmızı, sarı, mor veya siyah renkte de görülebilmektedir. Bir KTÜ her yerde ortaya çıkabileceği gibi en çok sakrokoksigeal bölgede görülmektedir (Şekil 1).<sup>6,7,12</sup>



*Şekil 1.  
Kennedy Basınç Ülseri Görünümü  
(Karen Lou Kennedy-Evans'dan izin alınmıştır;  
www.kennedyterminalulcer.com)*

Bir başka özelliği ise ülserin büyüklük ve derinliğinin hızlı bir şekilde artmasıdır. I. evre olarak ortaya çıkabilir ancak çok kısa bir süre içerisinde III. veya IV. evreye kadar ilerleyebilir. Hastanın ölümü tipik olarak ülserin ilk ortaya çıkışından sonraki günler ile haftalar arasında gerçekleşmektedir.<sup>3,12</sup> KTÜ tüm önleme ve koruma stratejilerine rağmen iyileşme göstermeyebilir.<sup>4</sup>

### Tedavi ve Önleme

KTÜ'nin bakımına yönelik yeterli kanıt mevcut değildir. Bununla birlikte bazı araştırmacılar, dışsal olanlardan ziyade (basınç, sürtünme vb.) içsel faktörlerin tedavisinin (çoklu organ yetmezliği, hipoperfüzyon) bu ülserin bakımında daha büyük bir rol oynayabileceğini varsaymaktadır.<sup>2,13</sup> Bir vakada, organ yetmezliğinin altında yatan nedenin tedavisi, KTÜ'nin başarılı bir şekilde iyileşmesine neden olmuştur.<sup>13</sup> Riskleri azaltabilen kanıta dayalı stratejiler arasında beslenme desteği, uygun basınç yeniden dağıtma yüzeyleri, nem yönetimi ve riskli bölgelerin basıncını azaltmak için sık sık yeniden konumlandırılma yer almaktadır.<sup>14,15</sup>

Cilt ve altta yatan dokuda kritik bir hastalık ve eş zamanlı hipoperfüzyon nedeniyle tüm değerlendirme-

lere ve önlemlere rağmen yetmezlik gelişebilmektedir.<sup>16</sup> Bu sürece katkıda bulunan faktörler arasında cildin perfüzyonunun azalmasına neden olan vazopressörlerin kullanımı, soğutma yataklarının kullanımı, anemi, yetersiz beslenme ve hareketsizlik vardır.<sup>17</sup> KTÜ, kritik bir hastada bu süreçler nedeniyle kaçınılmaz olabilmektedir.<sup>8</sup> Hastanın durumu multidisipliner bir bakım anlayışının benimsenmesini gerektirmektedir. Bu ekipte yer alan ve hastalara birebir bakım veren hemşireler hastayı dikkatli bir şekilde gözlemelidir.<sup>18</sup> Akut cilt dolaşımı yetersizliği ile karşı karşıya kaldığında hemşireler hastanın oksijenlenmesini kontrol etmeli, cilt bariyerini korumalı ve hastanın mevcut olan beslenmesini optimize etmede yardımcı olmalıdır.<sup>18</sup> Hemşireler tarafından cilt bariyerini korumak ve transepidermal su kaybını önlemeye yönelik cilt yüzeyini nemlendirme gibi basit bir müdahale uygulanabilir.<sup>16</sup> Hemşireler ülser mevcut ise ağrının kontrol edilmesi, uygun pansumanının yapılması, enfeksiyonun önlenmesi ve varsa herhangi bir ülser drenajın yönetilmesi gibi hedefler benimsenmelidir.<sup>19</sup> Akut cilt dolaşımı yetersizliği yönünden (Örn; hipoksi, kardiyak outputta azalma) hemşireler hastayı izlemeli ve her shiftte kapsamlı bir günlük cilt değerlendirmesi yaparak hasta gözlemine kaydetmelidir.<sup>9</sup> Kontrol edilebilir bazı faktörlere erken müdahale etmek, cilt dolaşımı yetersizliği riski olan kritik hastanın etkin bakımı için önemlidir.<sup>10</sup> Sağlık ekibinin iyileşmeye yönelik hedefler belirleme ve bu hedeflere ulaşma çabalarına rağmen KTÜ riski her zaman mevcuttur çünkü hastanın durumu ve hastalığının şiddeti bu ülserin oluşumunda daha baskın olmaktadır.<sup>8</sup>

