

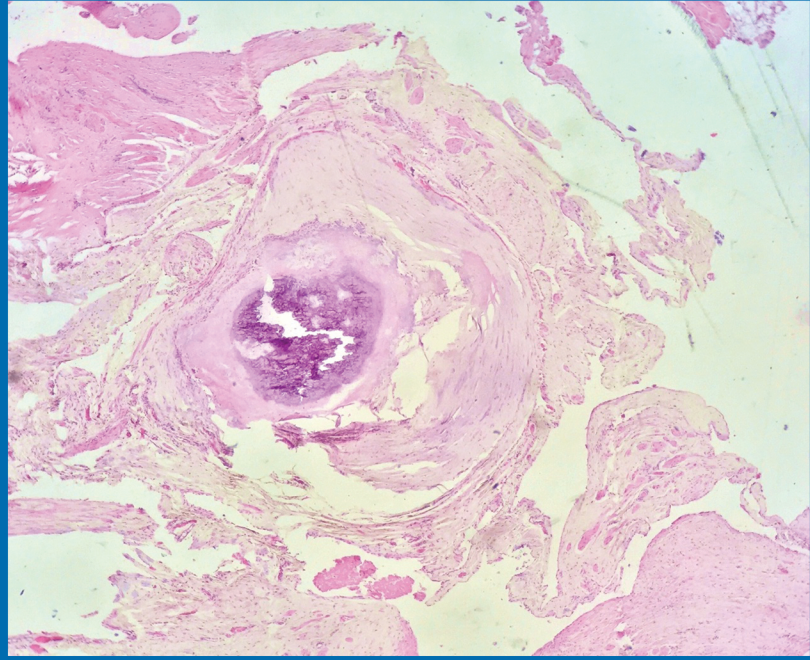


ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ



# TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

Cilt / Volume 47 Sayı / Issue 3 Yıl / Year 2021



## Bu Sayıda;

- Vasküler Behçet Hastalığı Deneyimi
- Silimarin ve Akciğer Kanseri Hücre Proliferasyonu
- Uyku Apne Sendromunda Etkenler
- Sakral Vertebralarda Füzyon Derecesi ve Yaş İlişkisi
- Çocuklarda Anksiyete ve Covid-19 Korkusu
- Erken Evre Meme Kanserinde CyberKnife
- Meme Kanserinde Ponatinib İlişkili miRNA'lar
- Kardiyopulmoner Bypassın Hemostaza Etkileri
- Serviks Kanserinde Brakiterapi ve SBRT Planlarının Karşılaştırılması
- Skapulada Tümör ve Tümör Benzeri Lezyonlar
- Monensinin GBM Apoptozu Üzerine Etkileri
- Akut Apandisit Tanısında Trombosit
- Yaşlılarda Polifarmasi ve Uygunsuz İlaç Kullanımı
- Nodüler Lenfosit Predominant Hodgkin Lenfoma
- Sistoprostatektomide İnsidental Prostat Kanseri
- Vasküler Tonus Regülasyonu
- Meme Kanseri Tanılı Beyin Metastazı
- Hemşirelik Öğrencilerinin Kariyer Planlaması
- Nöronal Hasarda Alfa-sinüklein Protein Etkinliği
- Acil Tıpta Tomografi Yorumlanması
- Ekstrüde Disk: Bir Olgu Sunumu
- Kavernöz Hemanjioma Eşlik Eden Flebolit
- Kronik Pelvik Ağrı
- Afet Hemşireliği
- Covid-19'da Cinsiyet Hormonları ve İmmün Yanıt

## Yayın Kurulu

- Dr. Özhan EYİGÖR (Editör)
- Dr. Özen ÖZ GÜL
- Dr. Aslı GÖREK DİLEKTAŞLI
- Dr. Güven ÖZKAYA
- Dr. Sertaç Argun KIVANÇ
- Dr. Işıl KASAPÖĞLU

# İÇİNDEKİLER

## ÖZGÜN ARAŞTIRMALAR

<b>Vasküler Behçet Hastalığı Tanısı Olan Hastalarımızın Klinik Özellikleri, Tedavi Protokolleri ve Relaps Oranları: Tek Merkez Deneyimi</b> Belkıs Nihan COŞKUN, Burcu YAĞIZ, Zeliha Kübra ÇAKAN, Yavuz PEHLİVAN, Ediz DALKILIÇ.....	323
<b>Silimarin SLIT2 Proteinini Aktive Ederek ve CXCR4 Ekspresyonunu Baskılayarak A549 Hücrelerini İnhibe Etti</b> Sedat KAÇAR, Nuriye Ezgi BEKTUR AYKANAT.....	327
<b>Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Şiddetine Antropometrik Parametre Cinsiyet ve Uyku Pozisyonunun Etkisi</b> Vasfiye KABELOĞLU, Oya ÖZTÜRK.....	335
<b>İnce Kesitli Bilgisayarlı Tomografide Sakral Vertebra Arası Füzyon Derecesine Bakılarak Yaş Tayini Değerlendirilmesi</b> Eren TOBCU, Gökhan GÖKALP.....	341
<b>Yaygın Anksiyete Bozukluğu Tanısı Olan Çocuk ve Ergenlerde Covid-19 Enfeksiyonu Korkusu</b> Büşra ÖZ, Dilşad YILDIZ MİNİKSAR.....	349
<b>Erken Evre Meme Kanseri Hastalarında Hızlandırılmış Kısmi Meme İşinlamasında VMAT-CyberKnife Sanal Tedavi Planlarının İncelenmesi</b> Hidayetül Mediha KILIÇ, Sibel KAHRAMAN ÇETİNTAŞ, Mehmet TOSUN, Metin ZORLUTUNA, Sema GÖZCÜ TUNÇ, Meral KURT, Candan DEMİRÖZ ABAKAY.....	357
<b>Ponatinib miRNA İfadelerini Düzenleyerek Meme Kanseri Hücrelerini Hedefler</b> Çağla KAYABAŞI, Sunde YILMAZ SÜSLÜER, Tuğçe BALCI OKCANOĞLU, Besra ÖZMEN YELKEN, Zeynep MUTLU, Cansu ÇALIŞKAN KURT, Bakiye GÖKER BAĞCA, Çiğir BIRAY AVCI, Cumhuriyet GÜNDÜZ.....	365
<b>Kardiyopulmoner Bypass'ın Trombosit Agregasyonu ve Fibrinolitik Üzerine Etkileri</b> Mustafa TOK, Engin SAĞDİLEK, Betül ÇAM, Kasım ÖZLÜK.....	373
<b>Serviks Kanseri Brakiterapi ve SBRT Planlarının Dozimetrik Parametrelerinin Retrospektif Olarak Karşılaştırılması</b> Metin ZORLUTUNA, Candan DEMİRÖZ ABAKAY, Mehmet TOSUN, Hidayetül Mediha KILIÇ, Meral KURT, Sibel KAHRAMAN ÇETİNTAŞ, Süreyya SARIHAN, Ali ALTAY.....	381
<b>Skapulada Yerleşen Tümör ve Tümör Benzeri Lezyonlara Genel Bakış; Bir Üniversite Hastanesinin Deneyimi</b> Ali Erkan YENİGÜL, Muhammet Sadık BILGEN.....	389
<b>Monensinin Glioblastoma Multiforme Kaspaz-10 Aracılı Apoptoz Üzerine Etkileri</b> Sema SERTER KOÇOĞLU, Mücahit SEÇME.....	393
<b>Akut Apendisit Hastalarında Ortalama Trombosit Volümü (MPV) ve Trombosit Dağılım Genişliği (PDW) Düzeylerinin Tanısal Değeri</b> Fatma TORTUM, Atif BAYRAMOĞLU.....	399
<b>Palyatif Bakım Servisindeki Yaşlı Hastalarda Polifarmasi ve Uyumsuz İlaç Kullanımının Beers ve TIME-to-STOP Kriterlerine Göre Değerlendirilmesi</b> Sedat ÇELİKÇİ.....	405
<b>Nödule Lenfosit Predominant Hodgkin Lenfoma Tanılı Hastalarda Tek Merkez Deneyimi</b> Ömer CANDAR, Vildan ÖZKOCAMAN, Fahir ÖZKALEMKAŞ, Tuba ERSAL, İbrahim Ethem PINAR, Cumali YALÇIN, Bedrettin ORHAN, Ridvan ALI.....	411
<b>Radikal Sistoprotektomi Materyalinde İnsidental Prostat Kanseri Saptanan Olguların Klinikopatolojik Özellikleri</b> Berna AYTAÇ VURUŞKAN, Selin YİRMİBEŞ, Hakan VURUŞKAN, İsmet YAVAŞCAOĞLU.....	417
<b>Bazal Vasküler Tonusu Düzenlenmesinde Rol Alan Mekanizmaların Siçan Torasik Aort Modelinde İncelenmesi</b> Serdar ŞAHİNTÜRK, Naciye İŞBİL.....	423
<b>CyberKnife Sisteminde IRIS ve MLC Tabanlı Kolimatörler için Beyin Metastazlı Olgularda SRT Tedavi Planlarının Dozimetrik Karşılaştırması</b> Mehmet TOSUN, Sibel KAHRAMAN ÇETİNTAŞ, Hidayetül Mediha KILIÇ, Metin ZORLUTUNA, Arda KAHRAMAN, Ali ALTAY, Meral KURT, Candan DEMİRÖZ ABAKAY.....	431
<b>Hemşirelik Bölümü Son Sınıf Öğrencilerinin Bireysel Kariyer Planlama Eğilimlerinin Değerlendirilmesi</b> Hava GÖKDERE ÇINAR, Dilek YILMAZ, Burcu ARKAN, Melik ARSLAN.....	439
<b>Deneyel Kafa Travması Oluşturulan Siçanlarda Nöronal Hasarı Belirlemede Alfa-sinüklein Protein Etkinliğinin Araştırılması</b> Buşra ALTINKÖK ŞENTÜRK, Halil İbrahim ÇIKRIKLAR, Vahide Aslıhan DURAK, Birnur AYDIN, Erol ARMAĞAN.....	445
<b>Beyin Tomografi Yorumlamada Acil Tıp Asistan ve Uzmanları ile Radyologların Karşılaştırılması</b> Zeynep Nazlı SIR, Yeşim İŞLER, Halil KAYA.....	451
<b>OLGU BİLDİRİMİ</b>	
<b>Ekstrüde Disk: Hemen Cerrahi Mi, Biraz Bekleyelim Mi? Bir Olgu Sunumu</b> Emine ÇETİN, Ali ARSLAN.....	457
<b>Baş Boyun Bölgesi Yerleşimli Kavernoöz Hemanjioma Eşlik Eden Flebolit Olgusu</b> Selin YİRMİBEŞ, Özlem SARAYDAROĞLU, Mehmet Oğuz YENİDÜNYA.....	461
<b>Az Bilinen Bir Konu 'İdiyopatik Kronik Pelvik Ağrı': Bir Olgu Sunumu</b> Pınar SIVRIKAYA, Çiçek HOCAOĞLU.....	465
<b>DERLEME</b>	
<b>Türkiye'de Afet Hemşireliği</b> Perihan ŞİMŞEK, Abdülkadir GÜNDÜZ.....	469
<b>Covid-19'da Cinsiyet Hormonlarının İmmün Yanıt Üzerine Etkileri</b> Ayşegül YILMAZ, Demet KAÇAROĞLU, Yasemin ATICI, Hilal ŞAMANDAR AYDAŞ.....	477

ISSN 1300-414X  
e-ISSN 2645-9027



# ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

Journal of Uludağ University Medical Faculty

**Cilt 47 / Sayı 3 / 2021**

**Volume 47 / Issue 3 / 2021**

---

**Tıp Fakültesi Adına Sahibi**

Prof. Dr. Ekrem KAYA

**Editör**

Dr. Özhan EYİGÖR

**Yayın Kurulu**

Dr. Özen ÖZ GÜL / Dr. Aslı GÖREK DİLEKTAŞLI /  
Dr. Güven ÖZKAYA / Dr. Sertaç Argun KIVANÇ / Dr. Işıl KASAPOĞLU

# ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

Journal of Uludağ University Medical Faculty

Cilt 47 / Sayı 3 / 2021

## Tıp Fakültesi Adına Sahibi

Prof.Dr. Ekrem KAYA

## Yayın Kurulu

Dr. Özhan EYİĞÖR (Editör) /

Dr. Özen ÖZ GÜL / Dr. Aslı GÖREK DİLEKTAŞLI /

Dr. Güven ÖZKAYA / Dr. Sertaç Argun KIVANÇ / Dr. Işıl KASAPOĞLU

## 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.Zihni SANUS İstanbul Üniversitesi
Dr.Eray KARAHACIOĞLU Gazi 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 çevrimiçi olarak yayınlanır.

**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: uludag.tip.dergisi@gmail.com

**Web sayfası:** <https://dergipark.org.tr/tr/pub/uutfd>

**Dizgi-Baskı:** Bursa Uludağ Üniversitesi Basımevi Bursa – 2021



# İÇİNDEKİLER

## **ÖZGÜN ARAŞTIRMALAR**

- Vasküler Behçet Hastalığı Tanısı Olan Hastalarımızın Klinik Özellikleri, Tedavi Protokolleri ve Relaps Oranları: Tek Merkez Deneyimi**  
Belkıs Nihan COŞKUN, Burcu YAĞIZ, Zeliha Kübra ÇAKAN, Yavuz PEHLİVAN, Ediz DALKILIÇ.....323
- Silimarin SLIT2 Proteinini Aktive Ederek ve CXCR4 Ekspresyonunu Baskılayarak A549 Hücrelerini İnhibe Etti**  
Sedat KAÇAR, Nuriye Ezgi BEKTUR AYKANAT.....327
- Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Şiddetine Antropometrik Parametre Cinsiyet ve Uyku Pozisyonunun Etkisi**  
Vasfiye KABELOĞLU, Oya ÖZTÜRK.....335
- İnce Kesitli Bilgisayarlı Tomografide Sakral Vertebralar Arası Füzyon Derecesine Bakılarak Yaş Tayini Değerlendirilmesi**  
Eren TOBCU, Gökhan GÖKALP.....341
- Yaygın Anksiyete Bozukluğu Tanısı Olan Çocuk ve Ergenlerde Covid-19 Enfeksiyonu Korkusu**  
Büşra ÖZ, Dilşad YILDIZ MİNİKSAR.....349
- Erken Evre Meme Kanseri Hastalarda Hızlandırılmış Kısmi Meme Işınlamasında VMAT-CyberKnife Sanal Tedavi Planlarının İncelenmesi**  
Hidayetül Mediha KILIÇ, Sibel KAHRAMAN ÇETİNTAŞ, Mehmet TOSUN, Metin ZORLUTUNA, Sema GÖZCÜ TUNÇ, Meral KURT, Candan DEMİRÖZ ABAKAY.....357
- Ponatinib miRNA İfadelerini Düzenleyerek Meme Kanseri Hücrelerini Hedefler**  
Çağla KAYABAŞI, Sunde YILMAZ SÜSLÜER, Tuğçe BALCI OKCANOĞLU, Besra ÖZMEN YELKEN, Zeynep MUTLU, Cansu ÇALIŞKAN KURT, Bakiye GÖKER BAĞCA, Çiğir BİRAY AVCI, Cumhur GÜNDÜZ.....365
- Kardiyopulmoner Bypass'ın Trombosit Agregasyonu ve Fibrinoliz Üzerine Etkileri**  
Mustafa TOK, Engin SAĞDİLEK, Betül ÇAM, Kasım ÖZLÜK.....373
- Serviks Kanseri Brakiterapi ve SBRT Planlarının Dozimetrik Parametrelerinin Retrospektif Olarak Karşılaştırılması**  
Metin ZORLUTUNA, Candan DEMİRÖZ ABAKAY, Mehmet TOSUN, Hidayetül Mediha KILIÇ, Meral KURT, Sibel KAHRAMAN ÇETİNTAŞ, Süreyya SARIHAN, Ali ALTAY.....381
- Skapulada Yerleşen Tümör ve Tümör Benzeri Lezyonlara Genel Bakış; Bir Üniversite Hastanesinin Deneyimi**  
Ali Erkan YENİGÜL, Muhammet Sadık BİLGİN.....389
- Monensinin Glioblastoma Multiformede Kaspaz-10 Aracılı Apoptoz Üzerine Etkileri**  
Sema SERTER KOÇOĞLU, Mücahit SEÇME.....393
- Akut Apendisit Hastalarında Ortalama Trombosit Volümü (MPV) ve Trombosit Dağılım Genişliği (PDW) Düzeylerinin Tanısal Değeri**  
Fatma TORTUM, Atif BAYRAMOĞLU.....399
- Palyatif Bakım Servisindeki Yaşlı Hastalarda Polifarmasi ve Uygunsuz İlaç Kullanımının Beers ve TIME-to-STOP Kriterlerine Göre Değerlendirilmesi**  
Sedat ÇELİKÇİ.....405

**Nodüler Lenfosit Predominant Hodgkin Lenfoma Tanılı Hastalarda Tek Merkez Deneyimi**  
Ömer CANDAR, Vildan ÖZKOCAMAN, Fahir ÖZKALEMKAŞ, Tuba ERSAL,  
İbrahim Ethem PINAR, Cumali YALÇIN, Bedrettin ORHAN, Rıdvan ALİ .....411

**Radikal Sistoprostatektomi Materyalinde İnsidental Prostat Kanseri Saptanan Olguların Klinikopatolojik Özellikleri**  
Berna AYTAÇ VURUŞKAN, Selin YİRMİBEŞ, Hakan VURUŞKAN,  
İsmet YAVAŞÇAOĞLU.....417

**Bazal Vasküler Tonusun Düzenlenmesinde Rol Alan Mekanizmaların Siçan Torasik Aort Modelinde İncelenmesi**  
Serdar ŞAHİNTÜRK, Naciye İŞBİL .....423

**CyberKnife Sisteminde IRIS ve MLC Tabanlı Kolimatörler için Beyin Metastazlı Olgularda SRT Tedavi Planlarının Dozimetrik Karşılaştırması**  
Mehmet TOSUN, Sibel KAHRAMAN ÇETİNTAŞ, Hidayetül Mediha KILIÇ, Metin ZORLUTUNA,  
Arda KAHRAMAN, Ali ALTAY, Meral KURT, Candan DEMİRÖZ ABAKAY .....431

**Hemşirelik Bölümü Son Sınıf Öğrencilerinin Bireysel Kariyer Planlama Eğilimlerinin Değerlendirilmesi**  
Hava GÖKDERE ÇİNAR, Dilek YILMAZ, Burcu ARKAN, Melik ARSLAN .....439

**Deneyisel Kafa Travması Oluşturulan Siçanlarda Nöronal Hasarı Belirlemede Alfa-sinüklein Protein Etkinliğinin Araştırılması**  
Buşra ALTINKÖK ŞENTÜRK, Halil İbrahim ÇIKRIKLAR, Vahide Aslıhan DURAK,  
Birnur AYDİN, Erol ARMAĞAN .....445

**Beyin Tomografi Yorumlamada Acil Tıp Asistan ve Uzmanları ile Radyologların Karşılaştırılması**  
Zeynep Nazlı SIR, Yeşim İŞLER, Halil KAYA .....451

## **OLGU BİLDİRİMİ**

**Ekstrüde Disk: Hemen Cerrahi Mi, Biraz Bekleyelim Mi? Bir Olgu Sunumu**  
Emine ÇETİN, Ali ARSLAN .....457

**Baş Boyun Bölgesi Yerleşimli Kavernöz Hemanjioma Eşlik Eden Flebolit Olgusu**  
Selin YİRMİBEŞ, Özlem SARAYDAROĞLU, Mehmet Oğuz YENİDÜNYA.....461

**Az Bilinen Bir Konu 'İdiyopatik Kronik Pelvik Ağrı': Bir Olgu Sunumu**  
Pınar SİVRİKAYA, Çiçek HOCAOĞLU .....465

## **DERLEME**

**Türkiye'de Afet Hemşireliği**  
Perihan ŞİMŞEK, Abdülkadir GÜNDÜZ .....469

**Covid-19'da Cinsiyet Hormonlarının İmmün Yanıt Üzerine Etkileri**  
Ayşegül YILMAZ, Demet KAÇAROĞLU, Yasemin ATICI, Hilal ŞAMANDAR AYDAŞ .....477

**Kapak Fotoğrafı:** Selin Yirmibeş ve ark. "Baş Boyun Bölgesi Yerleşimli Kavernöz Hemanjioma Eşlik Eden Flebolit Olgusu" başlıklı makalesinden alınmıştır.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

# Vasküler Behçet Hastalığı Tanısı Olan Hastalarımızın Klinik Özellikleri, Tedavi Protokolleri ve Relaps Oranları: Tek Merkez Deneyimi

Belkıs Nihan COŞKUN<sup>1</sup>, Burcu YAĞIZ<sup>2</sup>, Zeliha Kübra ÇAKAN<sup>3</sup>, Yavuz PEHLİVAN<sup>1</sup>, Ediz DALKILIÇ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Bursa.

<sup>2</sup> Afyonkarahisar Devlet Hastanesi, Romatoloji Kliniği, Afyonkarahisar.

<sup>3</sup> İstanbul Eyüp Sultan Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul.

## ÖZET

Bu çalışmada, vasküler Behçet Hastalığı (BH) tanısı ile izlediğimiz hastaların klinik, demografik verilerinin değerlendirilmesi, relaps sıklığı ve kullanılan tedavilerle olan ilişkisinin irdelenmesi amaçlanmıştır. BH tanılı 512 hastanın dosyası geriye dönük incelenerek 68 vasküler tutulumlu Behçet hastası tespit edildi. Demografik özellikler, birinci vasküler olay ve varsa nüksü, tedavi protokolleri kaydedildi. Vasküler tutulum sıklığı %13,28 idi. Hastaların %85'i erkekti. En sık alt ekstremitelerde venöz tutulum görüldü (%77,9). İlk vasküler relaps, hastaların %29,4'ünde, ikinci vasküler relaps ise %8,8'inde gelişti. Vasküler tutulumlu Behçet hastalarında vasküler tutulumun tespit edilmesini takiben hastaların %73,5'i sistemik immünsüpresif (İS) tedavi, %45,5'i antikoagülan tedavi almıştı. İS tedavi almayan grupta relaps riski anlamlı olarak yüksek bulundu. (p=0.001) Antikoagülan tedavi alan grupta relaps oranı daha fazla olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0.61). Vasküler tutulum sıklıkla erkeklerde görülmektedir. Tedavide İS'ler ve antikoagülanlar kullanılmaktadır. İmmünsüpresif tedavi kullanımı vasküler relaps riskini azaltabilir, ancak antikoagülan tedavinin ek faydası gösterilememiştir. Bu konuda daha fazla sayıda hasta ile yapılacak çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Antikoagülan tedavi. Behçet Hastalığı. İmmünsüpresif tedavi. Tromboz. Vasküler tutulum.

**Clinical Characteristics, Treatment Protocols and Relapse Rates of Patients with Vascular Behçet's Disease: A Single Center Experience**

## ABSTRACT

In this study, we aimed to evaluate the clinical and demographic data of the patients followed up with the diagnosis of Vascular Behçet's Disease (BD), and to examine the frequency of relapse and its relationship with the treatments used. The data of 512 patients diagnosed with BD were reviewed retrospectively, and 68 BD with vascular involvement were detected. Demographic characteristics, first vascular event, and recurrence, if any, and treatment protocols were recorded. The frequency of vascular involvement was 13.28%. 85% of the patients were man. Venous involvement was most common in the lower extremities. (77.9%) The first vascular relapse occurred in 29.4% of the patients, and the second vascular relapse occurred in 8.8%. After the first vascular event, 73.5% of the patients received systemic immunosuppressive therapy and 45.5% received anticoagulant therapy. The risk of relapse was found to be significantly higher in the group that did not receive immunosuppressive therapy. (p=0.001) Although the relapse rate was higher in the group receiving anticoagulant treatment, no statistically significant difference was found. (p=0.61) Vascular involvement often occurs in male patients. Immunosuppressive therapies and anticoagulants are used in the treatment. The use of immunosuppressive therapy can reduce the risk of vascular relapse. No additional benefit of anticoagulant therapy was observed. Multicenter studies with larger numbers of patients are needed for a better understanding in this issue.

**Key Words:** Anticoagulant therapy. Behçet's Disease. Immunosuppressive therapy. Thrombosis. Vascular involvement.

**Geliş Tarihi:** 17.Ağustos.2021

**Kabul Tarihi:** 21.Eylül.2021

Dr. Belkıs Nihan COŞKUN  
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı,  
Romatoloji Bilim Dalı,  
Bursa  
Tel: 0 533 225 55 13  
E-posta: [bnihancoskun@uludag.edu.tr](mailto:bnihancoskun@uludag.edu.tr)

## Yazarların ORCID Bilgileri

Belkıs Nihan COŞKUN: 0000-0003-0298-4157  
Burcu YAĞIZ: 0000-0002-0624-1986  
Zeliha Kübra ÇAKAN: 0000-0003-2271-0209  
Yavuz PEHLİVAN: 0000-0002-7054-5351  
Ediz DALKILIÇ: 0000-0001-8645-2670

Behçet hastalığı (BH) ilk kez 1937 yılında Ord. Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından, tekrarlayan oral aft, genital ülser ve hipopiyanlı iridosiklit üçlü kompleksi olarak tanımlanmıştır<sup>1</sup>. Gastrointestinal sistem, kas-iskelet sistemi, nörolojik tutulum ve vasküler tutulumun da görülebildiği multisistemik bir hastalıktır<sup>2</sup>.

BH tarihi "İpek Yolu" üzerindeki ülkelerde daha sık olmakla birlikte hemen hemen tüm dünyada görülmektedir. Türkiye, BH prevalansının en yüksek olarak bildirildiği ülkedir<sup>3</sup>. Türk hekimlerinin bu hastalığın takip ve tedavisini iyi bilmeleri önemlidir.

BH'de, vaskülit ana patolojik bulgudur. Her boyutta arter ve ven tutulabilir; venöz ve arteriyel tıkanıklıklar ve arteriyel anevrizmalarla birlikte olabilir<sup>4</sup>. Vasküler tutulum %40'a varan oranlarda bildirilmektedir. Özellikle genç erkeklerde önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir<sup>5</sup>. Venöz tutulum, arteriyel tutulumla göre daha fazla gözlenmekte olup en sık alt ekstremitelerde görülür. Alt ekstremitelerden daha az oranda olmakla birlikte vena kava superior ve inferior, pulmoner arter, suprahepatik damarlar ve kardiyak boşluklar dahil olmak üzere birçok bölgede tutulum olabilir<sup>6</sup>.

Venöz tromboza yol açan primer patoloji, damar duvarının inflamasyonudur. İnflamasyonu baskılamak için sistemik immünsupresifler (İS'ler) kullanılır. Antikoagülanların (AK'ler) kullanımı tartışmalıdır. Venöz tromboz sıklığı yüksek olmasına rağmen pulmoner emboli nadirdir ve eşlik eden bir pulmoner anevrizma kanama ve ölümlerle sonuçlanabilir. Bu sebeple anevrizma varlığında AK'ler, antiplatelet veya antifibrinolitik ajanlar tedavide önerilmemektedir<sup>7,8</sup>. Vasküler tutulumlu BH'de, vasküler olaylarda relaps gelişme riski de oldukça yüksektir<sup>8,9</sup>.

Bu çalışmada, mortalite ve morbidite sebebi olan vasküler tutulumlu BH tanılı hastalarımızın sıklığını değerlendirmeyi, kullanılan tedavileri ve relaps sıklığını irdelemeyi amaçladık.

## Gereç ve Yöntem

2010-2018 yılları arasında, Uluslararası Çalışma Grupları Tanı Kriterlerine (International Study Group) (ISG) göre BH tanısı alan 512 hastanın dosyası incelenerek 68 vasküler tutulumlu Behçet hastası (kadın/erkek: 10/58) tespit edildi.

ISG'ye göre (1990) BH tanısı için: Tekrarlayan Oral aftöz ülserlere ek olarak (Bir yıl içerisinde en az 3 defa tekrarlayan ve bir hekim tarafından tespit edilen herhangi bir şekil, boyut ve sayıda) aşağıdaki 4 majör belirtiden en az 2 tanesi: 1. Tekrarlayan genital ülserler 2. Cilt lezyonları (Papülo-püstüller, folikülit, eritema nodozum, kortikosteroidlere bağlı olmayan ve ergenlik sonrası dönemdeki akneiform nodüller) 3. Göz lezyonları (İritis, üveit, retinal vaskülit, vitrit) 4. Paterji testi pozitifliği bulunmalıdır<sup>10</sup>.

Demografik veriler, hastalık başlangıç yaşı, klinik bulguları, paterji testi, HLA-B51 pozitifliği, aile öyküsü, sigara içiciliği ile birinci vasküler olayın klinik özellikleri ve nüksetmeler, tedavi protokolleri hakkındaki veriler hasta dosyalarından retrospektif olarak alındı.

İstatistiksel analiz Statistical Package for the Social Sciences 23.0 (SPSS, Chicago, IL) programı ile yapıldı. Sonuçlar, verilerin dağılımına göre, ortalama ve standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) olarak ifade edildi. Kategorik veriler ki-kare testi ile karşılaştırıldı.  $p < 0.05$  değeri anlamlı olarak kabul edildi.

Etik kurulu onayı, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 2019-8/17 numaralı karar ile alındı.

## Bulgular

Vasküler BH tüm hastaların %13,28'inde gelişti. Vasküler BH'lerin çoğu erkekti (%85,3, n=58). Hastaların klinik özellikleri Tablo I'de gösterilmiştir. Ortalama hastalık süresi 72 (8-240) aydı.

**Tablo I.** Vasküler Behçet Hastalığının Klinik Özellikleri (n=68)

Cinsiyet	%85,3
Erkek (n=58)	
Yaş	40,32±9,13
Hastalık başlangıç yaşı	29,42±7,97
Öğrenim durumu	
İlköğretim	%29,4
Lise	%61,8
Üniversite	%8,8
Memleket	
Marmara	%45,6
Karadeniz	%20,6
Doğu&Güneydoğu	%19,1
İç Anadolu	%10,3
Ege	%4,4
Sigara içiciliği	%42,6
Ailede BH tanısı olan akraba	%16,2
Paterji pozitifliği	%27,9
HLA B51 pozitifliği	%67,6
Arteriyel tutulum (n=8)	%11,7
Emboli (n=2)	%2,9
Anevrizma (n=6)	%8,8
Venöz tutulum (n=61)	%89,7
Yüzeyel (n=11)	%16,2
Derin (n=50)	%73,5
Yalnızca iki vasküler olay (n= 14)	%20,58
Üçüncü vasküler olay (n= 6)	%8,8



## Vasküler Behçet Hastalığı Deneyimi

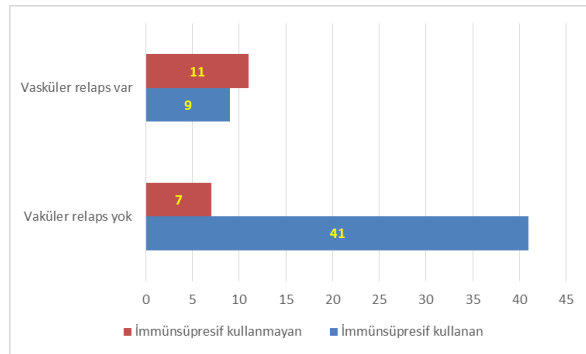
Hastaların %95,6'sında oral aft, %70,6'sında genital aft, %72,1'inde folikülit/eritema nodozum, %38,2'sinde göz tutulumu, %25'inde eklem tutulumu, %7,4'ünde nörolojik tutulum ve bir hastada (%1,5) da gastrointestinal tutulum vardı.

En sık venöz tutulumunun görüldüğü yer %77,9 ile alt ekstremitelerdi. Bunu %8,8 ile serebral ven tutulumu izledi. Bir hastada Budd-Chiari sendromu ve bir diğer hastada da vena cava inferior tutulumu vardı.

Trombofili paneli 25 (%36,8) hastada bakılmıştı. Pozitiflik saptanan 20 (%29,4) hastanın 19'unda (%27,9) metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR), 16'sında (%23,5) plazminojen aktivatör-1 (PAI-1) ve 7'sinde (%10,3) de Faktör 5 Leiden mutasyonu pozitif bulundu.

Son vizitte hastaların %76,5'i azatioprin, %64,7'si kolşisin, %54,4'ü steroid tedavisi kullanmaktaydı. İlk vasküler olay meydana geldiğinde, hastaların %23,5'i diğer majör organ tutulumları nedeniyle İS tedavi alıyordu.

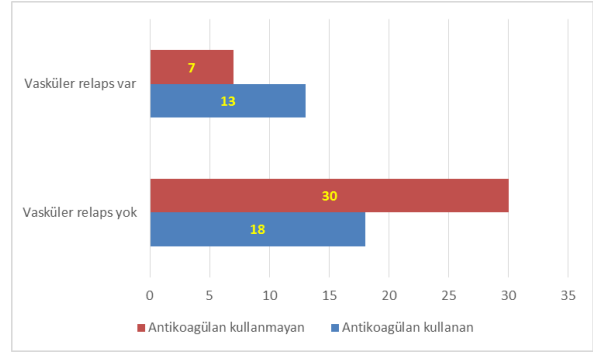
İlk vasküler relaps, vasküler BH'nin %29,4'ünde, ikinci vasküler relaps vasküler BH'nin %8,8'inde gelişti. Vasküler tutulumlu Behçet hastalarında vasküler tutulumun tespit edilmesini takiben hastaların %73,5'i sistemik İS tedavi almıştı. İS alan grupta relaps oranı %18 görülürken, İS tedavi almayan grupta bu oran %61,1 olarak görülmüştür. İS almayan grupta relaps riski anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p=0.001) (Şekil 1).



Şekil 1:

İmmünesupresif tedavi kullanan ve kullanmayan hastalarda vasküler relaps oranları

Vasküler tutulumlu Behçet hastalarında vasküler tutulumun tespit edilmesini takiben hastaların %45,5'i antikoagülan tedavi almıştı. Antikoagülan tedavi alan grupta relaps oranı %41,9 bulunurken, almayanlarda %18,9 bulundu. Antikoagülan tedavi alan grupta relaps oranı daha fazla olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0.61) (Şekil 2).



Şekil 2:

Antikoagülan tedavi kullanan ve kullanmayan hastalarda vasküler relaps oranları

## Tartışma ve Sonuç

Çalışmamızda tüm BH'lerin %13,28'inde vasküler tutulum olduğunu gözlemledik. Hastaların çoğunluğu da beklenildiği üzere erkeklerdi. Literatürde BH'de vasküler tutulumun sıklığı %8-40 olarak bildirilmektedir ve erkeklerde daha fazla görülmektedir<sup>5,11</sup>. Vasküler tutulumun en sık alt ekstremitelerde derin ven trombozu şeklinde olduğu görüldü. Hastaların üçte birinde vasküler relaps gerçekleşti. Vasküler olay geçiren hastalarda İS kullanma oranı %73,5'iken, antikoagülan kullanım oranı %45,5'tu. İS kullanımının vasküler relaps riskini azalttığı görüldü.

Klinik bulgular değerlendirildiğinde; oral aft %95,6 oranla en sık gözlemlenen klinik bulguydu; oral aft papülopüstüler deri lezyonları (%72,1) ve genital aft (%70,6) izlenmekteydi. Göz tutulumu %38 idi. Ülkemizde yapılan 2319 BH dahil edildiği bir çalışmada, 332 vasküler BH tespit edilmiş olup en sık bulgular oral aft ve genital ülserdi. Benzer şekilde göz tutulumu %34,6 idi<sup>12</sup>. Aynı çalışmada %53,3 yüzeysel tromboflebit, %29,8 derin ven trombozu ve %3,6 da arteriyel lezyon vardı.

BH'de vasküler tutulum mortalite ve morbidite açısından çok önemlidir. Tek merkezli 817 BH'nin dahil edildiği bir çalışmada, hastalar 7,7 yıl takip edilmiş ve ölüm oranı %5 bulunmuştur ve hastalarının yarısının ölüm nedeninin vasküler tutulum olduğu gösterilmiştir<sup>13</sup>. Bizim çalışmamıza dahil edilen tüm hastalarımız hayatını sürdürmekteydi. Sadece posttrombotik sendrom nedeniyle malulen emekli olan 2 hastamız vardı.

BH'de venöz tromboza yol açan en önemli patoloji damar duvarındaki inflamasyondur. BH'ye bağlı akut derin ven trombozu tedavisinde, İS'ler: kortikosteroidler, azatioprin, siklofosamid veya siklosporin A önerilir. Pulmoner ve periferik arter anevrizmaları tedavisinde siklofosamid ve yüksek doz kortikosteroidler önerilir. Refrakter vakalarda monoklonal anti-TNF ajanlar tedavi seçeneği olarak düşünülebilir. Majör kanama riski yüksek olan hastalar için, açık cerrahi yerine embolizasyon tercih edilmelidir<sup>7</sup>.

Fransa’da yapılan 807 hastalık retrospektif kohortta, derin ven trombozu olan 296 hastanın tümü AK tedavi almıştı. Hastaların İS tedavi kullanım oranı %46,8’di. Aynı çalışmada İS tedavi kullanımının venöz tromboz relapslarını azalttığı bildirildi<sup>14</sup>. Ülkemizden Alibaz ve ark. yaptığı çalışmada, vasküler tutulumlu BH’lerde İS’lerle kombinasyon halinde kullanılan AK tedavisinin herhangi bir ek olumlu etkisi tespit edilemedi ve AK tedavisine bağlı ciddi komplikasyonlar da saptanmadı<sup>8</sup>. Biz de benzer şekilde İS alan hastalarımızda daha az relaps olduğunu gözlemledik.

Çalışmamızın başlıca kısıtlılığı, hastaların geriye dönük incelenmesidir. Vasküler BH takibinde, relapsları öngörmede tanımlanmış bir belirteç yoktur. Tedavi planlamasında ve klinik uygulamada farklılıklar görülebilmektedir. Ayrıca tek merkez verileri olması sebebiyle, hasta sayısının göreceli olarak kısıtlılığından, genelleme yapmak güçtür.

Sonuç olarak, vasküler tutulum sıklıkla erkek hastalarda görülen bir klinik durumdur. Vasküler tutulumu olan BH tedavisinde İS’lerle kombinasyon halinde kullanılan AK tedavisinin herhangi bir olumlu etkisini bulamadık. İS tedavi vasküler tutulumun tedavisinde ve nükslerin önlenmesinde önemlidir. Vasküler tutulumlu BH tedavisinde AK tedavinin yeri için randomize, kontrollü, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

#### Etik Kurul Onay Bilgisi:

**Onaylayan Kurul:** Uludağ Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

**Onay Tarihi:** 07.05.2019

**Karar No:** 2019-8/17

**Araştırmacı Katkı Beyanı:** Fikir ve tasarım: B.N.C., E.D., Y.P.; Veri toplama ve işleme: B.N.C., Z.Ç.; Analiz ve verilerin yorumlanması: B.N.C., B.Y., Y.P.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: B.N.C., B.Y.

**Destek ve Teşekkür Beyanı:** Makalemiz çalışmalarına finansal destek sağlayan yoktur.

**Çıkar Çatışması Beyanı:** Makale yazarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

#### Kaynaklar

1. Behçet H. Über rezidivierende, aphthöse, durch ein Virus verursachte Geschwüre am Mund, am Auge und an den Genitalien. *Dermat Wochschr.* 1937;105:1152–7.
2. Hatemi G, Seyahi E, Fresko I, Talarico R, Hamuryudan V. One year in review 2020: Behçet’s syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2020; 38 Suppl 127(5):3–10.
3. Hatemi G, Yazici Y, Yazici H. Behçet’s syndrome. *Rheum Dis Clin North Am.* 2013; 39(2):245–61.
4. Calamia KT, Schirmer M, Melikoğlu M. Major vessel involvement in Behçet’s disease: an update. *Curr Opin Rheumatol.* 2011;23(1):24–31.
5. Kural-Seyahi E, Fresko I, Seyahi N et al. The long-term mortality and morbidity of Behçet syndrome: a 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center. *Med (Baltimore).* 2003; 82:60–76.
6. Yazici H, Seyahi E, Hatemi G YY. Behçet syndrome: a contemporary view. *Nat Rev Rheumatol.* 2018; 14(2):107–119.
7. Hatemi G, Christensen R, Bang D et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet’s syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(6):808–18.
8. Alibaz-Oner F, Karadeniz A, Yılmaz S et al. Behçet Disease With Vascular Involvement Effects of Different Therapeutic Regimens on the Incidence of New Relapses. *Med (Baltimore).* 2015; 94(6):e494.
9. Tascilar K, Melikoglu M, Ugurlu S, Sut N, Caglar E, Yazıcı H. Vascular involvement in Behçet’s syndrome: a retrospective analysis of associations and the time course. *Rheumatol (Oxford).* 2014; 53(11):2018–22.
10. Criteria for diagnosis of Behçet’s disease. International Study Group for Behçet’s Disease. *Lancet.* 1990; 335(8697):1078–80.
11. Chen Y, Cai JF, Lin CH GJ. Demography of vascular Behçet’s disease with different gender and age: an investigation with 166 Chinese patients. *Orphanet J Rare Dis.* 2019; 14(1):88.
12. Sarica-Kucukoglu R, Akdag-Kose A, Kayaball M et al. Vascular involvement in Behçet’s disease: a retrospective analysis of 2319 cases. *Int J Dermatol.* 2006; 45(8):919–21.
13. Saadoun D, Wechsler B, Desseaux K et al. Mortality in Behçet’s disease. *Arthritis Rheum.* 2010 Sep; 62(9):2806–12.
14. Desbois AC, Wechsler B, Resche-Rigon M et al. Immunosuppressants reduce venous thrombosis relapse in Behçet’s disease. *Arthritis Rheum* 2012 Aug; 64 (8):2753–60.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

# Silimarin SLIT2 Proteinini Aktive Ederek ve CXCR4 Ekspresyonunu Baskılayarak A549 Hücrelerini İnhibe Etti

Sedat KAÇAR<sup>1</sup>, Nuriye Ezgi BEKTUR AYKANAT<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir.

<sup>2</sup> Atılım Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Ankara.

## ÖZET

Akciğer kanseri, dünya çapında hem erkeklerde hem de kadınlarda kansere bağlı önde gelen ölüm nedenlerindedir. SLIT2/ROBO1 sinyali, çeşitli kanser tiplerini inhibe ettiği bildirilen çok önemli bir yolaktır. CXCR4, kanser ilerlemesinde rol oynayan bir kemokin reseptörüdür. Silimarin, başta karaciğer hastalıkları olmak üzere akciğer kanseri de dahil çeşitli kanserlerde anti-kanserojen aktivitesi öne sürülen bir fitokimyasaldır. Ancak silimarinin akciğer kanserinde SLIT2-ROBO1-CXCR4 eksenindeki etkisini inceleyen çalışma bulunmamaktadır. Burada amacımız silimarinin A549 hücreleri üzerindeki sitotoksik ve morfolojik etkilerini araştırmak ve SLIT2-ROBO1-CXCR4 yolundaki rolünü ortaya çıkarmaktır. İlk olarak, silimarinin doz analizi için 24, 48 ve 72 saat uzunluğunda sitotoksikite testleri yapıldı. Ardından değişen dozlarda silimarin ile morfolojik değerlendirme için hücreler H-E ile boyandı. Daha sonra SLIT2, ROBO1 ve CXCR4 proteinleri için western blot ve immünohistokimya analizleri yapıldı. MTT analizine göre, A549 hücrelerine karşı silimarinin IC<sub>50</sub> konsantrasyonları 24, 48 ve 72 saatlik uygulamaları için sırasıyla 930.1, 432.1 ve 99.8 µM olarak saptandı. H-E boyama yapılarak morfolojik olarak incelendiğinde sitoplazmik vakuoller, küçülmüş heterokromatin çekirdek ve bazofilik sitoplazmalı hücreler gözlemlendi. 750 µM silimarin ile SLIT2, ROBO1 ve CXCR4 proteinleri için Western blot ve immünohistokimya analizleri yapıldı. 750 µM silimarin, kontrol grubuna kıyasla SLIT2 ve ROBO1 ekspresyonlarını artırırken CXCR4'ü azalttı. Sonuç olarak silimarin, SLIT2 ve ROBO1 protein ekspresyonunu aktive ederek ve CXCR4 ekspresyonunu inhibe ederek A549 hücrelerini doza bağlı olarak inhibe etmiştir. Silimarinin akciğer kanseri üzerindeki etkileri literatürde belirtilmiştir. Ancak bu çalışma, A549 hücrelerinde SLIT2-ROBO1-CXCR4 proteinleri ile silimarin arasındaki etkileşimi inceleyen ilk çalışmadır. Çalışmamızın bundan sonraki araştırmalara yeni ufuklar açacağına inanıyoruz.

**Anahtar Kelimeler:** Akciğer kanseri. A549. Silimarin. SLIT 2. ROBO 1. CXCR4.

## Silymarin Inhibited A549 Cells by Activating SLIT2 Protein and Suppressing Expression of CXCR4

### ABSTRACT

Lung cancer is one of the leading causes of cancer death in both men and women worldwide. SLIT2/ROBO1 signaling is a crucial pathway that has been reported to inhibit various types of cancer. CXCR4 is a chemokine receptor involved in cancer progression. Silymarin is a phytochemical that has been suggested to have anti-carcinogenic activity in various cancers, especially liver diseases and lung cancer. However, there is no study examining the effect of silymarin on the SLIT2-ROBO1-CXCR4 axis in lung cancer. Here, our aim is to investigate the cytotoxic and morphological effects of silymarin on A549 cells and to reveal its role in the SLIT2-ROBO1-CXCR4 pathway. Firstly, 24, 48 and 72 hour long cytotoxicity tests were performed for silymarin dose analysis, followed by H-E staining for morphological evaluation with varying doses of silymarin. According to MTT analysis, IC<sub>50</sub> concentrations of silymarin against A549 cells were determined as 930.1, 432.1 and 99.8 µM for 24, 48 and 72 hours administration, respectively. When stained with H-E, cytoplasmic vacuoles, shrunken heterochromatin nuclei and cells with basophilic cytoplasm were observed. Then, western blot and immunocytochemistry analyzes were performed for SLIT2, ROBO1 and CXCR4 proteins with 750 µM silymarin. 750 µM silymarin increased SLIT2 and ROBO1 expressions while decreased CXCR4 compared to control group. In conclusion, silymarin dose-dependently inhibited A549 cells by activating SLIT2 and ROBO1 protein expression and inhibiting CXCR4 expression. The effects of silymarin on lung cancer have been reported in the literature. This is the first study to examine the interaction between SLIT2-ROBO1-CXCR4 proteins and silymarin in A549 cells. We believe that our study will open new horizons for future researches.

**Key Words:** Lung cancer. A549. Silymarin. SLIT2. ROBO1. CXCR4.

**Geliş Tarihi:** 14.Temmuz.2021

**Kabul Tarihi:** 11.Ekim.2021

Dr. Sedat KAÇAR  
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı,  
Oduņpazarı,  
Eskişehir  
Tel: 0507 520 40 56  
E-posta: skacar@ogu.edu.tr

### Yazarların ORCID Bilgileri

Sedat KAÇAR: 0000-0002-0671-8529

Nuriye Ezgi BEKTUR AYKANAT: 0000-0003-1453-7311

Akciğer kanseri, dünya çapında gelişmiş ve az gelişmiş ülkelerde hem erkeklerde hem de kadınlarda kansere bağlı önde gelen ölüm nedenlerindedir. Yeni teşhis edilen tüm kanserlerin yaklaşık %13'ünü oluşturan ikinci en yaygın kanserdir<sup>1</sup>. Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (NSCLC) ve küçük hücreli akciğer kanseri, tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %90'ını oluşturur. NSCLC, adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom ve büyük hücreli karsinomu içeren tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %80'ini temsil eder<sup>2,3</sup>. Klinik uygulamada, akciğer kanserinde uygulanan klasik kemoterapi tek başına tedavide etkin bir başarı sağlamamakta ve hatta birçok kanser tipinin direnç geliştirmesine neden olmaktadır. Bu nedenle alternatif tedavi araçlarına ihtiyaç duyulmaktadır<sup>2</sup>.

Apoptoz ve nekroz hücreler arası mekanizmalarla yürütülen hücre ölüm tipleridir. Apoptoz, esas olarak vücudun doku homeostazını düzenleyen hücre kaynaklı veya hücre dışı tetikleyiciler yoluyla meydana gelen programlanmış hücre ölümü olarak tanımlanır<sup>4</sup>. Nekroz ise hücre içi materyallerin hücreler arası alana sızarak inflamatuvar doku tepkisini indükleyen bir hücrel yaranma şeklidir<sup>5</sup>. Antikanser aktivite gösteren ilaçların üretiminde apoptozisin tetiklenmesi ilaç geliştiriminin ana araştırma odaklarından biridir<sup>6</sup>. Bir antikanser ajana maruz kalan hücreler apoptotik süreçte girdiğinde hücre membranlarının parçalanması, kromatin ve nükleer yoğunlaşma gibi apoptozun fizyolojik ve morfolojik değişiklikleri meydana gelir<sup>5</sup>.

Deve dikenini ya da *S. marianum* [L.] Gaertn tohumlarından ekstre edilen silimarin, binlerce yıldır çeşitli hastalıklarda kullanılan bir bitkidir<sup>7</sup>. Silimarin içerisinde HPLC tekniği ile belirlenmiş silibin A, silibin B, izosilibin A, izosilibin B, silikristin, izosilikristin, siliadinin ve bir flavonoid olan taksifolinini içeren 7 adet flavonolignan bulunur<sup>7,8</sup>. Günümüzde Avrupa'da karaciğer hasarına neden olan ilaçları kullanan hastalarda tamamlayıcı tedavi/koruma ajanı olarak silimarin kullanılmaktadır<sup>9</sup>. 2014-2020 yılları arasında uluslararası alanda yapılan çalışmalarda silimarine 15000'den fazla atıfta bulunulmuştur. Bunlar arasında silimarinin kronik karaciğer hastalıkları, siroz ve hepatosellüler karsinom gibi çeşitli karaciğer hastalıklarının yanı sıra anti-inflamatuvar, anti-oksidan, anti-viral ve meme, gastrointestinal, melanoma, ovarian, prostat gibi farklı kanser tiplerinde anti-kanser özellik gösterdiği belirtilmiştir<sup>5,7,10-16</sup>. Daha spesifik olarak silimarin ve türevleri kanserin gelişimi veya ilerlemesinde yer alan çeşitli yollar üzerinde kemosenitize özelliği ile rol oynayabilir<sup>17-19</sup>.

Bir tümör baskılayıcı gen olan *Slit guidance ligand 2* (SLIT2)'den sentezlenen SLIT2 proteini, reseptörü ROBO1'e bağlanarak ve daha sonra hücre içi sinyal yollarını tetikleyerek birçok malignitenin apoptoz, anjiyogenezinde ve nörogenezde çeşitli roller oynadığı belirtilmiştir<sup>20</sup>. C-X-C kemokin reseptörü tip 4 (CXCR4), stromal kaynaklı faktör 1'in (SDF1) bağlandığı bir kemokin reseptördür<sup>21</sup>. Epitelial hücreler,

hematopoyetik kök hücreler, lenfositler ve kanser hücreleri de dahil olmak üzere sayısız hücre bu reseptörü ekspres eder<sup>22</sup>. Normal hücrel süreçlerle ilgili olayların yanı sıra, metastaz, kanser ilerlemesi, anjiyogenez ve sağkalım gibi kanserojeniz olaylarında da rol oynar<sup>16,21</sup>.

Silimarinin akciğer kanseri üzerindeki etkileri literatürde belirtilmiştir<sup>23,24</sup>. Bu çalışmamızda, A549 küçük hücreli olmayan akciğer kanseri hücrelerinde silimarinin hücre proliferasyonu üzerindeki etkisi ve SLIT2-ROBO1-CXCR4 sinyal mekanizması üzerindeki rolünü araştırmayı amaçladık.

## Gereç ve Yöntem

### Hücre Kültürü

A549 küçük hücreli olmayan akciğer kanseri hücreleri ATCC firmasından satın alındı. A549 hücre hattı %10 (h/h) Fetal Bovine Serum ve %1 (h/v) penisilinstreptomisin içeren F-12K hücre medyumunda 37 °C'de ve % 5 CO<sub>2</sub> içeren inkübatör içerisinde çoğaltıldı. Medyum, hücre ortamındaki fenol kırmızısının renk değişimine bağlı olarak haftada 2-3 kez yenilendi. Pasajlama işleminde, hücreleri kaldırmak için %0.05 tripsin/0.53 mM EDTA solüsyonu kullanıldı.

### MTT testi

MTT yöntemi, hücre canlılığının belirlenmesi için sıklıkla kullanılan ve spektrofotometre ile ölçülen kolorimetrik sitotoksitesite testidir. MTT, hücreler tarafından aktif olarak emilen bir maddedir. Mitokondriyal reaksiyonla renkli, suda çözünmeyen bir formazana indirgenir. Hücre canlılığı, her hücrenin MTT indirgeme özelliği ile ölçülür ve MTT analizi sonucunda elde edilen boya yoğunluğu canlı hücre sayısı ile orantılıdır<sup>25</sup>.

Silimarin A549 küçük hücreli olmayan akciğer kanseri hücreleri üzerindeki sitotoksitesitesi veya hücreler üzerindeki canlılığı arttırıcı etkisi MTT yöntemi ile belirlendi. MTT testinde deney her bir örnek grubu için 3 defa tekrarlandı. A549 hücreleri kuyu başına 5000 hücre olacak şekilde ekildi ve 24 saat sonra hücelere silimarinin farklı dozları (0, 75, 100, 125, 200, 250, 500, 750 ve 1000 µM) uygulandı. Hücreler, 96'lı plakanın her bir kuyusuna 1/10 MTT eklenecek şekilde 37 °C'de 4 saat inkübe edildi (Boster Biyolojik Teknoloji, Pleasanton, CA, USA, Katalog # AR1156). Kuyucuklarda oluşan formazan tuzu kristalleri mikroskop altında kontrol edildi ve ardından bu kristalleri çözmek için 100 µL DMSO uygulandı. Sonunda, 96 kuyucuklu plaka bir mikropilaya okuyucusunda (800TS, BioTek Instruments, Winooski, VT, US) 570 nm'de analiz edildi. Silimarin ile muamele edilmiş kuyulardan okunan optik yoğunluk, kontrole karşı canlı hücrelerin yüzdesine dönüştürüldü. Elde edilen veriler,



## Silimarin ve Akciğer Kanseri Hücre Proliferasyonu

kontrolün ortalama % fraksiyon±standart hata sapması olarak ifade edildi<sup>16,26</sup>. Hücreler, 6 kuyucuklu plakalarda  $\sim 5 \times 10^3$  hücre/kuyu yoğunluğunda çoğaltıldı ve değişen silimarin dozlarına (0, 500, 600, 750, 800 ve 1000  $\mu\text{M}$ ) maruz bırakıldı. Daha sonra plakalardaki silimarin uygulanmamış ve uygulanmış hücreler, inverted mikroskopla (ZEISS Axiovert 135, Oberkochen, Almanya), morfolojik değişiklikler ve hücre yoğunluğu açısından incelendi.

### Sitokimyasal Boyama

A549 hücreleri morfolojik analiz için hematoksilen ve eozin (H-E) ile boyandı. Hücreler, 6 kuyucuklu plakalarda lameller üzerinde  $5 \times 10^3$  hücre/kuyu yoğunluğunda çoğaltıldı ve 24 saat boyunca değişen silimarin dozlarına (0, 500, 600, 750, 800 ve 1000  $\mu\text{M}$ ) maruz bırakıldı. Daha sonra, soğuk %100 metanol ile 10 dakikalık fiksasyonun ardından hücreler ardışık olarak 4 dakika hematoksilen ve 5 dakika eozin ile boyandı. Sonunda, hücreleri içeren lameller distile su ile yıkayıp kurutuldu ve su bazlı kapama maddesi ile kapatıldı. Hücrelerdeki değişimler morfolojik olarak çekirdek, sitoplazma ve hücre uzantılarındaki değişimlere göre değerlendirildi<sup>27,28</sup>.

### İmmünotsitokimyasal Boyama

Hücreler, 6 kuyucuklu plakalarda lameller üzerinde  $5 \times 10^3$  hücre/kuyu yoğunluğunda çoğaltıldı ve 24 saat boyunca 750  $\mu\text{M}$  silimarin uygulandı (IC<sub>50</sub>'den daha düşük ancak anlamlı hücre ölümünün görüldüğü doz olmasından dolayı bu doz seçilmiştir.). Silimarin uygulanmayan grup, kontrol grubu olarak görev yaptı. Daha sonra hücreler, 10 dakika boyunca soğuk %100 metanol ile sabitlendi, ardından 5 dakika boyunca %0.1 Triton X-PBS ile inkübe edildi. 10 dakikalık Ultra-V ile bloklandıktan sonra, ROBO1 (1:1000, ab7279, Abcam, Cambridge, MA, ABD), SLIT2 (1:1000, GTX118220, GeneTex, Irvine, CA, ABD) ve CXCR4 (1:1000, YID1000, YL biont, Şangay, Çin) primer antikorları hücrelere gece boyunca +4 °C'de uygulandı. Biotinli sekonder antikor ile 10 dakika muamele edildikten sonra PBS ile yıkandı. Ardından streptavidin-peroksidaz reaktifi (TP-125-HL, Thermo Scientific, USA) ile 10 dakika inkübe edildi. 5 dakika AEC ile inkübe edildikten sonra çeşme suyu ile yıkayarak reaksiyon durduruldu. Hematoksilen ile zemin boyaması yapıldı. Su bazlı kapama maddesi ile kapatıldıktan sonra 40× büyültmede mikroskopik görüntüler Olympus BX51 mikroskobu kullanılarak alındı.

### Hücre lizatının hazırlanması

Hücreler 25 cm<sup>2</sup>'lik flasklarda büyütüldü ve hücrelere 24 saat boyunca silimarin uygulandı. Silimarin uygulanmamış hücrelerden oluşan bir flask kontrol grubu olarak görev yaptı. Flasktaki hücreler soğuk PBS ile hassas bir şekilde yıkandı, flask yüzeyinden kaldırıldı ve 300x g'de 10 dakika santrifüj edilerek çöktürüldü. Daha sonra pelet soğuk RIPA lizis tamponunda (sc-

24948, Santa Cruz Biotechnology, CA, ABD) proteaz inhibitör kokteyli (K284-1, BioVision, Milpitas, CA, ABD) ile buz üzerinde toplam 30 saniye aralıklarla 5 dakika şiddetli çalkalanarak süspansiyon edildi. Hücre kalıntılarında kurtulmak için +4 °C'de 16.000 x g'de 10 dakika santrifüj yapıldı. Protein seviyeleri, Qubit® Protein Test Kiti (Q33211, Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, ABD) kılavuzuna göre Qubit® Fluorometer (Qubit 2.0 Fluorometer, Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, ABD) ile ölçüldü. Hazırlanan hücre lizatları -20 °C'de saklandı.

### Western blot

Western blot ile SLIT2, ROBO1 ve CXCR4 proteinlerinin ifadeleri ölçülmüştür.  $\beta$ -merkaptoetanol ve yükleme tamponu içerisinde hücre lizatı eritildi ve kaynar suda 100 °C'de 5 dakika ısıtılarak lineerleştirildi. Her kuyucuğa 50  $\mu\text{g}$  protein yüklendi ve %7,5 sodyum dodesil sülfat-poliakrilamid jel kullanıldı. Jeldeki proteinler Poliviniliden Florür (PVDF) Transfer Membrana aktarıldı. Transferin etkinliği jelin coomassie blue ile boyanmasıyla kontrol edildi. Transferden sonra membranlar taze hazırlanmış %5 bovine serum albümin (BSA) içinde oda sıcaklığında 1 saat bloke edildi. Her biri 10 dakika süreyle 3 kez TBST (Tris-tamponlu salin, %0.1 Tween 20) yıkamasından sonra membranlar, immün boyamada kullanılan aynı marka antikorlar olan SLIT2, ROBO1 ve CXCR4'e karşı primer antikorlarla +4°C'de gece boyu çalkalanarak inkübe edildi. Ertesi gün, her biri 10 dakika süreyle 3 kez TBST yıkamasından sonra, membranlar bir keçi anti-tavşan, HRP ile konjuge sekonder antikor (1:5000, sc-2005, Santa Cruz Biotechnology, CA, ABD) ile 1 saat oda sıcaklığında inkübe edildi. Son olarak, zarlardaki ilgili protein bantları, C-DiGit Blot Tarayıcı (LICOR Biosciences, Lincoln, NE, ABD) aracılığıyla kemoluminesans olarak gösterildi. Protein bantları, Image Studio Lite Yazılımının 5.2 sürümü kullanılarak analiz edildi. Silimarin uygulanan grupların kat değişimi, kontrolün kat değişimi bir olarak kabul edilerek hesaplandı.

### İstatistiksel Analiz

Verilerin normal dağılıp dağılmadığını belirlemek için Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Tüm verilerin normal olarak dağıldığı gözlemlendi. Normal olarak dağılan veriler tek yönlü ANOVA ile analiz edildi, ardından varyansın homojenliğine göre Tukey veya Games-Howell testi yapıldı.  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

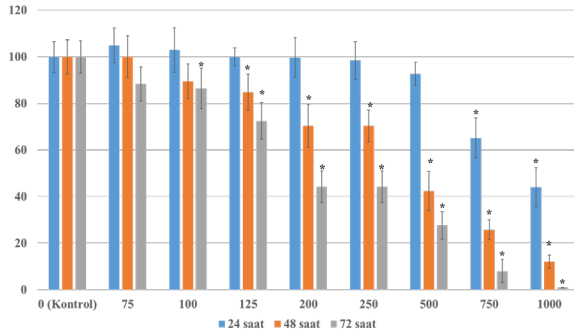
## Bulgular

### MTT Sitotoksitesite Sonuçları

A549 hücrelerinde süreye (24, 48 ve 72 saat) ve doza (0, 75, 100, 125, 200, 250, 500, 750 ve 1000  $\mu\text{M}$ ) bağlı silimarin analizi gerçekleştirdik. Şekil 1'de hücre

canlılığının yüzdeleri ve istatistiksel anlam düzeyi gösterilmektedir.

24 saat uzunluğundaki MTT sonucuna göre IC<sub>50</sub> dozu 930.1 µM'dır. 75 ve 100 µM silimarin hücre proliferasyonuna neden olsa da kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05). Kontrol, 125 ve 200 µM silimarin uygulaması sonucunda hücre canlılığı birbirine yakın olarak bulundu. 250 ve 500 µM silimarin uygulaması hücrelerde bir miktar ölüme neden olsa da istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05). Ancak 750 ve 1000 µM silimarin hücre canlılığını istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşürmüştür (p<0.05) (Şekil 1).



Silimarin Dozları (µM)	24 h		48 h		72 h	
	Hücre Canlılığı (ortalama±SS)	p	Hücre Canlılığı (ortalama±SS)	p	Hücre Canlılığı (ortalama±SS)	p
Kontrol (0 µM)	100.0 ± 6.7	1.05	100.0 ± 7.3	1.08	100.0 ± 6.9	1.07
75	105 ± 7.5	1.15	100.1 ± 9	1.08	88.4 ± 7.3	1.07
100	103 ± 9.6	1.13	89.5 ± 7.5	0.085	86.5 ± 8.7	0.047*
125	100 ± 3.9	1.12	84.9 ± 7.8	0.043*	72.5 ± 7.8	0.044*
200	99.78 ± 8.5	0.99	70.4 ± 9.2	0.041*	44.3 ± 6.8	0.04*
250	98.45 ± 8.2	1.02	70.4 ± 6.9	0.042*	44.3 ± 6.8	0.038*
500	92.7 ± 5	0.85	42.4 ± 8.4	0.03*	27.7 ± 5.9	0.027*
750	65.2 ± 8.5	0.049*	25.8 ± 4.2	0.026*	8.0 ± 5	0.024*
1000	44.1 ± 8.4	0.028*	12.2 ± 2.8	0.026*	0.9 ± 0.1	0.019*

Şekil 1.

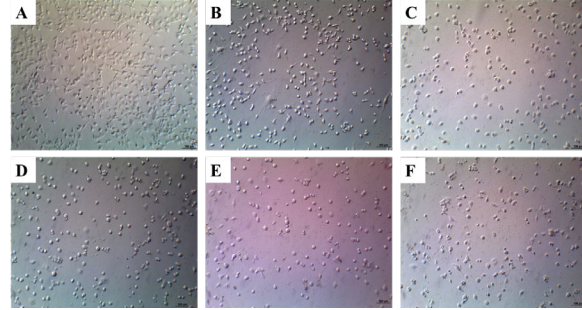
24, 48 ve 72 saat boyunca farklı silimarin dozları uygulanmış A549 hücrelerinin canlılığı ve istatistiksel anlamlılık dereceleri. Sonuçlar ortalama±SS olarak görüntülenir. \*kontrol grubu hücreleri ile karşılaştırıldığında p<0.05'lik istatistiksel farklılıkları gösterir.

48 saat süren MTT sonucunda IC<sub>50</sub> dozu 432.1 µM'dır. Kontrol ve 75 µM silimarin uygulaması sonucunda hücre canlılığı birbirine yakındı. 100 µM silimarin uygulaması hücrelerde bir miktar ölüme neden olsa da istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05). Ancak 125- 1000 µM aralığındaki silimarin dozları hücre canlılığını istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşürmüştür (p<0.05) (Şekil 1).

72 saatlik MTT'de IC<sub>50</sub> dozu 99.8 µM'dır. 75 µM silimarin uygulaması hücrelerde bir miktar ölüme neden olsa da istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05). Ancak 100- 1000 µM aralığındaki silimarin dozları hücre canlılığını istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşürmüştür (p<0.05) (Şekil 1).

İnverted mikroskoptaki mikrograflar 3 tekrarlı olarak alındı. Şekil 2'de inverted mikroskoptan alınan görüntüler gösterilmektedir. Görüntülerde görüldüğü gibi silimarin (0, 500, 600, 750, 800 ve 1000 µM dozların-

da) A549 hücrelerinin yoğunluğunu azaltmıştır. Kontrol grubunda (0 µM) iğ şeklindeki hücreler çok miktarda bulunurken, artan dozlarda silimarin (500-1000 µM) hücre sayısını azaltmış ve hücreler yuvarlak morfolojiye sahip olmuştur (Şekil 2).

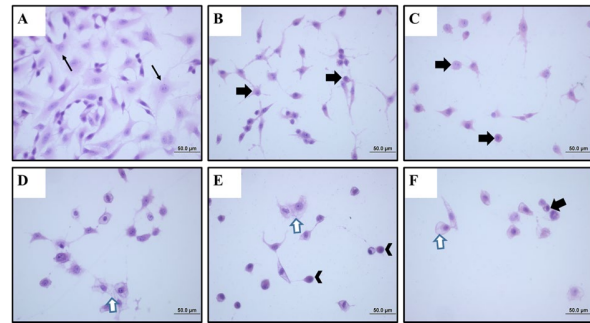


Şekil 2.

Inverted mikroskoptan alınan silimarin uygulanmış A549 hücrelerinin mikrografları. Silimarin uygulanmamış (0 µM) hücreler (A), 500 µM (B), 600 µM (C), 750 µM (D), 800 µM (E) ve 1000 µM (F) silimarin uygulanmış A549 hücreleri. Silimarin uygulanan hücrelerde hücre yoğunluğunda bir azalma belirginidir. (Bar= 100 µm, 100x).

#### Sitokimya Bulguları

Kontrol grubundaki (0 µM silimarin) A549 hücreleri asidofilik sitoplazmaya, ökromatik çekirdeklere ve sitoplazmik uzantılara sahiptir. Artan dozlarda uygulanan silimarinin (500, 600, 750, 800, 1000 µM) hücre ölümüne neden olduğu süreç içerisinde meydana gelen hücre hasarları, hücre uzantılarının geri çekilmesi, heterokromatin çekirdek, yuvarlak hücre morfolojisi, sitoplazmada vakuoller ve bazofilik sitoplazma şeklindedir (Şekil 3).



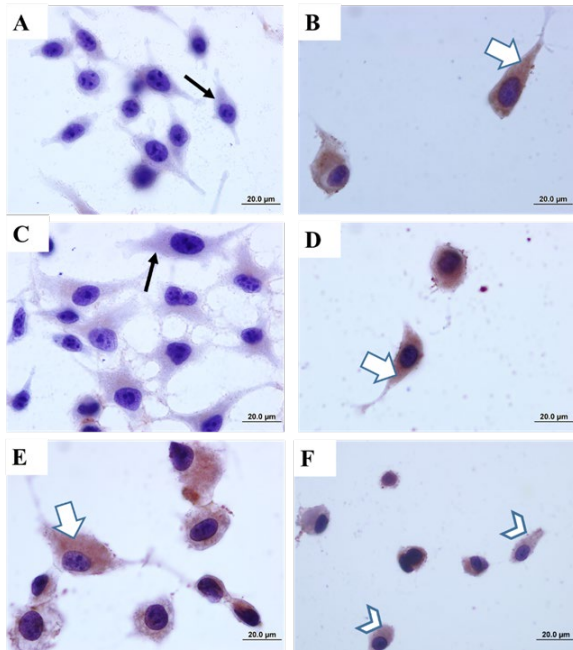
Şekil 3.

Silimarin uygulanmış A549 hücrelerinin hematoksi-len-eozin (H-E) ile boyanmış mikrografları. Silimarin uygulanmamış (0 µM) ökromatik çekirdekli ve düzenli sitoplazmalı A549 hücreleri (A). 500 µM (B), 600 µM (C) ve 1000 µM (F) silimarin uygulaması sonucunda büzülmüş hücreler (siyah kalın ok). 750 µM (D) uygulanan silimarinin neden olduğu küçülmüş heterokromatin çekirdek ve bazofilik sitoplazma (ok başı). 750 µM (D), 800 µM (E) ve 1000 µM (F) silimarin uygulaması sonucunda sitoplazmada görülen vakuoller (beyaz kalın ok). (Bar= 50 µm, 400x).

## Silimarin ve Akciğer Kanseri Hücre Proliferasyonu

### İmmünohistokimya Bulguları

Silimarin uygulanmamış kontrol grubu ve 750 µM silimarin (IC<sub>50</sub>'den daha düşük ancak anlamlı hücre ölümünün görüldüğü doz olmasından dolayı bu doz seçilmiştir.) uygulanan A549 hücreleri SLIT2, ROBO1 ve CXCR4 ekspresyonları karşılaştırıldığında kontrol grubu hücrelerinde minimal reaksiyon gözlenirken, 750 µM silimarin hücre sitoplazmalarında yoğun reaksiyona sebep olmuştur. Bu da silimarinin hücre ölümüne neden olurken SLIT2- ROBO1 yolağını aktive ettiğini göstermektedir. CXCR4 ekspresyonuna baktığımızda ise kontrol grubunda yoğun boyanma gözlenirken, 750 µM silimarin CXCR4 ekspresyonunu oldukça azaltmıştır. Silimarinin bu etkisi anti-metastatik etkisi olduğunu düşündürmektedir<sup>29-32</sup> (Şekil 4).



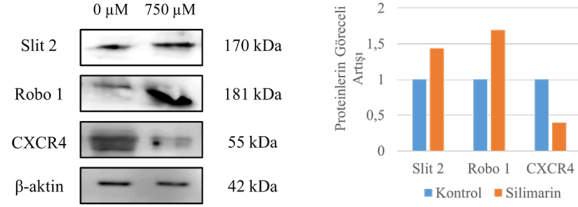
Şekil 4.

Silimarin uygulanmış A549 hücrelerinin immünohistokimya boyanması. SLIT2 boyanması (A-B). Kontrol grubu hücreleri (A), Boyanma göstermeyen hücreler (ince ok). 750 µM silimarin uygulanmış (B) ve yoğun boyanma gösteren hücreler (kalın ok). ROBO1 boyanması (C-D). Kontrol grubu hücreleri (A), Boyanma göstermeyen hücreler (ince ok). 750 µM silimarin uygulanmış (B) ve yoğun boyanma gösteren hücreler (kalın ok). CXCR4 boyanması (E-F). Kontrol grubu hücreleri (E) yoğun boyanma gösteren hücreler (kalın ok). 750 µM silimarin uygulanmış (F) kısmen boyanma gösteren hücreler (ok başı). (Bar= 20µm, 1000x).

### Western Blot Bulguları

Silimarin uygulanmamış kontrol grubu ve 750 µM silimarin (IC<sub>50</sub>'den daha düşük ancak anlamlı hücre ölümünün görüldüğü doz olmasından dolayı bu doz seçilmiştir.) uygulanan A549 hücreleri SLIT2, ROBO1 ve CXCR4 protein ekspresyonlarındaki deği-

şim western blot yöntemiyle karşılaştırılmıştır. 750 µM silimarin SLIT2 miktarını kontrol grubuna göre 1.43 kat artırırken, ROBO1 miktarını 1.69 kat arttırmıştır. CXCR4 protein ekspresyonuna baktığımızda ise 750 µM silimarin CXCR4 protein ekspresyonunu yaklaşık 0.6 kat düşürmüştür (Şekil 5).



Şekil 5.

750 µM silimarin uygulandıktan sonra kontrol grubu ile karşılaştırılan SLIT2, ROBO1 ve CXCR4 protein bantları.

## Tartışma ve Sonuç

*Silybum marianum*'un biyoaktif bir bileşeni olan flavonolignan silimarin, kemosenitize edici, antioksidan ve anti-inflamatuvar potansiyellere sahiptir<sup>33</sup>. Ayrıca bir fitokimyasal olarak konsantrasyona bağlı anti-apoptotik ve hücre taşıyıcıları değiştirici, serbest radikal süpürücü, lipid peroksidasyonunu inhibe edici, hücresel membran stabilitesini artırıcı ve steroid benzeri aktivitelere sahiptir<sup>34</sup>. Son zamanlarda, doğal kaynaklardan elde edilen bileşiklerin, hücrelerin hiperproliferasyonunu, bunların neoplastik dönüşümünü ve ayrıca karsinogenezi engellediği rapor edilmiştir<sup>3</sup>.

Yüzlerce yıl önce hepatoprotektan ve zehirli yılanların ısırıklarına karşı tedavi ajanı olarak kullanılan silibinin, yeni oral biyoyararlı formülasyonlarda kullanıldığında küçük hücreli olmayan akciğer kanseri ve beyin metastazı olan hastalarda yakın zamanda önemli klinik aktivite göstermiştir<sup>35</sup>.

Mekanik olarak, silibinin kanser önleyici aktivitesi, başlangıçta, siklooksijenaz-2 (COX-2) ve indüklenbilir nitrik oksit sentaz (iNOS) gibi vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) düzenleyicilerinin baskılanmasına aracılık edip akciğer tümörü ekspresyonunun azalmasına neden olduğu belirtilmiştir<sup>36</sup>.

Silibininin kanser hücre kültürü çalışmalarında ve tümör ksenograftlarında inhibitör etki gösterdiği, diğer terapötik ajanların etkinliğini arttırdığı ve prelinik akciğer kanseri modellerinde kanser ilacı direncinin ortaya çıkmasını engellediğini gösteren çalışmaların sayısı günbegün artmaktadır<sup>37</sup>. A/J farelerinde üretanın neden olduğu akciğer adenokarsinomuna karşın oral silibinin uygulaması, tümörün sayısı ve çapının baskılanmasına neden olmuştur<sup>23,38</sup>.

Silibininin farklı NSCLC hücre hatlarında etkisinin araştırdığı çalışmalarda mikromolar konsantrasyonların, hücre döngüsünün durmasını indükleyerek ve

sikline bağımlı kinazlar ve bunlara karşılık gelen siklinler dahil çoklu hücre döngüsü düzenleyicilerini modüle ederek hücre proliferasyonunu önemli ölçüde inhibe ettiği belirtilmiştir<sup>39</sup>. Silibinin yüksek derecede metastatik NSCLC hücrelerinin invazyon ve motilitesi üzerinde doz ve zamana bağlı olarak inhibitör etki göstermiştir<sup>40</sup>.

Diğer çalışmalara paralel olarak bizim çalışmamızda da artan dozlarda uygulanan silimarin NSCLC hücrelerinin ölümüne neden olmuştur. 24 saatte IC<sub>50</sub> dozu 930.1 µM, 48 saatte IC<sub>50</sub> dozu 432.2 µM ve 72 saatte IC<sub>50</sub> dozu 99.8 µM olarak bulunmuştur. Silimarin uygulanmamış kontrol grubunda hücre uzantıları gözlenirken, artan dozlarda silimarin uygulanan hücreler yuvarlaklaşmış, sitoplazmik vakuoller meydana gelmiştir.

SLIT/ROBO sinyal yolu keşfedildiğinde nöron migrasyonunda yön gösterici fonksiyonuyla bulunmuştur<sup>41</sup>. Daha sonra non-nöronal hücrelerde *SLIT2*'nin lökositlerin ve vasküler düz kas hücrelerinin kemotaksisini ve medulloblastom hücrelerinin ve meme kanseri hücrelerinin göçünü engellediği bulunmuştur<sup>42,43</sup>. Ayrıca, *SLIT2* promotör bölgesinin hipermetilasyonu sıklıkla akciğer, meme, kolorektal, nöroblastom, böbrek ve servikal tümörlerde gözlenmiştir<sup>44</sup>. Son zamanlarda, artan sayıda çalışma, *SLIT2/ROBO1* sinyal yolunun, tümör hücrelerinin proliferasyonunu, göçünü ve invazyonunu inhibe ederek tümör oluşumuyla yakından ilgili olduğunu bulmuştur<sup>45-47</sup>.

*SLIT2/ROBO1* yolu, AKT/GSK3β/βTrCP yolundaki β-katenin ve E-kadherin seviyelerinin koordineli regülasyonu ile NSCLC hücre göçünün kontrol edilmesinde önemlidir. *SLIT2*'nin düşük ekspresyonu β-katenin birikimi, düşük E-kadherin seviyesi ve zayıf sağkalım ile ilişkilidir. Bu durum da *SLIT2*'nin NSCLC metastazında prognostik bir biyobelirteç olarak fonksiyon göstereceğini düşündürmektedir<sup>44</sup>. Önceki çalışmalar *SLIT2*'nin tümör baskılayıcı bir gen olduğunu belirtmişlerdir. Tseng ve arkadaşları ilk kez *SLIT2* kaybının NSCLC hastalarında evre ilerlemesi ve öngörülen postoperatif kanser nüksü ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. *SLIT2* içeren besi yeri ortamında hücre motilitesi azalmıştır. Ancak *SLIT2* geninin susturulduğu akciğer kanseri modelinde hücre hareketliliği artmıştır<sup>44</sup>. Invaziv servikal kanser<sup>48</sup> ve özefagus yassı gücre karsinomunda<sup>49</sup> *SLIT2* geninin düşük ekspresyonu olduğu gözlenmiştir. *SLIT2* ekspresyonu, medulloblastom hücrelerinin<sup>43</sup> invazyonunu ve meme kanseri hücrelerinin göçünü inhibe etmektedir<sup>44</sup>.

Çalışmamızda 750 µM silimarin *SLIT2* protein ekspresyonunu kontrol grubuna göre 1.43 kat arttırırken, *ROBO1* ekspresyonunu 1.55 kat arttırmıştır. Aynı zamanda immünotokimya yönteminde de 750 µM silimarin *SLIT2* ve *ROBO1* boyanmasını arttırmıştır. Bu durum silimarinin *SLIT2* ve *ROBO1* ekspresyonunu arttırdığını ve hücre ölümüne neden olduğunu göstermiştir.

CXCR4 ekspresyonu, çeşitli kanserlerde metastazı indükler<sup>50</sup>. İnhibisyonu, kanseri tedavi etmenin veya kanser ilerlemesini azaltmanın yollarından biri olabilir<sup>16</sup>. Çalışmamızda 750 µM silimarin uygulanan hücreler kontrol grubu hücreleri ile kıyaslandığında CXCR4 protein ekspresyonu 2.5 kat düşmüştür. Aynı zamanda kontrol grubu hücreleri şiddetli CXCR4 boyanması gösterirken; 750 µM silimarin uygulanan hücrelerde bu reaksiyon oldukça azalmıştır.

Sonuç olarak devedikeni bitkisinin tohumlarından elde edilen bir flavonoid olan silimarinin, *SLIT2* proteinini aktive edip ve metastazla ilişkili bir protein olan CXCR4'ün ekspresyonunu inhibe ederek A549 hücrelerini doza bağlı olarak inhibe ettiğini gözlemledik. Bu çalışma, A549 hücrelerinde *SLIT2-ROBO1-CXCR4* proteinleri ile silimarin arasındaki etkileşimi inceleyen ilk çalışmadır. Çalışmamızın bundan sonraki araştırmalara yeni ufuklar açacağına inanıyoruz.

#### Etik Kurul Onay Bilgisi:

Hücre kültürü çalışması olmasından dolayı Etik Kurul onayına gerek yoktur.

**Araştırmacı Katkı Beyanı:** Fikir ve tasarım: N.E.B.A., S.K.; Veri toplama ve işleme: S.K.; Analiz ve verilerin yorumlanması: N.E.B.A.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: N.E.B.A, S.K.

**Destek ve Teşekkür Beyanı:** Bu makalede yer alan çalışmalar herhangi bir proje tarafından desteklenmemiştir.

**Çıkar Çatışması Beyanı:** Makale yazarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

#### Kaynaklar

1. Barta JA, Powell CA, Wisnivesky JP. Global epidemiology of lung cancer. *Annals of global health* 2019;85(1).
2. Singh T, Prasad R, Katiyar SK. Therapeutic intervention of silymarin on the migration of non-small cell lung cancer cells is associated with the axis of multiple molecular targets including class 1 HDACs, ZEB1 expression, and restoration of miR-203 and E-cadherin expression. *Am J Cancer Res* 2016;6(6):1287.
3. Sezer CV. An In Vitro Assessment of the Cytotoxic and Apoptotic Potency of Silymarin and Silymarin Loaded Solid Lipid Nanoparticles. *Pakistan Journal of Zoology* 2021;53(4).
4. D'Arcy MS. Cell death: a review of the major forms of apoptosis, necrosis and autophagy. *Cell Biol Int* 2019;43(6):582-92.
5. Kim S-H, Choo G-S, Yoo E-S, Woo J-S, Lee J-H, Han S-H, et al. Silymarin inhibits proliferation of human breast cancer cells via regulation of the MAPK signaling pathway and induction of apoptosis. *Oncol Lett* 2021;21(6):1-10.
6. Pfeffer CM, Singh AT. Apoptosis: a target for anticancer therapy. *Int J Mol Sci* 2018;19(2):448.
7. Bijak M. Silybin, a major bioactive component of milk thistle (*Silybum marianum* L. Gaertn.)—Chemistry, bioavailability, and metabolism. *Molecules* 2017;22(11):1942.
8. Hackett E, Twedt D, Gustafson D. Milk thistle and its derivative compounds: a review of opportunities for treatment of liver disease. *J Vet Intern Med* 2013;27(1):10-6.
9. Abenavoli L, Izzo AA, Milić N, Cicala C, Santini A, Capasso R. Milk thistle (*Silybum marianum*): A concise overview on its chemistry, pharmacological, and nutraceutical uses in liver diseases. *Phytother Res* 2018;32(11):2202-13.



## Silimarin ve Akciğer Kanseri Hücre Proliferasyonu

10. Esmaeil N, Anaraki SB, Gharagozloo M, Moayedi B. Silymarin impacts on immune system as an immunomodulator: One key for many locks. *Int Immunopharmacol* 2017;50:194-201.
11. Hosseinabadi T, Lorigooini Z, Tabar zad M, Salehi B, Rodrigues CF, Martins N, et al. Silymarin antiproliferative and apoptotic effects: insights into its clinical impact in various types of cancer. *Phytother Res* 2019;33(11):2849-61.
12. Montgomery A, Adeyeni T, San K, Heuertz RM, Ezekiel UR. Curcumin sensitizes silymarin to exert synergistic anticancer activity in colon cancer cells. *J Cancer* 2016;7(10):1250.
13. Kalla PK, Chitti S, Aghamirzaei ST, Senthilkumar R, Arjunan S. Anti-cancer activity of silymarin on MCF-7 and NCIH-23 cell lines. *Adv Biol Res* 2014;8(2):57-61.
14. Kim SH, Choo GS, Yoo ES, Woo JS, Han SH, Lee JH, et al. Silymarin induces inhibition of growth and apoptosis through modulation of the MAPK signaling pathway in AGS human gastric cancer cells. *Oncol Rep* 2019;42(5):1904-14.
15. Fan L, Ma Y, Liu Y, Zheng D, Huang G. Silymarin induces cell cycle arrest and apoptosis in ovarian cancer cells. *Eur J Pharmacol* 2014;743:79-88.
16. Kacar S, Aykanat NEB, Sahinturk V. Silymarin inhibited DU145 cells by activating SLIT2 protein and suppressing expression of CXCR4. *Med Oncol* 2020;37(3):1-9.
17. Liakopoulou C, Kazazis C, Vallianou NG. Silimarin and cancer. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents)* 2018;18(14):1970-4.
18. Jahanafrooz Z, Motamed N, Rinner B, Mokhtarzadeh A, Baradaran B. Silibinin to improve cancer therapeutic, as an apoptotic inducer, autophagy modulator, cell cycle inhibitor, and microRNAs regulator. *Life Sci* 2018;213:236-47.
19. Delmas D, Xiao J, Vejux A, Aires V. Silymarin and cancer: A dual strategy in both in chemoprevention and chemosensitivity. *Molecules* 2020;25(9):2009.
20. Shen X, Li L, He Y, Lv X, Ma J. Raddeanin A inhibits proliferation, invasion, migration and promotes apoptosis of cervical cancer cells via regulating miR-224-3p/Slit2/Robo1 signaling pathway. *Aging (Albany NY)* 2021;13(5):7166.
21. Teicher BA, Fricker SP. CXCL12 (SDF-1)/CXCR4 pathway in cancer. *Clin Cancer Res* 2010;16(11):2927-31.
22. Lombardi L, Tavano F, Morelli F, Latiano TP, Di Sebastiano P, Maiello E. Chemokine receptor CXCR4: role in gastrointestinal cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013;88(3):696-705.
23. Verdura S, Cuyàs E, Ruiz-Torres V, Micol V, Joven J, Bosch-Barrera J, et al. Lung Cancer Management with Silibinin: A Historical and Translational Perspective. *Pharmaceuticals* 2021;14(6):559.
24. Mateen S, Raina K, Agarwal R. Chemopreventive and anti-cancer efficacy of silibinin against growth and progression of lung cancer. *Nutr Cancer* 2013;65(sup1):3-11.
25. Khojaste E, Ahmadizadeh C. Catechin Metabolites along with Curcumin Inhibit Proliferation and Induce Apoptosis in Cervical Cancer Cells by Regulating VEGF Expression In-Vitro. *Nutr Cancer* 2021:1-10.
26. Aykanat NEB, Kacar S, Karakaya S, Sahinturk V. Silymarin suppresses HepG2 hepatocarcinoma cell progression through downregulation of Slit-2/Robo-1 pathway. *Pharmacol Rep* 2020;72(1):199-207.
27. Gao T, Zhou X-L, Liu S, Rao C-X, Shi W, Liu J-C. In vitro effects of nicotine on the non-small-cell lung cancer line A549. *J Pak Med Assoc* 2016;66(4):368-72.
28. Tang Y, Fu Q, He W, Sun Y, Wang Y, Wang X. Non-apoptotic programmed cell death induced by extract of *Spatholobus suberectus* in human lung cancer A549 cells. *Zhongguo Zhong yao za zhi= Zhongguo zhongyao zazhi= China journal of Chinese materia medica* 2008;33(16):2040-4.
29. Shanmugam MK, Manu KA, Ong TH, Ramachandran L, Surana R, Bist P, et al. Inhibition of CXCR4/CXCL12 signaling axis by ursolic acid leads to suppression of metastasis in transgenic adenocarcinoma of mouse prostate model. *Int J Cancer* 2011;129(7):1552-63.
30. Shanmugam MK, Ahn KS, Hsu A, Woo CC, Yuan Y, Tan KHB, et al. Thymoquinone inhibits bone metastasis of breast cancer cells through abrogation of the CXCR4 signaling axis. *Front Pharmacol* 2018;9:1294.
31. Zhu WB, Zhao ZF, Zhou X. AMD3100 inhibits epithelial-mesenchymal transition, cell invasion, and metastasis in the liver and the lung through blocking the SDF-1 $\alpha$ /CXCR4 signaling pathway in prostate cancer. *J Cell Physiol* 2019;234(7):11746-59.
32. Liu Y, Ren C-C, Yang L, Xu Y-M, Chen Y-N. Role of CXCL12-CXCR4 axis in ovarian cancer metastasis and CXCL12-CXCR4 blockade with AMD3100 suppresses tumor cell migration and invasion in vitro. *J Cell Physiol* 2018;234(4):3897-909.
33. Shah M, Jan H, Drouet S, Tungmunthum D, Shirazi JH, Hano C, et al. Chitosan Elicitation Impacts Flavonolignan Biosynthesis in *Silybum marianum* (L.) Gaertn Cell Suspension and Enhances Antioxidant and Anti-Inflammatory Activities of Cell Extracts. *Molecules* 2021;26(4):791.
34. Lama S, Vanacore D, Diano N, Nicolucci C, Errico S, Dallio M, et al. Ameliorative effect of Silybin on bisphenol A induced oxidative stress, cell proliferation and steroid hormones oxidation in HepG2 cell cultures. *Sci Rep* 2019;9(1):1-10.
35. Rugamba A, Kang DY, Sp N, Jo ES, Lee J-M, Bae SW, et al. Silibinin Regulates Tumor Progression and Tumorsphere Formation by Suppressing PD-L1 Expression in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Cells. *Cells* 2021;10(7):1632.
36. Singh RP, Deep G, Chittezhath M, Kaur M, Dwyer-Nield LD, Malkinson AM, et al. Effect of silibinin on the growth and progression of primary lung tumors in mice. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(12):846-55.
37. Bosch-Barrera J, Queralt B, Menendez JA. Targeting STAT3 with silibinin to improve cancer therapeutics. *Cancer Treat Rev* 2017;58:61-9.
38. Tyagi A, Singh RP, Ramasamy K, Raina K, Redente EF, Dwyer-Nield LD, et al. Growth inhibition and regression of lung tumors by silibinin: modulation of angiogenesis by macrophage-associated cytokines and nuclear factor- $\kappa$ B and signal transducers and activators of transcription 3. *Cancer Prevention Research* 2009;2(1):74-83.
39. Mateen S, Raina K, Jain AK, Agarwal C, Chan D, Agarwal R. Epigenetic modifications and p21-cyclin B1 nexus in anticancer effect of histone deacetylase inhibitors in combination with silibinin on non-small cell lung cancer cells. *Epigenetics* 2012;7(10):1161-72.
40. Chu SC, Chiou HL, Chen PN, Yang SF, Hsieh YS. Silibinin inhibits the invasion of human lung cancer cells via decreased productions of urokinase-plasminogen activator and matrix metalloproteinase-2. *Molecular Carcinogenesis: Published in cooperation with the University of Texas MD Anderson Cancer Center* 2004;40(3):143-9.
41. Jiang Z, Liang G, Xiao Y, Qin T, Chen X, Wu E, et al. Targeting the SLIT/ROBO pathway in tumor progression: molecular mechanisms and therapeutic perspectives. *Ther Adv Med Oncol* 2019;11:1758835919855238.
42. Qin F, Zhang H, Ma L, Liu X, Dai K, Li W, et al. Low expression of Slit2 and Robo1 is associated with poor prognosis and brain-specific metastasis of breast cancer patients. *Sci Rep* 2015;5(1):1-11.
43. Werbowetski-Ogilvie T, Sadr MS, Jabado N, Angers-Loustau A, Agar N, Wu J, et al. Inhibition of medulloblastoma cell invasion by Slit. *Oncogene* 2006;25(37):5103-12.
44. Tseng R-C, Lee S-H, Hsu H-S, Chen B-H, Tsai W-C, Tzao C, et al. SLIT2 attenuation during lung cancer progression deregulates  $\beta$ -catenin and E-cadherin and associates with poor prognosis. *Cancer Res* 2010;70(2):543-51.

45. Wang LJ, Zhao Y, Han B, Ma YG, Zhang J, Yang DM, et al. Targeting Slit–Roundabout signaling inhibits tumor angiogenesis in chemical-induced squamous cell carcinogenesis. *Cancer Sci* 2008;99(3):510-7.
46. Mertsch S, Schmitz N, Jeibmann A, Geng J-G, Paulus W, Senner V. Slit2 involvement in glioma cell migration is mediated by Robo1 receptor. *J Neurooncol* 2008;87(1):1-7.
47. Wang Y, Zhang S, Bao H, Mu S, Zhang B, Ma H, et al. MicroRNA-365 promotes lung carcinogenesis by downregulating the USP33/SLIT2/ROBO1 signalling pathway. *Cancer Cell Int* 2018;18(1):1-14.
48. Narayan G, Goparaju C, Arias-Pulido H, Kaufmann AM, Schneider A, Dürst M, et al. Promoter hypermethylation-mediated inactivation of multiple Slit-Robo pathway genes in cervical cancer progression. *Mol Cancer* 2006;5(1):1-10.
49. Kim HK, Zhang H, Li H, Wu T-T, Swisher S, He D, et al. Slit2 inhibits growth and metastasis of fibrosarcoma and squamous cell carcinoma. *Neoplasia* 2008;10(12):1411-20.
50. Chatterjee S, Azad BB, Nimmagadda S. The intricate role of CXCR4 in cancer. *Adv Cancer Res* 2014;124:31-82.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

## Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Şiddetine Antropometrik Parametre Cinsiyet ve Uyku Pozisyonunun Etkisi

Vasfiye KABELOĞLU, Oya ÖZTÜRK

S.B.Ü. Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Eğitim Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul.