KTÜ varlığını sağlık ekibiyle tartışmak önemlidir. Bu ülser az tanınan bir fenomen olduğundan sağlık ekibinin KTÜ'nin patofizyolojisi hakkında eğitilmesine ve tedavi planı hakkında tartışmalara öncülük etmesine ihtiyaç vardır.<sup>11</sup> Bir KTÜ'de görüldüğü gibi, yaşamın sonunda cilt değişiklikleri meydana geldiğinde, sağlık ekibinin odağı cildi iyileştirmekten daha çok ciltte meydana gelecek komplikasyonları en aza indirmek ve altta yatan risk faktörlerine yönelik tedavi stratejilerini yönetmek olmalıdır.<sup>19</sup>

Hastane kaynaklı oluşan basınç ülserleri bakımın kalitesini gösteren bir indikatör olarak kabul edilmektedir. Bu kalite çerçevesinde KTÜ ile bir basınç ülseri arasında uygun şekilde ayırım yapmak gerekmektedir. KTÜ'nin bakım kalitesizliği nedeniyle değil, doğal fizyolojik ölüm sürecinin bir sonucu olarak ortaya çıktığı unutulmamalıdır.<sup>7</sup>

### Sonuç

KTÜ, yaşamın sonlanması sürecinin bir parçası olarak saatler ile günler içerisinde ortaya çıkabilen bir ülserdir ve varlığı cilt dolaşımı yetersizliğine işaret etmektedir. Daha çok sakral alanda görülen, III. veya IV.

evre basınç ülserine hızlı bir şekilde ilerleyen aşındırıcı görünümlü ülserlerdir. Önleyici stratejilere rağmen KTÜ'nin gelişmesi kaçınılmaz olabilmektedir. Bu ülserin etiyojisinin içsel faktörlere bağlı olduğu düşünülmekte ve kritik bir hastalığın sonucu olarak zayıf doku ve kan perfüzyonuna bağlanmaktadır. KTÜ'ye yönelik tedavi seçenekleri için kanıt sınırlıdır; ancak organ yetmezliğinin altında yatan nedenin tedavisinin, basıncı yeniden dağıtma yöntemlerinden daha etkili olduğu düşünülmektedir. KTÜ varlığı sağlık profesyonellerine hastanın durumu ile ilgili ipucu verebilir. Bu nedenle sağlık ekibinin KTÜ varlığından haberdar olması ve bilgilendirilmesi ile erken müdahaleler gerçekleştirilebilir ve hastanın durumunun kontrol altına alınması sağlanabilir.

### Kaynaklar

1. Yastrub DJ. Pressure or pathology: distinguishing pressure ulcers from the Kennedy terminal ulcer. *J Wound Ostomy Continence Nurs.* 2010;37(3):249-250.
2. Edsberg LE, Black JM, Goldberg M, McNichol L, Moore L, Sieggreen M. Revised national pressure ulcer advisory panel pressure injury staging system: revised pressure injury staging system. *J Wound Ostomy Continence Nurs.* 2016;43(6):585-597.
3. Kennedy KL. The prevalence of pressure ulcers in an intermediate care facility. *Decubitus* 1989;2(2):44-45.
4. Kennedy-Evans K. Understanding the Kennedy terminal ulcer. *Ostomy Wound Management* 2009;55(9):6.
5. Nesovic AV. Kennedy terminal ulcer: a retrospective chart review of ulcers in the hospice setting and educating providers and nurses on the importance of skin changes at life's end. Bozeman, MT: Nursing, Montana State University; 2016.
6. Brennan MR, Trombley KA. Kennedy terminal ulcers - a palliative care unit's experience over a 12-month period of time. *World Council of Enterostomal Herap Lsts Journal.* 2010;30:20-22.
7. Schank JE. Kennedy terminal ulcer: the "ah-ha!" moment and diagnosis. *Ostomy Wound Manage* 2009;55(9):40-44.
8. Lepak V. Avoidable & inevitable? Skin failure: The Kennedy terminal lesion. *Journal of Legal Nurse Consulting* 2010;23(1):24-27.
9. Levine JM, Humphrey S, Lebovits S, Fogel J. The unavoidable pressure ulcer: A retrospective case series. *Journal of Clinical Outcomes Management* 2009;16(8):1-5.
10. Curry K, Kutash M, Chambers T, Evans A, Holt M, Purcell S. A prospective, descriptive study of characteristics associated with skin failure in critically ill adults. *Ostomy Wound Management* 2012;58(5):36-43.
11. Reitz M, Schindler CA. Pediatric Kennedy Terminal Ulcer. *J Pediatr Health Care.* 2016;30(3):274-278.
12. Graves ML, Sun V. Providing quality wound care at the end of life. *Journal of Hospice & Palliative Nursing* 2013;15(2):66-74.
13. Kahn R. Healing a Kennedy terminal ulcer: A case study. *Journal of Wound Ostomy and Continence Nursing* 2014;41:S33.
14. Baharestani MM, Ratliff CR. Pressure ulcers in neonates and children: an NPUAP white paper. *Adv Skin Wound Care.* 2007;20(4):208-220.
15. Schindler CA, Mikhailov TA, Kuhn EM et al. Protecting fragile skin: nursing interventions to decrease development of pressure ulcers in pediatric intensive care. *Am J Crit Care.* 2011;20(1):26-34.
16. Langemo DK, Black J; National Pressure Ulcer Advisory Panel. Pressure ulcers in individuals receiving palliative care: a National Pressure Ulcer Advisory Panel white paper. *Adv Skin Wound Care* 2010;23(2):59-72.
17. Langemo DK, Brown G. Skin fails too: acute, chronic, and end-stage skin failure. *Adv Skin Wound Care* 2006;19(4):206-211.
18. Edsberg LE, Langemo D, Baharestani MM, Posthauer ME, Goldberg M. Unavoidable pressure injury: state of the science and consensus outcomes. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 2014;41(4):313-334.
19. Sibbald RG, Krasner DL, Lutz J. SCALE: Skin changes at life's end: final consensus statement: October 1, 2009. *Adv Skin Wound Care* 2010;23(5):225-236.

# CİLT 45 KONU DİZİNİ

## SAYI 1

- Acil Servise Vertigo Şikayeti ile Başvuran Hastaların Prospektif İncelenmesi, 71
- Acil Serviste Patoloji Saptanmayan Elektrokardiyograflerin Tekrar Yorumlanması ve Çıkan Sonuçların Analizi, 99
- Agresif B Hücreli Hodgkin Dışı ve Hodgkin Lenfomada İlk Basamak Tedavi Yanıtının FDG-PET/BT İle Değerlendirilmesinde Rezidüel SUVmax, 5
- Akromegali Hastalarımızda AIP Mutasyonu Sonuçlarımız, 67
- Altmışbeş Yaş Üstü Metastatik Yumuşak Doku Sarkom Hastalarında Pazopanib Tedavisinin Etkinliğinin Retrospektif Değerlendirilmesi, 83
- Bir Üniversite Hastanesi'nde Beyin Ölümü Tanısı Konan Olgularda Organ Bağışı Oranlarının Retrospektif Analizi, 41
- El ve El Bileği Yerleşimli Tendon Kılıfının Dev Hücreli Tümörü: 42 Hastanın Retrospektif Analizi, 105
- Hemşirelerin Yaşlıya Yönelik Tutumları ve Etkileyen Faktörler, 47
- İnsülin Enjeksiyonu Uygulamalarında Enjeksiyon Bölgesinin Mikrobiyal Yükünün İncelenmesi, 77
- Kronik Ürtikerli Hastalarda Etyolojik Faktörlerin Değerlendirilmesi, 33
- Metastatik Meme Kanseri Tedavisinde Lapatinib Kapesitabin Kombinasyonunun Etkinliğinin Retrospektif Değerlendirilmesi, 29
- Panik Atak Tanısı Alan Hastaların Acil Servise Başvurma Sıklıkları ve Başlatan Stres Etkenleri, 93
- Preeklamptik Hastalarda Adenozin Deaminaz Gen Polimorfizmi, 59
- Reproduktif Sistemde ADAMTS Genleri, 111
- Sitagliptin Monoterapisi ile Kombinasyon Tedavilerinin Karşılaştırılması, 17
- Subakromiyal Sıkışma Sendromlu Hastalarda Peloidoterapinin Etkinliği, 23
- Tıkaçıcı Uyku Apne Sendromu Hastalarında Farklı Yaş Grupları Arasındaki Vücut Kitle İndeksi ve Apne Hipopne İndeksi Arasındaki İlişkinin Karşılaştırılması, 1
- Üretral Karünküllerin Klinik ve Histopatolojik Özellikleri: Olgu Serisi, 13
- Vezikula Seminalis ve Duktus Deferens Yerleşimli Lokalize Amiloidozis Olgularının Retrospektif Analizi, 87
- Video EEG Monitorizasyon Ünitesinde Takip Edilen Epilepsi Hastalarının Retrospektif EKG Kayıtlarının Aritmi Açısından İncelenmesi, 55