### ÖZET

Obstrüktif Uyku apne sendromu (OUAS), yetişkin popülasyonda oldukça sık görülen önemli bir halk sağlığı problemidir. Obezite bu sendromun gelişimi için en önemli risk faktörüdür. OUAS şiddeti beden kitle indeksi (BKİ), uyku evresi, pozisyonu ve cinsiyete göre değişiklik göstermektedir. Bu çalışmada OUAS şiddetine BKİ, uyku evresi, uyku pozisyonu yanında cinsiyetin etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya polisomnografi incelemesi sonrasında OUAS tanısı alan 93 (%61,58) erkek, 58 (%38,41) kadın olmak üzere toplam 151 hasta alınmıştır. Hastaların demografik özellikleri, polisomnografi parametreleri ve risk faktörleri retrospektif olarak kaydedilmiştir. OUAS tanısı üçüncü Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflama Klavuzuna göre koyulmuştur. Kadın cinsiyette yaş, BKİ, diyabet ve hipertansiyon gibi kardiyovasküler risk faktörleri erkek cinsiyete göre anlamlı yüksek bulunmuştur ( $p=0,001$ ,  $p=0,001$ ,  $p=0,034$ ,  $p=0,001$ ). Buna rağmen OUAS şiddeti erkek cinsiyette anlamlı bulunmasa da daha yüksek bulunmuştur ( $p>0,05$ ). Bu yükseklik sırtüstü pozisyonda istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (erkeklerde  $AHI_{SIRT}$ :  $44,34\pm 28,07$ /saat, kadınlarda  $AHI_{SIRT}$ :  $35,09\pm 26,76$ /saat,  $p=0,048$ ). REM uyku evresinde ise OUAS şiddeti kadınlarda fazla bulunmuştur ( $p=0,016$ ). Bu çalışmada OUAS risk faktörlerinden olan yaş, BKİ, hipertansiyon ve diyabet mevcudiyeti, kadın cinsiyette erkek cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Buna rağmen OUAS şiddeti erkek cinsiyette daha yüksek bulunmuştur. Bu yükseklik sırtüstü pozisyonda istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. REM uyku evresinde ise OUAS şiddeti kadın cinsiyette daha fazla bulunmuştur. Bu durum cinsiyetler arasında yağ dağılımındaki farklılıkları düşündürmektedir ve genel bir obeziteden ziyade bölgesel yağ birikiminin OUAS için daha önemli bir prediktör olduğunu düşündürmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Obstrüktif. Uyku Apne Sendromu. Cinsiyet. Beden kitle indeksi.

### Influence of Anthropometric Parameter, Sleep Position and Gender on Severity of Obstructive Sleep Apnea Syndrome

#### ABSTRACT

Obstructive Sleep Apnea syndrome (OSAS) frequently seen in the adult population is an important public health problem. Obesity is an important risk factor of OSAS. Severity of sleep apnea syndrome may differ according to sleep position, sleep stage, gender and body mass index (BMI). Therefore, we aimed to evaluate the relationship between the severity of Obstructive Sleep Apnea Syndrome and sleep stage, sleep position with gender. One hundred fifty-one subjects (93 (61,58 %) men, 58 (38,41%) women) were analyzed. Recorded demographic features, over-night polysomnographic data and risk factors of the subjects were reviewed retrospectively. Diagnosis of OSAS was made according to the 3. edition of International of Sleep Disorders Classification. Female subjects had significantly higher age, BMI, diabetes and hypertension ( $p=0,001$ ,  $p=0,001$ ,  $p=0,034$ ,  $p=0,001$ ). The severity of OSAS was higher in male subjects. It was significantly in supin position ( $AHI$ :  $44,34\pm 28,07$ /hour in males,  $AHI$ :  $35,09\pm 26,76$ /hour in females,  $p=0,048$ ). The severity of OSAS in REM stage was higher in female subjects ( $p=0,016$ ). Although age, BMI, hypertension and diabetes was significantly higher in females than males in this study, OSAS severity in male patients was higher. The difference was significantly in supin position in sleep. The severity of OSAS in REM sleep stage was higher in females than males. This condition suggests that regional fat accumulation is a more important predictor for OSAS than general obesity due to differences in fat distribution by gender.

**Key Words:** Obstructive. Sleep Apnea Syndrome. Gender. Body mass index.

**Geliş Tarihi:** 15.Temmuz.2021

**Kabul Tarihi:** 12.Ekim.2021

Dr. Vasfiye KABELOĞLU  
S.B.Ü. Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman  
Eğitim Uygulama ve Araştırma Hastanesi,  
Nöroloji Kliniği,  
İstanbul.  
Tel.: 0505 773 98 55  
E-posta: [vasfiyekabeloglu@gmail.com](mailto:vasfiyekabeloglu@gmail.com)

#### Yazarların ORCID Bilgileri

Vasfiye KABELOĞLU: 0000-0002-1686-6437  
Oya ÖZTÜRK: 0000-0002-3705-1544

Obstrüktif Uyku apne sendromu (OUAS), uyku sırasında oksijen desatürasyonlarına ve uyku bölünmelerine yol açan tam ya da kısmi üst hava yolu tıkanıklıkları ile karakterize uykuya ilişkili en sık görülen solunum bozukluklarından biridir<sup>1</sup>. OUAS prevalansı erkeklerde % 4,5, kadınlarda % 3,2 olarak bildirilmiştir<sup>2</sup>. Kardiyovasküler ve metabolik hastalık sıklığında artışa yol açması nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunudur.

Obezite OUAS gelişimi için önemli bir risk faktörüdür<sup>3,4</sup>. Obez kişilerde yağ dokusunun kitle etkisi nedeniyle ile üst hava yolu çapında daralmaya yol açması,

kaslarda biriken yağ dokusunun üst hava yolu tonusunu azaltması, genişlemiş abdomenin göğüs duvarına kitle etkisi yapması, trakeal çekilme gibi nedenler OUAS riskinde artışa neden olur<sup>4</sup>. Obezite göğüs duvarı ve akciğer kompliyansını azaltarak rezidüel kapasite, vital kapasite ve total akciğer kapasitesinde azalmaya ve üst hava yolu direncinde artışa neden olur<sup>5</sup>. Ayrıca kilo artışının yanında vücuttaki yağ dağılımının OUAS gelişiminde önemli bir yeri vardır. Bu nedenle OUAS hastalarının izleminde beden kitle indeksi (BKİ), boyun çevresi, bel çevresi gibi çeşitli antropometrik parametreler kullanılır<sup>3</sup>. Obezitenin uyku apne sendromuna etkisi vücut yağ dağılımındaki farklılıklar nedeni ile cinsiyete göre değişiklik gösterilir. OUAS erkek cinsiyette daha sık ve daha ağır şiddettedir. Bununla birlikte Türk toplumunda yapılan OUAS tarama anketinde OUAS riski kadınlarda sık bulunmuştur<sup>6</sup>.

Apne, hipopne gibi solunum olayları hem hızlı göz hareketlerinin (rapid eye movements, REM) eşlik ettiği REM uyku evresinde hem de hızlı göz hareketlerinin eşlik etmediği (non-REM) NREM uyku evresinde görülebilmektedir. Ancak REM uyku evresi sırasında, N1 ve N2 uyku evrelerine göre apne süresi daha uzun, hipoksi ve hiperkarbi daha belirgindir<sup>7</sup>.

Saatteki apne ve hipopne sayısı olarak bilinen apne hipopne indeksi (AHİ)'nin REM uyku evresinde (AHİ<sub>REM</sub>), NREM uyku evresi AHİ'ye göre (AHİ<sub>NREM</sub>), en az 2 kat veya daha fazla olması durumunda REM ile ilişkili OUAS, sırtüstü pozisyonundaki AHİ'nin (AHİ<sub>SIRT</sub>), yan pozisyonlardaki AHİ'ye (AHİ<sub>YAN</sub>) göre en az 2 kat veya daha fazla olması durumunda ise pozisyon ile ilişkili OUAS olarak söz edilmektedir<sup>8-9</sup>.

REM ile ilişkili OUAS, çoğunlukla gençlerde, kadın cinsiyette ve hafif ya da orta düzeyde OUAS olan kişilerde görülür<sup>9</sup>. Sırtüstü pozisyonunda ise mandibula ve dil üzerine yerçekimi etkisiyle üst hava yolu tıkanıklıklarının daha belirginleşmesi OUAS şiddetinin artmasına neden olur<sup>8</sup>. Pozisyon ile ilişkili OUAS, pozisyonel olmayanlarla karşılaştırıldığında erkek cinsiyette ve daha genç, daha düşük BKİ değerine sahip kişilerde görülür<sup>8</sup>.

Bu çalışmada, OUAS şiddetine antropometrik bir parametre olan BKİ, uyku evresi, uyku Pozisyonu Yanında Cinsiyetin Etkisinin Değerlendirmesi Amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

S.B.Ü. Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Eğitim Uygulama ve Araştırma Hastanesi Uyku biriminde 01.01.2019 ile 15.10.2019 tarihleri arasında tüm gece polisomnografi incelemesi sonrasında OUAS tanısı almış 166 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. S.B.Ü. Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Hastanesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu'ndan etik kurulu onayı alınmıştır

(05.11.2019-376). Çalışmaya 18 yaş ve üstü, polisomnografi incelemesinde yan ve sırtüstü pozisyonda en az 30 dakika uyumuş kişiler dahil edilmiştir. Önceden tanı konulmuş hastanın pozisyon değişikliğine engel olacak kadar ağır düzeyde akciğer, kalp, kas hastalığı, skolyoz ya da malign tümör gibi hastalıkları olanlar çalışmaya alınmamıştır. Ondört hasta yukarıda söz edilen nedenlerden dolayı çalışmaya dahil edilmemiştir.

Hastaların polisomnografi incelemesi Natus marka Embla N7000 model uyku cihazı ile remlogıc uyku programı kullanılarak yapılmıştır. Tüm gece polisomnografi tetkiki, uluslararası 10-20 sistemine göre yerleştirilmiş frontal, santral ve oksipital elektroensefalografi (F3-A2, F4-A1, C3-A2, C4-A1, O1-A2, O2-A1), sağ ve sol elektrookülografi, çene ve her iki bacak yüzeysel elektromiyografisi, elektrokardiyografi, oro-nazal hava akımı ölçümleri (kanül ve termistör), torakal ve abdominal solunum hareketleri, oksijen satürasyonu, vücut pozisyonu, solunum sesi ve senkron video kaydı ile yapılmaktadır. OUAS tanısı üçüncü Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflama Klavuzuna göre koyulmuştur<sup>10</sup>.

Hastaların sistem üzerindeki mevcut demografik bilgileri, eşlik eden hastalıkları, alışkanlıkları, BKİ, polisomnografi sonuçlarından AHİ<sub>YAN</sub>, AHİ<sub>SIRT</sub>, AHİ<sub>REM</sub>, AHİ<sub>NREM</sub> değerleri kaydedilmiş, BKİ vücut kilosu (kg) / boy (m<sup>2</sup>) olarak hesaplanmıştır.

## İstatistiksel Analiz

Çalışma sonunda elde edilen veriler SPSS 20 paket programında değerlendirilmiştir. Değerler ortalama değer, standart sapma veya yüzdelik olarak verilmiştir. Veri dağılımlarındaki olası asimetrimin tespit edilmesinde Kolmogorov Simirnov testi, kalitatif verilerin karşılaştırmasında Pearson ki-kare testi kullanılmıştır. Simetrik dağılım gösteren kantitatif verilerin karşılaştırılmasında bağımsız örneklem T testi kullanılırken asimetrik dağılım gösteren kantitatif verilerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U parametrik olmayan analiz testi kullanılmıştır. P<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## Bulgular

Çalışmada 93 (%61,58) erkek, 58 (%38,41) kadın olmak üzere toplam 151 hasta değerlendirilmiştir. Hastaların yaş aralığı 21 ile 78 yaş arasında olup yaş ortalaması 50,2±11,24 yıl bulunmuştur. Hastalarda ortalama AHİ 31,86±24,38/saat ve BKİ 31,27±5,25 kg/m<sup>2</sup>, ODİ (oksijen desatürasyon indeksi) 31,02±23,53/saat, SaO<sub>2</sub> (ortalama oksijen satürasyonu) %92,06±3,12, SaO<sub>2</sub>-min (minimum oksijen satürasyonu) %80,10±8,45 bulunmuştur. Hastaların sırtüstü pozisyonundaki ortalama AHİ: 40,82±27,85/saat, yan pozisyonda AHİ:24,38±27,23/saat bulunmuştur. Hastaların demografik bulguları Tablo 1'de gösterilmiştir.

## Uyku Apne Sendromunda Etkenler

**Tablo I.** Çalışma grubunun demografik özellikleri

	Ort±SS	Min-Max
Cinsiyet (kadın/erkek) N(%)	58-93 (38,41/61,5)	
Yaş (yıl)	50,20±11,24	21-78
BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	31,27±5,25	20-50
AHI(apne,hipopne sayısı/saat)	31,86±24,38	5,5-114,9
AHİSIRT(apne,hipopne sayısı/saat)	40,82±27,85	5,1-134,7
AHİYAN(apne,hipopne sayısı/saat)	24,38±27,23	0-117
AHİREM(apne,hipopne sayısı/saat)	38,47±24,10	0-93,9
AHİNREM(apne,hipopne sayısı/saat)	30,61±24,85	2,3-116
ODİ (oksijen desatürasyonu sayısı/saat)	31,02±23,53	3,6-98,3
SaO2 (%) (ortalama oksijen satürasyonu)	92,06±3,12	75-97
SaO2-min(%) (minimum oksijen satürasyonu)	80,10±8,45	52-92

**AHI:** Apne hipopne indeksi, **AHİREM:** REM uykusu evresindeki AHI, **AHİNREM:** NREM uykusu evresindeki AHI, **AHİSIRT:** sırtüstü pozisyondaki AHI, **AHİYAN:** yan pozisyondaki AHI, **BKİ:** Beden kitle indeksi, **ODİ:** Oksijen desatürasyon indeksi, **SaO2:** Ortalama oksijen satürasyonu, **SaO2-min:** Minimum oksijen satürasyonu, Ort: ortalama, SS: satandard sapma, Min: minimum, Max: maximum.

Kadınlarda yaş ortalaması 53,82±8,83 yıl, erkeklerde 47,94±12,01 yıl olup kadınlarda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (p=0,001). Kadın hastalarda BKİ'nin ortalaması 33,24±6,13 kg/m<sup>2</sup>, erkek hastalarda 30,04±4,22 kg/m<sup>2</sup> olup kadınlarda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (p=0,001).

Erkek hastalarda ortalama AHI:32,86±24,03/saat, kadın hastalarda 30,25±6,13/saat bulunmuştur. Erkek cinsiyette AHI istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da daha yüksek bulunmuştur. Sırtüstü pozisyonda erkek hastalarda AHİSIRT:44,34±28,07/saat, kadın hastalarda AHİSIRT:35,09±26,76/saat bulunmuştur. Sırtüstü pozisyonda AHİSIRT erkek hastalarda anlamlı yüksek bulunmuştur (p=0,048) (Tablo II). Yan pozisyonda kadın cinsiyette AHİYAN: 26,03±29±35/saat, erkek cinsiyette AHİYAN: 23,40±26,03/saat bulunmuştur. Yan pozisyonda AHİYAN değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. REM döneminde kadın hastalarda AHİREM: 45,07±24,21/saat, erkek hastalarda AHİREM: 34,67±23,33/saat olup kadın hastalarda anlamlı yüksek bulunmuştur (p=0,016). NREM uykusu evresinde ise erkek hastalarda AHİNREM: 31,99±24,29/saat, kadın hastalarda AHİNREM: 28,41±25,77/saat bulunmuştur. NREM uykusu evresinde AHİNREM bakımından cinsiyetler arasında anlamlı fark saptanmamıştır. ODİ, SaO2, SaO2-min değerleri açısından cinsiyetler arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Cinsiyete göre yaş, BKİ ve polisomnografi parametreleri Tablo II'de gösterilmiştir.

**Tablo II.** Yaş, BKİ ve PSG parametrelerinin cinsiyete göre dağılımı

	Kadın (N=58) Ort±SS	Erkek(N=93) Ort±SS	P
BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	33,24±6,13	30,04±4,22	0,001
Yaş (yıl)	53,82±8,83	47,94±12,01	0,001
AHI (apne,hipopne sayısı/saat)	30,25±6,13	32,86±24,03	0,528
AHİREM (apne,hipopne sayısı/saat)	45,07±24,21	34,67±23,33	0,016
AHİNREM (apne,hipopne sayısı/saat)	28,41±25,77	31,99±24,29	0,398
AHİSIRT (apne,hipopne sayısı/saat)	35,09±26,76	44,34±28,07	0,048
AHİYAN (apne,hipopne sayısı/saat)	26,03±29,35	23,40±26,03	0,6
ODİ (oksijen desatürasyonu sayısı/saat)	28,14±23,53	32,79±23,50	0,075
SaO2 (%) (ortalama oksijen satürasyonu)	91,58±3,77	92,35±2,62	0,281
SaO2-min(%) (minimum oksijen satürasyonu)	79,11±8,81	80,71±8,22	0,210

**AHI:** Apne hipopne indeksi, **AHİREM:** REM uykusu evresindeki AHI, **AHİNREM:** NREM uykusu evresindeki AHI, **AHİSIRT:** sırtüstü pozisyondaki AHI, **AHİYAN:** yan pozisyondaki AHI, **BKİ:** beden kitle indeksi, **ODİ:** Oksijen desatürasyon indeksi, **SaO2:** Ortalama oksijen satürasyonu, **SaO2-min:** Minimum oksijen satürasyonu, Ort: ortalama, SS: satandard sapma, Min: minimum, Max: maximum.

Erkek hastaların 34'ünde (%36,5), kadın hastaların 16'sında (%27,5) sigara kullanımı mevcuttur. Sigara kullanımı erkek cinsiyette daha fazla olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. 2 (%2,1) erkek hastada, 1 (%1,7) kadın hastada alkol kullanımı bildirilmiştir. Alkol kullanımı bakımından cinsiyetler arasında anlamlı fark bulunmamıştır. 28 (%48,27) kadın hastada, 21 (%22,5) erkek hastada hipertansiyon (HT) mevcuttur. Kadın hastalarda HT istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (p=0,001). 18 (%53,61) kadın hastada, 16 (%17,20) erkek hastada diabet (DM) mevcuttur. Kadın hastalarda DM istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (p=0,034). 12 (%20,68) kadın hastada, 3 (%3,22) erkek hastada tiroid hastalığı mevcuttur. Kadın hastalarda tiroid hastalığı istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (p=0,01). Kalp hastalığı, hiperlipidemi, serebrovasküler hastalık, kronik akciğer hastalığı, böbrek hastalığı bakımından cinsiyetler arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Cinsiyete göre OUAS risk faktörleri Tablo III'de gösterilmiştir.

**Tablo III.** Kardiyovasküler risk faktörlerinin ve alışkanlıkların cinsiyete göre dağılımı

	Kadın N (%)	Erkek N (%)	P
Sigara kullanımı	16 (27,5)	34 (36,5)	0,157
Alkol kullanımı	1 (1,7)	2 (2,1)	0,669
HT	28 (48,27)	21 (22,5)	0,001
DM	18 (53,61)	16 (17,20)	0,034
Hiperlipidemi	8 (13,79)	13 (13,9)	0,601
Kalp hastalığı	10 (17,24)	12 (12,9)	0,294
Tiroid hastalığı	12 (20,68)	3 (3,22)	0,01
Serebrovasküler hastalık	1 (1,7)	1 (1,07)	0,618
Kronik akciğer hastalığı	1 (1,7)	2 (2,15)	0,676
Kronik renal yetmezlik	0	2 (2,15)	0,24

**HT:** Hipertansiyon, **DM:** Diabetes mellitus

## Tartışma ve Sonuç

Bu çalışmada, uyku apne sendromu şiddeti ile uyku evresi ve uyku pozisyonu ilişkisi cinsiyetle birlikte değerlendirilmiştir. Çalışmamızda kadın cinsiyette uyku apne sendromu için en önemli risk faktörü olan obeziteyi değerlendirdiğimiz antropometrik ölçümlerden olan BKİ, erkek cinsiyete göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bununla birlikte OUAS için risk faktörleri olan yaş ve diyabet, hipertansiyon, tiroid hastalığı gibi komorbid durumlar da kadın cinsiyette anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. OUAS şiddeti ise erkek cinsiyette istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha yüksek bulunmuştur. OUAS literatürde erkek cinsiyette daha sık ve fazla şiddette bildirilmektedir<sup>11</sup>. Bizim çalışmamız gibi OUAS için komorbid durumları kadın cinsiyette daha sık bildiren çalışmalar mevcuttur<sup>12</sup>. Subramanian ve arkadaşları tarafından erkeklerin daha genç ve daha düşük BKİ değerlerine sahip olmasına rağmen OUAS şiddetinin benzer şekilde erkeklerde daha fazla olduğu bildirilmiştir<sup>13</sup>. Fernando ve arkadaşları OUAS hastalarında uyku anketi performansını ve klinik özelliklerini cinsiyete göre değerlendirdiklerinde kadınları daha obez, daha ileri yaşta ve HT, DM, hipotiroidi komorbiditelerini daha fazla sıklıkta bulmuşlardır. Bu hastaların AHİ değerleri bizim gibi erkeklerde daha yüksek bulunmuştur. Kadın cinsiyeti daha obez ancak santral obezite sıklığını daha düşük bulmuşlardır<sup>14</sup>. Bizim çalışmamızda ise benzer şekilde kadın cinsiyet daha obez, daha ileri yaşta ve HT, DM, hipotiroidi komorbiditeleri daha fazla bulunmasına rağmen santral ve abdominal obezite ilgili antropometrik ölçümlerinin olmaması nedeni ile değerlendirilememiştir. REM uyku evresinde OUAS şiddeti kadın cinsiyette anlamlı fazla bulunmuştur. Kadınlarda hormonların genioglossus kas tonusunu artırarak ve ventilasyonu stimüle ederek solunum olaylarına koruyucu etki gösterdiği bildirilmiştir<sup>15</sup>. Kadınlarda hormonların kaybı, REM uyku döneminde atoni oluşması ile birlikte üst hava yolu kas tonusunu etkileyerek kollapsa yol açabilir<sup>16</sup>. Aynı zamanda kadınlarda erkeklere göre üst hava yolu yapılarının daha ince olması REM uyku döneminde hava yolu tıkanıklıklarına zemin hazırlayabilir<sup>17</sup>. Bu sebepler kadınlarda REM ile ilişkili OUAS'ın daha sık olmasını açıklayabilir. Literatürde de benzer şekilde REM ile ilişkili OUAS kadınlarda daha sık bildirilmiştir<sup>18</sup>. Uyku pozisyonuna göre değerlendirdiğimizde ise OUAS şiddeti sırtüstü pozisyonda erkek cinsiyette anlamlı yüksek bulunurken yan pozisyonda cinsiyetler arasında OUAS şiddeti açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Literatürde de pozisyon ile ilişkili OUAS, pozisyonel olmayanlarla karşılaştırıldığında erkek cinsiyette ve daha genç, daha düşük BKİ değerine sahip kişilerde bildirilmiştir<sup>8</sup>. Bu durum cinsiyetler arasındaki yağ dağılımındaki farklılıklarla açıklanabilir.

Obezite OUAS için bilinen en önemli risk faktörüdür<sup>19-20</sup>. Obezite şiddetini değerlendirmede kullanılan çeşitli antropometrik parametreler OUAS'da prediktör olarak kullanılmaktadır. Bazı çalışmalarda boyun çevresinin OUAS şiddetini belirlemede daha belirleyici olduğu belirtilirken bazı çalışmalarda santral obeziteyi yansıtan bel çevresinin daha etkili olduğu belirtilmiştir<sup>21</sup>. Hangi parametrenin daha belirleyici olduğu net değildir. Çeşitli çalışmalarda genel yağ dağılımından ziyade bölgesel yağlanmanın OUAS için daha önemli olduğu bildirilmiştir. Günümüzde BKİ ve bel çevresinin erkek cinsiyette kadın cinsiyete göre daha yüksek buna karşın total vücut yağ yüzdesinin ise daha düşük olduğu bilinir. Nitekim bu çalışmada BKİ kadın cinsiyette bilinenin tersine daha yüksek olmasına rağmen, OUAS şiddeti erkek cinsiyette daha fazla bulunmuştur. Yine Ardıç ve arkadaşları tarafından Türk toplumunda OUAS prevalansının değerlendirildiği çalışmada kadın cinsiyette OUAS sıklığı ve BKİ daha yüksek bulunmuştur<sup>6</sup>. Bu durum kadın ve erkek cinsiyet arasında yağ dağılımındaki farklılıkları düşündürmektedir. Kadın cinsiyette subkutan dokuda ve vücutun alt kısmında yağ dağılımı belirgin iken erkek cinsiyette vücutun üst kısmında belirgindir<sup>22,23</sup>. Vücutun üst kısmında yağ birikimi uykuda üst hava yolunda daralmaya yol açar. Çalışmalarda parafaringeal yağ birikiminin OUAS hastalarında üst hava yolunda daralmaya yol açtığı gösterilmiştir<sup>24</sup>. Dancey ve arkadaşları yaş, BKİ, boyun çevresi/boy oranına göre düzenleme yaptıktan sonra da erkek cinsiyette OUAS şiddetinin daha fazla olduğunu bildirmiştir<sup>25</sup>.

OUAS için prediktör olabilecek boyun çevresi, bel çevresi, basen çevresi ve yağsız kitle indeksi gibi antropometrik parametrelerin olmaması bu çalışmanın kısıtlılıklarını oluşturmaktadır. Bu çalışmada kadın cinsiyetin daha ileri yaşta olması, daha obez olması ve HT, DM, tiroid hastalığı gibi komorbiditelerinin daha fazla olmasına rağmen OUAS şiddeti erkek cinsiyette fazla bulunmuştur. REM uyku evresinde ise OUAS şiddeti, kadınlarda fazla bulunmuştur. Sırtüstü pozisyonda OUAS şiddeti erkeklerde daha fazladır. Sonuç olarak OUAS şiddeti, REM uyku evresi dışında kadın cinsiyette daha fazla risk faktörü bulunmasına rağmen erkek cinsiyette fazladır. Bu durum cinsiyetler arasındaki yağ dağılım farklılıklarını düşündürmekte ve genel bir obeziteden ziyade bölgesel yağ birikiminin OUAS için daha önemli bir prediktör olduğunu düşündürmektedir. Bu konuda vaka sayısının daha fazla olduğu, boyun çevresi bel çevresi ve vücut yağ dağılımı gibi parametrelerin birlikte değerlendirildiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

### Etik Kurul Onay Bilgisi:

**Onaylayan Kurul:** S.B.Ü. Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Hastanesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu

**Onay Tarihi:** 05.11.2019

**Karar No:** 376



## Uyku Apne Sendromunda Etkenler

**Araştırmacı Katkı Beyanı:** Fikir ve tasarım: V.K., O.Ö.; Veri toplama ve işleme: V.K., O.Ö.; Analiz ve verilerin yorumlanması: V.K., O.Ö.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: V.K., O.Ö.  
**Destek ve Teşekkür Beyanı:** Bu makalede herhangi bir kurumdan finansal destek sağlanmamıştır.  
**Çıkar Çatışması Beyanı:** Makale yazarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

### Kısaltmalar

**OUAS:** Obstrüktif Uyku Apne Sendromu  
**REM sleep stage:** Hızlı göz hareketlerinin eşlik ettiği uyku evresi  
**NREM sleep stage:** Hızlı göz hareketlerinin eşlik etmediği uyku evresi  
**AHİ:** Apne hipopne indeksi  
**AHİ<sub>REM</sub>:** REM uyku evresindeki AHİ  
**AHİ<sub>NREM</sub>:** NREM uyku evresindeki AHİ  
**AHİ<sub>SIRT</sub>:** Sırtüstü pozisyondaki AHİ  
**AHİ<sub>YAN</sub>:** Yan pozisyondaki AHİ  
**ODİ:** Oksijen desatürasyon indeksi  
**SaO<sub>2</sub>:** Ortalama oksijen satürasyonu  
**SaO<sub>2</sub>-min:** Minimum oksijen satürasyonu  
**BKİ:** Beden kitle indeksi  
**DM:** Diabetes mellitus  
**HT:** Hipertansiyon

### Kaynaklar

1. Unal Y, Aslan Oztur D, Tosun K, Kutlu G. Association between obstructive sleep apnea syndrome and waist-to-height ratio. *Sleep Breath* 2019; 23(2):523-9.
2. Kim J, In K, Kim J, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in middle-aged Korean men and women. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170(10):1108-13.
3. Lim YH, Choi J, Kim KR, et al. Sex-specific characteristics of anthropometry in patients with obstructive sleep apnea: neck circumference and waist-hip ratio. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2014; 123(7):517-23.
4. Saint Martin M, Roche F, Thomas T, et al. Association of body fat composition and obstructive sleep apnea in the elderly: a longitudinal study. *Obesity* 2015; 23(7):1511-6.
5. Yildirim Y, Yilmaz S, Güven M, et al. Evaluation of anthropometric and metabolic parameters in obstructive sleep apnea. *Pulm Med* 2015; 2015:189761.
6. Ardic S, Demir AU, Ucar ZZ, et al. Prevalence and associated factors of sleep-disordered breathing in the Turkish adult population. *Sleep Biol Rhythms* 2013; 11:29-39.
7. Findley L, Wilhoit S, Suratt P. Apnea duration and hypoxemia during REM sleep in patients with OSA. *Chest* 1985; 8:432-6.
8. Oksenberg A, Silverberg DS, Arons E, Radwan H. Positional vs non positional obstructive sleep apnoea patients: anthropo-

9. Koo BB, Dostal J, Ioachimescu O, Budur K. The effects of gender and age on REM-related sleep-disordered breathing. *Sleep Breath* 2008; 12(3):259-64.
10. American Academy of Sleep Medicine. *International classification of sleep disorders*, 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014.
11. Lévy P, Kohler M, McNicholas WT, et al. Obstructive sleep apnoea syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 2015; 1:15015.
12. Bahammam SA, Sharif MM, Jammah AA, Bahammam AS. Prevalence of thyroid disease in patients with obstructive sleep apnea. *Respir Med* 2011; 105:1755-60.
13. Subramanian S, Jayaraman G, Majid H, Aguilar R, Surani S. Influence of gender and anthropometric measures on severity of obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2012; 16:1091-95.
14. Saldías Peñafiel F, Salinas Rossel G, Cortés Meza J, et al. Rendimiento de los cuestionarios de sueño en la pesquisa de pacientes adultos con síndrome de apnea obstructiva del sueño según sexo [Gender differences in clinical features and performance of sleep questionnaires in adults with obstructive sleep apnea syndrome]. *Rev Med Chil* 2019; 147(10):1291-302.
15. Popovic RM, White DP. Upper airway muscle activity in normal women: Influence of hormonal status. *J Appl Physiol* 1998; 84:1055-62.
16. Guidozzi F. Sleep and sleep disorders in menopausal women. *Climacteric* 2013; 16:214-9.
17. Oksenberg A, Arons E, Nasser K, Vander T, Radwan H. REM-related obstructive sleep apnea: The effect of body position. *J Clin Sleep Med* 2010; 6:343-8.
18. O'Connor C, Thornley KS, Hanly PJ. Gender differences in the polysomnographic features of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1465-72.
19. Bearpark H, Elliott L, Grunstein R, et al. Snoring and sleep apnea. A population study in Australian men. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151(5):1459-65.
20. Strohl KP, Redline S. Recognition of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154(2 Pt 1):279-89.
21. Davidson TM, Patel MR. Waist circumference and sleep disordered breathing. *Laryngoscope* 2008; 118(2):339-47.
22. Blaak E. Gender differences in fat metabolism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2001; 4(6):499-502.
23. Hoffstein V, Mateika S. Differences in abdominal and neck circumferences in patients with and without obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 1992; 5(4):377-81.
24. Jang MS, Kim HY, Dhong HJ, et al. Effect of parapharyngeal fat on dynamic obstruction of the upper airway in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190(11):1318-21.
25. Dancsey DR, Hanly PJ, Soong C, et al. Gender differences in sleep apnea: the role of neck circumference. *Chest* 2003; 123(5):1544-50.



# İnce Kesitli Bilgisayarlı Tomografide Sakral Vertebralar Arası Füzyon Derecesine Bakılarak Yaş Tayini Değerlendirilmesi

Eren TOBCU, Gökhan GÖKALP

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Bursa.

## ÖZET

Kemik yaşı tayininin tıbbi ve adli uygulamalarda önemli bir yeri vardır. Günümüzde 18 yaş altı bireylerde tamamlanmış el ve el bileği kemik osifikasyonlarına bakılarak yaş tayini yapılabilmektedir. Ancak tamamlanmış el ve el bileği osifikasyonları nedeni ile 18 yaş üstü vakalarda yaş tayini yapmak oldukça zordur. Bu pilot çalışma, 18 yaş üstü bireylerde sakral vertebra korpusları arasındaki füzyon derecesini skorlayarak, yaş tayini yapılabilmesini amaçlamaktadır. Çalışmamızda, lomber ya da sakrum bilgisayarlı tomografi (BT) tetkiki yapılmış, yaşları 15-64 arasında değişen 174 erkek, 179 kadın toplamda 353 hastanın sagittal reformat BT görüntüleri iki radyolog tarafından retrospektif olarak çift kör değerlendirilmiştir. Sakral vertebra korpusları arasındaki füzyon dereceleri Belcastro ve ark.'nın tanımladığı 4'lü evreleme sistemine göre değerlendirilmiştir. Çalışmamızda erkek olgularda yaş ile sakral füzyon skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Kadın olgularda ise S2-S3 ve S3-S4 düzeyleri için yaş ile sakral füzyon düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttur ( $p<0,05$ ). Ayrıca kadın olgularda genel olarak aynı yaş grubundaki erkeklere kıyasla daha ileri füzyon dereceleri izlenmiştir. Ancak her iki cinsiyette de Spearman korelasyon katsayısı ile yapılan incelemede sakral vertebral füzyon dereceleri ile yaş arasında düşük derecede uyum olması, bu tekniğin pratikte yaş tayininde uygulanabilirliğinin önünde engel oluşturmaktadır. Bu konuda objektif bir değerlendirmenin yapılabilmesi için daha fazla olgu sayısı ile yeni araştırmaların yapılması gerekmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Yaş tayini. Sakral vertebra korpus füzyon. Bilgisayarlı tomografi.

## Age Estimation by Examining Sacral Vertebral Corpus Fusion at Thin Slice Computed Tomography

### ABSTRACT

Bone age estimation has an important role in both medical and forensic studies. The age of individuals below 18 years can be determined with a low degree of error in regard to narrow age ranges associated with ossification of hand and wrist bones. In cases over 18 years old, completion of hand and wrist bone ossification makes age estimation a difficult process. In this pilot study, it was aimed to detect whether sacral vertebra corpus fusions (SVF) can be used for age estimation. Sagittal reformatted computed tomography images from 174 male and 179 female, a total of 353 patients, age ranging from 15 to 64, who admitted to radiology department of Uludağ University Faculty of Medicine were examined by two radiologists independently and retrospectively. Sacral vertebra corpus fusions were evaluated by using four-stage scoring method defined by Belcastro et al. in 2008. In male subjects there was a statistically significant relationship between age and SVF scores ( $p<0,05$ ); in female subjects there was a statistically significant relationship between age and SVF scores for stages S2-S3 and S3-S4 ( $p<0,05$ ). Sex differences in SVF scores were found, with females showing earlier fusion than males. Even there is statistically significant relationship in males and females for some stages between age and SVF, in both sexes Spearman's correlation coefficient corresponds a low grade relationship between age and SVF, that prevents practical use of this method for age estimation in routine. Further studies with more number of subjects should be made for a clear determination of relationship between SVF and age.

**Key Words:** Age estimation. Sacral vertebra corpus fusion. Computed tomography.

**Geliş Tarihi:** 13.Nisan.2021  
**Kabul Tarihi:** 20.Ekim.2021

Dr. Eren TOBCU  
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Radyoloji Anabilim Dalı,  
Bursa.  
Tel: 0541 923 74 47  
E-posta: drerentobcu@gmail.com

Eren TOBCU: 0000-0002-3682-2474  
Gökhan GÖKALP: 0000-0002-3682-2474

Kemik yaşı tayininin tıbbi ve adli uygulamalarda önemli bir yeri vardır. Adli alanda karar aşamasında kullanılırken, tıbbi alanda tanı ve tedavide kullanılabilir. Günümüzde 18 yaş altı bireylerde tamamlanmış el ve el bileği kemik osifikasyonlarına, seksual maturasyona ve dış mineralizasyonuna bakılarak yaş tayini yapılabilmektedir. Ancak el ve el bileği kemik osifikasyonunun, seksual maturasyonun ve dış mineralizasyonunun tamamlanması nedeni ile 18 yaş üstü vakalarda yaş tayini yapmak oldukça zordur<sup>2</sup>. Klavikula medial epifizi, iliak kemiğin üst epifizi, bazioksipital sinkondroz gibi iskelet elemanları geç

füzyona uğradığından ikinci ve üçüncü dekatlarda yaş tayini amacıyla kullanılabilir<sup>3</sup>. Sakral vertebra- ların maturasyonu ve füzyonu ise bu kemik yapıları kıyasla daha geç olmaktadır<sup>4</sup>. Bu çalışma, özellikle 18 yaş üstü bireylerde sakral vertebra korpusları arasın- daki füzyon derecesini skorlayarak, yaş tayini yapıla- bilmesini amaçlamaktadır.

## Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada 01.01.2012-18.03.2016 tarihleri arasın- da Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda başvuran yaşları 15 ile 64 yaş arasında değişen, lomber BT ve sakrum BT tetkiki yapılan olguların görüntüleri retrospektif olarak ta- ranmıştır.

Kurumumuzda bulunan tıbbi kayıtlar incelenerek yabancı uyruklu hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Kemik gelişimini etkileyen endokrin bozukluklar (hipotiroidizm, hipertiroidizm, konjenital adrenal hiperplazi, vb.), beslenme bozuklukları, sistemik has- talıklar (kronik renal yetmezlik, konjenital sendromlar, osteopeni, adrenal malignite, tiroid maligniteleri, vb.) konstitüsyonel gelişme geriliği (serebral palsi, büyüme gelişme geriliği) tanısı olan hastalar ile sakral fraktürü tespit edilen hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

179 kadın, 174 erkek olmak üzere toplamda 353 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 22.03.2016 tarih ve 2016-5/25 Karar No ile onay alınmıştır.

Tüm BT görüntülerinin elde edilmesi için Siemens Somatom Definition AS 128 Kesitli Bilgisayarlı Tomografi cihazı (120 kV, pitch 1.0, kolimasyon 0.6, artış 1.0, B50f, Erlangen, Almanya) kullanılmıştır. 0,6 mm kesit kalınlığı ve 0,6 mm kesit aralığı ile aksiyal görüntüler elde edilmiştir.

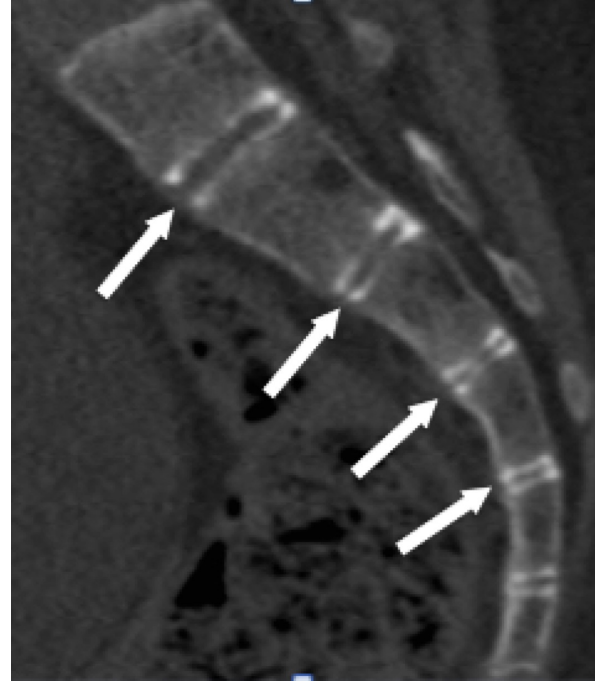
Çalışma kriterlerine uygun bulunan 353 hastanın sağı- tal BT görüntüleri incelenip sakral vertebra korpus füzyonları (SVF), 2008 yılında Belcastro ve ark.'nın<sup>5</sup> belirlediği füzyon skorlama sistemi ile değerlendiril- miştir. SVF, her bir intervertebral aralık için ayrı ayrı değerlendirilmiştir (S1-S2, S2-S3, S3-S4, S4-S5). Bu sisteme göre her bir vertebra arası füzyon derecesi, dört evreye ayrılmıştır. Bu evrelemeye göre hastalar;

Evre 0: Vertebra aralarında tam açıklık olan, füzyon- nun başlamadığı olgular

Evre-1: %50'den az füzyon olan olgular

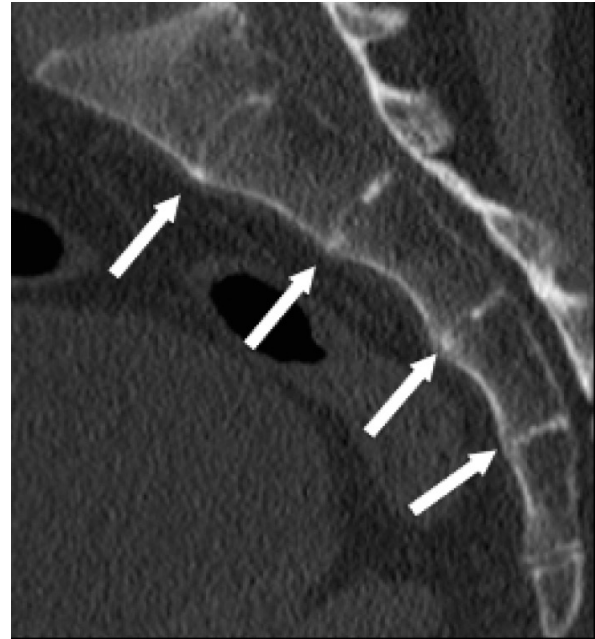
Evre-2: %50'den fazla füzyon olan olgular

Evre-3: Vertebra arasındaki mesafenin tamamen kapandığı olgular olarak sınıflandırılmıştır. Evrelere ait BT görüntüleri Şekil 1 ve Şekil 2'de gösterilmiştir.



Şekil 1:

Tüm sakral intervertebral aralıklarda evre 0 füzyon izlenen 17 yaşında erkek olgu



Şekil 2:

S1-S2: Evre 1, S2-S3: Evre 2, S3-S4: Evre 2, S4-S5: Evre 3 füzyon izlenen 27 yaşında erkek olgu

Olguların kronolojik yaşı (takvim yaşı), BT tetkikinin yapıldığı tarihten şahısların doğum tarihi çıkarılarak hesaplanmıştır (Örneğin 35 yaş, 35,0 ile 35,9 yaşları arası olarak tanımlandı). Analiz aşamasında olgular cinsiyet ve yaşlarına göre gruplara ayrılmışlardır. Yaş gruplaması yapılırken, olgu havuzumuzun tamamını

## Sakral Vertebralarda Füzyon Derecesi ve Yaş İlişkisi

oluşturan 15-64 yaş aralığı, 5'erli yaş gruplarına (15-19, 20-24, 25-29...60-64) ayrılmıştır. Cinsiyet ve yaş grupları dağılımının sayıca homojen olmasına özellikle dikkat edilmiştir.

174 erkek, 179 kadın olmak üzere toplam 353 hastanın BT görüntüleri Radyoloji Anabilim Dalı'ndaki PACS (Picture Archiving And Communication System) (GE Healthcare, UK) programı ile sunulan iş istasyonlarında iki radyolog tarafından çift kör olarak değerlendirilmiştir. Olguların yaşını bilen bir radyolog çalışmanın koordinatörü olarak görev yapmıştır. Çalışma koordinatörü, her gözlemciye hastaları rastgele bir sıralamayla sunmuştur. Gözlemciler hastaların kimlik, yaş ve cinsiyet bilgilerinden yoksun bırakılmıştır

Verilerin istatistiksel analizi SPSS 22.0 istatistik paket programında yapılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon katsayısı ile incelenmiştir. Kategorik verinin incelenmesinde Pearson Ki-kare testi, Fisher'in Kesin Ki-kare testi ve Fisher-Freeman-Halton testi kullanılmıştır. Değerlendiriciler arası uyum için ağırlıklandırılmış Kappa katsayısı hesaplanmıştır. Anlamlılık düzeyi  $\alpha=0.05$  olarak belirlenmiştir.

## Bulgular

Toplam 353 olgu çalışmaya dahil edilmiştir. Bu olguların 174 erkek ve 179 kadın olup Tablo I'de her iki cinsiyete göre beş yıllık yaş grupları gösterilmiştir. Hastaların yaş ortalaması  $39,42 \pm 14,6$ , yaş dağılımı 15-64 yıl arasında değişmektedir.

**Tablo I.** Olguların yaş ve cinsiyete göre dağılımı

Yaş	Kadın	Erkek
15-19	19	19
20-24	16	15
25-29	18	18
30-34	18	18
35-39	17	16
40-44	18	16
45-49	22	20
50-54	16	16
55-59	17	18
60-64	18	18
n	179	174

### Birinci gözlemcinin değerlendirme sonuçları:

Yaklaşık onbeş yıl deneyimli birinci gözlemcinin analizine göre hastaların yaş ve cinsiyete göre sakral füzyon evre yüzdeleri Tablo II'de gösterilmiştir.

S1-S2 düzeyinde en çok izlenen füzyon dereceleri sırası ile evre 0, evre 1 ve evre 2 olarak belirlendi. Yalnızca 50-54 yaş kadın olgularda S1-S2'de en sık

izlenen füzyon derecesi evre 1 iken, diğer tüm yaş gruplarında her iki cinsiyet için en sık izlenen füzyon derecesi evre 0 idi. S1-S2 düzeyinde Evre 3 füzyon hiçbir olguda izlenmemiştir (Tablo II).

**Tablo II.** Birinci gözlemcinin analizleri doğrultusunda, 5 yıllık yaş gruplamasında yaş ve cinsiyete göre sakral füzyon evre yüzdeleri

	Yaş	Erkek				Kadın					
		N	Evre (%)			N	Evre (%)				
			0	1	2		3	0	1	2	3
S1-S2	15-19	19	89,5	10,5	0,0	0,0	19	89,5	10,5	0,0	0,0
	20-24	15	93,3	6,7	0,0	0,0	16	68,8	25,0	6,3	0,0
	25-29	18	83,3	16,7	0,0	0,0	18	61,1	22,2	16,7	0,0
	30-34	18	77,8	5,6	16,7	0,0	18	88,9	5,6	5,6	0,0
	35-39	16	87,5	12,5	0,0	0,0	17	82,4	17,6	0,0	0,0
	40-44	16	87,5	6,3	6,3	0,0	18	61,1	38,9	0,0	0,0
	45-49	20	70,0	30,0	0,0	0,0	22	50,0	45,5	4,5	0,0
	50-54	16	87,5	12,5	0,0	0,0	16	37,5	62,5	0,0	0,0
	55-59	18	50,0	50,0	0,0	0,0	17	88,2	11,8	0,0	0,0
60-64	18	61,1	33,3	5,6	0,0	18	55,6	44,4	0,0	0,0	
S2-S3	15-19	19	42,1	36,8	21,1	0,0	19	15,8	57,9	26,3	0,0
	20-24	15	33,3	60,0	6,7	0,0	16	6,3	43,8	50,0	0,0
	25-29	18	27,8	55,6	16,7	0,0	18	0,0	61,1	38,9	0,0
	30-34	18	5,6	38,9	44,4	11,1	18	5,6	61,1	27,8	5,6
	35-39	16	18,8	50,0	31,3	0,0	17	0,0	64,7	29,4	5,9
	40-44	16	0,0	68,8	31,3	0,0	18	0,0	38,9	61,1	0,0
	45-49	20	5,0	45,0	50,0	0,0	22	4,5	27,3	59,1	9,1
	50-54	16	12,5	50,0	37,5	0,0	16	6,3	31,3	62,5	0,0
	55-59	18	44,4	50,0	5,6	0,0	17	0,0	41,2	58,8	0,0
60-64	18	5,6	44,4	50,0	0,0	18	0,0	22,2	77,8	0,0	
S3-S4	15-19	19	36,8	26,3	36,8	0,0	19	0,0	31,6	52,6	15,8
	20-24	15	26,7	40,0	33,3	0,0	16	6,3	12,5	75,0	6,3
	25-29	18	5,6	61,1	27,8	5,6	18	5,6	27,8	38,9	27,8
	30-34	18	0,0	27,8	50,0	22,2	18	0,0	5,6	72,2	22,2
	35-39	16	6,3	37,5	50,0	6,3	17	5,9	47,1	29,4	17,6
	40-44	16	0,0	43,8	56,3	0,0	18	0,0	11,1	66,7	22,2
	45-49	20	5,0	25,0	60,0	10,0	22	0,0	13,6	72,7	13,6
	50-54	16	0,0	31,3	62,5	6,3	16	0,0	12,5	62,5	25,0
	55-59	18	5,6	11,1	77,8	5,6	17	0,0	17,6	64,7	17,6
60-64	18	0,0	11,1	77,8	11,1	18	0,0	5,6	55,6	38,9	
S4-S5	15-19	19	31,6	21,1	31,6	15,8	19	10,5	5,3	36,8	47,4
	20-24	15	33,3	20,0	13,3	33,3	16	6,3	12,5	37,5	43,8
	25-29	18	27,8	33,3	27,8	11,1	18	22,2	5,6	44,4	27,8
	30-34	18	22,2	5,6	44,4	27,8	18	83,3	11,1	5,6	0,0
	35-39	16	12,5	31,2	25,0	31,3	17	17,6	35,3	29,4	17,6
	40-44	16	12,5	12,5	31,3	43,8	18	0,0	11,1	55,6	33,3
	45-49	20	0,0	20,0	40,0	40,0	22	9,1	4,5	40,9	45,5
	50-54	16	0,0	31,3	50,0	18,8	16	0,0	6,3	25,0	68,8
	55-59	18	0,0	11,1	61,1	27,8	17	0,0	29,4	11,8	58,8
60-64	18	0,0	27,8	38,9	33,3	18	0,0	11,1	27,8	61,1	

N: Olgu sayısı

S2-S3 düzeyinde en çok izlenen füzyon dereceleri sırası ile evre 1, evre 2, evre 0 ve evre 3 olarak belirlendi. Evre 1 ve 2 füzyon S2-S3 düzeyinde her iki cinsiyette de tüm yaş gruplarında belirlendi. Evre 3

füzyon, erkeklerde yalnızca 30-34 yaş arası olgularda izlenirken, kadınlarda 30-34, 35-39, 45-49 yaş arası olgularda izlendi (Tablo II).

S3-S4 düzeyinde en çok izlenen füzyon dereceleri sırası ile evre 2, evre 1, evre 3 ve evre 0 olarak belirlendi. Evre 3 füzyon kadınlarda tüm yaş gruplarında izlenirken, erkeklerde 15-19, 20-24 ve 40-44 yaş gruplarında saptanmadı (Tablo II).

S4-S5 düzeyinde en çok izlenen füzyon dereceleri sırası ile evre 3, evre 2, evre 1 ve evre 0 olarak belirlendi. Evre 0, erkek olgularda 45 yaş ve üzerinde, kadın olgularda ise 50 yaş ve üzerinde ve 40-44 yaş aralığında izlenmemektedir. (Tablo II).

Erkeklerde 25-29, 30-34 yaş aralığı; kadınlarda 25-29, 35-39 yaş aralığı haricinde her iki cinsiyette ortalama sakral füzyon skorları azalan sıralamayla S4-S5, S3-S4, S2-S3, S1-S2 şeklindedir. Bu bulgu sakral vertebra- ların füzyon olma sıralarının aşağından yukarıya doğru olduğunu göstermektedir. Kadın olgularda genel olarak aynı yaş grubundaki erkek olgulara göre daha yüksek füzyon ortalamaları saptanmıştır (Tablo III). Erkek olgularda yaş ile sakral füzyon skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Kadın olgularda ise S2-S3 ve S3-S4 düzeyleri için yaş ile sakral füzyon düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttur ( $p<0,05$ ). Ancak her iki cinsiyette de Spearman korelasyon katsayısı ile yapılan incelemede sakral vertebral füzyon dereceleri ile yaş arasında düşük derecede uyum mevcuttur (Tablo III).

**Tablo III.** Birinci gözlemcinin analizleri doğrultusunda 5 yıllık yaş gruplamasında yaş ile her bir sakral intervertebral füzyon evre ortalamasının karşılaştırması

Yaş	Erkek				Kadın			
	S1-S2	S2-S3	S3-S4	S4-S5	S1-S2	S2-S3	S3-S4	S4-S5
15-19	0,10	0,78	1	1,31	0,10	1,10	1,84	2,21
20-24	0,06	0,73	1,06	1,46	0,37	1,43	1,81	2,18
25-29	0,16	0,88	1,33	1,22	0,55	1,38	1,88	1,77
30-34	0,38	1,61	1,94	1,77	0,16	1,33	2,16	2,44
35-39	0,12	1,12	1,56	1,75	0,17	1,41	1,58	1,47
40-44	0,18	1,31	1,56	2,06	0,38	1,61	2,11	2,22
45-49	0,3	1,45	1,75	2,2	0,54	1,72	2	2,22
50-54	0,12	1,25	1,75	1,87	0,62	1,56	2,12	2,62
55-59	0,5	1,61	1,83	2,16	0,11	1,58	2	2,29
60-64	0,44	1,44	2	2,05	0,44	1,77	2,33	2,5
$r_s$	0,234	0,328	0,366	0,258	0,145	0,281	0,169	0,142
$p$	0,02	<0,001	<0,001	0,001	0,053	<0,001	0,024	0,058

$r_s$ , Spearman korelasyon katsayısı değeri,  $p<0,05$

Erkeklerde tüm düzeylerde en düşük yaş ortalamasına sahip füzyon evresi, evre 0 olarak belirlenmiştir. Kadınlarda ise S2-S3, S3-S4, S4-S5 düzeyleri için en düşük yaş ortalamasına sahip füzyon evresi evre 0, S1-S2 düzeyi için ise evre 2 olarak belirlenmiştir. Ancak

kadınlarda S1-S2 düzeyinde evre 2 füzyon izlenen yalnızca 6 hasta bulunmaktadır. Her iki cinsiyette S1-S2 düzeyi için ise en yüksek yaş ortalamasına sahip füzyon evresi, evre 1 olarak saptanmıştır. Erkeklerde S2-S3, S3-S4, S4-S5 düzeyleri için en yüksek yaş ortalamasına sahip füzyon evresi, evre 2'dir. Kadınlarda ise S2-S3 düzeyi için en yüksek yaş ortalamasına sahip füzyon evresi evre 2 iken S3-S4 ve S4-S5 düzeylerinde evre 3'tür (Tablo IV).

**Tablo IV.** Birinci gözlemcinin analizleri doğrultusunda, evrelere göre her iki cinsiyette ortalama yaş ve standart sapma değerleri

	Evre	Erkek			Kadın		
		N	Ort. Yaş	S.D.	N	Ort. Yaş	S.D.
S1-S2	0	136	37,7	14,4	122	37,6	14,7
	1	33	47,3	14,08	51	44,5	13,02
	2	5	41	13,6	6	30,1	7,5
	3	0	-	-	0	-	-
S2-S3	0	26	27,9	13,08	7	28,7	15,05
	1	85	39,5	14,3	80	35,6	13,7
	2	60	44,7	13,4	88	43,6	14,1
	3	3	41,6	15,01	4	39,2	7,4
S3-S4	0	15	24,3	12,4	3	28	7,9
	1	54	35,4	12,7	33	35,2	13,5
	2	93	44,02	14,2	106	39,9	14,6
	3	12	43,5	13,09	37	42,3	14,6
S4-S5	0	24	25,8	8,4	12	30,6	10,06
	1	37	39,7	15,1	22	41,8	13,9
	2	64	43,09	14,5	64	36,9	13,4
	3	49	41,7	13,7	81	41,9	15,2

Ort. Yaş: Ortalama yaş, S.D.: Standart sapma

#### İkinci gözlemcinin değerlendirme sonuçları:

5 yıl deneyimli iki numaralı gözlemcinin analizine göre hastaların yaş ve cinsiyete göre sakral füzyon evre yüzdeleri Tablo V'de gösterilmiştir.

S1-S2 düzeyinde en çok izlenen füzyon dereceleri sırası ile evre 0, evre 1 ve evre 2 olarak belirlendi. Yalnızca 55-59 yaş erkek olgularda ve 25-29, 45-49, 50-54 yaş kadın olgularda S1-S2'de en sık izlenen füzyon derecesi evre 1 iken, diğer tüm yaş gruplarında her iki cinsiyet için en sık izlenen füzyon derecesi evre 0 idi. Her iki cinsiyette de evre 3 füzyon izlenmedi (Tablo V).

S2-S3 düzeyinde en çok izlenen füzyon dereceleri sırası ile evre 1, evre 2, evre 0 ve evre 3 olarak belirlendi. Evre 3 füzyon, erkeklerde yalnızca 30-34 yaş arası olgularda; kadınlarda 30-34, 35-39, 45-49 yaş olgularda izlendi (Tablo V).

S3-S4 düzeyinde en çok izlenen füzyon dereceleri sırası ile evre 2, evre 1, evre 3 ve evre 0 olarak belirlendi. Evre 3 füzyon kadınlarda tüm yaş gruplarında izlenirken, erkeklerde 15-19, 20-24 ve 40-44 yaş aralıklarında saptanmadı (Tablo V).



## Sakral Vertebralarda Füzyon Derecesi ve Yaş İlişkisi

S4-S5 düzeyinde en çok izlenen füzyon dereceleri sırası ile evre 3, evre 2, evre 1 ve evre 0 olarak belirlendi. Evre 0, erkek olgularda 45 yaş ve üzerinde, kadın olgularda ise 50 yaş üzerinde ve 40-44 yaş aralığında izlenmemektedir. (Tablo V).

**Tablo V.** İkinci gözlemcinin analizleri doğrultusunda, 5 yıllık yaş gruplamasında yaş ve cinsiyete göre sakral füzyon evre yüzdeleri

	Yaş	Erkek				Kadın					
		N	Evre (%)			N	Evre (%)				
			0	1	2		3	0	1	2	3
S1-S2	15-19	19	89,5	10,5	0,0	0,0	19	84,2	15,8	0,0	0,0
	20-24	15	93,3	6,7	0,0	0,0	16	68,8	31,3	0,0	0,0
	25-29	18	77,8	22,2	0,0	0,0	18	38,9	44,4	16,7	0,0
	30-34	18	72,2	11,1	16,7	0,0	18	83,3	11,1	5,6	0,0
	35-39	16	81,3	18,8	0,0	0,0	17	76,5	23,5	0,0	0,0
	40-44	16	87,5	12,5	0,0	0,0	18	66,7	33,3	0,0	0,0
	45-49	20	65,0	35,0	0,0	0,0	22	40,9	54,5	4,5	0,0
	50-54	16	87,5	12,5	0,0	0,0	16	37,5	62,5	0,0	0,0
	55-59	18	44,4	55,6	0,0	0,0	17	88,2	11,8	0,0	0,0
	60-64	18	66,7	27,8	5,6	0,0	18	55,6	44,4	0,0	0,0
S2-S3	15-19	19	42,1	36,8	21,1	0,0	19	10,5	68,4	21,1	0,0
	20-24	15	33,3	60,0	6,7	0,0	16	0,0	68,8	31,3	0,0
	25-29	18	22,2	55,6	22,2	0,0	18	0,0	55,6	44,4	0,0
	30-34	18	5,6	38,9	44,4	11,1	18	0,0	72,2	22,2	5,6
	35-39	16	18,8	50,0	31,3	0,0	17	0,0	58,8	35,3	5,9
	40-44	16	0,0	75,0	25,0	0,0	18	0,0	44,4	55,6	0,0
	45-49	20	5,0	50,0	45,0	0,0	22	4,5	40,9	45,5	9,1
	50-54	16	18,8	43,8	37,5	0,0	16	6,3	43,8	50,0	0,0
	55-59	18	0,0	44,4	55,6	0,0	17	0,0	58,8	41,2	0,0
	60-64	18	5,6	61,1	33,3	0,0	18	0,0	33,3	66,7	0,0
S3-S4	15-19	19	31,6	36,8	31,6	0,0	19	0,0	36,8	47,4	15,8
	20-24	15	26,7	40,0	33,3	0,0	16	6,3	6,3	81,3	6,3
	25-29	18	5,6	61,1	22,2	11,1	18	5,6	22,2	44,4	27,8
	30-34	18	0,0	27,8	50,0	22,2	18	0,0	0,0	88,9	11,1
	35-39	16	6,3	25,0	62,5	6,3	17	5,9	35,3	41,2	17,6
	40-44	16	6,3	37,5	56,3	0,0	18	0,0	22,2	61,1	16,7
	45-49	20	5,0	20,0	65,0	10,0	22	0,0	27,3	63,6	9,1
	50-54	16	0,0	43,8	50,0	6,3	16	0,0	25,0	56,3	18,8
	55-59	18	5,6	5,6	83,3	5,6	17	0,0	17,6	70,6	11,8
	60-64	18	0,0	11,1	77,8	11,1	18	0,0	5,6	66,7	27,8
S4-S5	15-19	19	31,6	15,8	36,8	15,8	19	5,3	21,1	26,3	47,4
	20-24	15	26,7	26,7	20,0	26,7	16	6,3	12,5	43,8	37,5
	25-29	18	27,8	38,9	22,2	11,1	18	22,2	11,1	33,3	33,3
	30-34	18	16,7	11,1	38,9	33,3	18	0,0	5,6	50,0	44,4
	35-39	16	18,8	25,0	31,3	25,0	17	17,6	35,3	35,3	11,8
	40-44	16	12,5	12,5	43,8	31,3	18	0,0	16,7	38,9	44,4
	45-49	20	0,0	15,0	55,0	30,0	22	9,1	9,1	31,8	50,0
	50-54	16	0,0	31,3	56,3	12,5	16	0,0	6,3	43,8	50,0
	55-59	18	0,0	16,7	38,9	44,4	17	0,0	29,4	11,8	58,8
	60-64	18	0,0	27,8	50,0	22,2	18	0,0	11,1	38,9	50,0

N: Olgu sayısı

Erkeklerde 25-29, 30-34, 35-39, 60-64 yaş aralığı; kadınlarda 25-29, 35-39 yaş aralığı haricinde her iki

cinsiyette ortalama sakral füzyon skorları azalan sıralamayla S4-S5, S3-S4, S2-S3, S1-S2 şeklindedir (Tablo VI). Kadın olgularda genel olarak aynı yaş grubundaki erkek olgulara göre daha ileri füzyon skorları saptanmıştır (Tablo VI). Erkek olgularda, yaş ile sakral füzyon skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Kadın olgularda ise yalnızca S2-S3 düzeyi için yaş ile sakral füzyon düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttur ( $p<0,05$ ). Ancak her iki cinsiyette de Spearman korelasyon katsayısı ile yapılan incelemede sakral vertebral füzyon dereceleri ile yaş arasında düşük derecede uyum mevcuttur (Tablo VI).

**Tablo VI.** İkinci gözlemcinin analizleri doğrultusunda, 5 yıllık yaş gruplamasında yaş ile her bir sakral intervertebral füzyon evre ortalamasının karşılaştırması

Yaş	Erkek				Kadın			
	S1-S2	S2-S3	S3-S4	S4-S5	S1-S2	S2-S3	S3-S4	S4-S5
15-19	0,10	0,78	1	1,36	0,15	1,10	1,78	2,15
20-24	0,06	0,73	1,06	1,46	0,31	1,31	1,87	2,12
25-29	0,22	1	1,38	1,16	0,77	1,44	1,94	1,77
30-34	0,44	1,61	1,94	1,88	0,22	1,33	2,11	2,38
35-39	0,18	1,12	1,68	1,62	0,23	1,47	1,70	1,41
40-44	0,12	1,25	1,50	1,93	0,33	1,55	1,94	2,27
45-49	0,35	1,4	1,8	2,15	0,63	1,59	1,81	2,22
50-54	0,12	1,18	1,62	1,81	0,62	1,43	1,93	2,43
55-59	0,5	1,55	1,88	2,27	0,11	1,41	1,94	2,29
60-64	0,38	1,27	2	1,94	0,44	1,66	2,22	2,38
$r_s$	0,208	0,263	0,361	0,247	0,090	0,213	0,087	0,122
p	0,006	<0,001	<0,001	0,001	0,233	0,04	0,246	0,104

$r_s$ : Spearman korelasyon katsayısı değeri,  $p<0,05$

Erkeklerde tüm düzeylerde en düşük yaş ortalamasına sahip füzyon evresi, evre 0 olarak belirlenmiştir. Kadınlarda ise S2-S3, S3-S4, S4-S5 düzeyleri için en düşük yaş ortalamasına sahip füzyon evresi evre 0, S1-S2 düzeyi için ise evre 2 olarak belirlenmiştir. Ancak kadınlarda S1-S2 düzeyinde evre 2 füzyon izlenen yalnızca 6 hasta bulunmaktadır. Erkeklerde S2-S3, S3-S4, S4-S5 düzeyleri için en yüksek yaş ortalamasına sahip füzyon evresi, evre 2'dir. Kadınlarda ise S2-S3 düzeyi için en yüksek yaş ortalamasına sahip füzyon evresi evre 2 iken S3-S4 ve S4-S5 düzeylerinde evre 3'tür (Tablo VII).

*İki gözlemci arasındaki uyumun değerlendirilmesi:*

Çalışmamızda, iki gözlemci arasındaki evre değerlendirmeleri arasında yüksek derece uyumluluk saptanmıştır ( $\kappa>0,81$ ,  $p<0,03$ ). En yüksek uyumluluk S4-S5 seviyesindeki füzyonun evrenlenmesinde görülmüştür ( $\kappa=0,874$ ;  $p=0,018$ ) (Tablo VIII).

**Tablo VII.** İkinci gözlemcinin analizleri doğrultusunda, evrelere göre her iki cinsiyette ortalama yaş ve standart sapma değerleri

	Evre	Erkek			Kadın		
		N	Ort. Yaş	S.D.	N	Ort. Yaş	S.D.
S1-S2	0	132	37,8	14,6	122	37,6	14,7
	1	38	45,6	13,6	51	44,5	13,02
	2	4	40,5	15,6	6	31,1	7,5
	3	0	-	-	0	-	-
S2-S3	0	26	29	14,03	7	28,7	15,05
	1	89	40,3	14,5	80	35,6	13,7
	2	57	43,6	13,4	88	43,6	14,1
	3	2	33	0	4	39,2	7,4
S3-S4	0	15	25,9	12,8	3	28	7,9
	1	53	34,7	13,3	33	35,2	13,5
	2	93	44,2	13,9	109	39,9	14,6
	3	13	42,3	13,2	37	42,3	14,6
S4-S5	0	23	26,3	8,7	11	31,9	9,5
	1	38	39,6	15,2	28	38,8	15,05
	2	69	42,6	14,2	63	38,5	13,9
	3	44	41,7	15,05	77	41,2	15,05

Ort. Yaş: Ortalama yaş, S.D.: Standart sapma

**Tablo VIII.** İki gözlemci arasındaki uyumun istatistiksel analizi

	S1-S2	S2-S3	S3-S4	S4-S5
$\kappa$	0,866	0,835	0,851	0,874
p	0,029	0,025	0,024	0,018

$\kappa$ : ağırlıklandırılmış Kappa katsayısı,  $p < 0,05$

## Tartışma ve Sonuç

Literatürde sakral vertebra korpus füzyonlarının evrelendirilmesi ile ilgili radyolojik görüntüleme yöntemleri ile yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Günümüze kadar bu konuda yapılan çalışmalar kadavralardan elde edilen sakrumların morfolojik olarak incelenip, sakral vertebra füzyonlarının evrelendirilmesi yöntemiyle yapılmıştır. Bu araştırmaların en çok bilinenleri, Belcastro ve ark.'nın<sup>5</sup> 2008 yılında, Rios ve ark.'nın<sup>6</sup> 2008 yılında yaptıkları çalışmalarıdır.

Sakral vertebra korpus füzyonları konusunda en kapsamlı araştırma 2008 yılında Belcastro ve ark.<sup>5</sup> tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada gözlemciler, biri İtalya'da Sassari topluluğuna ait, diğeri de Portekiz'de Coimbra topluluğuna ait olan iki antropoloji müzesinden elde ettikleri, yaşları 7-98 arasında değişen toplam 908 kadavra sakrumunu ön yüzlerine bakarak morfolojik olarak inceleyip intervertebral füzyon derecelerini evrelemişlerdir. Her bir sakral vertebra arası kullandıkları evreleme sistemi; vertebralar arasında tam açıklık olan, füzyonun başlamadığı olgular (evre 0), %50'den az füzyon olan olgular (evre 1), %50'den fazla füzyon olan olgular (evre 2), vertebralar arasındaki mesafenin tamamen kapandığı olgular (evre 3)

olup, bizim de çalışmamızda kullandığımız evreleme sistemidir. Belcastro ve ark.<sup>5</sup> çalışmalarının sonunda, <34 yaş bireylerin belirlenmesinde, geliştirdikleri sakral vertebra füzyon evrelemesinin anlamlı olabileceği sonucuna ulaşmışlardır. Ayrıca herhangi bir seviyede evre 0 yada evre 1 füzyon derecesinin büyük ölçüde 20-34 yaş arası olguları tanımlayabileceğini göstermişlerdir<sup>5</sup>.

Rios ve ark.<sup>6</sup> da 2008 yılında yapmış oldukları çalışmada Lizbon Ulusal Tarih Müzesi'nden elde ettikleri 242 kadavra sakrumunun ön yüzlerine bakarak vertebralar arasındaki füzyonu evrelemişlerdir. Belcastro ve ark.'nın<sup>5</sup> kullandığı sistemden farklı bir evreleme sistemi kullanmışlardır. Bu sisteme göre füzyon derecesini; vertebralar arasında tam açıklık olan, füzyonun başlamadığı olgular (evre 0), 1/3'den az füzyon olan olgular (evre 1), yaklaşık 1/2 füzyon olan olgular (evre 2), 2/3'den fazla füzyon olan olgular (evre 3) ve vertebralar arasındaki mesafenin tamamen kapandığı olgular (evre 4) olarak sınıflamışlardır. Rios ve ark.'nın çalışmalarının sonucunda, yaş-sakral füzyon ilişkisinde de bulguları, Belcastro ve ark.'nın bulguları ile paraleldir. Rios ve ark. da özellikle S1-S2 düzeyinde evre 0 füzyonu genç erişkin yaş grubu (20-34 yaş) ile ilişkilendirmişlerdir<sup>5,6</sup>.

Rios ve ark.'nın<sup>6</sup> kullandıkları yöntemle kıyasla Belcastro ve ark.'nın<sup>5</sup> kullandıkları yöntemin daha objektif ve kolay kullanılabilir bir yöntem olduğunu düşünüyoruz. Bu nedenle, çalışmamızda sakral vertebra korpusları arası füzyon derecesini evrelerken Belcastro ve ark.'nın<sup>5</sup> 2008 yılında yapmış oldukları çalışmada kullandıkları yöntemi kullandık. Belcastro ve ark. toplam 904 kadavra iskeletinden topladıkları sakral kemikleri, ön yüzlerine bakarak intervertebral füzyon evresini belirlemişlerdir. Bizim çalışmamızda kullanılan evreleme yöntemi ise onlardan farklı olarak sakral vertebra korpus füzyon evrelemesi sagittal planda BT görüntüleri incelenerek yapılmıştır.

Çalışmamızda, iki gözlemci arasındaki evre değerlendirmeleri arasında yüksek derece uyumluluk saptanmıştır ( $\kappa > 0,81$ ,  $p < 0,03$ ). Daha deneyimli olan gözlemcinin sonuçları çalışmanın nihai verileri olarak kabul edildi.

Çalışmamızda sakral vertebra füzyon evrelerinin S1-S2 düzeyinden S4-S5 düzeyine gidildikçe arttığı sonucuna ulaştık ( $p < 0,05$ ). Erkek olgularda tüm sakral seviyelerde, yaş ile sakral füzyon skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p < 0,05$ ). Kadın olgularda ise S2-S3 ve S3-S4 düzeyleri için yaş ile sakral füzyon düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttur ( $p < 0,05$ ). Ancak her iki cinsiyette de Spearman korelasyon katsayısı ile yapılan incelemede sakral vertebra füzyon dereceleri le yaş arasında düşük derecede uyum mevcuttur (Tablo III, VI).

Yaş-sakral füzyon evre ilişkisi açısından bulgularımız Belcastro ve ark.<sup>5</sup> ile Rios ve ark.'nın<sup>6</sup> yapmış oldukla-

## Sakral Vertebralarda Füzyon Derecesi ve Yaş İlişkisi

rı çalışmalara ait bulgular ile kısmen uyumludur. Bunun sebebi, onların çalışmalardaki metod ile bizim çalışmamızdaki metodun farklı olmasından kaynaklandığını düşünüyoruz. Onlar çalışmalarında kadavra iskeletlerine ait sakrumu ön yüzlerine bakarak evlendirmişlerdir, biz ise onlardan farklı olarak sagittal BT görüntülerde sakral vertebra korpuslarının santral kesimlerindeki füzyona bakarak evlendirme yaptık.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. En belirgin kısıtlılık, sakral vertebra korpus füzyonları evlendirmesi ile yaş tayini yapılmasını amaçlayan çalışmamızın, bu amaca göre az miktarda sayılabilecek hasta sayısı ile yapılmasıdır. Bir diğer kısıtlılık; kemik gelişimi, endokrin ve kemik metabolizma hastalıklarının yanında beslenme ve sosyoekonomik durum gibi faktörlerden de etkilenmektedir. Örneğin kronik malnutrisyon kemik gelişimini 2-3 yıl geciktirebilmektedir<sup>8-10</sup>. Herbir olgunun soyoekonomik durumu ve yaşam boyu edindiği beslenme alışkanlıkları ile ilgili ayrıntılı bilgi sahibi olmak mümkün değildir. Bu nedenle, çalışmamızda bu konu ile ilgili bir ayrıma gidilememiştir.

Yaş tayininde, 18 yaş bitimine kadar kullanılan tekniklerin hata payları oldukça düşüktür, 18 yaş sonrasında kullanılan teknikler ise oldukça geniş tahmin aralıkları ile sonuç vermektedir<sup>7,10,11</sup>. Son dönemde yapılan çalışmalarda sakral vertebral korpus füzyonlarına bakılarak özellikle 18 yaş üstü bireylerde yaş tayini yapılması amaçlanmıştır<sup>5,6,12</sup>. Çalışmamız da bu konuda literatüre katkı sağlamaktadır.

Çalışmamızda erkek olgularda tüm sakral seviyelerde, kadın olgularda ise S2-S3 ve S3-S4 düzeylerinde yaş ile sakral füzyon skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış olması ( $p<0,05$ ), tanımladığımız teknik açısından umut vericidir ancak her iki cinsiyette de Spearman korelasyon katsayısı ile yapılan incelemede sakral vertebral füzyon dereceleri ile yaş arasında düşük derecede uyum olması, bu tekniğin pratikte yaş tayininde uygulanabilirliğinin önünde engel oluşturmaktadır. Bu konuda objektif bir değerlendirmenin yapılabilmesi için daha fazla olgu sayısı ile yeni araştırmaların yapılması gerekmektedir.

**Onaylayan Kurul:** Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu  
**Onay Tarihi:** 22.03.2016  
**Karar no:** 2016-5/25

**Araştırmacı Katkı Beyanı:** Fikir ve tasarım: G.G., E.T.; Veri toplama ve işleme: E.T., Analiz ve verilerin yorumlanması: G.G., E.T.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: E.T.

## Kaynaklar

1. Çöloğlu AS. Adli olaylarda kimlik belirlenmesi. In: Soysal Z, Çakalır C (eds). Adli Tıp Cilt 1. 1.basım. İstanbul: Cerrahpaşa Tıp Fakültesi yayınları; 1989. 73-93.
2. Krogman WM, İşcan MY. The human skeleton in forensic medicine. Springfield, IL: Charles C Thomas; 1986.
3. Gök Ş, Erölçer N, Özen C. Adli Tıpta Yaş Tayini. 2. Baskı. İstanbul: Adli Tıp Kurumu Yayınları; 1985.
4. Greulich WW, Pyle SI. Radiographic Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist. California: Stanford University Press; 1959.
5. Belcastro MG, Rastelli E, Mariotti V. Variation of the degree of sacral vertebral body fusion in adulthood in two European modern skeletal collections. Am J Phys Anthropol 2008; 135: 149-60.
6. Rios L, Weisensee K, Rissech C. Sacral fusion as an aid in age estimation. Forensic Sci Int 2008; 180: 111.
7. Schmelting A, Reisinger W, Loreck D, et al. Effects of ethnicity on skeletal maturation: consequences for forensic age estimations. Int J Legal Med 2000; 113: 253-8.
8. Hadjidakis DJ, Androulakis II. Bone remodeling. Ann N Y Acad Sci. 2006; 1092: 385-96.
9. Çakur B, Sümbüllü MA, Dağıstan S, Durna D. The importance of cone beam CT in the radiological detection of osteomalacia. Dentomaxillofac Radiol 2012; 41: 84-8.
10. Svedborn A, Hernlund E, Ivergard M et al. Osteoporosis in the European Union: a compendium of country-specific reports. Arch Osteoporos 2013; 8: 137.
11. Kellinghaus M, Schulz R, Vieth V, et al. Forensic age estimation in living subjects based on the ossification status of the medial clavicular epiphysis as revealed by thin-slice multidetector computed tomography. Int J Legal Med 2010; 124: 149-54.
12. Cardoso HF, Pereira V, Rios L. Chronology of fusion of the primary and secondary ossification centers in the human sacrum and age estimation in child and adolescent skeletons. Am J Phys Anthropol 2014; 153: 214-25



ÖZGÜN ARAŞTIRMA

## Yaygın Anksiyete Bozukluğu Tanısı Olan Çocuk ve Ergenlerde Covid-19 Enfeksiyonu Korkusu

Büşra ÖZ<sup>1</sup>, Dilşad YILDIZ MİNİKSAR<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Düzce.

<sup>2</sup> Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yozgat.

### ÖZET

COVID-19 pandemisi sürecinde alınan önlemler, sosyal izolasyon, okulların kapatılması, sosyal medya paylaşımları, sosyal aktivitelerin azalması çocuklarda korku ve kaygıya neden olmaktadır. Çalışmamızda Yaygın Anksiyete Bozukluğu (YAB) olan çocukların anksiyete ve COVID-19 korkusu düzeyini araştırmayı amaçladık. Aralık 2020-Şubat 2021 tarihleri arasında çocuk psikiyatri polikliniğine başvuran YAB tanılı çocuklar ile sağlıklı çocuklar değerlendirildi. Katılımcılara sosyodemografik veri formu, Durumluk-Sürekli Anksiyete Ölçeği (STAI) ve COVID-19 Korkusu Ölçeği verildi. Çalışmamıza YAB tanılı 47 hasta ile sağlıklı 41 çocuk katıldı. Hasta grubun yaş ortalamaları 13,4±2,4 yıl, kontrol grubunun 12,6±2,4 yıl olarak bulundu. STAI-S puan ortalaması; hasta grubunda 49,5±9,7, kontrol grubunda 29,3±6,7 bulundu. STAI-T puan ortalaması; hasta grubunda 61,4±8,9, kontrol grubunda 32,6±6,2 olarak gözlemlendi. COVID-19 Korkusu Ölçeği puanları; hasta grubunda 22,2±5,5 tespit edildi ve orta düzeyde COVID-19 korkusu olabileceği düşünüldü. Kontrol grubunda 11,2±4,4 olarak gözlemlendi COVID-19 enfeksiyonu geçirmemiş ve karantinaya alınmamış, YAB tanılı çocukların anksiyete ve COVID-19 korkusu düzeyleri yüksek bulunmuştur. Literatürde bu konuda yapılan çalışmalar sınırlıdır. Çalışmamızın YAB olan çocukların pandemi döneminde daha çok korku ve kaygı göstermesi konusunda literatüre katkı sağlayacağına inanıyoruz.

**Anahtar Kelimeler:** Çocuk. Anksiyete. COVID-19. Korku.

### Fear of COVID -19 Infection in Children and Adolescents Diagnosed with Generalized Anxiety Disorder

### ABSTRACT

The measures taken during the COVID-19 pandemic, social isolation, closure of schools, social media posts, and decrease in social activities cause fear and anxiety in children. In our study, we aimed to investigate the level of anxiety and fear of COVID-19 in children with Generalized Anxiety Disorder (GAD). Children with GAD and healthy children who applied to the child psychiatry outpatient clinic between December 2020 and February 2021 were evaluated. The participants were given a sociodemographic data form, the State-Trait Anxiety Scale (STAI), and the COVID-19 Fear Scale. 47 patients with GAD and 41 healthy children were included in our study. The mean age of the patient group was 13.4±2.4 years, and 12.6±2.4 years in the control group. STAI-S average score; 49.5±9.7 in the patient group and 29.3±6.7 in the control group. STAI-T mean score; it was observed as 61.4±8.9 in the patient group and 32.6±6.2 in the control group. COVID-19 Fear Scale scores; 22.2±5.5 was detected in the patient group and it was thought that there may be a moderate fear of COVID-19. It was observed as 11.2±4.4 in the control group. The levels of anxiety and fear of COVID-19 were found to be high in children with GAD who did not have COVID-19 infection and were not quarantined. Studies on this subject in the literature are limited. We believe that our study will contribute to the literature on children with GAD showing more fear and anxiety during the pandemic period.

**Key Words:** Child. Anxiety. COVID-19. Fear.

**Geliş Tarihi:** 27.Ağustos.2021

**Kabul Tarihi:** 20.Ekim.2021

Dr. Büşra ÖZ  
Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve  
Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Düzce.  
Tel: 0507 633 37 74  
E-posta: drozbusra@gmail.com

Büşra ÖZ: 0000-0002-0561-9473  
Dilşad YILDIZ MİNİKSAR: 0000-0002-6389-4377

Dünya'da Türkiye de dahil birçok ülke, koronavirüs hastalığı 2019'un (COVID-19) yayılması nedeniyle benzeri görülmemiş acil bir sağlık durumu yaşamaktadır<sup>1</sup>. Virüs kısa sürede tüm ülke ve bölgelere yayılmış ve Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü tarafından pandemi ilan edilmiştir<sup>2</sup>. Dünya genelinde COVID-19 enfeksiyonundan korunmanın temel yöntemleri; seyahat kısıtlamaları, sosyal mesafe stratejileri, enfeksiyon kontrol önlemleri, zorunlu olmayan işyeri kapatmaları, izolasyon ve karantina politikaları olmuştur<sup>3,4</sup>. COVID-19 ile mücadele yöntemi olarak öncelikle enfeksiyon kontrolü, aşı ve tedaviye odaklanılmıştır. Ancak pandeminin psikososyal yönü henüz tam olarak ele alınmamıştır<sup>4</sup>.

Psikososyal bir bakış açısıyla, COVID-19 pandemisi akut stresli veya travmatik bir olaya benzetilebilir. Bu gibi durumlarda ruh sağlığı olumsuz etkilenen insan sayısı, enfeksiyondan etkilenen insan sayısından çok daha fazla olma yönündedir<sup>5</sup>. Yaşanılan süreç sosyal ve ekonomik sorunlarla birlikte aşırı korku ve bazı psikiyatrik sıkıntılara yol açabilmektedir<sup>6,7</sup>. Pandemi-lerde ölüm korkusu, yalnızlık, can sıkıntısı, anksiyete, depresyon, sosyal içe kapanma ve intihar düşünceleri gelişebilir ya da önceki psikiyatrik belirtilerin şiddeti artabilir<sup>8,9</sup>.

Çocuk ve ergenlerde Yaygın Anksiyete Bozukluğu (YAB), somatik belirtiler ve yoğun kaygı ile karakterizedir. Kaygı ve korku tehlikeli durumlara karşı gelişen huzursuzluk veren bir tepkidir ve bireyde strese karşı gelişen bir yanittir. YAB tanılı bireylerde kaygı, öfke, irritabilite, uyku problemleri, korku ve belirsizliğe tahammülsizlik sık görülür<sup>9</sup>. Pandemi-lerin çocuk ve ailelerin ruh sağlığı üzerindeki etkilerine odaklanan birçok çalışma yapılmıştır. Yapılan çalışmalarda çocuk ve ergenlerde doğal afetleri takiben psikiyatrik bozuklukların daha çok arttığı gösterilmiştir. Depresyon, anksiyete bozukluğu, travma sonrası stres bozukluğu en çok görülen psikiyatrik bozukluklar arasındadır<sup>10-12</sup>.

COVID-19 nedeniyle alınan önlemler, karantina süreci ve sosyal izolasyon, okulların kapatılması, sosyal aktivitelerin azalması, belirsizlikler ve sosyal medya paylaşımları çocukların sosyal hayatlarını, eğitimlerini ve ruh sağlıklarını doğrudan etkileyerek çocuklarda daha çok korku ve kaygıya neden olmuştur<sup>13-17</sup>. Yapılan bir çalışmada pandemi sırasında toplumda oluşan korku sonucu sağlıklı bireylerde anksiyete belirtilerinin geliştiği gösterilmiştir<sup>12</sup>. COVID-19 pandemisinin psikiyatrik etkilerinin çok daha fazla olduğu gözlenmekte ve gelişen belirtileri araştırmak ve değerlendirmek önemlidir<sup>6</sup>. Bu alandaki araştırmacılar, pandemi-lerin ruh sağlığı üzerindeki kalıcı etkisine ilişkin kesin sonuçlara varmak için daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç olduğunu belirtmektedir<sup>10</sup>.

Ülkemizde COVID-19 pandemisi nedeniyle alınan önlemlerin çocukların ruh sağlığını nasıl etkilediği konusunu ortaya koyan çalışmalar henüz tam olarak yapılmamıştır. Bu nedenle, COVID-19 pandemisi ile karşı karşıya kalındığında, daha önce yaygın anksiyete bozukluğu (YAB) tanısı almış çocukların diğer çocuklardan farklı tepki verip vermediği sorusu ortaya çıkmaktadır. Bu çalışmanın amacı, YAB olmayan bireylerle karşılaştırıldığında, YAB tanısı olan bireylerin COVID-19 korkusunu daha yüksek düzeyde yaşayıp yaşamadığını test etmektir.

## Gereç ve Yöntem

Araştırmamızda Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'ne Aralık 2020-Şubat 2021 tarihle-

ri arasında başvuran, COVID-19 enfeksiyonu geçirmemiş ve karantinaya alınmamış ve en az 6 ay süreyle YAB tanısı ile takip ve tedavi edilen çocuk ve ergenler ile Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran ancak herhangi bir psikiyatrik tanı düşünülmeden sağlıklı kontrol grubu değerlendirmeye alınmıştır. Çocuk ve ergenlerin bazı demografik değişkenleri, anksiyete ve COVID-19 korkusu düzeyleri ve bu değişkenlerin birbirleri ile olan ilişkisi incelenmiştir. Araştırmaya, anne-babaları ve kendileri tarafından yazılı onam alınan, 8-18 yaş arasında, normal zeka düzeyine sahip (WISC-R sözel, performans ve/veya toplam puanı 80'in üzerinde olan), kronik tıbbi hastalık öyküsü olmayan, COVID-19 enfeksiyonu geçirmemiş, DSM-5 tanı ölçütlerine göre YAB tanısı konulmuş 47 çocuk ve 41 sağlıklı çocuk alınmıştır.

Veriler araştırmacı tarafından sosyodemografik veri formu, Durumluk-Sürekli Anksiyete Ölçeği (STAI) ve COVID-19 Korkusu Ölçeği kullanılarak yüz yüze görüşme ile ortalama 10 dakika sürede toplanmıştır.

### Veri toplama araçları

**Sosyodemografik Veri Formu:** Hastaların sosyodemografik bilgilerini belirleyebilmek amacıyla hazırlanmıştır. Hastaların ve ailelerinin sosyodemografik özelliklerini, hastaların geçmiş öyküsünü, hastalığa eşlik eden kronik hastalıkları ve aldığı tedavilerini içeren toplam 15 sorudan oluşmaktadır.

**Durumluk-Sürekli Anksiyete Ölçeği (STAI):** 1983 yılında Spielberger ve ark. tarafından geliştirilen, yaygın olarak kullanılan, kendi kendine bildirilen STAI, durumluk ve sürekli kaygı kavramlarını ölçmek için Durumluk Kaygı Envanteri (STAI-S) ve Sürekli Kaygı Envanteri (STAI-T) bileşenlerinden oluşur. Her bileşen ölçeğinde 1-4 arasında yanıtlanan 20 madde vardır ve yüksek puan daha şiddetli anksiyete belirtilerini gösterir. STAI'nin yüksek bir iç tutarlılığı vardır (Cronbach's  $\alpha$ : durumluk kaygı = 0.89-0.95; sürekli kaygı = 0.89-0.92)<sup>18,19</sup>. Ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenilirliği Öner ve Le Compte (1985) tarafından yapılmıştır<sup>20</sup>.

**COVID-19 Korkusu Ölçeği:** Ahorsu ve ark. (2020) tarafından geliştirilen COVID-19 Korkusu Ölçeği (The Fear of COVID-19 Scale) toplam 7 sorudan oluşmakta ve bütün maddeleri pozitif puanlanmaktadır. Sorular 5'li Likert tipi kullanılarak 1-5 arası (1.Kesinlikle katılmıyorum-5.Kesinlikle katılıyorum) puanlanmıştır. Ölçekten 7-35 arası puan alınmaktadır. Yüksek puan, COVID-19 pandemi korku düzeyinin 'yüksek' olduğunu belirtmektedir<sup>8</sup>. Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği Satıcı ve arkadaşları (2020) tarafından yapılmış olup Cronbach Alpha değeri ( $\alpha=0.82$ ) olarak bulunmuştur<sup>21</sup>.



## Çocuklarda Anksiyete ve Covid-19 Korkusu

### Araştırmanın etik yönü

Araştırmanın yapılması için 07.12.2020 tarihinde Düzce Üniversitesi Girişimsel Olmayan Sağlık Araştırmaları Etik Kurulu'ndan 2020/203 numaralı karar ile gerekli izin alınmıştır. Hastalardan ve ailelerinden bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

### Verilerin değerlendirilmesi

Verilerin tanımlayıcı istatistikleri sürekli değişkenler için ortalama, standart sapma, min-maks değerler ile kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak verilmiştir. Korelasyon analizleri Pearson korelasyon analizi ile grup karşılaştırmaları bağımsız örneklem t test ile yapılmıştır. Kategorik değişkenlerin analizinde Pearson ki-kare, Fisher'in kesin ki-kare veya Fisher-Freeman-Halton testleri kullanılmıştır. İstatistiksel analizler IBM SPSS v.26 (IBM Corp. Released 2019. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 26.0. Armonk, NY: IBM Corp) programı ile yapılmış, anlamlılık düzeyi 0,05 olarak dikkate alınmıştır.

## Bulgular

Araştırmamıza YAB ile takip ve tedavi edilen 47 hasta ile sağlıklı olan 41 çocuk dahil edildi. Katılımcılar yaşlarına göre değerlendirildiğinde, hasta grubun yaş ortalamaları 13,4±2,4 yıl iken, kontrol grubunun yaş ortalamaları 12,6±2,4 yıl olarak tespit edildi (Tablo I). Her iki grup yaş dağılımları açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p=0,114). Hasta grubunda 38 (%80,9) kız, 9 (%19,1) erkek; kontrol grubunda ise 25 (%61,0) kız, 16(%39,0) erkek olduğu tespit edildi. Her iki grup cinsiyet açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu (p=0,039).

Okul düzeyi, yaşadığı yer, anne-baba birlikteliği, aile tipi, doğum komplikasyonu, doğum şekli, doğum zamanı, gebelik durumu, gebelikte annenin sigara kullanımı açısından değerlendirildiğinde iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı (p>0,05). Hasta grubunda ilaç kullanımı olan 15 hasta tespit edildi. Bunların 10 (%66,7)'unda Selektif Serotonin Reuptake İnhibitörü (SSRI), 3 (%20,0)'ünde B-bloker, 2(%13,3)'sinde ise diğer ilaç kullanımı olduğu tespit edildi. (Tablo I).

Yaş ile ölçek puanları arasındaki korelasyon değerlendirildiğinde; hasta grubunda, yaş ile STAI-S (r=0,156; p=0,295), STAI-T (r=0,003; p=0,982) ve COVID-19 Korkusu Ölçeği (r=-0,197; p=0,185) arasında korelasyon olmadığı tespit edilmiştir. Kontrol grubunda; yaş ile STAI-S (r=-0,101; p=0,528), STAI-T (r=-0,139; p=0,386) ve COVID-19 Korkusu Ölçeği (r=-0,101; p=0,531) arasında anlamlı korelasyon olmadığı tespit edilmiştir (Tablo II).

Tablo I. Sosyodemografik özellikler

	Hasta grubu (n=47)	Kontrol grubu (n=41)	p
Yaş (yıl), ort±SS	13,4±2,4	12,6±2,4	0,114
Cinsiyet, n(%)			
Kız	38 (80,9)	25 (61,0)	0,039
Erkek	9 (19,1)	16 (39,0)	
Okul düzeyi, n (%)			
Gitmiyor	2 (4,3)	0 (0,0)	0,462
İlkokul	3 (6,4)	5 (12,2)	
Ortaokul	24 (51,1)	23 (56,1)	
Lise	18 (38,3)	13 (31,7)	
Yaşadığı yer, n (%)			
Köy	6 (12,8)	3 (7,3)	0,524
İlçe	11 (23,4)	7 (17,1)	
İl	30 (63,8)	31 (75,6)	
Anne baba birlikteliği, n (%)			
Birlikte	39 (83,0)	33 (80,5)	0,949
Evli ama ayrı yaşıyor	2 (4,3)	1 (2,4)	
Baba vefat etmiş	1 (2,1)	1 (2,4)	
Boşanmış	5 (10,6)	6 (14,6)	
Aile tipi, n (%)			
Çekirdek aile	38 (80,9)	37 (90,2)	0,215
Geniş aile	9 (19,1)	4 (9,8)	
Doğum sırasında komplikasyon, n (%)	2 (4,3)	1 (2,4)	1,000
Doğum şekli, n (%)			
Normal doğum	27 (57,4)	24 (58,5)	0,918
Sezaryen doğum	20 (42,6)	17 (41,5)	
Doğum zamanı, n (%)			
Normal	44 (93,6)	39 (95,1)	1,000
Prematüre	3 (6,4)	2 (4,9)	
Gebelik durumu, n (%)			
Normal	46 (97,9)	41 (100)	1,000
Düşük tehdidi	1 (2,1)	0 (0,0)	
Kullandığı ilaç (n=15), n (%)			
SSRI	10 (66,7)	---	---
B-bloker	3 (20,0)		
Diğer(Benzodiazepin)	2 (13,3)		
Gebelikte anne sigara kullanımı, n (%)	3 (6,4)	4 (9,8)	0,700

SSRI: Selektif Serotonin Reuptake İnhibitörü

Tablo II. Katılımcıların yaşları ile STAI-S, STAI-T ve Covid-19 Korkusu Ölçeği puanları açısından karşılaştırılması.

	Yaş			
	Hasta grubu		Kontrol grubu	
	r	p	r	p
STAI-S	0,156	0,295	-0,101	0,528
STAI-T	0,003	0,982	-0,139	0,386
Covid-19 Korkusu Ölçeği	-0,197	0,185	-0,101	0,531

STAI-S: Durumluk Kaygı Envanteri, STAI-T: Sürekli Kaygı Envanteri

Hasta grubunda cinsiyete göre ölçek puanları karşılaştırıldığında STAI-S, STAI-T ve COVID-19 Korkusu Ölçeği puanları açısından kız ve erkekler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo III).

**Tablo III.** Hasta grubunda katılımcıların cinsiyete göre ölçek puanlarının karşılaştırması

	Kız (n=38)	Erkek (n=9)	p
STAI-S, ort±SS	49,8±9,9	48,4±9,0	0,713
STAI-T, ort±SS	61,1±9,4	63,0±7,0	0,563
Covid-19 Korkusu Ölçeği, ort±SS	21,7±5,2	24,3±6,2	0,189

STAI-S: Durumluk Kaygı Envanteri, STAI-T: Sürekli Kaygı Envanteri

STAI-S ölçek puanları değerlendirildiğinde; hasta grubunda puan ortalaması 49,5±9,7 iken, kontrol grubunda 29,3±6,7 olarak tespit edilmiş olup aralarındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ( $p<0,001$ ). STAI-T ölçek sonuçlarına bakıldığında; hasta grubunda puan ortalaması 61,4±8,9 iken, kontrol grubunda 32,6±6,2 olarak gözlenmiş ve puanlar arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ( $p<0,001$ ). COVID-19 Korkusu Ölçeği puanlarına göre ise; hasta grubunun puan ortalaması 22,2±5,5; kontrol grubunun puan ortalaması 11,2±4,4 olarak tespit edilmiştir. COVID-19 Korkusu Ölçeği puanları değerlendirildiğinde hasta ve kontrol grubu puanları arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ( $p<0,001$ ) (Tablo IV).

**Tablo IV.** Katılımcıların STAI-S, STAI-T ve Covid-19 Korkusu Ölçeği puanları açısından karşılaştırılması.

	Hasta grubu (n=47)	Kontrol grubu (n=41)	p
STAI-S, ort±SS	49,5±9,7	29,3±6,7	<0,001
STAI-T, ort±SS	61,4±8,9	32,6±6,2	<0,001
Covid-19 Korkusu Ölçeği, ort±SS	22,2±5,5	11,2±4,4	<0,001

STAI-S: Durumluk Kaygı Envanteri, STAI-T: Sürekli Kaygı Envanteri

Ölçek puanları arasındaki korelasyon değerlendirildiğinde; hasta grubunda STAI-S ve STAI-T puanları arasında orta düzeyde pozitif korelasyon tespit edilmiştir ( $r=0,517$ ;  $p<0,001$ ). STAI-S ve COVID-19 Korkusu Ölçeği arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon olmadığı görülmüştür ( $r=-0,009$ ;  $p=0,952$ ). STAI-T ve COVID-19 Korkusu Ölçeği arasında ise zayıf düzeyde pozitif korelasyon olduğu tespit edilmiştir ( $r=0,300$ ;  $p=0,040$ ). Kontrol grubunda; STAI-S ve STAI-T arasında yüksek düzeyde pozitif korelasyon olduğu gözlenmiştir ( $r=0,760$ ;  $p<0,001$ ). Hasta grubunda olduğu gibi kontrol grubunda da STAI-S ve COVID-19 Korkusu Ölçeği arasında korelasyon olmadığı tespit edilmiştir ( $r=0,018$ ;  $p=0,912$ ). STAI-T ve COVID-19 Korkusu Ölçeği arasında korelasyon olmadığı değerlendirilmiştir ( $r=0,280$ ;  $p=0,077$ ) (Tablo V).

**Tablo V.** Hasta ve Kontrol Grubunda Ölçek Puanları Arasındaki Korelasyon

	Hasta grubu		Kontrol grubu	
	STAI-T	Covid-19 Korkusu Ölçeği	STAI-T	Covid-19 Korkusu Ölçeği
STAI-S	$r=0,517$ ; $p<0,001$	$r=-0,009$ ; $p=0,952$	$r=0,760$ ; $p<0,001$	$r=0,018$ ; $p=0,912$
STAI-T	-	$r=0,300$ ; $p=0,040^*$	-	$r=0,280$ ; $p=0,077$

STAI-S: Durumluk Kaygı Envanteri, STAI-T: Sürekli Kaygı Envanteri

## Tartışma ve Sonuç

Çalışmamızda COVID-19 pandemi sürecinde COVID-19 enfeksiyonu geçirmemiş ve karantinaya alınmamış YAB tanısı ile takip ve tedavi edilen çocuk ve ergenlerin durumluk ve sürekli anksiyete belirtileri ile COVID-19 korkusu düzeyleri ve bunlarla ilişkili faktörler incelenmiştir. Sonuçlar sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. Çalışmamızın sonucunda YAB ile takip edilen hastaların STAI ölçek puanlarının kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu bulundu. Ayrıca YAB tanılı çocukların kontrol grubuna göre COVID-19 enfeksiyonu korkusunu daha yüksek düzeyde yaşadığı gösterildi. Hasta grubunda COVID-19 korkusu ile anksiyete arasında anlamlı ilişki tespit edildi. Hasta grubunda yaş ve cinsiyet ile STAI-S, STAI-T, COVID-19 Korkusu Ölçeği puanları arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edildi.

COVID-19 pandemisi sürecinde yapılan çalışmalarda; COVID-19 enfeksiyonu geçiren veya geçirme riski bulunan bireylerde YAB, travma sonrası stres bozukluğu (TSSB), depresyon, madde kötüye kullanımı bozuklukları, kısa reaktif psikoz gibi psikiyatrik bozuklukların görüldüğü bildirilmiştir<sup>22,23</sup>. Önceki salgınlar ve pandemiler sürecinde gelişen ruhsal belirtiler üzerine yapılan araştırmalarda da, bazı insanlarda gelişen aşırı kaygının sebebi olarak çeşitli psikolojik savunmasızlık faktörlerinin rol oynayabileceği düşünülmüştür<sup>22-24</sup>.

Çocukların travmaya ve genel olarak olumsuz olaylara verdiği tepkilere ilişkin bilgi tabanı genişliyor olsa da, salgınlar sırasında çocukların tepkilerine ilişkin açıklamalar yetersiz kalmaktadır. Çeşitli araştırmalar, çocuklarda olumsuz olaylardan kaynaklanan kaygının zararlı etkilerini belgelemiştir. Anksiyete, depresyon, uyuşukluk, sosyal etkileşimde bozulma ve iştah azalması yaygın olarak bildirilen belirtilerdir<sup>25</sup>. Çalışmamızda anksiyete belirtileri olan çocuk ve ergenler önemli derecede COVID-19 korkusuna sahipti. Bunun nedeni, salgının yarattığı öngörülemezlik, belirsizlik, hastalığın ciddiyeti, enfekte olma korkusu, bilgi boşlukları ve sosyal izolasyon olabilir<sup>26</sup>. Daha önce yapı-

## Çocuklarda Anksiyete ve Covid-19 Korkusu

lan çalışmalarda ölüm kaygısının anksiyetede önemli bir rol oynadığı tespit edilmiştir. Ayrıca COVID-19; aşırı ölüm korkusu, hayal kırıklığı, akut stres, kendine zarar verme davranışı ve intihara sebep olmuştur. Umutsuzluk, yalnızlık, öfke ve pandeminin kontrol altına alınmayacağı inancı COVID-19 nedeniyle gelişen ölüm korkusunun sebepleri olabilir<sup>27</sup>.

Araştırmamızda çocukların yaşları ile COVID-19 korkusu ölçeği ve STAI puanları arasında ilişki olup olmadığına bakılmıştır. Araştırmamızın sonucunda YAB olan çocuk ve ergenlerin COVID-19 korkusu puanları ve STAI puanlarının yaşa bağlı farklılık göstermediği belirlenmiştir. Yaş, salgının başlangıcından itibaren COVID-19 enfeksiyonu ve komplikasyonları açısından bir risk faktörü olarak görülmüştür<sup>28,29</sup>. Literatürde yer alan bazı çalışmalarda pandemi döneminde yaşlıların daha çok risk altında olduğu gösterilmiştir<sup>30,31</sup>. Bu nedenle Türkiye’de yapılan ilk kısıtlamalar yaşlılara yönelik olmuştur<sup>32,33</sup>. Bütün bu durumlar göz önünde bulundurulduğunda yaşlılarda COVID-19 korkusunun gençlere göre daha fazla olması öngörülebilir. Bizim araştırmamızın sadece çocuklar üzerine yapılması ve çocuklar arasındaki yaş farkının az olması COVID-19 korkusu, anksiyete belirtileri ile yaş faktörü arasında anlamlı bir ilişki bulunamamasının sebebi olabilir.

Araştırmamıza katılan çocuk ve ergenlerin anksiyete ve COVID-19 korkusu puan ortalamaları ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterilmemiştir. Bir üniversitede 7143 öğrenciyle yapılan bir çalışmada pandemi sürecinde yaşanan kaygı ve negatif duygulanımların cinsiyete göre anlamlı farklılık tespit edilmemiştir<sup>34</sup>. Türkiye’de 960 erişkinle yapılan başka bir çalışmada ise COVID-19 korkusunun kadınlarda daha yüksek olduğu bulunmuştur<sup>35</sup>. Çalışmamız yerel literatürü desteklememekle birlikte bu durum erkek katılımcıların sayısının kızlara göre daha az olmasıyla açıklanabilir. Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu arasında cinsiyet açısından anlamlı fark tespit edilmiştir. Ancak hasta ve kontrol grubunda cinsiyet ile ölçek puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edilmediği için cinsiyetin sonuçlar üzerine etki etmeyeceği düşünülmüştür.

Karantinaya alınan yetişkinlerle yapılan çalışmalarda psikiyatrik semptomların yüksek oranda görüldüğü bildirilmiştir. Bu çalışmalarda duygusal rahatsızlık, depresyon, stres, düşük ruh hali, sinirlilik, uykusuzluk, travma sonrası stres belirtileri, öfke ve duygusal tükenme bildirilmiştir. Karantina çalışmalarında ayrıca kafa karışıklığı, korku, öfke, keder, uyuşukluk ve uykusuzluk gibi anksiyete belirtileri de gözlenmiştir<sup>36-38</sup>. Çocuklar üzerinde yapılan bir araştırmada da, karantinaya alınan çocuklarda, ortalama travma sonrası stres puanlarının, karantinaya alınmayanlara göre dört kat daha yüksek olduğunu bulmuştur<sup>39</sup>. Karantina döneminden sonra dikkatli el yıkama ve kalabalıktan kaçınma gibi uzun süreli davranış değişiklikleri bildi-

rilmiştir<sup>40</sup>. Karantina; maddi kayıp, psikiyatrik bozukluklar, öfke ve kaygı belirtileri için bir risk faktörü olarak bulunmuştur<sup>41</sup>. Bizim çalışmamızda dikkat edilmesi gereken nokta, karantinaya alınmayan çocukların da COVID-19 döneminde daha yüksek düzeyde korku göstermesidir. Pandemi döneminde çocuklarda daha yüksek düzeyde görülen psikiyatrik sorunlar; aktivite kısıtlaması, okulların kapanması ve ülke çapındaki karantina nedeniyle ev hapsine atfedilebilir<sup>42</sup>. Bizim çalışmamızda karantinaya alınmayan YAB tanılı çocuk ve ergenlerde COVID-19 korkusu sağlıklı gruptan daha yüksek bulunmuştur. Bu da daha önceki pandemi dönemlerinde erişkinlerle ve çocuklarla yapılan çalışmalarını desteklemektedir.

Pandemi döneminde Çin’de Huang ve Zhao’nun yaptıkları bir çalışmada, katılımcılarda anksiyete ve depresyon belirtilerinin yüksek bulunduğu, her üç kişinin birinde anksiyete, beş kişinin birinde uyku bozukluğu ve depresyon belirtileri yaşadığı gösterilmiştir<sup>43</sup>. Bulaşma ve hasta olma korkusu kişilerde hijyen konusunda daha kaygılı hissetmeye yol açabilmekte ve ruhsal açıdan duyarlı kişilerde anksiyete bozukluklarının gelişimine zemin hazırlayabilmektedir<sup>44</sup>. Çin’de yapılan başka bir çalışmada ise, pandemi döneminde çocuklar ve ergenlerde en sık görülen psikiyatrik ve davranışsal sorunların yapılaşma davranışı, ayrılık anksiyetesi, dikkat dağınıklığı, sinirlilik ve pandemi ile ilgili soru sorma korkusu olduğu bulunmuştur<sup>45</sup>. Sprang ve Silman’in yaptığı başka bir çalışmada, salgın hastalık döneminde karantinaya alınan çocuk ve ergenlerde uyum bozukluğu, akut stres bozukluğu ve anksiyete bozukluğu görülme olasılığının daha yüksek olduğu, çalışmaya katılan çocukların %30’unun anksiyete bozukluğu tanı kriterlerini karşıladığı gösterilmiştir<sup>46</sup>. Bizim çalışmamızda pandemi döneminde YAB ile takip edilen çocuk ve ergenlerin anksiyete belirtileri yüksek bulunmuştur. Anksiyete belirtileri ile COVID-19 korkusu arasında pozitif ilişki olduğu gösterilmiştir.

Pandemi dönemi boyunca korku ve kaygı normal bir tepki olarak tüm bireylerde gözlenmekle birlikte, yaş, cinsiyet, eğitim, gelir düzeyi, çalışma koşulları ve yaşanan çevreye bağlı olarak değişkenlik gösterebilmektedir. Gelecek kaygısı, ölüm korkusu, belirsizliğe tahammülsüzlük gibi belirtilerin olması, COVID-19’un bilinmezlerle dolu olması, pandemi sürecinin daha ne kadar süreceğinin önceden kestirilemeyeceği YAB’de COVID-19 korkusunu tetiklemiş olabilir. Bu konuda yapılan çalışmalar genellikle erişkinler ve sağlık çalışanları ile olmakla birlikte literatürde çocuk ve ergenlerle yapılan çalışmalar sınırlıdır. Bizim çalışmamız YAB tanılı çocuk ve ergenlerde anksiyete ve COVID-19 korkusu düzeyini göstermesi yönünden değerlidir.

Sonuç olarak; pandemi sürecinde COVID-19 enfeksiyonu geçirmemiş ve karantinaya alınmamış, YAB tanısı ile takip ve tedavi edilen çocuk ve ergenlerin

anksiyete ve COVID-19 korkusu düzeyleri yüksek bulunmuştur. Literatürde bu konuda yapılan çalışmalar sınırlıdır. Gelecekte bu konu ile ilgili yapılacak ileriye dönük çalışmalar literatüre önemli katkılar sağlayacaktır.

**Etik Kurul Onay Bilgisi:**

**Onaylayan Kurul:** Düzce Üniversitesi Girişimsel Olmayan Sağlık

Araştırmaları Etik Kurulu

**Onay Tarihi:** 07.12.2020

**Karar No:** 2020/203

**Araştırmacı Katkı Beyanı:** Fikir ve tasarım: B.Ö., D.Y.M.; Veri toplama ve işleme: B.Ö.; Analiz ve verilerin yorumlanması: B.Ö.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: B.Ö.

**Destek ve Teşekkür Beyanı:** Bu makalede herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

**Çıkar Çatışması Beyanı:** Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

## Kaynaklar

1. Yu, W. B., Tang, G. D., Zhang, L., & Corlett, R. T. (2020). Decoding the evolution and transmissions of the novel pneumonia coronavirus (SARS-CoV-2/HCoV-19) using whole genomic data. *Zoological Research*, 41(3), 247-57.
2. World Health Organization (2020a). Coronavirus disease (COVID-19): situation report-107. Retrieved April 7, 2020
3. Singh, S., Roy, M. D., Sinha, C. P. T. M. K., Parveen, C. P. T. M. S., Sharma, C. P. T. G., & Joshi, C. P. T. G. (2020). Impact of COVID-19 and lockdown on mental health of children and adolescents: A narrative review with recommendations. *Psychiatry research*, 113429.
4. Ahorsu, D. K., Lin, C. -Y., Imani, V., Saffari, M., Griffiths, M. D., & Pakpour, A. H. (2020). Fear of COVID-19 scale: development and initial validation. *International Journal of Mental Health and Addiction*. Advance online publication.
5. Reardon, S. (2015). Ebola's mental-health wounds linger in Africa: health-care workers struggle to help people who have been traumatized by the epidemic. *Nature*, 519(7541), 13-5
6. Pakpour, A., & Griffiths, M. (2020). The fear of COVID-19 and its role in preventive behaviors. *Journal of Concurrent Disorders*, 2(1), 58-63
7. Xiang, Y. T., Yang, Y., Li, W., Zhang, L., Zhang, Q., Cheung, T., & Ng, C. H. (2020). Timely mental health care for the 2019 novel coronavirus outbreak is urgently needed. *The Lancet Psychiatry*, 7(3), 228-9.
8. Lee, A. M., Wong, J. G. W. S., McAlonan, G. M., Cheung, V., Cheung, C., Sham, P. C., Chu, C. M., Wong, P. C., Tsang, K. W. T., & Chua, S. E. (2007). Stress and psychological distress among SARS survivors 1 year after the outbreak. *Canadian Journal of Psychiatry*, 52(4), 233-40.
9. Shigemura, J., Ursano, R.J., Morganstein, J.C., Kurosawa, M. ve Benedek, D.M. (2020). Public responses to the novel 2019 coronavirus (2019-nCoV) in Japan: Mental health consequences and target populations. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 74(4), 281-2.
10. Fong, V. C., & Iarocci, G. (2020). Child and family outcomes following pandemics: A systematic review and recommendations on COVID-19 policies. *Journal of Pediatric Psychology*.
11. Haig-Ferguson, A., Cooper, K., Cartwright, E., Loades, M. E., & Daniels, J. (2021). Practitioner review: health anxiety in children and young people in the context of the COVID-19 pandemic. *Behavioural and cognitive psychotherapy*, 49(2), 129-43.
12. Lai, B. S., Auslander, B. A., Fitzpatrick, S. L., & Podkowirow, V. (2014, August). Disasters and depressive symptoms in children: a review. In *Child & youth care forum* Vol. 43, No. 4, 489-504.
13. Munro, Alasdair PS, and Saul N. Faust. "Children are not COVID-19 super spreaders: time to go back to school." *Archives of disease in childhood* 105.7 (2020): 618-9.
14. de Hoog, N., Stroebe, W., & de Wit, J. B. (2008). The processing of fear-arousing communications: How biased processing leads to persuasion. *Social Influence*, 3(2), 84-113.)
15. Mamun, M. A., & Griffiths, M. D. (2020). First COVID-19 suicide case in Bangladesh due to fear of COVID-19 and xenophobia: Possible suicide prevention strategies. *Asian journal of psychiatry*, 51, 102073.
16. Egunjobi, J. P. (2020). The perception of Covid-19 as a fear factor in the preparation for the pandemic aftermath. *Nairobi: Researchgate*, 10.
17. Tsur, N., & Abu-Raiya, H. (2020). COVID-19-related fear and stress among individuals who experienced child abuse: The mediating effect of complex posttraumatic stress disorder. *Child Abuse & Neglect*, 110, 104694.)
18. Spielberger CD. *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory (Form Y)*. Menlo Park, CA: Mind Garden; (1983)
19. Fountoulakis KN, Papadopoulou M, Kleanthous S, Papadopoulou A, Bizeli V, Nimatoudis L, et al. . Reliability and psychometric properties of the Greek translation of the State-Trait Anxiety Inventory form Y: preliminary data. *Ann Gen Psychiatr*. (2006) 5:2. 10.1186/1744-859X-5-2
20. Öner, N., & LeCompte, W. A. (1985). *Durumluk-süreklilik kaygı envanteri el kitabı*. Boğaziçi Üniversitesi Yayınları.
21. Satici, B., Gocet-Tekin, E., Deniz, M. E., & Satici, S. A. (2020). Adaptation of the Fear of COVID-19 Scale: Its association with psychological distress and life satisfaction in Turkey. *International Journal of Mental Health Addiction*.
22. Coelho, C. M., Suttiwan, P., Arato, N., & Zsido, A. N. (2020). On the nature of fear and anxiety triggered by COVID-19. *Frontiers in Psychology*, 11, 3109
23. Brooks, S. K., Webster, R. K., Smith, L. E., Woodland, L., Wessely, S., Greenberg, N., et al. (2020). The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *Lancet* 395, 912-20.
24. Cisler, J. M., Reardon, J. M., Williams, N. L., and Lohr, J. M. (2007). Anxiety sensitivity and disgust sensitivity interact to predict contamination fears. *Personal. Individ. Differ*. 42, 935-46.
25. Jiao, W. Y., Wang, L. N., Liu, J., Fang, S. F., Jiao, F. Y., Pettoello-Mantovani, M., & Somekh, E. (2020). Behavioral and emotional disorders in children during the COVID-19 epidemic. *The Journal of pediatrics*, 221, 64.
26. Zandifar, A., & Badrfam, R. (2020). Iranian mental health during the COVID-19 epidemic. *Asian journal of psychiatry*, 51.
27. Sakib, N., Akter, T., Zohra, F., Bhuiyan, A. I., Mamun, M. A., & Griffiths, M. D. (2021). Fear of COVID-19 and depression: a comparative study among the general population and healthcare professionals during COVID-19 pandemic crisis in Bangladesh. *International Journal of Mental Health and Addiction*, 1-17.
28. Strang, P., Fürst, P., & Schultz, T. (2020). Excess deaths from COVID-19 correlate with age and socio-economic status. A database study in the Stockholm region. *Upsala Journal of Medical Sciences*, 125(4), 297-304.
29. Wu, C., Chen, X., Cai, Y., Zhou, X., Xu, S., Huang, H., ... & Song, Y. (2020). Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA internal medicine*, 180(7), 934-43.

## Çocuklarda Anksiyete ve Covid-19 Korkusu

30. Dhama, K., Patel, S. K., Kumar, R., Rana, J., Yattoo, M. I., Kumar, A., ... & Harapan, H. (2020). Geriatric population during COVID-19 pandemic: problems, considerations, exigencies and beyond Head Title: Geriatrics during COVID-19 pandemic. *Frontiers in public health*, 8, 562.
31. Usher, K., Durkin, J., & Bhullar, N. (2020). The COVID-19 pandemic and mental health impacts. *International Journal of Mental Health Nursing*, 29(3), 315.
32. Arisoy, A., & Murat, Ç. A. Y. Yaşlı Bireylerde Koronavirüs (COVID-19) Korkusu; Yetişkin Bireylerle Karşılaştırmalı Bir Çalışma. *Tıbbi Sosyal Hizmet Dergisi*, (17), 82-97.
33. Nguyen, H. T., Do, B. N., Pham, K. M., Kim, G. B., Dam, H. T., Nguyen, T. T., ... & Duong, T. V. (2020). Fear of COVID-19 scale—associations of its scores with health literacy and health-related behaviors among medical students. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(11), 4164.
34. Cao, W., Fang, Z., Hou, G., Han, M., Xu, X., Dong, J., & Zheng, J. (2020). The psychological impact of the COVID-19 epidemic on college students in China. *Psychiatry research*, 287, 112934.
35. Bakioğlu, F., Korkmaz, O., & Ercan, H. (2020). Fear of COVID-19 and positivity: mediating role of intolerance of uncertainty, depression, anxiety, and stress. *International journal of mental health and addiction*, 1-14.)
36. DiGiovanni, C., Conley, J., Chiu, D., & Zaborski, J. (2004). Factors influencing compliance with quarantine in Toronto during the 2003 SARS outbreak. *Biosecurity and bioterrorism: bio-defense strategy, practice, and science*, 2(4), 265-72.
37. Lee, S., Chan, L. Y., Chau, A. M., Kwok, K. P., & Kleinman, A. (2005). The experience of SARS-related stigma at Amoy Gardens. *Social science & medicine*, 61(9), 2038-46.
38. Reynolds, D. L., Garay, J. R., Deamond, S. L., Moran, M. K., Gold, W., & Styra, R. (2008). Understanding, compliance and psychological impact of the SARS quarantine experience. *Epidemiology & Infection*, 136(7), 997-1007.
39. Sprang, G., & Silman, M. (2013). Posttraumatic stress disorder in parents and youth after health-related disasters. *Disaster medicine and public health preparedness*, 7(1), 105-10.
40. Cava, M. A., Fay, K. E., Beanlands, H. J., McCay, E. A., & Wignall, R. (2005). The experience of quarantine for individuals affected by SARS in Toronto. *Public Health Nursing*, 22(5), 398-406.
41. Mihashi, M., Otsubo, Y., Yinjuan, X., Nagatomi, K., Hoshiko, M., & Ishitake, T. (2009). Predictive factors of psychological disorder development during recovery following SARS outbreak. *Health Psychology*, 28(1), 91.
42. Saurabh, K., & Ranjan, S. (2020). Compliance and psychological impact of quarantine in children and adolescents due to Covid-19 pandemic. *The Indian Journal of Pediatrics*, 87, 532-6.
43. Huang, Y., & Zhao, N. (2020). Generalized anxiety disorder, depressive symptoms and sleep quality during COVID-19 outbreak in China: a web-based cross-sectional survey. *Psychiatry research*, 288, 112954.
44. Haider, I. I., Tiwana, F., & Tahir, S. M. (2020). Impact of the COVID-19 pandemic on adult mental health. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, 36(COVID19-S4), S90.
45. Jiao, W. Y., Wang, L. N., Liu, J., Fang, S. F., Jiao, F. Y., Pettoello-Mantovani, M., & Somekh, E. (2020). Behavioral and emotional disorders in children during the COVID-19 epidemic. *The Journal of pediatrics*, 221, 264.
46. Sprang, G., & Silman, M. (2013). Posttraumatic stress disorder in parents and youth after health-related disasters. *Disaster medicine and public health preparedness*, 7(1), 105-10.





ÖZGÜN ARAŞTIRMA

## Erken Evre Meme Kanseri Hastalarda Hızlandırılmış Kısmi Meme Işınlamasında VMAT-CyberKnife Sanal Tedavi Planlarının İncelenmesi

Hidayetül Mediha KILIÇ, Sibel KAHRAMAN ÇETİNTAŞ, Mehmet TOSUN, Metin ZORLUTUNA, Sema GÖZCÜ TUNÇ, Meral KURT, Candan DEMİRÖZ ABAKAY

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Bursa.

### ÖZET

Erken evre meme kanserli hastalarda hızlandırılmış kısmi meme ışınlamasında Volümetrik Ark Terapi (VMAT) ve CyberKnife teknikleri kullanılarak hedef volüm ile kritik organ dozlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır. Bu çalışma için radyoterapi almış 10 erken evre meme kanseri tanımlı hasta seçilerek, günlük fraksiyon dozu 6 Gy ve toplam doz 30 Gy olacak şekilde VMAT ve CyberKnife (SBRT) sanal planları oluşturuldu. Homojenite indeksi (HI), konformite indeksi (CI), tedavi süresi (s), görünür hedef volümü (GTV) ve kritik organların aldığı doz değerleri karşılaştırıldı. Tedavi planları arasında GTV'nin  $D_{max}$  ( $p=0,002$ ) değeri VMAT tekniği lehine anlamlı fark bulundu. Aynı taraf memenin 30 Gy ( $V_{30}$ ) ( $p=0,013$ ) ve 15 Gy alan ( $V_{15}$ ) volüm değerlerinin ( $p=0,007$ ) CyberKnife tekniğinde daha az doz aldığı görüldü. Karşı memenin  $D_{max}$  ( $p=0,218$ ) değeri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Sağ meme yerleşimli olgularda kalbin  $D_{max}$  ( $p=0,282$ ) ve 1,5 Gy alan ( $V_{1,5}$ ) volümü için ( $p=0,548$ ) anlamlı fark bulunmadı. Sol meme yerleşimli olgularda kalbin  $D_{max}$  ( $p=0,095$ ) değerinde anlamlı fark görülmedi; ancak kalbin 1,5 Gy alan ( $V_{1,5}$ ) volüm değerinin ( $p=0,008$ ) CyberKnife tekniğinde daha düşük olduğu görüldü. Tedavi süresi (s) ( $p<0,001$ ) VMAT tekniğinde anlamlı olarak az bulunmuştur. Sonuç olarak iki tedavi tekniğinde de hedef volümün istenilen dozu aldığı; ancak özellikle erken evrede oluşabilecek geç kardiyak yan etkilerin azaltılması açısından riskli hastalarda CyberKnife tekniğinin daha üstün olduğu anlaşılmıştır. Teknolojik gelişmeler ışığında erken evre meme kanserli hastalarda Hızlandırılmış Kısmi Meme Işınlamasında (APBI) güncel tedavi yaklaşımı olarak CyberKnife tekniği uygun olgularda değerlendirilebilir.

**Anahtar Kelimeler:** APBI. Erken evre meme kanseri. Volümetrik ark terapi. CyberKnife, SBRT.

### Investigation of VMAT-Cyberknife Virtual Treatment Plans in Accelerated Partial Breast Irradiation in Patients with Early Stage Breast Cancer

### ABSTRACT

It is aimed to compare target volume and critical organ doses by using Volumetric Arc Therapy (VMAT) and CyberKnife techniques in accelerated partial breast irradiation in patients with early stage breast cancer. For this study, 10 patients diagnosed with early stage breast cancer who received radiotherapy were selected. VMAT and CyberKnife (SBRT) virtual plans were created with a daily fraction dose of 6 Gy and a total dose of 30 Gy. Homogeneity index (HI), conformity index (CI), treatment duration (s), gross tumor volume (GTV) and dose values received by critical organs were compared. A significant difference was found between the treatment plans in favor of the VMAT technique in the  $D_{max}$  ( $p=0.002$ ) value of GTV. It was observed that 30 Gy ( $V_{30}$ ) ( $p=0.013$ ) and 15 Gy ( $V_{15}$ ) values ( $p=0.007$ ) of the ipsilateral breast received less dose in CyberKnife technique. There was no significant difference in terms of  $D_{max}$  ( $p=0.218$ ) of the contralateral breast. No significant difference was found for  $D_{max}$  ( $p=0.282$ ) and volume of the heart receiving 1.5 Gy ( $V_{1.5}$ ) ( $p=0.548$ ) in cases located in the right breast. There was no significant difference in heart  $D_{max}$  ( $p=0.095$ ) in cases located in the left breast; however, the value ( $p=0.008$ ) of the heart receiving 1.5 Gy ( $V_{1.5}$ ) was found to be lower in the CyberKnife technique. The duration (s) of treatment ( $p<0.001$ ) was found to be significantly less in the VMAT technique. As a result, in both treatment techniques, the target volume received the desired dose; however, it has been found that the CyberKnife technique is superior in risky patients in terms of reducing late cardiac side effects that may occur especially in the early stage. In the light of technological developments, CyberKnife technique can be evaluated in appropriate cases as a current treatment approach in Accelerated Partial Breast Irradiation (APBI) in patients with early stage breast cancer.

**Key Words:** APBI. Early stage breast cancer. Volumetric arc therapy. CyberKnife, SBRT.

Geliş Tarihi: 29.Eylül.2021  
Kabul Tarihi: 02.Kasım.2021

Dr. Sibel KAHRAMAN ÇETİNTAŞ  
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı,  
Bursa.  
Tel: 0532 656 54 74  
E-posta: skahraman@uludag.edu.tr

Hidayetül Mediha KILIÇ: 0000-0002-0022-1140  
Sibel KAHRAMAN ÇETİNTAŞ: 0000-0002-4483-9284  
Mehmet TOSUN: 0000-0002-8034-2507  
Metin ZORLUTUNA: 0000-0001-9445-2208  
Sema Gözcü TUNÇ: 0000-0003-4697-8234  
Meral KURT: 0000-0003-1637-910X  
Candan DEMİRÖZ ABAKAY: 0000-0001-5380-5898

Meme kanseri dünyada kadınlarda en sık izlenen kanserdir. Kanser sebebiyle oluşan ölümlerde ise akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır. Türkiye’de meme kanseri %23,4 oranıyla kadınlarda görülen kanserler içinde ilk sırada yer almaktadır<sup>1</sup>. Günümüzde gelişmiş ülkelerde erken tarama programları ve halkın bilinçlenmesi ile meme kanserli olgular daha erken evrede tanı almaktadır. Erken evre meme kanseri hastalara normal yaşama şansı vermektedir<sup>1</sup>. Meme kanserinde uygulanan tedavi yöntemleri arasında; cerrahi, radyoterapi, kemoterapi ve hormonal tedavi bulunmaktadır. Hastanın klinik ve patolojik durumuna göre belirtilen tedavi seçeneklerinden biri veya daha fazlası uygulanmaktadır<sup>2</sup>. Radyasyon tedavisi ile konservatif cerrahi, erken evre meme kanseri için mastektomiye bir alternatif olarak uygulanmaktadır. Erken evre meme kanseri tedavisi, meme koruyucu cerrahi (MKC) ve ardından da tüm meme ışınlanması şeklindedir. Bu tedaviler lokal nüks oranını oldukça azaltır<sup>3</sup>.

Birçok gelişmiş ülkede radyoterapi, meme kanserli hastaların yaklaşık olarak yarısı tarafından tedavi seçeneği olarak ilk sırada gelmektedir. Erken evre meme kanserinde, radyoterapinin ölüm riskini ve kanserin yinelenme oranını azalttığı yapılan tedaviler sonucu kanıtlanmıştır<sup>4</sup>. Erken evre meme kanseri için, Uluslararası Standart Radyoterapi rejimi, meme koruyucu cerrahiden sonra 25 fraksiyonda 2 Gy’lik dozdan toplam 50 Gy’lik doz uygulamasıdır. Özellikle radyoterapinin başlamasında sıra bekleme probleminden dolayı tedavide gecikme olması ve uzun süreli tedaviye gelip gitme sebebi ile lokal kontrolü ve sağ kalımı etkilemeden toplam tedavi süresini kısaltmayı amaçlayan çalışmalar başlamıştır. Bu doz uygulama alternatifleri, daha büyük fraksiyonlarda daha düşük bir toplam doz verme şeması olan Hipofraksiyonasyondur. Hipofraksiyon için Kanada ve Birleşik Krallık’ta, genel olarak 3 hafta boyunca 15 fraksiyonda toplam 40 Gy’lik doz reçetesi kullanılmıştır. Erken evre meme kanserinde hipofraksiyon radyoterapinin birtakım retrospektif çalışmaları, tümör kontrolü açısından tatmin edici sonuçlar ortaya koymuştur<sup>5-7</sup>. Hızlandırılmış Kısmi Meme Işınlanması (Accelerated Partial Breast Irradiation, APBI), geleneksel fraksiyonlamadan daha yüksek fraksiyon dozları kullanarak tedavi süresini azaltmayı amaçlayan bir tedavi yöntemi olarak geliştirilmiştir<sup>6</sup>. APBI, tüm meme dokusu yerine yalnızca lumpektomi yatağı ve/veya 1-2 cm’lik marjı tedavi eder<sup>7</sup>. Tüm meme ışınlanmasının aksine, burada reçete edilen doz yalnızca rezeksiyon (memenin cerrahi sonucu çıkarılan bölümü) hacmine verilir<sup>6</sup>. APBI’nın tedavi uygulamalarına girişinin ana nedeni, seçilen hasta grubunda meme koruyucu cerrahi (MKC)’den sonra tüm meme ışınlanması ile karşılaştırıldığında tedavinin, daha kısa sürede tamamlanması ve daha az toksisiteye sahipken, eşdeğer lokal kontrol oranlarına ulaşacağı düşüncesidir<sup>8</sup>. Mastektomi geçirmiş olgularda radyoterapiye bağlı oluşabilecek komplikasyon riskini en az seviyeye düşürmek için, risk

altındaki organların (örneğin: karşı meme, aynı taraf meme, kalp ve akciğerler) yeterli miktarda korunmaları gerekir<sup>9</sup>. Radyoterapi sürecinde çevredeki sağlıklı doku ve organların doz alması kaçınılmaz bir durumdur. Bu durumda erken ve geç yan etki görülebilir. Erken yan etkiler radyoterapinin başlangıcı ile ilk 12 hafta içinde gelişen etkilerdir. Bu dönemde meme ödemi, halsizlik, cilt bulguları ve özafajit görülebilir. Geç yan etkiler olan yağ nekrozu, meme dokusundaki kalsifikasyon ve radyasyon pnömonisi ise radyoterapi tamamlandıktan uzun bir süre sonra tüm yaşam süresince azalarak görülebilir<sup>10</sup>.

Radyasyona bağlı kalp hasarının patofizyolojik mekanizmaları tam olarak anlaşılmasada, çoklu etkilerin kalp toksisitesine katkıda bulunduğu bilinmektedir<sup>11</sup>. Radyasyona bağlı kardiyovasküler hastalığın patofizyolojisinde perikardit, perikardiyal fibroz, difüz miyokart fibrozu ve koroner arter hastalığı rol oynar. Radyoterapiye bağlı gelişen perikarditlerin (%0,3) çoğu 6-12 ayda görülmektedir<sup>12</sup>. Sol meme radyoterapisinde anatomik yakınlık nedeniyle ortalama kalp dozu yüksektir<sup>13</sup>. “20 yıllık EBCTGG’nin verilerinin ön analizinde, ortalama kalp dozundaki her 1 Gy’lik artış ile kalp hastalığından ölüm riskinin %3 oranında arttığı bildirilmektedir”<sup>14</sup>. Meme kanseri radyoterapisi gören hastalarda kalbin maruz kaldığı radyasyon dozunu azaltabilen ışın açılarının optimizasyonu, çok yapraklı kolimatör (ÇYK) kullanımı, yoğunluk ayarlı radyoterapi (YART), yüzüstü pozisyonda tedavi, proton ışın tedavisi (PIT), kısmi meme radyasyonu ve derin inspi-rasyonda tedavi (nefes tutma teknikleri) dahil olmak üzere birçok teknik mevcuttur<sup>14</sup>.

Stereotaktik Beden Radyoterapisi (SBRT), beden içerisinde bulunan tümörlerin üç boyutlu konumlandırılması ilkesine dayandırılan ve bu sebeple daha kısa sürede (1-5 fraksiyon) çok daha yüksek fraksiyon dozlarının hedef hacme verilmesini sağlayan tedavi tekniğidir<sup>15-6</sup>.” Erken evre primer ve oligometastatik kanserleri kontrol etmede, abdominopelvik ve torasik boşluklar boyunca ve spinal-paranspinal bölgelerde oldukça etkili olan bir prosedürü ifade eder”. SBRT, sağlıklı dokulara ve kritik yapılara dozu azaltarak, doğru tümör lokalizasyonu, görüntü yönlendirme ve hasta immobilizasyonu tekniklerini kullanarak tümör kapsamını yüksek seviyeye çıkararak geleneksel tedavilere göre klinik olarak avantaj sağlamaya çalışır<sup>15</sup>. Meme kanserli hastalarda, tümör yatağında referans işaretleyici kliplerin olması doğru tanımlanmış hedefe SBRT uygulamasını mümkün kılmaktadır<sup>16</sup>. SBRT uygulaması farklı tedavi teknikleri ile yapılabilir. VMAT ve CyberKnife bu tedavi tekniklerinden bazılarıdır.

Volümetrik ayarlı ark terapi (VMAT), farklı yoğunluklardan oluşan ışın demeti kullanarak ve her ışın demetinin birbiri içerisinde yoğunluğunu değiştirmesiyle, hedef hacim üzerinde homojen doz dağılımını sağlar. Çok yapraklı kolimatörlerin birbirlerinden bağımsız hızları, gantri dönüş hızı ve doz çıkış hızı değişkenlik göstererek 4 boyutlu (4B) hesaplama

## Erken Evre Meme Kanserinde CyberKnife

kazanımı sağlar. Değişken doz hızı ile tedavi süresini kısaltmayı amaçlayan böylelikle biyolojik yanıt artıran radyoterapi tekniğidir<sup>17</sup>.

CyberKnife, görüntü klavuzlu robotik radyocerrahi sistemidir. Hedef lezyonun etrafında hızlı doz düşüşü ile uyumlu radyasyon doz dağılımları sağlayabilen yüksek hassasiyette çapraz ateşlemeli radyasyon ışınları verir. Aynı zamanda doğru hedef konumu için gerçek zamanlı görüntüleme ve doğru doz dağılımını sağlamak için yüksek hızlı robotik kullanır<sup>18</sup>. CK radyocerrahisi ve ektrakranial olarak iyi ve kötü huylu durumları tedavi etmek amacıyla invaziv olmayan bir yöntem olarak çok daha fazla kullanılmaya devam etmektedir<sup>19</sup>.

Bu çalışmada daha önce RT almış erken evre meme kanseri tanılı 10 hastanın bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüleri üzerinde; APBI uygulaması ile iki farklı tedavi planlama tekniğinde sanal planlar oluşturularak dozimetrik açıdan karşılaştırılması amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

### Hasta Seçimi ve Görüntülerin Elde Edilmesi

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda RT ile tedavi edilmiş 10 erken evre meme kanseri tanılı, lezyon çapı 3 cm ve altı olan hastalar seçildi. Hastalar seçilirken klip olmasına dikkat edildi. Çünkü klinik uygulamalarda görünür poş ve klipler GTV'nin izlenimini kolaylaştırmaktadır. Hastaların lezyonlarının 5 tanesi sağ, 5 tanesi ise sol yerleşimliydi. Lezyonların ortalama çapı 2,67 (2,0-3,0) cm'dir. Yapılan planlardaki GTV hacmi ortalama 59,286 (42,48-86,61) cm<sup>3</sup>'tür. Hastaların BT ile elde edilen üç boyutlu rekonstrüksiyon kesit görüntüleri tedavi planları oluşturulmak üzere, dijital ortam (Digital Imaging and Communications in Medicine, DICOM) aracılığı ile Accuray Precision ve Monaco 5.1 Tedavi Planlama Sistemi'ne gönderildi. Hastalara ait karakteristik bilgiler Tablo I'de verilmiştir.

**Tablo I.** Lezyonun çapını, GTV hacmini ve yerleşimini gösteren veriler

Olgular	Lezyon Çapı (cm)	GTV Hacmi (cm <sup>3</sup> )	Yerleşim
1.olgular	2,9	42,48	Sağ
2.olgular	2,9	49,44	Sol
3.olgular	3,0	84,05	Sol
4.olgular	2,8	51,99	Sağ
5.olgular	2,6	47,97	Sol
6.olgular	2,6	63,43	Sağ
7.olgular	2,0	43,60	Sol
8.olgular	3,0	70,07	Sağ
9.olgular	2,2	53,22	Sağ
10.olgular	2,7	86,61	Sol

GTV: görünür hedef hacim  
cm: santimetre

### Tedavi Planlaması

Hastaların mevcut BT görüntüleri üzerinde Radyasyon Onkoloğu tarafından RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) protokollerine uygun görünür hedef volüm (GTV), planlanan hedef volüm (PTV) ve kritik organların (kalp, sağ-sol akciğer, aynı taraf meme ve karşı meme) konturlamaları yapıldı. Konturlama yapılırken PTV= GTV+15 mm marj verilerek ve riskli organlar ile ciltten 2 mm marj ile çıkarılarak konturlandı. Aynı zamanda hedef takibi için konulan klipler GTV marjı üzerinde olduğu için reçetelendirilen doz GTV'ye verilerek sanal planlar oluşturuldu. Tüm hastalar için günlük fraksiyon dozu 6 Gy ve toplam doz 30 Gy olacak şekilde sanal planları oluşturuldu. Tüm planlar için GTV'nin en az %98'inin, reçete edilen dozun en az %95'ini alması amaçlandı. Tüm planlar için "NSABP-B39/RTOG 0413, 3B-KRT" tolerans dozları dikkate alındı (Tablo II).

**Tablo II.** NSABP-39/RTOG 0413, 3D-CRT protokolüne dayalı normal doku için doz sınırlamaları

NSABP/RTOG	(3B-KRT) kısıtlama	CyberKnife tedavi (ortalama, oran)
Aynı taraf meme	V30<35% V15<60%	Volüm: 8-13% Volüm: 16-30%
Karşı meme	Dmax<1Gy	Max. doz: 1-2Gy
Aynı taraf akciğer	V9<15%	Volüm: 0-10%
Karşı akciğer	V1.5<15%	Volüm: 2-10%
Kalp (sağ meme)	V1.5<5%	NA
Kalp (sol meme)	V1.5<40%	Volüm: 25-54%

V<sub>1.5, 9, 15, 30</sub>: %1.5, 5, 9, 15, 30'luk hacmin Gy cinsinden aldığı doz değerleri

D<sub>max</sub>: Gy cinsinden maksimum doz değeri

Max doz: Gy cinsinden maksimum doz değeri

NA: doz değeri yok

3B-KRT: 3 Boyutlu Konformal Radyoterapi

NSABP/RTOG: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project/Radiation Therapy Oncology Group (Ulusal Cerrahi Adjuvan Meme ve Bağırsak Projesi/Radyasyon Tedavisi Onkoloji Grubu)

### VMAT Tedavi Planlaması

Monaco 5.1 tedavi planlama sisteminde yapılan planlarda çift ark planı yapılmıştır. Birinci ark için gantri açısı 330°-60° ve ikinci ark için 180°-70° açıları verilerek yapılmıştır. "Monte Carlo" hesaplama algoritmasında minimum segment genişliği 0,3 ve istatistiksel belirsizliği 0,5 olarak belirlenmiştir. 6 MV foton enerji kullanılarak planlar oluşturuldu. Optimizasyon sayfasında hedef ve volüm için uygun minimum, maksimum tedavi dozu, riskli organlar için "NASPB/RTOG Protokolünde" belirtilen normal doku dozu kısıtlamaları uygulandı.

## CyberKnife Tedavi Planlaması

Accuray Precision tedavi planlama sisteminde planlar X-Sight Akciğer İzleme Algoritması kullanılarak sanal tedavi planları oluşturuldu. Planlarda X-Sight Akciğer İzleme Algoritmasını kullanabilmek için ilk olarak X-Sight Vertebra İzleme Algoritmasında *Spine Tracking* tanıtıldı. Bu işlemten sonra X-Sight Akciğer İzleme Algoritması yeniden seçildi ve meshler ayarlandı. Plan menüsünden tedavi parametreleri olan 5 fraksiyonda 30 Gy değerleri girilmiştir. Planlama sisteminin bir özelliği olan *Beam Intersection* (Işın Kesişimi) özelliği ile VOI'ler listesini ve ışın kesişimi için seçenekleri ayarlandı. Yapılan her planda karşı meme için ışın kesişimi 'never' (ışınların kesişmesine izin vermez) seçildi. Sol meme yerleşimli lezyon bulunan planlarda ise kalp için ışın kesişimi 'never' olarak ayarlandı. Daha sonra planların gerçekleştirildiği VOLO sistemi seçildi. *Target Goals* sekmesinden GTV'nin minimum ve maksimum değerleri girildikten sonra tümör etrafına kabuklar (Shell) oluşturuldu (2,5,10,15) mm. Kabuklar oluşturulurken kritik organlara yakın bölgelerden olabildiğince kaçınıldı. Sonrasında *Critical Goals* kısmına kritik organların en az dozu almalarını sağlamak için sınırlamalar yapıldı. Planlar yapılırken GTV'nin en az %98'inin reçete edilen dozun en az %95'ini almasına ve kritik organların alabilecekleri en az dozu almalarına dikkat edildi. Çalışmada Monte Carlo Algoritması kullanıldı. Maksimum kontrol noktası ise 100 olarak belirlendi.

## İstatistiksel Analiz

Çalışmada 10 erken evre meme kanserli olgunun 2 farklı planlama sisteminde yapılan sanal planları istatistiksel olarak karşılaştırılırken tüm analizlerde SPSS programı kullanılmıştır. Bunun için yapılan planların  $D_{max}$  (cGy),  $D_{min}$  (cGy), V (%95), HI, CI gibi verilerin karşılaştırılmasında ölçüm verilerinin normal dağılım gösterip göstermediğine bakıldı. Anlamlılık değeri p değeri 0,05'ten büyük ise normal dağılım, büyük değilse normal olmayan dağılım göstermektedir. Normal dağılım gösteren verilerde 'Independent Samples-T' testi, normal dağılım göstermeyen verilerde ise 'Mann Whitney U' testi kullanılmıştır. Veriler normal dağılıma uygun ise sonuçlar; "Ortalama  $\pm$  Standart Sapma" ve veriler normal dağılıma uygun değilse; "Ortanca (Minimum-Maksimum)" olarak verildi. İstatistik sonucunda belirlenen p değeri 0,05'ten küçük olduğunda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğunu belirtmektedir.

## Bulgular

Tedavi teknikleri arasında GTV'nin  $D_{max}$  (p=0,002) değerleri açısından VMAT tekniğinde anlamlı bir fark bulundu. HI (p<0,001) ve CI (p<0,001) değerlerine bakıldığında tüm tekniklerin ICRU kriterlerine uygun

olduğu ve HI ile CI için VMAT tekniğinin daha iyi sonuç verdiği görülmüştür. Tedavi teknikleri arasında tedavi süresi (s) (p<0,001) değerlerine bakıldığında VMAT tekniğinin lehine anlamlı bir fark bulunmuş ve daha iyi olduğu görülmüştür (Tablo III).

**Tablo III.** İki teknikte GTV dozları cGy cinsinden olmak üzere, HI ve CI için elde edilen istatistiksel veriler

	VMAT	CYBERKNIFE	p değeri
<b>GVT</b>			
<b><math>D_{max}</math> (cGy)</b>	3323 (3266-3359)	3571,5 (3033-3703)	0,002
<b><math>V_{95}</math> (cGy)</b>	3092,5 (3073-3166)	3001,5 (2999-3002)	<0,001
<b><math>V_{98}</math> (cGy)</b>	3074,5 (3063-3141)	2941,5 (2491-2954)	<0,001
<b>HI</b>	1,04 (1,04-1,05)	1,21 (1,16-1,25)	<0,001
<b>CI</b>	0,57 $\pm$ 0,03	1,113 $\pm$ 0,02	<0,001
<b>SÜRE (s)</b>	157,48 $\pm$ 7,73	1536 $\pm$ 117,30	<0,001

$D_{max}$ : cGy cinsinden maksimum doz değeri

$V_{95,98}$ : 95,98'lik hacmin cGy cinsinden aldığı doz değeri

HI: homojenite indeksi

CI: konformite indeksi

s: saniye

Karşı akciğerin  $D_{max}$  (p=0,436) ve  $V_{1.5}$  (p=0,684) değerlerine bakıldığında her iki tedavi tekniği açısından anlamlı fark bulunmadı; ancak  $D_{max}$  değerlerine 88 (53-262) bakıldığında VMAT tedavi tekniğinin daha üstün olduğu görüldü.  $V_{1.5}$  değerleri için 0,2 (0-2,7) CyberKnife tekniğinin daha üstün olduğu görüldü (Tablo IV).

**Tablo IV.** İki teknikte kritik organ dozları ve istatistiksel veriler

	VMAT	CYBERKNIFE	p değeri
<b>Karşı Akciğer</b>			
<b><math>D_{max}</math> (cGy)</b>	88 (53-262)	136,5 (28-265)	0,436
<b><math>V_{1.5}</math> (cGy)</b>	0,855 (0-1,58)	0,2 (0-2,7)	0,684
<b>Aynı Taraf Akciğer</b>			
<b><math>D_{max}</math> (cGy)</b>	2130 $\pm$ 361,47	1778 $\pm$ 314,47	0,032
<b><math>V_9</math> (%)</b>	2,13 $\pm$ 1,30	4,26 $\pm$ 2,80	0,049
<b>Karşı Meme</b>			
<b><math>D_{max}</math> (cGy)</b>	36,5 (13-158)	19,5 (0-37)	0,218
<b>Aynı Taraf Meme</b>			
<b><math>V_{30}</math> (%)</b>	9,99 $\pm$ 3,38	6,06 $\pm$ 2,42	0,013
<b><math>V_{15}</math> (%)</b>	26,96 $\pm$ 6,39	18,36 $\pm$ 6,20	0,007
<b>Kalp (Sağ Meme)</b>			
<b><math>D_{max}</math> (cGy)</b>	14,02 $\pm$ 70,25	93,2 $\pm$ 58,05	0,282
<b><math>V_{1.5}</math> (%)</b>	0,11 (0-0,46)	0,005 (0-0,01)	0,548
<b>Kalp (Sol Meme)</b>			
<b><math>D_{max}</math> (cGy)</b>	406 (220-758)	193 (103-708)	0,095
<b><math>V_{1.5}</math> (%)</b>	5,23 (1,68-15,55)	0 (0-0)	0,008

$D_{max}$ : cGy cinsinden maksimum doz değeri

$V_{1.5}$ : %1,5'lik hacmin cGy cinsinden aldığı doz değeri

$V_{1.5, 9, 15, 30}$ : 1,5, 9, 15, 30 Gy'lik dozu alan volümü

## Erken Evre Meme Kanserinde CyberKnife

Aynı taraf akciğerin  $D_{max}$  ( $p=0,032$ ) değerlerine bakıldığında CyberKnife tedavi tekniği lehine anlamlı fark bulunurken;  $V_9$  ( $p=0,049$ ) değerleri için ise VMAT tedavi tekniği lehine anlamlı fark bulundu (Tablo IV).

Karşı memenin  $D_{max}$  ( $p=0,218$ ) değerlerine bakıldığında iki tedavi tekniği açısından da anlamlı fark görülmedi. Aynı taraf memenin  $V_{30}$  ( $p=0,013$ ) ve  $V_{15}$  ( $p=0,007$ ) değerlerine bakıldığında CyberKnife tedavi tekniği lehine anlamlı fark bulunmuş ve değerler karşılaştırıldığında CyberKnife tedavi tekniğinin VMAT tedavi tekniğine göre daha az doz aldığı saptandı (Tablo IV).

Sağ meme yerleşimli lezyon için kalbin  $D_{max}$  ( $p=0,282$ ) ve  $V_{1,5}$  ( $p=0,548$ ) değerlerine bakıldığında iki tedavi tekniği açısından anlamlı fark bulunmadı (Tablo IV). Sol meme yerleşimli tümör için kalbin  $D_{max}$  ( $p=0,095$ ) değerlerine bakıldığında iki tedavi tekniği açısından anlamlı fark olmadığı görülürken;  $V_{1,5}$  ( $p=0,008$ ) değerlerine bakıldığında CyberKnife tedavi tekniği lehine anlamlı fark olduğu görüldü (Tablo IV).

## Tartışma ve Sonuç

Sağ kalım oranı yüksek erken evre meme kanserli hastalarda RT uygulaması uzun yıllardır standart tedavi haline gelmiştir. RT ile sağ kalım ve lokal kontrol oranları oldukça artmıştır. Erken evre meme kanserinde APBI, tüm meme ışınlanmasının aksine yalnızca rezeksiyon hacmine daha kısa fraksiyonda daha düşük total doz ve daha yüksek fraksiyon doz şeması uygulanarak tedavi süresini azaltmayı sağlar. Lokal yinlemelerin en sık tümör yatağı ve çevresinde görülmesi sebebi ile APBI uygulaması yapılmaktadır. Günümüzde RT tekniklerindeki gelişmeler ve yeni deneyimler, meme kanseri tedavisinde de alışılmış tekniklere alternatif tedavi seçenekleri sunmaktadır. CyberKnife, yakın zamanda APBI için olası bir alternatif tedavi tekniği olarak değerlendirilmektedir.

Çalışmamızda APBI deneyimi için VMAT ve CyberKnife tedavi planlama teknikleri ile sanal planlar yapılarak dozimetrik olarak karşılaştırılmıştır.

Meme kanserinde kalp oldukça risk taşıyan bir organdır. Kalbin gereksiz doz almasını önlemek, geç kardiyak yan etkilerin azalması açısından oldukça önemlidir. Çalışmamızda sağ meme yerleşimli lezyon olan hastalarda kalbin aldığı doz açısından iki planlama tekniği arasında anlamlı fark bulunmadı. Sol meme yerleşimli lezyon olan hastalarda kalbin 1,5 Gy doz alan hacminin CK tedavi tekniğinde daha iyi sonuçlar verdiği görüldü. Kaydedilen değerlere bakıldığında %0 (0-0) değerler VMAT tedavi tekniğine göre fazlasıyla düşüktü. Lee ve ark., (2018) çalışmalarında 10 hasta için 5 fraksiyonda totalde 30 Gy'lik doz şemasını kullanmış ve APBI'yı CK için değerlendirmişlerdir. Sonuçlarını VMAT tedavi planlama sistemi

sonuçları ile karşılaştırmışlardır. Çalışma sonucunda yapılan analizler kalbin 1,5 Gy doz alan hacminin CK tedavi planlama sisteminde %23 (4-36), VMAT tedavi planlama sisteminde ise %43 (28-59) şeklindedir. Ayrıca, 5 Gy'den daha az doz alan kalp hacminde de önemli farklılıklar gözlemlendiği sonuçlara aktarılmıştır<sup>20</sup>. Lee ve ark., (2018) çalışması ile çalışmamızın sonuçları oldukça benzerlik göstermektedir fakat bizim çalışmamızda kalp için ışın kesişimi özelliğinin kullanılması ve lezyonun yerleşim yeri kaydedilen doz değerlerini oldukça etkiledi ve düşük tuttu.

Vermeulen ve ark., (2011) yılında 10 hasta için yaptıkları çalışmada 5 fraksiyonda 30 Gy doz reçetelendirerek APBI için CK ve 3D-CRT tedavi tekniklerini karşılaştırmışlardır. Çalışma sonucunda 3B-KRT tedavi tekniği sonucunda kalbin 1,5 Gy doz alan hacmi iki hastada %19, ve %6 hesaplanmış ve diğer hastalar için sonuçların %5'ten küçük olduğu kaydedilmiştir. CK tedavi planlama sisteminde ise sağ meme hastalarının kalbin 1,5 Gy doz alan hacminin NA olduğu kaydedilmiştir<sup>21</sup>. Sonuçlara bakıldığında bizim çalışmamızdaki sonuçlar da NA değerindedir. Çalışmamızda VMAT tedavi tekniğinde kaydettiğimiz en düşük volüm sonuçlarımız ise %1,68 (0,114- 0,20) şeklindedir. Vermeulen ve ark., (2011) çalışması ile çalışmamız karşılaştırıldığında CK tedavi planlama sisteminde kaydedilen değerler hemen hemen aynı ve diğer tekniklere oranla çok daha düşüktür. Sağ meme yerleşimli lezyon bulunan olgularda kalbin aldığı dozlar değerlendirildiğinde APBI uygulamasında CK tedavi tekniğinin anlamlı bir yaklaşım olarak değerlendirilebilir.

Sol meme yerleşimli olgularda anatomik yakınlıktan dolayı ortalama kalp dozu yüksektir tedavide kalbin aldığı dozlara, özellikle riskli hastalarda ve uzun sağ kalım beklenen hastalarda dikkat etmek gerekir. Sol meme yerleşimli lezyon olan hastalarda kalp için CK tedavi tekniğinde kaydedilen ortalama kalp dozu 271,8 cGy iken VMAT tekniğinde 457,8 cGy'dir. Benzer bir çalışma ile Taylor ve ark., (2015) 10 yıllık analizlerinde, sol ve sağ meme radyoterapi uygulanan hastalarda ortalama kalp dozu anlamlı olarak farklı bulunmuştur (5,6-3,3 Gy). Ayrıca mammaria bölgesi lenf nodlarına radyoterapi uygulanan olgularda da ortalama kalp dozunun daha yüksek olduğu saptanmıştır<sup>4</sup>. Ortalama kalp dozunun oldukça önemli bir kriter olduğu bildirilmektedir. Ortalama kalp dozunu düşürebilmek için tercih edilen RT tekniğinin oldukça iyi değerlendirilmesi gerekir. Bizim çalışmamızda tedavi teknikleri arasında CK tedavi tekniğinin ortalama kalp dozu için daha düşük değerler sağladığı görülmektedir.

Meme kanseri Radyoterapisinde anatomik yakınlıktan dolayı oluşabilecek pulmoner geç yan etkilerin engellenmesi veya azaltılması için akciğer dozunun gerekli doz kısıtlamalarını aşmamasına dikkat edilmelidir. Çalışmamızda karşı akciğerin 1,5 Gy doz alan volümü

CK tedavi tekniğinde %0,2 (0-2,7), VMAT tedavi tekniğinde ise %0,855 (0-1,58) olarak kaydedilmiştir. CK tedavi tekniği VMAT tedavi tekniğine göre daha üstün bulunmuştur. Vermeulen ve ark., (2011), 1,5 Gy doz alan karşı akciğer volümünün 3D-CRT için <%15 olarak, CK için ise volümün %2-10 aralığında olmasını istemişlerdir. Yapılan analizler sonucunda 3B-KRT için bir hastanın 1,7 Gy doz alan karşı akciğer volümü %19 olarak hesaplanmıştır (NSABP kılavuzları <%15). CK tedavi planlama sisteminden elde edilen sonuçların ise çok daha düşük (%6) olduğu sonucuna varılmıştır<sup>21</sup>. Sonuç olarak karşı akciğer için CK-APBI uygulaması sonuçları her iki çalışma için de daha ilham vericidir.

Çalışmamızda aynı taraf akciğerin 9 Gy alan volümleri değerlendirildiğinde, CK tedavi tekniğinde ortalama  $4,26 \pm 2,80$  olarak, VMAT tedavi tekniğinde ise  $2,13 \pm 1,30$  olduğu görülmüştür. Varılan sonuçlar VMAT tedavi tekniğinin aynı taraf akciğer için uygun tedavi tekniği olduğunu gösterse de CK tedavi tekniğinden elde edilen sonuçlarda akciğer için oldukça düşük değerlerdir. Çalışmamızı destekleyecek bir başka çalışma, Vermeulen ve ark., (2011) çalışmasında aynı taraf akciğerin 9 Gy doz alan volümleri 3B-KRT için <%15 olarak kaydedilmiştir. CK için volüm aralığı (%0-10) olarak kaydedilmiş ortalama değer %5 olarak elde edilmiştir<sup>21</sup>. Çalışmalar değerlendirildiğinde CK tedavi planlama sisteminin aynı taraf akciğer için düşük dozlara ulaştığı görülmüştür. Goggin ve ark (2015) 9 hasta için 5 fraksiyonda totalde 30 Gy doz reçetelendirmiş ve çalışmalarını 3B-KRT-CK için yapmışlardır. Çalışmalarında aynı taraf akciğer için doz kısıtlamalarını şu şekilde belirlemişlerdir; reçete edilen dozun %30'unu ve %5'ini alan aynı taraf akciğer hacmi %15'ten düşük olmalıdır. Sonuçlar değerlendirildiğinde ( $V_{30\%} < 15\%$ ,  $V_{5\%} < 15\%$ ) 3D-CRT için veriler sırasıyla 0,7 (0-1,8) ve 6,2 (2,8-11,8), CK için veriler sırasıyla 1,6 (0,0-6,6) ve 17,9 (4-45) olarak kaydedilmiştir<sup>22</sup>. Akciğer için belirlenen doz kısıtlamalarının 3B-KRT tedavi tekniğinde daha iyi olduğu görülmüştür; ancak CK tedavi tekniğinde edilen değerler de belirlenen doz kısıtlamalarını kayda değer seviyede aşmamış ve yakın gözlenmiştir. Yapılan çalışmalar aynı taraf akciğer için CK-APBI uygulamasında düşük doz değerlerine ulaşılabileceğini desteklemektedir.

Çalışmamızda karşı memenin  $D_{max}$  (cGy) doz değerleri CK tedavi tekniğinde 19,5 (0-37), VMAT tedavi tekniğinde 36,5 (13-158) olarak kaydedilmiştir. Doz sınırlamalarımız VMAT tedavi tekniği için  $D_{max} < 1$  Gy, CK tedavi tekniği için maksimum doz 1-2 Gy olarak belirlendi ve CK tedavi tekniğinde kaydedilen sonuçların daha düşük olduğu görüldü. Planlama esnasında CK tedavi tekniğinin bir özelliği olan *Beam Intersection* (ışın kesişimi) ile karşı memeden ışın kesişimi engellendi ve karşı memenin alacağı dozlar düşürüldü. Bu deneyim sayesinde CK tedavi tekniğinin

de riskli organların gereksiz doz almasını engellemek oldukça başarılı bir yaklaşımdır. Lozza ve ark., (2018) yılında 20 hasta için yaptıkları çalışmada, karşı memenin  $D_{max}$  (Gy) dozunun reçete edilen dozun <%3 olmasını planlamışlardır. Karşı meme  $D_{100\%}$  (Gy) medyan 0,09 (0,03-0,12) olarak kaydedilmiştir. Medyan meme  $V_{100}$  ve  $V_{50}$  sırasıyla 0,6 (aralık:0-13) ve 18,6 (aralık:7,5-37)'dir. Lozza ve ark., (2018) çalışmalarında Iris kolimatörünü kullanmışlardır<sup>23</sup>. Bizim çalışmamız ile kullanılan kolimatör farkı olmasına rağmen kaydedilen sonuçlar oldukça düşüktür. Lee ve ark., (2018) yılında CK-APBI değerlendirdikleri çalışmada doz sınırlamalarını karşı meme için  $D_{max} < 1$  Gy olarak belirlemişlerdir. Karşı meme için CK tedavi planlama sisteminde  $D_{max}$  dozu 3 Gy olarak kaydedilmiş ve bütün hastalar için maksimum aralık (1-8 Gy) olarak belirlenmiştir. Yaptıkları çalışmayı VMAT tedavi planlama sistemi ile karşılaştırmış ve  $D_{max}$  doz aralığını (2-5 Gy) kaydetmişlerdir. CK tedavi planlama sisteminde kaydedilen değerler VMAT tedavi planlama sistemine göre oldukça düşük sonuçlardır. "CK tedavi planlama sisteminde "ışın kesişimi" tümör veya OAR ile keyfi olarak sınırlama işlevine sahiptir. Bu işlev, hedef kapsamı azaltmadan iyi kullanılırsa, karşı memenin maksimum dozlarını kontrol etmek mümkün olabilir"<sup>20</sup>. Bu tür çalışmalar CK-APBI deneyimlerinde farklı gelişmelere ışık tutacaktır.

Çalışmamızda aynı taraf memenin 30 Gy doz alan hacmi CK tedavi tekniğinde minimum %2,9, maksimum %9,8 olarak, VMAT tedavi tekniğinde minimum %4,49, maksimum %16,06 olarak kaydedilmiştir. VMAT tedavi tekniğinde doz sınırlaması  $V_{30} < 35\%$ , CK tedavi tekniğinde  $V_{30} = (8-13 \%)$  olarak belirlenmiştir. 15 Gy doz alan hacmi CK tedavi tekniğinde minimum %9,4, maksimum %27,9, VMAT tedavi tekniğinde ise minimum %15,46, maksimum %35,40 olduğu görülmüştür. Doz sınırlamaları VMAT tedavi tekniğinde  $V_{15} < 60\%$ , CK tedavi tekniğinde  $V_{15} = (16-30\%)$  olarak belirlenmiştir. Tedavi teknikleri açısından CK tedavi tekniğinde kaydedilen sonuçların daha düşük olduğu görülmüştür. Lee ve ark., (2018) yaptıkları çalışmalarında aynı taraf meme için doz sınırlamaları NSABP-39/RTOG 0413, 3B-KRT protokolüne göre belirlemişlerdir. Lee ve ark., (2018) çalışma sonuçlarına göre CK tedavi planlama sisteminde aynı taraf memenin 30 Gy alan hacmi maksimum %22, minimum %2 olarak kaydedilmiş, 15 Gy alan hacmi maksimum %48, minimum hacim ise %5 olarak kaydedilmiş ve bu değerler VMAT tedavi planlama sistemi ile karşılaştırılmıştır. VMAT tedavi planlama sisteminde aynı taraf memenin 30 Gy alan hacmi %12 (2-25) olarak, 15 Gy alan hacmi %25 (5-57) olarak kaydedilmiştir<sup>20</sup>. Çalışmamız ile sonuçları oldukça yakın değerler vermiştir.

Goggin ve ark (2015) 9 hasta için 5 fraksiyonda totalde 30 Gy doz reçetelendirmiş ve çalışmalarını 3D-CRT-CK için yapmışlardır. Çalışmalarında aynı taraf

## Erken Evre Meme Kanserinde CyberKnife

meme için doz kısıtlamaları şu şekilde belirlenmiştir; reçete edilen dozun %100'ünü alan meme hacmi %35'ten az, %50'sini alan meme hacmi %60'tan az olmalıdır. Sonuçlar değerlendirildiğinde 3B-KRT için elde edilen veriler; ( $V_{100\%} < 35\%$ ) için 15,3 (7-25,3) ve ( $V_{50\%} < 60\%$ ) için 37,5 (22,9-50,3) olarak kaydedilmiştir. CK tedavi tekniği için sonuçlar sırasıyla, 12,2 (7,3-23,1) ve 24,2 (15,5-37,8) olarak kaydedilmiştir. Goggin ve ark (2015) çalışmalarında CK tedavi tekniğinde yapılan planlarda MLC kolimatör ve FSPB (finite-sized pencil beam) algoritmasını kullanmışlardır<sup>22</sup>. İki farklı tedavi tekniği karşılaştırıldığında CK tedavi tekniğinden elde edilen sonuçların daha düşük olduğu ve belirlenen doz kısıtlamalarına daha uygun değerler olduğu anlaşılmaktadır. Goggin ve ark (2015) çalışması ile bizim çalışmamızdaki değerlerin çok az farklılık göstermesinin kullanılan algoritma frakından dolayı olduğunu düşünmekteyiz. Sonuçlar değerlendirildiğinde CK tedavi planlama sistemindeki veriler aynı taraf meme için CK-APBI deneyiminin uygunluğunu savunur şekildedir.

Sonuç olarak; erken evre meme kanserli olgularda karşı meme, akciğer ve kalp gibi kritik organların fonksiyonel olarak korunabilmesi, sağ kalımı olumsuz etkileyebilecek yan etkilerin önlenmesi açısından önemlidir. Çalışmamızda sanal planlarımızın; sağlıklı meme, kalp ve diğer kritik organların korunması açısından CyberKnife tekniğinin, VMAT tedavi tekniğine göre daha iyi dozimetrik sonuçlar verdiği anlaşılmıştır. Bu sebeple; lezyon boyutu ve yerleşimine bağlı olarak CyberKnife tekniğinde, kritik organları ışılanan alandan çıkarabilmek için kullandığımız Beam Intersection (ışın kesişimi) özelliğinin sağladığı düşük dozlardan dolayı CK-APBI uygulamasının kardiyak riskli ve uygun olgularda tercih edilebilir olduğunu düşünmekteyiz.

### Etik Kurul Onay Bilgisi:

**Onaylayan Kurul:** Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 2011-KAEK-26

**Onay Tarihi:** 22 Eylül 2021

**Karar No:** 2021-13/17

**Araştırmacı Katkı Beyanı:** Fikir ve tasarım: S.K.Ç., H.M.K.; Veri toplama ve işleme: H.M.K.; Analiz ve verilerin yorumlanması: H.M.K., S.K.Ç., S.G.T.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: H.M.K., S.K.Ç.

### Destek ve Teşekkür Beyanı:

Bu makalede yer alan çalışmalarda herhangi bir kurum tarafından finansal destek sağlanmamıştır.

### Çıkar Çatışması Beyanı:

Bu makalede makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

## Kaynaklar

1. Aksoy, Y. E., Ceber Turfan, E., Sert, E., ve Mermer, G. Barriers on Breast Cancer Early Detection Methods. Türkiye Meme Hastalıkları Dernekleri Federasyonu., *The Journal of Breast Health*. (2015);11(1), 26–30.

2. Kurt, H., Keskek, S. O., Çil, T., ve Canataroğlu, A. Complementary/alternative therapies in patients with breast cancer. *Türk Onkoloji Dergisi*. Adana. (2013);28(1), 10–15.
3. Whelan, T. J., Olivetto, I. A., Parulekar, W. R., Ackerman, I., Chua, B. H., et al. Regional Nodal Irradiation in Early-Stage Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. (2015);373(4), 307–316.
4. Taylor, C. W., & Kirby, A. M. Cardiac Side-effects From Breast Cancer Radiotherapy. *Clinical Oncology*. (2015);27(11), 621–629.
5. Agrawal, R. K., Aird, E. G. A., Barrett, J. M., Barrett-Lee, P. J., Bentzen, S. M., et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *The Lancet*. (2008); 371(9618), 1098–1107.
6. Rault, E., Lacormerie, T., Dang, H. P., Crop, F., Lartigau, E., et al. Accelerated partial breast irradiation using robotic radiotherapy: A dosimetric comparison with tomotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy. *Radiation Oncology*. (2016);11(1), 1–8.
7. Njeh, C. F., Saunders, M. W., & Langton, C. M. Accelerated Partial Breast Irradiation (APBI): A review of available techniques. *Radiation Oncology*. (2010);5(1), 1–28.
8. Cholewka, A., Szlag, M., Białas, B., Kellas-Ślecza, S., Ślosarek, K. The importance of the implant quality in APBI - Gliwice experience. Dosimetric evaluation. *Journal of Contemporary Brachytherapy*. (2013);5(4), 227–231.
9. Li, X. A., Tai, A., Arthur, D. W., Buchholz, T. A., Macdonald, S., et al. Variability of Target and Normal Structure Delineation for Breast Cancer Radiotherapy: An RTOG Multi-Institutional and Multiobserver Study. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. (2009);73(3), 944–951.
10. B.C. John Choa,b, Coen W. Hurkmansa, Eugene M.F. Dame-na, Lambert J. Zijpa, Ben J. Mijneer, Intensity modulated versus non-intensity modulated radiotherapy in the treatment of the left breast and upper internal mammary lymph node chain: a comparative planning study. *Radiotherapy and Oncology*. (2002);62(3), 127–136
11. Soile Tapio. Pathology and biology of radiation-induced cardiac disease. *Journal of Radiation Research*, 2016; 57(5), 439–448
12. Laxmi S. Mehta, MD, FAHA, Chair Karol E. Et al. Cardiovascular Disease and Breast Cancer: Where These Entities Intersect A Scientific Statement From the American Heart Association., American Heart Association. *Circulation*. 2018; 137(8), 30–66
13. Carolyn W. Taylor, DPhil, FRCR, Zhe Wang, et al. Exposure of the Heart in Breast Cancer Radiation Therapy: A Systematic Review of Heart Doses Published During 2003 to 2013. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics*. 2015;93(4), 845–853
14. K. Kikuchi (Koji), H. Koyama (Hideki), H. Masuda (H.), Y. Nomura (Y.), DS Sakai (Debbie), et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG)., *Lancet*. 2005; 366(9503), 2087–2106
15. Benedict, S. H., Yenice, K. M., Followill, D., Galvin, J. M., Hinson, W., et al. Stereotactic body radiation therapy: The report of AAPM Task Group 101. *Medical Physics*. 2011;37(8), 4078–4101.
16. R. Ciérvide Á. Montero · G. Potdevin J. García · M. G. Aranda · B. Álvarez et al. 5-year results of accelerated partial breast irradiation (APBI) with SBRT (stereotactic body radiation therapy) and exactrac adaptive gating (Novalis®) for very early breast cancer patients: was it all worth it. *Clinical and Translational Oncology*. (2021); 23:2358–2367



17. Jamesl. Bedford, Ph.D., Andalanp. Warrington, M.Sc. Commissioning Of Volumetric Modulated Arc Therapy (Vmat). *International Journal of Radiation Oncology\*Biography\*Physics*. 2009;73(2), 537-545
18. Gibbs, I. C. Frameless Image-Guided Intracranial And Extracranial Radiosurgery Using The Cyberknife Robotic System. *Cancer/Radiotherapy*, (2006);10(5), 283-287.
19. Kurup, G. CyberKnife: A new paradigm in radiotherapy. *Journal of Medical Physics*. 2010; 35(2), 63-64
20. Lee, C. Y., Kim, W. C., Kim, H. J., Lee, J., Park, S., & Huh, H. Do. Dosimetric Plan Comparison of Accelerated Partial Breast Irradiation (APBI) Using CyberKnife. *Progress in Medical Physics*. (2018);29(2), 73-80
21. Vermeulen, S., Cotrutz, C., Morris, A., Meier, R., Buchanan, C., et al. Accelerated partial breast irradiation: Using the CyberKnife as the radiation delivery platform in the treatment of early breast cancer. *Frontiers in Oncology*. 2011;1(NOV), 1-8
22. L. M. Goggin, PhD1, M. Descovich, PhD1, C. McGuinness, PhD1, S. Shiao, MD, PhD1, J. Pouliot, PhD1, and C. Park, MD1. Dosimetric Comparison Between 3-Dimensional Conformal and Robotic SBRT Treatment Plans for Accelerated Partial Breast Radiotherapy. *Technology in Cancer Research & Treatment*. 2016;15(3), 437-445
23. Lozza, L., Fariselli, L., Sandri, M., Rampa, M., Pinzi, V., et al. Partial breast irradiation with CyberKnife after breast conserving surgery: A pilot study in early breast cancer. *Radiation Oncology*. 2018;13(1), 1-11.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

## Ponatinib miRNA İfadelerini Düzenleyerek Meme Kanseri Hücrelerini Hedefler\*

Çağla KAYABAŞI<sup>1</sup>, Sunde YILMAZ SÜSLÜER<sup>1</sup>, Tuğçe BALCI OKCANOĞLU<sup>2</sup>,  
Besra ÖZMEN YELKEN<sup>3</sup>, Zeynep MUTLU<sup>1</sup>, Cansu ÇALIŞKAN KURT<sup>1</sup>,  
Bakiye GÖKER BAĞCA<sup>4</sup>, Çığır BİRAY AVCI<sup>1</sup>, Cumhuri GÜNDÜZ<sup>1</sup>

- <sup>1</sup> Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İzmir.  
<sup>2</sup> Yakın Doğu Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Lefkoşa, KKTC.  
<sup>3</sup> İzmir Bakırçay Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İzmir.  
<sup>4</sup> Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Aydın.

### ÖZET

Meme kanseri kadınlarda en yaygın gözlenen kanser türüdür. Mevcut tedavilerin düşük seçicilik ya da zamanla oluşan ilaç direnci gibi eksiklerini giderebilecek yeni stratejilerin belirlenmesine ihtiyaç vardır. Çalışmamızda, çoklu hedefli bir tirozin kinaz inhibitörü olan ponatinibin meme kanseri hücreleri üzerindeki anti-kanser etkisini değerlendirmeyi ve ponatinib yanıtında yer alan miRNA'ların biyoinformatik yaklaşım ile sinyal yollarındaki potansiyel işlevini tanımlamayı hedefledik. Bu amaçla, MCF-7 hücrelerinde ponatinibin sitotoksik etkileri xCELLigence ile gerçek-zamanlı olarak belirlendi. Ponatinib uygulaması sonrasında apoptoz, proliferasyon hızı, hücre döngüsündeki değişimler akım sitometriyle, miRNA'ların ifadelerindeki düzenlenmeler qRT-PCR ile değerlendirildi. İfadelerinde anlamlı değişim belirlenen miRNA'ların ilişkili olduğu olası mRNA'lar ve sinyal yolları KEGG yolak analizi ile tanımlandı. Ponatinibin MCF-7 hücreleri üzerinde sitotoksik etkiye sahip olduğu (IC<sub>50</sub>: 4,59 µM) belirlendi. Ponatinib uygulaması ile MCF-7 hücrelerinde anlamlı olarak apoptozun indüklendiği, proliferasyonun baskılandığı ve hücre döngüsünün G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>, S evrelerinde durakladığı belirlendi. Ayrıca, let-7a-5p, miR-29a-3p, miR-7-5p, miR-125b-5p, miR-212-3p ifadelerinde artış (p<0,05), miR-210-3p, miR-19b-3p, miR-140-5p, miR-181b-5p, miR-155-5p, miR-223-3p, miR-141-3p, miR-21-5p ifadelerinde azalma olduğu (p<0,05), miR-19a-3p ifadesinin ise tamamen baskılandığı belirlendi. Biyoinformatik analizler ile, ifadesi değişen miRNA'ların kanserde proteoglikanlar, Hippo, p53, TGF-beta, kanser-ilişkili, PI3K-Akt, prolaktin, hücre döngüsü, östrojen, mTOR sinyal yolları ile ilişkili olduğu ortaya koyuldu. Ponatinib uygulaması meme kanseri hücrelerinde apoptozu indükleyerek, proliferasyonu baskılayarak ve hücre döngüsünü durdurarak güçlü anti-kanser aktivite sergilemiştir. Ponatinibin belirlenen anti-kanser etkilerinde miRNA'ların rolleri olabileceği gösterilmiştir. Olası miRNA-mRNA etkileşimleri ile meme kanserindeki hedef sinyal yollarının tanımlanması ışığında, ponatinibin tek başına veya diğer tedavilerle kombinasyon halinde meme kanseri tedavisi için potansiyel bir strateji olabileceği görüşülmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** Meme Kanseri. MCF-7 Hücre Hattı. Ponatinib. miRNA. Apoptoz. Proliferasyon. Hücre Döngüsü.

### Ponatinib Targets Breast Cancer Cells by Regulating miRNA Expressions

#### ABSTRACT

Breast cancer is the most common cancer in women. There is a need to identify novel strategies that can overcome the failure of existing treatments, such as low selectivity or drug-resistance. In our study, we aimed to evaluate the anti-cancer effect of ponatinib, a multi-targeted tyrosine kinase inhibitor, on breast cancer cells and to define the potential function of miRNAs involved in the ponatinib response in signaling pathways with bioinformatics analysis. For this purpose, the cytotoxic effects of ponatinib on MCF-7 cells were measured in real-time by xCELLigence. After ponatinib treatment, changes in apoptosis, proliferation, cell-cycle regulation were evaluated by flow cytometry, and the regulations of miRNAs were evaluated by qRT-PCR. mRNAs and signaling pathways interacted with miRNAs that significantly changed were predicted by KEGG pathway analysis. It was determined that ponatinib had a cytotoxic effect (IC<sub>50</sub>: 4.59 µM) on MCF-7 cells. After ponatinib treatment, it was determined that apoptosis was induced, proliferation was suppressed and the cell-cycle was arrested at the G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> and S phases significantly in MCF-7 cells. Ponatinib up-regulated let-7a-5p, miR-29a-3p, miR-7-5p, miR-125b-5p, miR-212-3p expressions (p<0,05). Following the ponatinib exposure, miR-210-3p, miR-19b-3p, miR-140-5p, miR-181b-5p, miR-155-5p, miR-223-3p, miR-141-3p, miR-21-5p were down-regulated (p<0,05) while the expression of miR-19a-3p was completely suppressed. Bioinformatics analyzes revealed that ponatinib-regulated miRNAs are associated with proteoglycans in cancers, Hippo, p53, TGF-beta, cancer-related, PI3K-Akt, prolactin, cell-cycle, estrogen, mTOR signaling pathways. Ponatinib treatment exhibited potent anti-cancer activity by inducing apoptosis, suppressing proliferation and blocking the cell-cycle progression in breast cancer cells. It has been shown that miRNAs play roles in the anti-cancer efficiency of ponatinib. In light of the identification of target signaling pathways based on the predicted miRNA-mRNA interactions, we believe that ponatinib alone or in combination with other treatments may be a potential strategy for the treatment of breast cancer.

**Key Words:** Breast Cancer. MCF-7 Cell Line. Ponatinib. miRNA. Apoptosis. Proliferation. Cell Cycle.

Geliş Tarihi: 06.Ekim.2021  
Kabul Tarihi: 02.Kasım.2021

\* "39th Congress of the Federation of European Biochemical Societies (FEBS) EMBO 2014 Conference" toplantısında (30 Ağustos - 4 Eylül 2014, Paris, Fransa) poster bildiri; XVII. Tıbbi Biyoloji ve Genetik Kongresi'nde (28 - 31 Ekim 2021, çevrimiçi) poster bildiri olarak sunulmuştur.

Dr. Çağla KAYABAŞI  
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İzmir.  
Tel: 0232 390 22 60  
E-posta: kayabasicagla@gmail.com

#### Yazarların ORCID Bilgileri:

Çağla KAYABAŞI: 0000-0002-6797-7655  
Sunde YILMAZ SÜSLÜER: 0000-0002-0535-150X  
Tuğçe BALCI: 0000-0003-0613-765X  
Besra ÖZMEN YELKEN: 0000-0002-0659-1097  
Zeynep MUTLU: 0000-0003-3722-4430  
Cansu ÇALIŞKAN KURT: 0000-0003-3397-6854  
Bakiye GOKER BAGCA: 0000-0002-5714-7455  
Çiğir BİRAY AVCI: 0000-0001-8251-4520  
Cumhur GÜNDÜZ: 0000-0002-6593-3237

Kadınlarda en yaygın gözlenen kanser türü olan meme kanseri, kontrolsüz hücre proliferasyonu ile karakterize heterojen bir hastalıktır<sup>1,2</sup>. Meme kanseri 2019 istatistiklerine göre, kadınlarda kanser ilişkili ölümler arasında akciğer kanseri sonrasında ikinci sırada yer almaktadır<sup>2</sup>. Meme kanseri olgularının çoğunluğunda pozitif olan östrojen reseptörü (ÖR) belirli genlerin ifadelerini düzenleyerek meme kanseri gelişiminde kritik rol oynamaktadır<sup>3</sup>. Günümüzde meme kanserinin tedavisinde cerrahi müdahale, radyoterapi, hormon tedavisi, immünoterapi ve kemoterapi uygulanmaktadır<sup>1,4</sup>. Ancak mevcut ilaçların seçiciliği düşük olabilmekte ya da tedavi sürecinde ilaçlara zamanla direnç gelişebilmektedir<sup>1</sup>.

Vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörü (VEGFR), platelet kaynaklı büyüme faktörü reseptörü (PDGFR), fibroblast büyüme faktörü reseptörü (FGFR) düzenlenmelerindeki bozulmalar meme kanseri için belirgin risk faktörleridir, bu nedenle meme kanseri tedavisinde potansiyel hedef teşkil ederler<sup>5-7</sup>. Ponatinib, esasen kronik myeloid lösemi tedavisinde T3151 mutasyonu taşıyan BCR-ABL1 füzyon proteini hedeflemek için tasarlanırsa da Src ailesi kinazları, c-Kit, VEGFR2, PDGFR $\alpha$ , FGFR1 gibi kinazları da güçlü şekilde inhibe edebilmektedir<sup>8-10</sup>. Bu kinazların önemli rol oynadığı meme, tiroid, yumurtalık, akciğer kanserleri üzerinde ponatinibin etkinliği değerlendirilmiştir<sup>11</sup>.

MikroRNA'lar (miRNA'lar), 19–25 nükleotid uzunluğunda tek zincirli kodlanmayan RNA molekülleridir. Hedef mRNA'lara kısmi veya tam komplementer baz eşleşmesi yoluyla 3'UTR'den bağlanarak mRNA'ların translasyonlarının baskılanmasına veya yıkımlarına neden olurlar. miRNA'lar büyüme, farklılaşma, stres tepkisi, proliferasyon, apoptoz, otofaji gibi biyolojik süreçlere ek olarak malignitelerin gelişimi, metastazi, prognozu ve ilaç direnci ile de yakından ilişkilidir<sup>12,13</sup>. Farklı kanserlerde, miRNA'ların hem tümör baskılayıcı hem de onkogenik aktiviteye sahip olabildikleri gösterilmiştir<sup>14</sup>. Meme kanserinde de tümör baskılayıcı ve onkogen olarak rol oynayan çok sayıda miRNA tanımlanmıştır<sup>15</sup>.

Dünya genelinde yüksek insidans ve mortaliteye sahip meme kanserinin mevcut tedavilerin eksiklerini giderebilecek yeni stratejilerin tanımlanmasına ihtiyaç

vardır. Bu nedenle çalışmamızda, meme kanseri olgularının büyük çoğunluğunu oluşturan ÖR pozitif grubunun *in vitro* hedeflenmesinde ponatinibin rolünü araştırdık. Ponatinibin meme kanseri üzerindeki etkileri ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmasına rağmen miRNA ekspresyon profili üzerindeki etkisi büyük ölçüde bilinmemektedir. Bu nedenle çalışmamızda, ÖR pozitif meme kanseri hücrelerinde ponatinib yanında rol alan miRNA'ları ve sinyal yolları ile ilişkilerini KEGG yolak analizi ile tanımlamayı amaçladık.

## Gereç ve Yöntem

### Hücre Kültürü

*In vitro* çalışmamızda, ÖR pozitif insan meme kanseri hücre hattı olarak MCF-7 (Katalog No:HTB-22, ATCC, Manassas, ABD) kullanıldı. Hücreler %10 Fetal Sığır Serum, 2mM L-glutamin, 100U/mL penisilin, 0,1 mg/mL streptomisin içeren RPMI-1640 medyumu (Biological Industries, Beit-Haemek, İsrail) ile 37°C'de, %95 nem ve %5 CO<sub>2</sub>'li etüvde inkübe edildi. Ponatinib (#S1490, Selleckchem, Houston, Teksas, ABD) final konsantrasyonu 10 mM olacak şekilde dimetil sülfoksit ile çözülerek stok solüsyon hazırlandı.

### Sitotoksite Analizleri

Ponatinibin hücrelerin %50'sini öldürdüğü (IC<sub>50</sub>) sitotoksik dozu gerçek-zamanlı hücre analiz sistemi (RTCA-xCELLigence, Roche, Berlin, Almanya) kullanılarak belirlendi. Sistem deneyler süresince her 15 dakika bir empedans kaydı gerçekleştirdi. Hücreler, 96 kuyucuklu E-plaklara üç tekrarlı olarak ekildi (1×10<sup>5</sup> hücre). İnkübasyon sonrasında hücreler, ponatinib (3,13–100  $\mu$ M) ardışık artan dozları ile 72 saat süresince muamele edildi. Sitotoksite, "xCELLigence RTCA yazılımı" analiz programında sigmoidal doz-yanıt eğrisi ile  $[Y = \text{bottom} + (\text{top} - \text{bottom}) / (1 + 10^{-(\text{LogIC}_{50} - X) \times \text{HillSlope}})]$  hesaplandı.

### Apoptoz Analizleri

Ponatinibin apoptotik etkileri akım sitometride (Accuri C6, Becton Dickinson) araştırıldı. MCF-7 hücreleri

## Meme Kanserinde Ponatinib İlişkili miRNA'lar

6-kuyucuklu plaklara  $5 \times 10^5$  hücre/kuyucuk olacak şekilde ekildi ve 24 saat inkübe edildi. Sonrasında, hücreler 72 saat süresince ponatinibin IC<sub>50</sub> dozu ile muamele edildi. Ponatinib uygulanmayan kuyucuklar kontrol olarak kabul edildi.

### Fosfatidilserin Eksternalizasyonu ve Membran Bütünlüğü Ölçümü

Apoptotik hücrelerdeki fosfatidilserin eksternalizasyonu ve membran bütünlüğü "FITC Annexin V Apoptosis Detection" Kit (BD Pharmingen, San Diego, CA, ABD) kullanılarak ölçüldü. Deney sonunda hücreler kit protokolüne uygun olarak Annexin V/PI ile boyanarak akım sitometride analiz edildi.

### Apoptotik DNA Fragmentasyonu Ölçümü

Apoptotik hücrelerde DNA fragmentasyonu "APO-DIRECT" Kit (BD Pharmingen) kullanılarak ölçüldü. Belirtilen dozlara maruz bırakılan hücreler kit protokolüne uygun olarak, %1 paraformaldehit ile fikse edildi ve %70 soğuk etanolde inkübe edildi. Yıkama basamaklarından sonra reaksiyon tamponu, TdT enzimi ve FITC-dUTP içeren solüsyonda süspanse edildi. Reaksiyonun durdurulması sonrasında PI/RNase boyama tamponunda inkübe edilerek 3 saat içinde akım sitometride analiz edildi.

### *Proliferasyon Analizi*

MCF-7 hücrelerinin proliferasyon hızı karboksifloresan diasetat süksinimid ester (CFSE) boyama ile ölçüldü. MCF-7 hücreleri deney öncesinde 10 µM CFSE (BD Pharmingen) ile boyandı. CFSE ile boyanmış MCF-7 hücreleri 6-kuyucuklu plaklara  $5 \times 10^5$  hücre/kuyucuk olacak şekilde ekildi ve 24 saat inkübe edildi. Sonrasında, hücreler 72 saat ponatinibin IC<sub>50</sub> dozu ile muamele edildi. Madde uygulanmayan kuyucuklar kontrol olarak kabul edildi. Colcemid (100 ng/ml, Biological Industries) ile muamele edilen hücreler pozitif kontrol olarak kabul edildi. Hücreler akım sitometriyle analiz edilerek yeşil floresan yoğunluk değişimine göre hücre proliferasyon hızı gösterildi.