## SAYI 2

- 9 Yaşında Bir Çocuk Hastada Gelişen Siyah Kılılı Dil (Lingua villosa nigra): Olgu Sunumu, 215
- Akut Lösemi Hastalarında Alopesinin Beden İmajı ve Benlik Saygısına Etkisi, 173
- Böbrek Hastalarının Klinikte Yattığı Sürede Öğrenim Gereksinimlerinin Tespiti, 205
- Demir Eksikliği Anemisi Olan Premenapozal Kadınlarda Serum HbA1c Düzeylerinin Değerlendirilmesi, 179
- Distoni Tanısı İle Değerlendirilen Çocuk Hastaların Retrospektif Olarak İncelenmesi, 169
- Dupuytren Kontraktürü: Parsiyel Fasiektomi Uygulanan 32 Hastanın Retrospektif Analizi, 119
- Erişkin Hastalarda Akut Bakteriyel Tonsillit Tanısını Öngörmeye Mutlak Nötrofil Sayısının (MNS) Kullanımı, 145
- Erişkinde Hipopituitarizmin Tanı ve Tedavisi, 225
- Hafif/Orta Şiddette Alt veya Üst Ekstremitelerde Direnç Egzersizlerinin Akciğer İşlevleri ve Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisi, 157
- İlaç Erupsiyonları, 231
- KIKUCHI-FUJIMOTO Hastalığı; 3 Olgu Sunumu, 211
- Kistik Nefromalı Olguların Klinikopatolojik Özellikleri; Olgu Serisi, 199
- Melatoninin Polikistik Over Sendromunda Tuba Uterinadaki Koruyucu Etkisi: Histolojik Çalışma, 191
- Metastatik Kolorektal Kanseri Hastaların RAS Mutasyon Durumuna Göre Klinik ve Patolojik Özellikleri, 131
- Romatoid Artritli Kadın Hastalarda Üst Ekstremitelerde Hangi Kasların Güçleri Hastalık Aktivitesi, Fonksiyonellik ve Engellilik İle İlişkilidir?, 137
- Serviks Kanseri Radyoterapisinde Kullanılan Radyoterapi Tekniklerinin Farklı Foton Enerjilerinin Karşılaştırılması, 163
- Skolyoz Cerrahisi Sonrası Postoperatif Yoğun Bakım Gereksiniminin Belirlenmesinde Preoperatif ve İntraoperatif Risk Faktörleri, 185
- Uçucu Gazlarla Zehirlenmeye Bağlı Ölümler: Retrospektif Otopsi Çalışması, 125
- Valproik Asitle İndüklenmiş Otizm Spektrum Bozukluğu Sıçan Modelinde Doğumsal Malformasyonlar, 151
- Vitamin D Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar, 219

## SAYI 3

- Acil Servise Başvuran Hasta ve Yakınlarının Sosyokültürel ve Sosyoekonomik Düzeylerinin Ambulans Kullanımına Etkisinin Araştırılması, 257
- Acil Serviste Kan Transfüzyonu Yapılan Hastaların Özellikleri, 275
- Benign Mediastinal/Hiler Lenfadenopatilerde Etyoloji, 311
- Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Öğrencilerinin Akıllı Telefon Kullanım Durumu ve Bağımlılık Düzeylerinin Belirlenmesi, 281
- DIEP Flep ile Meme Rekonstrüksiyonunda "SPY" Kullanımı: Olgu Sunumu, 331
- Fibromiyaljili Hastalarda D vitamini Düzeyi Hastalık Şiddeti ve Enflamatuar Göstergeler ile İlişkili midir?, 317
- Gebe Kadınların Gebelikte Yoganın Faydaları Hakkındaki Bilgi ve Görüşleri, 299
- Karaciğer Nakil Hastalarında Latent Tüberküloz Tedavi Yaklaşımı: Bursa Uludağ Üniversitesi Deneyimi, 295
- KOAH ve Overlap Sendromlu Hastalarda Kardiyopulmoner Egzersiz Testinin Değerlendirilmesi, 271
- Laparoskopik Matür Kistik Teratom Eksizyonu Sonrası Kistin Büyüklüğü ile İçerdiği Farklı Mezodermal ve Ektodermal Doku Komponentleri Arasındaki İlişki, 251
- Multipl Kranial Nöropatiyle Prezente Olan Rinoserebral Mukormikoz Olgusu, 323
- Nesfatin-1 ve Oreksin A Nöronları Arasındaki Etkileşimin İmmünohistokimyasal Olarak Araştırılması, 243
- Obstruktif Uyku Apne Sendromlu Hastalarda Fibrinojen Düzeylerinin Değerlendirilmesi, 305
- Rosmarinik Asidin Cisplatine Karşı Antisitotoksik ve Antigenotoksik Etkisinin A549 ve Beas-2B Hücre Hatlarında Araştırılması, 263
- Tip 2 Diyabetli Hastalarda Dapagliflozin Tedavisinin Trombosit Fonksiyonları ve İnflamasyon Üzerine Etkisi, 291
- Yaşam Sonunun Uyarıcı İşareti: Kennedy Terminal Ülseri, 335
- Yüksek Kardiyak Riskli Olguda Ultrasonografi Eşliğinde Kombine Femoral-Siyatik Blok, 327

# CİLT 45 YAZARLAR DİZİNİ

## SAYI 1

Acar C, 5  
Akköse Aydın Ş, 71  
Akpınar A.T, 5  
Aktaş A, 71  
Arkan B, 93  
Armağan E, 99  
Atalay M.A, 59  
Aytaç Vuruşkan B, 87  
Barut Y, 23  
Bican Demir A, 55  
Bora İ, 55  
Cander S, 17  
Coşkun B, 41  
Çapkın S, 105  
Çetin M.A, 1  
Çubukçu E, 29, 83  
Deligönül A, 29  
Dere H, 1  
Dirik G, 77  
Durak V.A, 71, 99  
Elgin E, 41  
Ensari S, 1  
Erkan Alkan P, 77  
Ersoy C, 17  
Geçmen İ, 23  
Görükmez O, 59  
Halil KAYA H, 99  
Hasdemir S, 13  
Kaçan T, 29  
Kaleli T, 105  
Kalem Z, 111  
Karakurt S.E, 1  
Karakuş M.F, 1  
Karan E, 41  
Kasapoğlu I, 59  
Kati Y, 99  
Kelebek Girgin N, 41  
Kepekçi M, 23  
Kum N, 1  
Namlı Kalem M, 111  
Ocak B, 29, 83  
Oflaz R, 41  
Orhan A, 59  
Ölmez Ö.F, 29  
Öz Gül Ö, 17  
Özakın C, 77  
Özgürsoy Uran B.N, 93  
Özkalemkaş F, 5  
Özkocaman V, 5  
Özsoy Adışen E, 33  
Özşen M, 87  
Pehlivan S, 47  
Selimoğlu K, 41  
Simsır C, 111

Solmaz A.E, 67  
Saygılı F, 67  
Şarer Yürekli B, 67  
Şeker Ü, 33  
Şişman P, 17  
Taşpınar Ö, 23  
Tüfekçi M, 59  
Uzun Uslu P, 55  
Ünsal Avdal E, 93  
Vatansever N, 47  
Vuruşkan B.A, 13  
Vuruşkan H, 13, 87  
Yıldırım Şimşir I, 67  
Yılmaz D, 77

## SAYI 2

Akyol S, 199  
Araz M, 131  
Atalay E, 179  
Aydoğan T, 125  
Aytaç Vuruşkan B, 199  
Bolaman A.Z, 211  
Bora S, 185  
Coşkun F, 157  
Cura E.A, 163  
Çapkın S, 119  
Demiröz Abakay C, 163  
Doğan D, 173  
Eren B, 125  
Eren F, 125  
Erer Özbek S.Ç, 169  
Ergin H, 215  
Ersoy A, 219  
Ersoy C, 219  
Eskicioğlu M, 205  
Gökalp Y.E, 157  
Görek Dilektaşlı A, 157  
Gören B, 151  
Gözcü Tunç S, 163  
Gürses M.S, 125  
İbicioğlu B, 163  
Kahraman B.N, 173  
Kahraman Cetintaş S, 163  
Kaleli T, 119  
Karaağaç Ö, 179  
Kıray Z, 163  
Kurt M, 163  
Küçükakkaş O, 137  
Meteoğlu, 211  
Okan M, 169  
Öz Gül, Ö, 225  
Öz P, 151  
Özçelik S, 231  
Özçiftçi Ertuğral N, 215  
Özdemir A, 205



Özkalemkaş F, 173  
Özmen Ö.A, 145  
Özyener F, 157  
Pehlivan S, 173  
Selvioğlu E., 211  
Seymen C.M, 191  
Sezen M, 131  
Şahin M.S, 145  
Şişman P, 179  
Şişman P, 225  
Take Kaplanoğlu G, 191  
Tunçak S, 151  
Tur K, 179  
Turan A, 163  
Tütüncü Toker R, 169  
Uzbay T, 151  
Uzun Uslu P, 169  
Ünal E, 205  
Ünal H.O, 157  
Vuruşkan H, 199  
Yavaşcaoğlu B, 185  
Yavaşoğlu İ, 211  
Yerebakan S, 185  
Yiğitbaşı, 211  
Yurdakul O.V, 137