### *Hücre Döngüsü Analizi*

Ponatinibin IC<sub>50</sub> dozunun hücre döngüsü üzerine etkileri akım sitometride araştırıldı. Bu amaçla MCF-7 hücreleri 6-kuyucuklu plaklara  $5 \times 10^5$  hücre/kuyucuk olacak şekilde ekilerek 24 saat inkübe edildi. Süre sonunda, hücreler 72 saat ponatinib ile muamele edildi. Madde uygulanmayan kuyucuklar kontrol olarak kabul edildi. Deney sonunda hücreler, "Cycletest Plus DNA Reagent" Kit (BD Pharmingen) protokolüne uygun olarak hazırlandı ve akım sitometride analiz edildi.

### *miRNA İfadelerinin Belirlenmesi*

Ponatinibin miRNA ifade profili üzerine etkileri qRT-PCR ile değerlendirildi. Bu amaçla MCF-7 hücreleri

25 cm<sup>2</sup> flaklara  $1 \times 10^6$  hücre olacak şekilde ekildi ve 24 saat inkübe edildi. Sonrasında, hücreler 72 saat ponatinibin IC<sub>50</sub> dozu (4,59 µM) ile muamele edildi. Madde uygulanmayan hücreler kontrol grubu olarak kabul edildi. Deney sonunda hücreler toplanarak "miRNeasy Mini" Kit (Qiagen, Hilden, Germany) ile total RNA izolasyonu gerçekleştirildi. RNA örneklerinin miktarı ve kalitesi spektrofotometre ile (NanoDrop 1000, NanoDrop Technologies, Wilmington, DE, USA) ölçüldü. RNA örneklerindeki olgun miRNA'lar "miScript II Reverse Transcriptase RT" kit (Qiagen) kullanılarak cDNA'ya dönüştürüldü. Elde edilen cDNA'lar kullanılarak, primerleri "miScript miRNA PCR Array Human Breast Cancer" (Katalog No:MIHS-109Z, Qiagen) plaklarına gömülü 84 miRNA'nın ifadeleri gerçek zamanlı kantitatif RT-PCR ile kantite edildi. SNORD61, SNORD68, SNORD72, SNORD95, SNORD96A ve RNU6-2 normalizasyon için kullanıldı. Kontrolle göre kat değişimleri  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  formülü ile hesaplandı. Kat değişimi  $\geq \pm 2$ , ve p değeri  $< 0,05$  olan miRNA'ların ifadelerindeki değişimler anlamlı kabul edildi.

### *Biyoinformatik Analizler*

İfadelerinde anlamlı değişim belirlenen miRNA'ların ilişkili olduğu mRNA'lar ve sinyal yolları kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) yolak analizi ile DIANA miRPath v.3 veri tabanında analiz edildi<sup>16</sup>. DIANA miRPath veri tabanı kullanılarak Tarbase veri tabanı üzerinden, miRNA'ların hedef sinyal yollarına ait p değerleri "Fisher'ın birleşik olasılık testi" ile belirlendi ve p değeri  $< 0,05$  anlamlı kabul edildi.

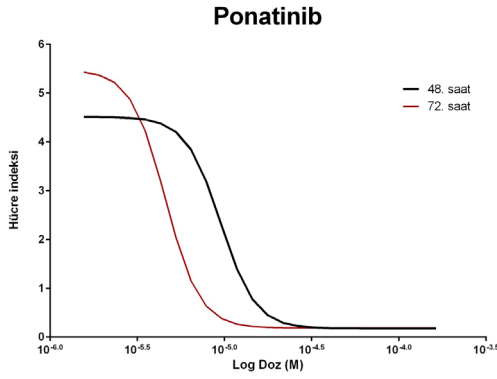
### *İstatistiksel Analizler*

MCF-7 hücre hattı ile yaptığımız deneylerden elde ettiğimiz sonuçların istatistiksel olarak karşılaştırılması "GraphPad Prism" programı ile gerçekleştirildi. İkili karşılaştırmalar *Student's t-test* ile ve gruplar arasındaki farklılıklar tek yönlü ANOVA varyans analizi yapılarak belirlendi. Anlamlılık değeri  $p < 0,05$  olarak alındı.

## Bulgular

### *Ponatinibin MCF-7 Hücreleri Üzerindeki Sitotoksik Etkileri*

Ponatinibin MCF-7 hücreleri üzerindeki sitotoksik etkileri gerçek-zamanlı hücre analiz sistemi xCELLigence ile değerlendirildi. MCF-7 hücreleri için ponatinibin 48. saatteki IC<sub>50</sub> dozu 9,51 µM (Şekil 1), 72. saatteki IC<sub>50</sub> dozu ise önceki çalışmamızda belirttiği üzere, 4,59 µM olarak hesaplandı<sup>17</sup>.



Şekil 1.

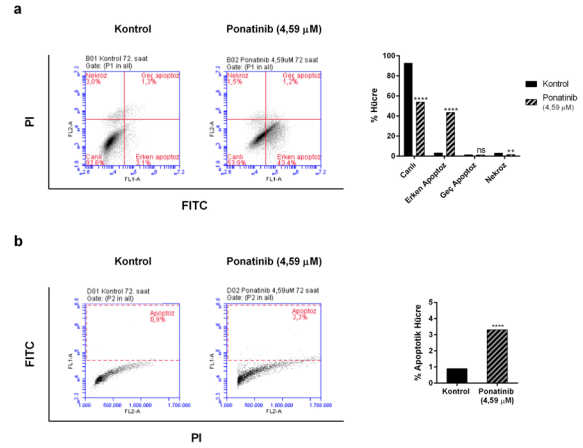
Ponatinibin MCF-7 hücreleri üzerindeki sitotoksik etkisi. Ponatinibin artan dozları hücreler ile 48 veya 72 saat boyunca kültüre edildi. Log(doğ)-hücre indeksi eğrileri, xCELLigence ile hesaplandı. Sonuçlar, üç bağımsız deneyin ortalamalarıdır.

#### Ponatinibin MCF-7 Hücreleri Üzerindeki Apoptotik Etkileri

MCF-7 hücrelerine 72 saat süreyle 4,59 µM ponatinib uygulamasının apoptotik etkinliği değerlendirildi. Annexin V/PI boyama sonuçlarına göre, kontrol grubunda canlı hücre yüzdesi %92,59 iken erken ve geç apoptotik hücre yüzdesi toplamı %4,46 olarak saptandı. Ponatinib uygulanan grupta ise canlı hücre yüzdesi %53,9 iken erken ve geç apoptotik hücre yüzdesi toplamı %44,6 olarak saptandı (Şekil 2a). Ponatinib uygulamasının MCF-7 hücrelerinde apoptozu anlamlı olarak kontrole kıyasla 10 kat indüklediği saptandı ( $p < 0,0001$ ). Artışın erken apoptotik aşamada olduğu belirlendi. Ayrıca, MCF-7 hücrelerinde apoptoz DNA fragmentasyonu ölçümü ile incelendi. Buna göre, kontrol grubunda apoptotik hücre yüzdesi %0,9 iken ponatinib uygulanan grupta apoptotik hücre yüzdesi %3,3 olarak saptandı (Şekil 2b). Ponatinib uygulamasının MCF-7 hücrelerinde kontrole kıyasla apoptozu anlamlı olarak 3,7 kat arttırdığı teyit edildi ( $p < 0,0001$ ).

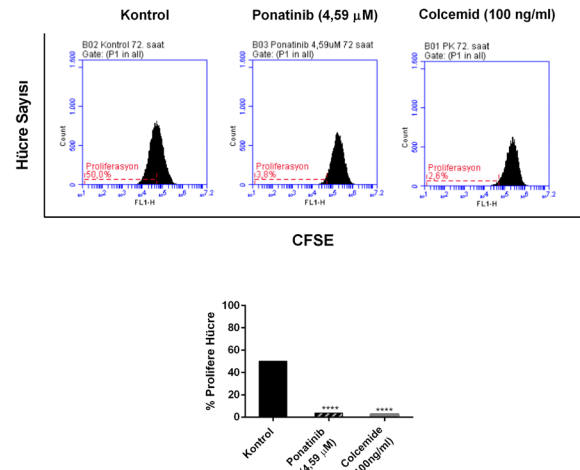
#### Ponatinibin MCF-7 Hücreleri Üzerindeki Anti-proliferatif Etkileri

Ponatinibin MCF-7 hücreleri üzerindeki anti-proliferatif etkileri CFSE boyama ile akım sitometride değerlendirildi. Doz uygulanmayan kontrol grubu hücrelerinin proliferasyonu %50 olarak kabul edildiğinde, 4,59 µM ponatinib uygulanan hücre grubunda proliferasyonunun %3,76 olduğu belirlendi (Şekil 3). Ponatinibin 72 saat sonunda MCF-7 hücre proliferasyon hızını kontrole kıyasla 13,3 kat azalttığı ortaya koyuldu ( $p < 0,0001$ ). Pozitif kontrol olarak kabul edilen, hücre döngüsü inhibitörü colcemid uygulanan hücre grubunda proliferasyonunun 19,3 kat azalma ile kıyaslandığında ( $p < 0,0001$ ), ponatinibin anti-proliferatif etkinliği oldukça yüksek olarak değerlendirildi.



Şekil 2.

Ponatinibin MCF-7 hücreleri üzerindeki apoptotik etkileri. MCF-7 hücreleri, ponatinib ( $IC_{50}$ : 4,59 µM) ile 72 saat süresince kültüre edildi ( $n=3$ ). Apoptoz induksiyonu, akım sitometri kullanılarak (a) Annexin V/PI boyaması (b) DNA fragmentasyonu ölçümü ile belirlendi. Barların üzerindeki yıldızlar (\*), kontrol ile karşılaştırıldığında anlamlı olan farklılıkları göstermektedir ( $*** p < 0,0001$ ,  $** p < 0,01$ ,  $ns p > 0,05$ ).



Şekil 3.

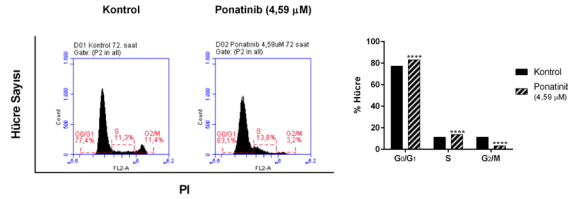
Ponatinibin MCF-7 hücre proliferasyonu üzerine etkileri. CFSE boyamasından sonra ponatinib ( $IC_{50}$ : 4,59 µM) ile 72 saat süresince kültüre edilen MCF-7 hücrelerinin ( $n=3$ ) proliferasyon hızları akım sitometride ölçüldü. Colcemid ile muamele edilmiş hücreler pozitif kontrol olarak ve negatif kontrol olarak CFSE ile boyanmamış hücreler negatif kontrol olarak kullanıldı. Barların üzerindeki yıldızlar (\*), kontrol ile karşılaştırıldığında anlamlı olan farklılıkları göstermektedir ( $*** p < 0,0001$ ).

#### Ponatinibin MCF-7 Hücre Döngüsü Üzerindeki Etkileri

Hücre proliferasyonunu durdurduğunu belirlediğimiz ponatinibin MCF-7 hücre döngüsü düzenlenmesi üzerinde etkileri akım sitometride değerlendirildi.

## Meme Kanserinde Ponatinib İlişkili miRNA'lar

Kontrol grubunda hücrelerin G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> fazındaki hücrelerin yüzdesi %77,37 ve S fazındaki hücrelerin yüzdesi %11,29 iken, ponatinib (4,59 µM) uygulanan hücrelerde sırasıyla %83,07 ve %13,78 olarak saptandı (Şekil 4). Ponatinibin 72 saat sonunda anlamlı düzeyde G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> ve S tutulumuna neden olduğu ve bu birikime G<sub>2</sub>/M fazında azalmanın eşlik ettiği belirlendi (p<0,0001). Bu sonuçlar ile ponatinibin MCF-7 hücre döngüsü progresyonunu G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> ve S fazlarında blokladığı ortaya koyuldu.



Şekil 4.

*Ponatinibin MCF-7 hücre döngüsü üzerindeki etkileri. MCF-7 hücreleri, ponatinib (IC<sub>50</sub>: 4,59 µM) ile 72 saat süresince kültüre edildi (n=3). Hücre döngüsü düzenlenmesi, akım sitometri kullanılarak DNA'nın PI ile boyaması yoluyla incelendi. Hücre döngüsünün G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>, S ve G<sub>2</sub>/M fazlarında biriken hücrelerin yüzdesi belirlendi. Barların üzerindeki yıldızlar (\*), kontrol ile karşılaştırıldığında anlamlı olan farklılıkları göstermektedir (\*\*\* p<0,0001).*

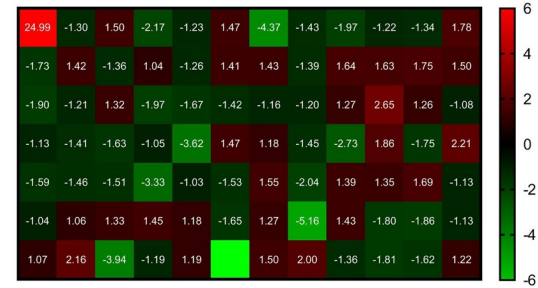
### Ponatinibin MCF-7 Hücrelerinde miRNA Profili Üzerindeki Etkileri

MCF-7 hücrelerinde, 4,59 µM ponatinibin meme kanseri ile ilişkili miRNA ifade profili üzerine etkileri qRT-PCR ile değerlendirildi. İfade seviyeleri araştırılan 84 miRNA arasından, let-7a-5p, miR-29a-3p, miR-7-5p, miR-125b-5p, miR-212-3p ifadelerinde ponatinib uygulamasını takiben anlamlı düzeyde artış olduğu saptandı (p<0,05, Şekil 5). En belirgin artışın 24,99 kat ile let-7a-5p ifadesinde olduğu belirlendi. Ayrıca, miR-210-3p, miR-19b-3p, miR-140-5p, miR-181b-5p, miR-155-5p, miR-223-3p, miR-141-3p, miR-21-5p ifadelerinde ponatinib uygulamasını takiben anlamlı düzeyde azalma olduğu belirlendi (p<0,05, Şekil 5). En belirgin azalma 5,16 kat ile miR-210-3p ifadesinde gözlemlendi. Ponatinib uygulaması sonrasında MCF-7 hücrelerinde miR-19a-3p ifadesinin tamamen baskılandığı saptandı.

İfadelerinde anlamlı değişim belirlenen (Kat değişimi ≥±2, ve p<0,05) miRNA'ların hedef mRNA'ları ve sinyal yolları DIANA miRPath v.3 veri tabanında analiz edildi<sup>16</sup>. İfadesi değişen miRNA'ların ilişkili olduğu 45 sinyal yolağı arasından, kanserde proteoglikanlar (hsa05205), Hippo sinyal yolağı (hsa04390), p53 sinyal yolağı (hsa04115), TGF-beta sinyal yolağı (hsa04350), kanser ilişkili yollar (hsa05200), PI3K-Akt sinyal yolağı (hsa04151), prolaktin sinyal yolağı (hsa04917), hücre döngüsü (hsa04110), östrojen sinyal yolağı (hsa04915), mTOR sinyal yolağı

(hsa04150) biyoinformatik analizlerine ilişkin veriler Tablo I'de verilmektedir. Her miRNA'nın sinyal yolları içerisindeki hedef mRNA sayısı ise Tablo II'de özetlenmiştir. MCF-7 hücrelerinde ponatinib uygulaması sonrasında ifadesinin değiştiği belirlenen 14 miRNA'dan 13 miRNA'nın kanserde proteoglikanlar yolağı ile ilişkili toplamda 130 geni ve 9 miRNA'nın Hippo sinyal yolağı ile ilişkili toplamda 84 geni en yüksek anlamlılık düzeyi ile hedeflediği biyoinformatik analizler ile belirlendi (Tablo II).

let-7a-5p	miR-125b-1-3p	miR-141-3p	miR-16-5p	miR-186-5p	miR-19b-3p	miR-205-5p	miR-214-3p	miR-27a-3p	miR-340b-5p	miR-548c-3p
let-7b-5p	miR-1	miR-125-3p	miR-145-5p	miR-17-5p	miR-18a-5p	miR-200a-3p	miR-206	miR-22-5p	miR-27b-3p	miR-607
let-7c-5p	miR-100-5p	miR-129-5p	miR-148a-3p	miR-181a-5p	miR-193b-3p	miR-200b-3p	miR-20a-5p	miR-222-3p	miR-29a-3p	miR-429
let-7d-5p	miR-107	miR-130a-3p	miR-151-3p	miR-181b-5p	miR-195-5p	miR-200c-3p	miR-208-5p	miR-223-3p	miR-29b-3p	miR-429
let-7e-5p	miR-10a-5p	miR-130b-3p	miR-155-5p	miR-181c-5p	miR-199b-3p	miR-202-3p	miR-211-5p	miR-25-3p	miR-29c-3p	miR-83-5p
let-7f-5p	miR-10b-5p	miR-131-3p	miR-15a-5p	miR-181d-5p	miR-199a-5p	miR-203a	miR-210-3p	miR-26a-5p	miR-31-5p	miR-96-5p
let-7g-5p	miR-125b-5p	miR-140-5p	miR-15b-5p	miR-182-5p	miR-19a-3p	miR-204-5p	miR-212-3p	miR-26b-5p	miR-328-3p	miR-98-5p



Şekil 5.

*Ponatinibin MCF-7 hücrelerinde miRNA profili üzerindeki etkileri. MCF-7 hücreleri, ponatinib (IC<sub>50</sub>: 4,59 µM) ile 72 saat süresince kültüre edildi (n=3). miRNA ifadelerindeki düzenlenmeler qRT-PCR ile değerlendirildi. Kat değişimi ≥ ±2, ve p değeri < 0,05 anlamlı kabul edilmiştir. miRNA isimleri üst panelde verilmiştir. Isı haritasında miRNA ifadelerindeki artışlar kırmızı, azalmalar yeşil renk ile ifade edilmektedir.*

**Tablo I.** Ponatinibin MCF-7 hücrelerinde ifadesini değiştirdiği miRNA'lar ile ilişkili sinyal yolları

KEGG yolağı	p değeri	miRNA
I Kanserde proteoglikanlar (hsa05205)	<1E-325	13
II Hippo sinyal yolağı (hsa04390)	<1E-325	9
III p53 sinyal yolağı (hsa04115)	8,74E-13	8
IV TGF-beta sinyal yolağı (hsa04350)	2,32E-06	6
V Kanser ilişkili yollar (hsa05200)	6,86E-08	5
VI PI3K-Akt sinyal yolağı (hsa04151)	1,81E-04	5
VII Prolaktin sinyal yolağı (hsa04917)	2,53E-06	5
VIII Hücre döngüsü (hsa04110)	8,13E-11	4
IX Östrojen sinyal yolağı (hsa04915)	6,65E-03	2
X mTOR sinyal yolağı (hsa04150)	2,74E-02	2

MCF-7 hücrelerine ponatinib uygulamasını takiben ifadesi değişen 14 miRNA ile biyoinformatik analiz gerçekleştirilmiştir. Hedef sinyal yolağı ile ilişkili miRNA sayısı ve miRNA-sinyal yolağı ilişkisine ait p değerleri tabloda verilmektedir. KEGG yolağı analizi DIANA miRPath v.3 veri tabanında gerçekleştirildi<sup>16</sup> [http://snf-515788.vm.okeanos.gnet.gr/ (Son erişim tarihi: 28.10.2021)].



**Tablo II.** Her miRNA'nın belirtilen sinyal yolları içerisindeki hedef mRNA sayısı.

miRNA	Sinyal yolağı içerisindeki hedef mRNA sayısı									
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
hsa-miR-141-3p	20		14		43	38	9			
hsa-miR-29a-3p	30	20	16		55	53				
hsa-miR-223-3p	6									4
hsa-miR-7-5p	40	32			66	57				
hsa-miR-125b-5p	20	21								
hsa-miR-140-5p	21	19	11	7				14		
hsa-miR-212-3p	15	12		11				21		
hsa-miR-181b-5p	16	18	13							
hsa-miR-155-5p	25			9			14			
hsa-miR-19a-3p	44	23	20	15		49	22		20	16
hsa-miR-21-5p	32	23	15		49		13	20		
hsa-let-7a-5p	49	42	23	27	79			43		
hsa-miR-19b-3p	35		18	12		42	17		13	
hsa-miR-210-3p										

MCF-7 hücrelerine ponatinib uygulamasını takiben ifadesi değişim gösteren 14 miRNA ile biyoinformatik analiz gerçekleştirilmiştir. Her miRNA'nın hedef sinyal yolları içerisindeki hedef mRNA sayısı tabloda özetlenmektedir. Sinyal yollarının sayısal kodlaması (I-X) Tablo I'e göre verilmiştir. KEGG yolak analizi DIANA miRPath v.3 veri tabanında gerçekleştirildi<sup>16</sup> [http://snf-515788.vm.oceanos.grnet.gr/ (Son erişim tarihi: 28.10.2021)].

## Tartışma ve Sonuç

Meme kanserinin görülme sıklığının ve ölüm oranlarının yüksek seyretmesi nedeniyle<sup>2</sup>, mevcut tedavilerin düşük seçicilik ya da zamanla oluşan ilaç direnci gibi eksiklerini giderebilecek yeni stratejilerin belirlenmesine ihtiyaç vardır<sup>1</sup>. Bozulmuş FGFR, PDGFR, VEGFR düzenlenmesi meme kanseri için belirgin bir risk faktörleridir ve meme kanseri tedavisinde potansiyel hedef teşkil etmektedirler<sup>5-7</sup>. Ponatinib Src ailesi kinazları, c-Kit, PDGFR $\alpha$ , VEGFR2, FGFR1 gibi kinazları da inhibe etmektedir<sup>10</sup>. Bu nedenle çalışmamızda meme kanseri hücrelerini hedeflemede kemoterapötik ajan olarak ponatinib seçilmiştir. Önceki çalışmamızda ponatinibin meme kanseri hücreleri üzerinde sitotoksik etkiler sergilediğini de belirlemiştik<sup>17</sup>. Shao ve ark. tarafından yapılan *in vitro* çalışmada, ponatinibin meme kanseri hücrelerinin migrasyonunu ve mamosfer oluşumunu önemli ölçüde inhibe ettiği ortaya konulmuştur<sup>18</sup>. Ponatinibin PDGFR inhibisyonu aracılığı ile ÖR pozitif meme kanseri hücrelerini hedeflediği ve tamoksifen terapisinin etkinliğini arttırdığı belirlenmiştir<sup>19</sup>. Benzer şekilde ponatinib kombinasyonunun meme kanserinde doksorubisin uygulamasının etkinliğini arttırdığı da rapor edilmiştir<sup>20</sup>. Bu çalışmalar ışığında ponatinibin meme kanseri tedavisinde potansiyel bir terapi olabileceği görüşü mevcuttur. Ponatinibin meme kanseri üzerindeki etkileri ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmasına rağmen miRNA ekspresyon profili üzerindeki etkisi büyük ölçüde bilinmemektedir. Bu nedenle bu çalışmada, ÖR pozitif

meme kanseri hücrelerinde ponatinib yanıtında yer alan miRNA'ları ve bunların proliferasyon, apoptoz ve diğer sinyal yollarındaki potansiyel işlevlerini tanımlamayı amaçladık.

Çalışmamızda, ponatinibin MCF-7 hücrelerinde belirgin düzeyde apoptozu indüklediği ortaya koyuldu. Bauer ve ark. yaptıkları çalışmada<sup>21</sup>, ponatinibin MCF-7 hücrelerinde hem Annexin V hem de aktif kaspaz 3 pozitif hücre yüzdesinde artışa neden olduğunu saptayarak doza bağlı olarak apoptozu indüklediğini belirlemişlerdir. Benzer şekilde çalışmamızda, MCF-7 hücrelerine ponatinib uygulamasının Annexin V pozitif hücrelerde artışa neden olmasına ek olarak apoptotik DNA kırıklarına sahip hücrelerin yüzdesindeki artışa da neden olduğu ortaya koyuldu. Ponatinib uygulaması ile ifadesi değişen miRNA'ların apoptotik prosesin düzenlenmesinde rolleri olan p53, TGF-beta, PI3K/Akt/mTOR sinyal yolları ve kanser ilişkili yollar ile bağlantılı olduğu saptandı. Bu yollardan p53 transkripsiyon bağımlı ve bağımsız birçok mekanizma yoluyla apoptozu açıkça desteklerken<sup>22</sup>, TGF-beta diğer sinyal yollarıyla ilişkili olarak apoptozu indüklemektedir<sup>23</sup>. PI3K/Akt/mTOR yolağı ise anti-apoptotik bir yolak olarak rol oynar ve hücre ölüm mekanizmasının çeşitli bileşenlerini doğrudan düzenleyerek hücre sağ kalımını destekler<sup>24</sup>. Bu sinyal yollarında rolü olan çok sayıda mRNA ile ilişkili olduğunu biyoinformatik analizler ile saptadığımız miR-141-3p, meme kanseri hasta örneklerinde ve hücre hatlarında artmış ifade sergilemektedir<sup>25</sup>. Ayrıca, miR-141-3p ifadesinin artırılmasının meme kanseri hücrelerinde uzun kodlanmayan RNA (lncRNA) MEG3 ile düzenlenen apoptozu inhibe ettiği de rapor edilmiştir<sup>25</sup>. Kanser ilişkili yollarda rol oynadığını belirlediğimiz miRNA'lardan miR-29a-3p, tamoksifen dirençli meme kanseri hücrelerinde tümör baskılayıcı aktivite ile ilişkilendirilmiş<sup>26</sup>, miR-7-5p'in ise proteazom aktivatör alt birimi 3'ü hedefleyerek meme kanserinde *in vitro* ve *in vivo* apoptozu indüklediği bildirilmiştir<sup>27</sup>. OnkomiR miR-19a-3p'nin meme kanseri büyümesini ve koloni oluşumunu desteklediği<sup>28</sup>, miR-19b-3p'nin meme kanserinde PI3K-Akt yolağını inhibe ederek Src inhibitörü duyarlılığını arttırdığı ortaya konulmuştur<sup>29</sup>. Ponatinibin ifadelerini düzenlediği miRNA'ların potansiyel hedefleri olarak belirlenen sinyal yolları meme kanseri hücrelerinde apoptozun indüklenmesinde rol oynuyor olabilir.

MCF-7 hücreleri üzerinde apoptotik etkisi olduğunu belirlediğimiz ponatinibin hücreler üzerindeki anti-proliferatif etkileri de araştırıldı. Çalışmamızda 4,59  $\mu$ M ponatinibin hücre proliferasyonunu 13 kattan fazla yavaşlattığı ve bu anti-proliferatif etkinin hücre döngüsünün G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> ve S evrelerinde meydana gelen tutulum kaynaklı olduğu ortaya koyuldu. Kim ve ark. tarafından MCF-7 hücreleri ile yapılan çalışmada<sup>19</sup>, 2  $\mu$ M ponatinibin G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> tutulumuna neden olduğunu rapor edilmiştir. Çalışmamızdaki S evresindeki tutu-

## Meme Kanserinde Ponatinib İlişkili miRNA'lar

lumun ponatinib dozundan kaynaklandığını düşünmekteyiz. Ponatinib ile ifadesi değişen dört miRNA'nın hücre döngüsü düzenlenmesi ile ilişkili olduğu saptandı. Hücre döngüsü ilerlemesinde rolü olan 43 hedef mRNA ile ilişkilendirilen let-7a-5p ve 21 hedef mRNA ile ilişkilendirilen miR-212-3p ön plana çıkmaktadır. Ponatinib uygulaması sonrasında ifadesinde çok yüksek artış saptanan let-7a-5p'nin, onkogenik STAT3 yolağının baskılanmasında rol oynadığı ve sağlıklı dokulara kıyasla meme kanseri dokularında azalma gösterdiği kanıtlanmıştır<sup>30</sup>. Ayrıca Su ve ark. tarafından yapılan çalışmada, hücre döngüsünün G<sub>1</sub>/S geçişinde kritik öneme sahip siklin D1 ifadesinin let-7 ailesini tarafından baskılandığı ortaya koyulmuştur<sup>31</sup>. Benzer şekilde Li ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ponatinib uygulaması sonrasında arttığını belirlediğimiz miR-212-3p'nin, MCF-7 hücrelerinde lncRNA LINC01977 aracılı proliferasyonu azalttığı bulunmuştur<sup>32</sup>. Ayrıca, Li ve ark. meme kanseri hücrelerinde miR-212-3p inhibisyonunun anti-tümör ajan uygulamasının anti-proliferatif etkilerini tersine çevirdiğini ortaya koymuşlardır<sup>33</sup>. Ponatinib bu miRNA'ların ifadesini artırarak meme kanseri hücrelerinin proliferasyonunu baskılıyor ve hücre döngüsünün G<sub>1</sub>/S geçişinin durduruyor olabilir.

Hippo sinyal yolağı, proliferasyon ve hücre ölümünü düzenleyerek doku büyümesini ve organ boyutunu kontrol eden bir sinyal kaskadından oluşur<sup>34</sup>. Tümör baskılayıcı nitelikteki yolağın baskılanması, transkripsiyonel aktivitenin düzenlenmesi sonucu kontrolsüz hücre proliferasyonuna ve apoptozdan kaçışa neden olur. Hippo sinyal yolağında kilit rol oynayan kinazların ve transkripsiyon koaktivatörlerinin ifade seviyeleri ile meme kanseri progresyonu arasında yakın ilişki vardır<sup>34</sup>. Çalışmamızda MCF-7 hücrelerinde ponatinib ile ifadesi düzenlenen 9 miRNA'nın Hippo sinyal yolağı ile ilişkili olduğu belirlendi. Bunlar arasından, miR-21-5p'nin lncRNA LINC00968 tarafından süngerlenerek ortamda azalmasının, Hippo sinyalizasyonunun negatif geri besleme düzenleyicisi olan SMAD7'nin birikimine yol açtığı bilinmektedir<sup>35</sup>. SMAD7 susturulması ise Hippo sinyalizasyonunu durdurarak hücre proliferasyonunu ve koloni oluşumunu arttırmaktadır<sup>35</sup>. Dolayısıyla, ponatinib ile MCF-7 hücrelerinde ifadesinin azaldığı belirlenen miR-21-5p, tümör baskılayıcı Hippo sinyal yolağının aktivasyonuna katkıda bulunarak ponatinibin anti-kanser etkisinde rol oynuyor olabilir.

Çalışmamızda kanserde proteoglikanlar yolağı MCF-7 hücrelerinde ponatinib ile ifadesi düzenlenen miRNA'lar ile en ilişkili yolak olarak belirlendi. Hem stroma hem de kanser hücreleri tarafından salgılanan ekstrasellüler matriksin önemli bileşenleri proteoglikanlar tümörögenезin her aşamasında yer alırlar<sup>36</sup>. Hormon bağımlı meme kanserinde metastaz, epitelyal mezenkimal geçiş, anjiyogenez, ve tedaviye yanıt gibi pek çok mekanizmada rol oynamaktadır<sup>36</sup>. Östrojen bağımlı meme kanseri hücrelerinde bu yolağın miR-

NA'lar tarafında yüksek anlamlılıkla hedeflenmesi, ponatinib tedavisinin belirlenen yüksek anti-kanser etkinliğini açıklayabilir. Bunun yanında, meme kanserinde östrojenin etkisi ön plana çıksa da hipofiz hormonu prolaktin de meme kanseri ile ilişkilendirilmektedir<sup>37</sup>. Çalışmamızda, MCF-7 hücrelerinde ponatinib ile ifadesi düzenlenen miRNA'ların östrojen ve prolaktin sinyal yolakları ile ilişkili olduğu belirlendi. Dolayısıyla hormon bağımlı bu yolakların ponatinib aracılı miRNA regülasyonu ile hedeflenmesi hastalığın tedavi seyri açısından önemli bir sonuçtur.

Ponatinib ÖR pozitif meme kanseri hücrelerinde apoptozu indükleyerek, proliferasyonu baskılayarak ve hücre döngüsünü durdurarak güçlü anti-kanser aktivite sergilemektedir. Ponatinibin belirlenen yüksek anti-kanser etkilerinde miRNA'lar önemli rollere sahiptir. Olası miRNA-mRNA etkileşimlerine dayanarak meme kanserindeki hedef sinyal yolaklarının tanımlanması ışığında, ponatinib tek başına veya diğer tedavilerle kombinasyon halinde meme kanseri tedavisi için potansiyel bir strateji olabilir.

**Etik Kurul Onay Bilgisi:** Çalışma için etik kurul onayına gerek yoktur.

**Araştırmacı Katkı Beyanı:** Fikir ve tasarım: Ç.K., Ç.B.A., C.G.; Veri toplama ve işleme: Ç.K., S.Y.S., T.B.O., B.Ö.Y., Z.M., C.Ç.K., B.G.B.; Analiz ve verilerin yorumlanması: Ç.K., C.G.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: Ç.K.

**Destek ve Teşekkür Beyanı:**

Çalışmaya ait proje bütçe desteği bulunmaktadır.

**Çıkar Çatışması Beyanı:**

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

## Kaynaklar

1. Arya GC, Kaur K, Jaitak V. Isoxazole derivatives as anticancer agent: A review on synthetic strategies, mechanism of action and SAR studies. *Eur J Med Chem* 2021;221:113511.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019;69(1):7-34.
3. Lumachi F, Santeufemia DA, Basso SM. Current medical treatment of estrogen receptor-positive breast cancer. *World J Biol Chem* 2015;6(3):231-9.
4. Eric I, Petek Eric A, Kristek J, Koprivic I, Babic M. Breast Cancer in Young Women: Pathologic and Immunohistochemical Features. *Acta Clin Croat* 2018;57(3):497-502.
5. Dickson C, Spencer-Dene B, Dillon C, Fantl V. Tyrosine kinase signalling in breast cancer: fibroblast growth factors and their receptors. *Breast Cancer Res* 2000;2(3):191-6.
6. Jitariu AA, Raica M, Cimpean AM, Suciuc SC. The role of PDGF-B/PDGFR-BETA axis in the normal development and carcinogenesis of the breast. *Crit Rev Oncol Hematol* 2018;131:46-52.
7. Singh DD, Yadav DK. TNBC: Potential Targeting of Multiple Receptors for a Therapeutic Breakthrough, Nanomedicine, and Immunotherapy. *Biomedicines* 2021;9(8).
8. Huang WS, Metcalf CA, Sundaramoorthi R, Wang Y, Zou D, Thomas RM, ve ark. Discovery of 3-[2-(imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)ethynyl]-4-methyl-N-{4-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]-3-(trifluoromethyl)phenyl}benzamide (AP24534), a potent, orally active pan-inhibitor of breakpoint cluster re-



- gion-abelson (BCR-ABL) kinase including the T3151 gatekeeper mutant. *J Med Chem* 2010;53(12):4701-19.
9. Zhou T, Commodore L, Huang WS, Wang Y, Thomas M, Keats J, *ve ark*. Structural mechanism of the Pan-BCR-ABL inhibitor ponatinib (AP24534): lessons for overcoming kinase inhibitor resistance. *Chem Biol Drug Des* 2011;77(1):1-11.
  10. O'Hare T, Shakespeare WC, Zhu X, Eide CA, Rivera VM, Wang F, *ve ark*. AP24534, a pan-BCR-ABL inhibitor for chronic myeloid leukemia, potently inhibits the T3151 mutant and overcomes mutation-based resistance. *Cancer Cell* 2009;16(5):401-12.
  11. Musumeci F, Greco C, Grossi G, Molinari A, Schenone S. Recent Studies on Ponatinib in Cancers Other Than Chronic Myeloid Leukemia. *Cancers (Basel)* 2018;10(11).
  12. Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell* 2004;116(2):281-97.
  13. Iorio MV, Croce CM. MicroRNAs in cancer: small molecules with a huge impact. *J Clin Oncol* 2009;27(34):5848-56.
  14. Esquela-Kerscher A, Slack FJ. Oncomirs - microRNAs with a role in cancer. *Nat Rev Cancer* 2006;6(4):259-69.
  15. Wong JS, Cheah YK. Potential miRNAs for miRNA-Based Therapeutics in Breast Cancer. *Noncoding RNA* 2020;6(3).
  16. Vlachos IS, Zagganas K, Paraskevopoulou MD, Georgakilas G, Karagkouni D, Vergoulis T, *ve ark*. DIANA-miRPath v3.0: deciphering microRNA function with experimental support. *Nucleic Acids Res* 2015;43(W1):W460-6.
  17. Okcanoğlu TB, Kayabaşı Ç, Süslüer SY, Gündüz C. The Relationship Between Long Non-Coding RNA Expressions and Ponatinib in Breast Cancer. *Cyprus Journal of Medical Sciences* 2019;4(2):125-30.
  18. Shao W, Li S, Li L, Lin K, Liu X, Wang H, *ve ark*. Chemical genomics reveals inhibition of breast cancer lung metastasis by Ponatinib via c-Jun. *Protein Cell* 2019;10(3):161-77.
  19. Kim S, You D, Jeong Y, Yoon SY, Kim SA, Lee JE. Inhibition of platelet-derived growth factor receptor synergistically increases the pharmacological effect of tamoxifen in estrogen receptor alpha positive breast cancer. *Oncol Lett* 2021;21(4):294.
  20. Kim S, You D, Jeong Y, Yoon SY, Kim SA, Lee JE. Inhibition of platelet-derived growth factor C and their receptors additionally increases doxorubicin effects in triple-negative breast cancer cells. *Eur J Pharmacol* 2021;895:173868.
  21. Bauer K, Berger D, Zielinski CC, Valent P, Grunt TW. Hitting two oncogenic machineries in cancer cells: cooperative effects of the multi-kinase inhibitor ponatinib and the BET bromodomain blockers JQ1 or dBET1 on human carcinoma cells. *Oncotarget* 2018;9(41):26491-506.
  22. Fridman JS, Lowe SW. Control of apoptosis by p53. *Oncogene* 2003;22(56):9030-40.
  23. Zhao B, Chen YG. Regulation of TGF-beta Signal Transduction. *Scientifica (Cairo)* 2014;2014:874065.
  24. Vivanco I, Sawyers CL. The phosphatidylinositol 3-Kinase AKT pathway in human cancer. *Nat Rev Cancer* 2002;2(7):489-501.
  25. Dong S, Ma M, Li M, Guo Y, Zuo X, Gu X, *ve ark*. LncRNA MEG3 regulates breast cancer proliferation and apoptosis through miR-141-3p/RBMS3 axis. *Genomics* 2021;113(4):1689-704.
  26. Muluhngwi P, Krishna A, Vittitow SL, Napier JT, Richardson KM, Ellis M, *ve ark*. Tamoxifen differentially regulates miR-29b-1 and miR-29a expression depending on endocrine-sensitivity in breast cancer cells. *Cancer Lett* 2017;388:230-8.
  27. Shi Y, Luo X, Li P, Tan J, Wang X, Xiang T, *ve ark*. miR-7-5p suppresses cell proliferation and induces apoptosis of breast cancer cells mainly by targeting REGgamma. *Cancer Lett* 2015;358(1):27-36.
  28. Lee S, Lee H, Bae H, Choi EH, Kim SJ. Epigenetic silencing of miR-19a-3p by cold atmospheric plasma contributes to proliferation inhibition of the MCF-7 breast cancer cell. *Sci Rep* 2016;6:30005.
  29. Jin J, Sun Z, Yang F, Tang L, Chen W, Guan X. miR-19b-3p inhibits breast cancer cell proliferation and reverses saracatinib-resistance by regulating PI3K/Akt pathway. *Arch Biochem Biophys* 2018;645:54-60.
  30. Yao A, Xiang Y, Si YR, Fan LJ, Li JP, Li H, *ve ark*. PKM2 promotes glucose metabolism through a let-7a-5p/Stat3/hnRNP-A1 regulatory feedback loop in breast cancer cells. *J Cell Biochem* 2019;120(4):6542-54.
  31. Sun H, Ding C, Zhang H, Gao J. Let7 miRNAs sensitize breast cancer stem cells to radiation-induced repression through inhibition of the cyclin D1/Akt1/Wnt1 signaling pathway. *Mol Med Rep* 2016;14(4):3285-92.
  32. Li Z, Li Y, Wang X, Liang Y, Luo D, Han D, *ve ark*. LINC01977 Promotes Breast Cancer Progression and Chemoresistance to Doxorubicin by Targeting miR-212-3p/GOLM1 Axis. *Front Oncol* 2021;11:657094.
  33. Li X, Zou ZZ, Wen M, Xie YZ, Peng KJ, Luo T, *ve ark*. ZLM-7 inhibits the occurrence and angiogenesis of breast cancer through miR-212-3p/Sp1/VEGFA signal axis. *Mol Med* 2020;26(1):109.
  34. Wu Y, Li M, Lin J, Hu C. Hippo/TEAD4 signaling pathway as a potential target for the treatment of breast cancer. *Oncol Lett* 2021;21(4):313.
  35. Zhu Y, Bo H, Chen Z, Li J, He D, Xiao M, *ve ark*. LINC00968 can inhibit the progression of lung adenocarcinoma through the miR-21-5p/SMAD7 signal axis. *Aging (Albany NY)* 2020;12(21):21904-22.
  36. Tzanakakis G, Giatagana EM, Kuskov A, Berdiaki A, Tsatsakis AM, Neagu M, *ve ark*. Proteoglycans in the Pathogenesis of Hormone-Dependent Cancers: Mediators and Effectors. *Cancers (Basel)* 2020;12(9).
  37. Subramani R, Nandy SB, Pedroza DA, Lakshmanaswamy R. Role of Growth Hormone in Breast Cancer. *Endocrinology* 2017;158(6):1543-55.

## Kardiyopulmoner Bypass'ın Trombosit Agregasyonu ve Fibrinoliz Üzerine Etkileri

Mustafa TOK<sup>1</sup>, Engin SAĞDİLEK<sup>2</sup>, Betül ÇAM<sup>3</sup>, Kasım ÖZLÜK<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Bursa.

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

<sup>3</sup> Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul.

<sup>4</sup> Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Bursa.

### ÖZET

Bu çalışmada, off-pump ve on-pump koroner bypass uygulanan hastalarda, prokoagülan aktivitede önemli rolü olan trombositlerin aktivite düzeyleri ve fibrinolitik aktivite değerlendirilmiştir. Çalışma, prospektif olarak planlanıp koroner bypass yapılan hastalar pompasız hasta grubunda 11 hasta, pompalı hasta grubunda 11 hasta olmak üzere, toplam 22 hasta değerlendirmeye alındı. Hastalardan ameliyat öncesi, ameliyat sonrası 1. saat, 1. gün ve 4. günde kan örnekleri alındı. Fibrinolitik aktiviteyi belirlemek için t-PA, u-PA, PAI-1, t-PA/PAI-1 ve D-Dimer, trombosit aktivitesini belirlemek için trombosit agregasyonu ölçüldü. On-pump grubunda daha fazla olmak üzere her iki grupta da ameliyat sonrasında fibrinolitik aktivite yüksek bulundu. Bu değerler ameliyat sonrası 4. günde ameliyat öncesi seviyelerine döndü. Trombosit agregasyonu her iki grupta da anlamlı bir fark göstermedi. Genellikle on-pump ameliyatlarda hemodilüsyon ve kullanılan yüksek doz heparin nedeni ile ameliyat sonrası erken tromboz riskinin düşük olduğu düşünülür. Buna bağlı olarak da erken dönem antikoagulan kullanımı yaygın değildir. Buna karşılık off-pump bypass ameliyatlarında erken dönemde antikoagulan kullanma alışkanlığı vardır. Yaptığımız bu çalışmanın gösterdiği sonuç kardiyopulmoner bypass kullanılan hastalarda ameliyat sonrası D-dimer yüksekliği erken tromboz riskinin pompa sonrası da devam ettiğini göstermektedir ve hemen ameliyat sonrası antikoagulan kullanımı düşünülebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Off-pump. Bypass. Trombosit agregasyonu. Fibrinoliz. Açık kalp ameliyatı.

### The Effects of Cardiopulmonary Bypass on Platelet Aggregation and Fibrinolysis

#### ABSTRACT

In this study, platelet activity and fibrinolysis, which have an important role in hemostasis, were evaluated in patients undergoing off-pump and on-pump coronary bypass operation. Study was planned prospectively and a total of 22 patients who underwent coronary bypass operation were divided in two groups. 11 patients in off-pump group and 11 patients in the on-pump group were evaluated. Blood samples were taken from the patients preoperatively, 1 hour, 1 day and 4 days after surgery. t-PA, u-PA, PAI-1, t-PA/PAI-1 and D-Dimer were used to determine fibrinolytic activity, and platelet aggregation was measured to determine the degree of platelet activity. Postoperative fibrinolytic activity was higher in both groups, especially in on-pump group. Postoperative levels return to preoperative levels on the 4th day. There was no significant difference in the activity levels of platelets in both groups. It is generally considered that the risk of early postoperative thrombosis is low due to hemodilution and high-dose heparin used in on-pump surgeries. Accordingly, the use of early anticoagulants is not common. On the other hand, there is a habit of using anticoagulants in the early period in off-pump bypass surgeries. The results of our study show that the post-operative D-dimer elevation in patients using cardiopulmonary bypass shows that the risk of early thrombosis continues after the pump and, the use of anticoagulants immediately after surgery can be considered.

**Key Words:** Off-pump. Bypass. Platelet aggregation. Fibrinolysis. Open heart surgery.

**Geliş Tarihi:** 08.Ekim.2021

**Kabul Tarihi:** 02.Kasım.2021

Dr. Mustafa TOK  
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı,  
Bursa.  
Tel: 0 224 295 23 20  
E-posta: mustafatok@uludag.edu.tr

#### Yazarların ORCID Bilgileri:

Mustafa TOK: 0000-0001-9656-537X  
Engin SAĞDİLEK: 0000-0001-8696-4035  
Betül ÇAM: 0000-0003-4624-7992  
Kasım ÖZLÜK: 0000-0002-0799-3610

Açık kalp ameliyatları (AKA) içerisinde, koroner arter bypass greftleme ameliyatı, ya da kısa adı ile koroner bypass operasyonu en çok yapılan ameliyattır<sup>1</sup>. Koroner arter bypass greftleme ameliyatında anastomoz yapılan damarın ve bypass için kullanılan damar greftlerinin ortalama çapları 1,5-2 mm'dir. Bu nedenle erken greft tıkanması önemli bir komplikasyondur. AKA sonrası diğer önemli bir erken dönem komplikasyonu da kanamadır. Bu nedenle ameliyat sırasında ve sonrasında tromboz ve kanama arasında dikkatli bir denge kurulmasına ihtiyaç vardır.

Pompasız koroner bypass ameliyatı, pompalı (kardiyopulmoner bypass [KPB] kullanılarak yapılan) koroner bypass ameliyatına alternatif olarak ortaya çıkmıştır. Pompasız koroner arter bypass ameliyatlarında iyi sonuçlar alınabilir ancak, avantajları hala tartışma konusudur<sup>2,3</sup>. Pompalı koroner bypass ameliyatının neden olduğu inflamatuvar reaksiyonlar, pompasız koroner bypass ameliyatlarında daha az görülmektedir<sup>4</sup>. Bu reaksiyonlar esas olarak ameliyattan sonraki erken saatlerde ortaya çıkmaktadır. Bazı çalışmalarda koroner bypass ameliyatından sonra hemostatik, trombotik ve inflamatuvar sistemlerin belirgin bir aktivasyonunun birkaç hafta boyunca devam ettiği gösterilmiştir<sup>5-8</sup>. Pompalı koroner bypass ameliyatlarında, ameliyat sonrası ortaya çıkan postoperatif inflamatuvar ve prokoagülan olayların ana nedeninin pompa olup olmadığı halen açıklığa kavuşmamıştır. Çünkü son zamanlarda, KPB'ye ek olarak cerrahi travmanın da inflamatuvar, koagülasyon ve fibrinolitik yolların aktivasyonuna neden olabileceği varsayılmaktadır<sup>9</sup>. Ameliyat sonrası erken dönemde uygulanacak ilaç tedavisi ameliyat kadar önemlidir. Bu amaçla pompasız (off-pump) ve pompalı (on-pump) koroner bypass ameliyatlarından sonra trombositlerin aktivite durumunun ve fibrinolitik aktivitenin düzeyinin bilinmesi önemlidir. Bu nedenle çalışmamızda fibrinolitik sistemin aktif enzimi olan plazminin oluşmasını sağlayan endojen aktivatörlerin (doku-Plazminojen Aktivatörü [t-PA], üriner-Plazminojen Aktivatörü [u-PA]) ve bunların inhibitörü olan Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1 [PAI-1] ile fibrinolitik aktivite sonucu açığa çıkan fibrin yıkım ürünü olan D-dimerin tespiti ve hemostazda önemli rolü olan trombosit agregasyonunun belirlenmesi amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 11 Kasım 2014 tarih ve 2014-21/16 sayılı onayı alındıktan sonra başlandı. Hastalar bilgilendirilerek aydınlatılmış onamları alındı.

Çalışmaya dahil edilecek hastalar seçilirken, koroner anjiyografisi yapılmış, ortak konseyde koroner bypass ameliyatı kararı alınmış hastalar içerisinde kardiyopulmoner bypass kullanılarak (pompalı) koroner bypass yapılacak 16 hasta ile kardiyopulmoner bypass kullanılmadan (pompasız) koroner bypass yapılacak 14 hasta dahil edildi. Çalışmaya alınan hastaların ayrıntılı hikayeleri alındı, fizik muayeneleri yapıldı. Ameliyat sonrası erken dönem cerrahi kanaması olup tekrar ameliyata alınan hastalar ve karaciğer yetmezliği (ALT'nin normal değerinin 2 katından fazla olması) gelişen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Böylece pompasız hasta grubunda 11 hasta, pompalı hasta grubunda 11 hasta olmak üzere toplam 22 hasta değerlendirilmeye alındı.

## Cerrahi Yöntem

Bütün hastaların ameliyatları aynı ameliyat ekibi tarafından, standart cerrahi teknik kullanılarak off-pump ve on-pump olarak iki ayrı grupta gerçekleştirildi. Hastalardan ameliyat öncesi, ameliyat sonrası 1. saat, 1. gün ve 4. günde kan örnekleri alındı. Rutin biyokimyasal analizler Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi Klinik Biyokimya Merkez Laboratuvarında yapıldı.

## Fibrinoliz Testleri

t-PA (doku-Plazminojen Aktivatörü); u-PA (üriner-Plazminojen Aktivatörü); PAI-1 (Plazminojen Aktivatör İnhibitörü-1) ELISA (ASSERACHROM® t-PA, Diagnostica Stago, Inc.) ile değerlendirildi. D-dimer immüno türbidimetrik yöntemle bakıldı.

## Trombosit Agregasyonu

Agregometre çalışmaları Platelet Aggregation Profiler PAP-4CD® (Bio/Data Corporation, Montgomery, PA, USA) cihazında gerçekleştirildi. Uyarıcı ajan olarak ADP ve epinefrin kullanıldı.

## Sonuçların Değerlendirilmesi

Tüm bulgular, pompalı ve pompasız gruplarda ameliyat öncesi (AÖ), ameliyat sonrası (AS) 1. saat, 1. gün ve 4. gün arasında karşılaştırıldı. Pompalı ve pompasız grupların AÖ'sine göre AS 1. saat, 1. gün ve 4. gün değişimleri karşılaştırılarak iki grup arasında bir fark olup olmadığı değerlendirildi.

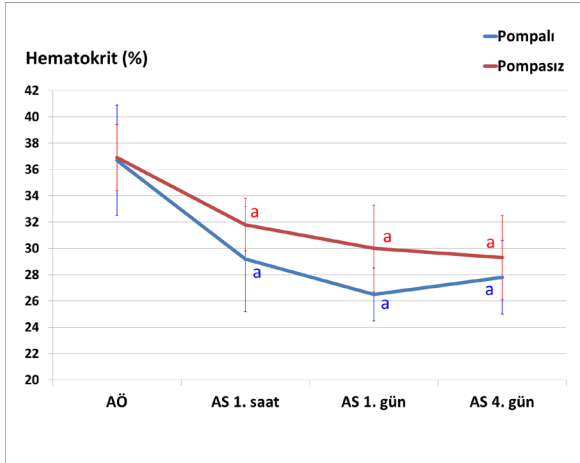
Fibrinolitik aktiviteye ait bulgular (tPA, uPA, PAI-1, D-Dimer), ameliyat sırasında verilen intravenöz sıvılar ve pompalı grupta pompa hatlarındaki sıvıların karışması sonucu ortaya çıkan dilüsyonu bertaraf etmek için ameliyat öncesi hematokrit değerine göre ameliyat sonrası 1. saat 1. gün ve 4. günde % değişimler dikkate alınarak düzeltilti. Sonuçlar düzeltilmiş değerler olarak verildi.

## İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi SPSS 23.0 istatistik paket programında yapılmıştır. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Normal dağılım gösteren veriler için iki grup karşılaştırmalarında t-testi uygulanmıştır. Gruplar arasında her bir zaman diliminde elde edilen ölçümlerin karşılaştırılması için yüzde değişim değeri hesaplanmıştır. Her bir grup içindeki zaman dilimleri arasındaki ölçümlerin analizinde tekrarlı ölçümlerin varyans analizi kullanılmıştır. Anlamlı bulunan sonuçlar için çoklu karşılaştırma testlerinden Bonferroni testi uygulanmıştır. Anlamlılık düzeyi  $\alpha=0,05$  olarak belirlenmiştir.

## Bulgular

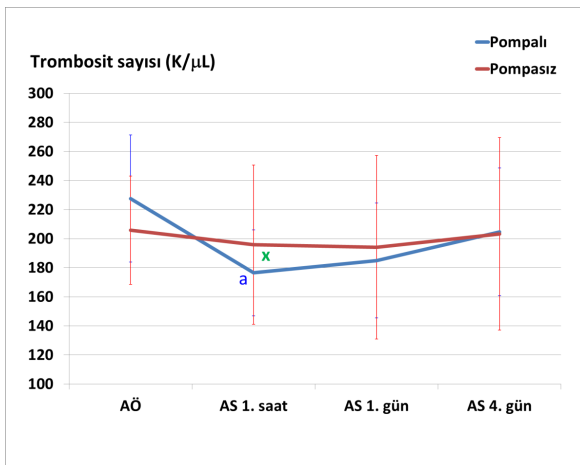
Pompa ve pompaşız her iki grupta hematokrit değerleri AÖ'ye göre AS 1. saat, 1. gün ve 4. günlerde anlamlı olarak düşüktü. AS 1. saat 1. gün ve 4. günler arasında bir fark görülmedi. Gruplar arası hematokrit değerinin % değişimleri açısından anlamlı bir fark bulunamadı. (Şekil 1).



Şekil 1.

Pompa ve pompaşız gruplarda AÖ, AS 1. saat, 1. gün ve 4. günde hematokrit değerleri. (a: AÖ'ye göre  $p < 0,05$ ).

Pompa grubunda trombosit sayısı AÖ'ye göre AS 1. saatte anlamlı olarak azalırken, AS 1. gün ve 4. günlerde anlamlı bir değişiklik gözlenmedi. Pompaşız grupta ise AÖ'ye göre AS değerlerinde bir farklılık yoktu. AS 1. saatte pompaşız gruba göre pompa grubunda trombosit sayısı anlamlı olarak daha düşüktü (Şekil 2).



Şekil 2.

Pompa ve pompaşız gruplarda AÖ, AS 1. saat, 1. gün ve 4. günde trombosit değerleri. (a: AÖ'ye göre  $p < 0,05$ ; x: Pompaşız grubuna göre  $p < 0,05$ ).

tPA değerleri AS 1. saatte her iki grupta anlamlı olarak arttı. AS 1. ve 4. günlerde her iki grupta da azaldı. tPA değerlerindeki % değişimler karşılaştırıldığında pompa grubu ile pompaşız grubu arasında AS 4. günde anlamlı fark bulundu (Tablo I-II, Şekil 3).

Tablo I. Pompa ve pompaşız grupların ameliyat öncesi, ameliyat sonrası 1. saat, 1. gün ve 4. gün fibrinolizis parametreleri.

		Ameliyat Öncesi	Ameliyat Sonrası 1. saat	Ameliyat Sonrası 1. gün	Ameliyat Sonrası 4. gün
t-PA (ng/ml)	Pompa	0.64 ± 0.16	1.05 ± 0.30 <sup>a</sup>	0.78 ± 0.15 <sup>a,b</sup>	0.52 ± 0.16 <sup>b,c</sup>
	Pompaşız	0.68 ± 0.20	1.34 ± 0.54 <sup>a</sup>	1.09 ± 0.42 <sup>a</sup>	0.83 ± 0.33 <sup>a,b</sup>
u-PA (ng/ml)	Pompa	0.26 ± 0.10	0.22 ± 0.11	0.24 ± 0.14	0.32 ± 0.13
	Pompaşız	0.22 ± 0.10	0.30 ± 0.11	0.30 ± 0.17	0.34 ± 0.13
PAI-1 (ng/ml)	Pompa	2.79 ± 0.46	3.30 ± 0.80	4.71 ± 0.62 <sup>a,b</sup>	4.03 ± 0.84 <sup>a,c</sup>
	Pompaşız	2.60 ± 0.56	2.65 ± 0.76	3.73 ± 0.89 <sup>a,b</sup>	3.47 ± 0.92 <sup>a,b</sup>
t-PA/PAI-1	Pompa	0.24 ± 0.08	0.33 ± 0.10 <sup>a</sup>	0.17 ± 0.04 <sup>a,b</sup>	0.13 ± 0.05 <sup>a,b</sup>
	Pompaşız	0.27 ± 0.09	0.52 ± 0.19 <sup>a</sup>	0.30 ± 0.11 <sup>b</sup>	0.26 ± 0.14 <sup>b</sup>
D-Dimer (ng/ml)	Pompa	0.35 ± 0.13	1.82 ± 0.90 <sup>a</sup>	2.09 ± 1.18 <sup>a</sup>	1.91 ± 0.88 <sup>a</sup>
	Pompaşız	0.64 ± 0.21	1.62 ± 0.91 <sup>a</sup>	2.25 ± 0.73 <sup>a,b</sup>	2.76 ± 1.39 <sup>a</sup>

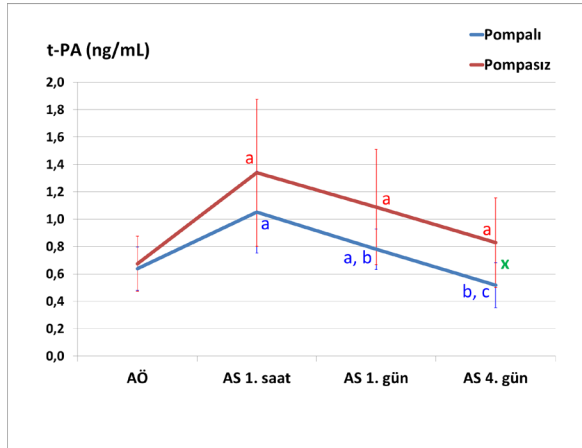
a: Ameliyat öncesi değere göre  $p < 0.05$

b: Ameliyat sonrası 1. saat değerine göre  $p < 0.05$

c: Ameliyat sonrası 1. gün değerine göre  $p < 0.05$

Tablo II. Pompa ve pompaşız gruplar arasında ameliyat öncesi ile karşılaştırıldığında ameliyat sonrası 1. saat, 1. gün ve 4. günde % değişimlerin karşılaştırılması.

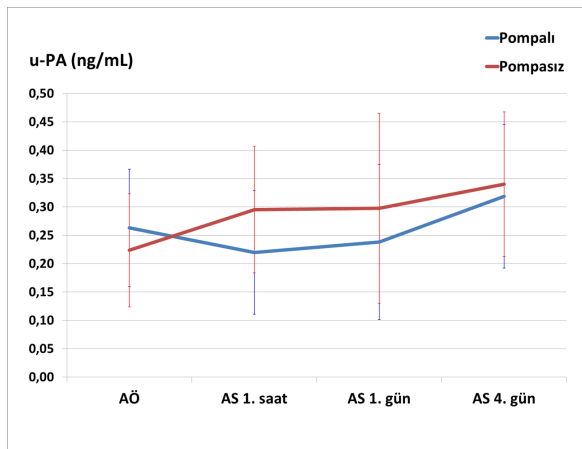
		Ameliyat Öncesine göre;					
		Ameliyat Sonrası 1. saatteki % değişim	p	Ameliyat Sonrası 1. gündeki % değişim	p	Ameliyat Sonrası 4. gündeki % değişim	p
t-PA (ng/ml)	Pompa	0.77 ± 0.57 (0.03-1.94)	$p > 0.05$	0.27 ± 0.30 (-0.20-0.76)	$p > 0.05$	-0.14 ± 0.33 (-0.70-0.29)	$p < 0.05$
	Pompaşız	1.06 ± 0.81 (0.11-2.63)		0.65 ± 0.50 (0.05-1.67)		0.26 ± 0.33 (-0.07-0.88)	
u-PA (ng/ml)	Pompa	-0.07 ± 0.51 (-0.80-0.78)	$p > 0.05$	-0.01 ± 0.65 (-0.73-0.92)	$p > 0.05$	0.34 ± 0.77 (-0.54-2.42)	$p > 0.05$
	Pompaşız	0.57 ± 0.84 (-0.49-1.94)		0.53 ± 0.79 (-0.64-1.68)		0.86 ± 1.19 (-0.41-3.37)	
PAI-1 (ng/ml)	Pompa	0.18 ± 0.37 (-0.31-0.94)	$p > 0.05$	0.74 ± 0.39 (0.26-1.36)	$p > 0.05$	0.45 ± 0.22 (0.04-0.78)	$p > 0.05$
	Pompaşız	-0.08 ± 0.27 (-0.37-0.39)		0.24 ± 0.27 (-0.14-0.68)		0.08 ± 0.19 (-0.21-0.48)	
t-PA/PAI-1	Pompa	0.68 ± 0.85 (-0.18-2.06)	$p > 0.05$	-0.23 ± 0.28 (-0.63-0.26)	$p < 0.05$	-0.39 ± 0.24 (-0.83-0.08)	$p < 0.05$
	Pompaşız	1.13 ± 0.98 (-0.29-2.50)		0.16 ± 0.35 (-0.33-0.73)		-0.01 ± 0.39 (-0.38-0.71)	
D-Dimer (ng/ml)	Pompa	4.44 ± 2.19 (1.76-8.88)	$p < 0.01$	5.76 ± 4.37 (0.59-16.93)	$p < 0.05$	5.94 ± 5.88 (0.25-17.35)	$p > 0.05$
	Pompaşız	1.68 ± 1.39 (0.31-4.09)		2.69 ± 1.05 (1.24-4.42)		3.49 ± 2.01 (1.24-7.49)	



Şekil 3.

Pompa ve pompasız grupların ameliyat öncesi, ameliyat sonrası 1. saat, 1. gün ve 4. gün t-PA değerleri. (a: ameliyat öncesine göre,  $p < 0,05$ ; b: ameliyat sonrası 1. saate göre,  $p < 0,05$ ; c: ameliyat sonrası 1. güne göre,  $p < 0,05$ ; x: pompa ile karşılaştırıldığında pompasız,  $p < 0,05$ )

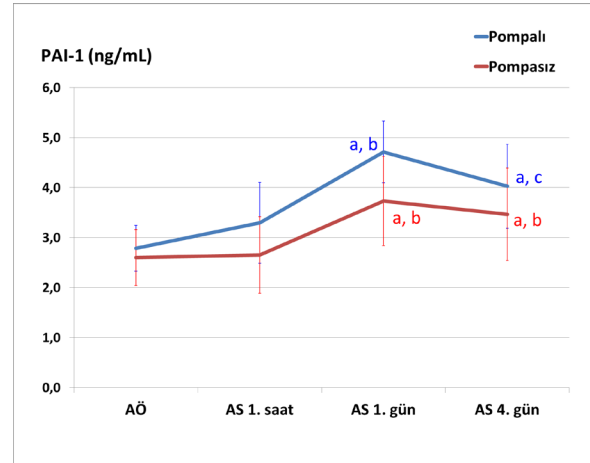
uPA açısından AÖ'ye göre AS 1. saat, 1. gün ve 4. günler arasında anlamlı bir fark gözlenmedi. Pompa ve pompasız grupların % değişimlerinin karşılaştırılmasında da anlamlı bir fark yoktu (Tablo I-II, Şekil 4).



Şekil 4:

Pompa ve pompasız grupların ameliyat öncesi, ameliyat sonrası 1. saat, 1. gün ve 4. gün u-PA değerleri.

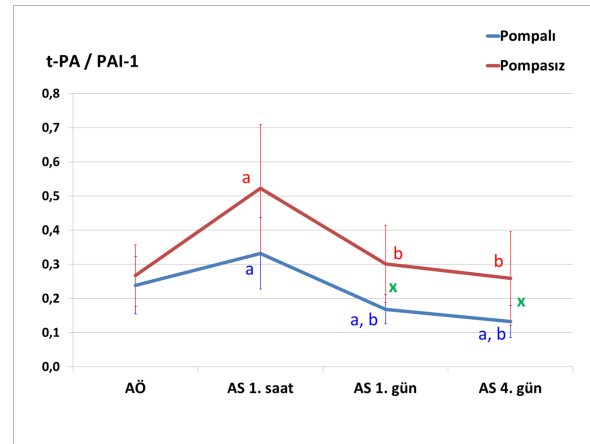
PAI-1 bulgularında, AÖ'ye göre AS 1. saatte her iki grupta da anlamlı bir fark görülmedi. AS 1. günde her iki grupta da anlamlı derecede artış görüldü. AS 4. günde AÖ'ye göre anlamlı olarak yüksek olmasına rağmen AS 1. güne göre pompa grubunda anlamlı derecede azalırken pompasız grupta bu azalma anlamlı değildi (Tablo I-II, Şekil 5).



Şekil 5:

Pompa ve pompasız grupların ameliyat öncesi, ameliyat sonrası 1. saat, 1. gün ve 4. gün PAI-1 değerleri. (a: ameliyat öncesine göre,  $p < 0,05$ ; b: ameliyat sonrası 1. saate göre  $p < 0,05$ ; c: ameliyat sonrası 1. güne göre,  $p < 0,05$ )

tPA/PAI-1 oranında AÖ'ye göre AS 1. saatte her iki grupta da anlamlı bir artış görüldü. AS 1. gün ve 4. günde AS 1. saate göre her iki grupta da anlamlı bir azalma görüldü. Pompa grubunda bu azalma AÖ'ye göre de anlamlıydı. % değişimler açısından gruplar arasında AS 1. ve 4. günler anlamlı olarak birbirinden farklıydı. Pompasız grupta % değişim AÖ değerlerinde iken pompa grubunda AÖ değerlerinin altına inmişti (Tablo I-II, Şekil 6).

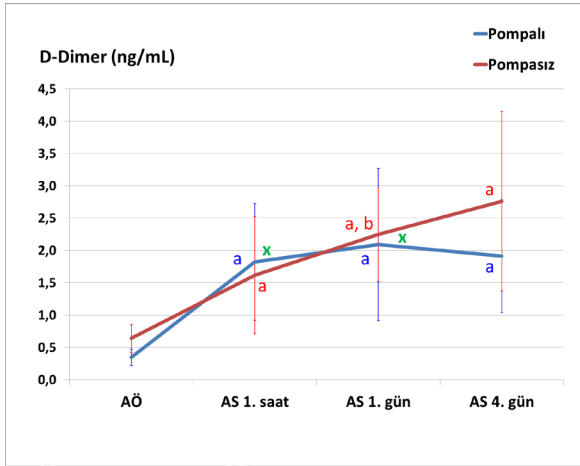


Şekil 6:

Ameliyat öncesi, ameliyat sonrası 1. saat, 1. gün ve 4. gün pompa ve pompasız grupların t-PA/PAI-1 oranları. (a: ameliyat öncesine göre,  $p < 0,05$ ; b: ameliyat sonrası 1. saate göre,  $p < 0,05$ ; c: ameliyat sonrası 1. güne göre,  $p < 0,05$ ; x: pompa ile karşılaştırıldığında pompasız,  $p < 0,05$ )

D-Dimer değerleri her iki grupta da AÖ'ye göre AS 1. saat, 1. gün ve 4. günlerde anlamlı olarak yükseldi (Tablo I-II, Şekil 7).

## Kardiyopulmoner Bypassın Hemostaza Etkileri



Şekil 7:

Pompa ve pompa olmayan grupların ameliyat öncesi, ameliyat sonrası 1. saat, 1. gün ve 4. gün D-Dimer değerleri. (a: ameliyat öncesine göre,  $p < 0,05$ ; b: ameliyat sonrası 1. saate göre,  $p < 0,05$ ; x: pompa ile karşılaştırıldığında pompa olmayan,  $p < 0,05$ )

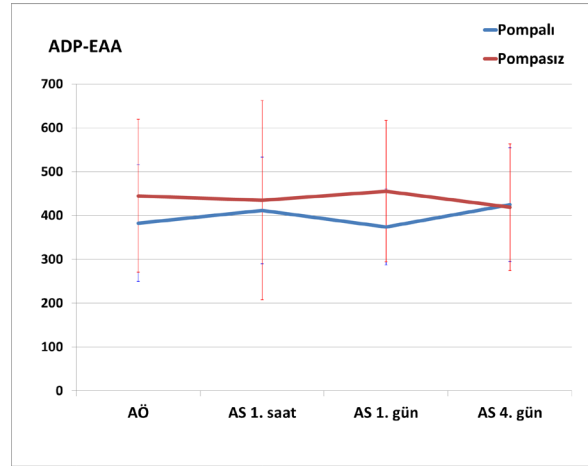
ADP ve epinefrin ile uyarılan trombosit agregasyonunda AÖ'ye göre AS 1. saat, 1. gün ve 4. günler arasında anlamlı bir fark gözlenmedi. Pompa ve pompa olmayan grupların % değişimlerinin karşılaştırılmasında da anlamlı bir fark yoktu (Tablo III-IV, Şekil 8-9).

**Tablo III.** Pompa ve pompa olmayan grupların ameliyat öncesi, ameliyat sonrası 1. saat, 1. gün ve 4. gün trombosit agregasyon değerleri (EAA: eğri altındaki alan)

		Ameliyat Öncesi	Ameliyat Sonrası 1. saat	Ameliyat Sonrası 1. gün	Ameliyat Sonrası 4. gün
ADP EAA	Pompa	382.7 ± 133.2	411.7 ± 121.6	373.8 ± 86.9	424.7 ± 129.8
	Pompa Olmayan	444.8 ± 174.4	435.1 ± 227.3	455.5 ± 161.3	419.0 ± 144.1
Epinefrin EAA	Pompa	438.0 ± 122.7	362.8 ± 115.7	391.4 ± 105.3	330.4 ± 98.2
	Pompa Olmayan	440.9 ± 204.3	419.4 ± 221.9	451.5 ± 179.5	276.1 ± 93.5

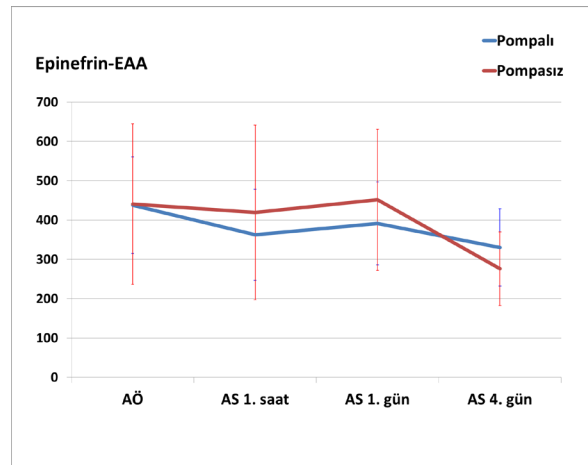
**Tablo IV.** Pompa ve pompa olmayan gruplar arasında ameliyat sonrası 1. saat, 1. gün ve 4. gün trombosit agregasyon parametrelerinin % değişimlerinin ameliyat öncesi değerleri ile karşılaştırılması. (EAA: eğri altındaki alan)

		Ameliyat Öncesine göre;					
		Ameliyat Sonrası 1. saatteki % değişim	p	Ameliyat Sonrası 1. gündeki % değişim	p	Ameliyat Sonrası 4. gündeki % değişim	p
ADP EAA	Pompa	0.19 ± 0.59 (-0.26-1.86)	$p > 0.05$	0.12 ± 0.58 (-0.55-1.63)	$p > 0.05$	0.32 ± 0.94 (-0.59-2.96)	$p > 0.05$
	Pompa Olmayan	-0.03 ± 0.45 (-0.74-0.85)		0.16 ± 0.64 (-0.57-1.73)		0.34 ± 1.36 (-0.75-3.71)	
Epi-nefrin EAA	Pompa	-0.16 ± 0.17 (-0.39-0.13)	$p > 0.05$	-0.05 ± 0.30 (-0.55-0.33)	$p > 0.05$	-0.16 ± 0.49 (-0.52-1.14)	$p > 0.05$
	Pompa Olmayan	-0.04 ± 0.29 (-0.70-0.25)		0.16 ± 0.57 (-0.62-1.04)		-0.12 ± 0.72 (-0.79-1.14)	



Şekil 8:

Ameliyat öncesi, ameliyat sonrası 1. saat, 1. gün ve 4. gün pompa ve pompa olmayan grupların ADP tarafından indüklenen agregasyondaki eğri altındaki alan (EAA) değerleri.



Şekil 9:

Ameliyat öncesi, ameliyat sonrası 1. saat, 1. gün ve 4. gün pompa ve pompa olmayan grupların epinefrin tarafından indüklenen agregasyondaki eğri altındaki alan (EAA) değerleri.

## Tartışma ve Sonuç

Kardiyopulmoner bypass (pompa), klasik konvansiyonel koroner bypass cerrahisinde kullanılan, ameliyat sırasında ve sonrasında hemostazın önemli ölçüde bozulmasına neden olan, karmaşık bir yöntemdir. Bu yöntemde yabancı yüzey ile temas, pompanın mekanik travma etkisi, pompanın vücutta oluşturduğu non-pulsatil akım, hemodilüsyon, heparinizasyon derecesi, farmakolojik ajanların yoğun kullanımı, bu ajanların klirensi, kan kaybı, kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu, bu karmaşayı yaratır. Bu karmaşık sistemin hemostatik ve fibrinolitik sistemi etkilediğine dair birçok çalışma yapılmış ve yapılmaya devam etmektedir.

KPB cerrahisinde, kanın endotelial olmayan yabancı yüzey (pompa hattı) ile teması trombin ve devamında fibrin oluşumuna neden olur. Daha sonra endotelial hücreden t-PA'nın salınımı artar ve plazminojenin aktivasyonu gerçekleşir<sup>10</sup>. Ayrıca, pompa hatlarında ve pompa bileşenlerinde fibrin varlığı da gösterilmiştir<sup>11,12</sup>. Fibrin bir yandan oluşurken, diğer yandan fibrinolitik sistemin aktivasyonu ile yıkılır. Fibrini yıkmak için t-PA'da belirgin bir artış görülür. D-dimerde artış fibrin yıkımının bir göstergesidir. KPB cerrahisinde yüzeye tutunan fibrin, t-PA'nın dolayısıyla plazminojenin aktivasyonu için bir alan yaratır. KPB başlangıcından kısa bir süre sonra plazmin oluşumunda 10-100 kat artış olduğu, buna bağlı olarak da fibrin yıkım ürünlerinde 10-20 kat artış olduğu gösterilmiştir<sup>13</sup>.

KPB'nin başlamasından 5 dakika sonra, "trombin patlaması" olarak tanımlanan trombin oluşumunun 20 kat arttığı gösterilmiştir. Bu artışın ameliyatın kendisine bağlı olmayıp, kanın bypass devresi ile temas etmesine bağlı, spesifik veya hemostatik olmayan bir süreçle ilgili olduğu gösterilmiştir. Buna bağlı olarak, daha çok çözünebilir fibrin oluşmaktadır. Fibrin oluşumu başlangıçta t-PA salınımını artırırken aynı zamanda PAI-1 salınımına da yol açmaktadır. Başlangıçta t-PA'daki artış PAI-1 artışından daha fazladır<sup>14</sup>.

Pompalı ve pompasız bypass uygulanan hastalara operasyon sırasında verilen intravenöz sıvılar ve pompalı bypass uygulanan hastalarda ilave olarak pompa hatlarındaki sıvıların karışması dilüsyona neden olmaktadır. Bu nedenle laboratuvar bulgularını (t-PA, u-PA, PAI-1 ve D-dimer) ameliyat öncesine göre hematokrit değerindeki % değişimler oranında düzelterek düzeltilmiş değerler olarak verilmiştir.

Pompalı ve pompasız koroner bypass yapılan hastaların t-PA düzeylerinde AÖ'ye göre AS 1. saatteki artış, birinci gündeki hafif azalmanın ardından dördüncü günde normal seviyelerine dönmektedir. Bu bulgular, Chandler ve ark. ile Edmunds ve ark.'nın çalışmalarıyla uyumludur<sup>10,15</sup>. u-PA düzeylerinde her iki yöntemde de ameliyat öncesine göre anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır.

Fibrinolitik aktivitenin önemli göstergelerinden biri olan D-Dimer değerleri pompasız grupta AÖ'ye göre AS 4. güne kadar artmaya devam ederken, pompalı grupta AS 1. saatte artan değerleri sonrasında 4. güne kadar benzer seviyelerde devam etmektedir. Pompalı ve pompasız grupta AS 1. saatte tPA ve D-Dimer değerlerindeki artış AS 1. saatte fibrinolitik aktivitenin arttığını destekler niteliktedir.

KPB kullanılmayan ameliyatta, temas aktivasyonuna sebep olacak bir durum yoktur. Bundan dolayı trombin oluşumunda erken bir zirve beklenmez. Fibrin yokluğuna bağlı olarak da fibrinolitik sistemin aktivasyonunda KPB kullanılan ameliyatlarda olduğu kadar artış beklenmez. Vallely ve ark, yaptıkları çalışmada, pompasız bypass yapılan hastalarda, trombin

oluşumunda artışın daha az olduğu ifade edilmektedir<sup>16</sup>. Bununla birlikte, bir başka çalışmada pompalı ve pompasız bypass ameliyatında, doku faktörü yolunun eşit aktivasyonu nedeni ile ameliyat sonrası 24 saat içinde trombin oluşumu ve fibrinolitik aktivite artışı eşit bulunmuştur<sup>17</sup>. Bu bulgular bizim uPA bulgularımızla benzerlik göstermektedir. Bizim çalışmamızda, pompalı gruptaki ameliyat sonrası tPA'daki %29'luk artışa rağmen pompasız gruptaki %82'lik artış iki yöntem arasında anlamlı bir fark oluşturmasa da ilginçtir.

PAI-1'in pompalı ve pompasız her iki grupta da AS hafif yükselmeye başladığı ama asıl artışı AS 1. günde gösterdiği ve sonrasında da azaldığı gözlenmektedir. Her iki yöntem arasında fark yoktur. tPA/PAI-1 oranı pompalı ve pompasız her iki grupta da AS 1. saatte anlamlı olarak artmakta ardından normal seviyelere dönmektedir.

Travma ve endotel hasarında t-PA artışı PAI-1 artışından daha hızlı olmaktadır. Pompalı koroner bypass ameliyatlarında da pompanın karışık düzeni içinde t-PA ve PAI-1 artışı olmaktadır. PAI-1'deki artış t-PA'ya göre daha yavaş seyrettiği için pompalı koroner bypass ameliyatlarında AS 1. saatte t-PA/PAI-1 yüksek dolayısıyla fibrinolitik aktivitenin daha fazla olduğu görülmektedir.

KPB'nin başlamasıyla beraber gelişen olaylar sonucu trombin seviyesindeki artış ve oluşan çözünebilir fibrinin ardından t-PA'nın yükselmesine ve takiben PAI-1 artışına neden olmaktadır. Chandler ve Velan t-PA seviyesindeki artışın KPB'nin 5. dakikasında 6 kat arttığını ve hep yükselmeye devam ettiğini PAI-1 seviyesinin KPB'nin bitimine kadar artmayıp ameliyat sonrası 2. saatte 15 kat arttığını, ameliyat sonrası t-PA seviyesinin artmaya devam etmesine rağmen PAI-1 artışı nedeni ile t-PA/PAI-1 oranının azaldığını ifade etmektedirler<sup>14</sup>.

Trombosit sayısında yalnızca pompalı grupta AS 1. saatte anlamlı azalma gözlenmiştir. Trombosit sayısındaki azalma normal sınırlar içinde kalsa da (ortalama  $176.000/mm^3$ ) ameliyat öncesine göre yaklaşık %22'lik bir azalma söz konusudur. Pompasız grupta ameliyat, trombosit sayısında herhangi bir değişime sebep olmamıştır. Bu bulgular Roy ve ark.'nın yapmış oldukları çalışma ile çok benzerdir<sup>18</sup>. Pompalı ameliyat sırasında pompa hattındaki yabancı yüzeylerin ve oksijenatör membranının trombositleri dolaşımdan uzaklaştırdığı farklı çalışmalar ile gösterilmiştir. Pompa hatlarındaki fibrin birikimleri de gösterilmiştir. Trombosit sayısı tehlikeli düzeylere inmemektedir (minimum  $125.000/mm^3$ ).

Trombosit fonksiyonlarının değerlendirildiği agregometre çalışmalarında ameliyat öncesine göre ameliyat sonrasında ve her iki yöntem arasında anlamlı fark görülmemiştir. Başka çalışmalar da benzer şekilde trombosit fonksiyonlarında değişiklik olmadığını rapor etmişlerdir<sup>19</sup>.

## Kardiyopulmoner Bypassın Hemostaza Etkileri

Bu çalışmaya dahil edilen hasta sayısı fazla değildir. Elde edilen sonuçlar daha geniş seride çalışılması gereğini ortaya koymaktadır.

AS 1. saat ve 1. günde pompalı grupta D-dimer artış oranı pompasız gruba göre daha fazladır ve bu istatistiksel olarak anlamlıdır. D-dimer AS 4. günde normale dönmektedir. Bu sonuca göre KPB kullanılan operasyonlarda postoperatif erken dönemde antikoagülan kullanımı daha önemli olabilir. Halbuki bugüne kadar, rutinimiz genellikle pompasız ameliyatlarda antikoagülanların erken kullanımının gerektiği şeklinde idi. Pompasız grupta t-PA değerleri AS 4. günde önemli ölçüde arttı. Erken fibrinoliz aşamasında t-PA'nın arttığını biliyoruz. Bu sonuca göre pompasız ameliyatlarda antikoagülan kullanımı erken saatlerde değil 4. güne doğru daha önemli hale gelmektedir diye düşünüyoruz. Bugüne kadar bildiklerimizin dışında bulduğumuz bu iki sonuç bile konu üzerinde daha geniş serilerde çalışmaların yapılması gerektiğini göstermektedir.

### Etik Kurul Onay Bilgisi:

**Onaylayan Kurul:** Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

**Onay Tarihi:** 11 Kasım 2014

**Karar No:** 2014-21/16

### Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve Tasarım: M.T., K.Ö.; Veri toplama ve işleme: M.T., E.S., B.Ç.; Analiz ve verilerin yorumlanması: M.T., E.S., B.Ç., K.Ö.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması M.T., E.S., K.Ö.

### Destek ve Teşekkür Beyanı:

Bu çalışma için herhangi bir kurumdan maddi destek alınmamıştır. Bu çalışma, Dr. Mustafa Tok'un Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıp-Fizyoloji doktora tezinden üretilmiştir.

### Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

## Kaynaklar

1. Melly L, Torregrossa G, Lee T, Jansens JL, Puskas JD. Fifty years of coronary artery bypass grafting. *J Thorac Dis* 2018; 10(3): 1960-7.
2. Sabik JF, Gillinov AM, Blackstone EH, et al. Does off-pump coronary surgery reduce morbidity and mortality? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 124(4): 698-707.
3. Parolari A, Alamanni F, Cannata A, et al. OPCAB versus CABG: meta-analysis of currently available randomized trials. *Ann Thorac Surg* 2003; 76(1): 37-40.
4. Plicner D, Stoliński J, Wałowicz M, et al. Preoperative values of inflammatory markers predict clinical outcomes in patients after CABG, regardless of the use of cardiopulmonary bypass. *Indian Heart J* 2016; 68(3): 10-5.
5. Moor E, Hamsten A, Blombäck M, Herzfeld I, Wiman B, Rydén L. Hemostatic factors and inhibitors and coronary artery bypass grafting: preoperative alterations and relation to graft occlusion. *Thromb Haemost* 1994; 72(3): 335-42.
6. Mannucci L, Gerometta PS, Mussoni L, et al. One month follow-up of haemostatic variables in patients undergoing aortic coronary bypass surgery: effect of aprotinin. *Thromb Haemost* 1995; 73(3): 356-61.
7. Parolari A, Colli S, Mussoni L, et al. Coagulation and fibrinolytic markers in a two-month follow-up of coronary bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125(2): 336-43.
8. Li N, Astudillo R, Ivert T, Hjemdahl P. Biphasic prothrombotic and inflammatory responses after coronary artery bypass surgery. *J Thromb Haemost* 2003; 1(3): 470-6.
9. Biglioli P, Cannata A, Alamanni F, et al. Biological effects of off-pump versus on-pump coronary artery surgery: focus on inflammation, hemostasis and oxidative stress. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003; 24(2): 260-9.
10. Edmunds LH Jr. Managing fibrinolysis without aprotinin. *Ann Thorac Surg* 2010; 89(1): 324-31.
11. Bonk R, Trowbridge C, Stammers A, et al. Soluble fibrin monomer complex and cardiopulmonary bypass. *J Extra Corpor Technol* 2009; 41(3): 157-60.
12. Hoshino K, Muranishi K, Kawano Y, et al. Soluble fibrin is a useful marker for predicting extracorporeal membrane oxygenation circuit exchange because of circuit clots. *J Artif Organs* 2018; 21(2): 196-200.
13. Chandler WL, Velan T. Plasmin generation and D-dimer formation during cardiopulmonary bypass. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2004; 15(7): 583-91.
14. Chandler WL, Velan T. Secretion of tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor 1 during cardiopulmonary bypass. *Thromb Res* 2003; 112(3): 185-92.
15. Chandler WL, Velan T. Estimating the rate of thrombin and fibrin generation in vivo during cardiopulmonary bypass. *Blood* 2003; 101(11): 4355-62.
16. Valley MP, Bannon PG, Bayfield MS, Hughes CF, Kritharides L. Quantitative and temporal differences in coagulation, fibrinolysis and platelet activation after on-pump and off-pump coronary artery bypass surgery. *Heart Lung Circ* 2009; 18(2): 123-30.
17. Casati V, Gerli C, Franco A, et al. Activation of coagulation and fibrinolysis during coronary surgery: on-pump versus off-pump techniques. *Anesthesiology* 2001; 95(5): 1103-9.
18. Roy S, Saha K, Mukherjee K, et al. Activation of coagulation and fibrinolysis during coronary artery bypass grafting: a comparison between on-pump and off-pump techniques. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2014; 30(4): 333-41.
19. Hertfelder HJ, Bös M, Weber D, Winkler K, Hanfland P, Preusse CJ. Perioperative monitoring of primary and secondary hemostasis in coronary artery bypass grafting. *Semin Thromb Hemost* 2005; 31(4): 426-40.





ÖZGÜN ARAŞTIRMA

## Serviks Kanserinde Brakiterapi ve SBRT Planlarının Dozimetrik Parametrelerinin Retrospektif Olarak Karşılaştırılması

Metin ZORLUTUNA, Candan DEMİRÖZ ABAKAY, Mehmet TOSUN, Hidayetül Mediha KILIÇ, Meral KURT, Sibel KAHRAMAN ÇETİNTAŞ, Süreyya SARIHAN, Ali ALTAY

Bursa Uludağ üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkoloji Anabilim Dalı, Bursa.

### ÖZET

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda tedavi almış serviks kanseri tanılı 15 hastaya ait arşiv materyali elde edildi. Brakiterapi ve SBRT planları oluşturularak karşılaştırıldı. Veriler *Accuray Precision* TPS'ye aktarılmış, retrospektif planların oluşturulması için planlanan hedef hacim (PTV) ve kritik organlar (mesane, rektum, sigmoid kolon, kemik iliği) konturlandı. Tüm hastalar için reçete edilen toplam doz 21 Gy, 3 fraksiyonda verildi. Oluşturulan sanal planlardaki DVH'ler ile doz dağılımları elde edildi. Kritik organ (mesane, rektum, sigmoid kolon ve kemik iliği) dozları ve EQD<sub>2</sub> ve BED değerlerinin karşılaştırılması amaçlandı. Tedavi teknikleri arasında mesanenin D<sub>0,10cc</sub> değerleri için SBRT tekniği lehine anlamlı fark bulundu. Kemik iliğinin D<sub>50,00cc</sub>, D<sub>75,00cc</sub> ve D<sub>100,00cc</sub> değerleri için SBRT tekniği lehine anlamlı fark bulundu. Mesanenin EQD<sub>2</sub> ve BED değerleri ( $\alpha/\beta=3$ ) ve ( $\alpha/\beta=10$ ) açısından D<sub>0,10cc</sub> için SBRT lehine olumlu yönde anlamlı farklılık bulundu. Kemik iliğinin EQD<sub>2</sub> ve BED değerleri ( $\alpha/\beta=3$ ) ve ( $\alpha/\beta=10$ ) açısından D<sub>50,00cc</sub>, D<sub>75,00cc</sub> ve D<sub>100,00cc</sub> için SBRT lehine anlamlı farklılık bulundu. Sonuç olarak; SBRT, EBRT sonrası standart tedavi olarak görülen BRT'nin uygulanabilir olmadığı durumlarda iyi bir alternatif olarak kullanılabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Serviks Kanseri. SBRT. Brakiterapi. CyberKnife®.

### Retrospective Comparison of the Dosimetric Parameters of Brachytherapy and Sbrt Plans in Cervical Cancer

#### ABSTRACT

Archival material belonging to 15 patients diagnosed with cervical cancer who were treated at Bursa Uludağ University Faculty of Medicine, Department of Radiation Oncology were obtained. Brachytherapy and SBRT plans were created and compared. The data were transferred to *Accuray Precision* TPS, the planned target volume (PTV) and critical organs (bladder, rectum, sigmoid colon, bone marrow) were contoured to create retrospective plans. The total dose prescribed for all patients was 21 Gy, given in 3 fractions. Dose distributions were obtained with the DVHs in the created virtual plans. It was aimed to compare critical organ (bladder, rectum, sigmoid colon and bone marrow) doses and EQD<sub>2</sub> and BED values. There was a significant difference between the treatment techniques in favor of the SBRT technique for bladder D<sub>0,10cc</sub> values. A significant difference was found in favor of the SBRT technique for the D<sub>50,00cc</sub>, D<sub>75,00cc</sub> and D<sub>100,00cc</sub> values of the bone marrow. A positive significant difference was found in favor of SBRT for D<sub>0,10cc</sub> in terms of EQD<sub>2</sub> and BED values ( $\alpha/\beta=3$ ) and ( $\alpha/\beta=10$ ) of the bladder. A significant difference was found in favor of SBRT in terms of EQD<sub>2</sub> and BED values of bone marrow ( $\alpha/\beta=3$ ) and ( $\alpha/\beta=10$ ) for D<sub>50,00cc</sub>, D<sub>75,00cc</sub> and D<sub>100,00cc</sub>. As a result; SBRT can be used as a good alternative in cases where BRT, which is seen as the standard treatment after EBRT, is not feasible.

**Key Words:** Cervical Cancer. SBRT. Brachytherapy. CyberKnife®.

**Geliş Tarihi:** 18.Ekim.2021

**Kabul Tarihi:** 10.Kasım.2021

Dr. Candan DEMİRÖZ ABAKAY  
Bursa Uludağ üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Radyasyon Onkoloji Anabilim Dalı,  
Bursa.  
Tel: 0533 666 35 07  
E-posta: candande@uludag.edu.tr

#### Yazarların ORCID Bilgileri:

Metin ZORLUTUNA: 0000-0001-9445-2208  
Candan DEMİRÖZ ABAKAY: 0000-0001-5380-5898  
Hidayetül Mediha KILIÇ: 0000-0002-0022-1140  
Mehmet TOSUN: 0000-0002-8034-2507  
Meral KURT: 0000-0003-1637-910X  
Sibel KAHRAMAN ÇETİNTAŞ: 0000-0002-4483-9284  
Süreyya SARIHAN: 0000-0003-4816-5798  
Ali ALTAY: 0000-0003-2224-9248

Serviks kanseri önlenilebilirliği yüksek bir kanser türü olmasına rağmen, dünya çapında ciddi bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Dünya genelinde kadınlar arasında en yaygın dördüncü ve gelişmekte olan ülkelerde en yaygın ikinci kanserdir. Yaklaşık 600,000 kadına malignite teşhisi konulmakta ve dünya çapında her yıl 300,000'den fazla kadın bu hastalıktan ölmektedir<sup>1</sup>. Amerikan Kanser Derneği, 2020'de Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) serviks kanserinden 13,800 olay vakası ve 4290 ölümün meydana geleceğini öngörmektedir. Gelişmiş ülkelerde rutin *Pap smear* ve HPV testleri serviks kanseri teşhisini erken dönemde yakalasa da, gelişmekte olan ülkelerde hastalık genellikle ileri evrelerde teşhis edilmektedir<sup>1</sup>. Kanser doğal ilerleyişi göz önüne alındığında, hastalık erken tespit edilirse iyileşme oranı yüksektir, ancak serviks kanseri için tedavi edilen hastaların yaklaşık üçte birinde tedaviyi tamamladıktan sonraki ilk 2 yıl içinde nüksler sık görülür. Birincil tedavi başarısız olduğunda, nüks hastalıkta başarı şansı oldukça azdır. Bu nedenle, kanser nüksünün erken tespiti sağ kalım başarısını etkileyebilir<sup>2</sup>.

Lokal ileri serviks kanserinin primer tedavisi kemoradyoterapidir. Eksternal radyoterapi, normal doku toksisitesi nedeniyle yüksek dozlara çıkılamaması tedavinin başarısını azaltmaktadır<sup>3</sup>.

Brakiterapi ise serviks kanserinin küratif tedavisi için kritik öneme sahiptir. Eksternal RT ile sağlanamayan hedef tümör dozu brakiterapi ile sağlanabilir ve kritik organ dozlarını sağlamada eksternal radyoterapiden daha güvenlidir. Bununla birlikte, lokal ileri serviks kanserli hastalarda interstisyel brakiterapi gereken durumlar da olabilir<sup>4</sup>.

Stereotaktik vücut radyoterapisi (SBRT), son yıllarda teknolojiye görülen önemli gelişmeler ile klinik radyoterapide hızla gelişen bir alandır. Daha küçük hacimlerin kesin olarak hedeflenmiş ışınlanması, başka şekilde tedavi edilemeyen lezyonların tedavisi ve hipofraksiyonasyonun kullanılması, radyoterapi uygulaması için daha büyük avantajlar sağlar<sup>5</sup>. SBRT, birçok açıdan yüksek doz hızlı (HDR) brakiterapiye benzer, hipofraksiyone büyük fraksiyon dozları ve doz dağılımları, hedef etrafında hızlı bir düşüşle, ancak doz dağılımını brakiterapiden daha verimli bir şekilde şekillendirme yeteneği ile kullanılır<sup>6</sup>. Çok sayıda ışın demetinin ve stereotaktik izlemenin teknolojik avantajı, robotik radyocerrahinin bir hedef etrafında daha küçük bir marj kullanmasına ve bu nedenle daha az normal doku yüksek dozda radyasyon almasına olanak tanır<sup>7</sup>. CyberKnife® ise SBRT'ye iki büyük yenilik getirmiştir. İzomerkezi olmayan bir tedavi cihazı olması sebebi ile hastaya istediği açıdan ışın verirken bir diğer özelliği ise hastayı sabitlemek yerine hedefi izleyip tedavi esnasında radyolojik olarak doğrularak ışınlama yapar. Son dönemde SBRT uygulamalarındaki artışın nedeni tedavi sürecinin daha kolay olması, hedef dozun daha konformal olması, kritik

organların yüksek ve orta dozlarda daha iyi korunabilmesi ve eşzamanlı hedef takibi imkanı gösterilebilir<sup>8</sup>.

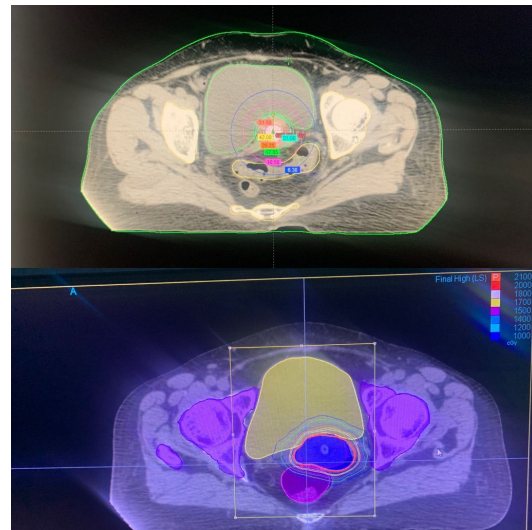
Bu çalışmada serviks kanseri tanılı 15 hastanın bilgisayarlı tomografi görüntüleri kullanılarak Brakiterapi ve Accuray Precision tedavi planlama sistemlerinde planları yapıldı ve kritik organ dozlarının dozimetrik karşılaştırması yapıldı.

## Gereç ve Yöntem

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda lokal ileri evre serviks kanseri tanılı 15 hastanın; eksternal RT sonrası BT ile elde edilen üç boyutlu rekonstrüksiyon kesit görüntüleri tedavi planları oluşturulmak üzere, dijital ortam (Digital Imaging and Communications in Medicine, DICOM) aracılığı ile Afterloading HDR brakiterapi cihazı ve Accuray Precision Tedavi Planlama Sistemi'ne gönderildi. Çalışmada SPSS 23.0 versiyonlu istatistik programı kullanılmıştır. Bu programda normal dağılım gösteren ( $p>0,05$ ) verilerde t-testi, normal dağılım göstermeyen ( $p<0,05$ ) verilerde ise Mann Whitney U testi uygulanmıştır. Bu çalışmada Uludağ Üniversitesi Etik Kurulu'ndan onay almıştır.

## Konturlama

Her lezyon Ge Discovery RT bilgisayarlı tomografi cihazından elde edilen görüntüler (1 mm kesit kalınlığı) kullanıldı (Şekil 1). Hedef hacim ve korunacak organlar için konturlar uzman radyasyon onkoloğu tarafından oluşturulmuştur. Her iki planlama yönteminde de GTV ve normal dokular için ayrı konturlandı. CI (Konformite İndeksi), HI (Homojenite İndeksi) ve rektum, mesane, sigmoid kolon, kemik iliği ile BED-EQD<sub>2</sub> dozları değerlendirildi.



Şekil 1:  
Brakiterapi – CyberKnife Planlaması

## Serviks Kanserinde Brakiterapi ve SBRT Planlarının Karşılaştırılması

Brakiterapi konturlamasında, uygulanan tandem ve servikal silindir klinik hedef volüm (CTV) olarak konturlandı. Planlanan hedef volüm (PTV), CTV+0,5cm olarak belirlendi. PTV için 3x7Gy reçete dozu verildi. Uygulama Varian Gammamed IX12 brakiterapi cihazı ile Ir-192 kaynak kullanılarak yüksek doz hızlı (HDR) olarak yapıldı.

SBRT uygulaması Cyberknife M6 (Accuray®- Sunnyvale, Kaliforniya, ABD) cihazında yapıldı. SBRT planlaması hedef hacim olarak belirlenen GTV üzerine superior ve inferior yönlerde 5mm, kalan diğer yönlerde 3 mm marj verilerek PTV oluşturulmuştur. PTV için 3 x 7Gy reçete dozu verildi. Tedavi planlaması için fraksiyon ve riskli organlardaki doz sınırlamalarında UCLA'nın (Kaliforniya Üniversitesi, Los Angeles) belirlediği serviks için SBRT protokolü kullanıldı.

### Bulgular

Hastaların medyan yaş değeri 55(44-68) dir. Karşılaştırılmış analizler sonucunda dozun SBRT tedavi planlama sisteminde hedef hacmi daha iyi sardığı ve dozun daha homojen dağıldığı görüldü. HI ve CI değerleri SBRT tedavi planlama sisteminde oldukça düşük kaydedilmiştir. Tedavi teknikleri için PTV'nin aldığı doz 21 Gy olarak belirlenmiş ve kaydedilen değerlerin sabit olduğu görülmüştür. İki tedavi tekniğinde de reçetelendirilen dozun tamamını PTV'nin aldığı görüldü.

Her iki teknik arasında mesanenin D<sub>0,10cc</sub> (p=0,004) değerleri için sonuçlar SBRT lehine anlamlı fark bulunurken mesanenin D<sub>2,00cc</sub> (p=0,99) ve D<sub>5,00cc</sub> (p=0,614) değerleri için anlamlı fark bulunmadı.

Rektumun D<sub>0,10cc</sub> (p=0,829), D<sub>2,00cc</sub> (p=0,217) ve D<sub>5,00cc</sub> (p=0,985) değerleri için tedavi teknikleri arasında anlamlı fark bulunmazken, rektumun D<sub>0,10cc</sub> ve D<sub>2,00cc</sub> değerleri için en düşük değer Brakiterapi planlamasında görüldü. D<sub>5,00cc</sub> için ise en düşük değer SBRT tedavi planlama sisteminde yapılan planlarda kaydedildi.

Sigmoid kolonun D<sub>0,10cc</sub> (p=0,223), D<sub>2,00cc</sub> (p=0,212) ve D<sub>5,00cc</sub> (p=0,235) değerleri için iki tedavi tekniği arasında anlamlı fark bulunmadı. Ancak sigmoid kolonun D<sub>5,00cc</sub> için en düşük doz değeri Brakiterapi tekniğinde kaydedilirken D<sub>0,10cc</sub> ve D<sub>2,00cc</sub> için en düşük doz değerleri SBRT tedavi tekniğinde görüldü.

Tedavi teknikleri arasında kemik iliğinin D<sub>25,00cc</sub> (p=0,405) değerleri için anlamlı bir fark bulunmamış; ancak D<sub>50,00cc</sub> (p=0,004), D<sub>75,00cc</sub> (p<0,001) ve D<sub>100,00cc</sub> (p<0,001) değerleri için SBRT tekniği lehine anlamlı fark bulundu. Kemik iliğinin D<sub>25,00cc</sub>, D<sub>50,00cc</sub>, D<sub>75,00cc</sub>, D<sub>100,00cc</sub> için en düşük doz değerleri SBRT tedavi tekniğinde görüldü. İki teknikte kritik organ dozları için elde edilen istatistiksel veriler Tablo I'de gösterilmiştir.

Teknikler arasında süre bakımından incelendiğinde için (p<0,001) brakiterapi tekniği lehine anlamlı bir fark görüldüğü belirlendi.

**Tablo I:** İki teknikte kritik organ dozları için elde edilen istatistiksel veriler

	Brakiterapi	CyberKnife	p değeri
<b>Mesane</b>			
D <sub>0,10cc</sub>	24,47(18,50-34,60)	20,79 (20,20-22,01)	0,004
D <sub>2,00cc</sub>	17,83(13,54-27,01)	18,19(15,64-20,31)	0,999
D <sub>5,00cc</sub>	17,83(9,85-29,26)	17,30(1,44-21,54)	0,614
<b>Rektum</b>			
D <sub>0,10cc</sub>	21,84(15,80-35,56)	20,87(19,67-21,61)	0,829
D <sub>2,00cc</sub>	16,36(12,39-23,96)	18,30(12,47-20,55)	0,217
D <sub>5,00cc</sub>	13,77(9,87-19,83)	14,89(8,18-19,61)	0,985
<b>Sigmoid Kolon</b>			
D <sub>0,10cc</sub>	17,83(9,85-29,26)	17,30(1,99-21,54)	0,223
D <sub>2,00cc</sub>	11,17(6,38-20,95)	8,67(1,00-17,17)	0,212
D <sub>5,00cc</sub>	9,16(0,00-16,15)	6,16(0,78-14,15)	0,265
<b>Kemik iliği</b>			
D <sub>25,00cc</sub>	4,29(2,82-13,72)	3,52(0,00-6,40)	0,405
D <sub>50,00cc</sub>	3,51(2,57-5,17)	2,24(0,00-5,47)	0,004
D <sub>75,00cc</sub>	3,13(2,40-4,68)	0,56(0,00-4,95)	<0,001
D <sub>100,00cc</sub>	2,92(2,27-4,37)	0,00(0,00-4,63)	<0,001

D<sub>0,10cc</sub>: Hedef hacmin 0,1cc'lik hacminin aldığı doz, D<sub>2,00cc</sub>: Hedef hacmin 2,00 cc'lik hacminin aldığı doz, D<sub>5,00cc</sub>: Hedef hacmin 5,00 cc'lik hacminin aldığı doz, D<sub>25,00cc</sub>: Hedef hacmin 25,00cc'lik hacminin aldığı doz, D<sub>50,00cc</sub>: Hedef hacmin 50,00cc'lik hacminin aldığı doz, D<sub>100,00cc</sub>: Hedef hacmin 100,00cc'lik hacminin aldığı doz, D<sub>25,00cc</sub>: Hedef hacmin 25,00cc'lik hacminin aldığı doz

Tablo II-III-IV-V'te ise iki tedavi tekniği arasında kritik organların erken ve geç yan etki açısından biyolojik eşdeğer doz ve 2 Gy'lik fraksiyonlarda karşılık gelen maruziyet dozları karşılaştırıldı.

**Tablo II:** İki teknikte mesane dozlarının karşılaştırılması

Mesane	Brakiterapi	CyberKnife	p değeri
<b>EQD<sub>2</sub> (α/β=3)</b>			
D <sub>0,10cc</sub>	56,213 ± 18,20	41,717 ± 2,00	0,008
D <sub>2,00cc</sub>	34,66 ± 11,50	34,30 ± 3,72	0,911
D <sub>5,00cc</sub>	26,82 ± 8,76	27,72 ± 4,81	0,730
<b>BED (α/β=3)</b>			
D <sub>0,10cc</sub>	93,68 ± 30,34	69,52 ± 3,33	0,008
D <sub>2,00cc</sub>	57,87 ± 19,17	57,17 ± 6,28	0,895
D <sub>5,00cc</sub>	44,72 ± 14,59	46,20 ± 8,20	0,734
<b>EQD<sub>2</sub> (α/β=10)</b>			
D <sub>0,10cc</sub>	37,75 ± 10,19	29,57 ± 1,17	0,008
D <sub>2,00cc</sub>	25,26 ± 6,85	25,17 ± 2,32	0,961
D <sub>5,00cc</sub>	20,43 ± 5,42	21,06 ± 3,03	0,694
<b>BED (α/β=10)</b>			
D <sub>0,10cc</sub>	45,30 ± 12,30	35,49 ± 1,41	0,008
D <sub>2,00cc</sub>	30,32 ± 8,22	30,20 ± 2,78	0,961
D <sub>5,00cc</sub>	24,51 ± 6,50	25,28 ± 3,64	0,693

EQD<sub>2</sub>: 2 Gy'lik fraksiyonlarda karşılık gelen maruziyet dozu, BED: Biyolojik etkin doz

**Tablo III:** İki teknikte rektum dozlarının karşılaştırılması

Rektum	Brakiterapi	CyberKnife	p değeri
EQD <sub>2</sub> (α/β=3)			
D <sub>0,10cc</sub>	44,90 (24,12 – 111,04)	41,56 (37,60 – 44,10)	0,395
D <sub>2,00cc</sub>	30,16 ± 10,74	31,59 ± 6,87	0,670
D <sub>5,00cc</sub>	21,75 ± 8,29	22,46 ± 8,15	0,814
BED (α/β=3)			
D <sub>0,10cc</sub>	74,8 (43,53 – 185,07)	69,26 (62,66 – 74,08)	0,395
D <sub>2,00cc</sub>	50,23 ± 18,08	52,64 ± 11,46	0,666
D <sub>5,00cc</sub>	37,36 ± 13,14	37,40 ± 13,58	0,987
EQD <sub>2</sub> (α/β=10)			
D <sub>0,10cc</sub>	31,45 (20,10 – 67,60)	29,47 ( 27,11–30,98 )	0,395
D <sub>2,00cc</sub>	22,44 ± 6,59	23,41 ± 4,27	0,637
D <sub>5,00cc</sub>	17,78(10,93 –113,98)	18,57 (8,67 – 27,02)	0,663
BED (α/β=10)			
D <sub>0,10cc</sub>	37,74 (24,12– 81,11)	35,46 (32,50–37,48)	0,419
D <sub>2,00cc</sub>	26,95 ± 7,93	28,09 ± 5,13	0,643
D <sub>5,00cc</sub>	21,13 ± 6,08	21,11 ± 6,40	0,998

**Tablo IV:** İki teknikte sigmoid kolon dozlarının karşılaştırılması

Sigmoid Kolon	Brakiterapi	CyberKnife	p değeri
EQD <sub>2</sub> (α/β=3)			
D <sub>0,10cc</sub>	32,49 ± 16,14	26,17 ± 14,20	0,264
D <sub>2,00cc</sub>	15,02 ( 6,54 – 43,80 )	10,21 ( 0,67 – 29,90 )	0,245
D <sub>5,00cc</sub>	10,98 ( 0,00 – 27,08 )	6,23 ( 0,51 – 21,84 )	0,310
BED (α/β=3)			
D <sub>0,10cc</sub>	54,16 ± 26,90	43,41 ± 23,53	0,254
D <sub>2,00cc</sub>	23,03 (10,90 – 69,71)	17,02 ( 1,11 – 49,93 )	0,245
D <sub>5,00cc</sub>	18,30 ( 0,00 – 45,13 )	10,38 ( 0,85 – 36,39 )	0,290
EQD <sub>2</sub> (α/β=10)			
D <sub>0,10cc</sub>	23,74 ± 9,68	19,56 ± 9,65	0,246
D <sub>2,00cc</sub>	12,77 ( 6,45 – 29,65 )	9,31 ( 0,86 – 22,50 )	0,263
D <sub>5,00cc</sub>	9,88 ( 0,00 – 20,70 )	6,19 ( 0,67 – 17,35 )	0,290
BED (α/β=10)			
D <sub>0,10cc</sub>	28,49 ± 11,62	23,47 ± 11,58	0,247
D <sub>2,00cc</sub>	15,33 (7,74 – 35,58)	11,18 ( 1,03 – 27,00 )	0,248
D <sub>5,00cc</sub>	11,86 ( 0,00 -24,84 )	7,42 ( 0,80 – 20,82 )	0,290

**Tablo V:** İki teknikte kemik iliği dozlarının karşılaştırılması

Kemik iliği	Brakiterapi	CyberKnife	p değeri
EQD <sub>2</sub> (α/β=3)			
D <sub>25,00cc</sub>	3,80 ( 2,17 – 20,78 )	2,94 ( 0,00 – 6,57 )	0,089
D <sub>50,00cc</sub>	2,93 ( 1,98 – 4,88 )	1,68 ( 0,00 – 5,28 )	0,007
D <sub>75,00cc</sub>	2,53 ( 1,82 – 4,27 )	0,36 ( 0,00 – 4,03 )	<0,001
D <sub>100,00cc</sub>	2,32 ( 1,71 – 3,89 )	0,00 ( 0,00 – 4,21 )	<0,001
BED (α/β=3)			
D <sub>25,00cc</sub>	6,33 ( 3,70 – 34,63 )	4,90 ( 0,00 – 10,95 )	0,074
D <sub>50,00cc</sub>	4,88 ( 3,30 – 8,14 )	2,80 ( 0,00 – 8,79 )	0,002
D <sub>75,00cc</sub>	4,22 ( 3,04 – 7,11 )	0,59 ( 0,00 – 7,67 )	<0,001
D <sub>100,00cc</sub>	3,87 ( 2,84 – 6,49 )	0,00 ( 0,00 – 7,01 )	<0,001
EQD <sub>2</sub> (α/β=10)			
D <sub>25,00cc</sub>	4,09 ( 2,57 – 16,66 )	3,28 ( 0,00 – 6,47 )	0,074
D <sub>50,00cc</sub>	3,27 ( 2,32 – 5,05 )	2,01 ( 0,00 – 5,39 )	0,002
D <sub>75,00cc</sub>	2,90 ( 2,16 – 4,51 )	0,48 ( 0,00 – 4,81 )	<0,001
D <sub>100,00cc</sub>	2,69 ( 2,24 – 4,12 )	0,00 ( 0,00 – 4,45 )	<0,001
BED (α/β=10)			
D <sub>25,00cc</sub>	4,90 ( 3,09 – 19,99 )	3,93 ( 0,00 – 7,77 )	0,093
D <sub>50,00cc</sub>	3,92 ( 2,79 – 6,06 )	2,40 ( 0,00 – 6,47 )	0,002
D <sub>75,00cc</sub>	3,48 ( 2,59 – 5,42 )	0,57 ( 0,00 – 5,77 )	<0,001
D <sub>100,00cc</sub>	3,20 ( 2,44 – 5,01 )	0,00 ( 0,00 – 5,34 )	<0,001

**Tablo VI:** Tedavi teknikleri arasında süre karşılaştırılması

	Brakiterapi	CyberKnife	p-değeri
Ortalama ± standart sapma	7.276 ±0.86469	18.533 ±1.45733	p<0.001

## Tartışma ve Sonuç

Bu çalışmada yapılan doz karşılaştırması için 7Gy x 3fx için yapılan planlamalar BRT ve SBRT tarafında hedef volüm için eşit olarak planlanmıştır. Kritik organların dozları incelendiğinde sigmoid kolon için D<sub>0,10cc</sub>, D<sub>2,00cc</sub>, D<sub>5,00cc</sub>'sinin aldığı dozlar arasında ve rektum için D<sub>0,10cc</sub>, D<sub>2,00cc</sub>, D<sub>5,00cc</sub> olup istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Mesane dozları arasında D<sub>0,10cc</sub> ve kemik iliği dozları arasında D<sub>50,00cc</sub>, D<sub>75,00cc</sub>, D<sub>100,00cc</sub> istatistiksel olarak anlamlı ve SBRT lehine bulunmuştur.

Mahioğlu Şİ. ve arkadaşlarının, ileri evre serviks ca tanılı 15 hasta üzerine yaptığı çalışmada kritik organların dozlarını incelediğinde BRT ve SBRT tekniklerinde sigmoid kolon için D<sub>0,10cc</sub>, D<sub>1,00cc</sub>, D<sub>2,00cc</sub> 'sinin aldığı dozlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamamıştır. Mesane dozları arasında D<sub>0,10cc</sub>, D<sub>1,00cc</sub>, D<sub>2,00cc</sub> ve rektum dozları arasında D<sub>0,10cc</sub>, D<sub>1,00cc</sub>, D<sub>2,00cc</sub> istatistiksel olarak anlamlı düşük dozları bu çalışmanın tersine BRT lehine anlamlı bulmuşlardır<sup>9</sup>.

Demiral S. ve arkadaşlarının, endometrium ve serviks kanseri tanılı 11 hasta üzerine yaptığı çalışmada dinamik ark tekniği ile yapılmış SBRT ile 2D aplikatörlü brakiterapi planlarını karşılaştırmışlar. 6Gy x 3 fraksiyon olacak şekilde planlanmış, yapılan karşılaştırmada hedef volüm dozlarını eşit olduğunu fakat kritik organ dozlarının SBRT tekniğinde daha düşük olduğunu bildirmişlerdir<sup>10</sup>. Biz de çalışmamızda 7Gy x 3 fraksiyon şemasıyla robotik SBRT tekniği ile yapılmış planlar ve 3D aplikatörlü brakiterapi planlarını karşılaştırdık. Kemik iliği D<sub>25,00cc</sub>, D<sub>50,00cc</sub>, D<sub>75,00cc</sub> ve D<sub>100,00cc</sub>'lik dozlarında SBRT tekniğinin daha avantajlı olduğunu, mesane için D<sub>0,10cc</sub> ve D<sub>5,00cc</sub>'lik dozların SBRT tekniği ile daha düşük olduğunu belirledik, SBRT ile rektum D<sub>0,10cc</sub> dozu daha düşük elde edilirken rektumun D<sub>2,00cc</sub> dozu brakiterapi de anlamlı olarak daha düşüktü. Rektum D<sub>5,00cc</sub> dozları ise tekniklere göre farklılık göstermedi, Sigmoid kolonda ise D<sub>0,10cc</sub> brakiterapi tarafında daha düşük bulunurken D<sub>2,00cc</sub> ve D<sub>5,00cc</sub>'lik dozlarda SBRT tekniği ile daha iyi koruma sağlandığı analiz edildi.

Otahal B. ve arkadaşlarının, 10 lokal ileri serviks hastası üzerine yaptıkları çalışmada BRT ve EBRT planlarını karşılaştırmışlar; mesane için D<sub>0,10cc</sub>, D<sub>1,00cc</sub>, D<sub>2,00cc</sub>, rektum için D<sub>0,10cc</sub>, D<sub>1,00cc</sub>, D<sub>2,00cc</sub> ve sigmoid kolon için D<sub>0,10cc</sub>, D<sub>1,00cc</sub>, D<sub>2,00cc</sub> sırasıyla olarak SBRT kolunda anlamlı olarak düşük bulmuşlardır<sup>11</sup>. Bu sonuçlara paralel olarak mevcut çalışmamızda SBRT kolunda kritik organ değerleri anlamlı fark bulundu.

## Serviks Kanserinde Brakiterapi ve SBRT Planlarının Karşılaştırılması

Küçük N. ve arkadaşlarının ileri inoperabl serviks kanserinde 9 hasta üzerinde BRT yerine SBRT tedavisinin uygulanabilirliği üzerine yaptıkları çalışmada; 5 x 6Gy lik dozları değerlendirmişler ve kritik organlar için  $D_{0,10cc}$ ,  $D_{1,00cc}$ , ve  $D_{2,00cc}$ 'lik dozları karşılaştırmışlar rektum ve sigmoid kolon için  $D_{0,10cc}$ 'lik dozlar hariç, diğer dozlarda ve mesane dozlarında SBRT dozlarının ESTRO çalışma grubunun doz limitleri altında olduğunu ve ayrıca ortalama tedavi süresini 14,4 dk, olarak bildirmişlerdir<sup>12</sup>. Bizim çalışmamızda ise SBRT ortalama tedavi süresi 18,53 dk, olarak hesaplandı.

Cengiz M. ve arkadaşlarının, serviks kanseri tanılı 11 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada 7Gy x 4 fraksiyon olarak doz reçete edilen dozla BRT ve SBRT planlarını karşılaştırmışlar. Mesane, rektum ve sigmoid kolon dozlarının genel olarak SBRT planlarında düşük olduğunu ve bizim çalışmamızın aksine, kemik iliği dozlarının ise daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir<sup>6</sup>. Bizim çalışmamızda kemik iliğinin  $D_{50,00cc}$ ,  $D_{75,00cc}$  ve  $D_{100,00cc}$ 'lik dozlarında hepsini SBRT dalında istatistiksel anlamlı olarak daha düşük bulundu.

Morgenthaler T. ve arkadaşlarının, yapmış olduğu bir çalışmada hastaların aldığı 5 x 6 Gy yada 5 x 5 Gy lik tedavide SBRT tekniğinde rektum, sigmoid kolon ve mesanenin mean ( $\alpha/\beta=3$ ) için EQD<sub>2</sub> değerleri sırasıyla 26,9±4, 22,8±5 ve 36,2±5,5 Gy olarak bulunmuştu. Aynı çalışmada  $D_{2,00cc}$ 'lik rektum, sigmoid kolon ve mesane hacminin almış olduğu dozun ( $\alpha/\beta=3$ ) için EQD<sub>2</sub> değerleri sırasıyla 13,8±2,6, 11,4±3,6 ve 25,7±4,3 Gy olarak bulunmuştu.  $D_{5,00cc}$ 'lik rektum, sigmoid kolon ve mesane hacminin almış olduğu dozun ( $\alpha/\beta=3$ ) için EQD<sub>2</sub> değerleri sırasıyla 6,2±2,2, 11,4±3,6 ve 15,4±2,4 Gy olarak bulunmuştu<sup>13</sup>. Bizim çalışmamızda ise 21Gy/ 3fx SBRT  $D_{2,00cc}$  SBRT tekniğinde rektum, sigmoid kolon ve mesane hacminin almış olduğu dozun ( $\alpha/\beta=3$ ) için EQD<sub>2</sub> değerleri sırasıyla 31,59 ± 6,87, 10,21 ( 0,67 -29,90), 34,30 ± 3,72 Gy olarak bulundu,  $D_{5,00cc}$ 'lik rektum, sigmoid kolon ve mesane hacminin almış olduğu dozun ( $\alpha/\beta=3$ ) için EQD<sub>2</sub> değerleri sırasıyla 18,57 (8,67-27,02), 6,19 (0,67 - 17,35), 21,06 ± 3,03 olarak bulundu. Arada doz farklılıkları olsa da, çalışmamız yapılan çalışma ile eşdeğer sonuçlar vermektedir.

Tumati V. ve arkadaşlarının, yapmış olduğu bir çalışmada hastaların aldığı 8,5 x 3 Gy rektum, sigmoid kolon ve mesane hacminin  $D_{2,00cc}$  almış olduğu dozun ortalama ( $\alpha/\beta=3$ ) için EQD<sub>2</sub> değerleri SBRT kolu için sırasıyla 37,6 (29,1-45,5), 32,4 (16,8-51) ve 27,9 (1,64-39,1) ve brakiterapi kolu için sırasıyla 36,1 (28,3-52,1), 29,4 (16,2-50,4) ve 40,5 (24,8-77,8) Gy olarak bulunmuştu<sup>14</sup>. Bizim çalışmamızda ise 21Gy/ 3fx lik SBRT  $D_{2,00cc}$  SBRT tekniğinde rektum, sigmoid kolon ve mesane hacminin almış olduğu dozun ( $\alpha/\beta=3$ ) için EQD<sub>2</sub> değerleri sırasıyla 31,59 ± 6,87, 10,21 (0,67 -29,90), 34,30 ± 3,72 Gy olarak bulundu. Brakiterapi  $D_{2,00cc}$  tekniğinde rektum, sigmoid kolon

ve mesane hacminin almış olduğu dozun ( $\alpha/\beta=3$ ) için EQD<sub>2</sub> değerleri sırasıyla (30,16 ± 10,74), 15,02 (6,54 - 43,80), (34,66 ± 11,50) bulundu.

Lee TH. ve arkadaşlarının, yapmış olduğu bir çalışmada EBRT sonrasında boost SBRT tekniğinde 25Gy/ 5fx olarak verilmişti. Bu çalışmada mesane ve rektumun ortalama BED ( $\alpha/\beta=3$ ) değerleri sırasıyla 23,1±11,6 ve 20,6±7,5 Gy olarak bulunmuştu. Aynı çalışmada  $D_{0,03cc}$ 'lik mesane ve rektum hacminin almış olduğu dozun BED değerleri sırasıyla 68,4±11 ve 65,2±12,7 bulunmuştu.  $D_{2,00cc}$ 'lik mesane ve rektum hacminin almış olduğu dozun ( $\alpha/\beta=3$ ) için EQD<sub>2</sub> değerleri sırasıyla 31,4±6,8 ve 34,8±6,9 olarak bulunmuştu<sup>15</sup>. Bizim çalışmamızda ise 21Gy/ 3fx SBRT  $D_{2,00cc}$ 'lik mesane ve rektum ( $\alpha/\beta=3$ ) için sırasıyla EQD<sub>2</sub> değerleri 34,30 ± 3,72, 31,59 ± 6,87 bulundu. Çalışmamızda  $D_{0,03cc}$  lük dozlara bakılmadı onun yerine  $D_{0,10cc}$  doz değerlendirildi. Sırasıyla mesane rektumun BED ( $\alpha/\beta=3$ ) değerleri (69,52 ± 3,33), 69,26 (62,66 - 74,08).

Gürsel SB. ve arkadaşlarının, yapmış olduğu bir çalışmada EBRT sonrasında BRT tekniğinde mesane, rektum ve sigmoid kolonun  $D_{2,00cc}$ 'lik hacmi için EQD<sub>2</sub> ( $\alpha/\beta=3$ ) değerleri sırasıyla 89,05 (78,51-91,71), 74,99 (69,17-75,84) Gy ve 59,24 (50,76-75,42) Gy olarak bulunmuştu. Aynı çalışmada mesane, rektum ve sigmoid kolonun  $D_{1,00cc}$ 'lik hacmi için almış olduğu dozun EQD<sub>2</sub> ( $\alpha/\beta=3$ ) değerleri sırasıyla 96,48 (87,24-104,70) Gy, 83,04 (76,27-89,35) Gy ve 61,41 (51,45-88,09) Gy olarak bulunmuştu. Mesane, rektum ve sigmoid kolonun  $D_{0,10cc}$ 'lik hacmi için EQD<sub>2</sub> ( $\alpha/\beta=3$ ) değerleri sırasıyla 121,24 (106,67-175,23), 83,71 (88,72-102,04) ve 66,54 (52,67-118,88) Gy olarak bulunmuştu<sup>16</sup>. Bizim çalışmamızda ise BRT tekniğinde mesane, rektum ve sigmoid kolonun  $D_{2,00cc}$ 'lik hacmi için EQD<sub>2</sub> ( $\alpha/\beta=3$ ) değerleri sırasıyla (34,66 ± 11,50), (30,16 ± 10,74), 15,02 (6,54 - 43,80) bulundu. BRT tekniğinde mesane, rektum ve sigmoid kolonun  $D_{0,10cc}$ 'lik hacmi için EQD<sub>2</sub> ( $\alpha/\beta=3$ ) değerleri sırasıyla (37,75 ± 10,19), 44,90 (24,12 - 111,04), (32,49 ± 16,14) bulundu.

Cengiz M. ve arkadaşlarının, yapmış olduğu çalışmada EBRT sonrasında SBRT ve BRT tekniklerinde 28 Gy/4 fx tedavi şemasını kullanmışlardır. Mesanenin  $D_{2,00cc}$ 'lik hacmi için ortalama EQD<sub>2</sub> ( $\alpha/\beta=3$ ) değerleri brakiterapi ve SBRT tekniklerinde sırasıyla 7,99±0,77 Gy ve 6,01± 0,17 Gy olarak bulunmuştu. Aynı çalışmada sigmoid kolonun  $D_{2,00cc}$ 'lik hacmi için ortalama EQD<sub>2</sub> ( $\alpha/\beta=3$ ) değerleri brakiterapi ve SBRT tekniklerinde sırasıyla 4,77±1,49 Gy ve 4,69±0,86 Gy olarak bulunmuştu. Rektum  $D_{2,00cc}$ 'lik hacmi için ortalama EQD<sub>2</sub> ( $\alpha/\beta=3$ ) değerleri brakiterapi ve SBRT tekniklerinde sırasıyla 4,58±1,14 Gy ve 3,78±0,64 Gy olarak bulunmuştu. Kemik iliğinin  $D_{2,00cc}$ 'lik hacmi için ortalama EQD<sub>2</sub> ( $\alpha/\beta=3$ ) değerleri brakiterapi ve SBRT tekniklerinde sırasıyla 0,70±0,56 Gy ve 2,03±0,64 Gy olarak elde edilmiştir. Kemik iliğinin ortalama EQD<sub>2</sub>

( $\alpha/\beta=3$ ) değeri için brakiterapi lehine anlamlı farklılık bulunmuşken mesane ve rektumun ortalama EQD<sub>2</sub> ( $\alpha/\beta=3$ ) değerleri için SBRT lehine anlamlı farklılık bulunmuştur<sup>6</sup>. Bizim çalışmamızda ise 21Gy/ 3fx lik D<sub>2,00cc</sub> brakiterapi ve SBRT tekniğinde mesane, sigmoid kolon, ve rektum hacminin almış olduğu dozun ( $\alpha/\beta=3$ ) için EQD<sub>2</sub> değerleri sırasıyla (34,66 ± 11,50 vs 34,30 ± 3,72; p=0,911), (15,02 (6,54 – 43,80) vs 10,21 (0,67 -29,90); p=0,245), (30,16 ± 10,74 vs 31,59 ± 6,87; p=0,670) bulundu.

Lee TH. ve arkadaşlarının, Brakiterapi uygulanamayan 25 serviks hastası üzerinde yaptıkları çalışmada, 25-28 Gy pelvik RT sonrası ortalama 5 (4-6) fraksiyonluk şemayla median 25 Gy (20-33Gy) SBRT tedavisi uygulamışlardır<sup>13</sup>. Çalışmamızdan farklı olarak bu çalışmada dozimetrik bir karşılaştırma yapılmamış olup hastalar SBRT tekniği ile tedaviye alınıp tedavi sonrası takip edilmiş, sağ kalım ve toksite değerlendirilmiştir. Yaptıkları çalışmada SBRT tekniğinin BRT yerini alamayacağını fakat BRT uygulanamayan hastalarda SBRT tekniğinin BRT'ye iyi bir alternatif tedavi yöntemi olduğu sonucuna varılmış.

Yapılan çalışmalarda çoğunlukla SBRT nin BRT yerine kullanılabilir iyi bir alternatif olduğu söylenese de<sup>10</sup>, bazı çalışmalar SBRT nin sadece BRT yapılamadığı durumlarda<sup>11</sup> kullanılması gerektiğinin altını çizmektedir. Bu durumun temel nedenleri; yapılan çalışmalarda kullanılan hasta profili, uygulama yapılan merkezlerdeki tecrübeli iş gücü ve kullanılan ekipmanın son teknoloji ile uyumluluğu gösterilebilir.

Son 10 yılda kanser tedavilerinde kullanılan ekipmanlarda yapılan iyileştirmeler, gelişen teknoloji ile beraber alışlageldik tedavi yöntemlerinde değişiklikler meydana getirmeye başlamıştır. BRT cihazlarında son teknoloji cihazlar artık CT yerine MRI kesitleri ile ve aynı zamanda tersine planlama yöntemleri ile 3D tedavi planları yapmamıza olanak sağlamıştır. Bu durumda 2 boyutlu brakiterapi tekniği ile kritik organların sadece belli nokta dozlarını görebilmekteyken şimdi ise 3 boyutlu planlama ile istediğimiz herhangi bir nokta dozunu görebilmekteyiz.

SBRT tarafında ise planlama sistemlerinde yapılan algoritma değişiklikleri sayesinde daha hassas planlama yapma olanağı bulmaktayız. SBRT de kullanılan non-coplanar ışın demetleri BRT de olduğu gibi heterojen bir doz dağılımının oluşmasına izin verir ve böylece hedef volümde yüksek doğruluk sağlarken kritik organlarda da yüksek koruma sağlar. SBRT dozlarının anlamlı olduğu çalışmalarda son sistem planlama algoritmaları görmekteyiz. Bunun sonucu olarak teknolojik gelişmelerin geldiği noktada bizim çalışmamızda SBRT tarafında aynı BRT de olduğu gibi kritik organlarda düşük doz gradientlerini görmekteyiz. Aynı şekilde hedef volüm için de verilen doz miktarlarının yüksek doğrulukla verildiğini ölçmüş olduk.

Her ne kadar iki tekniğin sonuçları yakın olsa da tedavi süresi açısından BRT hala avantajını korumaktadır.

SBRT tekniği BRT ye göre çok uzun zaman almaktadır ve bu durum hem serviks gibi az da olsa hareketli bir organın tedavi doğruluğu açısından tümör takibi zorunluluğu ortaya koymakta ve hasta konforu açısından da çok önemli bir dezavantajı beraberinde getirmektedir.

Sonuç olarak; SBRT, EBRT sonrası standart tedavi olarak görülen BRT'nin uygulanabilir olmadığı durumlarda iyi bir alternatif olarak kullanılabilir.

#### **Etik Kurul Onay Bilgisi:**

**Onaylayan Kurul:** Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

**Onay Tarihi:** 22 Eylül 2021

**Karar No:** 2021-13/19

**Araştırmacı Katkı Beyanı:** Fikir ve tasarım: C.D.A., M.Z.; Veri toplama ve işleme: M.Z.; Analiz ve verilerin yorumlanması: M.Z., C.D.A., A.A.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: C.D.A., M.Z.

#### **Destek ve Teşekkür Beyanı:**

Bu makalede yer alan çalışmalarda herhangi bir kurum tarafından finansal destek sağlanmamıştır.

#### **Çıkar Çatışması Beyanı:**

Bu makalede makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

## **Kaynaklar**

- Li, Z., Chen, J., Zhao, S., Li, Y., Zhou, J., Liang, J., & Tang, H. (2021). Discovery and validation of novel biomarkers for detection of cervical cancer. *Cancer Medicine, January*, 1–12.
- Peng, N. J., Hu, C., Chiu, Y. L., Yu, C. C., Li, C. J., et al., (2020). Detection of recurrent cervical cancer and prediction of its patient survival with serum squamous-cell carcinoma antigen and 2-[18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography/computed tomography. *Diagnostics, 10(9)*.
- Diorgu, F., & Steen, M. (2016). *Women's Health and Wellness ClinMed International Library*. d(January), 30–33. [https://www.researchgate.net/profile/Robert\\_Reid19/publication/n306373049\\_International\\_Journal\\_of\\_Women's\\_Health\\_and\\_Wellness\\_A\\_Pragmatic\\_Approach\\_to\\_Hormonal\\_Testing\\_in\\_the\\_Assessment\\_of\\_Disorders\\_of\\_Female\\_Reproduction/links/57bb1ed308aefea8f0f44b3a.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Robert_Reid19/publication/n306373049_International_Journal_of_Women's_Health_and_Wellness_A_Pragmatic_Approach_to_Hormonal_Testing_in_the_Assessment_of_Disorders_of_Female_Reproduction/links/57bb1ed308aefea8f0f44b3a.pdf)
- Yetmen, Ö., Aktaş, C., & Bakkal, B. H. (2012). Serviks kanserinde radyoterapi tedavisinin yeri ve önemi. *Ankara Sa, 035–040*.
- Kirkbride, P., & Cooper, T. (2011). Stereotactic Body Radiotherapy. Guidelines for Commissioners, Providers and Clinicians: A National Report. *Clinical Oncology, 23(3)*, 163–164. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2011.01.155>
- Cengiz, M., Dogan, A., Ozyigit, G., Erturk, E., Yildiz, F., ve ark., (2012). Comparison of intracavitary brachytherapy and stereotactic body radiotherapy dose distribution for cervical cancer., Department of Radiation Oncology, Faculty of Medicine, Hacettepe University, Ankara, Turkey., *Brachytherapy, 11(2)*, 125–129.
- Higginson, D. S., Morris, D. E., Jones, E. L., Clarke-Pearson, D., & Varia, M. A. (2011). Stereotactic body radiotherapy (SBRT): Technological innovation and application in gynecologic oncology., Department of Radiation Oncology, University of North Carolina at Chapel Hill, 101 Manning Drive, Chapel Hill, NC 27514, USA., *Gynecologic Oncology, 120(3)*, 404–412.

## Serviks Kanserinde Brakiterapi ve SBRT Planlarının Karşılaştırılması

8. Göksel, Evren. Ozan., (2017). Stereotaktik vücut radyoterapisi brakiterapinin yerini alabilir mi?., Acıbadem Kozyatağı Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği, İstanbul., *Türk Onkoloji Dergisi, Turkish Journal of Oncology 2017;32 (Supp 1):53-58*
9. Mahioğlu, Ş. İ. (2016). Lokal İleri Serviks Kanseri Brakiterapisinde Üç Boyutlu Tedavi ile Stereotaktik Beden Radyoterapisinin Dozimetrik Karşılaştırılması., (İstanbul Üniversitesi. Sağlık. Bilimleri. Enstitüsü)., *Yüksek Lisans Tezi*. Erişim Adresi: Ulusal Tez Merkezi | Anasayfa (yok.gov.tr)
10. Demiral S.(Gülhane Askeri Tıp Akademisi), (2011). Jinekolojik Tümörlerde Stereotaktik Beden Radyoterapi (SBRT)'li Boost ve Ir-192 Brakiterapi Boost Tedavilerinin Jinekolojik Tümörlerde Stereotaktik Beden Radyoterapi (SBRT)'li Boost ve Ir Brakiterapi Boost ve Ir-192 Brakiterapi Boost Tedavilerinin Et. *Uzmanlık Tezi*.
11. Otahal, B., Dolezel, M., Cvek, J., Simetka, O., Klat, J., Knybel, L., Molenda, L., Skacelikova, E., Hlavka, A., & Feltl, D. (2014). Dosimetric comparison of MRI-based HDR brachytherapy and stereotactic radiotherapy in patients with advanced cervical cancer: A virtual brachytherapy study. *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy, 19(6)*, 399–404.
12. Nadir Küçük, Esra Küçükorkoç, Emre Şanlı, S. Ç., Hande Sertkaya Yaman, Doğu Canoğlu, ve ark., & Merkezi), (Özel Anadolu Sağlık. (2020). *Serviks Kanserinde Brakiterapi Yerine Stereotaktik Beden Radyoterapisi; Dozimetrik Çalışma*.
13. Morgenthaler, J., Köhler, C., Budach, V., Sehouli, J., Stromberger, C., Besserer, A., Trommer, M., Baues, C., & Marnitz, S. (2020). Long-term results of robotic radiosurgery for non brachytherapy patients with cervical cancer. *Strahlentherapie Und Onkologie, 197*, 474–486 (2021).
14. Tumati, V., Dubas, J., Pompos, A., Abdulrahman, R., Timmerman, R., & Albuquerque, K. (2012). Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) Can Be Dosimetrically Equivalent to High-dose Brachytherapy as a Boost for Locally Advanced Cervical Cancer— A New Clinical Trial Concept. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics, 84(3)*, S428.
15. Lee, T. H., Song, C., Kim, I. A., Kim, J.-S., Kim, Y. B., Kim, K., No, J. H., Suh, D. H., Chung, J.-B., & Eom, K.-Y. (2021). Stereotactic ablative body radiotherapy boost for cervical cancer when brachytherapy boost is not feasible. *Radiation Oncology (London, England), 16(1)*, 148.
16. Gursel, S. B., Serarslan, A., Meydan, A. D., Okumus, N., & Yasayacak, T. (2020). A comparison of tandem ring and tandem ovoid treatment as a curative brachytherapy component for cervical cancer. *Journal of Contemporary Brachytherapy, 12(2)*, 111–117.





ÖZGÜN ARAŞTIRMA

## Skapulada Yerleşen Tümör ve Tümör Benzeri Lezyonlara Genel Bakış; Bir Üniversite Hastanesinin Deneyimi

Ali Erkan YENİGÜL, Muhammet Sadık BİLGİN

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Bursa.

### ÖZET

Çalışmamızda skapula yerleşimli ve histopatolojik olarak tanısı kesinleşmiş tümör veya tümör benzeri lezyonları, bunların tedavi ve takip sonuçlarını inceledik. Böylece nadir görülen bu lezyonların tanı dağılımını ve tedavi sonuçlarını değerlendirerek literatüre katkı sağlamayı amaçladık. 2015-2020 yılları arasında histopatolojik tanı alan skapula yerleşimli lezyonu olan olguları ve bu olguların yaş, cinsiyet, semptom, semptom süresi, kitle lokalizasyonu patolojik kırık olup olmaması (tanı esnasında), tedavi şekli (biyopsi, cerrahi, kemoterapi, radyoterapi), tedavi sonrası komplikasyon ve tanı anından itibaren takip süreleri incelendi. Çalışmaya 21 erkek, 8 kadın olmak üzere 29 olgu katıldı. Yaş ortalaması 50 (11-84) idi. 17 olguda sol skapulada lezyon var iken 12 olguda sağ skapulada lezyon vardı. 21 olgu ağrı şikayeti ile, 5 olgu şişlik şikayeti ile ve 3 olguda ağrı+şişlik şikayeti ile başvurmuştu. Olgulardan tanı öncesi semptom bulunma süresi ortalama 6 ay (1-15)'di. 12 olguda benign lezyon var iken 17 olguda malign lezyon vardı. 9 olguda metastaz nedenli malignite var iken 8 olguda primer malignite vardı. Lezyon yerleşimleri 4 olguda sadece S1, 12 olguda sadece S2 ve 13 olguda S1+S2 bölgelerinde idi. Ortalama takip süresi 33 ay (6-64) olup, takip esnasında 5 olgu ex olmuştur. Skapulada tümör ve tümör benzeri lezyonlara baktığımızda malignitelerin fazla olduğu görülmektedir. Olgu yaşı arttıkça benignenden maligne doğru da bir artış var. Radyolojik olarak detaylı araştırılması gereken bu lezyonlar histopatolojik inceleme sonrası başarılı şekilde tedavi edilebilmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Skapula. Histopatoloji. Tümör. Tümör benzeri.

### Overview of Tumors and Tumor-Like Lesions Located in The Scapula: Experience of an University Hospital

### ABSTRACT

In our study, we examined tumors or tumor-like lesions located in the scapula and diagnosed them histopathologically, and their treatment and follow-up results. Thus, we aimed to contribute to the literature by evaluating the diagnosis distribution and treatment results of these rare lesions. Cases with scapula-located lesion who were diagnosed histopathologically between 2015-2020 were determined. The age, gender, symptoms, duration of symptoms, mass localization, pathological 40 (during diagnosis), treatment type (biopsy, surgery, chemotherapy, radiotherapy), post-treatment complications and follow-up times from the diagnosis were examined. Of the 29 cases included in the study, 21 were male and 8 were female. The mean age was 50 (11-84). While 17 patients had a lesion in the left scapula, 12 patients had a lesion in the right scapula. 21 cases presented with the complaint of pain, 5 cases with the complaint of swelling, and 3 cases with the complaint of pain+swelling. The mean duration of symptoms before diagnosis was 6 months (1-15). While 12 cases had benign lesions, 17 cases had malignant lesions. While 9 cases had malignancy due to metastasis, 8 cases had primary malignancy. The lesion localizations were only S1 in 4 cases, S2 only in 12 cases, and S1+S2 in 13 cases. The mean follow-up period was 33 months (6-64), and 5 cases died during the follow-up. When we look at tumors and tumor-like lesions in the scapula, it is seen that malignancies are high. As the age of the case increases, there is an increase from benign to malignant. These lesions, which need to be investigated in detail radiologically, can be successfully treated after histopathological examination.

**Key Words:** Scapula. Histopathologically. Tumor. Tumor-like.

**Geliş Tarihi:** 24.Ağustos.2021

**Kabul Tarihi:** 18.Kasım.2021

Dr. Ali Erkan YENİGÜL  
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı,  
Bursa.  
Tel: 0505 825 46 19  
E-posta: alierkanyenigul@uludag.edu.tr

### **Yazarların ORCID Bilgileri:**

Ali Erkan YENİGÜL: 0000-0002-2690-9488.  
Muhammet Sadık BİLGİN: 0000-0003-2415-9529.

Literatürde 'Omuz kuşağı' olarak belirtilen bölgenin bir parçası olan skapulanın izole lezyonları nadir görülmektedir. Skapulanın patolojik tutulumları da primer kemik tümörlerinden hematolojik malignitelere, metastazlardan tümör benzeri benign lezyonlara kadar geniş bir tanı dağılımı göstermektedir<sup>1</sup>. Literatürdeki çalışmalar, skapuladaki primer kemik tümörlerinin benign olmaktan çok malign olma olasılığının daha yüksek olduğunu göstermiştir<sup>2-4</sup>. Skapulada yaygın görülen benign tümörler osteokondrom, osteoid osteom iken malign tümörler metastazlar, kondrosarkom ve osteosarkomlardır<sup>5</sup>.

Skapulada tanı alan benign lezyonlar ameliyatsız takip edilebilirken, malign tutulumlar genelde eksize edilmektedir. Skapula tümörlerinde erken tanı konulabilmesi tedavi başarısında etkilidir. Fakat bu bölgedeki tanı çeşitliliğinin fazla olması, tümörlerin nadir görülmesi ve semptomlarının az olması bu durumu zorlaştırmaktadır<sup>4,6</sup>. Özellikle bu bölgenin tümörlerini konu alan makaleler çok azdır. Bu yüzden çalışmamızda skapula yerleşimli ve histopatolojik olarak tanısı kesinleşmiş tümör veya tümör benzeri lezyonları, bunların tedavi ve takip sonuçlarını inceledik. Böylece nadir görülen bu lezyonların tanı dağılımını ve tedavi sonuçlarını değerlendirerek literatüre katkı sağlamayı amaçladık.

## Gereç ve Yöntem

Çalışma Ocak 2015- Aralık 2020 tarihleri arasında kliniğimizde skapulada tümör veya tümör benzeri lezyonlar nedeniyle tedavi almış olgular dahil edildi. Etik kurul onayı üniversitemiz Etik Kurulunda 2021-10/21 sayılı kararı ile kayıtlıdır. Çalışma, Helsinki Beyannamesi'nde belirtilen etik ilkelere uygun olarak yürütüldü.

Çalışmaya en az 6 aylık takip sonuçları olan skapula yerleşimli lezyonlardan histopatolojik tanıları olan

olgular dahil edildi. Olguların tanı ve tedavi aşamaları üniversitemizdeki multidisipliner kas iskelet sistemi tümör konseyi tarafından değerlendirme ile yönetildi. Kemik uzantısı olmayan çevre yumuşak doku tümörleri ile histopatolojik olarak tanısı kesinleştirilememiş olgular ekarte edildi.

Çalışmaya kriterleri karşılayan toplam 29 olgu dahil edildi. Tüm olguların yaş, cinsiyet, semptom, semptom süresi, omuz eklem hareketleri, kitle lokalizasyonu patolojik kırık olup olmaması (tanı esnasında), tedavi şekli (biyopsi, cerrahi, kemoterapi, radyoterapi), tedavi sonrası komplikasyon ve tanı anından itibaren takip süreleri incelendi.

Musculoskeletal Tumor Society (MSTS), omuz kuşağı tümörleri için skapulayı iki bölgeye ayıran bir sınıflandırma sistemi geliştirmiştir<sup>7</sup>: spina skapula-skapula gövdesi S1 olarak adlandırılır iken akromion -glenoid kompleksi S2 olarak adlandırılmıştır. Bu sınıflandırma fonksiyonel değerlendirmeler ve rekonstrüksiyon seçiminde de önem arz etmektedir<sup>1</sup>. Omuz eklem hareketleri normalde elevasyon 120°, ekstansiyon 45°, abduksiyon 130°, internal rotasyon 45° ve eksternal rotasyon 120°'dir. Muayenede bu değerlerin birinde %50 oranında veya birden fazlasında %25 oranında kısıtlanma var ise sınırlı omuz eklem hareketi olarak değerlendirildi.

**Tablo I.** Olgular ve klinik özellikleri

Olgu	Cinsiyet	Yaş	Tanı	Taraf	Şikayet	Lokalizasyon	Tedavi	Takip(ay)
1	E	16	OSTEOKONDROM	SOL	ŞİŞLİK	S2	EKSİZYON	64
2	K	57	KONDROSARKOM	SAĞ	AĞRI+ŞİŞLİK	S1+S2	AMPUTASYON	48
3	E	84	METASTAZ ADENOKARSİNOM	SOL	AĞRI	S1	KT	22
4	E	35	ENKONDROM	SOL	AĞRI	S2	EKSİZYON	57
5	E	30	ANEVRİZMAL KEMİK KİSTİ	SOL	AĞRI	S2	KÜRETAJ GREFTLEME	55
6	K	52	METASTATİK MEME KARSİNOM	SAĞ	AĞRI	S2	KT-RT	27
7	E	49	NÜKS SİNOVİAL SARKOM	SOL	ŞİŞLİK	S1+S2	KT-RT, AMPUTASYON	25
8	E	62	METASTAZ MİDE KARSİNOM	SAĞ	AĞRI	S2	KT-RT	68
9	E	73	METASTAZ KARSİNOMA	SAĞ	AĞRI	S2	KT	16
10	E	61	LANGERHANS HÜCRELİ HİSTİYOSİTOZ	SOL	AĞRI	S2	KT-RT	13
11	E	14	EOZİNOFİLİK GRANÜLOMA	SAĞ	AĞRI	S1	TAKİP	44
12	K	43	METASTAZ AKCİĞER KARSİNOM	SOL	AĞRI	S2	KT	51
13	E	56	PLEOMORFİK HÜCRELİ SARKOMA	SAĞ	ŞİŞLİK	S1+S2	KT, AMPUTASYON	19
14	E	18	EOZİNOFİLİK GRANÜLOMA	SOL	AĞRI	S1+S2	TAKİP	33
15	E	84	SKLEROTİK KEMİK TRABEKÜLLERİ	SOL	AĞRI	S2	TAKİP	20
16	E	71	TELENJEKTATİK OSTEOSARKOMA	SOL	AĞRI	S1+S2	KT-RT+AMPUTASYON	45
17	E	56	SİNOVİAL SARKOM	SAĞ	ŞİŞLİK	S1+S2	EKSİZYON	18
18	E	67	PLAZMA HÜCRELİ MYELOMA	SOL	AĞRI	S1+S2	KT-RT	48
19	E	52	NÜKS PLEOMORFİK HÜCRELİ SARKOMA	SAĞ	AĞRI-ŞİŞLİK	S1+S2	KT, RT, AMPUTASYON- 6 AY-EKSİZYON	24
20	K	59	SOLİTARY FİBRÖZ TÜMÖR	SOL	AĞRI	S2	TAKİP	15
21	E	73	İNTRAOSSEÖZ LİPOM	SOL	ŞİŞLİK	S1+S2	EKSİZYON	41
22	K	42	KONDROSARKOM	SOL	AĞRI	S1	AMPUTASYON	9
23	K	45	METASTAZ KARSİNOMA	SOL	AĞRI	S1+S2	KT-RT	16
24	E	53	METASTAZ ADENOKARSİNOM	SAĞ	ŞİŞLİK+AĞRI	S1+S2	KT+RT	19
25	K	20	OSTEOKONDROM	SAĞ	AĞRI	S1	EKSİZYON	50
26	E	11	OSTEOKONDROM	SOL	AĞRI	S2	EKSİZYON	37
27	K	48	METASTAZ RENAL HÜCRELİ KARSİNOM	SAĞ	AĞRI	S1+S2	KT-RT	6
28	E	60	DESMOPLASTİK FİBROMA	SOL	AĞRI	S1+S2	TAKİP	61
29	E	60	METASTAZ MİDE KARSİNOM	SAĞ	AĞRI	S2	KT	18

KT: Kemoterapi, RT: Radyoterapi, S1: spina skapula-skapula gövdesi, S2: akromion -glenoid kompleksi

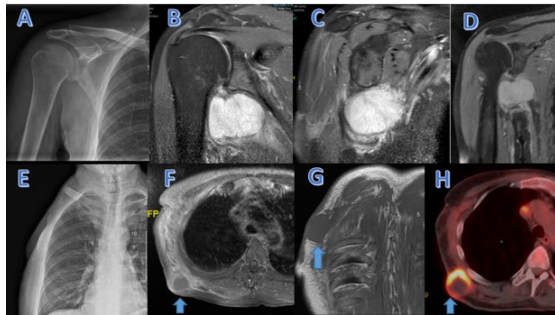
### Bulgular

Çalışma kriterlerine uyan skapula yerleşimli 29 olgunun 21'i erkek, 8'i kadındı ve çalışma grubunun yaş ortalaması 50 idi. 17 olguda sol skapulada lezyon var iken 12 olguda sağ skapulada lezyon vardı. 21 olgu ağrı şikayetiyle, 5 olgu şişlik şikayetiyle ve 3 olguda ağrı ve şişlik şikayeti ile başvurdu. Olgulardan tanı öncesi semptom bulunma süresi ortalama 6 ay (1-15)'di. 12 olguda benign lezyon var iken 17 olguda malign lezyon vardı. 9 olguda metastaz nedeni malignite var iken 8 olguda primer malignite vardı. Olguların tanı ve klinik özellikleri Tablo I'de gösterilmiştir.

Çalışma grubundaki 23 olguda biyopsi yapılırken 6 olguya kitle eksizyonu uygulandı. Malignite tanılı 6 olguya fourquarter amputasyon (interskapulotorasik amputasyon), 5 olguya kemoterapi ve radyoterapi, 4 olguya ise sadece kemoterapi uygulandı. Sinovial sarkom tanılı bir olguya eksizyon uygulandı. Anevrizmal kemik kisti tanılı olguya küretaj ve greftleme cerrahisi yapıldı. Nüks tanısı alan sinovial sarkomlu olguda ilk ameliyatta geniş cerrahi rezeksiyon uygulanmış sonrasında amputasyon yapıldı. Pleomorfik hücreli sarkom tanılı olguda ilk ameliyatta amputasyon yapılan hastada lokal nüks görüldü ve geniş cerrahi rezeksiyon uygulandı (Resim 1). Olguların başvuru-ortalama veya takiplerinde patolojik kırık görülmedi. Ortalama takip süresi 33 ay (6-64) olup, takip esnasında 5 olgu ex olmuştur.

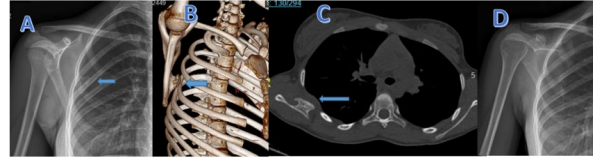
### Tartışma

Çalışma grubumuzda malign tanı alan olguların sayılarının benign tanılarda fazladır ve bu sonuç literatür ile uyumludur. Çalışmamızda en sık görülen primer kemik tümörü kondrosarkomdu. Yine literatüre benzer şekilde en yaygın görülen yumuşak doku sarkomlarının, daha önce malign fibröz histiositoma (MFH) olarak adlandırılan yüksek dereceli farklılaşmamış pleomorfik sarkom olduğunu gösterdik.



Şekil 1:

52 yaş erkek olgu. A,B,C ve D kesitlerinde Pleomorfik Sarkom mevcut. C kesiti amputasyon sonrası röntgenogram. F,G ve H kesitleri amputasyondan 6 ay sonra görülen lokal nüks. Geniş cerrahi sınırlar ile eksize edildi.



Şekil 2:

A,B,C kesitlerinde sağ skapula kostal yüzde osteokondrom ile uyumlu görüntü. D kesitinde eksizyonel biyopsi sonrası kontrol grafi.

Skapulada en sık tanı alan benign kemik lezyonu osteokondromdur ve genellikle ilk dört dekatta tanı almaktadır. (Resim: 2 Örnek osteokondrom vakası) Çalışmamızda 3 olguda osteokondrom vardı ve hastalar gençti. Skapulada metastaz tanısı alan 3 olguda primer tanı yoktu ve skapula metastazı sonrası primer tanılar araştırıldı. Çalışmamızda yaş dağılımlarına baktığımızda orta ve ileri yaş dönemindeki hastaların gençlerden fazla olduğu görülmektedir. Khan ve arkadaşları da skapula lezyonlarının altıncı dekatta arttığını rapor etmişlerdir<sup>8</sup>. İleri yaşlarda malign tanılar artar iken genç yaşlarda benign tanılar ön planda görülmektedir<sup>5</sup>.

Skapuladaki tümörler diğer anatomik bölgelerdekilere benzer şekilde davranabilirken, teşhisin gecikmesi nedeniyle tedavi genellikle hastalığın ilerlemesinde daha sonraki bir noktada başlatılır<sup>6</sup>. Skapulayı çevreleyen kas yapısı nedeniyle, tümör oldukça büyüyene kadar bir kitle genellikle palpe edilemez<sup>5</sup>. Radyolojik değerlendirme ile tüm skapula tümörleri tanı alamamaktadır. Hatta malign ve benign ayrımı için bile radyoloji yetersiz kalabilmektedir. Kemik dokuda yıkıcı lezyonlar sıklıkla maligndir, ancak kondrosarkom gibi bazı malign lezyonlar mikst veya sklerotik patern gösterebilir<sup>9</sup>. İleri yaşlarda ve skapulada yaygın tutulumu olan lezyonlarda malignite ihtimali artmaktadır. Kesin tanı için biyopsi veya eksizyon gerekmektedir. Skapulada tanı koymak için biyopsi çok kıymetli olduğu gibi skapulanın anatomik yerleşiminden dolayı da bir o kadar zordur. Biyopsi esnasında nörovasküler yapılar korunmalı, invazif olmayan yumuşak dokulara kontaminasyondan kaçınılmalı ve göğüs duvarı yaralanması önlenmelidir<sup>10</sup>. Bizim çalışmamızda da hastaların tümünden histopatolojik inceleme yapılmıştır. Hastaların 23'üne biyopsi, 6'sına eksizyonel biyopsi uyguladık. Biyopsiler esnasında herhangi bir komplikasyon gelişmedi.

Skapulada nörovasküler yapılar etrafında çalışmanın zorluğu nedeniyle çoğu zaman amputasyon büyük omuz tümörleri için tercih edilmektedir<sup>11,12</sup>. Cerrahi tekniklerin, görüntülemenin ve neoadjuvan tedavilerin ilerlemesiyle, uzuv kurtarma cerrahileri alternatif bir tedavi halini aldı<sup>10,13</sup>. Skapulada kitle eksizyonu uygulanacağı zamanda cerrahi sınırlar kitlenin tanısına ve yayılımına göre belirlenir<sup>5</sup>. Çalışma grubumuzda yer aldığı üzere Anevrizmal kemik kisti tanılı hastaya küretaj ve greftleme, osteokondrom tanılı hastada

sadece eksizyon, eozinofilik granülom tanılı hastada takip tedavisi uygulandı. Uzun kurtarma cerrahisi için kontraendikasyonlar; nörovasküler yapıların invazyonu, kitlenin omuz kuşağının distaline kadar uzanması, biyopsi alanı nedenli geniş kontaminasyonlar sayılabilir<sup>10</sup>. Bizim çalışmamızda da bu kontraendikasyonlar ve geniş tümör tutulumları nedeniyle altı hastaya foruarter ampütasyon uygulandı. Ayrıca çalışmamızda görüldüğü üzere; geniş cerrahi eksizyon sonrası nüks nedenli ampütasyon yapıldığı gibi, ampütasyon sonrası nüks nedenli geniş cerrahi eksizyon yapılmak durumunda da kalınabilir.

Çalışmamızda az sayıda vakanın görüldüğü lokalizasyonlardaki tümör sonuçlarının klinikler tarafından paylaşılması, literatürdeki verileri arttırarak bu hasta grubundaki yaklaşımların daha güvenle uygulanmasına olanak tanıyabilir. Çalışmamızın bazı sınırlamaları vardır. Çalışmaya dahil edilen hasta sayısı azdır, fakat bu hastaların hepsinin histopatolojik tanısı vardı ve en az altı aylık takipleri mevcuttu. Sayı olarak dezavantaj gibi görülmese, bu durum verilerimizin güvenilirliği arttırmaktadır.

Tüm limitasyolara rağmen diyebilirizki, skapulada yerleşik tümör ve tümör benzeri lezyonlar sıklıkla maligndir fakat benign tutulumlar erken yaşta daha sık görülür. Tedavi seçeneği olarak ameliyatsız klinik takip, küretaj, eksizyon veya ampütasyonun gibi pek çok alternatif vardır. Daha net sonuçlar için çok merkezli prospektif çalışmaların yapılmasını öneriyoruz.

#### Etik Kurul Onay Bilgisi:

**Onaylayan Kurul:** Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

**Onay Tarihi:** 28 Temmuz 2021

**Karar No:** 2021-10/21

**Fikir ve tasarım:** A.E.Y.; Veri toplama ve işleme: A.E.Y.,M.S.B.; Analiz ve verilerin yorumlanması: A.E.Y.,M.S.B.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: A.E.Y.,M.S.B.

#### Destek ve Teşekkür Beyanı:

Bu makalede yer alan çalışmalarda herhangi bir kurul tarafından finansal destek sağlanmamıştır.

#### Çıkar Çatışması Beyanı:

Bu makalede makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

## Kaynaklar

1. Blacks in MF, Benevenia J. Neoplasms of the scapula. *AJR Am J Roentgenol.* 2000 Jun;174(6):1729-35. DOI: 10.2214/ajr.174.6.1741729. PMID: 10845514.
2. Mavrogenis AF, Mastorakos DP, Triantafyllopoulos G, Sakellariou VI, Galanis EC, Papagelopoulos PJ. Total scapulectomy and constrained reverse total shoulder reconstruction for Ewing's sarcoma. *J Surg Oncol.* 2009 Dec 1;100(7):611-5. DOI: 10.1002/jso.21340. PMID: 19582796.
3. Shahid M, Varshney M, Maheshwari V, Mubeen A, Siddiqui MA, Zulfiqar J, Gaur K. Ewing's sarcoma of the scapula: a rare entity. *BMJ Case Rep.* 2011 Mar 10;2011:bcr0220113810. DOI: 10.1136/bcr.02.2011.3810. PMID: 22701069; PMCID: PMC3063267.
4. Cleeman E, Auerbach JD, Springfield DS. Tumors of the shoulder girdle: a review of 194 cases. *J Shoulder Elbow Surg.* 2005 Sep-Oct;14(5):460-5. DOI: 10.1016/j.jse.2005.02.003. PMID: 16194735.
5. Kaiser, C. L., Yeung, C. M., Raskin, K., Gebhardt, M. C., Anderson, M. E., & Lozano-Calderón, S. A. (2020). Tumors of the scapula: A retrospective analysis identifying predictors of malignancy. *Surgical oncology*, 32, 18-22.
6. Ogose, A., Sim, F. H., O'Connor, M. I., & Unni, K. K. (1999). Bone tumors of the coracoid process of the scapula. *Clinical Orthopedics and related research*, (358), 205-214.
7. Enneking W, Dunham W, Gebhardt M, Malawar M, Pritchard D. A system for the classification of skeletal resections. *Chir Organi Mov.* 1990;75(1 Suppl):217-40. PMID: 2249538.
8. Khan Z, Gerrish AM, Grimer RJ. An epidemiological survey of tumor or tumor-like conditions in the scapula and periscapular region. *SICOT J.* 2016;2:34. DOI: 10.1051/site/2016023. Epub 2016 Oct 14. PMID: 27739400; PMCID: PMC5064673.
9. Brtková, J., Nidecker, A., Zidková, H., & Jundt, G. (1999). Tumours and tumour-like lesions of scapula. *ACTA MEDICA-HRADEC KRALOVE-*, 42(3), 103-110.
10. Malawar, M. M., & Sugarbaker, P. H. (2001). *Musculoskeletal cancer surgery: treatment of sarcomas and allied diseases.* Springer Science & Business Media.
11. Bickels J, Wittig JC, Kollender Y, Kellar-Graney K, Meller I, Malawar MM. Limb-sparing resections of the shoulder girdle. *J Am Coll Surg.* 2002 Apr;194(4):422-35. DOI: 10.1016/s1072-7515(02)01124-9. PMID: 11949748.
12. Xie L, X D T, Yang RL, Guo W. Interscapulothoracic resection of tumors of the shoulder with a note on reconstruction. *Bone Joint J.* 2014 May;96-B(5):684-90. DOI: 10.1302/0301-620X.96B5.32241. PMID: 24788506.
13. Kumar VP, Satku SK, Mitra AK, Pho RW. Function following limb salvage for primary tumors of the shoulder girdle. 10 patients followed 4 (1-11) years. *Acta Orthop Scand.* 1994 Feb;65(1):55-61. DOI: 10.3109/17453679408993719. PMID: 8154285.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

# Monensinin Glioblastoma Multiformede Kaspaz-10 Aracılı Apoptoz Üzerine Etkileri

Sema SERTER KOÇOĞLU<sup>1</sup>, Mücahit SEÇME<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye.

## ÖZET

Glioblastoma multiforme (GBM), en kötü huylu primer merkezi sinir sistemi tümörüdür. Şu anda, GBM için iyileştirici tedavi seçenekleri yoktur ve 5 yıllık hayatta kalma oranı %5'den daha azdır. Monensin, "*Streptomyces cinnamonensis*" den elde edilen antibakteriyel ve antiparazitik etkileri bilinen iyonofor bir antibiyotiktir. Literatürde monensinin GBM hücrelerinin apoptoz mekanizması üzerine etki gösterdiği bir çalışmaya rastlanmadığından yapılan bu çalışmanın amacı monensinin U373 GBM hücrelerinde apoptoz aracılı hücre proliferasyonu üzerine etkilerini araştırmaktır. Monensinin U373 hücre canlılığı üzerine etkileri XTT ile apoptoz üzerine etkileri ise RT-PCR ve Annexin V ile araştırılmıştır. Monensinin U373 GBM hücrelerinde IC<sub>50</sub> değeri 48'inci saatte 4 µM olarak bulunmuştur. Monensin U373 GBM hücrelerinde apoptoz oranında 6 katlık bir artışa neden olmuştur. Bununla birlikte monensin *kaspaz-10* gen ekspresyonunu artırarak apoptozu anlamlı olarak aktive etmiştir. Sunulan çalışma monensinin GBM hücrelerinin *kaspaz-10* aracılı apoptoz mekanizması üzerine etkilerini gösteren ilk çalışmadır. Bizim sonuçlarımız monensinin GBM kanserinde güçlü apoptotik etkileri olan terapötik bir antikanser ilaç bileşiği olabileceğini önermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Monensin. U373. Apoptosis.

## Effects of Monensin on Caspase-10 Mediated Apoptosis in Glioblastoma Multiforme

### ABSTRACT

Glioblastoma multiforme (GBM) is the most malignant primary central nervous system tumor. Currently, there are no curative treatment options for GBM and the 5-year survival rate is less than 5%. Therefore, further studies are needed to identify effective markers and therapeutic targets for GBM treatment. Monensin is an ionophore antibiotic obtained from *Streptomyces cinnamonensis* with known antibacterial and antiparasitic effects. In the literature, no study has been found that shows an effect of monensin on the apoptosis mechanism of GBM cells. The aim of the present study was to investigate the effects of monensin on apoptosis-mediated cell proliferation in U373 GBM cells. The effects of monensin on U373 cell viability were investigated by XTT and its effects on apoptosis were investigated by RT-PCR and Annexin V. The IC<sub>50</sub> value of monensin in U373 GBM cells was 4 µM at 48 hours. Monensin caused a 6-fold increase in the rate of apoptosis in U373 GBM cells. Monensin also significantly triggered apoptosis by increasing *caspase-10* gene expression. The present study is the first to demonstrate the effects of monensin on the *caspase-10*-mediated apoptosis mechanism of GBM cells. Our results suggest that monensin may be a therapeutic anticancer drug compound with potent apoptotic effects in GBM cancer.

**Key Words:** Monensin. U373. Apoptosis.

**Geliş Tarihi:** 23.Eylül.2021

**Kabul Tarihi:** 18.Kasım.2021

Dr. Sema SERTER KOÇOĞLU.  
Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı,  
Balıkesir.  
Tel: 0266 612 14 61  
E-posta: serter\_bio@hotmail.com

### Yazarların ORCID Bilgileri:

Sema SERTER KOÇOĞLU: 0000-0002-3180-4007  
Mücahit SEÇME: 0000-0002-2084-760X

Glioma, yetişkinlerde agresif fenotip ve yüksek mortalite ile seyreden en yaygın intrakranial solid tümördür<sup>1</sup>. Tüm gliomların yaklaşık % 45'ini oluşturan glioblastoma multiforme (GBM), dünya sağlık örgütü tarafından grade IV glioma olarak tanımlanan, en agresif ve yaygın birincil beyin tümörüdür<sup>2</sup>. GBM görülme sıklığı düşüktür (100.000 kişide 4.67-5.73 vaka). Ancak, tümör hızla büyür, yayılır ve yaşamı düzenleyen merkezleri istila eder. Kemoterapi ve radyoterapi alan hastalarda bile hayatta kalma süresi 7-15 ay arasında ve sağkalım oranı sadece %0,05-4,7 arasındadır<sup>3</sup>. Dahası, GBM'nin kötü prognozu ve düşük hayatta kalma oranı tanı, tedavi ve izlemeyi zorlaştırır<sup>4</sup>.

GBM için şu anda kabul edilen ve önerilen tedavi seçenekleri nöroşirurji, radyoterapi ve temozolomid (TMZ) kemoterapidir. TMZ, glioblastoma kanser hücrelerini öldürmek ve büyümelerini yavaşlatmak için tasarlanmış, GBM tedavisi için en etkili kemoterapi ajanıdır. TMZ, hastanın yaşam standartlarını iyileştirebilir ve hayatta kalma süresini uzatabilir. Fakat GBM hastalarında görülen ilaca karşı direnç gelişimi ve ilaç yan etkileri kullanımını sınırlamaktadır<sup>3,5</sup>. Cerrahi, radyoterapi ve TMZ bazlı kemoterapinin birlikte kullanıldığı kombine tedavilerde bile GBM hastalarının hayatta kalma oranı çok düşüktür<sup>3,5</sup>. Sonuç olarak, apoptozu tetikleyecek ve hücre proliferasyonunu azaltacak yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi gerekmektedir.

Doğal poliyeter antibiyotikler antifungal, antiparazitik, antibakteriyel ve antiviral özelliklerinden dolayı ilgi uyandırılır. Bu bileşiklerin poliyeter iskeleti, metal katyonlarla kompleksler oluşturabilir ve bunları lipit hücre zarları boyunca taşıyabilir. Sonuç olarak bu olay, lipit hücre membranında doğal katyon dengesinin bozulmasına yol açar ve apoptozu başlatır. Son zamanlarda yapılan çalışmalar, poliyeter iyonoforların kanser kök hücreleri ve çoklu ilaç direncinin üstesinden gelebilen ve çeşitli kanser türlerinde etki gösteren önemli kemoterapitik ajanlardan olabileceği göstermiştir<sup>6</sup>.

Monensin, '*Streptomyces cinnamomensis*'den elde edilen antibakteriyel ve antiparazitik etkileri bilinen ve hücre membranlarında Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> iyon değişimini sağlayan iyonofor bir antibiyotiktir<sup>7</sup>. Monensin ABD besin ve ilaç yönetimi tarafından veteriner hekimlik uygulamalarında sığır ve kanatlılarda gelişimi artırıcı madde olarak kullanılmıştır. Antibiyotik kullanımı sonrası sığırlarda süt üretimini arttırdığı ve hayvan sağlığı açısından hiçbir yan etki oluşturmadığı gözlenmiştir<sup>8</sup>. Son zamanlarda farklı kanser türleriyle yapılan çalışmalar bu antibiyotiğin oldukça etkili ve ilgi çekici antikanser özelliklerinin olduğunu göstermiştir. Monensinin insan kolon, lenfoma ve miyeloma kanserlerinde hücre proliferasyonunu azalttığı gösterilmiştir. Yine prostat kanseri gelişimini nanomolar konsantrasyonlarda azalttığı gösterilmiştir<sup>6,9</sup>.

Monensinin çeşitli kanser türleri üzerinde hücre proliferasyonu üzerine etkisi araştırılmıştır. Fakat literatürde monensinin GBM hücrelerinin apoptoz etki mekanizması üzerine etki gösteren bir çalışmaya rastlanmamıştır. Sunulan çalışmanın amacı monensinin U373 GBM hücrelerinde apoptoz aracılı hücre proliferasyonu üzerine etkilerini araştırmaktır.

## Gereç ve Yöntem

### *Hücre kültürü ve reaktifler*

Bu çalışmada, U373 ve HUVEC hücre dizisi kullanılmıştır. Hücreler 2 mM L-glutamin, penisilin (20

units/mL), streptomisin (20 µg/mL) ve %10 fetal sığır serumu içeren DMEMF12 (Dulbecco's Modified Eagle Medium) kültür ortamında %95 hava ve %5 CO<sub>2</sub> basıncı altında 37 °C'de inkübe edilmiştir. Monensin (Abcam, ABD) etanol ile çözülmüştür. U373 GBM hücreleri 2 µM, 4 µM, 8 µM monensin ile 24, 48 ve 72. saatler için doz ve zaman-bağımlı olarak inkübe edilmiştir.

### *Sitotoksitenin belirlenmesi*

Monensinin U373 ve HUVEC hücreleri üzerindeki sitotoksik etkisi XTT yöntemi ile belirlenmiştir. Hücreler 96 kuyucuklu plakalara 10.000 hücre/kuyucuk yoğunlukta ekilmişlerdir ve 24 saat inkübasyona bırakılmıştır. Liyofilize haldeki monensin etanol ile çözülmüş kontrol ve doz grupları oluşturulmuştur. Kontrol ve monensin doz grupları (2 µM, 4 µM, 8 µM) her bir plaka içerisinde 3 tekrar olacak şekilde çalışılmıştır. 96-kuyucuklu plakalar 24, 48 ve 72 saat boyunca CO<sub>2</sub> inkübatörde inkübasyona bırakılmıştır. Her bir inkübasyon periyodunun sonunda XTT yöntemi uygulanmıştır. 24, 48 ve 72 saatlik inkübasyonların ardından, her bir kuyucuktaki besiyeri uzaklaştırılmış sonrasında her bir kuyucuğa 100 µl DMEM/F-12 ve 50 µl aktive edilmiş XTT solüsyonu eklenmiş ve her bir plaka 4 saat inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon sonrasında plakalar, mikropilaya okuyucuya yerleştirilmiş, 450 nm ve 630 nm referans aralığında okuma işlemi yapılmıştır. Elde edilen sonuçlarda, 450 nm'deki değerlerden 630 nm'de ölçülen değerler çıkartılarak kontrol grubundaki absorbans değerleri ile karşılaştırılmış, yüzde ölüm ve IC<sub>50</sub> değeri hesaplanmıştır. (% Hücre Canlılığı = Ölçülen optik dansite değeri/Kontrol optik dansite değeri).

### *Apoptozun Annexin V/PI yöntemi ile belirlenmesi*

Monensinin U373 GBM hücreleri üzerindeki apoptotik etkilerini belirlemek için hücreler 6 kuyucuklu plakalara 5x10<sup>5</sup> hücre/kuyucuk yoğunlukta ekilmiştir. İnkübasyon sonrası kontrol ve doz grupları oluşturulmuş ve 48 saat 37 °C %95 CO<sub>2</sub> basıncı altında inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon sonrası hücreler toplanmış ve 2000 x g'de 5 dak. santrifüj edilmiştir. Takibinde soğuk PBS ile 2 kez yıkanmış ve Annexin V-FITC Apoptosis Detection Kit (ABP Biosciences, ABD; Katolog numarası: A026) ile üretici firmanın önerdiği protokol uygulanmıştır. Hücreler Arthur image-based cytometer (NanoEnTek, USA) kullanılarak analiz edilmiştir.

### *Apoptozun RT-PCR ile belirlenmesi*

U373 hücreleri 6 kuyucuklu plakalara 3x10<sup>5</sup> hücre/kuyucuk yoğunlukta ekilmiş ve 24 saat 37 °C inkübasyona bırakılmıştır. Takibinde, kontrol ve monensin dozu uygulanmış ve 48 saat inkübasyona bırakılmıştır. Total RNA trizol reaktif protokolüne (TRIzol™ Rea-



## Monensinin GBM Hücrelerinde Apoptoza Etkisi

gent, Invitrogen, Katalog numarası: 15596026) göre izole edilmiştir. cDNA sentezi 'Transcriptor High Fidelity cDNA Synthesis Kit' ile üreticinin talimatlarına göre gerçekleştirilmiştir.

Elde edilen cDNA'lardan apoptoz yolağında görevli olan genlerin mRNA düzeyindeki ekspresyonları SYBR Green metoduna göre gerçek-zamanlı PCR cihazında (Applied-Biosystems, USA) analiz edilmiştir. Analiz edilen genler Tablo I'de verilmiştir. Gen ekspresyonları beta aktin kullanılarak normalize edilmiştir. Gen ekspresyonlarının kat değişimleri hesaplanmış ve deneyler üç kez tekrarlanmıştır.

**Tablo I.** Monensinin U373 GBM hücrelerinde apoptoz ilişkili genlerin mRNA seviyesinde ekspresyon değişikliklerine etkisinin belirlenmesi. Monensin uygulanan grupta kontrol grubuyla kıyaslandığında genlerin kat değişimleri ve p değerleri gösterilmiştir ( $p < 0,05$ ).

Gen	Kat değişimi	P-değeri
Kaspaz-3	1.49	0.48
Kaspaz-8	1.43	0.75
Kaspaz-9	-1.03	0.92
Kaspaz-10	4.55	0.02
BAX	3.71	0.08
BCL2	-5.13	0.75

### İstatistiksel Analiz

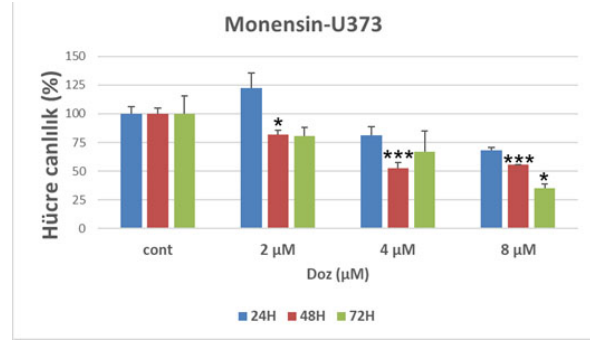
XTT ve Annexin V/PI dataları SPSS 23 programı ile analiz edilmiş, gruplar arası karşılaştırma one way ANOVA takibinde Tukey test ile yapılmıştır. RT-PCR verilerin analizi için  $\Delta\Delta CT$  metodu kullanılarak bilgisayar programı ile kantitasyonu yapılmış ve web tabanlı "RT<sup>2</sup> Profiler™ PCR Array Data Analysis" programında bulunan, Volcano Plot analizleri kullanılmıştır. Kontrol ve doz gruplarının karşılaştırılması "RT<sup>2</sup> Profiler™ PCR Array Data Analysis" programında bulunan "Student t-testi" analizi ile istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.  $p < 0.05$  anlamlı olarak değerlendirilmiştir.

## Bulgular

### Monensin U373 GBM hücre canlılığını azaltır

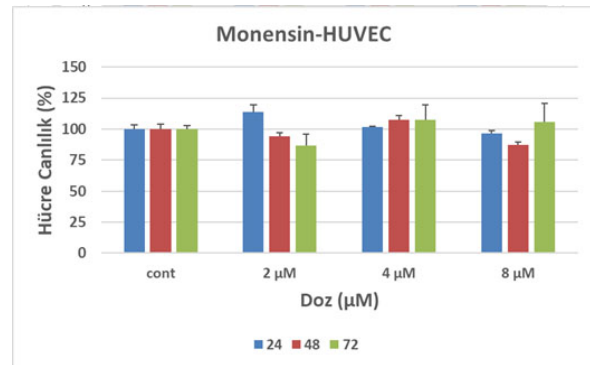
Monensin, U373 GBM hücrelerinin canlılığını doz ve zaman bağımlı olarak azaltmıştır. 24 saatte monensinin U373 GBM hücrelerinin canlılığını %50 azalttığı bir doz bulunmamıştır. 2  $\mu M$  monensin U373 hücre proliferasyonunu bir miktar artırmış fakat anlamlı bulunmamıştır. 4 ve 8  $\mu M$  monensin U373 hücre canlılığını sırayla %81 ( $p > 0.05$ ) ve 68 ( $p > 0.05$ )'e düşürmüştü fakat anlamlı bulunmamıştır (Şekil 1). 48 saatte 2  $\mu M$  monensin U373 GBM hücre canlılığını %82'ye

( $p < 0.05$ ) 4  $\mu M$  %52'ye ( $p < 0.001$ ) 8  $\mu M$  ise %55'e ( $p < 0.001$ ) düşürmüştür. Monensinin U373 hücrelerinde IC<sub>50</sub> dozu 48. saatte 4  $\mu M$  olarak belirlenmiştir (Şekil 1). Monensin dozları normal hücre hattı olan HUVEC hücre canlılığı üzerinde anlamlı bir değişikliğe neden olmamıştır (Şekil 2).



Şekil 1:

Monensinin U373 GBM hücre canlılığı üzerine etkisi. İstatistiksel anlamlılık One Way Anova takibinde Tukey analizi ile yapılmıştır ( $\pm SS$ ,  $n=3$ ).  $p^* < 0.05$  ve  $p^{***} < 0.001$ , kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel farklılıkları gösterir.



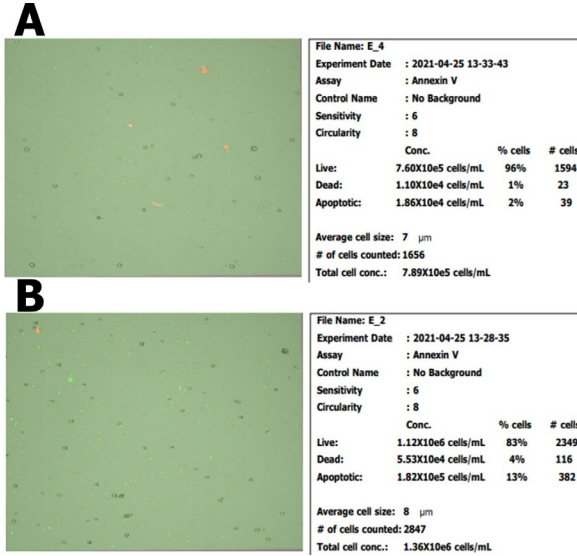
Şekil 2:

Monensinin HUVEC hücre canlılığı üzerine etkisi. İstatistiksel anlamlılık One Way Anova takibinde Tukey analizi ile yapılmıştır ( $\pm SS$ ,  $n=3$ ). HUVEC, insan umbilikal ven endotel hücreleri.

### Monensin U373 GBM hücrelerinin apoptozunu artırır

Annexin V/PI sonuçları 48 saatte 4  $\mu M$  monensin uygulamanın U373 GBM hücrelerinin apoptozunu artırdığını göstermiştir. 4  $\mu M$  monensin ile 48 saat inkübasyon sonrası apoptotik, yaşayan ve ölü hücrelerin oranı sırasıyla %13, 83 ve 4'dür. (Şekil 3B). Kontrol grubunda ise bu değerler sırayla %2, 96 ve 1'dir (Şekil 3A). 48 saat 4  $\mu M$  monensin inkübasyonu U373 GBM hücrelerinin apoptozunu artırırken canlı hücrelerin sayısını da azaltmıştır (Şekil 3).





Şekil 3:

Monensinin U373 GBM hücrelerinin apoptozuna etkisinin Annexin V/PI ile değerlendirmesi. Apoptoz değerlendirilmesi Arthur görüntü tabanlı sitometri cihazı ile yapılmıştır. Data, monensin (B) ve kontrol grubunda (A) 48 saat inkübasyonu takiben canlı, ölü ve apoptotik U373 GBM hücrelerinin oranlarını vermektedir.

#### RT-PCR gen ekspresyonu analizi

Monensinin U373 GBM hücrelerinde apoptoz ile ilişkili genlerin ekspresyonu üzerine etkileri RT-PCR ile araştırılmış ve gen ekspresyon değişiklikleri *delta-delta ct* analizi ile değerlendirilmiştir. Analiz edilen genler Tablo I'de gösterilmiştir. *Kaspaz-3*, *kaspaz-8*, *kaspaz-9*, *kaspaz-10*, *BAX* ve *BCL2* genlerin ekspresyon analizleri RT-PCR ile belirlenmiştir. Monensin uygulanan U373 GBM hücrelerinde kontrol grubuyla kıyaslandığında *kaspaz-10* ekspresyonu anlamlı olarak artmıştır (Tablo I) ( $p < 0,05$ ). Diğer genlerde anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir.

#### Tartışma ve Sonuç

GBM Dünya Sağlık Örgütü tarafından grade IV glioma olarak tanımlanır ve oldukça hızlı ve agresif yayılım gösterir<sup>2,3</sup>. Cerrahi, radyoterapi, TMZ bazlı kemoterapi tedavi seçeneklerinin birlikte kullanıldığı durumlarda bile yaşam süresi çok düşüktür<sup>3,5</sup>. Dolayısıyla sinir sistemi kökenli bir tümör olan GBM'de gerek cerrahi gerekse diğer tedavi yaklaşımlarıyla istenilen sonuçların alınamaması, GBM onkogenezi üzerinde yeni ve alternatif ilerleyici tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi ihtiyacını doğurmuştur. *Streptomyces cinnamomensis*'den elde edilen doğal poliyeter bir antibiyotik olan monensinin antiparazitik, antibakteriyel ve antikanser özellikleri olduğu bilinmektedir. Renal hücreli karsinoma ve diğer hücre hatlarında mitokond-

ri transmembran potansiyelini azalttığı ve hücre döngüsünü baskıladığı, protein salınımı inhibe ettiği ve güçlü bir oksidatif stres indükleyicisi olduğu gösterilmiştir. Son zamanlarda farklı kanser türleriyle yapılan çalışmalar bu antibiyotik oldukça etkili antikanser özelliklerinin olduğunu göstermiştir<sup>6-10</sup>. Sunulan çalışmada monensinin U373 GBM hücrelerinde apoptoz mekanizması üzerine etkisi araştırılmıştır. Monensin ve onun antikanser özelliklerini gösteren farklı çalışmalar olsa da bu çalışma monensinin U373 GBM hücrelerinde apoptoz aracılı hücre proliferasyonu üzerine etkilerinin gösterildiği ilk çalışmadır.

Monensinin prostat kanseri gelişimini nanomolar konsantrasyonlarda azalttığı gösterilmiştir<sup>6,9</sup>. Bizim çalışmamızda monensinin U373 GBM hücrelerinin proliferasyonunu doz ve zaman bağımlı olarak azalttığı gösterilmiştir. 4 µM monensin U373 hücrelerinin canlılığını anlamlı azaltırken normal hücreler olan HUVEC hücrelerinde anlamlı bir değişikliğe neden olmamıştır.

Monensinin hayvan sistemlerinde güvenli bir özgeçmiş profilinin olması, onun moleküler mekanizmalarının aydınlatılması için bir avantaj sağlar. Özellikle prostat kanser hücrelerinde, monensinin androjen sinyal yolağını inhibe ederek apoptoza ve oksidatif strese neden olduğu bildirilmiştir<sup>10</sup>. Kolorektal kanserde Wnt sinyal yolunu inhibe ettiği multiple intestinal tümör gelişimini baskıladığı gösterilmiştir<sup>8,11</sup>. Monensinin ilaç dirençli pankreas kanser hücrelerinde EGFR sinyal yolağı aracılığıyla tümör gelişimini ve proliferasyonunu baskıladığı gösterilmiştir<sup>12</sup>. Yine akciğer kanser hücrelerinde 50 nM konsantrasyonda monensinin rapamisin (mTOR inhibitörü) ve erlotinib (EGFR inhibitörü) tarafından indüklenen apoptozu arttırdığı gösterilmiştir<sup>13</sup>. Apoptozis tümör gelişimi ve tedaviye cevapta önemli bir düzenleyicidir<sup>14</sup>. Kaspazlar apoptozun düzenlenmesinde önemlidirler ve sistein proteaz ailesinin bir üyesidirler<sup>15</sup>. Kaspaz proteaz ailesi üyeleri apoptozun başlatılmasında ve sürdürülmesinde önemlidirler. Kaspaz-2, -kaspaz-8, kaspaz-9 ve kaspaz-10 apoptozun başlatılmasında kaspaz-3, kaspaz-6, ve kaspaz-7 sürdürülmesinde önemli düzenleyicilerdir. Apoptozdan kaçınma, kanserin ayırt edici özelliğidir. Bu nedenle, mevcut tedavi yöntemlerinin çoğu, kanser hücrelerini öldürmek ve apoptoz sinyal yollarını aktive etmek için kaspaz yollarını hedefler<sup>16</sup>. Kaspaz-8 ve kaspaz-10, ekstrinsik yolun devreye girmesinde köklü rollere sahiptir, kaspaz-9, içsel/mitokondriyal yol için kritik enzimdir. Kaspaz-8, NF-kB aktivasyonunda veya nekroptozu sınırlamada olduğu gibi apoptozla ilgisi olmayan roller de oynayabilir ve kaspaz-10'un yakın zamanda otofajiyi kontrol ettiği gösterilmiştir<sup>17</sup>. Kaspaz-10 geni, insan kromozom lokusu 2q33-34'nda kaspaz-8 geni ile bağlantılıdır. Kaspaz-10'un hücre ölüm yolağında rol oynadığı düşünülmese rağmen fizyolojik işlevleri tam olarak anlaşılamamıştır. Son zamanlarda, bir antikanser ilacı

## Monensinin GBM Hücrelerinde Apoptoza Etkisi

olan paklitaksel tarafından indüklenen apoptoz sürecinde kaspaz-10'un rol oynadığı gösterilmiştir<sup>18</sup>. Bu çalışmada U373 GBM hücrelerinde monensinin apoptoz üzerine etkilerini belirlemek için RT-PCR ve Annexin V/PI yöntemi kullanılmıştır. Monensin ve kontrol grupları arasında kaspaz-3, kaspaz-8, kaspaz-9, kaspaz-10, Bax ve Bcl2 genlerin mRNA ekspresyon değişimleri hesaplanmıştır. Bizim sonuçlarımız monensin uygulanan grupta kaspaz-10 ekspresyonunda 4.55 katlık anlamlı bir artış olduğunu göstermiştir. Diğer genlerin mRNA ekspresyon düzeylerinde anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. Bizim sonuçlarımız monensin U373 GBM hücrelerinde kaspaz-10'un ekspresyonunu artırarak, dolayısıyla ekstrinsik yolu kullanarak, apoptozu aktive etmiş olabileceğini önermektedir. Ek olarak Annexin V/PI sonuçlarına göre monensin grubunda apoptotik hücrelerin oranı %13 iken kontrol grubunda %2'dir. Bizim sonuçlarımız monensin uygulanan grupta kontrol grubuyla kıyaslandığında U373 apoptotik hücrelerin sayısında 6 katlık bir artış olduğunu göstermiştir. Bizim sonuçlarımız monensin U373 GBM hücrelerinin apoptozunu aktive ettiğini göstermektedir.