### **SAYI 3**

Akın S, 331  
Aktaş, Y.E, 323  
Arık Ş, 251  
Bülbül Y, 311  
Cindoğlu Ç, 291  
Coşkun F, 271, 295, 305  
Çetinkaya Demir B, 251  
Çıkrıklar H.İ, 257  
Çiftçi H, 281  
Dağılgan S, 281  
Demirdöğen E, 305  
Dikeç Gökçe B, 291  
Durak V.A, 257  
Dündar H.Z, 295  
Ediger D, 305  
Ege E, 305  
Erarı G, 335  
Erbay M, 311  
Erbay Ö, 335  
Eren M.A, 291

Eroğlu V, 299  
Ertem Cengiz A, 271  
Eyigör Ö, 243  
Gök Yurtseven D.G, 243  
Gökçe A, 291  
Gözü O, 305  
Gurbet A, 327  
Günel Karadeniz P, 317  
İşçimen R, 295  
İşler Ş, 275  
İşler Y, 275  
Karadağ M, 305  
Karaman H, 323  
Kasapoğlu I, 251  
Kastamoni M, 331  
Kaya E, 295  
Kaya H, 275  
Kıyıcı M, 295  
Kızıldağ N, 323  
Köse F.B, 331  
Minbay Z, 243  
Ongun Y.U, 257  
Orhan A, 251  
Öz Atalay F, 251  
Özdemir A, 281  
Özerkan K, 251  
Özlü T, 311  
Özsu S, 311  
Öztuna F, 311  
Sabuncu T, 291  
Sakarya M, 295  
Selimoğlu K, 295  
Şen H.F, 251  
Şimşek F, 323  
Tekinbaş C, 311  
Topal Bolca N, 295  
Turgay T, 317  
Uncu G, 251  
Ursavaş A, 271, 305  
Uzaslan E, 305  
Ünal E, 281  
Vatan Ö, 263  
Yerebakan S, 327  
Yeşilbursa D, 295  
Yılmaz N, 327  
Yurtsal Z.B, 299  
Yüksel M, 275

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi'nin 2019 yılı 45. Cildi kapsamında, dergimize değerlendirilmek üzere gönderilen makalelerde Bilimsel Danışmanlık yapan akademisyenlerimize teşekkür ederiz.

Doç. Dr. Funda COŞKUN  
Prof. Dr. Raşit MİDİLLİ  
Doç. Dr. Aslı GÖREK DİLEKTAŞLI  
Prof. Dr. Pervin TOPÇUOĞLU  
Doç. Dr. Selami Koçak TOPRAK  
Doç. Dr. Deniz ARIK (2 Makale)  
Prof. Dr. Yakup Sancar BARIŞ  
Prof. Dr. Mehmet Ali EREN (3 Makale)  
Doç. Dr. Göknur YORULMAZ (2 Makale)  
Prof. Dr. Halil KOYUNCU  
Prof. Dr. Canan ÇELİK  
Doç. Dr. Jülide ÖNCÜ ALPTEKİN  
Doç. Dr. Fatih SELÇUKBİRİCİK  
Doç. Dr. Muhammet Ali KAPLAN (3 Makale)  
Dr. Öğr. Üyesi Hilal KAYA ERDOĞAN  
Dr. Öğr. Üyesi Suzan DEMİR PEKTAŞ  
Prof. Dr. Mehmet Turan İNAL  
Prof. Dr. Özge KÖNER  
Doç. Dr. Serap PARLAR KILIÇ  
Doç. Dr. Döndü ÇUHADAR (2 Makale)  
Doç. Dr. Nerses BEBEK  
Prof. Dr. Kezban ASLAN  
Dr. Öğr. Üyesi Esra Nur TOLA (2 Makale)  
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet BÜLBÜL (3 Makale)  
Doç. Dr. Özen ÖZ GÜL  
Doç. Dr. Gülhan AKBABA  
Doç. Dr. Ayhan SARITAŞ (2 Makale)  
Dr. Öğr. Üyesi Eylem ERSAN  
Dr. Öğr. Üyesi Derya UZELLİ YILMAZ (2 Makale)  
Doç. Dr. Oğuzhan Sıtkı DİZDAR  
Doç. Dr. Ömer Fatih ÖLMEZ  
Doç. Dr. Fulya ÖZ PUYAN (3 Makale)  
Doç. Dr. Bekir ARAS (2 Makale)  
Prof. Dr. Candan ÖZTÜRK  
Doç. Dr. Hülya KARATAŞ  
Doç. Dr. Nurettin Özgür DOĞAN  
Doç. Dr. Celal KATI  
Dr. Öğr. Üyesi Murat YEŞİL  
Doç. Dr. Onur HAPA  
Dr. Öğr. Üyesi Işıl KASAPOĞLU (2 Makale)  
Prof. Dr. Şevki ÇELEN  
Doç. Dr. Kürşat Bora ÇARMAN  
Dr. Öğr. Üyesi Olcay GÜNGÖR  
Doç. Dr. Melek Kezban GÜRBÜZ  
Doç. Dr. Süay ÖZMEN  
Doç. Dr. Vildan ÖZKOCAMAN  
Dr. Öğr. Üyesi Eren ALTUN  
Doç. Dr. Soner CANDER (2 Makale)  
Doç. Dr. Gökhan MERİÇ  
Dr. Öğr. Üyesi Onur BAŞCI  
Doç. Dr. Ramazan AKÇAN  
Dr. Öğr. Üyesi Selçuk ÇETİN  
Dr. Öğr. Üyesi Taner ÖZGÜR  
Prof. Dr. Solmaz ÇELEBİ  
Dr. Öğr. Üyesi Serkan YAZICI  
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Ali ERDOĞAN  
Doç. Dr. Ediz DALKILIÇ  
Dr. Öğr. Üyesi Günnur KOÇER  
Dr. Öğr. Üyesi Bilkey SEREZ  
Doç. Dr. Serdar KAHVECİOĞLU  
Doç. Dr. Gülşah ELBÜKEN  
Prof. Dr. Yavuz GÜRKAN  
Prof. Dr. İsmet TOPÇU  
Prof. Dr. Simay KARADUMAN (2 Makale)  
Prof. Dr. Ersin Oğuz KOYLU  
Prof. Dr. Güldal SÜYEN  
Prof. Dr. Durmuş ETİZ  
Doç. Dr. Didem KARAÇETİN  
Doç. Dr. Berrin AVCI  
Dr. Öğr. Üyesi Fatma Bahar SUNAY (2 Makale)  
Doç. Dr. Büşra CESUR (2 Makale)  
Dr. Öğr. Üyesi Diğdem LAFCI  
Dr. Öğr. Üyesi Zeliha Burcu YURTSAL (2 Makale)  
Prof. Dr. Aydan Ayşe KÖSE  
Dr. Öğr. Üyesi Selman Hakkı ALTUNTAŞ  
Doç. Dr. Halil KAYA  
Doç. Dr. Ataman KÖSE  
Doç. Dr. Hale AKSU ERDOST  
Doç. Dr. Alparslan KUŞ  
Doç. Dr. Şerife ÖZDİNÇ  
Doç. Dr. Mustafa YILMAZ  
Doç. Dr. Aylin Bican DEMİR  
Dr. Öğr. Üyesi Gökhan ÖZDEMİR  
Doç. Dr. Eylem Sercan ÖZGÜR (2 Makale)  
Prof. Dr. Ebru Çakır EDİS (2 Makale)  
Prof. Dr. Ahmet Çevik TUFAN  
Doç. Dr. M. Cengiz ÜSTÜNER  
Dr. Öğr. Üyesi Ümit KUMBIÇAK  
Doç. Dr. Özlem İZCİ AY  
Dr. Öğr. Üyesi Zafer PEKKOLAY  
Prof. Dr. Özlem ALTINDAĞ  
Prof. Dr. Merih SARIDOĞAN  
Doç. Dr. Tuba UÇAR  
Doç. Dr. Aysel ÖZDEMİR  
Doç. Dr. Fulsen BOZKUŞ  
Dr. Öğr. Üyesi Pınar MUTLU  
Prof. Dr. Bülent ÇİFTÇİ  
Prof. Dr. Çağlar ÇUHADAROĞLU  
Doç. Dr. Bilge Çetinkaya DEMİR  
Doç. Dr. Levent ÖZCAN  
Doç. Dr. Nesrin UĞRAŞ  
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Onur KAYA  
Prof. Dr. Selçuk DİŞİBEYAZ  
Prof. Dr. Fehmi ATEŞ  
Doç. Dr. Ahmet TÜRKÖĞLU  
Doç. Dr. Deniz TİHAN