Sonuç olarak, monensin U373 GBM hücrelerinin proliferasyonunu azaltmış ve normal hücreler olan HUVEC hücre proliferasyonu üzerinde anlamlı bir değişikliğe neden olmamıştır. Dahası, monensin kaspaz-10'u aktive ederek GBM hücrelerinin apoptozunu uyarmıştır. Bizim çalışmamız, monensinin GBM hücrelerin kaspaz-10 aracılı apoptoz mekanizmasını kullanarak hücre ölümüne sebep olduğunu göstermiştir. Dahası bizi sonuçlarımız monensinin GBM'de güçlü apoptotik etkileri olan terapötik bir ajan olabileceğini desteklemektedir. Gelecekte, monensinin GBM hücreleri üzerindeki etki mekanizmasını *in vitro*, *in vivo* ve klinik olarak destekleyecek daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Etik Kurul Onay Bilgisi:** Bu çalışma etik onam alınması gereken çalışmalar kapsamı dışında olan hücre kültürü çalışmasıdır.

**Araştırmacı Katkı Beyanı:** Fikir ve tasarım: S.S.K.; Veri toplama ve işleme: M.S.; Analiz ve verilerin yorumlanması: S.S.K., M.S.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: S.S.K."

**Çıkar Çatışması Beyanı:** Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

## Kaynaklar

1. Lapointe S, Perry A, Butowski NA. Primary brain tumours in adults. *Lancet*. 2018;392(10145):432-446.
2. Harmouch E, Seitlinger J, Chaddad H, vd. Flavagline synthetic derivative induces senescence in glioblastoma cancer cells without being toxic to healthy astrocytes. *Sci Rep*. 2020;10(1):13750.

3. Liu J-Y, Fu W-Q, Zheng X-J, vd. Avasimibe exerts anticancer effects on human glioblastoma cells via inducing cell apoptosis and cell cycle arrest. *Acta Pharmacol Sin*. 2020;42:97-107.
4. Sabbagh Q, Andre-Gregoire G, Guevel L, Gavard J. Vesiclemia: counting on extracellular vesicles for glioblastoma patients. *Oncogene*. 2020;39(38):6043-6052.
5. Avcı NG, Ebrahimzadeh-Pustchi S, Akay YM, vd. NF-κB inhibitor with Temozolomide results in significant apoptosis in glioblastoma via the NF-κB(p65) and actin cytoskeleton regulatory pathways. *Sci Rep*. 2020;10(1):1-14.
6. Antoszczak M, Klejborowska G, Kruszyk M, Maj E, Wietrzyk J, Huczyński A. Synthesis and antiproliferative activity of silybin conjugates with salinomycin and monensin. *Chem Biol Drug Des*. 2015;86:1378-86.
7. Markowska A, Kaysiewicz J, Markowska J, Huczyński A. Doxycycline, salinomycin, monensin and ivermectin repositioned as cancer drugs. *Bioorganic Med Chem Lett*. 2019;29(13):1549-1554.
8. Tumova L, Pombinho AR, Vojtechova M, vd. Monensin Inhibits Canonical Wnt Signaling in Human Colorectal Cancer Cells and Suppresses Tumor Growth in Multiple Intestinal Neoplasia Mice. *Mol Cancer Ther*. 2014;13:812-22.
9. Urbaniak A, Delgado M, Antoszczak M, Huczyński A, Chambers TC. Salinomycin derivatives exhibit activity against primary acute lymphoblastic leukemia (ALL) cells in vitro. *Biomed Pharmacother*. 2018;99:384-390.
10. Ketola K, Vainio P, Fey V, Kallioniemi O, Iljin K. Monensin Is a Potent Inducer of Oxidative Stress and Inhibitor of Androgen Signaling Leading to Apoptosis in Prostate Cancer Cells. *Mol Cancer Ther*. 2010;9:3175-85.
11. Verma SP, Das P. Monensin induces cell death by autophagy and inhibits matrix metalloproteinase 7 (MMP7) in UOK146 renal cell carcinoma cell line. *Vitr Cell Dev Biol - Anim*. P. 2018;54:736-742.
12. Wang X, Wu X, Zhang Z, vd. Monensin inhibits cell proliferation and tumor growth of chemo-resistant pancreatic cancer cells by targeting the EGFR signaling pathway. *Sci Rep*. 2018;8(1):1-15.
13. Choi HS, Jeong EH, Lee TG, Kim SY, Kim HR, Kim CH. Autophagy inhibition with monensin enhances cell cycle arrest and apoptosis induced by mTOR or epidermal growth factor receptor inhibitors in lung cancer cells. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2013;75(1):9-17.
14. Fulda S, Debatin KM. Extrinsic versus intrinsic apoptosis pathways in anticancer chemotherapy. *Oncogene*. 2006;25(34):4798-4811.
15. Degtrev A, Boyce M, Yuan J. A decade of caspases. *Oncogene*. 2003;22(53 REV. ISS. 7):8543-8567.
16. Boice A, Bouchier-Hayes L. Targeting apoptotic caspases in cancer. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Res*. 2020;1867(6):118688.
17. Picco R, Tomasella A, Fogalari F, Brancolini C. Transcriptomic analysis unveils correlations between regulative apoptotic caspases and genes of cholesterol homeostasis in human brain. *PLoS One*. 2014;9(10):e110610.
18. Meng L, Sefah K, O'Donoghue MB, vd. Silencing of PTK7 in colon cancer cells: caspase-10-dependent apoptosis via mitochondrial pathway. *PLoS One*. 2010;5(11):e14018.



ÖZGÜN ARAŞTIRMA

# Akut Apendisit Hastalarında Ortalama Trombosit Volümü (MPV) ve Trombosit Dağılım Genişliği (PDW) Düzeylerinin Tanısal Değeri

Fatma TORTUM, Atıf BAYRAMOĞLU

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı, Erzurum.

## ÖZET

Bu çalışmada, acil servise karın ağrısı şikayetiyle başvuran, AA tanısı ile opere olan hastalar ile cerrahi tedavi yapılmadan taburcu edilen hastaların ayırıcı tanısında MPV ve PDW parametrelerinin rolü araştırılması amaçlanmıştır. AA tanısıyla yatırılan hastalar retrospektif olarak incelendi. Apendektomi olan ve patoloji raporları AA ile uyumlu olan hastalar AA (+), apendektomi olmayıp medikal tedavi sonrası taburcu edilen hastalar AA (-) olarak gruplandırıldı. Hastaların, acil servise başvuru anındaki hemogram sonuçlarına elektronik hasta dosyalarından ulaşıldı. Verilerin istatistiği SPSS 20 paket programı ile yapıldı. Değerlendirilen hastaların (1061) %46.6'sı kadın (494), %53.4'ü (567) erkekti. Hastaların %83.6'sı (888) AA (+), %16.2'si (173) AA (-) grubundadır. Hastaların AA (+) gruptaki yaş ortalaması (35±16), AA (-) gruptaki yaş ortalamaları (35±16) bulundu. MPV değerleri her iki grupta da referans değerler aralığında ve her iki grup arasında MPV değerleri arasında anlamlı bir fark yoktu (P=0.717). PDW değerleri AA (+) hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı olup, düşük bulundu (P<0.05). AA (+) hasta grubu ile AA (-) hasta grubunu birbirinden ayırmak için MPV'nin anlamsız olduğu görüldü. PDW değerleri AA (+) hasta grubunda düşük ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

**Anahtar Kelimeler:** Akut apandisit. Akut batın. Ortalama trombosit volümü. Trombosit dağılım genişliği.

## Diagnostic Value of Mean Platelet Volume (MPV) and Platelet Distribution Width (PDW) Levels in Patients with Acute Appendicitis

### ABSTRACT

We aimed investigation of the role of MPV and PDW parameters in the differential diagnosis of patients who admitted to the emergency department with the complaint of abdominal pain, patients who were operated with the diagnosis of AA, and patients who were discharged without surgical treatment. Patients hospitalized with an AA diagnosis were analyzed retrospectively. Patients who underwent appendectomy and whose pathology reports were consistent with AA were grouped as AA (+), while patients who did not undergo appendectomy and were discharged after medical treatment were grouped as AA (-). The patients' first hemogram parameters at the emergency service were acquired from their electronic patient files. Statistical analysis of the data was performed using the SPSS 20 package software. Of the evaluated patients, %83.6 (888) were in the AA (+) group, while %16.2 (173) were in the AA (-) group. Of the evaluated patients, %46.6 (494) were female, and %53.4 (567) were male. The mean age of the patients in the AA (+) group (35±16) and the mean age in the AA (-) group (35±16) were found. There was no significant difference in MPV values between the two groups (P=0.717). PDW values were statistically significant and lower in the AA (+) patient group (P<0.05). MPV was found to be insignificant in differentiating between the AA (+) patients and the AA (-) patients. In the AA (+) patient group, PDW values were lower and statistically significant.

**Key Words:** Acute appendicitis. Acute abdomen. Mean platelet volume. The platelet distribution width.

**Geliş Tarihi:** 06.Eylül.2021

**Kabul Tarihi:** 19.Kasım.2021

Dr. Fatma TORTUM  
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Acil Tıp Anabilim Dalı,  
Erzurum.  
Tel: 0507 237 71 48  
E-posta: drcitirik@hotmail.com

### Yazarların ORCID Bilgileri:

Fatma TORTUM: 0000-0002-1876-5998  
Atıf BAYRAMOĞLU: 0000-0003-3053-1956

Akut apandisit (AA), en sık acil cerrahi nedenlerinden biridir. Prevelansı yaklaşık %7 kadardır. Sık görülmesine rağmen yanlış AA tanısı veya tanıda gecikme oranları yüksektir<sup>1</sup>.

Günümüzde tanı amaçlı birçok yöntem kullanılmaktadır. Bilgisayarlı tomografi (BT) AA tanısında oldukça yüksek sensitivite ve spesifiteye sahiptir. Tanıda BT kullanılması negatif apendektomi oranlarını azaltmıştır<sup>2</sup>. Ancak BT çekilirken oluşan radyasyon maruziyeti ve çekim esnasında kontrast madde kullanımı BT kullanımını kısıtlamaktadır. Klinik bulgular, skorlamalar ve radyolojik görüntülemelerin yanında biyokimyasal, hematolojik parametreler de tanı amacıyla

kullanılmaktadır. AA tanısında kullanılan parametrelerden lökosit (WBC), C-reaktif protein (CRP) veya prokalsitonin gibi inflamatuvar belirteçlerin hiçbiri AA tanısında yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip değildirlir<sup>3</sup>.

Ortalama trombosit volümü, dolaşımda bulunan trombositlerin ortalama boyutunun ölçümüdür. Trombosit üretimi azaldığında, genç trombositler daha büyük ve daha aktif hale gelir. MPV seviyeleri artar. PDW, trombositlerin volüm değişkenliğinin bir göstergesidir ve trombosit anisositozu varlığında artar<sup>4</sup>. Trombosit boyutu arttıkça aktivitesi artacağından trombositler boyutlarını artırmak için psödopodlar oluşturur. Psödopodların oluşmasına bağlı trombosit anisositozu artar, PDW değeri yükselir<sup>4,5</sup>. Aslında her iki parametreye de trombosit aktivitesinin ve immatüritesinin belirteçlerdir. Trombosit ölçüleri ve aktivitesi IL-3 ve IL-6 gibi inflamatuvar sitokinlerden etkilenmektedir<sup>6</sup>. Bu nedenle MPV ve PDW değerleri inflamatuvar süreçlerden etkilenir<sup>7</sup>.

Akut apandisit tanısı ile cerrahi olarak müdahale edilen hastaların %5-30'unda appendiksin perforasyonu olduğu görülmektedir. Ancak aynı zamanda apendektomiye giden AA şüpheli hastaların da %5-40'ında appendiks normaldir<sup>2</sup>. Gereksiz apendektomileri, tanıda gecikme ve komplikasyonları önlemek için kolay uygulanan, ucuz yöntemler geliştirilmelidir. Bu amaçla acilde AA tanısı alan hastalar incelenmiştir. AA tanısı ile opere edilen hastalar ile operasyon yapılmadan, medikal takip sonrası taburcu edilen hastaların ayırıcı tanısında MPV ve PDW parametrelerinin rolü araştırılmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Çalışma Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesi acil servisinde retrospektif olarak yapılmıştır. Çalışma için Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (08.12.2016 tarihli 7 sayılı oturumun 36 nolu kararı ile).

**Çalışma popülasyonu:** Hastanemiz acil servisten 01.01.2010- 01.12.2016 tarihleri arasında akut apandisit tanısı konularak genel cerrahi kliniğine yatırılan hastalar incelendi. Hastaneye yatırıldıktan sonra AA tanısı ile opere edilen hastalar [AA (+)] çalışma grubu, takip sonrası opere edilmeyip taburcu edilen hastalar [AA (-)] kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi.

Dahil etme ve dışlama kriterleri: On altı yaş üstü, inflamatuvar başka bir hastalığı olmayan, elektronik sistemden tüm verilerine, hasta dosyalarına ulaşabildiğimiz hastalar çalışmaya dahil edildi. Malignite, gebelik, immün yetmezlik, bilinen böbrek, karaciğer fonksiyon bozukluğu yapacak durumlar, inflamatuvar barsak hastalıkları ya da inflamatuvar başka durumlar hastaların hemogram parametrelerinde fizyolojik farklılıklara yol açabileceği için bu hastalar da dışlandı.

Klinik gözlemi esnasında taburculuk talebi olan hastalar son durumlarını takip edemediğimiz için çalışmadan çıkarıldı. AA (+) grupta değerlendirilen bazı hastaların operasyon notlarından ya da yatış epikrizlerinden başka bir akut batın nedeni ile opere olanlar çalışmanın konusu dışında oldukları için çalışmadan çıkarıldı. Dahil etme kriterlerine uymayan, elektronik dosyalarından tedavinin, gözlemin devamını kabul etmediği anlaşılan hastalar çalışmadan çıkarıldı. Dışlama ve dahil etme kriterlerinin uygulanması sonucunda 1061 hasta çalışmaya dahil edildi.

**Verilerin elde edilmesi:** Acil servise başvuran hastalardan hemogram testi çalışılması için alınan kanlar acil servis içerisinde, EDTA'lı tüplere alınmaktadır. Hemogram örnekleri laboratuvara hastanemizdeki pnömotik sistemle ulaştırılmaktadır. Hastanemizde hemogram spesifik Sysmex marka cihaz kullanılmaktadır. Çıkan sonuçlar elektronik hasta dosyasına aktarılmaktadır. Bu çalışmada hastaların acil servise başvuru anındaki hemogram sonuçları incelenmiştir. Hastaların acil servise başvuru anındaki hemogram sonuçlarına hastane bilgi yönetim sisteminde kayıtlı elektronik dosyalarından ulaşılmıştır.

**İstatistiksel analiz:** Elde edilen veriler SPSS 20 paket programına kaydedilmiştir. Hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik özellikleri, hemogram parametreleri, numerik veriler için ortalama ± standart sapma, minimum – maximum, kategorik veriler için yüzde frekans analizi yapılmıştır. Çalışma ile kontrol grubu arasında numerik verilerin karşılaştırılmasında student t testi, kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki kare testi uygulanmıştır. P değeri <0.05 anlamlı değer olarak kabul edilmiştir.

## Bulgular

Bu çalışmada değerlendirilen 1061 hastanın %46.6'sı kadın (494), %53.4'ü (567) erkek hastalar olarak bulundu. Hastaların %83.6'sı (888) AA (+), %16.2'si (173) AA (-) grubundadır. Hastaların AA (+) gruptaki yaş ortalaması (35±16) ile AA (-) gruptaki yaş ortalamaları (35±16) bulundu (Tablo I).

AA (+) hasta grubu ile AA (-) hasta grubunun WBC oranları kıyaslandığında WBC değerleri, nötrofil değerleri AA (+) hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı, yüksekti (P<0.001, P<0.001). MPV değerleri her iki grupta da referans değerler aralığındaydı. Her iki grup arasında MPV değerleri arasında anlamlı bir fark yoktu (P=0.717). PDW değerleri AA (+) hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı, düşük bulundu (P=0.007) (Tablo I).

## Akut Apendisit Tanısında Trombosit

**Tablo I.** Gruplara ait hemogram parametreleri ve demografik özelliklerin istatistiksel değerlendirilmesi.

	AA (+) MEAN ± SD	AA(-) MEAN ± SD	P DEĞERİ	TOPLAM MEAN ± SD	REFERANS ARALIĞI
YAŞ	35±16	35±16	0,870	35±16	
WBC (*10 <sup>3</sup> µL)	13,5±4,5	11,5±5	<0,001	13,2±4,70	4,3-10,3
LENFOSİT (*10 <sup>3</sup> µL)	1,94±1	1,98±0,9	0,613	2±1	1,3-3,6
EOZİNOFİL (µL)	0,09±0,17	0,13±0,16	0,014	0,1±0,2	
MONOSİT (µL)	0,9±0,9	0,78±0,7	0,107	0,9±0,9	0,3-0,9
NÖTROFİL (*10 <sup>3</sup> µL)	10,56±4,43	8,25±3,73	<0,001	10,1±4,4	2,1-8,1
BAZOFİL (µL)	0,99±0,35	0,08±0,31	0,576	0,1±0,4	0-0,2
PLATELET (*10 <sup>3</sup> µL)	251±65	250±72	0,907	251±67	150-450
MPV (fl)	8,5±1,3	8,6±1,2	0,717	8,6±1,3	6,8-10,8
PDW	15,6±2,5	16±1,9	0,007	15,7±2,4	10-14

AA: Akut apandisit, WBC: White blood cells, HGB: hemoglobin, HTC: hematokrit değeri, MCV: mean corpuscular volume, MCH: mean corpuscular hemoglobin, MCHC: mean corpuscular hemoglobin concentration, RBC: red blood cells, RDW: red cell distribution width, PDW: platelet distribution width, MPV: mean platelet volume, PCT: platelet ratio, NLR: nötrofil lenfosit ratio, PLR: platelet lenfosit ratio.

Bu çalışmada incelediğimiz grupların cinsiyete göre analizi yapıldı. Çalışmamıza dahil edilen kadın hastalarda AA (+) hasta grubu ile AA (-) hasta grubunun karşılaştırılmasında AA (+) hasta grubunda; WBC yüksek, bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı (P<0.001) idi. Nötrofil değerleri AA (+) hasta grubunda yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (P<0.001). Aynı grupta PDW değeri düşük, istatistiksel olarak anlamlı (P=0.001) bulundu. MPV değeri gruplar arasında anlamlı değildi (P=0.743) (Tablo II).

Erkek hastalar için oluşturulan AA (+) ve AA (-) alt grupları kıyaslandığında AA (+) hasta grubunda; WBC değeri üst sınırdan yüksek, bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulundu (P=0.02). Nötrofil değeri üst sınırdan yüksek, bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı (P<0.001) bulundu. MPV, PDW değerleri için gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı (Tablo II).

## Tartışma ve Sonuç

Bu çalışma, acil servise karın ağrısı şikayetiyle başvuran, AA tanısı ile opere olan hastalar ile cerrahi tedavi yapılmadan taburcu edilen hastaların ayırıcı tanısında MPV ve PDW parametrelerinin rolünün araştırılması amacıyla yapılmıştır. Çalışmamızda, WBC oranları kıyaslandığında WBC ve nötrofil değerleri AA (+) hasta grubunda daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı iken MPV değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmamıştır. PDW değerleri ise AA (+) hasta grubunda daha düşük ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Günümüzde halen AA tanısı için birçok farklı biyobelirteç araştırılmaktadır. Çalışılan biyobelirteçlerin bir kısmı oldukça pahalı, bir kısmı da acil servisler için kullanışsızdır. Klinisyenlerin en sık faydalanmaya çalıştığı biyobelirteçler inflamatuvar belirteçlerdir<sup>8</sup>. İnflamatuvar süreçlerden etkilenen, rutinde kullanılan basit ve ucuz bir yöntemle elde edilen MPV ve PDW değerleri de bunlardandır. Yapılan çalışmalarda MPV ve PDW ile ilgili birbirinden farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bu farklılık inflamasyonun süresi, derecesi ya da hastalarda başka bir inflamatuvar durumun varlığı ile ilişkili olabilir. Ayrıca inflamatuvar olayların meydana gelişi sırasında değişen sitokin seviyeleri megakaryopoezi ve trombositlerin boyutunu etkiler<sup>9,10</sup>. Küçük ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif bir çalışmada, AA tanısı alan hastalarda MPV anlamlı olarak

**Tablo II.** Cinsiyete göre gruplar arasında hemogram parametrelerinin istatistiksel analizi

	AA(+) Kadın Mean ± SD	AA(-) Kadın Mean ± SD	P DEĞERİ	AA(+) Erkek Mean ± SD	AA(-) Erkek Mean ± SD	P DEĞERİ	REFERANS ARALIĞI
Yaş	35±15	37±18	0.276	34±15	32±14	0.251	
WBC (*10 <sup>3</sup> µL)	13,1±4,4	10,9±4	<0,001	13,96±4,55	12,13±5,97	0,002	4,3 - 10,3
Lenfosit (*10 <sup>3</sup> µL)	1,9±1	1,9±0,9	0,869	1,96±0,97	2,04±0,96	0,506	1,3 - 3,6
Eozinofil (µL)	0,1±0,2	0,1±0,1	0,478	0,1±0,12	0,2±0,19	0,009	
Monosit (µL)	0,9±1,1	0,7±0,5	0,160	0,94±0,8	0,88±0,9	0,564	0,3 - 0,9
Nötrofil (*10 <sup>3</sup> µL)	10,2±4,4	8±3,7	<0,001	10,9±4,4	8,5±3,7	<0,001	2,1 - 8,1
Bazofil (µL)	0,1±0,4	0,06±0,1	0,360	0,1±0,3	0,1±0,5	0,797	0 - 0,2
Platelet (*10 <sup>3</sup> µL)	264±71	256±73	0,310	240±60	244±71	0,64	150-450
MPV (fl)	8,7±1,4	8,6±1,1	0,743	8,4±1,2	8,6±1,3	0,489	6,8-10,8
PDW	15,5±2,6	16,2±1,6	0,001	15,6±2,5	15,8±2,2	0,523	10-14

AA: Akut apandisit, WBC: White blood cells, HGB: hemoglobin, HTC: hematokrit değeri, MCV: mean corpuscular volume, MCH: mean corpuscular hemoglobin, MCHC: mean corpuscular hemoglobin concentration, RBC: red blood cells, RDW: red cell distribution width, PDW: platelet distribution width, MPV: mean platelet volume, PCT: platelet ratio, NLR: nötrofil lenfosit ratio, PLR: platelet lenfosit ratio.

düşük bulunmuştur. Akut inflamatuvar durumların MPV değerinde düşüşe neden olduğunu ve AA tanılı hastalarda mevcut olan akut inflamasyonun MPV değerinin düşük çıkmasına neden olduğu vurgulanmıştır<sup>11</sup>. Bu çalışmanın aksine, literatürdeki bazı çalışmalarda ise MPV değerleri AA tanılı hastalarda daha yüksek bulunmuştur<sup>12-14</sup>. Bu çalışmalardan Daldal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kontrol grubu olarak patoloji rapor sonucu lenfoid hiperplazi olan hastalar seçilirken, Narcı ve arkadaşları ise kontrol grubunu sağlıklı gönüllülerden oluşturmuştur. Bu da çalışmalarda kontrol grubu seçiminin MPV değerinde değişikliklere neden olabileceğini göstermiştir. Bizim çalışmamızda ise, kontrol grubu AA ön tanısı ile yatırılmış ve opere edilmeden, medikal tedavi ile taburcu edilen hastalardan oluşturulmuştur. Her iki grupta da inflamatuvar durum mevcut olduğu için ve inflamatuvar durum trombositlerin boyutunu etkilediğinden MPV değerleri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

İnflamatuvar durumların trombosit aktivitesini, boyutunu etkilediği bilinmektedir. Bu nedenle PDW'nin AA tanısı koymak için değerlendirildiği birçok çalışma mevcuttur. Ancak bu çalışmalarda da sonuçlar çelişkilidir. Bazı çalışmalarda AA tanısı almış hastaların PDW değerleri yüksek bulunmuştur<sup>15-17</sup>. Bazı çalışmalarda ise AA hastaları ile kontrol gruplarının PDW değerleri arasında bir fark bulunmamıştır<sup>18,19</sup>. Bu çalışmaların aksine bizim çalışmamızda AA (+) hasta grubunda PDW değerleri düşük bulunmuştur. Çeşitli çalışmaların sonuçlarındaki tutarsızlık birkaç faktöre bağlanabilir. Bazı çalışmaların kontrol grubunun sağlıklı gönüllülerden seçilmiş olması, hastaların antikoagülan alıp almaması, çalışmaların çoğunun retrospektif doğası nedeniyle, çalışmalarda kan alma ve analiz süresi arasındaki sürenin standardize edilmemiş olması, kan alma tekniklerinde ve alınan kanın hemogram tüpüne doldurulması aşamasındaki uygulamaların farklı olması gibi durumlar trombosit aktivitelerinde, morfolojilerinde değişikliğe neden olmuş olabilir.

Aydoğan ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmanın alt grupları ise perfore olan ve olmayan hastalardan oluşturulmuştur. Perfore olan grupta PDW değeri perfore olmayan gruba göre yüksek bulunmuştur. Ancak MPV değeri perfore olan hasta grubunda perfore olmayan hasta grubuna göre daha düşük bulunmuştur<sup>17</sup>. Ceylan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada MPV değerleri komplikasyonsuz AA grubunda komplikasyonlu AA grubu ve sağlıklı gönüllülerin oluşturduğu gruplardan daha düşük bulunmuştur. PDW değeri için gruplar arasında herhangi bir fark bulunamamıştır<sup>19</sup>. Bizim çalışmamızda komplike olan, perfore olan hastalar ayrı ayrı gruplandırılmamış olup bu hastalar AA tanısı ile opere edilen hastalar içerisinde değerlendirilmiştir. Ancak diğer çalışmalardan anlaşıldığı kadarıyla uzamış, komplike olmuş vakalarda kronik infla-

matuvar reaksiyonlara benzer şekilde megakaryopoez etkilenmektedir. Bu nedenle inflamatuvar sürecin uzunluğu MPV ve PDW değerleri üzerinde etkili olacağı kanaatindeyiz.

Yang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada AA tanısı alan hastalar cinsiyetlerine göre alt gruplara ayrılmış, bu durumda erkek hasta grubunda MPV değerlerinde anlamlı bir azalma olduğu görülmüş ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu vurgulanmıştır (P=0.009)<sup>20</sup>. Bizim çalışmamızda erkek AA (+) hastaların ayırıcı tanısında hem MPV hem de PDW değeri anlamsız bulunmuşken kadın AA (+) hastalarda yalnızca PDW değeri anlamlı bulunmuştur. Kadınlarda pelvik inflamatuvar durum gibi inflamatuvar, jinekolojik hastalıkların bu sonuca neden olmuş olabileceği kanaatindeyiz. Akut apandisit tanısı amacıyla en sık kullanılan parametrelerden biri de WBC değerleridir. Birçok çalışmada AA tanısı alan hastalarda WBC değerleri kontrol gruplarından daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur<sup>10,12,15</sup>. Literatüre benzer şekilde bu çalışmada da AA tanısı ile opere edilen hastaların WBC değerleri kontrol grubundan yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızın kısıtlılıkları; çalışmanın retrospektif olması, AA (-) hasta grubu sayısının AA (+) hasta grubundan düşük olması, tek merkezli bir çalışma olması çalışmayı sınırlayan faktörler olmuştur. Daha geniş hasta grupları ile yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

AA (+) hasta grubu ile AA (-) hasta grubunu birbirinden ayırmak için MPV'nin anlamsız olduğu görülmüştür. PDW değerleri AA (+) hasta grubunda düşük ve anlamlı bulunmuştur. Ancak AA (+) grubunun PDW değeri ile kontrol grubu arasında belirgin sayısal fark gözlenmemiştir. Bu nedenle PDW değerinin klinik kullanımı yeni, daha geniş hasta grubuna sahip çalışmalarla desteklenmelidir. Ayrıca literatürdeki diğer çalışmalara benzer şekilde AA (+) hasta grubunda WBC, nötrofil düzeyleri yüksek olarak bulunmuştur. Bu nedenle WBC, nötrofil düzeyleri hastaların AA nedeni ile opere olması gerektirecek kadar appendiks inflamasyonu olduğu hakkında klinisyene yol gösterici olabilir. Ancak MPV ve PDW değerlerinin bu amaçla kullanımı uygun olmayacaktır.

#### **Etik Kurul Onay Bilgisi:**

**Onaylayan Kurul:** Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik

Araştırmalar Etik Kurulu

**Onay Tarihi:** 08.12.2016

**Karar No:** 36

#### **Araştırmacı Katkı Beyanı:**

"Fikir ve tasarım: F.T., A.B.; Veri toplama ve işleme: F.T.; Analiz ve verilerin yorumlanması: A.B.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: F.T."

#### **Çıkar Çatışması Beyanı:**

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

### Kaynaklar

1. Addiss DG, Shaffer N, Fowler BS, Tauxe RV. The epidemiology of appendicitis and appendectomy in the United States. *American journal of epidemiology*. 1990;132(5):910-25.
2. Andersson R. Meta-analysis of the clinical and laboratory diagnosis of appendicitis. *British journal of surgery*. 2004;91(1):28-37.
3. R Kiziltan, AR Karayil, A Aras, et al. Are Appendix Weight and Length Related to Inflammatory Parameters and Alvarado Score in Acute Appendicitis?. *Eastern Journal Of Medicine*. 2021;26(2): 248-254.
4. Osselaer JC, Jamart J, Scheiff JM. Platelet distribution width for differential diagnosis of thrombocytosis. *Clin Chem*. 1997;43(6 Pt 1):1072-6.
5. Vagdatli E, Gounari E, Lazaridou E, et al. Platelet distribution width: a simple, practical and specific marker of activation of coagulation. *Hippokratia*. 2010;14(1):28-32.
6. Jagroop IA, Clatworthy I, Lewin J, Mikhailidis DP. Shape change in human platelets: measurement with a channelizer and visualisation by electron microscopy. *Platelets*. 2000;11(1):28-32.
7. Narci H, Turk E, Karagulle E, et al. The role of mean platelet volume in the diagnosis of acute appendicitis: a retrospective case-controlled study. *Iran Red Crescent Med J*. 2013;15(12):e11934.
8. Flum DR. Clinical practice. Acute appendicitis--appendectomy or the "antibiotics first" strategy. *N Engl J Med*. 2015;372(20):1937-43.
9. Schellekens DH, Hulsewé KW, van Acker BA, et al. Evaluation of the diagnostic accuracy of plasma markers for early diagnosis in patients suspected for acute appendicitis. *Academic Emergency Medicine*. 2013;20(7):703-10.
10. Boshnak N, Boshnaq M, Elgohary H. Evaluation of platelet indices and red cell distribution width as new biomarkers for the diagnosis of acute appendicitis. *Journal of Investigative Surgery*. 2018;31(2):121-9.
11. KucuK E, KucuK I. Mean platelet volume is reduced in acute appendicitis. *Turkish journal of emergency medicine*. 2015;15(1):23-7.
12. Daldal E, Dagmura H, editors. The correlation between complete blood count parameters and appendix diameter for the diagnosis of acute appendicitis. *Healthcare*; 2020: Multidisciplinary Digital Publishing Institute.
13. Aktimur R, Cetinkunar S, Yildirim K, et al. Mean platelet volume is a significant biomarker in the differential diagnosis of acute appendicitis. *Inf Cell Sig*. 2015;2:e930.
14. Narci H, Turk E, Karagulle E, et al. The role of mean platelet volume in the diagnosis of acute appendicitis: a retrospective case-controlled study. *Iran Red Crescent Med J*. 2013;15(12):e11934.
15. Fan Z, Pan J, Zhang Y, et al. Mean platelet volume and platelet distribution width as markers in the diagnosis of acute gangrenous appendicitis. *Disease markers*. 2015;2015.
16. Albayrak Y, Albayrak A, Albayrak F, et al. Mean platelet volume: a new predictor in confirming acute appendicitis diagnosis. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2011;17(4):362-6.
17. Aydogan A, Akkucuk S, Arica S, et al. The analysis of mean platelet volume and platelet distribution width levels in appendicitis. *Indian Journal of Surgery*. 2015;77(2):495-500.
18. Dinç T, Şenol K, Yıldız BD, et al. Association between red cell distribution width and mean platelet volume with appendicitis: A myth or a fact? 2015.
19. Ceylan B, Aslan T, Çınar A, et al. Can platelet indices be used as predictors of complication in subjects with appendicitis? *Wiener klinische Wochenschrift*. 2016;128(8):620-5.
20. Yang JJ, Cho SY, Ahn H-J, et al. Mean platelet volume in acute appendicitis: a gender difference. *Platelets*. 2014;25(3):226-7.





ÖZGÜN ARAŞTIRMA

# Palyatif Bakım Servisindeki Yaşlı Hastalarda Polifarmasi ve Uygunsuz İlaç Kullanımının Beers ve TIME-to-STOP Kriterlerine Göre Değerlendirilmesi

Sedat ÇELİKÇİ

Kestel Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Kestel, Bursa.

## ÖZET

Kırılgan yaşlı popülasyondaki uygunsuz ilaçları belirleyerek farkındalık oluşturup klinisyenlere yol gösterici olması açısından bu çalışma planlandı. Retrospektif dosya taraması olarak planlanan çalışmamızda 65 yaş üzeri palyatif bakım ünitesine kabul edilen hastaların başvuru esnasında kullandıkları ilaçların TIME-to-STOP ve Beers kriterlerine göre değerlendirilmesi yapılarak hastalardaki uygunsuz ilaç kullanım oranı değerlendirildi. Hastanemizde yatırılarak takip ve tedavisi yapılan 65 yaş üzeri 100 hasta dahil edildi. Hastaların yatış esnasındaki tanısı, yaş ve cinsiyeti, tıbbi özgeçmişi, kronik hastalıkları, düzenli olarak kullandıkları ilaçlar hastane elektronik arşivi üzerinden tarandı. Elde edilen ilaç preparat isimleri farmakolojik gruplara ayrılarak tek tek TIME-to-STOP ve Beers kriterlerine uygunluk açısından incelendi. Polifarmasi alan hasta oranının %47 olduğu gözlemlendi. Beers kriterlerine göre potansiyel uygunsuz ilaç oranı %8,3 olarak saptandı. TIME-to-STOP kriterlerine göre yapılan değerlendirmede potansiyel uygunsuz ilaç oranı %11,7 bulundu. Yaşlı, kırılgan bir hasta grubunun değerlendirildiği bu çalışmada polifarmasinin potansiyel uygunsuz ilaç kullanımını artırabileceği görüldü. Dolayısıyla kırılgan bir popülasyonu içeren yaşlı hasta grubunda polifarmasiden kaçınılmalı eğer endikasyon dahilinde ilaç reçete ediliyorsa hasta uyumunu artırmak için muhakkak ilaç kullanımıyla ilgili eğitim verilmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Polifarmasi. Uygunsuz ilaç. Beers kriterleri. TIME-to-STOP. Palyatif bakım. Yaşlı hasta.

**Evaluation of Polypharmacy and Potentially Inappropriate Drug Use in Elderly Patients in the Palliative Care Service by Beers and TIME-to-STOP Criteria**

## ABSTRACT

This study was planned in order to raise awareness by identifying inappropriate drugs in the fragile elderly population and to guide clinicians. Our study as a retrospective file scan study, included 100 patients over the age of 65 who were followed up and treated in our hospital. The diagnosis, age and sex, medical history, chronic diseases, and medications they regularly use during hospitalization were scanned through the hospital electronic archive. The obtained drug preparation names were divided into pharmacological groups and examined one by one for compliance with TIME-to-STOP and Beers criteria. It was observed that the rate of patients who underwent polypharmacy was 47%. The mean number of drugs used by the patients was found to be 4,7. Potentially inappropriate drug rate was determined as 8.3% according to Beers criteria. In the evaluation made according to the TIME-to-STOP criteria, the rate of potentially inappropriate drugs was found to be 11,7%. It was observed that there was a common drug group proton pump inhibitors in both groups. In this study, which evaluated a frail elderly patient group, it was seen that polypharmacy could increase the potential inappropriate drug use. Therefore, polypharmacy should be avoided in the geriatric patient group, which includes a fragile population, and if medication is prescribed within the indication, training on drug use should be given to increase patient compliance.

**Key Words:** Polypharmacy. Potentially inappropriate medication. Beers criteria. TIME-to-STOP. Palliative care.

**Geliş Tarihi:** 08.Ağustos.2021

**Kabul Tarihi:** 22.Kasım.2021

Dr. Sedat ÇELİKÇİ  
Kestel Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği,  
Kestel, Bursa.  
Tel: 0551 402 98 65  
E-posta: sedatcelikci@gmail.com

**Yazarların ORCID Bilgileri:**  
Sedat ÇELİKÇİ: 0000-0002-9731-1424

Son yüzyılda tıp alanındaki gelişmelere bağlı olarak bulaşıcı hastalıkların oranında ve doğum oranlarındaki azalma ile birlikte yaşlı nüfusunda artış olmuştur. Bu durum ekonomik gelişim ve tıbbi tedavi olanaklarına ulaşımın artışıyla birlikte dünya genelinde olduğu gibi ülkemizde de son 30 yılda yaşlı nüfusun toplam nüfusa oranı katlanarak artmıştır. Türkiye'deki 65 yaş ve üzeri yaşlı nüfusun toplam nüfusa oranı 2000 yılında %5,7 iken, 2020 yılında %9,5'a yükselmiştir ve 2050 yılında %20'nin üzerine çıkacağı öngörülmektedir<sup>1</sup>. Tüm dünyada yaşlı nüfusun artması son yılların en önemli demografik olgularından birini oluşturmaktadır<sup>2</sup>.

Türkiye'deki 65 yaş ve üzeri popülasyonun %90'ının 1, %35'inin 2, %23'ünün 3, %15'inin ise 4 veya daha fazla kronik hastalığa sahip olduğu bildirilmiştir<sup>3</sup>. Çoklu ilaç kullanımı ya da eş zamanlı olarak birden fazla endikasyon için çok sayıda ilaç kullanımı polifarmasi olarak tanımlanmaktadır<sup>4</sup>. Polifarmasiyi tanımlarken kullanılan ilaç sayısı kaynaklara göre değişiklik göstermekle beraber genellikle günlük en az 5 ilacın kullanımı olarak kabul edilmektedir<sup>5</sup>. Yaşlanma ile birlikte metabolik değişiklikler ve azalmış ilaç klirensi yanısıra polifarmasi de potansiyel olumsuz ilaç-ilaç etkileşimlerini arttırarak advers etkiler görülmesine sebep olabilir.

Türkiye'de palyatif bakım merkezi sayısı ve deneyimi yetersizdir<sup>6</sup>. Türkiye'deki veriler net olmamakla birlikte ABD'deki veriler değerlendirildiğinde 65 yaş ve üzeri palyatif bakım üniteleri ve hospislerde kalan kanser harici hastaların median kalış süresi 114 gün olarak saptanmıştır<sup>7</sup>. Palyatif bakım ünitelerindeki yaşlıların ilaç tedavilerinin düzenlenmesi bu kişilerin bakımının önemli bir parçasıdır. Palyatif bakım ünitelerine alınan hastalar komorbiditesi sebebiyle çoklu ilaç kullanan, düşük yaşam kalitesine sahip ve reçetelenen ilaçlara uyumsuzluk gösteren hasta grubunu oluşturmaktadır. Advers olayların yanı sıra bu tür ilaçların reçetelenmesi önemli ölçüde sağlık harcamasına da sebep olmaktadır<sup>8</sup>. Dolayısıyla palyatif bakım ünitelerindeki yaşlılarda bakımın ve tedavi sürecinin iyileştirilmesi için polifarmasi ve potansiyel uygunsuz ilaç kullanımı ile ilgili kavramları tanımlamak ve gerekli önlemlerin alınması gerekir. Palyatif bakım ünitesinde ömrünün son aylarını geçiren kırılğan yaşlı bir hastanın tedavisinin yeniden değerlendirilmesi ve mümkünse uygunsuz olabilecek bazı ilaçlarının (örneğin primer koruma için kullanılan lipid düşürücü ilaçlar, bazı nörolojik ilaçlar) kesilmesi gerekir. Bu gruba ilaç reçetelenmesi, kullanılan ilaçların düzenlenmesi ve gerekirse kesilmesi ile ilgili birinci basamak sağlık kuruluşlarından başlayarak her kademedeki hekimin üzerinde hassas bir şekilde düşünerek karar vermesi gerekir. Bu konuda klinisyenlere yardımcı olmak için yaşlıda uygunsuz ilaç kullanımını değerlendiren çok sayıda kaynak olmakla birlikte bu konuda özellikle palyatif bakım ünitelerindeki kırılğan yaşlıları değerlendiren kılavuz sayısı sınırlıdır. TIME-to-STOP çalışması, 65 yaş üzeri popülasyon için Türkiye pazarında kullanılan ilaçlara göre 2020 yılında hazırlanmış potansiyel uygunsuz ilaç önerilerini içeren kapsamlı bir kılavuz olarak karşımıza çıkmaktadır<sup>9</sup>. Yaşlılarda uygunsuz ilaç kullanımının ve olası advers etkilerin önlenmesi açısından oluşturulan Beers kriterleri ise bu konuda ortaya konulmuş ilk kılavuz niteliğindeki çalışmadır. Yeni bulgular ve üretilen yeni ilaçlar dikkate alınarak Beers kriterleri yıllar içerisinde çeşitli revizyonlar geçirmiş ve en son Amerikan Geriatri Cemiyeti tarafından 2019 yılında güncellenmiştir<sup>10</sup>.

Retrospektif dosya taraması olarak planlanan çalışmamızda 65 yaş ve üzeri palyatif bakım ünitesine kabul edilen hastaların başvuru esnasında kullandıkları ilaçların TIME-to-STOP ve Beers kriterlerine göre değerlendirmesi yapılarak hastalardaki uygunsuz ilaç kullanım oranları değerlendirildi.

## Gereç ve Yöntem

Retrospektif dosya taraması olarak planladığımız çalışmamıza, hastanemizin palyatif bakım ünitesinde 1 Haziran 2019- 31 Ocak 2021 tarihleri arasında yatırılarak takip ve tedavisi yapılan 65 yaş üzeri 100 hasta dahil edildi. Hastaların başvuru esnasında reçeteli olarak kullandığı ilaçları tarandı. Hastaların yatış esnasındaki tanısı, yaş ve cinsiyeti, tıbbi özgeçmişi, kronik hastalıkları, düzenli olarak kullandıkları ilaçlar hastane elektronik arşivi üzerinden tarandı. Beş ve üzerinde ilaç kullanımı polifarmasi olarak değerlendirildi. Elde edilen ilaç preparat isimleri farmakolojik gruplara ayrılarak tek tek TIME-to-STOP ve Beers kriterlerine uygunluk açısından incelendi. Çıkan sonuçlardan her iki kılavuza göre ayrı ayrı potansiyel uygunsuz ilaç oranları ve en sık kullanılan uygunsuz ilaç grupları belirlendi.

Bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi girişimsel olmayan klinik araştırmalar etik kurulundan E-25403353-050.99-208223 sayısı ve 2021-215 karar onayı alınarak yapılmıştır.

Tüm veriler SPSS 23 version software (SPSS Inc, Chicago, IL) kullanılarak analiz edildi. Veriler dağılım yapısına göre ortalama  $\pm$  standart sapma, sayı (n) ve yüzde (%) olarak belirtilmiştir. Polifarmasi ve potansiyel uygunsuz ilaç kullanımı arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için ki kare testi uygulandı. P değeri <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Hastalar 47 erkek ve 53 kadından oluşmaktaydı ve yaş ortalaması  $80 \pm 8,1$  (en küçük yaş: 65 en büyük yaş: 96) idi. Tıbbi özgeçmişleri incelendiğinde sahip oldukları kronik hastalıklar Tablo 1'de listelenmiştir. Buna göre hastaların 23'ünde çeşitli orijinlere sahip evre 4 maligniteler vardı. Hastaların 22'sinde endokrinolojik hastalıklar (Tip 2 diyabetes mellitus, hipotiroidi), 47'sinde hipertansiyon, 25'inde kardiyovasküler hastalıklar (koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, atriyal fibrilasyon), 53'ünde çeşitli nörolojik hastalıklar (Serebrovasküler hastalık, Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı, demans, epilepsi), 25'inde ise solunum sistemi hastalıkları (Astım, KOAH) vardı. Mevcut hastalıklarla ilişkili olarak hastaların düzenli olarak kullandığı toplam 564 ilaç değerlendirildi. Hastalar kullandıkları ilaç sayısına göre değerlendirildiklerinde 0-4 ilaç kullanan hasta sayısı 53 iken, 5 ve

## Yaşlılarda Polifarmasi ve Uygunuz İlaç Kullanımı

üzeri ilaç kullanan hasta sayısının 47 olduğu gözlemlendi. Hastaların kullandığı ortalama ilaç sayısı  $4,7 \pm 2,4$  (minimum: 1, maksimum: 11) bulundu. Beers kriterlerine göre 564 ilaç içerisinde potansiyel uygunuz ilaç oranı %8,3 olarak saptandı. Beers kriterlerine göre değerlendirilen potansiyel uygunuz ilaçlar Tablo II'de listelenmiştir. Proton pompa inhibitörleri en sık kullanılan (n: 33) potansiyel uygunuz ilaç olarak bulundu. Diğer kullanılan potansiyel uygunuz ilaçlar; metoklopramid (n: 6), nonsteroid antiinflatuar ilaçlar (NSAİİ) (n: 4), doksazosin (n: 2), benzodiyazepin (n: 1) ve megestrol (n: 1) idi. TIME-to-STOP kriterlerine göre yapılan değerlendirmede 564 ilaç içerisinde potansiyel uygunuz ilaç oranı %11,7 bulundu. TIME-to-STOP kriterlerine göre değerlendirilen potansiyel uygunuz ilaçlar Tablo III'te listelenmiştir. Bu grupta da ilk sırada proton pompa inhibitörleri (n: 33) yer alıyordu. Diğerleri furosemid (n: 10), metoklopramid (n: 6), NSAİİ (n: 4), nitrat (n: 3), pira-setam (n: 3), trimetazidin (n: 2), doksazosin (n: 2), teofilin (n: 2), benzodiyazepin (n: 1), megestrol (n: 1), karbamazepin (n: 1) idi. Her iki grupta da ortak olarak en sık kullanılan ilaç grubunun proton pompa inhibitörleri olduğu gözlemlendi. TIME-to-STOP kriterlerine göre potansiyel uygunuz ilaç kullanan hasta sayısı ile polifarmasi kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptandı ( $p < 0,05$ ). TIME-to-STOP kriterlerine göre değerlendirildiğinde polifarmasiye maruz kalan hastaların her birinin en az bir adet potansiyel uygunuz ilaç kullandığı saptandı.

**Tablo I.** Kronik hastalıkların dağılımı

Kronik hastalıklar	Hasta sayısı (n=100)
<b>Endokrinolojik hastalıklar</b>	22
Tip 2 DM	20
Hipotiroidi	2
<b>Santral Sinir Sistemi hastalıkları</b>	53
Serebrovasküler hastalık	23
Alzheimer hastalığı	23
Demans	11
Parkinson hastalığı	6
Epilepsi	1
<b>Kardiyovasküler sistem hastalıkları</b>	58
Hipertansiyon	47
Koroner arter hastalığı	7
Atriyal fibrilasyon	4
Kalp yetmezliği	25
<b>Evre 4 malignite</b>	23
<b>Astım/KOAH</b>	25

**Tablo II.** Beers kriterlerine göre hastaların kullandıkları potansiyel uygunuz ilaçlar

Kullanılan ilaç etken maddeleri	Kullanılan ilaç sayısı (n=47)
Proton pompa inhibitörleri	33 (%70)
Metoklopramid	6 (%13)
NSAİİ	4 (%9)
Doksazosin	2 (%4)
Benzodiyazepin	1 (%2)
Megestrol	1 (%2)

**Tablo III.** TIME-to-STOP kriterlerine göre hastaların kullandıkları potansiyel uygunuz ilaçlar

Kullanılan ilaç etken maddeleri	Kullanılan ilaç sayısı (n=66)
Proton pompa inhibitörleri	33 (%50)
Furosemid	10 (%15)
Metoklopramid	6 (%9)
NSAİİ	4 (%6)
Nitrat	3 (%4)
Pirasetam	3 (%4)
Trimetazidin	2 (%3)
Doksazosin	2 (%3)
Teofilin	2 (%3)
Benzodiyazepin	1 (%1)
Megestrol	1 (%1)
Karbamazepin	1 (%1)

## Tartışma

Polifarmasi ve potansiyel uygunuz ilaç kullanımı sıklığı ve ilişkisinin değerlendirildiği çalışmamızda palyatif bakım ünitesinde yatan yaşlı hastaların büyük bir kısmında kronik hastalıkları dolayısıyla polifarmasi olduğu gözlemlendi. Öncelikle polifarmasiye bir sebep olarak kronik hastalıklar olabileceği düşünüldü ancak sonradan görüldü ki proton pompa inhibitörleri gibi bazı ilaçlar herhangi bir dispeptik yakınması olmamasına rağmen çoklu ilaç kullanan hastalarda sıkça reçetelenmekteydi. Diğer yünden akut hadiselerde kullanılan metoklopramid ve NSAİİ gibi ilaçlar hasta veya yakınları tarafından tekrar tekrar temin edilerek rutin bir şekilde günlük olarak kullanılmaktaydı. Bu iki durum da akılcı ilaç kullanımının önemini bir kez daha göstermiştir. Örneğin endikasyon olmadan 8 haftadan uzun proton pompa inhibitörlerinin kullanımı 2015 Beers kriterlerinde belirtildiği üzere bakteriyel aşırı çoğalma ve clostridium difficile enfeksiyonlarında artışa ve kemik mineral yoğunluğunda azalmaya bağlı olarak kemik fraktürlerinde artışa sebep olabilir<sup>11</sup>. Proton pompa inhibitörlerinin endikasyon olmadan reçetelendiği birçok çalışmada dikkati çekmektedir<sup>11-13</sup>. Benzer şekilde geçerli bir endikasyon olmadan kullanılan metoklopramid ekstrapiramidal semptomlara sebep olabileceği gibi kronik NSAİİ kullanımında da gastrointestinal hemorajiler görülebilmektedir<sup>14</sup>.

Her iki kritere göre potansiyel uygunuz ilaç kullanım oranlarına bakıldığında TIME-to-STOP kriterlerine göre oranın daha yüksek olduğu görüldü. Bunun önemli bir sebebi olarak Beers kriterlerinin Amerika Birleşik Devletleri'nde kullanılan ancak Türkiye'de bulunmayan birçok ilacı içermesinden kaynaklandığı düşünüldü. Ek olarak TIME-to-STOP kriterlerinin ilaç portföyünün ve önerilerdeki detayların daha kapsamlı olduğu gözlemlendi. TIME-to-STOP kriterlerinin dayanağı olarak Avrupa merkezli STOPP kriterleri alınmıştır. STOPP kriterleri ile Beers kriterlerinin karşılaştırıldığı Türkiye ile benzer ilaç piyasasına

sahip birçok Avrupa ülkesindeki çalışmalarda da benzer şekilde potansiyel uygunsuz ilaç oranları STOPP kriterlerine göre daha yüksek oranda çıkmıştır<sup>15,16</sup>. Potansiyel uygunsuz ilaç kullanım oranının belirlenmesinin yanı sıra TIME-to-STOP kriterlerinde daha bireyselleştirilmiş yaklaşımı görmekteyiz. Örneğin yeni oral antikoagülanlar da dahil olmak üzere nöroloji ve kardiyoloji ilaçlarında daha detaylı öneriler içermektedir. Dolayısıyla TIME-to-STOP kriterleri Türkiye için yaşlılarda tedavilerin düzenlenmesinde daha uygundur. Bu kriterlerin palyatif bakım ünitesi ya da bakım evi gibi yaşlılarla sıkça ilgilenilen birimlerde hasta bakım ve tedavi protokollerine eklenmesi ve klinisyenler ile sağlık bakım elemanlarının bu konudaki farkındalık düzeyinin artırılması faydalı olacaktır. Polifarmasi ve olası advers etkilerin azaltılması için bu hastaların kullandıkları ilaçların akılcı olarak seçilmesi ve kontrollerde endikasyonu olmayan ilaçların tedavi listesinden çıkarılması gerekmektedir. Akut durumlarda acil servislerde kullanılan TIME-to-STOP kriterlerine göre potansiyel uygunsuz ilaç olarak değerlendirilen teofilin, nitrat, benzodiazepin gibi ilaçların hastanın rutin kontrollerinde endikasyon olmadığı takdirde reçetelenme kaskadından çıkarılması gerekmektedir. Diğer yandan bu hasta grubunun yaşam beklentisi kısa hastalar olması dolayısıyla normalde primer koruma açısından sıkça kullanılan aspirin veya statin gibi ilaçların reçetelenmesi uygun değildir.

Polifarmasiye maruz kalan hastaların TIME-to-STOP kriterlerine göre en az bir potansiyel uygunsuz ilaç kullandığının tespit edilmiş olması önemlidir. Bu durum beş ve daha fazla sayıda ilaç kullanan yaşlı bir bakım hastasıyla karşılaşıldığında öncelikli olarak dikkat edilmesi gereken bir husustur ve polifarmasi saptanan bir hastada yüksek olasılıkla bir veya daha fazla potansiyel uygunsuz ilaç olabileceğinin önemli bir göstergesidir. Yaşlı malignite hastalarındaki polifarmasi ve potansiyel uygunsuz ilaç kullanımının değerlendirildiği bir meta analizde 47 çalışma arasında sadece 3 çalışmada polifarmasi ve potansiyel uygunsuz ilaç kullanımı ile ilişki saptanmıştır<sup>17</sup>. Ancak polifarmasinin postoperatif komplikasyonlar, kemoterapi toksisitesi, fiziksel ve fonksiyonel yetersizlikle ilişkili olduğu bulunmuştur. Dolayısıyla potansiyel uygunsuz ilaç kullanımı olsun ya da olmasın polifarmasinin birçok advers etki ile ilişkili olduğu söylenebilir. Palyatif bakım ünitelerindeki polifarmasi durumunu değerlendiren bir çalışmada da kullanılan ilaç sayısı arttıkça hastanın ilaç uyumunun bozulduğu saptanmıştır<sup>18</sup>. Dolayısıyla kırılğan bir popülasyonu içeren yaşlı hasta grubunda polifarmasiden kaçınılmalı eğer endikasyon dahilinde ilaç reçete ediliyorsa hasta uyumunu arttırmak için muhakkak ilaç kullanımıyla ilgili eğitim verilmelidir.

Sonuç olarak, yaşlı, kırılğan bir hasta grubunun değerlendirildiği bu çalışmada polifarmasinin potansiyel uygunsuz ilaç kullanımını arttırabileceği görüldü.

TIME-to-STOP ve Beers gibi kriterlerin potansiyel uygunsuz ilaçları belirlemede başarılı bir araç olarak yaşlı bakımıyla ilgilenen birimlerin rutin uygulamasına alınması uygun olacaktır.

#### **Etik Kurul Onay Bilgisi:**

**Onaylayan Kurul:** ESOĞÜ Tıp Fakültesi Etik Kurulu

**Onay Tarihi:** 01.08.2021

**Karar No:** 2021-215

#### **Araştırmacı Katkı Beyanı:**

“Fikir ve tasarım: S.Ç.; Veri toplama ve işleme: S.Ç.; Analiz ve verilerin yorumlanması: S.Ç.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: S.Ç.”

#### **Çıkar Çatışması Beyanı:**

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

## **Kaynaklar**

1. TÜİK Kurumsal. İstatistiklerle yaşlılar, 2020. Accessed 01.08.2021 <https://www.tuik.gov.tr>.
2. World Health Organisation. Global Health and Ageing. 2011.
3. Yeşil Y, Kuyumcu ME. Polifarmasi. Klinik Gelişim 2012;25:18-23.
4. Maryann M, Fulton RN. Polypharmacy in the elderly: A literature review. J Am Acad Nurse Pract 2005;17:123-32.
5. Sirois C, Domingues NS, Laroche M-L, Zongo A, Lunghi C, Guénette L, et al. Polypharmacy definitions for multimorbid older adults need stronger foundations to guide research, clinical practice and public health. Pharmacy 2019;7(126):1-14.
6. Yürüyen M, Tevetoğlu İÖ, Tekmen Y, Polat Ö, Arslan İ, Okuturlar Y. Palyatif bakım hastalarında klinik özellikler ve prognostik faktörler. Konuralp Medical Journal 2018;10:74-80.
7. Kathleen Tschantz Unroe, Greg A. Sachs, Susan E. Hickman, Timothy E. Stump, Wanzhu Tu, Christopher M. Callahan. Hospice Use Among Nursing Home Patients. J Am Med Dir Assoc. 2013;14.
8. Stockl KM, Le L, Zhang Z, Harada AS. Clinical and economic outcomes associated with potentially inappropriate prescribing in the elderly. Am J Manag Care 2010;16:e1-10.
9. Lavan AH, Gallagher P, Parsons C, O'Mahony D. STOPP/Frail (Screening Tool of Older Persons Prescriptions in Frail Adults with Limited Life Expectancy). Age Ageing 2017; 46:600-7.
10. 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. J Am Geriatr Soc 2019;67:674-94.
11. Yang Y-X, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. JAMA 2006;296:2947-53.
12. Clyne B, Smith SM, Hughes CM, Boland F, Bradley MC, Cooper JA, et al. Effectiveness of a multifaceted intervention for potentially inappropriate prescribing in older patients in primary care: a cluster-randomized controlled trial (OPTISCRIP Study). Ann Fam Med 2015;13:545-53.
13. Demircan C, Hasanzade U. Polypharmacy and potential inappropriate drug use in the elderly admitted to the general internal medicine outpatient clinic. TJIM 2021;3(Suppl 1):46-8.
14. Sostres C, Carrera-Lasfuentes P, Lanás A. Non-steroidal anti-inflammatory drug related gastrointestinal bleeding: types of drug use and patient profiles in real clinical practice. Curr Med Res Opin 2017;33:1815-20.

## Yaşlılarda Polifarmasi ve Uygunsuz İlaç Kullanımı

15. Awad A, Hanna O. Potentially inappropriate medication use among geriatric patients in primary care setting: a cross-sectional study using the Beers, STOPP, FORTA and MAI criteria". PLoS ONE 2019;14.
16. Blanco-Reina E, Valdellós J, Aguilar-Cano L, García-Merino MR, Ocaña-Riola R, Ariza-Zafra G, et al. 2015 Beers Criteria and STOPP v2 for detecting potentially inappropriate medication in community-dwelling older people: prevalence, profile, and risk factors. Eur J Clin Pharmacol 2019;75:1459-66.
17. Mohamed MR, Ramsdale E, Loh KP, Arastu A, Xu H, Obrecht S, et al. Associations of polypharmacy and inappropriate medications with adverse outcomes in older adults with cancer: a systematic review and metaanalysis. Oncologist 2020;25:e94-e108.
18. Gradalski T. Polypharmacy and Medication Errors on Admission to Palliative Care. Pol Arch Intern Med 2019;129:659-66.



ÖZGÜN ARAŞTIRMA

## Nodüler Lenfosit Predominant Hodgkin Lenfoma Tanılı Hastalarda Tek Merkez Deneyimi

Ömer CANDAR, Vildan ÖZKOCAMAN, Fahir ÖZKALEMKAŞ, Tuba ERSAL, İbrahim Ethem PINAR, Cumali YALÇIN, Bedrettin ORHAN, Rıdvan ALİ

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Bursa.

### ÖZET

Nodüler lenfosit predominant Hodgkin lenfoma (NLPHL) az görülen ve prognozu oldukça iyi olan bir hastalıktır. NLPHL tüm Hodgkin lenfomalı (HL) hastaların %5'ini oluşturmaktadır. Hastalıkla ilgili en önemli sorunlar hastalık nüksü, Hodgkin dışı lenfomaya transformasyon ve tedavi ilişkili yan etkilerdir. Erken evre hastalıkta tedavisiz izlem, cerrahi, tutulu alan radyoterapisi ve tek başına ritüksimab tercih edilirken, yüksek tümör yükü olan olgularda ve ileri evre hastalıkta kemoimmünoterapi kullanılır, radyoterapi eklenebilir. Hastalık nüksü sonrasında dahi tedavi yanıtları oldukça iyidir. Tedaviye yönelik verilerin tamamı retrospektif çalışmalardan gelmektedir. Çalışmamızda kliniğimizde Aralık 2011-Aralık 2020 tarihleri arasında NLPHL tanısı alan 10 hasta değerlendirildi. Hastaların medyan yaşı 36 (28-60) yılıdır. NLPHL tanılı hastalar HL tanılı hastaların %2.08'ini oluşturmaktadır. Hastaların %80'ini (n=8) erkekti. Tanı anında hastalarımızın %70'ini (n=7) erken evre idi ve tüm hastaların ECOG (Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu) performans skoru 0'dı. Hastalarımızın hepsinde başvuru şikayeti ele gelen lenfadenopatiydi. Tanı anındaki hemogram ve biyokimyasal parametreler normal referans aralığındaydı. Tüm hastalarımızın bakılan immünohistokimyasal boyamalarında CD20 pozitifliği mevcuttu ve yalnız 1 (%10) hastanın CD30 pozitifliği mevcuttu. Dokuz (%90) hastamıza ilk sıra tedavi olarak ABVD (doksorubisin, bleomisin, vinblastin, dakarbazin) kemoterapisi uygulandı. Bir (%10) hastamıza ise kombine modalite tedavisi (CMT) olan ABVD ile birlikte RT uygulandı. Bir hastamıza hastalık progresyonu nedeni ile diğer hastamıza ise geç nüks sebebi ile kurtarma tedavisi sonrası olog kök hücre nakli yapıldı. Kliniğimizde tanı konulan NLPHL hastalarının Amerika ve Almanya gibi yabancı ülkelerde yayınlanan literatürlerde belirtilen insidans oranları ve verilen ilk basamak tedavi seçimi ile uyumsuz bir tablo oluşturmaktadır. Bu farklılığın Türkiye'den bildirilecek diğer verilerle karşılaştırılması ve tartışılması uygun olacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Nodüler lenfosit predominant Hodgkin lenfoma, Klasik Hodgkin Lenfoma, prognoz.

### Single Center Experience in Patients with a Diagnosis of Nodular Lymphocyte Predominant Hodgkin Lymphoma

#### ABSTRACT

Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma is an infrequent disease with a favorable prognosis. NLPHL accounts for 5% of all HL cases. The major problems encountered in NLPHL are treatment side effects, recurrent disease or transformation into NHL. Patients with early-stage NLPHL are preferred active monitoring, surgery, radiotherapy to the part of the body affected by lymphoma, single-agent rituximab whereas individuals with advanced NLPHL are treated with chemotherapy/radiotherapy may be added. Even relapsed NLPHL responds quite well to treatment. It is important to repeat the biopsy at recurrence because of the high risk of transformation of NLPHL. Although transformed disease is mostly related to primary disease clonally, survival of patients in which autologous stem cell transplant is done following salvage therapy, is similar to those with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). All data on treatment come from retrospective studies. Ten patients diagnosed with NLPHL in our clinic between December 2011 and December 2020 were evaluated in our study. Median age was found 36 years. Patients with a diagnosis of NLPHL comprised 2.08% of patients with a diagnosis of HL. Eight of patients (80%) were male. At the time of diagnosis, all patients had ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) score of 0 and seven of the patients (70%) were at early stage. All patients who applied to the hospital, complained about palpable lymphadenopathy at first. Hemograms and biochemical parameters were in reference intervals at the time of diagnosis. Immunohistochemical staining showed that all patient's specimen were positive for CD20, but just one of them (10%) positive for CD30. Nine patients (90%) were administered ABVD (doxorubicin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine) chemotherapy as first-line therapy. On the other hand one patient (10%) received coadministration of RT with ABVD (CMT). One of our patients due to disease progression and the other patient due to late recurrent disease, received salvage chemotherapy regimen. After chemotherapy, patients had autologous stem cell transplant. NLPHL patients diagnosed in our clinic are not compatible with incidence rates and first-line treatment option given in the published foreign literature. It would be appropriate to compare and discuss the difference with other data reported in Turkey.

**Key Words:** Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma, Classical Hodgkin lymphoma, Prognosis.

**Geliş Tarihi:** 05.Ekim.2021  
**Kabul Tarihi:** 19.Kasım.2021

Dr. Ömer CANDAR  
Bursa Uludağ Üniversitesi,  
Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim  
Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Bursa.  
Tel: 0(530) 788 18 34  
E-posta: oeml6365@gmail.com

**Yazarların ORCID Bilgileri:**  
Ömer CANDAR: 0000-0001-7602-6926  
Vildan ÖZKOCAMAN: 0000-0003-0014-7398  
Fahir ÖZKALEMKAŞ: 0000-0001-9710-134X  
Tuba ERSAL: 0000-0001-5419-3221

İbrahim Ethem PINAR: 0000-0001-9907-1498  
Cumali YALÇIN: 0000-0002-5129-2977  
Bedrettin ORHAN: 0000-0003-3970-2344  
Rıdvan ALİ: 0000-0001-6486-3399



Nodüler lenfosit predominant Hodgkin lenfoma (NLPHL), tüm Hodgkin lenfoma vakalarının yaklaşık %5'ini oluşturur. İnsidans 0.1-0.2/100 000/yıl'dır. NLPHL tedavisi klasik Hodgkin lenfoma (cHL) ile benzerdir.<sup>1</sup> Bununla birlikte, NLPHL'nin farklı patolojik ve klinik özellikleri göz önüne alındığında, cHL'de kullanılan standart yaklaşımların NLPHL'de de standart olarak kabul edilip edilmeyeceği konusunda devam eden tartışmalar vardır.. Hastalığın transformasyon riski yüksektir. Bu sebeple nüksler sırasında yeniden biyopsi alınması önemlidir. Transforme hastalık çoğunlukla birincil hastalıkla klonal olarak ilişkili olmasına rağmen, kurtarma tedavisini takiben otolog kök hücre nakli uygulanan olgulardaki sağkalım de novo diffüz büyük B hücreli lenfoması (DBBHL) olan hastalardakine benzerdir

Lenfosit predominant (LP) hücrelerin varlığı, NLPHL tanısı için ön koşuldur. LP hücrelerinin immünofenotipi, cHL'deki malign Hodgkin ve Reed-Sternberg (H-RS) hücresinden önemli ölçüde farklıdır. B hücresi işaretleyicisi olan CD20 LP hücrelerinde tutarlı bir şekilde bulunur, ancak H-RS hücrelerinde nadiren ekspresyona edilir. Tersine, LP hücreleri, H-RS hücrelerinin bir ayırt edici özelliğini temsil eden yüzey proteini CD30 için negatif boyanır. Gen ekspresyonu profillemeye analizleri, bir yanda NLPHL ve cHL ile diğer yanda T hücreden zengin B hücreli lenfoma (TCRBCL) arasında yüksek benzerlik olduğunu ortaya koymuştur.<sup>2,3</sup> İkinci bulgu, NLPHL'nin TCRBCL'ye dönüşme eğilimini desteklenmektedir.<sup>4,5</sup> Bu nedenle, NLPHL farklı patolojik özelliklere sahip nadir görülen bir hastalık olduğundan tanısı konan hastalarda tedavi kararlarını etkiler.

Gen ekspresyon analizleri cHL ve TCRBCL ile benzerlikler gösterse de, NLPHL genellikle bu antitelere daha yavaş bir klinik seyir gösterir. Hastaların çoğu erken evrelerde teşhis edilir.<sup>1</sup> Mevcut verilere göre, evre IA NLPHL hastaları, prognozdan ödün vermeden evre IA cHL hastalarına göre daha az agresif bir şekilde tedavi edilebilir. Evre IA NLPHL'li hastaların çoğunluğu için sınırlı alan RT'nin tek başına standart yaklaşım olması gerektiğini göstermektedir. Yaygın olarak kullanılan radyasyon dozu 30 Gy'dir. Etkinlik kaybı olmadan orta derecede bir doz azaltmanın mümkün olup olmadığı sorusu bugüne kadar cevaplanmamıştır. RT kontrendikasyonu olan hastalarda anti-CD20 antikor tedavisi, konvansiyonel kemoterapi ve sadece rezeksiyon gibi alternatif yaklaşımlar tartışılmalıdır.

NLPHL'de evre IA dışındaki erken evrelerin ve orta evrelerin tedavisi genellikle CMT'den oluşur ve bu nedenle cHL'ye benzer. Bu da 2 siklus ABVD ve ardından RT'nin verildiği tedaviyi temsil eder. Sadece birkaç NLPHL hastası orta evrede tanı alır. Bu hastalar genellikle cHL'yi tedavi etmek için kullanılan aynı yaklaşımlarla tedavi edilir (örneğin, 4 siklus ABVD ve

ardından RT). Yaygın olarak kullanılan radyasyon dozu 30 Gy'dir.

İleri evre NLPHL'li hastalar için en uygun risk-fayda oranına sahip tedavi yaklaşımı R-CHOP (Rituximab, siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin, prednizon) gibi görünmektedir. Yalnızca büyük lenfoma kitleleri, ektranodal hastalık veya kemik iliği tutulumu gibi kötü riskli özelliklere sahip hastalar, daha agresif tedavi olan BEACOPP (bleomisin, etoposid, doksorubisin, siklofosfamid, vinkristin, prokarbazin, prednizon) bazlı tedaviden fayda görebilir.

NLPHL'nin histolojik olarak doğrulanmış nüksü olan hastalarda, tek ajan anti-CD20 (rituximab ve ofatumumab) antikor tedavisi, konvansiyonel kemoterapi, isteğe bağlı olarak RT ve yüksek doz kemoterapi ve ardından otolog kök hücre transplantasyonu (ASCT) dahil olmak üzere farklı tedavi yaklaşımlarının etkili olduğu gösterilmiştir. Tekrarlayan NLPHL'de kurtarma tedavisi seçimi bireysel olarak yapılmalıdır. Relaps zamanı, relapstaki tümör yükü ve önceki tedavi gibi faktörler dikkate alınmalıdır. cHL'nin aksine, yüksek doz kemoterapi ve ardından ASCT bu durumda standart tedaviyi temsil etmez ve sadece hastalık nüksü olan NLPHL hastalarının az bir kısmında gereklidir.

cHL'den farklı olarak agresif B-NHL dönüşüm, özellikle başlangıçta dalak tutulumu ile başvuran NLPHL hastalarının önemli bir kısmında meydana gelir. 10 yıllık dönüşüm oranı yaklaşık %10'dur.<sup>4,5</sup> Bu nedenle, histolojik dönüşümü dışlamak için NLPHL nüks şüphesi olan tüm hastalarda biyopsi örneği alınmalıdır. Agresif B-NHL'ye histolojik dönüşümle nüks eden NLPHL hastaları için standart bir tedavi yoktur. NLPHL tedavisinin bir parçası olarak zaten kemoterapi almış hastalar genellikle yüksek doz kemoterapi ve ardından ASCT için adaylardır.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Erişkin Hematoloji kliniğinde takip edilen Aralık 2011-Aralık 2020 tarihleri arasında NLPHL tanılı 10 hasta dahil edildi. Hastaların verileri hastane bilgi sistemi üzerinden ve hasta dosyası üzerinden elde edildi. On sekiz yaş altında olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Tüm hastaların tanı anındaki ECOG performans skalası, hastalık evresi, tanı anındaki yaşı, hemogram, LDH, ESR, albümin, immünofenotipleme, ek kronik hastalığın mevcudiyeti, tedavi yanıtları, tedavi komplikasyonları, genel sağkalım süresi ve mortalite oranı değerlendirildi.

### Biyostatistiksel Analiz

Verilerin hesaplanmasında Microsoft Excel 2010 kullanıldı. Analizler ve tanımlayıcı istatistikler için ise SPSS versiyon 15.0 kullanıldı. Verilerin uygunluğu

## Nodüler Lenfosit Predominant Hodgkin Lenfoma

Shapiro-Wilk testleri ile kontrol edildiğinde verilerin normal dağılım gösterdiği görüldü (0.124). Tanımlayıcı veriler normal dağılımlı değişkenler için ortalamaya±standart sapma ve normal dağılımlı olmayan değişkenler için medyan kullanılarak verildi. Kategorik veriler frekans (yüzde) olarak verildi.

### Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 10 hastanın yaş ortalaması 39.1 yıl olup medyan yaş 36 yıldır. Hastaların %80'ni erkekti. Tüm hastalarımızın başvuru şikayeti ele gelen lenfadenopatiydi. İki hastamızda (%20) lenfadenopati ile birlikte B semptomlarından (kilo kaybı, ateş, gece terlemesi) en az birisi mevcuttu. Hastalarımızın hepsinin tanı anı ECOG (Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu) performans skoru sıfırdı. Yedi hastamızın tanı anındaki evresi EORTC/LYSA'ya göre (Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Örgütü/Lenfoma Çalışma Derneği) erken evre, 1'i orta evre ve 2'si ileri evre idi (Tablo I). Tüm hastalarımızın tanı anındaki hemogram, LDH, ESR ve albümin normal referans aralığında bulundu. Tüm hastalarımızın immünofenotipleme boyamasında CD20 pozitif, CD15 negatif olarak saptandı. Yalnızca 1 hastamızın CD30 pozitifliği mevcuttu (Tablo II). Dokuz hastamıza ilk sıra tedavisi olarak ABVD kemoterapisi verilirken 1 hastamıza kombine modalite (ABVD+RT) tedavisi verildi. Hastalarımızın %90'nı ilk sıra tedaviye tam cevap verirken 1 hastamızda 6 kür ABVD sonu progresyon gerçekleşti. Bir hastamızda ilk sıra tedavi sonrası erken nüks diğer 1 hastamızda ise geç nüks meydana gelişmişti (Tablo III). Progresyon gerçekleşen hastamıza ikinci sıra tedavi (kurtarma tedavisi) olarak 2 kür DHAP (Deksametazon, Sitarabin, Sisplatin) verildi. Kurtarma tedavisi sonrası tam metabolik cevaplı olan hastamıza ASCT yapıldı. Yaklaşık 3 yıldır nakli yapılan hastamızın sorunsuz takibi devam etmektedir. Geç nüks olup ASCT yapılan bir diğer hastamız ilk sıra tedaviye ( 8 kür ABVD) tam metabolik cevap vermişken yaklaşık 18 ay sonra hastalık nüksü ile başvurdu. Tanı amaçlı re-biyopsisi yapılan hastanın tanısı aynı gelince hastaya kurtarma tedavisi olarak 2 kür R-DHAP (Ritüksimab, Deksametazon, Sitarabin, Sisplatin) verildi. Tam metabolik cevap sonu ASCT yapılan hastanın yaklaşık 6 ay sonra hastalık nüksü tekrardan meydana geldi. Hastaya 4. sıra tedavi olarak gemesitabin tedavisi başlandı. Hastanın 2. kür sonu grade 4 hematolojik toksisitesi gerçekleşti. Kan ürünü replasmanı yapılan hastada ani kardiyak arrest oluştu ve eksitus gerçekleşti. Eksitus ASCT sonrası 10. ayda idi ve eksitus anı yaş 49 yıldır. ASCT yapılan 2 hastamızda tanı anında B semptomları mevcuttu. Eksitus olan hastamızın tanı anındaki evresi ileri evre ve dalak tutulumu mevcuttu. Bir hastamızda ilk sıra tedavi sonrası erken nüks meydana geldi (7 kür ABVD sonrası 10. ay). Hastaya kurtarma tedavisi planlandı fakat hasta tedaviyi red etti. Hastalarımızın

mevcut durumu değerlendirildiğinde 9 (%90) hastanın sağ olduğu 1 (%10) hastamızın eksitus olduğu görüldü. Eksitus sebebi verilen tedavi komplikasyonlarına bağlı olduğu kabul edildi (Tablo IV).

**Tablo I.** Hastaların karakteristik özellikleri (n:10)

Özellik	n(%)
Medyan yaş	36
Yaş aralığı	28-60
Cinsiyet	Erkek 8 (80%) Kadın 2 (20%)
ECOG performans skoru	ECOG 0 10 (100%)
Tanı anı hastalık evresi	Evre 1A 2 (20%) Evre 1B 1 (10%) Evre 2A 5 (50%) Evre 3A 1 (10%) Evre 3B-S 1 (10%)
1. sıra tedavi	ABVD 8 (80%) RT+ABVD 1 (10%) R-ABVD 1 (10%)
2. sıra tedavi	R-DHAP 1 (10%) DHAP 1 (10%)
3. sıra tedavi	ASCT 2 (20%)
4. Sıra tedavi	Gemesitabin 1 (10%)
Mevcut durum	Sağ 9 (90%) Eksitus 1 (10%)

RT: radyoterapi, ASCT: otolog kök hücre nakli, ABVD: Doksorubisin, Bleomisin, Vinblastin, Dakarbazin, R-DHAP: Ritüksimab, Deksametazon, Sisplatin, Sitarabin, ECOG: Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu

**Tablo II.** Hastaların tanı anındaki laboratuvar sonuçları

Hasta	WBC 10 <sup>3</sup> /ul	Lenfo- sit 10 <sup>3</sup> /ul	Hb g/dl	Eozono- fil 10 <sup>3</sup> /ul	LDH u/l	Albü- ming/l	ESR mm/saat	CD2 0	CD1 5	CD3 0
1	8850	3051	13	182	170	50	7	+	-	-
2	8760	3504	15	480	253	40	10	+	-	-
3	8780	3080	13	330	210	49	22	+	-	-
4	10130	5500	14	200	233	42	2	+	-	-
5	9170	3080	15	100	322	44	2	+	-	-
6	4040	1230	13	20	145	44	15	+	-	-
7	9470	3205	15	270	178	45	25	+	-	-
8	6070	1840	13	110	190	44	15	+	-	+
9	8460	3140	13	190	168	46	19	+	-	-
10	10300	3400	15	380	182	42	4	+	-	-

WBC: Lökosit, Hb: hemoglobin, LDH: Laktat dehidrogenaz, ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı

**Tablo III.** Tedaviye cevap n(%)

Tam cevap	9(90%)
Kısmi cevap	0(0%)
Progresif hastalık	1(10%)
Dirençli hastalık	0(0%)
Erken nüks	1(10%)
Geç nüks	1(10%)

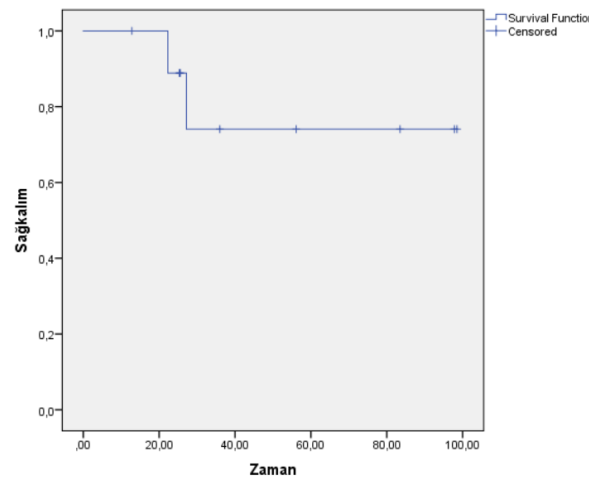
Hastanın tam cevap sonrası 1 yıl içinde nüks etmesi erken, 1 yıldan sonra nüks etmesi geç nüks olarak kabul edildi.

Tablo IV. Hastaların klinik seyri

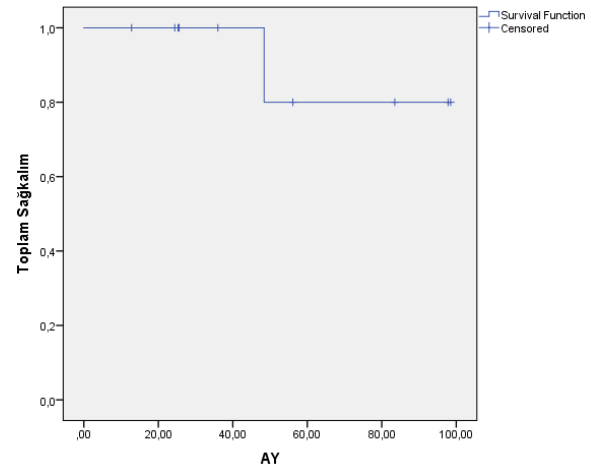
Hasta	Tanı tarihi ve tanı anındaki yaş	Cinsiyet	Tanı öncesi şikayeti	Ecog	Tanı anı hastalık evresi	Ko-morbid hastalık	1.sıra tedavi	2.sıra tedavi	3.sıra tedavi	4. sıra tedavi	Tedavi kompli-kasyonu	Mevcut durum
1	11.09.2019 36	Erkek	Boyunda şişlik	0	2A	Yok	2 kür ABVD+ 2 kür R-ABVD	-	-	-	Olmadı	Sağ
2	09.05.2013 43	Erkek	Boyunda şişlik	0	2A	Tip2 DM	8 kür ABVD	-	-	-	Olmadı	Sağ
3	08.05.2012 35	Kadın	Koltuk altında şişlik	0	2A	yok	6 kür ABVD+ RT	-	-	-	Olmadı	Sağ
4	06.07.2012 45	Erkek	Boyunda şişlik	0	3B-S	yok	8 kür ABVD	2 kür R-DHAP	ASCT	Gemcitabin	Grade-4 hematolojik	Eksitus
5	01.12.2011 34	Erkek	Boyunda şişlik	0	2A	yok	7 kür ABVD	-	-	-	Olmadı	Sağ
6	14.08.2012 28	Kadın	Boyunda şişlik	0	3A	yok	8 kür ABVD	-	-	-	Olmadı	Sağ
7	01.12.2018 36	Erkek	Kasık bölgesinde şişlik	0	1B	yok	6 kür ABVD	2 kür DHAP	ASCT	-	Olmadı	Sağ
8	01.02.2016 60	Erkek	Boyunda şişlik	0	2A	HT+ Tip 2 DM+	6 kür ABVD	-	-	-	Olmadı	Sağ
9	01.08.2016 33	Erkek	Boyunda şişlik	0	1A	Ankilozan spondilit, anksiyete bozukluğu	3 kür ABVD	-	-	-	Olmadı	Sağ
10	01.06.2013 41	Erkek	Kasık bölgesinde şişlik	0	1A	yok	4 kür ABVD	-	-	-	Olmadı	Sağ

DM: diyabetes mellitus; ABVD: Doksorubisin, Bleomisin, Vinblastin, Dakarbazin; DHAP: Deksametazon, Sisplatin, Sitarabin; R: Ritükimab; HT: Hipertansiyon

Tüm hastalarımızın progresyonsuz sağkalımı 79.4 ay olarak hesaplandı (güven aralığı %95), (Şekil 1). Toplam OS' ye ulaşılmadı. Dört yıllık sağkalım %80 olarak hesaplandı (Şekil 2).



Şekil 1.  
Hastaların progresyonsuz sağkalımı  
(Kaplan Meier eğrisi)



Şekil 2.  
Hastaların genel sağkalım oranı  
(Kaplan Meier eğrisi)

## Tartışma ve Sonuç

NLPHL, cHL vakalarının yaklaşık %5'ini temsil eder.<sup>6</sup> NLPHL 2016 Dünya Sağlık Örgütü lenfoid neoplazm sınıflandırması tarafından ayrı bir varlık olarak tanındı. Onu cHL'den ayıran benzersiz morfolojik, immünofenotipik ve klinik özellikleri olmuştur.<sup>7</sup> cHL ile karşılaştırıldığında, NLPHL daha sık erken evre hastalık,

## Nodüler Lenfosit Predominant Hodgkin Lenfoma

periferik adenopati ile kendini gösterir ve daha yavaş bir seyir gösterir.<sup>8</sup> CD20'nin malign LP hücreler tarafından ekspresyonuna, geç relaps eğilimi ve agresif büyük B hücreli lenfomaya dönüşüm riski de tedavi ve takip için önemli etkileri olan karakteristik özellikleridir.<sup>9</sup> Tedavi stratejileri tarihsel olarak cHL'den tahmin edilirken, NLPHL'nin farklı klinikopatolojik özelliklerinin tanınması, belirli kılavuzların geliştirilmesine yol açmıştır.<sup>10</sup>

Yayınlanan çeşitli literatürlerde NLPHL tüm HL tanılı hastalarının %5'ini temsil ettiği gösterilmiştir.<sup>6</sup> Bizim yaptığımız çalışma da tanı alan NLPHL hastaları HL hastalarının %2.08'ini temsil ettiği bulunmuştur. Bu sonuç yayınlanan literatürler ile uyumsuzdur. Yine bakılan literatürlerde tanı alan hastaların çoğunluğunun erkekler tarafından oluşması, tanı anında erken evre olmaları, başvuru şikayetlerinin ele gelen LAP olması ve B semptomlarının çok az hastada olması çalışmamız ile uyumsuzdur.

Chen ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif bir çalışmada takip süresi medyan 11.3 yıl olan Evre 1A NLPHL tanılı 71 hastada tutulu alan radyoterapisi (ISRT), CMT ve yalnızca kemoterapi tedavileri sonrası yanıtı değerlendirildiğinde kemoterapi ilacının eklenmesi OS ve PFS hiçbir olumlu sonucunun olmadığını göstermiştir.<sup>12</sup> Wirth ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif bir çalışmada takip süresi 15 yıl olan Evre 1 ve 2 NLPHL tanılı 202 hastada tedavi olarak ISRT ve genişletilmiş alan radyoterapisi (EFRT) verilmiş, tedavi yanıtı karşılaştırıldığında OS ile PFS arasında farklılık bulunamamıştır. Ölüm genelde EFRT alan hastalarda gerçekleşti ve lenfomadan ziyade kardiyopulmoner hastalık ve 2. maligniteye bağlandı.<sup>12</sup> Savage ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif bir çalışmada takip süresi 10 yıl olan Evre 1-2 NLPHL tanısı olan 51 hastada 2 siklus ABVD ve CMT'leri karşılaştırıldı. OS ve PFS, CMT alan hastalarda daha iyi bir sonuç olarak kabul edildi.<sup>13</sup> Eichenauer ve arkadaşlarının prospektif olarak yaptığı faz 2 çalışmasında Evre 1A NLPHL tanılı 28 hastaya 4 hafta boyunca haftalık 375mg/m<sup>2</sup> den ritüksimab monoterapisi verilmiş tedavi yanıtı iyi olmasına rağmen RT ve CMT'den daha kısa süre remisyonda kaldığı gözlenmiştir.<sup>14</sup> Borchmann ve arkadaşlarının retrospektif olarak yaptığı bir çalışmada erken Evre NLPHL tanısı almış 37 hastaya herhangi bir tedavi verilmeden gözlem yapılmış. Medyan süresi 5.1 yıldan sonra 37 hastadan 9'unda (%24.3) tedavi ihtiyacı oluşmuştur. Bu çalışmada erken evrede tanı alan hastalara herhangi bir tedavi vermeden gözlem yapılması geçerli bir strateji olarak kabul edilmiştir.<sup>15</sup> Bizim çalışmamızda Evre 1A tanısı alan hastalarda takip süresince ölüm meydana gelmedi. Evre 1A, orta evre ve ileri evre NLPHL tanılı hastalara genelde birinci basamak tedavi olarak tek başına ABVD kemoterapisi verildi. Evre 2A olan hastamızdan birine monoklonal antikor (Ritüksimab) ile birlikte ABVD ve diğer hastamıza CMT verildi.

Yalnız RT tedavisi alan, tedavi verilmeden gözlem yapılan hastamız bulunmamaktadır ve bu da yayınlanan birçok literatür ile uyumsuzdur.

Ann Arbor evrelemesine göre ileri evrede tanı alan hastaların tüm NLPHL hastalarının %20-25'ini oluşturduğu yayınlanan bir çok literatürde gösterilmiştir. Bizim de yaptığımız çalışmada ilk başvuru anında ileri evrede tanı alan hastamız tüm hastaların %20'sini oluşturmaktadır (n:2). Bu da yayınlanan literatürler ile uyumsuzdur.

Ames ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif çalışmada 47 NLPHL tanılı (8 hasta ileri evre) hastaların tümüne ABVD kemoterapisi verilmiş. Evre 3-4 olan hastaların 5 yıllık PFS Evre 1-2 hastalara göre daha düşük olarak bulunmuştur (%97'ye karşı %47).<sup>16</sup> Bu da ABVD kemoterapisinin ileri evre hastalarda yetersiz kaldığını desteklemektedir. Fanale ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif bir çalışmada 59 NLPHL tanısı olan hastaların 27'ine R-CHOP kemoterapisi verilmiş. Median takip süresi 6.7 olan hastaların 5 ve 10 yıllık PFS leri sırası ile %88.5 ve %59.3 bulunmuştur. Ayrıca bu süre içinde B-NHL dönüşüm görülmemiştir.<sup>17</sup> Veriler yeni tanı ileri evre NLPHL hastalarına ilk başlangıç tedavisi olarak ABVD yerine R-CHOP kemoterapisinin verilmesini etki ve daha az toksitesinden dolayı desteklemektedir.

Kenderian ve arkadaşlarının yeni tanı almış 222 NLPHL hastalarının medyan takip süresi 16 yıl olan hastaların 17'si (%6-7) Diffüz Büyük B Hücreli lenfomaya (DBBHL) dönüşüm gösterdi. Medyan dönüşüm zamanı 35 aydı (6-268 ay). DBBHL'ye dönüşümün önceki kemoterapi ve dalak tutulumunun olması yüksek risk olarak kabul edildi.<sup>18</sup> Bizim çalışmamızda 1 hastamızda dalak tutulumu mevcuttu. Hastalığın nüksü sırasında alınan kontrol biyopsisinde dönüşüm olmadığı patolojik tanı olarak gösterilmiştir.

Eichenauer ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif bir çalışmada 28 relaps/refrakter NLPHL tanılı hastaya BEAM (Karmustin, Etoposit, Sitarabin ve Melfalan) ile hazırlık rejimi sonrası ASCT uygulanmış ve 5 yıllık PFS ve OS oranları sırası ile %90, %96 bulunmuştur.<sup>19</sup> Veriler ASCT'nin, relaps/refrakter NLPHL hastalarının erken nüksü ve yaygın hastalığın olması yada NHL dönüşüm göstermesi sonrası uygulanabilir bir strateji olduğunu destekliyor. Bizim çalışmamızda 2 hastamıza ASCT yapılmıştı. Bir hastamız tedavi sonrası refrakter olduğundan, diğer hastamız yaygın hastalık ve dalak tutulumu ile nüks ettiğinden ASCT uygulandı. Her iki hastamıza da hazırlık rejimi olarak BEAM kemoterapisi verildi.

NLPHL hastalığı az görülen ve prognozu oldukça iyi olan bir hastalıktır. cHL'dan farklı patolojik ve klinik özellikler ile karakterizedir. Hastalığın yavaş seyirli olması nedeniyle uzun dönem yan etkiler gözetilmelidir. Kliniğimizde tanı konulan NLPHL hastalarının Amerika ve Almanya gibi yabancı ülkelerde yayınlanan literatürde belirtilen insidans oranları ve verilen

ilk basamak tedavi seçimi ile uyumsuz bir tablo oluşturmaktadır. Bu farklılığın Türkiye’den bildirilecek diğer verilerle karşılaştırılması ve tartışılması uygun olacaktır.

**Etik Kurul Onay Bilgisi:**

**Onaylayan Kurul:** Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

**Onay Tarihi:** 02.06.2021

**Karar No:** 2021-7/28

**Araştırmacı Katkı Beyanı:** Fikir ve tasarım: Ö.C., V.Ö., F.Ö., R.A., Veri toplama ve işleme: Ö.C., B.O., C.Y., Analiz ve verilerin yorumlanması: Ö.C., V.Ö., İ.E.P., Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: Ö.C., V.Ö., T.E.