# İÇİNDEKİLER

## ÖZGÜN ARAŞTIRMALAR

<b>Nesfatın-1 ve Oreksin A Nöronları Arasındaki Etkileşimin İmmünohistokimyasal Olarak Araştırılması</b> Duygu GÖK YURTSEVEN, Zehra MİNBAŞ, Özhan EYİĞÖR.....	243
<b>Laparoskopik Matür Kistik Teratom Eksizyonu Sonrası Kistin Büyüklüğü ile İlişkili Farklı Mezodermal ve Ektodermal Doku Komponentleri Arasındaki İlişki</b> Adnan ORHAN, Işıl KASAPOĞLU, Şeyda ARIK, Fatma ÖZ ATALAY, Kemal ÖZERKAN, Bilge ÇETİNKAYA DEMİR, Hamza Furkan ŞEN, Gürkan UNCU.....	251
<b>Acil Servise Başvuran Hasta ve Yakınlarının Sosyokültürel ve Sosyoekonomik Düzeylerinin Ambulans Kullanımına Etkisinin Araştırılması</b> Yıldız Ulkat ONGUN, Vahide Aslıhan DURAK, Halil İbrahim ÇIKRIKLAR.....	257
<b>Rosmarinik Asidin Cisplatin Karşı Antisitotoksik ve Antigenotoksik Etkisinin A549 ve Beas-2B Hücre Hatlarında Araştırılması</b> Özgür VATAN.....	263
<b>KOAH ve Overlap Sendromlu Hastalarda Kardiyopulmoner Egzersiz Testinin Değerlendirilmesi</b> Arzu ERTEM CENGİZ, Funda COŞKUN, Ahmet URSAVAŞ.....	271
<b>Acil Serviste Kan Transfüzyonu Yapılan Hastaların Özellikleri</b> Yeşim İŞLER, Halil KAYA, Şükrü İŞLER, Melih YÜKSEL.....	275
<b>Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Öğrencilerinin Akıllı Telefon Kullanım Durumu ve Bağımlılık Düzeylerinin Belirlenmesi</b> Aysel ÖZDEMİR, Halit ÇİFTÇİ, Sedat DAĞILGAN, Eda ÜNAL.....	281
<b>Tip 2 Diyabetli Hastalarda Dapagliflozin Tedavisinin Trombosit Fonksiyonları ve İnflamasyon Üzerine Etkisi</b> Mehmet Ali EREN, Çiğdem CİNDÖĞLU, Burcu DIKEÇ GÖKÇE, Ali GÖKÇE, Tefik SABUNCU.....	291
<b>Karaciğer Nakil Hastalarında Latent Tüberküloz Tedavi Yaklaşımı: Bursa Uludağ Üniversitesi Deneyimi</b> Fundu COŞKUN, Merve SAKARYA, Kerem SELİMOĞLU, Halit Ziya DÜNDAR, Murat KIYICI, Remzi İŞÇİMEN, Dilek YEŞİLBURSA, Naile TOPAL BOLCA, Ekrem KAYA.....	295
<b>Gebe Kadınların Gebelikte Yoganın Faydaları Hakkındaki Bilgi ve Görüşleri</b> Zeliha Burcu YURTSAL, Vasviye EROĞLU.....	299
<b>Obstruktif Uyku Apne Sendromlu Hastalarda Fibrinojen Düzeylerinin Değerlendirilmesi</b> Ezgi DEMİRDÖĞEN, Ahmet URSAVAŞ, Mehmet KARADAĞ, Funda COŞKUN, Dane EDİGER, Esra UZASLAN, Ercüment EGE, Oktay GÖZÜ.....	305
<b>Benign Mediastinal/Hiler Lenfadenopatilerde Etyoloji</b> Müge ERBAY, Tefik ÖZLÜ, Yılmaz BÜLBÜL, Funda ÖZTUNA, Savaş ÖZSU, Celal TEKİNBAŞ.....	311
<b>Fibromiyalji Hastalarda D vitamini Düzeyi Hastalık Şiddeti ve Enflamatuvar Göstergeler ile İlişkili midir?</b> Türkan TURGAY, Pınar GÜNEL KARADENİZ.....	317
<b>OLGU BİLDİRİMLERİ</b>	
<b>Multipl Kranial Nöropatiyle Prezente Olan Rinoserebral Mukormikoz Olgusu</b> Fatma ŞİMŞEK, Nazım KIZILDAĞ, Hasan KARAMAN, Yunus Emre AKTAŞ.....	323
<b>Yüksek Kardiyak Riskli Olguda Ultrasonografi Eşliğinde Kombine Femoral-Siyatik Blok</b> Nezir YILMAZ, Selcan YEREBAKAN, Alp GURBET.....	327
<b>DIEP Flep ile Meme Rekonstrüksiyonunda "SPY" Kullanımı: Olgu Sunumu</b> Meneke KASTAMONİ, F. Bilge KÖSE, Selçuk AKIN.....	331
<b>DERLEMELER</b>	
<b>Yaşam Sonunun Uyarıcı İşareti: Kennedy Terminal Ülseri</b> Öznur ERBAY, Gülhan ERARLI.....	335

**Kapak Resmî:** Duygu Gök Yurtseven ve ark. "Nesfatın-1 ve Oreksin A Nöronları Arasındaki Etkileşimin İmmünohistokimyasal Olarak Araştırılması" başlıklı makalesinden alınmıştır.