**Destek ve Teşekkür Beyanı:** Makale çalışmalarına finansal destek sağlayan yoktur.

**Çıkar Çatışması Beyanı:** Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

**Kaynaklar**

- Eichenauer DA, Engert A. VII. Management of nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Hematol Oncol*. 2013;31(suppl 1):47-50. [PubMed] [Google Scholar]
- Brune V, Tiacci E, Pfeil I, et al. . Origin and pathogenesis of nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma as revealed by global gene expression analysis. *J Exp Med*. 2008;205(10):2251-2268. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- Hartmann S, Döring C, Jakobus C, et al. . Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma and T cell/histiocyte rich large B cell lymphoma—endpoints of a spectrum of one disease? *PLoS One*. 2013;8(11):e78812. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- Al-Mansour M, Connors JM, Gascoyne RD, Skinnider B, Savage KJ. Transformation to aggressive lymphoma in nodular lymphocyte-predominant Hodgkin’s lymphoma. *J Clin Oncol*. 2010;28(5):793-799. [PubMed] [Google Scholar]
- Biasoli I, Stamatoullas A, Meignin V, et al. . Nodular, lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a long-term study and analysis of transformation to diffuse large B-cell lymphoma in a cohort of 164 patients from the Adult Lymphoma Study Group. *Cancer*. 2010;116(3):631-639. [PubMed] [Google Scholar]
- Morton, L.M., Wang, S.S., Devesa, S.S., Hartge, P., Weisenburger, D.D. & Linet, M.S. (2006) Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood*, 107, 265– 276.
- Swerdlow, S.H., Campo, E., Pileri, S.A., Harris, N.L., Stein, H., Siebert, R., Advani, R.H., Ghielmini, M., Salles, G.A., Zelenetz, A.D. & Jaffe, E.S. (2016) The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*, 127, 2375– 2390.
- Nogová, L., Reineke, T., Brillant, C., Sieniawski, M., Rüdiger, T., Josting, A., Bredenfeld, H., Skripnitchenko, R., Müller, R.P., Müller-Hermelink, H.K., Diehl, V. & Engert, A. (2008) Lymphocyte-predominant and classical Hodgkin’s lymphoma: a comprehensive analysis from the German Hodgkin lymphoma study group. *Journal of Clinical Oncology*, 26, 434– 439.
- Advani, R.H. & Hoppe, R.T. (2013) How I treat nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma. *Blood*, 122, 4182– 4188.
- Eichenauer, D.A., Aleman, B.M.P., Andre, M., Federico, M., Hutchings, M., Illidge, T. & Engert, A. (2018) Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*.
- Chen, R.C., Chin, M.S., Ng, A.K., Feng, Y., Neuberger, D., Silver, B., Pinkus, G.S., Stevenson, M.A. & Mauch, P.M. (2010) Early-stage, lymphocyte-predominant Hodgkin’s lymphoma: patient outcomes from a large, single-institution series with long follow-up. *Journal of Clinical Oncology*, 28, 136– 141.
- Wirth, A., Yuen, K., Barton, M., Roos, D., Gogna, K., Pratt, G., MacLeod, C., Bydder, S., Morgan, G. & Christie, D. (2005) Long-term outcome after radiotherapy alone for lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a retrospective multicenter study of the Australasian Radiation Oncology Lymphoma Group. *Cancer*, 104, 1221– 1229.
- Savage, K.J., Skinnider, B., Al-Mansour, M., Sehn, L.H., Gascoyne, R.D. & Connors, J.M. (2011) Treating limited-stage nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma similarly to classical Hodgkin lymphoma with ABVD may improve outcome. *Blood*, 118, 4585– 4590.
- Eichenauer, D.A., Fuchs, M., Plütschow, A., Klimm, B., Halbsguth, T., Böll, B., Von Tresckow, B., Nogova, L., Borchmann, P. & Engert, A. (2011) Phase 2 study of rituximab in newly diagnosed stage IA nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Study Group. *Blood*, 118, 4363– 4365.
- Borchmann, S., Joffe, E., Moskowitz, C.H., Zelenetz, A.D., Noy, A., Porlock, C.S., Gerecitano, J.F., Batlevi, C., Caron, P., Drullinsky, P., Hamilton, A., Hamlin, P.A., Horwitz, S.M., Kumar, A., Matasar, M.J., Moskowitz, A.J., Owens, C.N., Palomba, A., Younes, A. & Straus, D.J. (2017) Active surveillance for newly diagnosed nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Blood*, 130, 654.
- Ames, J., Maganti, M., Monteith, B.E., Hodgson, D.C., Kukreti, V., Kuruvilla, J.G., Prica, A., Tsang, R., Sun, A., Gospodarowicz, M., Pintilie, M. & Crump, M. (2015) Outcomes of nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma (NLPHL) vs. classical Hodgkin lymphoma (cHL) at Princess Margaret Cancer Centre. *Blood*, 126, 3863.
- Fanale, M.A., Cheah, C.Y., Rich, A., Medeiros, L.J., Lai, C.M., Oki, Y., Romaguera, J.E., Fayad, L.E., Hagemester, F.B., Samaniego, F., Rodriguez, M.A., Neelapu, S.S., Lee, H.J., Nastoupil, L., Fowler, N.H., Turturro, F., Westin, J.R., Wang, M.L., McLaughlin, P., Pinnix, C.C., Milgrom, S.A., Dabaja, B., Horowitz, S.B. & Younes, A. (2017) Encouraging activity for R-CHOP in advanced stage nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Blood*, 130, 472– 477.
- Kenderian, S.S., Habermann, T.M., Macon, W.R., Ristow, K.M., Ansell, S.M., Colgan, J.P., Johnston, P.B., Inwards, D.J., Markovic, S.N., Micallef, I.N., Thompson, C.A., Porrata, L.F., Martenson, J.A., Witzig, T.E. & Nowakowski, G.S. (2016) Large B-cell transformation in nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma: forty-year experience from a single institution. *Blood*, 127, 1960– 1967.
- Eichenauer, D.A., Plütschow, A., Schroeder, L., Fuchs, M., Von Tresckow, B., Diehl, V., Borchmann, P. & Engert, A. (2016a) Relapsed nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: an analysis from the German Hodgkin Study Group (GHSg). *Blood*, 128, 922.

# Radikal Sistoprostatektomi Materyalinde İnsidental Prostat Kanseri Saptanan Olguların Klinikopatolojik Özellikleri

Berna AYTAÇ VURUŞKAN<sup>1</sup>, Selin YİRMİBEŞ<sup>1</sup>, Hakan VURUŞKAN<sup>2</sup>,  
İsmet YAVAŞÇAOĞLU<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Bursa.

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

## ÖZET

Mesane kanseri tedavisinde yaygın olarak uygulanan radikal sistoprostatektomi materyallerinde klinik bulgu vermeyen, insidental prostat kanserlerine sıklıkla rastlanmaktadır. Çalışmamızda, merkezimizde radikal sistoprostatektomi uygulanan hastalarda prostat kanseri insidansını, evresini, histopatolojik özellikleri ve bu tümörlerin prognoza etkisini değerlendirmeyi amaçladık. 2006 - 2020 arasında merkezimizde mesane kanseri nedeniyle radikal sistoprostatektomi uygulanan 499 hastaya ait dosyalar retrospektif olarak incelendi. İnsidental prostat tümörü 141 (%28,3) olguda tespit edildi. Tümörlerin tamamı prostat asiner adenokarsinomu olarak tanı aldı. 127 (%90,1) hasta pT2, 10 (%7,1) hasta pT3a ve 4 (%2,8) hasta pT3b tümöre sahipti. 35 (%24,8) hastada klinik olarak önemli prostat kanseri mevcuttu. Ameliyat öncesi artmış PSA değerine sahip 14 hastadan 4'ü klinik olarak anlamlı prostat tümörüne sahipti. Radikal sistoprostatektomi materyallerinde insidental prostat tümörü saptanma oranları yüksektir ancak tümörlerin çoğu klinik olarak önemsiz grupta yer alır. Serum PSA değerinin ameliyat öncesi insidental tümörü tespitinde faydası sınırlıdır. İnsidental prostat tümörüne sahip hastalarda olumsuz klinik seyir izlenmemekle birlikte prognozun asıl belirleyicisi mesane tümörüdür.

**Anahtar Kelimeler:** Adenokarsinom. İnsidental. Prostat. Sistoprostatektomi.

## Clinicopathological Characteristics of Incidental Prostate Tumors Detected in Radical Cystoprostatectomy Materials

### ABSTRACT

Incidental prostate cancers are frequently encountered in radical cystoprostatectomy materials, which are widely used in the treatment of bladder cancer. We aimed to evaluate incidental prostate cancer's incidence, stage, histopathological features and their effect on prognosis in patients who underwent radical cystoprostatectomy in our center. 499 patients who underwent radical cystoprostatectomy for bladder cancer between 2006 and 2020 were retrospectively evaluated. Incidental prostate tumor was detected in 141 (28.3%) cases. All tumors were diagnosed as prostate acinar adenocarcinoma. 127 (90.1%) patients had pT2, 10 (7.1%) patients had pT3a and 4 (2.8%) patients had pT3b tumor. Clinically significant prostate cancer was present in 35 (24.8%) patients. Of the 14 patients with an increased PSA level preoperatively, 4 had a clinically significant prostate tumor. Incidence of incidental prostate tumor is high in radical cystoprostatectomy materials, but most of them are clinically insignificant. The benefit of preoperative evaluation of serum PSA for the detection of incidental tumors is controversial. Although an unfavorable clinical course is not observed in patients with incidental prostate tumor, the main determinant of prognosis is the bladder tumor.

**Key Words:** Adenocarcinoma. Cystoprostatectomy. Insidental. Prostate.

**Geliş Tarihi:** 16.Eylül.2021

**Kabul Tarihi:** 26.Kasım.2021

Dr. Selin YİRMİBEŞ  
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı,  
Bursa  
Tel: 0536 868 69 27  
E-posta: seelin.narter@gmail.com

### Yazarların ORCID Bilgileri:

Berna AYTAÇ VURUŞKAN: 0000-0001-9549-8435  
Selin YİRMİBEŞ: 0000-0002-8211-6175  
Hakan VURUŞKAN: 0000-0002-3917-4847  
İsmet YAVAŞÇAOĞLU: 0000-0002-1788-1997

Radikal sistoprostatektomi (RSP) mesane, prostat, seminal veziküller ve bölgesel lenf nodlarının rezeksiyonunu içeren, kasa invazyon gösteren ya da non-invaziv özellikte, yüksek riskli, tekrarlayan mesane kanserleri için standart tedavidir<sup>1,2</sup>. Ameliyat sonrası yaşam kalitesinin geliştirilebilmesi amacıyla apeks koruyucu ya da prostat koruyucu sistektomi teknikleri de geliştirilmiştir. Ancak, bu yaklaşım hastada geride prostatik üretraya uzanan ürotelyal karsinom odağı veya insidental prostat kanseri (iPK) bırakma olasılığının yanı sıra kalan dokuda gelişebilecek prostat kanseri (PK) riskini gündeme getirmektedir<sup>3-5</sup>.

Yaşam boyu PK tanısı alma riski %18 olarak bildirilmiş olmakla birlikte, çoğu hastada düşük dereceli ve

yavaş seyirli izlenen bu tümörlerin mortalitesi %3'tür<sup>6</sup>. Otopsi serilerinde iPK insidansı, 5. dekattaki erkeklerde yaklaşık %30 olarak saptanırken, bu oran 90 yaş üzeri erkeklerde %90'a kadar çıkmaktadır<sup>7,8</sup>. RSP materyallerinde saptanan iPK oranları ise farklı serilerde %10-60 arasında bildirilmektedir<sup>6,9,10</sup>. İPK'lerin çoğunluğu ufak boyutlu, iyi diferansiye ve organa sınırlıdır. Prostat-spesifik antijen (PSA) taramasıyla saptanıp radikal prostatektomi ile tedavi edilen PK'ler kadar agresif klinikopatolojik özelliklere sahip değildir. Bu nedenle iPK'ler klinik olarak önemli ve önemsiz olarak iki kategoride değerlendirilmekle birlikte büyük çoğunluğu klinik olarak önemsiz grupta yer almaktadır<sup>1,5,11</sup>.

PK'nin düşük morbidite ve mortalite oranlarına sahip, yavaş büyüyen bir kanser olma eğiliminde olduğu göz önüne alındığında, insidental tümöre sahip hastalarda ek tedavi ve takip önemleri gerekliliği şüphelidir. RSP materyalleri bu açıdan iPK'nin insidansını, evresini, histopatolojik özellikleri ve prognoza etkisini değerlendirmek için eşsiz bir fırsat sunmaktadır<sup>3,6,9</sup>. Çalışmamızda, bu konuda merkezimizin 14 yıllık deneyimini sunmayı amaçladık.

## Gereç ve Yöntem

Ocak 2006 - Haziran 2020 arasında merkezimizde mesane kanseri nedeniyle RSP uygulanan 499 hastaya ait dosyalar retrospektif olarak incelendi. Bilinen PK öyküsü olmayan ve RSP materyalinden primer iPK tanısı alan 141 hasta, yaş ayrımı olmaksızın çalışmaya dahil edildi. Daha önce trans-üretral rezeksiyon materyalinden PK tanısı almış ve ameliyat öncesi klinik olarak saptanabilen prostat tümörü olan 2 hasta çalışma dışında bırakıldı. Hastaların yaş, ameliyat öncesi ve takip dönemlerindeki PSA değerleri, sağ kalım durumları, tümörün histopatolojik tanısı, derecesi, seminal vezikül tutulumu, periprostatik yayılım, cerrahi sınırların durumu hastane veritabanı ve patoloji raporlarından elde edildi. Çalışma için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'nun 26 Mayıs 2021 tarih ve 2021-6/57 nolu kararı ile onay alındı.

Merkezimiz patoloji laboratuvarında rutin pratikte, RSP materyalleri üzerindeki prostat bezi, sağ ve sol loblarından altışar kesit alınarak incelenmektedir. İlk incelemede iPK saptanan olgularda prostat bezinin tamamı, uzun eksenine dik olarak 3 mm aralıklarla dilimlenerek histopatolojik değerlendirmeye alınmaktadır. 2-3 µm kalınlığında hematoksilin-eozin boyalı kesitlerin histopatolojik değerlendirmesi üropatoloji konusunda uzmanlaşmış patoloj tarafından gerçekleştirilmektedir.

Olguların patolojik tümör evreleri (pT) AJCC 8. edisyon TNM sınıflamasına göre belirlendi<sup>12</sup>. Tümörün Gleason skoru ve prognostik derece grupları ise Ulus-

lararası Ürolojik Patoloji Topluluğu'nun (ISUP) 2014'te yayınlanan dereceleme sistemine göre değerlendirildi<sup>13</sup>. Çalışmaya dahil edilen olgular, klinik olarak önemsiz ve önemli PK olarak iki gruba ayrıldı. Çalışmamızda Gleason 4 veya 5 paterni bulunan, tümör evresi  $\geq$  pT3a olan, lenf nodu metastazına sahip ve/veya cerrahi sınır pozitifliği gösteren vakalar klinik olarak önemli PK olarak kabul edildi<sup>14</sup>.

## Bulgular

2006-2020 yılları arasında RSP uygulanan 499 hastadan 141'i (%28,3) insidental primer prostat tümörü tanısı aldı. Olgulara ait klinik ve patolojik özellikler Tablo I'de özetlenmiştir. Hastaların yaşları 49-86 arasında değişmekte olup yaş ortalaması 67,3 olarak hesaplandı.

**Tablo I.** Olgulara ait klinik ve patolojik özellikler

Bulgular	Hasta sayısı
Yaş (ortalama), yıl	67,3
Gleason skoru / Derece grup	
$\leq 6$ / 1	114
7 (3+4) / 2	20
7 (4+3) / 3	6
8 (4+4) / 4	0
9-10 / 5	1
Patolojik evre	
pT2	127
pT3a	10
pT3b	4
Seminal vezikül tutulumu	
Negatif	137
Pozitif	4
Ekstraprostatik yayılım	
Negatif	129
Pozitif	12
Cerrahi sınır durumu	
Negatif	133
Pozitif	8
Klinik olarak önemsiz	106
Klinik olarak önemli	35

Tüm olgular histopatolojik olarak prostat asiner adenokarsinomu ile uyumluydu. 114 (%80,8) olgu Gleason skoru  $\leq 6$  (derece grup 1), 20 (%14,2) olgu Gleason skoru 3+4 (derece grup 2), 6 (%4,3) olgu Gleason skoru 4+3 (derece grup 3) ve 1 (%0,7) olgu Gleason skoru 5+4 (derece grup 5) olarak değerlendirildi. 127 (%90,1) hastada prostat tümörünün patolojik evresi pT2 olarak saptanırken, 10 (%7,1) hasta pT3a ve 4 (%2,8) hasta pT3b tümöre sahipti. Tümörün 4 (%2,8) olguda seminal vezikül tutulumuna ve 12 (%8,5) olguda prostat dışı yayılıma sahip olduğu izlendi. 8 (%5,7) olguda cerrahi sınırlarda tümör devamlılığı

## Sistoprotektomide İnsidental Prostat Kanseri

görüldü. 106 (%75,2) vaka klinik olarak önemsiz grupta yer alırken, 35 (%24,8) hasta klinik olarak önemli PK'ye sahipti. Klinik olarak önemli PK'ye sahip 35 hastanın, 21 (%60)'inde patolojik tümör evresi pT2, 10 (%28,6)'unda pT3a, 4 (%11,4)'ünde pT3b olarak saptandı.

Ameliyat öncesi PSA bakılan 66 hastanın ortalama PSA değeri 3,46 ng/ml (0,01- 42,49 aralığında) olarak hesaplandı. Artmış PSA değerine sahip ( $\geq 4$  ng/ml) 14 hastadan 4'ü klinik olarak anlamlı prostat tümörüne sahipti. Patolojik tümör evreleri 14 hastadan 12'sinde pT2, 1'inde pT3a ve 1 hastada pT3b idi. Pre-operatif artmış PSA değerlerine sahip 14 hastanın klinik ve patolojik bulguları Tablo II'de detaylandırılmıştır. PSA rekürrensi ardışık iki kere, yükselen ve  $> 0,2$  ng/ml serum PSA değeri olarak tanımlandı. Ameliyat sonrası izlem kayıtlarına ulaşılabilen 83 hastadan 2'sinde biyokimyasal rekürrens izlendi. Takip verilerine ulaşılabilen hastaların hiçbirinde PK nedenli ölüme rastlanmadı.

**Tablo II.** Ameliyat öncesi PSA artışı saptanan 14 olgunun klinik ve patolojik özellikleri

Olgu	PSA (ng/ml)	Yaş	pT	GS / DG	SV tutulumu	EP yayılım	CS	Klinik önemli PK
1	42,49	62	2	3+3 / 1	-	-	+	Evet
2	24,91	72	2	3+3 / 1	-	-	-	Hayır
3	9,50	80	3b	3+4 / 2	+	+	-	Evet
4	9,31	83	2	3+3 / 1	-	-	-	Hayır
5	8,12	70	2	3+3 / 1	-	-	-	Hayır
6	7,78	80	2	3+3 / 1	-	-	-	Hayır
7	7,51	67	2	3+3 / 1	-	-	-	Hayır
8	5,85	66	2	3+4 / 2	-	-	-	Evet
9	5,69	51	2	3+3 / 1	-	-	-	Hayır
10	5,65	78	2	3+3 / 1	-	-	-	Hayır
11	5,59	58	3a	3+4 / 2	-	-	+	Evet
12	5,50	63	2	3+3 / 1	-	-	-	Hayır
13	5,37	69	2	3+3 / 1	-	-	-	Hayır
14	4,76	73	2	3+3 / 1	-	-	-	Hayır

PSA: Prostat spesifik antijen, pT: patolojik tümör evresi, GS/DG: Gleason skoru/Derece grup, SV: Seminal vezikül, EP: Ekstraprostatik, CS: Cerrahi sınırlar, PK: Prostat kanseri.

## Tartışma ve Sonuç

RSP materyalinde iPK insidansı %10-60 arasında değişmektedir. Çeşitli serilerin farklı insidans oranlarına sahip olmalarının altında yatan sebep olarak coğrafi değişiklikler ve patoloji laboratuvarlarında dokunun örneklemeinde farklı kullanılan teknikler öne sürülmüştür. Prostat bezinin tamamının örneklenmesi ya da dokuya yapılan kesitlerin incelenmesi, küçük tümör odağının saptanmasında etkisi olan faktörlerdir<sup>9,11,15</sup>. Fritsche ve ark.larının RSP uygulanan 295 hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında,

dokunun bir kısmının örneklendiği olguların %18,6'sında tümör saptanırken dokunun tamamının örneklendiği olgularda bu oran %40,4'e ulaşmıştır (16). Prostat dokusunu 5 mm kalınlığında kesitlerle inceledikleri çalışmalarında, Jin ve ark.ları olguların %14'ünde iPK saptarlarken, Yang ve ark.larının 3 mm kalınlığında kesitler kullandıkları çalışmalarında bu oran %21-31 olarak bulunmuştur<sup>17,18</sup>. Çalışmamızda insidental PK saptanma oranı %28,3 olarak saptanmış olup, RSP materyallerinde 2-3 mm kalınlığında kesitler ile prostat dokusunun tamamının incelemeye alınmasının uygun olacağı görüşündeyiz.

İPK'ye sahip hastaların ortalama yaşı, klinik olarak tanı alan ve radikal prostatektomi yapılan hastalardan 5-10 yıl daha gençtir. Bunun nedeni, klinik pratikte PSA tarama sıklığının ileri yaşlarda artmasıdır. Pignot ve ark.larının çok merkezli bir araştırmasında iPK tanısı alan hastaların ortalama yaşı 67 olarak saptanmıştır<sup>19</sup>. Serimizde yaş ortalaması 67,3 yıl ile literatür ile uyumludur.

Klinik olarak önemli iPK için günümüzde evrensel olarak kabul gören bir tanımlama yoktur. 1994 yılında Epstein ve ark.ları tarafından tümör hacmi  $\geq 0,5$  ml, Gleason patern 4 veya 5'i içeren, ekstraprostatik yayılım, seminal vezikül tutulumu, lenf nodu tutulumu ve/veya cerrahi sınır pozitifliği gösteren tümörlerin klinik olarak önemli PK olarak kabul edilmesi önerilmiştir<sup>14</sup>. Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN) tarafından geliştirilen risk sınıflaması ise tümörün patolojik evresi, Gleason skoru ve hastanın PSA değerlerine dayanmaktadır. NCCN'nin en son 2017 yılında revize ettiği sınıflandırmaya dayanarak yaptıkları çalışmada, Xu ve ark.ları NCCN risk grubu ile biyokimyasal rekürrens riski arasında anlamlı ilişki saptamışlardır<sup>20</sup>. Çalışmamızda, Epstein ve ark.ları tarafından önerilen kriterlere dayanarak 35 (%24,8) hastada klinik olarak önemli PK tespit edildi. Benzer kriterleri kullanan Gakis ve ark.larının çalışmasında klinik olarak önemli PK oranı %14 olarak saptanırken, Nakagawa ve ark.ları yüksek oranda (%74,7) klinik olarak önemli PK tespit etmişlerdir<sup>21,22</sup>.

Serum PSA değeri genellikle hastanın PK gelişme riski ile bağlantılıdır ancak, düşük PSA değeri PK varlığını dışlamaz<sup>23</sup>. Çoğu araştırmacıya göre klinik olarak önemli, 0,5 ml hacmi aşan bir tümör, PSA değerinin normal aralığı geçmesine neden olacak kadar miktarda serum PSA üretip prostat dışı yayılım sergilemeye başlar. RSP adayı olan hastalarda ameliyat öncesi PSA değerlendirmesinin gerekliliği; invaziv mesane kanserine sahip bir hastada büyük olasılıkla PK kaynaklı mortalite izlenmeyecek olması, aşırı tanı ve maliyet uygunluk durumları göz önünde bulundurulduğunda, tartışmalı durumdadır<sup>24</sup>. Çoğu yazar, RSP planlanan hastada iPK tespit edilmesinin prognostik önemi olmadığını vurgulamaktadır<sup>23</sup>. Thomas ve ark.ları ise serum PSA değeri  $>10$  ng/ml olan ve sinir koruyucu RSP planlanan hastalarda cerrahi sınır pozi-



tifliğinin önüne geçmek adına pre-operatif prostat biyopsisi önermektedir<sup>25</sup>. Çalışmamızda ameliyat öncesi serum PSA değerlerine bakılan 66 hastadan yalnızca 14 (%21,2)'ünde artmış PSA değeri saptandı. 14 hastadan 4'ü klinik olarak önemli tümöre sahipken, bunlardan 2'si > pT2 tümöre sahipti. Serum PSA değerleri 10'un üzerinde olan iki hastadan yalnızca birinde cerrahi sınır pozitifliği mevcuttu ve takip süresince biyokimyasal rekürrense rastlanmadı. Bu bulgular göz önünde bulundurulduğunda RSP adayı hastalarda pre-operatif PSA değerlendirmesinin iPK'nin (özellikle klinik olarak önemsiz tümörlerin) saptanmasında ve tedaviyi yönlendirmesinde sınırlı role sahip olduğu düşünülmüştür.

Çoğu iPK histopatolojik olarak düşük Gleason skoruna sahip iyi diferansiye tümörleri içerir<sup>5,26</sup>. Çalışmamızda da benzer şekilde olguların %80,8'inde Gleason skoru 6 (derece grup 1) tümör saptanmıştır. Gleason skorunun en önemli histopatolojik prognostik faktörlerden biri olduğu göz önüne alındığında, RSP materyalinde iPK saptanmasının hastanın tedavi ve prognosuna klinik olarak etkisi olmadığı düşünülmektedir<sup>4</sup>. Dell'Atti ve ark.larının çalışmasında, RSP yapılan hastalarda iPK'nin tek başına prognostik önemi olmadığı ve mesane kanserinin hastanın seyrinin temel belirleyicisi olduğu belirtilmiştir<sup>27</sup>. Tang ve ark.larının 762 hastayı içeren retrospektif araştırması, iPK'nin total sağkalımla ilişkisiz olduğunu vurgulamaktadır<sup>28</sup>. Serimizde takipleri esnasında hiçbir hastada PK nedenli mortaliteye rastlanmaması da literatürdeki verileri desteklemektedir.

Literatürde değişken oranlarda olmakla birlikte, RSP materyallerinde iPK saptanma oranları yüksektir ancak bu tümörlerin çoğunluğu klinik olarak önemsiz grupta yer alır. Serum PSA değerinin ameliyat öncesi iPK tespitinde faydası sınırlıdır. Çalışmamızda, literatürle uyumlu olarak iPK saptanan hastalarda olumsuz klinik seyir izlenmemekle birlikte hastalarda prognosun asıl belirleyicisi mesane tümördür.

#### Etik Kurul Onay Bilgisi:

**Onaylayan Kurul:** Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 2011-KAEK-26

**Onay Tarihi:** 26 Mayıs 2021

**Karar No:** 2021-6/57

**Araştırmacı Katkı Beyanı:** Fikir ve tasarım: B.A.V, S.Y., H.V., İ.Y.; Veri toplama ve işleme: B.A.V, S.Y., H.V., İ.Y.; Analiz ve verilerin yorumlanması: B.A.V, S.Y.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: B.A.V, S.Y.

**Destek ve Teşekkür Beyanı:** Makale çalışmalarına finansal destek sağlayan yoktur.

**Çıkar Çatışması Beyanı:** Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

#### Kaynaklar

1. Wu S, Lin SX, Lu M, et al. Assessment of 5-year overall survival in bladder cancer patients with incidental prostate cancer identified at radical cystoprostatectomy. *Int Urol Nephrol* 2019;51(9):1527–35.
2. Tanaka T, Koie T, Ohyama C, et al. Incidental prostate cancer in patients with muscle-invasive bladder cancer who underwent radical cystoprostatectomy. *Jpn J Clin Oncol* 2017;47(11):1078–82.
3. Jønck S, Helgstrand JT, Røder MA, et al. The prognostic impact of incidental prostate cancer following radical cystoprostatectomy: a nationwide analysis. *Scand J Urol* 2018;52(5–6):358–63.
4. Yazici CM, Bozkurt S, Türkeri L, et al. Ortotopik Mesane Yapılan Sistektomide Prostat Korunması Güvenilir Bir Yöntem Midir? *Türk Onkol Derg* 2005;31(4):485–9.
5. Pan J, Xue W, Sha J, et al. Incidental Prostate Cancer at the Time of Cystectomy: The Incidence and Clinicopathological Features in Chinese Patients. *Black PC* (ed). *PLoS One* 2014;9(4):e94490.
6. Filter ER, Gabril MY, Gomez JA, et al. Incidental Prostate Adenocarcinoma in Cystoprostatectomy Specimens: Partial Versus Complete Prostate Sampling. *Int J Surg Pathol* 2017;25(5):414–20.
7. Abdelhady M, Abusamra A, Pautler SE, Chin JL, Izawa JI. Clinically significant prostate cancer found incidentally in radical cystoprostatectomy specimens. *BJU Int* 2007;99(2):326–9.
8. Montironi R, Mazzucchelli R, Santinelli A, et al. Incidentally detected prostate cancer in cystoprostatectomies: pathological and morphometric comparison with clinically detected cancer in totally embedded specimens. *Hum Pathol* 2005;36(6):646–54.
9. Damiano R, Di Lorenzo G, Cantiello F, et al. Clinicopathologic Features of Prostate Adenocarcinoma Incidentally Discovered at the Time of Radical Cystectomy: An Evidence-Based Analysis. *Eur Urol* 2007;52(3):648–57.
10. Packiam VT, Tsivian M, Avulova S, et al. Long-term outcomes of incidental prostate cancer at radical cystectomy. *Urol Oncol Semin Orig Invest* 2020;38(11):848.e17-848.e22.
11. Aytac B, Vuruskan H. Clinicopathologic features of incidental prostatic adenocarcinoma in radical cystoprostatectomy specimens. *World J Surg Oncol* 2011;9(1):81.
12. College of American Pathologists. *Cancer Protocol Templates, Prostate Gland*. cap.org/cancerprotocols. Accessed May 11, 2021.
13. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2016;40(2):244–52.
14. Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. *JAMA* 1994;271(5):368–74.
15. Wetterauer C, Weibel M, Gsponer JR, et al. Incidental prostate cancer prevalence at radical cystoprostatectomy—importance of the histopathological work-up. *Virchows Arch* 2014;465(6):629–36.
16. Fritsche HM, Aziz A, Eder F, et al. Potentially clinically relevant prostate cancer is found more frequently after complete than after partial histopathological processing of radical cystoprostatectomy specimens. *Virchows Arch* 2012;461(6):655–61.
17. Jin X-D, Chen Z-D, Wang B, et al. Incidental prostate cancer in radical cystoprostatectomy specimens. *Asian J Androl* 2008;10(5):809–14.

## Sistoprostektomide İnsidental Prostat Kanseri

18. Yang X, Monn MF, Liu L, et al. Incidental prostate cancer in Asian men: High prevalence of incidental prostatic adenocarcinoma in Chinese patients undergoing radical cystoprostatectomy for treatment of bladder cancer and selection of candidates for prostate-sparing cystectomy. *Prostate* 2015;75(8):845–54.
19. Pignot G, Salomon L, Lebacle C, et al. Prostate cancer incidence on cystoprostatectomy specimens is directly linked to age: results from a multicentre study. *BJU Int* 2015;115(1):87–93.
20. Xu H, Zhu Y, Dai B, Ye D-W. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) risk classification in predicting biochemical recurrence after radical prostatectomy: a retrospective cohort study in Chinese prostate cancer patients. *Asian J Androl* 2018;20(6):551.
21. Gakis G, Rink M, Fritsche H-M, et al. Prognostic Significance of Incidental Prostate Cancer at Radical Cystoprostatectomy for Bladder Cancer. *Urol Int* 2016;97(1):42–8.
22. Nakagawa T, Kanai Y, Komiyama M, Fujimoto H, Kakizoe T. Characteristics of prostate cancers found in specimens removed by radical cystoprostatectomy for bladder cancer and their relationship with serum prostate-specific antigen level. *Cancer Sci* 2009;100(10):1880–4.
23. Lopez-Beltran A, Cheng L, Montorsi F, et al. Concomitant bladder cancer and prostate cancer: challenges and controversies. *Nat Rev Urol* 2017;14(10):620–9.
24. Sanli O, Acar O, Celtik M, et al. Should Prostate Cancer Status Be Determined in Patients Undergoing Radical Cystoprostatectomy? *Urol Int* 2006;77(4):307–10.
25. Thomas C, Wiesner C, Melchior S, et al. Indications for Preoperative Prostate Biopsy in Patients Undergoing Radical Cystoprostatectomy for Bladder Cancer. *J Urol* 2008;180(5):1938–41.
26. Hiroš M, Spahović H, Selimović M, Sadović S. Incidental Prostate Cancer in Patients Undergoing Radical Cystoprostatectomy for Bladder Cancer. *Bosn J Basic Med Sci* 2008;8(2):147–51.
27. Dell'Atti L. Relevance of prostate cancer in patients with synchronous invasive bladder urothelial carcinoma: a monocentric retrospective analysis. *Arch Ital di Urol e Androl* 2015;87(1):76.
28. Tang S, Hao H, Fang D, et al. Prostate cancer incidentally discovered at the time of radical cystoprostatectomy does not decrease overall survival: Results from a large Chinese medical center. *Int braz j urol* 2018;44(2):258–66.



## Bazal Vasküler Tonusun Düzenlenmesinde Rol Alan Mekanizmaların Sıçan Torasik Aort Modelinde İncelenmesi

Serdar ŞAHİNTÜRK, Naciye İŞBİL

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Bursa.

### ÖZET

Bu çalışmada, endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS)/nitrik oksit (NO), siklooksijenaz (COX), AMP ile aktive olan protein kinaz (AMPK), mitojen ile aktive edilen protein kinaz (MAPK) ve apelin reseptörü (APJ) sinyal ileti yolları ile potasyum kanallarının vasküler tonus üzerindeki etkisinin belirlenmesi amaçlandı. Wistar Albino erkek sıçanların torasik aortlarından elde edilen 4 mm'lik damar halkaları izole organ banyosu sistemine yerleştirildi. Damar gerimi 1 gram olarak ayarlandı. Sinyal ileti yollarının ve potasyum kanallarının bazal damar tonusu üzerindeki etkilerini belirlemek için 1 saatlik dengeleme periyodunu takiben inhibitör madde uygulamaları yapıldı. İnhibitör madde uygulamalarından önceki ve sonraki periyodlardaki gerim değerleri kaydedildi. N $\omega$ -Nitro-L-arginin metil ester ve tetraetilamonyum uygulamaları bazal damar gerim değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artışa neden oldu (sırasıyla:  $p < 0,001$ ;  $p < 0,05$ ). İndometazin ve dorsomorfın uygulamaları bazal damar gerim değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalmaya neden oldu ( $p < 0,05$ ). F13A ve U0126 uygulamaları bazal damar gerim değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir değişikliğe neden olmadı. Bu çalışmanın verileri eNOS/NO, COX ve AMPK sinyal ileti yolları ile potasyum kanallarının bazal vasküler tonus regülasyonunda önemli birer etken olduğunu göstermektedir. Buna karşın MAPK ve APJ sinyal ileti yollarının sıçan torasik aortundaki bazal vasküler tonus düzenlenmesinde önemli birer faktör olmadığı düşünülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** AMPK. COX. NO. Potasyum kanalı. Vasküler tonus.

### Investigation of Mechanisms Involved in the Regulation of Basal Vascular Tone in a Rat Thoracic Aortic Model

### ABSTRACT

In this study, it was aimed to determine the effect of endothelial nitric oxide synthase (eNOS)/nitric oxide (NO), cyclooxygenase (COX), AMP-activated protein kinase (AMPK), mitogen-activated protein kinase (MAPK), and apelin receptor (APJ) signal-transducing pathways and potassium channels on vascular tone. 4 mm vascular rings obtained from the thoracic aorta of Wistar Albino male rats were placed in the isolated organ bath system. Vascular tension was adjusted to 1 gram. To determine the effects of signal-transducing pathways and potassium channels on basal vessel tone, inhibitors were administered after a 1-hour equilibration period. The tension values in the periods before and after the inhibitor application were recorded. N $\omega$ -Nitro-L-arginine methyl ester and tetraethylammonium administrations caused a statistically significant increase in basal vascular tension values (in order:  $p < 0.001$ ;  $p < 0.05$ ). Indomethacin and dorsomorphin administrations caused a statistically significant decrease in basal vascular tension values ( $p < 0.05$ ). F13A and U0126 administrations didn't cause a statistically significant change in basal vascular tension values. The data of this study show that eNOS/NO, COX, and AMPK signal-transducing pathways and potassium channels have significant effects on the regulation of basal vascular tone. On the other hand, it is thought that MAPK and APJ signaling pathways aren't important factors in the regulation of basal vascular tone in the rat thoracic aorta.

**Key Words:** AMPK. COX. NO. Potassium channel. Vascular tone.

**Geliş Tarihi:** 01.Ekim.2021

**Kabul Tarihi:** 01.Aralık.2021

Dr. Serdar ŞAHİNTÜRK  
Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi,  
Fizyoloji Anabilim Dalı,  
Bursa.  
Tel: 0224 295 40 22/30  
E-posta: [ssahinturk@uludag.edu.tr](mailto:ssahinturk@uludag.edu.tr)

### Yazarların ORCID Bilgileri:

Serdar ŞAHİNTÜRK: 0000-0002-7612-0055  
Naciye İŞBİL: 0000-0002-8792-2555

Damar tonusu bir vasküler yapının maksimum genişlemiş durumuna kıyasla o andaki kasılma derecesini ifade etmektedir. Her bir damar yatağının uyarılmamış durumdaki damar gerimi ise bazal damar tonusu olarak tanımlanabilir. Damar tonusu doku kan akımının düzenlenmesini sağlayan çok sayıdaki ekstresek ve intrinsek faktörün karşılıklı ve sürekli etkileşimi ile düzenlenmektedir. Ekstresek faktörler nöral ve hü-moral etkenlerden oluşmaktadır. İntrensek faktörler ise doku faktörleri, parakrin hormonlar, endotelial ve miyojenik mekanizmaları kapsamaktadır. Nitrik oksit (NO), atrial natriüretik peptid ve prostaglandin I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>) gibi bazı faktörler damar geriminin azalmasına ve damarın genişlemesine yani vazodilatasyona neden

olurken, fenilefrin, anjiyotensin II, tromboksan A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>) ve serotonin gibi diğer bazı faktörler damar gerimini artırarak damarın daralmasına yani vazokonstriksiyona neden olmaktadır. Öte yandan sempatik sinir sisteminin aktivasyonu genellikle vazokonstriksiyona buna karşın hipoksi ise vazodilatasyona neden olmaktadır. Histamin ve bradikinin gibi bazı faktörler ise damar gerimini artırıcı veya azaltıcı etki gösterebilmektedir<sup>1,2</sup>.

Vasküler tonus düzenleyici faktörler sonuç olarak damar düz kas hücrelerindeki aktin-miyozin etkileşimini düzenlemek için çeşitli sinyal yollarının aktivitelerini değiştirerek etkilerini göstermektedir. Bu sinyal ileti yollarının bazı ilaçlarla aktive veya inhibe edilmesi kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir yöntem olduğundan vasküler fonksiyonlarla ilişkili sinyal mekanizmalarının anlaşılması ve her bir damar yatağındaki olası rollerinin belirlenmesi oldukça önemlidir. Daha önceki çalışmalarda birçok vazoaaktif maddenin meydana getirdiği vasküler kasılma ve gevşeme yanıtlarında endotelial NO sentaz (eNOS)/NO, mitojenle aktive edilen protein kinaz (MAPK), adozin monofosfat ile aktive olan protein kinaz (AMPK), siklooksijenaz (COX) ve apelin reseptörü (APJ) sinyal ileti yolları ile potasyum kanallarının rol oynadığı belirlenmiştir. Önceki çalışmalarda elde edilen veriler vasküler tonusun düzenlenmesinde oldukça önemli olduğu gözlenen bu mekanizmaların bazal damar tonusunun düzenlenmesine de katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir. Buna karşın bu konuyu detaylı bir şekilde araştırır bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmanın amacı eNOS/NO, MAPK, AMPK, COX ve APJ sinyal ileti yolları ile potasyum kanallarının bazal vasküler tonus regülasyonundaki fonksiyonel etkilerini sıçan torasik aort modelinde izole organ banyosu yöntemini kullanarak araştırmaktır.

yal yolağının (prostanoidlerin) bazal damar tonusunun düzenlenmesindeki rolü araştırıldı. 3- U0126 grubu: MAPK sinyal yolağının bazal damar tonusunun düzenlenmesindeki rolü araştırıldı. 4- Dorsomorfin grubu: AMPK sinyal yolağının bazal damar tonusunun düzenlenmesindeki rolü araştırıldı. 5- F13A grubu: APJ sinyal yolağının bazal damar tonusunun düzenlenmesindeki rolü araştırıldı. 6- Tetraetilamonyum (TEA) grubu: Potasyum kanallarının bazal damar tonusunun düzenlenmesindeki rolü araştırıldı.

Sıçanlar anestezi uygulanmadan dekapite edildi. Torakoabdominal bölgeleri dikkatli bir şekilde eksize edilen sıçanların torasik aortları hızlı bir şekilde çıkarıldı. Torasik aort dokuları, soğuk Krebs solüsyonu içeren Petri kaplarına yerleştirildi. Perivasküler dokulardan dikkatlice arındırılan damarlardan 4 mm uzunluğunda damar halkaları hazırlandı. Bir sıçanın torasik aortundan 4 adet damar halkası elde edildi (her bir damar halkası n = 1). Vasküler halkalar izole organ banyosu sistemindeki (MAY IOBS99, Commat Ltd., Ankara) cam banyo haznelere çelik damar asma aparatları ve cerrahi iplik kullanılarak yerleştirildi. Rezervuarlar ve banyo haznelere Krebs solüsyonu (Tablo I) ile dolduruldu. Dokuların maruz kaldığı sıcaklık, çift çeperli sistemde sürekli olarak dolaşan sıcak distile su ile, 37 °C'de sabit tutuldu. Krebs solüsyonu içerisindeki dokular % 95 O<sub>2</sub> - % 5 CO<sub>2</sub> gaz karışımı ile sürekli olarak gazlandırıldı ve pH 7,4 olarak ayarlandı. İlk 30 dakikanın ardından dinlenim gerimi 1 gram olarak ayarlandı. Daha sonra dokuların metabolik ve fizyolojik olarak dengelenmesi için 1 saat daha beklendi. Bu süreç boyunca banyo haznelerindeki Krebs solüsyonu metabolik son ürünlerin uzaklaştırılması ve içerik konsantrasyonunun yeterli düzeyde tutulabilmesi amacıyla her 15 dakikada bir yenilendi. Vasküler halkalardaki gerim değişiklikleri izometrik kuvvet transdüserleri (MAY FDT05) ile tespit edildi ve bilgisayar yazılımı (BIOPAC MP36) ile kaydedildi.

## Gereç ve Yöntem

### Etik Onay ve Deney Hayvanları

Bursa Uludağ Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan 15.06.2021 tarih ve 2021-08/4 sayılı etik onay alındı. Çalışmada Bursa Uludağ Üniversitesi Deney Hayvanları Yetiştirme ve Araştırma Birimi'nden temin edilen 12 haftalık 20 adet Wistar Albino erkek sıçan kullanıldı. Sıçanlar her bir kafeste 4-6 adet olacak şekilde, 22 ± 2 °C'de, 12 saat aydınlık / 12 saat karanlık döngüsünde tutuldu. Ad libitum olarak yem ve su alımı sağlandı.

### İzole Organ Banyosu Deneyleri

Çalışma 6 ana grup olarak planlandı. 1- N<sup>ω</sup>-Nitro-L-arginin metil ester (L-NAME) grubu: eNOS/NO sinyal yolağının bazal damar tonusunun düzenlenmesindeki rolü araştırıldı. 2- İndometazin grubu: COX sin-

**Tablo I.** İlaçlar, kullanım amaçları ve dozları.

Madde	Kullanım amacı	Doz
F13A	APJ reseptör antagonisti	10 <sup>-7</sup> M
L-NAME	eNOS inhibitörü	10 <sup>-3</sup> M
U0126	MAPK kinaz 1-2 inhibitörü	1,5 µM
İndometazin	Nonselektif COX 1-2 inhibitörü	5 µM
Dorsomorfin	AMPK inhibitörü	10 µM
TEA	Nonselektif potasyum kanal inhibitörü	1 mM

Sinyal ileti yollarının ve potasyum kanallarının bazal damar tonusuna etkisini belirlemek için dengeleme periyodu sonrasında dinlenim durumundaki damar halkalarından 10 dakikalık süredeki gerim değerlerinin kaydı alındı. Sonrasında her bir grup için ayrı ayrı sinyal yolak inhibitörleri F13A (10<sup>-7</sup> M), L-NAME (10<sup>-3</sup> M), dorsomorfin (Compound C; 10 µM), TEA (1 mM), U0126 (1,5 µM) veya indometazin (5 µM) uygulandı. İnhibitörlerin etkilerini tam olarak

## Vasküler Tonus Regülasyonu

gösterebilmeleri için 30 dakika beklendi ve sonrasında 10 dakikalık süredeki damar gerimlerinin kaydı alındı. İnhibitör madde uygulanmadan önceki 10 dakikalık kayıta elde edilen bazal gerim değerleri kontrol grubu olarak kullanıldı. Kontrol grubundaki gerim değerleri % 100 olarak kabul edildi. İnhibitör maddelerin uygulanmasından sonraki 30 dakikalık kaydı takiben elde edilen 10 dakikalık gerim değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Damar halkaları yıkanarak belirtilen protokol tekrar edildi. Her bir grup aynı deney hayvanından elde edilen damar halkaları ile tamamlandı. Bu şekilde araştırılan sinyal ileti yollarının ve potasyum kanallarının bazal damar tonusuna etkisi belirlendi.

### İlaçlar

Bu çalışmada kullanılan tüm kimyasal maddeler ve ilaçlar Sigma-Aldrich/Merck firmasından temin edildi. İlaç dozları literatüre uygun olarak belirlendi (Tablo II). İlaçlar kullanım talimatlarına göre hazırlandı. F13A, L-NAME ve TEA distile su içerisinde çözüldü. Dorsomorfin, U0126 ve indometazin dimetil sülfoksit (DMSO) içerisinde çözüldü. Krebs çözeltisindeki son DMSO konsantrasyonu % 0,1'i geçmedi ve DMSO vasküler düz kas kasılmasını veya gevşemesini etkilemedi.

**Tablo II.** Krebs solüsyonunun içeriği.

Madde	Molarite (mM)
CaCl <sub>2</sub> · 2H <sub>2</sub> O	2,5
NaCl	118
KCl	4,8
KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	1,2
C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> O <sub>6</sub> · H <sub>2</sub> O	11
NaHCO <sub>3</sub>	25
MgSO <sub>4</sub> · 7H <sub>2</sub> O	1,2

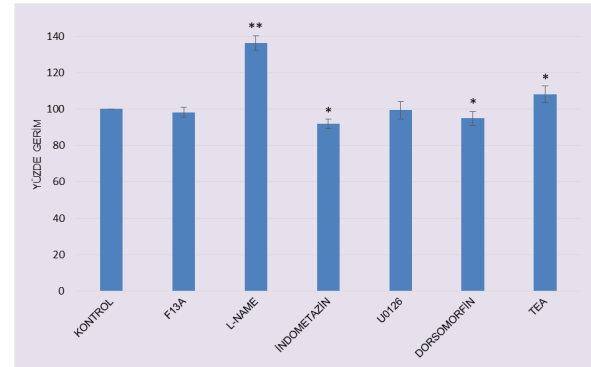
### İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS (IBM SPSS Statistics 23) programı kullanıldı. Elde edilen veriler, inhibitör madde uygulamasından önceki 10 dakikalık periyotta elde edilen bazal gerim değerlerinin yüzdesi olarak ortalama ± standart hata (ort. ± SH) (n = 8) şeklinde ifade edildi. İnhibitör madde uygulamasından önceki (kontrol = % 100) ve sonraki periyotta elde edilen yüzde gerim değerleri karşılaştırıldı. İkili grupların karşılaştırılmaları için eşleştirilmiş örneklem T testi uygulandı. 0,05'ten küçük olan p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### Bulgular

Kontrol gruplarının yüzde gerim değerleri % 100 olarak kabul edildi. İnhibitör madde uygulamasının öncesindeki ve uygulamadan 30 dakika sonrasındaki 10'ar dakikalık periyotlardaki yüzde gerim değerleri

karşılaştırıldı. L-NAME grubunun yüzde gerim değerleri (136,20 ± 3,94) kontrol grubunun yüzde gerim değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (p < 0,001). İndometazin grubunun yüzde gerim değerleri (91,90 ± 2,74) kontrol grubunun yüzde gerim değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük bulundu (p < 0,05). Kontrol grubunun yüzde gerim değerleri ile U0126 grubunun yüzde gerim değerleri (99,30 ± 4,69) arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark bulunmadı (p > 0,05). Dorsomorfin grubunun yüzde gerim değerleri (94,84 ± 3,88) kontrol grubunun yüzde gerim değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük bulundu (p < 0,05). Kontrol grubunun yüzde gerim değerleri ile F13A grubunun yüzde gerim değerleri (98,23 ± 2,82) arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark bulunmadı (p > 0,05). TEA grubunun yüzde gerim değerleri (108,04 ± 4,53) kontrol grubunun yüzde gerim değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (p < 0,01) (Şekil 1).



**Şekil 1.**

Sinyal ileti yolları ve potasyum kanallarının sıçan torasik aortundaki bazal damar tonusuna etkileri. Veriler ortalama ± standart hata şeklinde ifade edilmiştir. Her bir grupta n = 8. \*: p < 0,05. \*\*: p < 0,001.

### Tartışma ve Sonuç

Bu çalışmada eNOS/NO, COX ve AMPK sinyal ileti yolları ile potasyum kanallarının sıçan torasik aortundaki bazal damar tonusunun düzenlenmesinde rol oynadıkları belirlenmiştir. Bununla birlikte çalışmamızda MAPK ve APJ sinyal ileti yollarının sıçan torasik aortundaki bazal vasküler tonus regülasyonuna katkıda bulunmadıkları sonucu elde edilmiştir.

Çalışmamızda endotel bağımlı vazodilatatör mekanizmaların en önemlisi olan eNOS/NO sinyal yolağının sıçan torasik aortundaki bazal damar tonusunun düzenlenmesinde rol oynadığı belirlenmiştir. Elde ettiğimiz bu sonuç daha önceki çalışmalarda elde edilen verilerle uyumludur. Endotel kaynaklı faktörle-

rin vasküler tonus düzenlenmesinde çok önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Bu faktörlerden başlıcaları eNOS/NO sinyal yolağının aktiflenmesi ile üretilen NO ve COX yolağı üzerinden üretilen, başlıca PGI<sub>2</sub> (prostasiklin) olmak üzere, prostaglandinlerdir. NO, solübl guanilat siklazı aktive ederek siklik guanozin monofosfat oluşumunu uyarmaktadır. Sonrasında uyarılan protein kinaz G ve aktifleşen birçok mekanizma ile sitoplazmik kalsiyum konsantrasyonunun ve kontraktıl elemanların kalsiyum duyarlılığının azalması sonucunda vazodilatasyon meydana gelmektedir<sup>3</sup>. Bu mekanizmayı aktifleştiren veya doğrudan vücuda NO sağlayan ilaçlar özellikle artmış vazoreaktivite ile ilişkili hipertansiyon gibi hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Çalışmamızda elde edilen veriler L-NAME uygulanarak oluşturulan eNOS inhibisyonu sonrasında sıçan torasik aortundaki bazal damar tonusunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir artış olduğunu göstermektedir. Bu durum sıçan torasik aortundaki bazal tonus düzenlenmesinde eNOS/NO sinyal yolağının önemli bir rolü olduğunu düşündürmektedir. Daha önceki çalışmalar eNOS/NO sinyal yolağının birçok vazoaaktif maddenin endotel bağımlı vazodilatatör etkisine aracılık ettiğini göstermektedir. Son zamanlarda yaptığımız bir çalışmada apelinin sıçan torasik aortundaki vazorelaksan etkisinde eNOS/NO sinyal yolağının önemli bir katkısının olduğu belirlenmiştir<sup>4</sup>. Ayrıca nesfatin-1 ve resveratrol gibi vazoaaktif maddelerin vazodilatatör etkilerinde de eNOS/NO sinyal yolağının rolü olduğu rapor edilmiştir<sup>5,6</sup>. Bu sonuçlar vazoaaktif maddelerin vazorelaksan etki mekanizmalarında eNOS/NO sinyal yolağının oldukça önemli bir yer tuttuğunu göstermektedir. Bu çalışmada elde ettiğimiz bulgular daha önceki çalışmalarla uyumluluk göstermekte ve sıçan torasik aortundaki bazal damar tonus regülasyonunda önemli faktörlerden birinin de eNOS/NO sinyal yolağı olduğuna işaret etmektedir. Öte yandan elabela gibi bazı vazoaaktif maddelerin vazodilatatör etkisinin ise eNOS/NO sinyal yolağından bağımsız olarak gerçekleştiği rapor edilmiştir<sup>7</sup>. Bu nedenle vasküler tonus regülasyonuna farklı etken maddelerin farklı mekanizmalarla aracılık ettiği düşünülmektedir. Ayrıca çalışmalarda tercih edilen damar yatağının türü de elde edilen sonuçları etkileyebilmekte ve her bir damar yatağının ayrı olarak araştırılması gerekmektedir.

Endotel bağımlı önemli vazodilatatör mekanizmalardan bir diğeri ise COX sinyal yolağıdır. Bu çalışmada elde ettiğimiz veriler COX sinyal yolağının sıçan torasik aortundaki bazal damar tonus düzenlenmesinde rol aldığını göstermektedir. COX sinyal yolağının ürünü olan prostanoidler, fizyolojik ve patolojik uyarıya yanıt olarak vazokonstriksiyona veya vazodilatasyona neden olabilmektedir<sup>8</sup>. Prostaglandinlerin akım aracılı olarak arteriollerde meydana gelen vazodilatasyonda rol oynadığı bildirilmiştir<sup>9</sup>. Prostanoid aracılı vazodilatatör etkinliğin eNOS/NO gibi diğer endotel kaynaklı vazodilatatör yolların baskılandığı

durumlarda daha belirgin olduğu ve nörohümorale faktörlerden çok kan akımı ile ilişkili nedenlerle ortaya çıktığı ileri sürülmektedir<sup>10,11</sup>. Prostanoidler arasında özellikle PGI<sub>2</sub>, PGD<sub>2</sub> ve PGE<sub>2</sub>'nin genellikle vazodilatatör etkinlik gösterdiği bildirilmiştir. PGH<sub>2</sub>, PGF<sub>2α</sub> ve TxA<sub>2</sub>'nin ise genellikle vazokonstriktör etkinlik gösterdiği belirlenmiştir<sup>12</sup>. Özellikle PGI<sub>2</sub>, COX sinyal yolağının neden olduğu vazodilatasyonda oldukça önemlidir. Güçlü bir vazodilatatör olan PGI<sub>2</sub>'nin farelerde ve insanlarda koroner kan akımının düzenlenmesinde rol aldığı bildirilmiştir<sup>13,14</sup>. PGI<sub>2</sub> ve sentetik analoglarının çeşitli potasyum kanallarının açılması sonucunda hiperpolarizasyona neden olarak vazorelaksasyona neden olduğu ileri sürülmektedir<sup>15,16</sup>. PGE<sub>2</sub> damar yatağı ve ilgili reseptör alt tipine bağlı olarak büyük kan damarlarını genişletebilmekte veya daraltabilmektedir<sup>8,12</sup>. PGD<sub>2</sub> injeksiyonunun fare kulak damarlarında doza bağımlı bir şekilde vazodilatasyona neden olduğu belirlenmiştir<sup>8</sup>. PGF<sub>2α</sub>'nın sıçan femoral arter şeritlerinde vazokonstriksiyona neden olduğu, benzer şekilde hamster aortunda da vazokonstriktör etki gösterdiği bildirilmiştir<sup>17</sup>. TxA<sub>2</sub>'nin, koroner ve serebrovasküler iskemide rol oynayan güçlü bir vazokonstriktör olduğu gösterilmiştir<sup>18</sup>. Tüm bu sonuçlar COX sinyal yolağının ve prostanoidler bazal damar tonusunun düzenlenmesine katkıda bulunabileceğini göstermektedir. Buna karşın COX sinyal yolağının sıçan torasik aortundaki bazal damar tonus regülasyonundaki rolünün araştırıldığı bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda elde edilen bulgular nonselektif bir COX inhibitörü olan indometazin uygulamasının sıçan torasik aortundaki bazal tonusu istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalttığını göstermektedir. Bu veri prostanoidler bazal vasküler tonus regülasyonunda önemli bir rol oynadığını ve sıçan torasik aortunda da etkin olduğunu düşündürmektedir. Öte yandan damar yatağının türüne göre vasküler tonus düzenleyici mekanizmaların etkinliği değişebilmektedir. Örneğin insan internal torasik arter örneklerinde apelinin prostanoid aracılı vazodilatatör etkisinden bahsedilirken, insan hepatik ve mezenterik arter örneklerinde apelin aracılı vazorelaksan etkinin prostanoidlerden bağımsız olarak meydana geldiği bildirilmiştir<sup>19,20</sup>. Bu nedenle her bir damar yatağındaki bazal damar tonusunu düzenleyici faktörlerin değişkenlik gösterebileceği düşünülmektedir. Bu çalışmada elde edilen bulgularla prostanoidler sıçan torasik aortundaki bazal damar tonusunun düzenlenmesine rolü olduğu gösterilmiş olmakla birlikte çalışmamızda nonselektif bir COX inhibitörü olan indometazin kullanılmış olması nedeniyle bu düzenlemeye hangi prostanoid alt tipinin ne ölçüde katkıda bulunduğu belirlenmemiştir. Sonraki çalışmalarda spesifik COX ve prostaglandin sentaz inhibitörleri kullanılarak bazal vasküler tonus regülasyonunda rol oynayan prostanoid alt tipleri ve katkı düzeylerinin belirlenebileceği düşünülmektedir.

## Vasküler Tonus Regülasyonu

Çalışmamızda elde ettiğimiz bir diğer önemli sonuç da AMPK sinyal yolağının sıçan torasik aortundaki bazal vasküler tonus regülasyonuna katkıda bulunduğudır. Damar düz kas ve endotel hücreleri ile perivasküler adipöz dokudan kaynaklanabilen AMPK'nın vasküler tonusunun düzenlenmesinde rolü olduğu ileri sürülmektedir<sup>21</sup>. AMPK vasküler endotel hücrelerdeki eNOS aktivitesini uyarmakta ve bunun sonucunda endotel bağımlı ve NO aracılı olarak vazodilatasyon meydana gelmektedir<sup>22</sup>. Ayrıca AMPK'nın endotelden bağımsız vazodilatasyonda da rolü olduğu bildirilmiştir. Bu etki vasküler düz kas hücresindeki miyozin hafif zincir kinazın  $Ca^{+2}$  duyarlılığının azalması yolu ile sağlanmaktadır<sup>23</sup>. Daha önceki çalışmalar AMPK sinyal yolağının vazorelaksan etkilere aracılık ettiğini göstermektedir. AMPK aktivasyonunun spontan hipertansif sıçanlarda NO aracılı vazodilatasyona neden olduğu gösterilmiştir<sup>24</sup>. AMPK'nın fare aort düz kasının endotelden bağımsız gevşemesinde rolü olduğu bildirilmiştir. AMPK aktivatörü 5-aminoimidazol-4-karboksamid-1-β-D-ribofuranosid (AICAR)'ın arteriyel vazodilatasyona neden olduğu ve bu etkinin AMPK'dan yoksun farelerde büyük oranda azaldığı belirlenmiştir<sup>25</sup>. AICAR'ın spontan hipertansif sıçanlarda kan basıncını hızla düşürdüğü gösterilmiştir<sup>24</sup>. Obez sıçanlarda AICAR uygulamasına bağlı olarak sistolik kan basıncında düşüş görülmüştür<sup>26</sup>. Daha selektif bir AMPK aktivatörü olan A769662'nin direnç arterlerinde endotelden bağımsız gevşemeye neden olduğu belirlenmiştir<sup>27</sup>. Tüm bu veriler AMPK'nın vasküler tonus düzenlenmesinde önemli bir rolü olduğunu açıkça ortaya koymakla birlikte şimdiye kadar AMPK sinyal yolağının bazal damar tonusunun düzenlenmesinde rol oynayıp oynamadığını gösteren bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızın sonuçları AMPK inhibitörü dorsomorfin uygulamasının sıçan torasik aortundaki bazal damar tonusunu istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalttığını göstermiştir. Elde edilen bu veri daha önceki çalışmalarda gösterilen AMPK aracılı vazoaaktif etkilerle birbirini tamamlamaktadır ve AMPK sinyal yolağı ile ilişkili mekanizmaların bazal damar tonusunun düzenlenmesine önemli bir katkısının olduğunu düşündürmektedir. Son zamanlarda yaptığımız bir çalışmada elde ettiğimiz sonuçlar da bu çalışmadaki bulgumuzla aynı doğrultudadır. Apelinin sıçan torasik aortundaki vazodilatatör etkisini gösterdiğimiz çalışmamızda apelinin vasküler fonksiyonel etkilerine aracılık eden önemli bir mekanizmanın da AMPK sinyal yolağı olduğu belirlenmiştir<sup>4</sup>. Bu verilerin tamamı dikkate alındığında vasküler tonus regülasyonunda önemli bir faktörün de AMPK sinyal yolağı olduğu ve bu mekanizmanın hem uyarılmış hem de bazal şartlardaki vasküler tonus regülasyonunu etkilediği sonucuna ulaşılmaktadır.

Araştırmış olduğumuz önceki sinyal ileti mekanizmalarının aksine MAPK ve APJ sinyal ileti yollarının sıçan torasik aortunun bazal tonusunun düzenlenmesinde rol oynamadıkları çalışmamızda ulaşılan bir

diğer önemli sonuçtur. MAPK sinyal yolağının vasküler kontraktıl fonksiyonlarla ilişkili olduğu düşünülmektedir. İzole edilmiş kan damarlarındaki bazı G protein kenetli reseptörlerin aktivasyonuna yanıt olarak meydana gelen kasılmanın MAPK sinyal yolağında aktifleşen ekstraselüler sinyal düzenleyici kinaz (ERK) aktivitesindeki artış ile ilişkili olduğu ve ERK inhibisyonunun kan damarlarının kasılma derecesini azalttığı rapor edilmiştir<sup>28,29</sup>. Kan damarlarındaki gerilme sonucunda meydana gelen kasılmanın ERK aktivitesindeki artışla bağlantılı olduğu bildirilmiştir<sup>30</sup>. ERK'nin yaban gelinciği aortundaki α1-adrenoseptör aracılı kasılmada ve domuz palmar lateral venindeki α2-adrenoseptör aracılı kasılmada rol oynadığı gözlenmiştir<sup>29,31</sup>. Başka bir çalışmada ERK'nin kan damarlarında miyozin hafif zincir kinazı aktive ederek kasılmaya neden olduğu bildirilmiştir<sup>32</sup>. Domuz palmar lateral veni kullanılan bir çalışmada ERK inhibisyonunun miyozin hafif zincir fosforilasyonunda azalmaya neden olduğu gösterilmiştir<sup>33</sup>. Daha önceki çalışmalarda elde edilen veriler MAPK sinyal yolağının vasküler kontraktıl fonksiyonların önemli bir düzenleyicisi olduğuna işaret etmektedir. Buna karşın bazal damar tonus regülasyonunda MAPK sinyal yolağının rolü olup olmadığı şimdiye kadar gösterilmemiştir. Bizim çalışmamızda daha önceki çalışmalardan farklı olarak, MAPK sinyal yolağının U0126 kullanılarak inhibe edilmesi sonucunda sıçan torasik aortundaki bazal gerim değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik oluşmadığı belirlenmiştir. Bu sonuç önemli kardiyovasküler etkilere aracılık etmesine rağmen MAPK sinyal yolağının sıçan torasik aortundaki bazal vasküler tonus regülasyonunda önemli bir yeri olmadığını düşündürmektedir. Güncel bir çalışmada MAPK sinyal yolağının önemli bir vazoaaktif madde olan irisinin sıçan torasik aortundaki vazorelaksan etkisine aracılık ettiği bildirilmiştir<sup>34</sup>. Buna karşın elabela ve apelin gibi bazı güncel ve önemli vazoaaktif peptidlerin fare koroner arteri ve sıçan aortlarındaki vazodilatatör etkilerinde MAPK sinyal yolağının anlamlı düzeyde bir etkisi olmadığı rapor edilmiştir<sup>4,35</sup>. Bu bulguların tümü MAPK sinyal yolağının bazal damar tonus düzenlenmesinden daha çok çeşitli vazoaaktif maddelerin vasküler fonksiyonel etkilerine aracılık etmede daha önemli bir role sahip olduğu düşündürmektedir. Bununla birlikte çalışmalarda kullanılan damar yatakları, uygulanan deneysel prosedürler ve kullanılan vazoaaktif maddelerin tipi elde edilen sonuçların önemli belirleyicileridirler.

APJ sinyal yolağı apelinin sistemini endojen ligandları olan apelin ve elabela'nın fizyolojik etkilerine aracılık etmesi nedeniyle oldukça önemlidir<sup>36</sup>. Bu etkilerden en belirginlerinden birisi de vazodilatasyondur. Özellikle apelinin APJ'ye bağlandıktan sonra eNOS/NO sinyal yolağı, prostanoidler ve potasyum kanallarının aktivasyonu ile vazodilatasyona neden olduğu ileri sürülmektedir<sup>37</sup>. Birçok çalışmada gösterilen apelin ve elabela aracılı antihipertansif etki de bu



endojen peptidlerin vazodilatör etkileri ile uyumludur<sup>38,39</sup>. Bu veriler apelin ve elabelanın hipertansif hastalıklar için terapötik potansiyel taşıdığını ve bu maddelerin vazorelaksan etkisine aracılık eden APJ sinyal yolağının vasküler tonus düzenlenmesinde önemli bir mekanizma olabileceğini düşündürmektedir. Önceki çalışmalar APJ reseptör antagonisti uygulamasının apelinin vazorelaksan etkisini tümüyle ortadan kaldırdığını ortaya koymuştur<sup>4</sup>. Bazal şartlardaki damar tonusu üzerinde APJ sinyal yolağının belirleyici bir etkisi olup olmadığı ise henüz gösterilmemiştir. Çalışmamızda APJ reseptör antagonisti F13A uygulaması sonrasında sıçan torasik aortundaki bazal damar geriminde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir değişiklik oluşmadığı görülmüştür. Bu veri birçok kardiyovasküler fizyopatolojik etkisi olan APJ sinyal yolağının fizyolojik koşullarda sıçan torasik aortunun bazal tonusu üzerinde önemli bir etkisinin olmadığını göstermektedir. Buna karşın daha önceki çalışmalar apelin ve elabela gibi vazoaaktif maddelerin vasküler fonksiyonel etkilerini APJ sinyal yolağı üzerinden ortaya koyduğunu göstermektedir<sup>4,36</sup>. Bu nedenle MAPK sinyal yolağına benzer şekilde APJ sinyal yolağının da bazal şartlardan daha çok vazoaaktif maddeler tarafından uyarılan vasküler tonus regülasyonuna katkıda bulunan bir mekanizma olduğu düşünülmektedir. Ayrıca çalışmamızda hem U0126 hem de F13A tek doz olarak kullanılmış ve daha yüksek dozlarda sıçan torasik aortunun bazal gerimini etkileyip etkilemeyecekleri araştırılmamıştır. Bundan dolayı daha sonraki çalışmalarda bu inhibitör maddelerin farklı dozlarının kullanılarak ilgili sinyal yollarının bazal damar tonus düzenlenmesindeki olası rollerinin daha detaylı araştırılması gerektiği düşünülmektedir.

Son olarak çalışmamızda potasyum kanallarının sıçan torasik aortundaki bazal vasküler tonus regülasyonunda önemli bir faktör olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Potasyum kanallarından hücre dışına potasyum akışı membran potansiyelinin belirlenmesinde çok önemli bir faktördür. Bu nedenle potasyum kanalları vasküler tonus düzenlenmesinde kritik role sahiptir. Potasyum kanallarının aktive olması genellikle hiperpolarizasyona, inhibe olması ise depolarizasyona neden olmaktadır. Bu durum voltaj kapılı kalsiyum kanallarının açılıp kapanmasını kontrol ederek vasküler tonus üzerinde düzenleyici olarak işlev görmektedir<sup>40,41</sup>. Membran potansiyelinin sadece voltaj kapılı  $Ca^{+2}$  kanallarının aktivitesini düzenlemekle kalmadığı, aynı zamanda hücre içi depolardan  $Ca^{+2}$  salımını ve kontraktıl aparatın  $Ca^{+2}$  duyarlılığını da etkilediği bildirilmiştir<sup>42,43</sup>. Böylece, membran potansiyelinin belirlemedeki baskınlıkları nedeniyle,  $K^{+}$  kanalları vasküler tonusun belirlenmesi ve düzenlenmesinde kilit bir rol oynamaktadır. Vasküler düz kasta çeşitli  $K^{+}$  kanalı alt tiplerinin işlevsel olduğu bildirilmiştir. Bunlardan başlıcaları ATP'ye duyarlı,  $Ca^{+2}$  ile aktiflenen, voltaja duyarlı, 2 porlu ve içeri doğrultucu  $K^{+}$  kanallarıdır<sup>40,41</sup>. TEA seçici olmayan bir potasyum kanal inhibitörü

olup bu kanalların birçoğuna etki edebilmekte ve vasküler kasılma-gevşeme çalışmalarında yaygın olarak kullanılmaktadır<sup>41</sup>. Bizim çalışmamızda TEA uygulaması sonrasında sıçan torasik aortundaki bazal gerim değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Bu sonuç vasküler tonus düzenlenmesinde kritik bir role sahip olan potasyum kanallarının bu etkisinin sıçan torasik aort modelinde de bazal şartlardaki vasküler tonus üzerinde etkin olduğunu göstermektedir. Elde ettiğimiz bu bulgu daha önceki çalışmalarda elde edilen ve vazoaaktif maddelerle uyarılan vasküler fonksiyonel etkilerde potasyum kanallarının rolü olduğu sonucu ile uyumludur. Son zamanlarda yapılan bir çalışma irisinin vazodilatör etkisinde potasyum kanallarının aktivasyonunun önemli bir faktör olduğunu göstermektedir<sup>44</sup>. Benzer şekilde potasyum kanalları rezervatrol ve apelin gibi birçok vazoaaktif maddenin vazorelaksan etkisine de aracılık etmektedir<sup>4,6</sup>. Tüm bu veriler göstermektedir ki potasyum kanalları hem bazal damar tonusunun hem de vazoaaktif maddelerle uyarılmış vasküler tonusun düzenlenmesinde önemli bir etkidir. Çalışmamızda seçici olmayan bir potasyum kanal inhibitörü kullanılması nedeniyle hangi potasyum kanal alt tiplerinin ve ne düzeyde bazal damar tonus regülasyonuna katkıda bulunduğu belirlenmemiştir. Daha sonraki çalışmalarda spesifik potasyum kanal alt tip inhibitörleri kullanılarak hangi potasyum kanallarının bazal damar tonus regülasyonunda rol aldığının gösterilebileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızın bazı önemli kısıtları bulunmaktadır. Bu kısıtların birisi çalışmamızın in vitro şartlarda yapılmasıdır. Bunun yanında çalışmamızda potasyum kanal aktivasyonunu göstermek amacıyla *path clamp* tekniği gibi doğrudan ölçüm yöntemleri kullanılmamıştır. Ayrıca elastik bir damar olan aort kullanılmış olması ve musküler arter örnekleri kullanılmaması çalışmamızın diğer bir önemli kısıttır. Daha sonraki çalışmalarda insan damar örnekleri, hastalık modelleri ve farklı ilaç dozları kullanılarak yeni veriler elde edilebilir. Bununla birlikte protein kinaz C ve Rho kinaz sinyal yolları gibi diğer önemli mekanizmaların da bazal vasküler tonus regülasyonundaki olası rolleri araştırılabilir.

Sonuç olarak, bu çalışmada elde edilen veriler eNOS/NO, COX ve AMPK sinyal yolları ile potasyum kanallarının sıçan torasik aortundaki bazal vasküler tonusun düzenlenmesinde önemli rolleri olduğunu düşündürmektedir. Bununla birlikte, MAPK ve APJ sinyal yollarının inhibisyonu sıçan torasik aortundaki bazal damar gerimi üzerinde anlamlı düzeyde bir etki göstermemiştir. Bu durum seçilen damar yatağı veya ilaç dozlarından kaynaklanmış olabilir. Artmış vazoreaktivite ile ilişkili birçok hastalığın tedavisi açısından anlaşılması oldukça önemli olan bazal vasküler tonusun fizyolojik regülasyonu çok sayıdaki kompleks mekanizmaların bir sonucudur ve bu çalış-

## Vasküler Tonus Regülasyonu

mada sadece bazı önemli mekanizmaların etkisi araştırılmıştır. Vasküler fonksiyonel mekanizmalara dair elde edilen yeni veriler literatüre önemli katkılar sağlayacaktır.

### Etik Kurul Onay Bilgisi:

**Onaylayan Kurul:** Bursa Uludağ Üniversitesi Hayvan Deneyleri

Yerel Etik Kurulu

**Onay Tarihi:** 15.06.2021

**Karar No:** 2021-08/4

**Araştırmacı Katkı Beyanı:** Fikir ve tasarım: S.Ş., N.İ.; Veri toplama ve işleme: S.Ş.; Analiz ve verilerin yorumlanması: S.Ş., N.İ.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: S.Ş., N.İ.

**Destek ve Teşekkür Beyanı:** Bu makalede yer alan çalışmalar Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı'nın imkanları ile gerçekleştirilmiştir.

**Çıkar Çatışması Beyanı:** Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

## Kaynaklar

1. Barrett KE, Barman SM, Boitano S, Brooks HL, (eds.). Ganong'un Tıbbi Fizyolojisi. 24. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2015.
2. Hall JE, (ed.). Guyton ve Hall Tıbbi Fizyoloji. 13. Baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2017.
3. Zhao Y, Vanhoutte PM, Leung SWS. Vascular nitric oxide: Beyond eNOS. *Journal of Pharmacological Sciences* 2015;129(2):83-94.
4. Sahinturk S, Demirel S, Ozyener F, Isbil N. [Pyr1]apelin-13 relaxes the rat thoracic aorta via APJ, NO, AMPK, and potassium channels. *General Physiology and Biophysics* 2021;40(5):427-34.
5. Barutçigil A, Tasatargil A. Effects of nesfatin-1 on atrial contractility and thoracic aorta reactivity in male rats. *Clinical and Experimental Hypertension* 2018;40(5):414-20.
6. Tan CS, Loh YC, Tew WY, Yam MF. Vasorelaxant effect of 3,5,4'-trihydroxy-trans-stilbene (resveratrol) and its underlying mechanism. *Inflammopharmacology* 2020;28(4):869-75.
7. Wang Z, Yu D, Wang M, Wang Q, Kouznetsova J, Yang R, et al. Elabela-apelin receptor signaling pathway is functional in mammalian systems. *Scientific Reports* 2015;5:8170.
8. Zhu L, Zhang Y, Guo Z, Wang M. *Cardiovascular Biology of Prostanoids and Drug Discovery. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2020;40:1454-63.
9. Koller A, Kaley G. Prostaglandins mediate arteriolar dilation to increased blood flow velocity in skeletal muscle microcirculation. *Circulation Research* 1990;67:529-34.
10. Corriu C, Félétou M, Canet E, Vanhoutte PM. Endothelium-derived factors and hyperpolarisations of the isolated carotid artery of the guinea-pig. *British Journal of Pharmacology* 1996;119:959-64.
11. Zygmunt PM, Plane F, Paulsson M, Garland CJ, Högestätt ED. Interactions between endothelium-derived relaxing factors in the rat hepatic artery: focus on regulation of EDHF. *British Journal of Pharmacology* 1998;124:992-1000.
12. Félétou M, Huang Y, Vanhoutte PM. Endothelium-mediated control of vascular tone: COX-1 and COX-2 products. *British Journal of Pharmacology* 2011;164(3):894-912.
13. Gutterman DD, Chabowski DS, Kadlec AO, Durand MJ, Freed JK, Ait-Aissa K, Beyer AM. The human microcirculation: regulation of flow and beyond. *Circulation Research* 2016;118:157-72.
14. Gwóźdź P, Drelicharz L, Kozłowski VI, Chłopicki S. Prostacyclin, but not nitric oxide, is the major mediator of acetylcholine-induced vasodilatation in the isolated mouse heart. *Pharmacological Reports* 2007;59:545-52.
15. Corriu C, Félétou M, Edwards G, Weston AH, Vanhoutte PM. Differential effects of Prostacyclin and Iloprost in the isolated carotid artery of the guinea-pig. *European Journal of Pharmacology* 2001;426:89-94.
16. Félétou M, Vanhoutte PM. Endothelium-dependent hyperpolarizations: past beliefs and present facts. *Annals of Medicine* 2007;39:495-516.
17. Wong SL, Leung FP, Lau CW, Au CL, Yung LM, Yao X, et al. Cyclooxygenase-2-derived prostaglandin F2alpha mediates endothelium-dependent contractions in the aortae of hamsters with increased impact during aging. *Circulation Research* 2009;104:228-35.
18. Smith JB, Araki H, Lefer AM. Thromboxane A2, prostacyclin and aspirin: effects on vascular tone and platelet aggregation. *Circulation* 1980;62(6 pt 2):(V19-V25).
19. Maguire JJ, Kleinz MJ, Pitkin SL, Davenport AP. [Pyr1]apelin-13 identified as the predominant apelin isoform in the human heart: vasoactive mechanisms and inotropic action in disease. *Hypertension* 2009;54(3):598-604.
20. Salcedo A, Garjjo J, Monge L, Fernández N, García-Villalón AL, Turrión VS, et al. Apelin effects in human splanchnic arteries. Role of nitric oxide and prostanoids. *Regulatory Peptides* 2007;144:50-5.
21. Verma T, Sinha M, Bansal N, Yadav SR, Shah K, Chauhan NS. *Plants Used as Antihypertensive. Natural Products and Bioprospecting* 2021;11(2):155-84.
22. Ewart MA, Kennedy S. AMPK and vasculoprotection. *Pharmacology & Therapeutics* 2011;131:242-53.
23. Salt IP, Hardie DG. AMPK, AMP-Activated Protein Kinase: An Ubiquitous Signaling Pathway With Key Roles in the Cardiovascular System. *Circulation Research* 2017;120(11): 1825-41.
24. Ford RJ, Teschke SR, Reid EB, Durham KK, Kroetsch JT, Rush JW. AMP-activated protein kinase activator AICAR acutely lowers blood pressure and relaxes isolated resistance arteries of hypertensive rats. *Journal of Hypertension* 2012;30:725-33.
25. Goirand F, Solar M, Athea Y, Viollet B, Mateo P, Fortin D, et al. Activation of AMP kinase alpha1 subunit induces aortic vasorelaxation in mice. *The Journal of Physiology* 2007;581:1163-71.
26. Buhl ES, Jessen N, Pold R, Ledet T, Flyvbjerg A, Pedersen SB, et al. Long-term AICAR administration reduces metabolic disturbances and lowers blood pressure in rats displaying features of the insulin resistance syndrome. *Diabetes* 2002;51:2199-206.
27. Schneider H, Schubert KM, Blodow S, Kreutz CP, Erdogmus S, Wiedenmann M, et al. AMPK dilates resistance arteries via activation of SERCA and BK<sub>Ca</sub> channels in smooth muscle. *Hypertension* 2015;66:108-16.
28. Banes A, Florian JA, Watts SW. Mechanisms of 5-hydroxytryptamine2A receptor activation of the mitogen-activated protein kinase pathway in vascular smooth muscle. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1999;291(3):1179-87.
29. Roberts RE. Role of the extracellular signal-regulated kinase (ERK) signal transduction cascade in  $\alpha$ 2-adrenoceptor-mediated vasoconstriction in porcine palmar lateral vein. *British Journal of Pharmacology* 2001;133(6):859-66.
30. Oeckler RA, Kaminski PM, Wolin MS. Stretch enhances contraction of bovine coronary arteries via an NADPH oxidase-mediated activation of the extracellular signal-regulated mitogen-activated protein kinase cascade. *Circulation Research* 2003;92(1):23-31.

31. Dessy C, Kim I, Sougnez CL, Laporte R, Morgan KG. A role for MAP kinase in differentiated smooth muscle contraction evoked by  $\alpha$ -adrenoceptor stimulation. *American Journal of Physiology* 1998;275(4 Pt 1):C1081–C1086.
32. Klemke RL, Cai S, Giannini AL, Gallagher PJ, de Lanerolle P, Cheresch DA. Regulation of cell motility by mitogen-activated protein kinase. *Journal of Cell Biology* 1997;137(2):481–92.
33. Roberts RE. The role of Rho kinase and extracellular regulated kinase-mitogen-activated protein kinase in  $\alpha$ 2-adrenoceptor-mediated vasoconstriction in the porcine palmar lateral vein. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2004;311(2):742–7.
34. Demirel S, Sahinturk S, Isbil N, Ozyener F. Irisin relaxes rat thoracic aorta: MEK1/2 signaling pathway,  $K_V$  channels,  $SK_{Ca}$  channels, and  $BK_{Ca}$  channels are involved in irisin-induced vasodilation. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* 2021; doi: 10.1139/cjpp-2021-0500.
35. Perjés Á, Kilpiö T, Ulvila J, Magga J, Alakoski T, Szabó Z, et al. Characterization of apela, a novel endogenous ligand of apelin receptor, in the adult heart. *Basic Research in Cardiology* 2016;111:2.
36. Isbil N, Sahinturk S, Demirel S. Vascular Functional Effects of the Apelinergic System. *Journal of Literature Pharmacy Sciences* 2021;10(1):12-20.
37. Rikitake Y. The apelin/APJ system in the regulation of vascular tone: friend or foe?. *The Journal of Biochemistry* 2020;0(0):1–4.
38. Mughal A, O'Rourke ST. Vascular effects of apelin: Mechanisms and therapeutic potential. *Pharmacology & Therapeutics* 2018;190:139-47.
39. Yang P, Read C, Kuc RE, Buonincontri G, Southwood M, Torella R., et al. Elabela/Toddler Is an Endogenous Agonist of the Apelin APJ Receptor in the Adult Cardiovascular System, and Exogenous Administration of the Peptide Compensates for the Downregulation of Its Expression in Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation* 2017;135(12):1160-73.
40. Jackson WF. Ion Channels and Vascular Tone. *Hypertension* 2000;35(1 Pt 2):173-8.
41. Tykocki NR, Boerman EM, Jackson WF. Smooth Muscle Ion Channels and Regulation of Vascular Tone in Resistance Arteries and Arterioles. *Comprehensive Physiology* 2017;7(2):485–581.
42. Ganitkevich VY, Isenberg G. Membrane potential modulates inositol 1,4,5-trisphosphate-mediated  $Ca^{2+}$  transients in guinea-pig coronary myocytes. *The Journal of Physiology* 1993;470:35–44.
43. Okada Y, Yanagisawa T, Taira N. BRL 38227 (levcromakalim)-induced hyperpolarization reduces the sensitivity to  $Ca^{2+}$  of contractile elements in canine coronary artery. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* 1993;347:438–44.
44. Demirel S, Sahinturk S, Isbil N, Ozyener F. Physiological role of  $K^+$  channels in irisin-induced vasodilation in rat thoracic aorta. *Peptides* 2022;147:170685.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

## CyberKnife Sisteminde IRIS ve MLC Tabanlı Kolimatörler için Beyin Metastazlı Olgularda SRT Tedavi Planlarının Dozimetrik Karşılaştırması

Mehmet TOSUN, Sibel KAHRAMAN ÇETİNTAŞ, Hidayetül Mediha KILIÇ, Metin ZORLUTUNA, Arda KAHRAMAN, Ali ALTAY, Meral KURT, Candan DEMİRÖZ ABAKAY

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Bursa.

### ÖZET

Bu çalışmanın amacı; Cyberknife ile gerçekleştirilen intrakranial tedavilerde IRIS kolimatör ve MLC ile yapılan planların kalitelerini değerlendirmek ve karşılaştırmaktır. Değerlendirme yapılırken homojenite, konformalite, gradyent indeks, Monitör Unit ve tedavi süresi parametreleri kullanıldı. Tedavi planları oluşturulurken kritik organların maksimum derecede korunması sağlanırken reçete edilen dozun %100'ünün, hedef hacmin %95'ini sarmasına dikkat edildi. Beyin metastazlı 10 olgunun, iki farklı kolimatör kullanılarak farklı lokalizasyonlarda bulunan hedef hacimlere yönelik, tedavi planları yapıldı. Planlarda reçete edilen doz 3 fraksiyonda 18 Gy olarak tanımlandı. Doğru bir karşılaştırma yapabilmek için IRIS kolimatör ve MLC için kullanılan planlama parametreleri, her bir olgu için sabit tutuldu. Reçete edilen doz minimum %80'lik izodoz eğrisine tanımlandı. HI, nCI, GI değerleri için iki ayrı planlama arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0,05$ ). CI, IRIS ile yapılan planlarda MLC'ye göre daha düşük, MU ve tedavi süreleri için ise MLC ile yapılan planlarda IRIS kolimatöre göre oldukça düşük değerler elde edildi ve istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ( $p<0,05$ ). Ortalama MU değerleri sırasıyla IRIS ve MLC için;  $10399 \pm 3017,3$  MU,  $3166 \text{ MU} \pm 792,7$  MU ve ortalama tedavi süresi sırasıyla IRIS ve MLC için;  $25 \pm 7,5$  dk,  $14,5 \pm 2,3$  idi. İntrakranial Cyberknife tedavisinde IRIS kolimatör ve MLC için plan kalitesi karşılaştırıldığında tedavi süresi ve MU için MLC ile yapılan planlarda kalite indekslerinde kayıp olmadan tedaviyi daha az MU değeri ile daha kısa sürede bitirdiği tespit edilmiştir. Bu da olgunun daha az sürede tedavisini tamamlamasına olanak sağlamaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Beyin Metastazı. Stereotaktik Radyocerrahi. CyberKnife. Meme Kanseri. Kolimatör.

**Dosimetric Application of SRT Treatment Plans in Patients with Brain Metastases for IRIS and Mlc-Based Collimators in the CyberKnife System**

### ABSTRACT

The purpose of this study is to evaluate and compare the quality of the plans made with IRIS collimator and MLC for intracranial treatments performed with Cyberknife. Homogeneity, conformality, gradient index, Monitor Unit and treatment time parameters were used in the evaluation. When creating treatment plans, attention was paid to the fact that % 100 of the prescribed dose enveloped % 95 of the target volume, while ensuring maximum protection of critical organs. Treatment plans were made for the target volumes of 10 cases with brain metastases in different localizations using two different collimators. The dose prescribed in the plans was defined as 18 Gy in 3 fractions. In order to make an accurate comparison, the planning parameters used for IRIS collimator and MLC were kept constant for each case. The prescribed dose was defined as a minimum isodose curve of % 80. There was no statistically significant difference between the two decouples for the values of HI, nCI, GI ( $p>0.05$ ). CI was lower in plans with IRIS than MLC, and for MU and MLC treatment periods, quite low values were obtained in plans with IRIS collimator and there is a statistically significant difference ( $p<0.05$ ). The mean MU values were  $10399 \pm 3017.3$  MU,  $3166 \text{ MU} \pm 792.7$  MU for IRIS and MLC, respectively, and the mean treatment time was  $25 \pm 7.5$  min,  $14.5 \pm 2.3$  for IRIS and MLC, respectively. When the quality of the plan for IRIS collimator and MLC was compared in the treatment of intracranial Cyberknife, it was found that in the plans made with MLC for the duration of treatment and MU, the treatment was completed in a shorter time with less MU value without loss in the quality indices. This, in turn, allows the patient to complete his treatment in less time.

**Key Words:** Brain Metastasis. Stereotactic Radiosurgery. CyberKnife. Breast Cancer. Collimator.

**Geliş Tarihi:** 19.Ekim.2021  
**Kabul Tarihi:** 02.Aralık.2021

Dr. Sibel KAHRAMAN ÇETİNTAŞ  
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı,  
Bursa.  
Tel: 0532 656 54 74  
E-posta: skahraman@uludag.edu.tr

### Yazarların ORCID Bilgileri:

Mehmet TOSUN: 0000-0002-8034-2507  
Sibel KAHRAMAN ÇETİNTAŞ: 0000-0002-4483-9284  
Hidayetül Mediha KILIÇ: 0000-0002-0022-1140  
Metin ZORLUTUNA: 0000-0001-9445-2208  
Arda KAHRAMAN: 0000-0003-0150-8052  
Ali ALTAY: 0000-0003-2224-9248  
Meral KURT: 0000-0003-1637-910X  
Candan DEMİRÖZ ABAKAY: 0000-0001-5380-5898

Beyin metastazları en sık görülen kötü huylu beyin tümörleridir ve kanserli hastalarda önemli bir ölüm nedenidir<sup>1</sup>. İleri evre kanseri olan olgularda başlangıçta ortaya çıkan semptomların nedeni de olabilmektedir. Beyin metastazlarının çoğu akciğer, meme, kolorektal kanser, melanom ve renal hücreli karsinomdan kaynaklanır. Beyin metastazları genellikle cerrahi, radyoterapi, kemoterapi, immünoterapi ve hedefe yönelik tedavilerin bir kombinasyonunu içeren yöntemlerle tedavi edilir<sup>2</sup>. Metastatik beyin lezyonu için tedavinin birincil amacı lokal kontroldür. Fraksiyone tüm beyin radyoterapisi (TBRT) beyin metastazlarının standart bir tedavisi olmuştur; ancak sınırlı lokal tümör kontrolü ve nörokognitif fonksiyon bozukluğuna neden olmaktadır. Stereotaktik radyocerrahi yöntemi bu sınırlamaların birçoğunun üstesinden gelmektedir. Tek başına bir tedavi yöntemi olarak stereotaktik radyocerrahinin kullanılması iyi bir lokal kontrol sağlar<sup>3</sup>. Sınırlı tümör metastazı olan ve genel sağkalım beklentisi iyi olan olgularda TBRT yerine Stereotaktik Radyocerrahi (SRC) veya Stereotaktik Radyoterapi (SRT) tercih edilmektedir<sup>4</sup>.

SRC, tek fraksiyonda hedef hacime yüksek oranda verilen radyasyon dozunu konformal olarak yapan tedavi şeklidir. Tümör çapının 2-3 cm'den küçük olan olgularda daha çok uygulanır. Çünkü tümör çapı arttıkça radyasyon nekrozu gibi toksisite riski artmaktadır. 2-3 cm'den büyük tümörlerde tümör kontrolü ve toksisite riskini azaltmak için tümör hacmine verilen total doz azaltılmalıdır ya da fraksiyone edilmelidir<sup>5</sup>.

SRT, kötü huylu veya iyi huylu tümörlerin yanı sıra nörolojik fonksiyonel bozukluklar için önerilen bir tedavi yöntemidir. SRT, tümör hacmine birkaç (2-5) fraksiyonda yüksek doğrulukla ve milimetrik hassasiyetle yüksek radyasyon dozu verilen hipofraksiyone stereotaktik bir yöntemdir<sup>6</sup>. Hipofraksiyone stereotaktik radyoterapi, özellikle büyük veya kritik yapıların yakınında bulunan beyin metastazlarında, tek fraksiyonlu stereotaktik radyocerrahiye alternatif bir yöntemdir<sup>7</sup>.

Cyberknife sisteminde IRIS kolimatör, fixed kolimatörlerle aynı 12 açıklığı sağlayan ikincil kolimatördür. Fakat tek bir kolimatörde 12 sabit kolimatörün açıklıklarını bilgisayar kontrolünde ayarlayabilmekte ve mevcut olan 12 sabit kolimatör boyutunu çoğaltmaktadır. Altıgen bir açıklığa sahip 6 tungsten segmentinden oluşan iki yelpaze şeklinde oluşur. Bu kolimatörü birbirine göre 30° dengelendiğinde görsel şekli kolimatörün bir ucundan diğerine bakıldığında 12 kenarlı (dodekahedral) açıklık şeklinde görülür<sup>8</sup>.

Multileaf Collimator (MLC), düzgün şekilli olmayan daha büyük tümörlerin tedavisi için radyasyon alanını oluşturan ikincil kolimatördür. MLC radyasyon alanını şekillendirmek için, bağımsız hareket edebilen yapraklar kullanır. MLC'nin özellikleri; eş düzlemlı olmayan ışın hedefleme, maksimum geometrik alan boyutu 115 mm x 100 mm'dir. 0,5° eğimli ve 2,5 mm

kalınlıktaki yapraklar, 80 cm kaynak eksen mesafesinde (SAD) 3,85 mm yaprak aralığı için normalize edilmiştir ve yapraklar tungstenden yapılmıştır<sup>8</sup>.

Bu çalışmada, CyberKnife Radyocerrahi Sisteminde beyin metastazlı on olgunun Accuray Precision Planlama Sistemi kullanılarak sanal tedavi planları iki farklı kolimatör (IRIS Kolimatör ve MLC) için hesaplatıldı. Yapılan çalışmada radyocerrahi için önem ifade eden tedavi planlama sisteminde homojenite indeksi, konformite indeksi, gradiyent indeksi, Monitör Unit ve süre parametrelerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada, Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda daha önce tedavi görmüş meme kanseri tanılı 10 beyin metastazlı olguya ait 1 mm kesit aralığı ile çekilen Bilgisayarlı Tomografi (BT) görüntüleri kullanılarak her bir olgu için yapılan Cyberknife sanal planlarda iki farklı kolimatör ile dozimetrik karşılaştırma yapılmıştır.

### Olgu Seçimi

Olgu seçimi yapılırken meme kanserli tanılı beyin metastazlı 10 olgu çalışmaya dahil edilmiştir. Olguların tek lezyonlu ve lezyon çapları 4 cm'den küçük olan tümörleri seçtik (bkz, Tablo I).

**Tablo I.** Lezyonun çapını, hacmini, yerini ve lokalizasyonlarını gösteren veriler

Olgular	Çap (Cm)	Hacim (Cm <sup>3</sup> )	Yerleşim	Lokalizasyon
1. Olgu	1,52	1,22	Sol orta	Temporal
2. Olgu	1,37	1,43	Sol orta	Serebellum
3. Olgu	0,94	1,27	Sol orta	Serebellum
4. Olgu	0,59	0,23	Sağ	Parietal Lob
5. Olgu	1,68	1,59	Sol	Parietal Lob
6. Olgu	2,18	4,28	Sağ	Talamus
7. Olgu	3,63	10,73	Sağ	Temporal
8. Olgu	0,95	0,52	Sol	Serebellum
9. Olgu	1,92	2,17	Sol	Serebellum
10. Olgu	2,39	4,79	Sol	Parietal Lob
Ortalama	1,72	2,82	-	-

### Konturlama

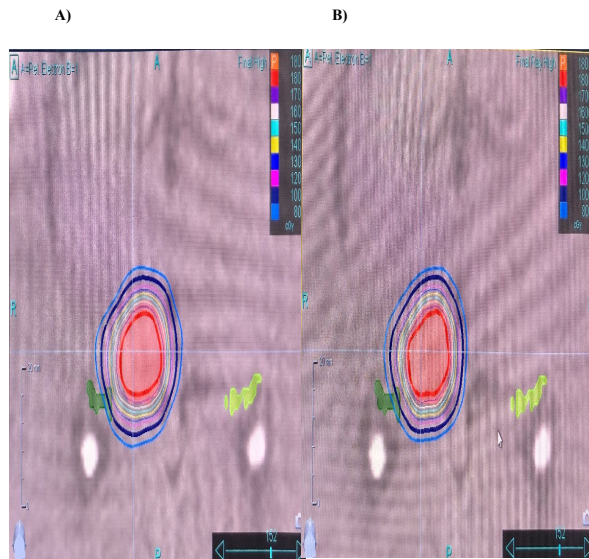
Olguların çekilen BT görüntüleri accuray planlama sistemine gönderildi. Ayrıca çekilmiş olan Magnetik rezonans görüntüleme de görüntüleride planlama sistemine aktarılarak tomografi görüntüleriyle füzyon yapıldı. Radyasyon Onkoloğu tarafından hedef volümler ve riskli organlar tanımlandı.

### Accuray Precision Planlama Sisteminde Planlama

Olgulara Accuray precision planlama sistemi kullanılarak iki ayrı sanal tedavi planı yapılmıştır. Planlardaki lezyonların hacim ortalaması 2,82 (0,23-10,73)

## Meme Kanseri Tanılı Beyin Metastazi

cm<sup>3</sup>'dür. Lezyonların ortalama çapı 1,72 (0,59-3,63) cm'dir (Tablo I). Tedavi planına başlamak için hedef hacim ve kritik organ volümleri konturlandıktan sonra başlandı. Her olgu için yapılan planda iki farklı kolimatör kullanıldı ve 6 MV enerji seçildi. Olgular için reçete edilen doz 3 fraksiyonda 18 Gy olarak hesaplandı. Doz dağılımını daha homojen yapması için 2 mm, 5 mm, 10 mm ve 15 mm'lik Shell'ler oluşturuldu. İzleme algoritması olarak 6D-Skull kafa izleme algoritması kullanıldı. Planlar yapılırken planlanan tümör volümünün (PTV) en az %95'inin verilen dozu almasına ve kritik organların alabilecekleri en az dozu almalarına dikkat edilmiştir. Şekilde Accuray Precection planlama sistemi ile yapılan sanal plana ait iki kolimatörün (IRIS ve MLC) doz dağılımı gösterilmiştir (Şekil 1).



Şekil 1:

*Intrakranial lezyon axial görüntüsü a) IRIS kolimatör doz dağılımı b) MLC doz dağılımı Her iki kolimatörde de 800 ve 1000 cGy alan izodoz eğrisine baktığımızda IRIS kolimatör lehine küçük farklar görebiliyoruz. 1800 dozlarına baktığımız IRIS lehine daha konformite olduğu görülebiliyor.*

### Homojenite İndeksi (HI)

HI, hedef hacimdeki doz homojenliğini analiz etmek ve ölçmek için kullanılan hesaplama aracıdır.

$$HI = D_{max} / D_p$$

$D_{max}$  = Hacmin maksimum aldığı doz

$D_p$  = Planlanan hacmin reçete edilen dozu

1'e yakın HI değerleri daha yüksek doz homojenliğini gösterirken, 1'den büyük değerler daha heterojen doz dağılımını gösterir<sup>9,10</sup>.

### Konformite İndeksi (CI ve nCI)

Radyasyon Tedavisi Onkoloji Grubu (RTOG) CI, reçete edilen doz hacmi (RDH) ile tümör hacmi (TH)

arasındaki oran olarak tanımlanır<sup>11</sup>. 1.0 ve 2.0 aralığında CI içeren planlar RTOG protokolüne uygundur. CI>2.5 veya CI <0.9 olan planların büyük ihlalleri var, ancak yine de kabul edilebilir. CI <1 şu anlama gelir; PTV referans doz kapsamında değildir ve CI >2, tüm PTV'nin referans doz tarafından kapsandığı anlamına gelir, ancak ihmal edilemeyecek kadar yüksek doz ışınlamaya sağlıklı dokular da dahildir<sup>9,12</sup>.

$$CI_{RTOG} = RDH / TH$$

$nCI_{RTOG}$ , hedef hacmin dışına çıkan referans dozunu nicelendirmez. Kabul edilebilir bir CI'ye yol açabilir, fakat reçete edilen dozu alan hedef hacim ve hedef hacim dışındaki dozu azaltabilir.

$CI_{RTOG}$  ile ilgili bu sorun daha sonra  $nCI_{Paddick}$  ile reçeteli dozu alan hedef kapsamı ve hedefin dışındaki hacmi içeren CI'yi geliştirmiştir. Doz uygunluğu aşağıdaki gibi verilen ters  $nCI_{Paddick}$  formülasyonuna dayanıyordu<sup>9,12</sup>.

$$nCI_{Paddick} = TV_{xPV} / (TV_{PV})^2$$

Mükemmel uyumlu bir plan CI = 1.0'a yakın olanlardır ve daha az uyumlu planlar ise hedef hacmin reçeteli izodoz hacmi tarafından sarmış veya sarmamış olmasına bağlı olarak CI <1 veya >1 olacaktır<sup>9,12</sup>.

### Gradyent İndeks (GI)

Gradyent indeksi, düşük GI değerlerinin (GI<3), hedef hacim dışında daha düşük ve hedef hacimde daha iyi doz uyumluluğunu gösteren parametredir. Tek hedefli SRC planı için ≤ 3.0 GI değeri ideal kabul edilmekle birlikte, birden çok hedeften oluşan planlar için optimum GI değerlerine ilişkin veriler tam mevcut değildir. Birden fazla hedeflerde üst üste binen %50 izodoz çizgileri ile birbirine yakın olduğunda GI değerlerinin daha yüksek olması beklenir<sup>9</sup>.

$$GI = V_{%50} / V_{%100}$$

GI, reçete edilen izodozun yarısının hacminin yine reçete edilen izodoz hacmine oranından hesaplanır. Bu indeks robotik radyocerrahi tedavi planlama sisteminde otomatik olarak hesaplanmaz; ancak, modifikasyonlarla hesaplanabilir: yumuşak doku hacmi doz volüm histogramı (DVH) ekranında hedef hacmi kendinden hariç tutar, örn. 25 cc'lik bir hedefin %80 izodoz çizgisine tedavi reçete ediliyorsa, GI "%40 izodoz + 25 cc'lik yumuşak doku hacmi"nin "%80 izodoz + 25 cc'lik yumuşak doku hacmi"ne oranı olarak hesaplanabilir. Planlama sisteminde alternatif olarak 'cildi' kullanabiliriz<sup>13</sup>.

### İstatiksel Veri Analiz

Çalışmamızdaki bütün istatistiksel analizler IBM SPSS23.0 (IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.) istatistik paket programında yapılmıştır. Planlama parametreleri (tedavi süresi, MU), dozimetrik verileri (HI, CI, nCI ve GI) için tanımlayıcı istatis-

tikler ortalama±standart sapma veya medyan (minimum-maksimum) olarak verilmiştir. Bu değişkenler için yapılan planların HI, CI, GI gibi verilerin karşılaştırılmasında ölçüm verilerinin normal dağılım gösterip göstermediğine bakmak için *shapiro-wilk sig.* değerlerine bakılmıştır. Normal dağılım gösteren verilerde *Paired-Samples T Testi*, normal dağılım göstermeyen verilerde ise *Two-Related-Samples testi* kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak belirlenmiştir.

## Bulgular

Cyberknife sitemindeki accuray tedavi planlama sistemi kullanılarak iki farklı kolimatör ile yapılan planda HI değeri için karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p=0,373$ ). İki kolimatörde de reçete edilen dozun hedef hacmi iyi kapsadığı görülmektedir. nCI değeri için karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,192$ ). Medyan değerlerine bakıldığında birbirine benzer sonuç elde edildi. GI değeri için iki farklı kolimatörde yapılan planlar karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p=0,352$ ). GI ortalama değerleri de anlamlı olarak en düşük IRIS kolimatörde görülmüştür. CI değeri için iki farklı kolimatör karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,022$ ). Ortalama değerlerine bakıldığında en düşük CI değerleri IRIS kolimatörde görülmüştür. MU değeri için iki farklı kolimatör karşılaştırıldığında istatistiksel olarak MLC lehine anlamlı fark bulunmuştur ( $p < 0,001$ ). MU ortalama değeri IRIS kolimatörde yüksek görülmüştür. Süre değerleri için iki kolimatör karşılaştırıldığında istatistiksel olarak MLC lehine anlamlı fark bulunmuştur ( $p=0,001$ ). MLC ile en düşük süre elde edilmiştir (bknz Tablo II).

**Tablo II.** Tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma veya medyan(minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

Parametreler	IRIS	MLC	p
HI	1,17 ± 0,46	1,16 ± 0,44	0,373
CI	1,10 (1,03-1,19)	1,15 (1,05-1,4)	0,022
nCI	1,19 (1,09-1,47)	1,19 (1,11-1,26)	0,192
GI	5,13 ± 1,55	5,39 ± 2,09	0,352
MU	10399 ± 3017,3	3166 ± 792,7	< 0,001
Süre (dk)	25,0 ± 7,5	14,5 ± 2,3	0,001

## Tartışma ve Sonuç

Meme kanseri gibi yeni medikal tedavi ajanları ile sağkalımı uzayan kanserlerde beyin metastazları izlenmektedir. TBRT'si sonrası nükslerde ya da küçük hacim ve sayılı beyin metastazlarında SRC uygulanmaktadır. İntrakranial tümörlerin tedavi yöntemlerin-

den biri de stereotaktik radyocerrahidir. Radyocerrahi sisteminde lokal kontrol önemlidir. Beyin metastazlı olgular için stereotaktik radyocerrahide lokal kontrol (%70-90) etkili şekilde sağlanabilmektedir. Fakat tüm olgular için uygun olmayabilir. Çünkü (>2cm) daha büyük hacimler için tek fraksiyon (SRC) ile tedavi edilenlerde nörolojik komplikasyon gelişme riski yüksektir<sup>14</sup>. Bu sebeple 2 cm'den büyük tümörlerde hiperfraksiyone SRT yöntemiyle toksisiteyi, radyasyon nekrozunu ve nörolojik komplikasyonları azaltılabilmektedir. Meme kanseri gibi uzun sağkalımlı kanserlerde önceden uygulanan TBRT sonrası izlenimde beyin metastazları saptanabilmektedir.

Çalışmamız için seçilen beyin metastazlı meme kanser tanılı 10 olgunun, iki farklı kolimatör (IRIS Kolimatör ve MLC) kullanılarak farklı lokalizasyonlarda bulunan hedef hacimlere yönelik, sanal tedavi planları yapıldı. 10 olgudaki lezyonların hacim ortalaması 2,82 (0,23-10,73) cm<sup>3</sup>dür. Hedef hacimler için reçete edilen doz 3 fraksiyonda 18 Gy olarak hesaplandı ve reçete edilen doz minimum % 80'lik izodoz eğrisine tanımlandı. Yapılan çalışmamızda HI, CI, nCI, GI, MU ve tedavi süresi parametreleri dozimetrik olarak karşılaştırılmıştır.

Homojenite İndeks değeri belirlenen PTV hacmi için verilen dozun hacim içerisinde ne kadar homojen ve eşit oranlarla dağıldığını göstermektedir. 1.0'a yakın HI değerleri daha yüksek doz homojenliğini göstermektedir<sup>9,10</sup>. 2019 yılında yapılan benzer bir çalışma ile Ermiş ve ark., (2019) 10 olguda beyin lezyonları için ortalama 10 cc'lik tedavi hacmini belirlemişlerdir. İntrakranial tedavi planlarında, reçete edilen dozu % 53-80 arasında izodoz eğrisine 1-5 fraksiyonda 15-25 Gy olarak planlamışlardır. Çalışmalarında MLC ve IRIS kolimatör karşılaştırması yapmışlardır. HI değerini IRIS kolimatör için 1,39 iken, MLC için 1,29 olarak hesaplamışlardır<sup>15</sup>. Ermiş ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada anlamlı bir fark bulunmamıştır. Çalışmamızda iki farklı kolimatör için yapılan HI değerlendirmesinde birbirine yakın sonuçlar vermiştir ve istatistiksel olarak çalışmalarında anlamlı fark bulunmadı.

Limoges ve ark., (2017) çalışmalarında dozimetrik açıdan MLC ve IRIS kolimatör karşılaştırması yapmışlardır. Tek hedef alanı olan 10 olgu için reçeteli izodoz eğrisi % 80 olarak belirlenmiştir. Yapılan planlar için medyan HI, MLC planları için 0,23 ve IRIS tabanlı planlar için 0,26 olarak bulunmuştur. Çalışma sonuçlarında istatistiksel sonuç vermemişlerse de IRIS tabanlı planlarda HI değerinin daha iyi olduğunu göstermişlerdir<sup>16</sup>. Çalışma sonucunun bizim çalışmamızdan farklı değerler olması hesaplatılan HI formülünün bizim çalışmamızdakinden farklı olmasından kaynaklanmaktadır.

Conformite indeks (CI), tedavi edilen hacmin, planlanan hedef hacime oranıdır. 1.0 ve 2.0 aralığında CI içeren planlar RTOG protokolüne uygundur. Tümör



## Meme Kanseri Tanılı Beyin Metastazı

hacminin istenilen dozu sağlaması ve daha geniş alanların radyasyon almaması için CI değerleri önemlidir<sup>9,12</sup>. 2019 yılındaki Lan ve ark., (2019) çalışmalarında MLC ve IRIS kolimatör karşılaştırması yapmışlardır. Tek hedef alanı olan 15 olgu için reçeteli izodoz eğrisi % 80 olarak ve reçete edilen dozlar 12-18 Gy (medyan, 16 Gy) olarak belirlenmiştir. Yapılan planlar için medyan CI, MLC tabanlı planlar için 1,81 ve IRIS tabanlı planlar için 1,92 olarak bulunmuştur. MLC'deki değerlerin daha iyi olduğunu bildirmişlerdir<sup>17</sup>. Çalışmamızda IRIS kolimatörle yapılan planları daha konformal olarak saptanmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. CI değerlerindeki farkın yüksek olması çalışmalarında baktıkları izodoz eğri sınırları ve keskin doz düşüşü elde edebilmek için planlama hesaplamalarının parametrelerindeki yapılan katı sınırlamalardan dolayı olduğunu düşünmekteyiz.

Ermiş ve arkadaşları çalışmalarında CI değeri IRIS kolimatör için 1,18, MLC için 1,26 olarak belirlenmiş ve istatistiksel anlamlı olarak IRIS kolimatör daha düşük ve daha iyi görülmüştür<sup>15</sup>. Jang ve ark., (2016) çalışmalarında MLC ve IRIS kolimatör karşılaştırması yapmışlardır. Tek hedef alanı olan 16 olgu için medyan hedef hacmi 2,3 cc ve reçeteli izodoz hattı %80 olarak belirlenmiştir. Reçete edilen doz, 1-5 fraksiyon ile 15-25 Gy arasında değişmektedir. Çalışmalarında medyan CI, MLC tabanlı planlar için 1,34 ve Koni/IRIS tabanlı planlar için 1,26 olarak bulunmuştur. Koni/IRIS bazı planların daha iyi doz konformitesi (CI) gösterdiğini bulmuşlar<sup>18</sup>. Yapılan çalışma sonuçları bizim çalışmamızla aynı olduğu görülmüştür.

Nakamura's Conformite İndeks (nCI), tedavi edilen hacmin, planlanan hedef hacime oranıdır. CI ile aynı anlamdadır. Fakat hesaplama yöntemi farklıdır. Hesaplama Paddick formülünü kullanılmıştır<sup>9,12</sup>. Ermiş ve ark., (2019) çalışmalarında nCI değeri IRIS kolimatör için 1,19 iken, MLC için 1,28 olan değerlerle istatistiksel anlamlı olarak IRIS kolimatör değerleri daha düşük ve üstün olarak saptanmıştır<sup>15</sup>. Çalışmamızda ise sonuçlar arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı.

Kaliyaperumal ve ark., (2021) çalışmalarındaki beyin tümörünün ortalama tedavi hacmi 3.16 cc idi. Reçeteli izodoz eğrisi %70-92 arasında değişiyordu ve ortalama değer %79 olarak belirtmişlerdir. CI<sub>Paddick</sub> değeri FIXED kolimatör için 0,67, IRIS kolimatör için 0,63 iken, MLC için 0,51 olarak belirlenmiş. Bu çalışmada FIXED kolimatörü IRIS ve MLC ile kıyaslama yapılmıştır. CI<sub>Paddick</sub> için FIXED kolimatör IRIS kolimatör ile anlamlı bir fark bulunmamıştır ve MLC ile istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür. Yapılan çalışmada FIXED kolimatör değerleri en iyi olduğu görülmüştür<sup>12</sup>. Çalışmamızda FIXED kolimatör karşılaştırması yapmadık. Yine de çalışma sonuçları değerlendirildiğinde bizim çalışmamızda IRIS kolimatörlü planların nCI değerlerinin MLC kolimatörlü planları arasında anlamlı fark görülmemiştir. Schmitt ve ark.,

(2017) çalışmalarında tek fraksiyonda tedavi edilen 10 olguda 1.5-9 cm<sup>3</sup> arasında 10 beyin metastazı için bir plan karşılaştırması yapmışlardır. Reçete edilen doz 18-20 Gy, izodoz %70 olarak tanımlanmıştır. Çalışmada yapılan planda IRIS kolimatör için nCI değeri 1,07 iken, MLC için nCI değeri 1,11 olarak belirlenmişlerdir. IRIS kolimatördeki değerlerin daha iyi olduğu görülmüştür<sup>19</sup>. Bizim çalışmamızda IRIS planlarının nCI değerlerini MLC planlarıyla benzer sonuç elde edilmiştir. Sonuçlar arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı.

Gradyent indeksi, (GI) reçete izodozu ve yarı reçete dozu arasındaki mesafe oranının bir göstergesidir<sup>13</sup>. Benzer çalışmada Anthony Ho ve ark., (2017) 10 olgunun GI için sabit kolimatör, IRIS kolimatör ve MLC arasında karşılaştırma yapmışlardır. Genel olarak, IRIS ve MLC için GI, sabit kolimatör planlarından daha iyi bulunmuştur<sup>13</sup>. Ermiş ve ark. (2019) çalışmalarında GI değeri IRIS kolimatör için 0,334 iken, MLC için 0,367 bulunmuş ve istatistiksel anlamlı olarak IRIS kolimatör GI değeri daha düşük ve üstün bulunmuş<sup>15</sup>. Limoges ve ark., (2017) çalışmalarında GI değeri IRIS kolimatör için 3,0 iken, MLC için 2,7 bulunmuşlardır. Çalışmada MLC'nin kullanılması doz gradyanını iyi sağlamışlardır<sup>16</sup>. Çalışmamızda ise GI değeri için istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ve sonuçlar birbirine yakın değerler çıkmıştır. Sonuçlar çalışmamızdan farklı olması hedef hacmin düzgün sınırlı olamaması ile ilgili olduğu düşünülmektedir.

MU tedavi süresini etkileyen parametrelerden biridir. MU ne kadar yüksek olursa tedavi süresi de artmaktadır. Bu da özellikle metastazlı, yaşlı hastalarda aynı pozisyonda durmayı ve tedavi sabitliğini sağlamayı zorlaştırır. Schmitt ve ark., (2017) yapmış olduğu çalışmada MU değeri MLC için 4514 iken, IRIS kolimatör için 8557 olarak belirlenmiştir. MLC tabanlı planda IRIS tabanlı plana göre daha düşük MU değeri elde edilmiştir<sup>19</sup>. Jang ve ark., (2016) çalışmalarında IRIS kolimatör için MU değeri 18149 iken, MLC için 6709 olarak bulunmuş ve anlamlı olarak MLC daha düşük ve üstün görülmüş<sup>18</sup>. Limoges ve ark., (2017) çalışmalarında MU değeri MLC tabanlı planlar için 9616 ve IRIS tabanlı planlar için 15357 olarak hesaplamışlardır<sup>16</sup>. Çalışmalar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak MLC planlarının anlamlı ve benzer şekilde daha düşük MU değerleri bulunduğunu görmekteyiz.

Ermiş ve ark., (2019) çalışmalarında MU değeri IRIS kolimatör için 26346 iken, MLC için 11485 olarak bulunmuş ve anlamlı olarak MLC daha düşük ve üstün görülmüş<sup>15</sup>. Yapılan çalışma bizim çalışmamızdan daha fazla MU değerlerine sahiptir ve bu durum tümör hacmi ve reçete edilen dozun bizim çalışmamızdan daha fazla olması ile bağlantılı olarak değişmektedir. İstatistiksel olarak bakıldığında aynı anlamlılık bulunmuştur.

Tedavi süresinin kısa olması hastalar için avantajdır. Ermiş ve ark., (2019) yapmış olduğu çalışmada



süre değeri IRIS kolimatör için 56 dakika iken, MLC için 38 dakika olarak bulunmuş ve anlamlı olarak MLC daha düşük ve üstün bulunmuş<sup>15</sup>. Limoges ve ark., (2017) çalışmalarında MLC tabanlı planlar için 27 dk ve IRIS tabanlı planlar için 35 dk olarak bulunmuşlardır. Çalışmada MLC'nin kullanılması IRIS kolimatörüne kıyasla tedavi süresinin önemli ölçüde azaltıldığı sağlanmış<sup>16</sup>. Jang ve ark., (2016) çalışmalarında ise süre değeri IRIS kolimatör için 51 dakika iken, MLC için 32 dakika olarak bulunmuş ve anlamlı olarak MLC daha düşük ve üstün bulunmuş<sup>18</sup>. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde MLC lehine istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görülmüştür. Yapmış oldukları çalışmada süre değerlerinin daha yüksek olması tümör lokalizasyonu, tümör hacmi ve verilen dozun yüksekliği ile ilgili olabileceğini düşünmekteyiz. Bir başka neden ise hem tümör hacmine istenen dozu sağlayabilmek hem de aynı anda yakınındaki kritik organların minimum doz sağlamaya çalışıldığından dolayı sürenin arttığını düşünmekteyiz.

Sonuç olarak her durumda beyin metastazlarının Cyberknife sistemi ile yapılan planda her iki kolimatörde çok iyi bir uygunluğa sahip uygulanabilir bir plan sağlanabilmektedir. IRIS ve MLC ile yapılan planları incelediğimizde her iki kolimatörün birbirine karşı artıları ve eksileri vardır. nCI medyan değerlerine bakıldığında IRIS kolimatör ve MLC'de reçete edilen dozun hedef hacim için her ikisinde de iyi kapsadığı görülmektedir. HI için mean değerine bakıldığında IRIS kolimatör ve MLC ile benzer şekilde homojen plan yapılabildiğini görmekteyiz. GI mean değerine bakıldığında IRIS kolimatör ve MLC için hacim dışına doz düşüşlerini benzer şekilde iyi sağladıkları görmekteyiz. Fakat bu 3 dozimetrik parametreler için iki ayrı kolimatörle yapılan planlarda anlamlı fark saptanmadı. CI medyan değerlerine bakıldığında IRIS kolimatörde daha düşük ve reçete edilen dozun hedef hacmi daha iyi sardığı görülmüştür. MU değerleri ve tedavi süresi için bakıldığında MLC ile yapılan planların üstün ve avantajlı olduğunu görmekteyiz. Tedavi süreleri olgular için önemli parametredir. Çünkü iyi bir tedavi sonucu için tedavi süresi boyunca olgunun hareketsiz kalması önemlidir. IRIS kolimatör ile riskli organ koruması ve doz sarımı daha iyi olabilmekle birlikte bunun MLC'ye anlamlı bir üstünlüğünü saptamadık. Tedavi süresinin kısalığı özellikle yaşlı, stabil durma zorluğu olan hastalarda tercih edilmesi uygundur. Sonuçta IRIS kolimatör ve MLC ile yapılan plan karşılaştırmasında HI, nCI ve GI değerleri birbirlerine yakın değerler elde edilmiştir. CI için IRIS kolimatörde, MU ve tedavi süresi için ise MLC'de daha iyi olduğu görülmüştür. Hangi kolimatörün seçileceği olgudaki tümörün hacmi, çapı, lokalizasyonu ve çevre kritik organlarının durumu değerlendirilerek karar verilmelidir.

#### Etik Kurul Onay Bilgisi:

**Onaylayan Kurul:** Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

**Onay Tarihi:** 22 Eylül 2021

**Karar No:** 2021-13/18

**Araştırmacı Katkı Beyanı:** Fikir ve tasarım: S.K.Ç., M.T.; Veri toplama ve işleme: M.T., M.Z., H.M.K.; Analiz ve verilerin yorumlanması: M.T., S.K.Ç., C.D.A., M.K., A.K., A.A.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: S.K.Ç., M.T.

**Destek ve Teşekkür Beyanı:** Bu makalede yer alan çalışmalarda herhangi bir kurum tarafından finansal destek sağlanmamıştır.

**Çıkar Çatışması Beyanı:** Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

#### Kaynaklar

1. Fares, J., Cordero, A., Kanojia, D., & Lesniak, M. S. The network of cytokines in brain metastases. *Cancers*. (2021);13(1), 1–17
2. Achrol, A. S., Rennert, R. C., Anders, C., Soffietti, R., Ahluwalia, M. S., et al. Brain metastases. *Nature Reviews Disease Primers*. (2019);5(1).
3. Gaspar, L. E., Mehta, M. P., Patchell, R. A., Burri, S. H., Robinson, P. D., et al. The role of whole brain radiation therapy in the management of newly diagnosed brain metastases: A systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *Journal of Neuro-Oncology*. (2010); 96(1), 17–32.
4. Lippitz, B., Lindquist, C., Paddick, I., Peterson, D., O'Neill, K., et al. Stereotactic radiosurgery in the treatment of brain metastases: The current evidence. *Cancer Treatment Reviews*. (2014); 40(1), 48–59.
5. Lehrer, E. J., Peterson, J. L., Zaorsky, N. G., Brown, P. D., Sahgal, A., et al. Single versus Multifraction Stereotactic Radiosurgery for Large Brain Metastases: An International Meta-analysis of 24 Trials. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. (2019); 103(3), 618–630.
6. Guckenberger, M., Baus, W. W., Blanck, O., Combs, S. E., Debus, J., et al. Definition and quality requirements for stereotactic radiotherapy: consensus statement from the DEGRO/DGMP Working Group Stereotactic Radiotherapy and Radiosurgery. *Strahlentherapie Und Onkologie*. (2020); 196(5), 417–420.
7. Loo, M., Pin, Y., Thierry, A., & Clavier, J. B. Single-fraction radiosurgery versus fractionated stereotactic radiotherapy in patients with brain metastases: a comparative study. *Clinical and Experimental Metastasis*. (2020); 37(3), 425–434.
8. CyberKnife. CyberKnife Treatment Delivery System. *Biomedical Safety & Standards*. (2018); 40(20), 156.
9. Narayanasamy, G., Stathakis, S., Gutierrez, A. N., Pappas, E., Crownover, R., et al. A Systematic Analysis of 2 Monoisocentric Techniques for the Treatment of Multiple Brain Metastases. *Technology in Cancer Research and Treatment*. (2017); 16(5), 639–644.
10. Yan, L., Xu, Y., Chen, X., Xie, X., Liang, B., et al. A new homogeneity index definition for evaluation of radiotherapy plans. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*. (2019); 20(11), 50–56.
11. Shaw, E., Kline, R., Gillin, M., Souhami, L., Hirschfeld, A., et al. Radiation therapy oncology group: Radiosurgery quality assurance guidelines. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. (1993); 27(5), 1231–1239.
12. Kaliyaperumal, V., Abraham, S., Veni, M., Banerjee, S., Tamilselvan, S., et al. Dosimetric comparison of robotic and linear accelerator multi-leaf collimator-based stereotactic radiosurgery for arteriovenous malformation. *Journal of Medical Physics*. (2021); 46(1), 16–25.

## Meme Kanseri Tanılı Beyin Metastazi

13. Ho, A., Soltys, S. G., Lo, A., & Chang, S. D. *Implementation of the Gradient Index in Robotic Radiosurgery Treatment Planning*. (2017); 4.
14. Lupattelli, M., Ali, E., Ingrosso, G., Saldi, S., Fulcheri, C., Borghesi, S., et al. Stereotactic radiotherapy for brain metastases: Imaging tools and dosimetric predictive factors for radionecrosis. *Journal of Personalized Medicine*. (2020); 10(3), 1–13.
15. Ermiş, E., Blatti-Moreno, M., Leiser, D., Cihoric, N., Schmidhalter, D., et al. Dose analysis of InCise 2 multi leaf collimator and IRIS-based stereotactic radiotherapy plans for brain and liver tumors. *Biomedical Physics and Engineering Express*. (2019); 5(3).
16. Limoges, C., Bellec, J., Delaby, N., Perdrieux, M., Jouyaux, F., et al. PO-0826: Evaluation of the new InCise MLC for Cyberknife stereotactic radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology*. (2017); 123, S444.
17. Lan, J. H., Shieh, C. S., Liu, C. H., Cho, I. C., Tsai, I. H., et al. Plan Quality and Secondary Cancer Risk Assessment in Patients with Benign Intracranial Lesions after Radiosurgery using the CyberKnife M6 Robotic Radiosurgery System. *Scientific Reports*. (2019); 9(1), 1–10.
18. Jang, S. Y., Lalonde, R., Ozhasoglu, C., Burton, S., Heron, D., et al. Dosimetric comparison between cone/Iris-based and InCise MLC-based CyberKnife plans for single and multiple brain metastases. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*. (2016); 17(5), 184–199.
19. Schmitt, D., El Shafie, R., Klüter, S., Arians, N., Schubert, K., et al. Treatment planning for MLC based robotic radiosurgery for brain metastases: Plan comparison with circular fields and suggestions for planning strategies. *Current Directions in Biomedical Engineering*. (2017); 3(2), 151–154.



# Hemşirelik Bölümü Son Sınıf Öğrencilerinin Bireysel Kariyer Planlama Eğilimlerinin Değerlendirilmesi \*

Hava GÖKDERE ÇINAR<sup>1</sup>, Dilek YILMAZ<sup>2</sup>, Burcu ARKAN<sup>3</sup>, Melik ARSLAN<sup>4</sup>

- <sup>1</sup> Bursa Uludağ Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelikte Yönetim Anabilim Dalı, Bursa.  
<sup>2</sup> Bursa Uludağ Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Esasları Anabilim Dalı, Bursa.  
<sup>3</sup> Bursa Uludağ Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Psikiyatri Hemşireliği Anabilim Dalı, Bursa.  
<sup>4</sup> Bursa Uludağ Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, 4. Sınıf Öğrencisi, Bursa.

## ÖZET

Bu araştırma hemşirelik son sınıf (4. Sınıf) öğrencilerinin bireysel kariyer planlama eğilimlerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Araştırma, 2018-2019 Eğitim-Öğretim yılında Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü 4. sınıf öğrenciler üzerinde yürütülmüştür. Veri toplama aracı olarak "Öğrenci Tanıtım Formu" ve "Kariyer Geleceği Ölçeği (KARGEL)" kullanılmıştır. Çalışmaya katılmayı kabul eden 83 öğrencinin yaş ortalaması  $22,14 \pm 1,48$  ve %63,9'u kadındır. Hemşirelik mesleğini tercih etme nedenlerinden en fazla tercih edilen %38,6 ile iş bulma imkânı kolaylığıdır. Öğrencilerin cinsiyetine ve "Bölümü isteyerek seçme durumu", "Mesleği sevmeye durumu", "Kariyer fırsatlarını bilme durumu", "Hemşirelik mesleğini tercih etme nedeni" ve "Kariyer planı hedefleri" sorularına verdikleri yanıtlara göre KARGEL alt boyut ölçek puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Araştırma sonuçlarına göre öğrencilerinin Kariyer Geleceği Ölçeği toplam puan ortalamaları yüksek düzeydedir ( $85,36 \pm 12,62$ ). Öğrencilerin mevcut kariyer iyimserliği, kariyer uyumunun ve bilgi alt boyutlarının öğrencilerde yüksek olması nedeni ile bu sonucu öğrencilerde fırsata dönüştürülebilmesi için kariyer danışmanlığı sürecinin eğitim kurumlarınca daha iyi yönetilmesinin önemli olduğu düşünülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Kariyer. Kariyer Planlama. Kariyer Geleceği. Algılanan Kariyer Engelleri. Hemşirelik Öğrencileri.

## Evaluation of Individual Career Planning Trends of Final-Year Nursing Students

### ABSTRACT

This study aimed to evaluate the individual career planning trends of final-year nursing students. The study was conducted with final-year nursing students (4th grade) in the Faculty of Health Sciences, Bursa Uludağ University, Turkey in the 2018-2019 academic year. "Student Introduction Form" and "Career Future Inventory (CFI)" were used as data collection tools. The mean age of 83 students who agreed to participate in the study was  $22.14 \pm 1.48$  and 63.9% of them were women. The most preferred reason for choosing the nursing profession is the ease of finding a job with 38.6%. There wasn't a statistically significant difference in terms of KARGEL sub-dimension scale scores according to the gender of the students and their answers to the questions "Choosing the department willingly", "Loving the profession", "Knowing career opportunities", "Reason for choosing the nursing profession" and "Career plan goals" was found. According to the results of the research, the total mean score of the Career Future Inventory of the students is high ( $85.36 \pm 12.62$ ). Since students' current career optimism, career adaptability and knowledge sub-dimensions are high in students, it is thought that it is important to better manage the career counseling process by educational institutions in order to turn this result into an opportunity for students.

**Key Words:** Career. Career Planning. Career Future. Perceived Career Barriers. Nursing Students.

**Geliş Tarihi:** 11.Kasım.2021

**Kabul Tarihi:** 03.Aralık.2021

\* Bu araştırma 18. Ulusal Hemşirelik Öğrencileri Kongresi'nde (25-27 Nisan 2019, Afyon/Türkiye) sözlü bildiri olarak sunulmuş ve kongre özet kitabında yayınlanmıştır.

Dr. Hava GÖKDERE ÇINAR  
Bursa Uludağ Üniversitesi,  
Sağlık Bilimleri Fakültesi,  
Hemşirelikte Yönetim Anabilim Dalı, Bursa.  
Tel: 0505 499 00 90/0224 294 24 59  
E-posta: havagokdere@uludag.edu.tr

### Yazarların ORCID Bilgileri:

Hava GÖKDERE ÇINAR: 0000-0002-5792-5958  
Dilek YILMAZ: 0000-0001-7269-8493  
Burcu ARKAN: 0000-0002-7285-6196  
Melik ARSLAN: 0000-0002-2273-3825

"Kariyer" kavramı, Türk Dil Kurumu tarafından 2019 yılında bir meslekte zaman içinde ve çalışırken ilerlemek, hedeflere ulaşmak ve uzmanlık kazanmak olarak tanımlanmıştır. Kariyer sahibi olmak genellikle bir meslek alanında ilerlemek, belirli bir statü kazanmak ve arzu edilen meslekte çalışmak olarak kabul edilir. Özetle kariyer sahibi olmak, profesyonel bir alanda ilerlemek ve belirli bir statü kazanmak olarak düşünülebilir.<sup>1</sup> Kariyeri, çalışma hayatında kademeli ve aşamalı olarak beceri ve deneyim kazanma süreci olarak da tanımlamak mümkündür.<sup>2</sup> Diğer bir ifadeyle, kariyer sahibi olmak ilerlemek demektir.<sup>3</sup>

"Kariyer Planlaması", çalışanların kariyerlerinde ilerleme ve statü kazanma eğitimleri, entelektüel yetenek-

leri ve kişiliklerini geliştirme istekleri ile yakından ilgilidir. Kariyer planlaması, çalışanların mesleki yaşamlarında ilerlemelerine yardımcı olabilir. En basit tanımıyla kariyer planlaması, bireylerin mesleki yaşamları ile ilgili yaptıkları planlardır.<sup>4</sup> Kariyer planlaması ve yönetimi, bir mesleği ve bireylerin bir mesleğe yönelik kişisel tutum ve davranışlarını anlamada önemli kavramlar haline gelmiştir.<sup>3</sup> Kariyer planlamasının temeli bireylerin becerilerini geliştirmektir. Kariyer planlaması bu nedenle kendini geliştirme ile yakından ilişkilidir. Temel olarak bireylerin var olan özelliklerinden başlayıp mevcut becerilere yeni beceriler ekleyerek onları geliştiren bir süreçtir. Bu bağlamda, kariyer planlaması çok zorlu ve uzun bir süreç olabilir.<sup>5</sup> Her insan erken yaşta geleceği hayal etmeye başlar ve kendisine hangi mesleklerin uygun olacağını düşünür. Bu hayaller, bireyin meslek seçimini, fırsatları nasıl değerlendirdiğini ve sonraki dönemlerde rakiplerinden sıyrılma çabasını şekillendirir.<sup>3,5</sup>

Mezun olduktan sonra iş bulabilmek, çalışılacak alanla ilgili becerileri geliştirebilmek ve meslek hayatına daha kolay uyum sağlayabilmek için eğitim döneminde kariyer planlamasına başlamak çok önemlidir. Öğrencilerin genellikle mezun olduktan sonra kariyerlerini düşünmeye başlamaları, eğitimleri boyunca bu konuda yeterli farkındalığa sahip olmadıklarını göstermektedir. Üniversite yılları, öğrencilerin kariyerlerini keşfetmeleri gereken önemli bir dönemdir. Bu aşamada onları doğru seçimler yapmaya yönlendirmek son derece önemlidir. Aksi takdirde öğrenciler bir mesleğe giriş yapmanın en iyi yolunu planlamazlar; bu durum kariyer hedeflerine ulaşmaya çalışırken zaman ve kaynak israfına yol açmaktadır.<sup>6</sup>

Bireyin kariyer hedeflerine ulaşmasını engelleyen unsurlara kariyer engelleri denir.<sup>7</sup> Kariyer engellerinin başında bireylerin kariyer geleceğine ilişkin amaçlarını belirleyememiş olmaları gelmektedir. Amaçların net bir şekilde belirlenmediği bu dönemde çoğu zaman hızla lisansüstü eğitime başlamayı bir yol olarak çok da irdelenmeden seçebilmektedirler. Kariyer beklentilerini geliştirmek için ek eğitime odaklanmak finansal sorunlara neden olabilmektedir.<sup>8,9</sup>

Son araştırmalar, özellikle üniversite öğrencileriyle yapılanlar olmak üzere, bazı dikkate değer sonuçlar sağlamıştır. Örneğin, öğrenciler kariyer planlama konusunda kararsız kalabilmekte ve kendi alanlarındaki işler yerine başka sektörlerdeki istihdam seçeneklerine bakabilmektedir.<sup>7-10</sup> Öğrenciler kariyer planlaması konusunda yeterince desteklenmemekte, mesleklerini çoğunlukla cinsiyetlerine ve mesleklerine göre seçmektedir. Bu nedenle üniversitelerin, öğrencileri çalışma hayatına daha iyi hazırlamak için geleneksel sonuçlara odaklanmayan öğrenci merkezli tavsiyeler vermesine ihtiyaç vardır. Bu bağlamda üniversite öğrencileri kariyerlerini öğrenci merkezli kurumlarla çalışarak planlamalıdır.<sup>2</sup>

Sağlık sektöründe yol alan öğrencilerin kariyer planlaması ele alındığında ise hastanelerde işgücünün büyük bir kısmının hemşirelerce karşılandığı gerçeği karşımıza çıkmaktadır. Sağlık kurumları, özellikle alandaki gelişmeler ve sağlık sektöründe değişen ihtiyaçlar nedeniyle çalışanlarının bireysel ve mesleki gelişimlerini sağlayarak nitelikli personel ihtiyacını karşılayabilmektedirler. Kurumların değişen koşullara çerçevesinde hemşirelerin kariyer planlamasını yapmalarının, kurumsal hedeflerin gerçekleştirilmesinde önemli rolleri vardır.<sup>5</sup> Bazı hemşirelik mezunları, eğitim sürecinde planlananlar ile hemşirelerin çalışma alanlarında yaşadıkları gerçek sorunlar arasında kalabilmek için istihdam geçişte zorluklarla karşı karşıya kalabilirler. Bu açıdan hemşirelik öğrencilerinin meslekte gelecekteki kariyer planlamasına yardımcı olmak için uygun kariyer stratejileri geliştirmek önemlidir. Çalışmaya hazır olmak, işyerine sorunsuz bir geçiş yapmayı kolaylaştırabileceği gibi, iş tatmini ve işe katılım üzerinde de olumlu etkileri olmaktadır.<sup>11</sup>

Kariyer planlama ve geliştirme, hemşirelerin profesyonel yaklaşımlarına, iş ve özel yaşamlarındaki değişikliklere uyum sağlamalarına yardımcı olmak için gerekli ve önemli bir araçtır. Tüm mesleklerde olduğu gibi hemşirelikte de iş doyumu durağan ve gelişim gösterememiş bir konuma sahip olmaktan olumsuz etkilenir; bu durum hem hemşirelerin hem de toplumun yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilmektedir.<sup>5,12</sup> Neticede henüz öğrencilik döneminde iken öğrenci hemşirelerin kariyer geleceğine olumlu bir bakış açısı içinde olmaları, karşılaştığı sorunlar ile etkili baş etme yöntemleri bulmalarına yardımcı olacaktır. Hemşirelik öğrencilerin eğitim süresince etkin kariyer danışmanlığı, kariyer farkındalığı eğitimleri gibi yönlendirici profesyonel destek alıp alamadıklarının belirlenmesi bireysel kariyer planlama eğilimlerinin değerlendirilmesi ile mümkün olabilir.<sup>12</sup> Bu çalışma, hemşirelik son sınıf öğrencilerinin kariyer planlamalarını belirlemek ve mezuniyet sonrası mesleğe geçişlerine destek olmak için bireysel kariyer planlamalarına yönelik eğilimlerini değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

#### *Araştırma Soruları*

Çalışmada:

“Hemşirelik bölümü son sınıf öğrencilerinin bireysel kariyer planlama eğilimleri nelerdir?”

“Hemşirelik öğrencilerinin kariyer geleceğine yönelik algılarını etkileyen unsurlar nelerdir?” sorularına yanıt aranmıştır.

#### **Gereç ve Yöntem**

Bu araştırma, kesitsel ve tanımlayıcı bir araştırma olarak yapılmıştır. Araştırma 2018-2019 eğitim-öğretim yılında Türkiye'de Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi son sınıf hemşirelik öğren-

## Hemşirelik Öğrencilerinin Kariyer Planlaması

cileri ile gerçekleştirilmiştir. Araştırmanın evrenini fakültede öğrenim gören ve mezuniyete en yakın grup olan 120 son sınıf hemşirelik bölümü öğrencisi oluşturmuş, çalışmaya gönüllü olarak katılmayı kabul eden 83 öğrenci araştırmanın örnekleme olarak dâhil edilmiştir. Veriler Öğrenci Tanıtım Formu ve Kariyer Gelecekleri Envanteri (KARGEL) kullanılarak toplanmıştır.

### Öğrenci Tanıtım Formu

Araştırmacılar tarafından geliştirilmiş yaş, cinsiyet, mezun olduğu lise, anne ve baba eğitim düzeyi, aile gelir durumu, hemşirelik bölümünü tercih etme nedeni, kariyer planları ve kariyer planlama konusunda engel gördükleri faktörleri belirlemeye yönelik 14 sorudan oluşmuştur.

### Kariyer Gelecekleri Envanteri (KARGEL)

KARGEL, bireylerin kariyer planlamasına yönelik tutumlarını değerlendirmek amacıyla Rottinghaus, Day ve Borgen (2005) tarafından geliştirilmiş ve Kafalat (2012) tarafından Türkçeye uyarlanmıştır. <sup>13</sup> Ölçek, kariyer uyumluluğu (KU) 11 madde (1-11. maddeler), kariyer iyimserliği (Kİ) 11 madde (12-22. maddeler) ve iş piyasalarına ilişkin algılanan bilgi (AB) 3 madde (23-25. maddeler) olmak üzere üç alt boyuttan ve toplam 25 maddeden oluşmaktadır. Ölçek 1'den 5'e kadar puanlanan 5'li likert tipi bir ölçektir. Maddelere verilen cevaplar 1=Kesinlikle Katılmıyorum, 2=Katılmıyorum, 3=Kararsızım, 4=Katılıyorum, 5=Kesinlikle şeklinde puanlanmaktadır. Ölçekte 15 olumlu, 8 olumsuz madde yer almaktadır. Ölçekte yer alan ters maddelerin puanları tersine çevrilerek, bütün maddeler 1-5 arası puanlanmıştır. KU ve Kİ alt boyutlarından alınabilecek en yüksek puan 55, en düşük puan ise 11, AB alt boyutundan ise en yüksek puan 15, en düşük ise 3'dür. Ölçeğin Cronbach alfa güvenilirlik katsayısı 0,88'dir. Bu çalışmada envanterin toplam Cronbach alfa değeri 0,81 olarak bulunmuştur.  $p < 0,05$  değeri istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edilmiştir.

### Araştırmanın Etik Yönü

KARGEL'nin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışmasını yapan yazardan e-posta yoluyla yazılı izin alınmıştır. Üniversitenin etik kurulundan gerekli etik kurul onayı (Karar no: 2019-03) ve öğrencilerin yazılı bilgilendirilmiş onamları alınmıştır.

### Verilerin toplanması

Veri formları, 2018-2019 Eğitim-Öğretim yılı ders döneminde dört haftalık süre içinde, ders aralarında birebir araştırmacılar tarafından her bir katılımcıya 10-15 dakikalık süreler verilerek birebir uygulandı.

### Verilerin Değerlendirilmesi

Verilerin istatistiksel analizi, IBM SPSS 23.0 (IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS Statistic for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.) kullanılarak yapıldı. Nicel veriler için ortalama±standart sapma, medyan(minimum-maksimum), nitel veriler için frekans ve yüzde değerleri kullanıldı. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediğini belirlemek için Shapiro-Wilk testi kullanıldı. İki grubun karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı; İkiiden fazla grubun karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak belirlendi.

## Bulgular

Araştırmaya katılan hemşirelik bölümü son sınıf öğrencilerinin yaş ortalaması  $22,14 \pm 1,48$ , %63,9'u kadın, %47'si Anadolu lisesi mezunu, babalarının %43,4'ü ve annelerinin %60,2'si ilköğretim mezunuydu. Öğrencilerin babalarının %30,1'i işçi, annelerinin %69,9'u ev hanımıydı. Öğrenci hemşirelerin %63,9'u mesleği isteyerek seçmişti. Öğrencilerin %38,6'sı hemşirelik mesleğini tercih etmelerindeki en önemli nedenin iş bulma kolaylığı olduğunu belirtti. Kariyer planları içerisinde %26,5'i yüksek lisans yapmayı planladığını belirtirken, %22,9'u yönetici hemşire olmak ve özel dallarda eğitim almak istediğini belirtmiştir (Tablo I).

Öğrencilerin KARGEL alt ölçek puan ortalamaları incelendiğinde kariyer uyum yeteneği, kariyer iyimserliği, algılanan bilgi puan ortalamalarının sırasıyla  $40,52 \pm 7,95$ ,  $35,84 \pm 6,30$  ve  $9,00 \pm 1,96$ , toplam ölçek puan ortalamasının  $85,36 \pm 12,68$  olduğu sonucuna ulaşıldı (Tablo II).

Öğrencilerin KARGEL alt boyutlarına ve toplam puanlarına ilişkin puan ortalamaları, öğrencilerin tanıtıcı özelliklerine göre karşılaştırıldı (Tablo III). Öğrencilerin KARGEL alt ölçek ve toplam puanları ile cinsiyete göre ve "Bölümü isteyerek seçme durumu", "Mesleği sevme durumu", "Kariyer fırsatlarını bilme durumu", "Hemşirelik mesleğini tercih etme nedeni" ve "Kariyer planı hedefleri" arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo III). Yalnızca öğrencilerin %4,8'i yabancı dil eğitimi almış olmayı, %3,6'sı buldukları üniversitenin imajını, %3,6'sı ise branşlara özel sertifika alabilmeyi öngördükleri kariyer fırsatları olarak ifade ettiler.

**Tablo I.** Öğrencilerin Tanıtıcı Özelliklerinin Dağılımı

Özellikler	n	%	
Yaş (ortalama±standart sapma)	22,14 ±1,48		
Cinsiyet	Kadın	53	63,9
	Erkek	30	36,1
Mezun olunan lise	Düz lise	18	21,7
	Anadolu lisesi	39	47
	Anadolu öğretmen lisesi	10	12
	Fen lisesi	5	6
	Diğer	11	13,3
Babanın eğitim durumu	Okur yazar değil	0	0
	Okur yazar	7	8,4
	İlkokul	36	43,4
	Lise	26	31,3
	Lisans	14	16,9
Babanın mesleği	Çalışmıyor	3	3,6
	Memur	12	14,5
	İşçi	25	30,1
	Emekli	20	24,1
	Serbest Meslek	17	20,5
	Vefat etti	6	7,2
Annenin eğitim durumu	Okur yazar değil	2	2,4
	Okur yazar	12	14,5
	İlkokul	50	60,2
	Lise	15	18,1
	Lisans	4	4,8
Annenin mesleği	Ev hanımı	58	69,9
	Memur	2	2,4
	İşçi	16	19,3
	Emekli	2	2,4
	Serbest Meslek	3	3,6
	Vefat etti	2	2,4
Ailenin gelir durumu (medyan (minimum-maksimum))	3000 (1000-8000)		
Ailenizin gelir durumu nasıl düşünüyorsunuz	Düşük	11	13,3
	Orta	58	69,9
	İyi	11	13,3
	Çok iyi	3	3,6
Bölümü isteyerek seçme durumu	Evet	53	63,9
	Hayır	30	36,1
Mesleği sevme durumu	Evet	50	60,2
	Hayır	11	13,3
	Kararsız	22	26,5
Hemşirelik mesleğini tercih etme nedeni	Aile baskısı	7	8,4
	İş bulma kolaylığı	32	38,6
	Yüksek gelir beklentisi	15	18,1
	Üniversite sınavına tekrar girmemek	9	10,8
	Üniversite giriş puanının bu bölüme yetmesi	7	8,4
	Mesleği sevmek	13	15,7
Kariyer Planı hedefleri	Yönetici hemşire olmak	19	22,9
	Yüksek lisans yapmak	22	26,5
	Özel dallarda eğitimi almak	19	22,9
	Akademisyen olmak	12	14,5
	Meslek değiştirmek	6	7,2
	Hemşire olarak çalışmak	5	6

**Tablo II.** KARGEL ölçeği alt boyut ve toplam ortalamalarının dağılımı

	Ortalama	Standart sapma	Minimum	Maksimum
Kariyer uyum yeteneği	40,52	7,95	15	75
Kariyer iyimserliği	35,84	6,30	14	51
Algılanan bilgi	9,00	1,96	3	13
Toplam	85,36	12,62	46	118

**Tablo III.** Öğrencilerin tanıtıcı özelliklerine göre KARGEL ölçek alt boyut ve toplam puanlarının karşılaştırılması

		n	KU	Kİ	AB	Toplam
Cinsiyet	Kadın	53	41 (15-75)	36 (14-51)	9 (4-12)	84(51-116)
	Erkek	30	40,5 (16-55)	35 (26-50)	10 (3-13)	85(46-118)
	p		0,820	0,642	0,051	0,718
Bölümü isteyerek seçme durumu	Evet	53	40 (15-75)	35 (14-50)	9 (3-13)	85 (46-118)
	Hayır	30	42 (26-54)	36 (26-51)	9 (5-13)	85,5 (68-114)
	p		0,124	0,820	0,686	0,564
Mesleği sevme durumu	Evet	50	41 (15-75)	36,5 (14-51)	9,5 (3-13)	87,5 (46-118)
	Hayır	11	41 (26-54)	35 (30-39)	9 (5-13)	84 (68-104)
	Kararsızım	22	40 (33-47)	33,5 (26-45)	8,5 (6-11)	82 (75-101)
	p		0,876	0,378	0,216	0,515
Kariyer fırsatlarını bilme durumu	Evet	12	40 (32-75)	37 (28-42)	8,5 (6-11)	87 (71-116)
	Hayır	71	41 (15-55)	35 (14-51)	9 (3-13)	85 (46-118)
	p		0,810	0,780	0,403	0,545
Hemşirelik mesleğini tercih etme nedeni	Aile baskısı	7	42 (35-47)	34 (26-44)	8 (6-11)	84 (75-101)
	İş bulma kolaylığı	32	40 (26-75)	35,5 (28-50)	9,5 (7-13)	84 (68-116)
	Yüksek gelir beklentisi	15	42 (31-53)	34 (14-51)	9 (4-12)	81 (51-114)
	Üniversite sınavına tekrar girmemek	9	45 (36-55)	37 (30-50)	10 (5-13)	91 (78-118)
	Üniversite giriş puanının bu bölüme yetmesi	7	40 (39-43)	39 (32-41)	8 (6-11)	87 (78-91)
	Mesleği sevmek	13	40 (15-50)	33 (27-45)	8 (3-11)	82 (46-100)
	p		0,109	0,912	0,144	0,288
Kariyer planı hedefleri	Yönetici hemşire olmak	19	40 (33-53)	37 (14-45)	8 (4-11)	86 (51-105)
	Yüksek lisans yapmak	22	42 (15-75)	33 (28-50)	10 (7-12)	86 (54-116)
	Özel dallarda eğitimi almak	19	41 (31-53)	40 (30-51)	9 (5-12)	88 (70-114)
	Akademisyen olmak	12	40 (26-55)	32,5 (19-50)	9,5 (7-13)	82 (62-118)
	Meslek değiştirmek	6	36,5 (33-54)	37 (35-40)	9 (8-13)	82,5 (79-104)
	Hemşire olarak çalışmak	5	39 (16-44)	32 (27-37)	7 (3-9)	78 (46-90)
	p		0,712	0,060	0,051	0,248

Tanımlayıcı istatistikler medyan (minimum-maksimum) şeklinde verilmiştir.

### Tartışma ve Sonuç

Bu araştırma hemşirelik bölümü son sınıf öğrencilerinin kariyer planlama eğilimlerini değerlendirmek amacıyla yapılmıştır. Kariyer planlaması, bireysel kariyer planlama sürecini içeren ve yaşam boyu devam edecek bir süreçtir. Kariyer planlama sürecinde üç adım önemlidir. Bunlar; kendini tanıma, hedef belirleme ve planlamadır.<sup>15</sup> Bu üç sürecin tamamlanması ile kişi meslek seçimi yapar. Çalışmamıza katılan öğrencilerin çoğu mesleği gönüllü olarak seçtiklerini belirtmişlerdir. Literatürde Topbaş ve arkadaşları (2017) ile Çağlar ve arkadaşlarının (2017) araştırmalarında dördüncü sınıf öğrencilerinin yarısının, Karataş ve arkadaşlarının (2017) çalışmasında ise öğrencilerin çoğunluğunun gönüllü olarak hemşirelik mesleğini seçtiği görülmektedir. Bu çalışmanın sonuçları literatürle benzerlik göstermektedir. Ancak, bölümü isteyerek seçme durumları ile kariyer uyumu, kariyer iyimserliği ve algılanan bilgi arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu veriler gönüllü olarak meslek seçimi ile kariyer planlamasının ilişkili olmadığını destekler niteliktedir. Bununla birlikte, literatür incelendiğinde cinsiyet faktörünün hemşirelik öğrencilerinin mesleki kariyerlerinin gelişiminde rol oynayabileceğini gösterilmektedir. Muldoon ve Reilly (2003) tarafından yapılan bir çalışmada öğrencilerin cinsiyetinin kariyer seçimlerini etkilediği ve erkeklerin kariyer planlamada öz yeterlilik algılarının kadınlara göre daha yüksek olduğu; Macintosh (2003) ve Martin ve Kipling (2006) tarafından yapılan çalışmalarda ise, katılımcılar hemşireliğin esas olarak kadınlara yönelik bir kariyer olduğu belirtmişlerdir. Literatürde erkek hemşirelerin liderlik pozisyonlarında kadın meslektaşlarına göre daha hızlı ilerlediğini gösteren bazı çalışmalara karşın, bazıları ise erkek hemşirelerin kariyerlerinin erken dönemlerinde kadınlara göre daha yüksek düzeyde sosyal strese maruz kaldıklarını ve mesleği bırakma olasılıklarının daha yüksek olduğunu göstermektedir.<sup>17,18</sup> Araştırma sonuçlarına bakıldığında ise katılımcıların çoğunun kadın olduğu ve öğrencilerin cinsiyetlerine göre KARGEL alt boyut ölçek ve toplam puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı bulunmuştur. Yani kız ve erkek öğrenciler benzer kariyer uyumuna, kariyer iyimserliğine ve bilgi düzeyine sahiptir. Araştırmamızın sonuçları bu açıdan literatürle uyumlu değildir.

Diğer yandan bu çalışmada öğrenciler aile baskısı, yüksek gelir ve mesleğe olan ilgileri gibi kariyer seçimini etkileyen diğer faktörlerden de söz etmişlerdir. Yousef ve ark. (2017) araştırmalarında, hemşirelik öğrencilerinin kariyer seçimlerini etkileyen en önemli üç faktörün sırasıyla aile kararı, dini faktörler ve başkalarına yardım etme ve bakım yapma isteği olduğunu ifade ettiklerini belirtmişlerdir. Kertsen ve ark. ise çalışmalarında (1991) öğrencilerin hemşirelik mesleğini duygusal ihtiyaçlar, istihdam olanağı, finansal

avantajlar ve bilime olan ilgileri nedeniyle seçtikleri sonucuna varmışlardır. Araştırma sonuçları literatürle benzerlik göstermektedir.

Hemşire öğrencilerin kariyer planlamasını etkileyen bir diğer faktör kariyer fırsatlarının farkındalığını destekleyen bir yönetimin varlığıdır. Price ve ark. (2018) tarafından yapılan çalışmada hemşirelik öğrencileri kariyer seçiminin başarısını, olumlu bir çalışma ortamına ve yöneticilerin desteğine bağlamışlardır. Hinds ve Harley (2001) ise öğrenci hemşirelerin uygulama alanında olumlu rol model olmayan hemşirelerle karşılaştıklarını belirtmişlerdir. Bu durum, yöneticilerin ve meslektaşların öğrencilerin kariyer seçimlerinde destekleyici rollerinin farkına varmalarının gerekliliğini daha çok ortaya çıkarmaktadır. Ancak bu çalışmada hemşirelik öğrencilerinin birçoğu kariyer planlarında kendileri için mevcut fırsatların farkında olmadıklarını, çok azı ise yabancı dil eğitimi almış olmayı, buldukları üniversitenin imajını, branşlara özel sertifika alabilmeyi kariyer fırsatları olarak gördüklerini belirtmişlerdir. Bu durum eğitimcilerin kariyer fırsatları konusunda yeterli danışmanlık yapmadıklarını gösteren önemli bir bulgu olarak değerlendirilebilir.

Hemşirelik öğrencilerinin kariyer yapma sürecini doğrudan etkileyen bir diğer önemli unsur ise algılanan kariyer engelleridir. Kariyer engelleri, bir kişinin kariyerine ilişkin şu anda var olduğuna veya gelecekte karşılaşılabileceğine inanılan engellerdir.<sup>26</sup> Wu ve ark. (2015) tarafından yapılan bir çalışmada hemşirelik bölümü öğrencilerinin algıladıkları kariyer engeli oranlarının orta düzeyde olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada ise az sayıda öğrenci kariyer engelleri olduğunu ifade etmiştir. Öğrencilerin algıladıkları kariyer engelleri oranındaki azalmanın kurumda her yıl düzenli olarak verilen oryantasyon eğitimlerinin olumlu etkisinden etkilenmiş olabileceği düşünülmektedir.

Bu çalışmada, hemşirelik bölümü son sınıf öğrencilerinin ortalama KARGEL ölçek puanlarının yüksek düzeyde olduğu, ancak çok azının yabancı dil eğitimi almış olmak, buldukları üniversitenin imajı ve branşlara özel sertifika alabilmek gibi kariyer fırsatlarının farkında oldukları sonucuna ulaşılmıştır. Bu nedenle, öğrencilerin uyum sağlama yeteneklerini ve bilgilerini kariyer seçimlerinde fırsata dönüştürmek için kariyer yönetim süreçleri eğitim kurumları tarafından profesyonelce yönetilmelidir. Ayrıca hemşirelik öğretim elemanları, kariyer planlama kursları gibi hemşirelik öğrencilerinin kariyer geleceği farkındalıklarını arttırmaya ve hedeflerini belirlemeye yardımcı danışmanlık, mentorluk hizmeti yürütmeli ve stratejiler geliştirmelilerdir. Ayrıca, hemşirelik öğrencilerinin kariyer seçenekleri konusunda farkındalıklarını arttırmak ve en uygun eğitim program yöntemlerini belirlemek için daha büyük örneklem gruplarıyla yapılmış araştırmalara ihtiyaç vardır.



**Etik Kurul Onay Bilgisi:**

**Onaylayan Kurul:** Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Araştırma ve Yayın Etik Kurulu

**Onay Tarihi:** 12 Şubat 2019

**Karar No:** 2019-03

**Araştırmacı Katkı Beyanı:** Fikir ve tasarım: H.G.Ç.; Veri toplama ve işleme: H.G.Ç., D.Y., M.A.; Analiz ve verilerin yorumlanması: D.Y.,B.A.,M.A.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: H.G.Ç., D.Y

**Destek ve Teşekkür Beyanı:** Bu çalışmada finansal giderler araştırmacılar tarafından karşılanmıştır.

**Çıkar Çatışması Beyanı:** Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

## Kaynaklar

1. Yavuz S. İşletmelerde kariyer yönetimi ve uygulamadan bir örnek (Yüksek Lisans Tezi). İstanbul: Marmara Üniversitesi; 2006.
2. Taşlıyan M, Arı N, Duzman, B. İnsan kaynakları yönetiminde kariyer planlama ve kariyer yönetimi: İİBF Öğrencileri Üzerinde Bir Alan Araştırması. *Organizasyon ve Yönetim Bilimleri Dergisi*. 2011; 3: 241-231. ISSN: 1309 -8039
3. Kim SM., Kim YH., Kim HY. Hospital career management systems and their effects on the psychological state and career attitudes of nurses. *Serv Bus*. 2016; 10: 87-112. doi: 10.1007/s11628-014-0257-7
4. Hoekstra HA. A Career roles model of career development. *Journal of Vocational Behavior*. 2011; 78:159-173. doi:10.1016/j.jvb.2010.09.016
5. Karadaş A, Duran S, Kaynak S. Hemşirelik öğrencilerinin kariyer planlamaya yönelik görüşlerinin belirlenmesi. *SDÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*. 2017; 8: 1-8. doi: 10.22312/sdusbed.224956
6. Luzzo DA, Whirter EH. Sex and ethnic differences in the perception of educational and career-related barriers and levels of coping efficacy. *Journal of Counseling & Development*. 2001; 79: 61-67. doi: 10.1002 / j.1556-6676.2001.tb01944.x
7. Kozak AM, Dalkıranoğlu T. Mezun öğrencilerin kariyer algılamaları: Anadolu Üniversitesi Örneği. *Anadolu Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi*. 2013; 13: 41-52.
8. Jones BD, Paretti MC, Hein SF, Knott TW. An Analysis of motivation constructs with first-year engineering students: Relationships among expectancies, values, achievement, and career plans. *Journal of Engineering Education*. 2010; 319-306. doi:10.1002/j.2168-9830.2010.tb01066.x.
9. Laker DR, Laker R. The Five-year resume: a career planning exercise. *Journal of Management Education*. 2007; 31:128-142. doi:10.1177/1052562906290525.
10. Beduwe C, Giret JF Mismatch of vocational graduates: What Penalty on French Labour Market? *Journal of Vocational Behavior*. 2011; 78: 68-79. doi: 10.1016 / j.jvb.2010.09.00
11. Cheng C, Yang L, Chen Y, Zou H, Su Y, Fan X. Attributions, future time perspective and career maturity in nursing undergraduates: correlational study design. *BMC Medical Education*. 2016; 16: 26. doi: 10.1186/s12909-016-0552-1
12. Arslan E, Özsoy S, Erkin Ö. Hemşirelik öğrencilerinin kariyer planlamaya yönelik görüşlerinin belirlenmesi. *Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi*. 2013; 29: 1-9. doi: 10.22312/sdusbed.224956.
13. Kalafat T. Kariyer geleceği ölçeği (KARGEL): Türk örnekleme için psikometrik özelliklerinin incelenmesi. *Türk Psikolojik Danışma ve Rehberlik Dergisi*. 2012; 38:169- 179. ISSN: 1302-1370.
14. Rottinghaus PJ, Borgen FH. The career futures inventory: a measure of career-related adaptability and optimism. *Journal of Career Assessment*. 2005; 13: 3-24. doi: 10.1177/1069072704270271.
15. Göz F, Gürbüz K. Hemşirelikte kariyerinizi keşfedin. *Atatürk Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi*. 2005;8: 82-87.
16. Topbaş E, Gorgen Ö, Şahin E, Çakmak N. Profesyonel hemşirelikte ilk adım kariyer planlaması. *Uluslararası Hakemli Hemşirelik Araştırmaları Dergisi*. 2017; 9: 99-116, doi: 10.17371/UHD.2017.3.9.
17. Çağlar S, Gözen D, Kerimoğlu GY, Kılıklı N, Açar M. Hemşirelik fakültesi birinci ve dördüncü sınıf öğrencilerinin mezuniyet sonrası kariyer planlarının incelenmesi. *F.N. Hemşirelik Dergisi*. 2017; 25: 41-48. doi: 10.17672/fnhd.97895.
18. Abrahamsen B. Career development and masculinities among male nurses. *NORA: Nordic Journal of Women's Studies*. 2004; 12: 31-39. Doi:10.1080/08038740410005749.
19. Muldoon OT, Reilly J. Career choice in nursing students: gendered constructs as psychological barriers. *Journal of Advanced Nursing*. 2003; 43: 93-100. doi:10.1046/j.1365-2648.2003.02676.x.
20. Macintosh J. Reworking professional nursing identity. *Western Journal of Nursing Research*. 2003; 25(6): 725-741. doi: 10.1177/0193945903252419.
21. Martin D, Kipling A. Factors shaping aboriginal nursing students' experiences. *Nurse Education in Practice* 2006; 6(6): 380-388. doi: 10.1016/j.nepr.2006.07.009.
22. Yousef S, Athamneh M, Masuadi E, Ahmad H, Loney T, Moselhy HF, Al -Maskari F, Elbarazi I. Association Between depression and factors affecting career choice among jordanian nursing students. *Frontiers in Public Health*. 2017; 5, 311. doi:10.3389/fpubh.2017.00311.
23. Kersten J, Bakewell K, Meyer D. Motivating Factors in a Student's Choice of Nursing as a Career. *J Nurs Educ*. 1991; 30:30-31. PMID: 1847407.
24. Price SL, Paynter M, Mcgillis LH, Reichert C. Intergenerational impact of management relations on nurse career satisfaction and patient care. *The Journal of Nursing Administration*. 2018; 48: 636-641. doi: 10.1097/NNA.0000000000000695.
25. Hinds R, Harley J. Exploring the experiences of beginning registered nurses entering the acute care setting. *Contemporary Nurse*. 2001; 10(1): 110-116. doi: 10.5172/conu.10.1-2.110.
26. Wu MC, Wu YP, Wan YP, Zeng Y, Tang XR, Wang LR. Effects of attribution retraining on the perceived career barriers of undergraduate nursing students. *Int J Nurs Sci*. 2015; 2: 99-104. doi: 10.1016/j.ijnss.2015.01.009.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

# DeneySEL Kafa Travması Oluşturulan Sıçanlarda Nöronal Hasarı Belirlemede Alfa-sinüklein Protein Etkinliğinin Araştırılması

Buşra ALTINKÖK ŞENTÜRK<sup>1</sup>, Halil İbrahim ÇIKRIKLAR<sup>1</sup>,  
Vahide Aslıhan DURAK<sup>1</sup>, Birnur AYDIN<sup>2</sup>, Erol ARMAĞAN<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Bursa Şehir Hastanesi, Bursa.

## ÖZET

Çalışmamızın amacı deneysel olarak hafif travmatik beyin hasarı oluşturulan kafa travması modelinde sıçanlardan alınan serum örneklerinde alfa-sinüklein ( $\alpha$ -syn) düzeyinin akut dönemde travmatik beyin hasarını göstermede tanısal değerini araştırmaktır. Çalışmamızda toplam 40 adet erişkin Sprague-Dawley cinsi sıçan kullanılmıştır. Denekler kontrol grubu (n=8) ve 4 ayrı deney grubu (n=8) olarak 5 gruba ayrıldılar. Çalışmamızda Marmarou ve ark.'nın tanımladığı model modifiye edilerek uygulandı. Bu modelde farklı yüksekliklerden farklı ağırlıklarda bilyeler serbest düşme yöntemiyle bırakılarak sırayla 0,05, 0,1, 0,2 ve 0,4 Newton şiddetinde travma oluşturulması hedeflendi. Travmanın indüksiyonundan 2 saat sonra sıçanların kalbinden alınan kanlarda  $\alpha$ -syn düzeyi araştırıldı. Kontrol grubuna göre kan  $\alpha$ -syn düzeyleri ölçüldüğünde, 0,05 ve 0,2 Newton şiddetinde travma oluşturduğumuz gruplarda düşüş görülmüştür. Daha şiddetli travma oluşturduğumuz (0,2 Newton) grup, az şiddetli oluşturduğumuz gruba (0,05 Newton) göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Sonuç olarak farklı şiddetlerde kafa travması oluşturduğumuz sıçanlardan ikinci saatte alınan kan örneklerinden  $\alpha$ -syn düzeylerinde anlamlı bir yükselme görülmemiştir. Aksine iki travma grubunda kontrol grubu ile kıyaslandığında düşme görülmüştür. Bu sonuçlar kafa travması sonrası ikinci saatte alınan kanlardan bakılan  $\alpha$ -syn düzeyinin TBY için erken dönemde tanısal olarak etkin olmadığını düşündürmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Kafa travması. Nöronal hasar. Alfa-sinüklein.

## Investigating the Activity of Alpha-synuclein Protein in Determining Neuronal Damage in Rats with Experimental Head Trauma

### ABSTRACT

The aim of our study was to investigate the diagnostic value of alpha-synuclein level in serum samples taken from rats in a head trauma model in which mild traumatic brain injury was created experimentally to demonstrate acute traumatic brain injury. A total of 40 adult Sprague-Dawley rats were used in our study. The subjects were divided into 5 groups; control group (n=8) and 4 separate experimental groups (n=8). The model described by Marmarou et al. was modified and applied in our study. In this model, we aimed at creating a trauma of 0,05, 0,1, 0,2 and 0,4 Newtons respectively, by releasing balls of different heights and different weights using the free fall method. The level of  $\alpha$ -syn was investigated in blood samples taken from the heart of rats 2 hours after induction of trauma. When compared to the control group, a decrease in  $\alpha$ -syn levels was observed in groups with trauma severity of 0,05 and 0,2 Newton.  $\alpha$ -Syn levels in the group with more severe trauma (0,2 Newton) was found to be significantly lower than the group with least trauma (0,05 Newton). Consequently, there was no significant increase in  $\alpha$ -syn levels in blood samples taken at the second hour from rats with different severity of head trauma. Contrarily, a decrease was observed in the two trauma groups when compared to the control group. These results suggest that  $\alpha$ -syn levels measured from blood samples taken at the second hour after head trauma is not diagnostically effective in the early period of TBI.

**Key Words:** Head Trauma. Neuronal Damage. Alpha- Synuclein.

**Geliş Tarihi:** 09.Kasım.2021

**Kabul Tarihi:** 17.Aralık.2021

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

### Yazarların ORCID Bilgileri:

Buşra ALTINKÖK ŞENTÜRK: 0000-0002-6077-4396  
Halil İbrahim ÇIKRIKLAR: 0000-0002-6253-3350  
Vahide Aslıhan DURAK: 0000-0003-0836-7862  
Birnur AYDIN: 0000-0002-8193-474X  
Erol ARMAĞAN: 0000-0002-4641-9873

Travma, tüm yaş gruplarında önde gelen ölüm nedenlerinden sayılmaktadır<sup>1</sup>. Travmatik Beyin Yaralanması (TBY), travma hastalarında önde gelen ölüm ve sakatlık nedenidir<sup>2</sup>.

TBY'de en uygun ve ilk tercih edilen görüntüleme testi kontrastsız Bilgisayarlı Beyin Tomografi (BBT)'dir<sup>3</sup>. Bilgisayarlı Tomografi (BT) 1970'li yıllarda kullanıma girmiş olup geliştirildiği yıllardan bugüne kadar kafa travması (KT) değerlendirilmesinde altın standart yöntem olarak kullanılmıştır. Bu tetkik ile travma sonucu oluşan intrakranial hematoma (serebral, subdural, epidural), beyin ödemi, travmatik

enfarktüs, kafatası kırıkları ve herniasyon gibi durumlara kolayca tanı konulabilmiştir<sup>4</sup>.

Fakat BBT radyasyona bağlı malignite riski taşır. Ayrıca hasta bakımında maliyeti yükselterek sağlık sistemine olumsuz katkıda bulunabilir<sup>5</sup>. 1950'li yıllardan itibaren TBY tespitinde görüntülemeye alternatif olarak nöron hasarını gösteren biyobelirteçlerin araştırılması son yıllarda hız kazanmıştır<sup>6</sup>.

Günümüzde S100B, laktat dehidrojenaz, CK-BB, a-II Spektin, Ubiquitin C1 hidrolaz, Nöron Spesifik Enolaz (NSE), Glial Fibriller Asidik Protein (GFAP), S100b, Myelin Basic Protein (MBP), Fosforillenmiş Nörofilament Ağır Zincir (pNF-H), Tau ve benzeri proteinler beyinde nöron hasarını belirlemede biomarker olarak çalışılmaktadır<sup>6</sup>. Bu biyomarkerlerden biri de alfa-sinüklein ( $\alpha$ -syn)'dir. Fosforilasyon ve diğer yollarla aktive olan, presinaptik bölgede bulunan  $\alpha$ -syn, sinaptik veziküllerin fizyolojisinde önemli bir rol oynar. Merkezi Sinir Sisteminde ağırlıklı olarak nöronlarda eksprese edilen 140 amino asitlik protein olan  $\alpha$ -syn, bir dizi nörodejeneratif hastalıkta ayırt edici biyobelirteç olarak kullanılmaktadır<sup>7</sup>.

Bu çalışmamızdaki amacımız sıçanlarda deneysel olarak oluşturulan farklı şiddetteki KT modellerinde erken dönemde serum  $\alpha$ -syn seviyelerini incelemek ve acil serviste (AS), TBY tanısında BBT'ye alternatif olup olamayacağını araştırmaktır.

## Gereç ve Yöntem

Bu araştırma Fizyoloji Anabilim Dalı Nörovasküler Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir. Çalışmada, daha önce herhangi bir deneyde kullanılmamış, ağırlıkları 250-300 gr arasında değişen her grupta (4 deney gurubu 1 kontrol grubu) 8 sıçan olacak şekilde toplam 40 adet erişkin Sprague-Dawley cinsi sıçan kullanılmıştır. Sıçanlar Bursa Deney Hayvanları Yetiştirme Merkezi'nden temin edilmiştir. Sıçanlar travmatik hasar oluşturulmadan önce standart barınak koşullarında, 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık döngüsünde, 21-23°C sıcaklıkta, %30-55 nem oranı ve su ile yiyeceğe sınırsız erişim (ad libitum) sağlanacak şekilde kafeslerde tutulmuştur. Fareler üzerinde uygulanan deney protokolü, ulusal ve uluslararası hayvan deneyleri mevzuatına ve kılavuzlarına uygun olup; üniversitemiz Tıp Fakültesi Hayvan deneyleri Etik Kurul kararıyla 06.10.2020 tarihinde 2020 – 10 / 13 karar numarasıyla onaylanmıştır.

### Çalışma Grupları

Sıçanlara KT uygularken, Marmarou ve ark.'nın impekt akselerasyon modeli modifiye edilerek kullanılmıştır<sup>8</sup>. Buna göre sıçanlar 5 gruba ayrılmıştır (n=8).

Kontrol: Sıçanlara herhangi bir işlem uygulanmamıştır.

Grup A: Sıçanlara 20 cm yüksekten bırakılan 25 mg'lık bilye ile KT oluşturulmuştur.

Grup B: Sıçanlara 20 cm yüksekten bırakılan 50 mg'lık bilye ile KT oluşturulmuştur.

Grup C: Sıçanlara 80 cm yüksekten bırakılan 50 mg'lık bilye ile KT oluşturulmuştur.

Grup D: Sıçanlara 80 cm yüksekten bırakılan 100 mg'lık bilye ile KT oluşturulmuştur.

Böylece, Newton Yasasına göre sırasıyla 0,05, 0,1, 0,2 ve 0,4 Newton (N) travma oluşturulması hedeflenmiştir.

### Anestezi

Tüm sıçanlar bir kutuya konularak sedasyon için %3 sevoflurana maruz bırakıldı. Sevoflurane konsantrasyonu, sıçandaki sağrlık refleksinin kaybı doğrulanarak hesaplandı. Travma sonrası ölen ratlar çalışma dışı bırakıldı. Travmanın indüksiyonundan 2 saat sonra sıçanların kalbinden anestezi altında kan örneği alındı ve ardından tüm sıçanlar servikal dislokasyon yöntemiyle öldürüldü.

### Kafa Travma Modeli

Anestezi uygulanmış sıçanlarda KT oluşturulurken Marmarou ve ark. tarafından 1994 yılında oluşturulan kafa travma modelinin modifiye edilmiş versiyonu kullanıldı<sup>8</sup>. Çalışmadaki travma aleti 2,15 metre boyunda, iç çapı 19 mm, dış çapı 25 mm olan saydam sert plastik bir boru, bu boruya ait vertikal bir sabitleyici, sıçanların yerleştirildiği 12x12x43 cm ebatlarında köpük bir madde, 3 mm yüksekliğinde, 10 mm çapında metal disk, 25 mg'lık, 50 mg'lık ve 100 mg'lık 3 farklı bilyeyi içerir.

### Kafa Travmasının Oluşturulması

Anestezi altındaki sıçanlar travmaya hazır olduklarında yüzükoyun pozisyonda köpük yatağın üzerine yerleştirildi. Daha sonra prone pozisyona getirilen sıçanların, kafatası üzerine koronal ve lambdoid sütürler arasına, kafatasında oluşacak çökme kırıklarını önlemesi için 10 mm çaplı, 3 mm kalınlığa sahip metal disk tam orta hatta denk gelecek şekilde konuldu. Sıçanlar, deneysel travma mekanizmasının alt ucuna denk gelecek şekilde sabitlendi. A grubundaki sıçanlara 20 cm yükseklikten 25 mg'lık bilye, B grubundaki sıçanlara 20 cm yükseklikten 50 mg'lık bilye, C grubundaki sıçanlara 80 cm yükseklikten 50 mg'lık bilye, D grubundaki sıçanlara 80 cm yükseklikten 100 mg'lık bilye vertekslerine denk gelecek şekilde borunun içerisinden serbest düşüş ile bırakıldı.

### Çalışmanın Yapılması

Anestezi altında KT oluşturulan sıçanlara 2 saat sonra tekrar anestezi oluşturularak kalbinden kan örneği alındı ve ardından sıçanlar servikal dislokasyon yön-

## Nöronal Hasarda Alfa-sinüklein Protein Etkinliği

temi ile sakrifiye edildi. Sıçanlardan alınan kan örnekleri +4 derecede 5000 devirde 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Serum örneklerindeki düzeyleri sıçan ELISA ticari kitleri kullanılmak suretiyle kit prosedürüne uygun olarak ELISA prensibine göre spektrofotometre kullanılarak 450 nanometre dalga boyunda analiz edilmiştir.

### İstatistik

Değişkenlerin normal dağılıma uygun olup olmadığı Shapiro-Wilk testi ile test edilmiştir. Değişkenler normal dağılıma uymadığı için medyan (minimum-maksimum) değerler ile verilmiş olup; ikiden fazla bağımsız grubun karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi, iki bağımsız grup arasında karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics 22.0 paket programında yapılmıştır. Anlamlılık düzeyi  $\alpha=0,05$  olarak alınmıştır.

### Bulgular

Kan düzeyleri incelendiğinde  $\alpha$ -syn açısından bazı gruplar arasında anlamlı fark olduğu görülmüştür ( $p<0,001$ ) (Tablo I).

**Tablo I:** Kontrol ve travma gruplarında  $\alpha$ -syn kan düzeyinin (pg/ml) karşılaştırılması.

Gruplar	Medyan	Min-Maks	p değeri
KONTROL	23,57	22,66-24,97	<0,001
GRUP A	22,09	19,88-23,80	
GRUP B	22,35	18,15-24,91	
GRUP C	19,03	15,88-19,74	
GRUP D	22,24	21,23-25,47	

Tablo I'de görüldüğü gibi; A grubunda  $\alpha$ -syn kan düzeyinin medyan değeri 22,09 (min-maks: 19,88-23,80) pg/mL iken kontrol grubunda  $\alpha$ -syn medyan değeri 23,57 (min-max: 22,66-24,97) pg/mL olarak hesaplanmıştır. B grubunda  $\alpha$ -syn kan düzeyinin medyan değeri 22,35 (min-maks: 18,15-24,91) pg/mL olarak hesaplanmıştır. C grubunda  $\alpha$ -syn kan düzeyinin medyan değeri 19,03 (min-maks: 15,88-19,74) pg/mL olarak hesaplanmıştır. D grubunda  $\alpha$ -syn kan düzeyinin medyan değeri 22,24 (min-maks: 21,23-25,47) pg/mL olarak hesaplanmıştır.

Tüm gruplar değerlendirildiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $p<0,001$ ). Bundan dolayı gruplar ikili olarak karşılaştırılmıştır. Anlamlı çıkan değişiklikler gruplar arasında ikili olarak karşılaştırılmıştır. Buna göre;

Grup A da kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur ( $p=0,021$ ). Grup B ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık yoktur. Grup C ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık vardır. Grup C de  $\alpha$ -syn düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalmıştır ( $p<0,001$ ). Kontrol ve grup D arasında anlamlı fark yoktur ( $p=0,152$ ). A ve B grupları arasında anlamlı fark yoktur ( $p=0,721$ ). B ve C grupları arasından anlamlı farklılık vardır. Grup B de Grup C'ye göre  $\alpha$ -syn değeri anlamlı olarak daha yüksektir ( $p=0,007$ ). Grup C ve D arasından anlamlı farklılık vardır ( $p<0,001$ ). Grup C de Grup D'ye göre anlamlı olarak daha düşüktür ( $p<0,001$ ). Grup A ve D arasından anlamlı farklılık yoktur ( $p=0,442$ ). Grup B ve D arasından anlamlı farklılık yoktur ( $p=0,878$ ). Grup A ve C arasında anlamlı farklılık vardır. Grup A da  $\alpha$ -syn düzeyi Grup C'ye göre anlamlı olarak daha yüksektir ( $p<0,001$ ).

Özetlemek gerekirse kafa travması oluşturulan ratlarda, kontrol grubuna göre kan  $\alpha$ -syn düzeyleri ölçüldüğünde Grup A ve C'de düşüş görülmüştür. Daha şiddetli travma oluşturduğumuz C grubu da A grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Sonuç olarak travma grubunda ve travma şiddetinin artmasıyla  $\alpha$ -syn düzeylerinin düştüğü görülmektedir.

### Tartışma ve Sonuç

Günümüzde TBY hastalarının tanısı, tedavisi ve prognoz tahmininde yaygın olarak kullanılan BBT kanamayı tespit edebilse de zayıf prognostik yeteneği, serebral perfüzyonu değerlendirememesi ve beyin parankiminde altta yatan travma sonrası değişiklikleri tespit edememesi dezavantajdır<sup>9</sup>. TBY tanısı için biyobelirteçlerin kullanılması radyolojik tetkiklere alternatif veya tamamlayıcı olarak BBT kullanımını azaltabilir<sup>6</sup>. Çalışmamızda TBY olan hastaların değerlendirilmesi için biyobelirteç olarak kullandığımız  $\alpha$ -syn proteininin BBT'ye alternatif olup olmadığını araştırdık.

İdeal bir TBY biyobelirteci, beyne özgü olmalı ve biyosıvılarda tespit edilmelidir. Aynı zamanda yaralanma sonrası süre ile ilişkili olması, yaralanmanın şiddeti ile korele bir konsantrasyona sahip olması ve kliniği desteklemesi gerekmektedir<sup>10</sup>. Rostami ve ark. deneysel TBY oluşturdukları sıçanlarda travma sonrası Tau protein, S100B, pNF-H ve MBP biyobelirteçlerinin serum seviyelerinde önemli artış olduğunu göstermiştir<sup>11</sup>. Anderson ve ark.'nın çalışmasında TBY sonrası kanda pNF-H düzeyi yüksek saptamıştır ve saptanan seviyelerin yaralanmanın şiddetini yansıttığı tespit edilmiştir<sup>12</sup>. Beyin hasarı biyobelirteçlerinden olan NSE ve GFAP kan seviyelerinin, KT sonrası önemli ölçüde arttığı tespit edilmiştir<sup>13</sup>. Li ve ark. tarafından yapılan çalışmada TBY sonrası Beyin Omurilik Sıvısında (BOS) pNF-H, GFAP seviyeleri

önemli ölçüde artarken, interlökin 6 ve amiloid beta'da anlamlı fark görülmemiştir<sup>14</sup>. Biz de çalışmamızda beyinde bulunan nöronal bir protein olan  $\alpha$ -syn düzeyinin tanısal etkinliğini araştırdık.

Son yıllarda, toplumda duygudurum ve motor fonksiyon bozukluklarının artması nedeniyle nörologlar, TBY'nin patofizyolojisini ve uzun vadeli etkilerini araştırmaktadır. TBY sonrası gelişen nörodejeneratif hastalıklarda yapılan çalışmalarda, patolojinin nöron ve gliada biriken anormal  $\alpha$ -syn kümelerinin olduğu tespit edilmiştir<sup>15</sup>. Newell ve ark.<sup>16</sup> yaptıkları çalışmada TBY sonrası travmatik bölgenin etrafındaki nöronlarda  $\alpha$ -syn biriktiğini tespit etmiştir. Böylece  $\alpha$ -syn düzeyinin nörodejeneratif hastalığıdaki aksonal yaralanma için bir biyobelirteç olabileceğini desteklemiştirlerdir.

Nörodejeneratif hastalıkların patolojisinde sinükleinler tipik olarak birikim eğilimindedir ancak TBY'deki rolleri, yeni ortaya çıkan bir araştırma alanıdır<sup>17</sup>. Sandra ve ark.'nın yaptığı bir deneysel çalışmada kronik TBY sonrası sıçanların beyin dokusunda belirgin anormal  $\alpha$ -syn birikimi olduğunu tespit edilmiştir<sup>18</sup>. Bu çalışma, TBY sonrası hastaların uzun dönemde, nörodejeneratif hastalıklara (nigrostriatal nöronların dejenerasyonu ile karakterize edilen Parkinson hastalığı gibi) yatkın hale gelebileceğine kanıt sunmuştur. Uryu ve ark.'ı ise şiddetli TBY sonrası exitus olan 18 olgunun beyin dokusunu inceleyerek TBY'yi takiben, şişmiş aksonlarda yoğun  $\alpha$ -syn birikimi olduğunu tespit etmiştir<sup>19</sup>. Biz ise çalışmamızda deneysel olarak KT oluşturduğumuz sıçanlarda kanda  $\alpha$ -syn düzeyini inceleyerek erken dönem tanısında etkinlik düzeyini araştırdık.

Rostami ve ark.'ı<sup>11</sup> rotasyonel hızlanma TBY modelini uygulayarak yaptıkları deneysel çalışmada sıçanlarda travmaya bağlı aksonal-nöronal hasar oluşturmuştur. Maruichi ve ark.'ı kafaya gelen darbenin daha kontrollü ve tekrarlanabilir olması için geliştirilen bir model ile TBY oluşturdukları çalışmada farelerde bir pnömatik darbe kullanarak, darbe ivmeli kafa yaralanmasına neden oldular<sup>20</sup>. Anderson ve ark.'ı<sup>12</sup> KT'nin şiddetini öne çıkarmak için geliştirdikleri kontrollü kortikal darbe cihazı ile ratlarda hafif, orta ve şiddetli kortikal kontüzyon oluşturmuştur. Li ve ark.'nın<sup>14</sup> çalışmasında ise sıçanlar 1,25, 1,75 ve 2,25 metre yükseklikten kapalı KT'ye maruz bırakarak değiştirilmiş bir Marmarou darbe hızlandırma modeli kullanılmıştır. Biz ise çalışmamızda Marmarou modelini modifiye ederek deneysel TBY oluşturduk<sup>8</sup>. Farklı yüksekliklerden farklı ağırlıklarda bilyeleri serbest düşme yöntemiyle bırakarak sırayla 0,05, 0,1, 0,2 ve 0,4 N şiddetinde travma oluşturulmasını hedefledik.

Biyomarker analizi için yapılan çalışmalarda  $\alpha$ -syn genel olarak periferik vücut sıvılarında ve biyopsi bölgelerinde araştırılmaktadır<sup>21</sup>. Nörodejeneratif hastalıklarda bir biyobelirteç olan  $\alpha$ -syn analizi için Parkinson hastalarının tükürüğü incelendiğinde, tükürük

bezlerinde de patolojik  $\alpha$ -syn kümeleri tespit edilmiştir<sup>22</sup>. Newell ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada TBY oluşturulan ratlarda beyin dokusunu immünohistokimyasal olarak incelediğinde aksonal şişliklerde  $\alpha$ -syn bulmuştur<sup>16</sup>. Mondello ve ark.'nın  $\alpha$ -syn'in farklı bölgelerdeki düzeyini araştırmak amacıyla yaptıkları çalışmada, şiddetli TBY olan hastaların BOS'unda  $\alpha$ -syn düzeyine bakılmıştır<sup>23</sup>. Kontrollere göre travma hastalarında BOS  $\alpha$ -syn düzeyinin yükseldiği tespit edilmiştir. Foulds ve ark. ise toplam 198 Parkinson hastası ve 91 sağlıklı kontrol grubunda yaptığı çalışmada biyobelirteç olarak  $\alpha$ -syn düzeylerini kanda ölçmüştür<sup>24</sup>. Bizim çalışmamızda ise TBY sonrası sıçanların kalbinden alınan kan örneklerindeki  $\alpha$ -syn düzeyi ölçülmüştür.

Dinh ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, şiddetli KT sonrası hastaneye daha erken gelen hastalarda sağ kalım avantajı olduğu sonucuna varılmıştır<sup>25</sup>. Kasa ve ark.'nın çalışmasında TBY hastalarının %71'i ilk saat içinde ve %95'i ilk 4 saat içinde AS'ye başvurmuştur<sup>26</sup>. AS'ler hastalar ile ilgili hızlı kararların alınarak gereken hızlı müdahalelerin yapılması gereken ortamlardır. TBY sonrası hastalar genel olarak ilk 1-6 saat içinde hastanelerin AS'sine başvurmaktadır<sup>27</sup>. A-syn ile ilgili diğer çalışmalara baktığımızda, proteinin zaman içindeki değişikliklerini belirlemeye çalışan Carlson ve ark. yetişkin sıçanlarda deneysel TBY sonrası geniş bir zaman sürecinde (6 saat, 1 gün, 1, 2, 4 ve 8 hafta) beyin dokusunu incelemiştir. Böylece  $\alpha$ -syn düzeyinde meydana gelen zamansal değişiklikleri incelemiştir<sup>28</sup>. Biz çalışmamızda erken dönemde  $\alpha$ -syn'in tanısal etkinliğini araştırmayı hedefledik. Çalışmamızın limitasyonu olarak sıçan beyin dokularına ait immunohistokimyasal incelemenin yapılamaması olması gösterilebilir.

Sonuç olarak farklı şiddetlerde kafa travması oluşturduğumuz sıçanlardan ikinci saatte alınan kan örneklerinden  $\alpha$ -syn düzeyini incelediğimiz çalışmamızda travma grubunda anlamlı bir yükselme görülmemiştir. Aksine iki travma grubunda kontrol grubu ile kıyaslandığında düşme görülmüştür. Bu sonuçlar kafa travması sonrası ikinci saatte alınan kanlardan bakılan  $\alpha$ -syn düzeyinin TBY için tanısal olarak etkin olmadığını düşündürmektedir. Sadece ikinci saatte kan düzeyini incelememiz çalışmamız için kısıtlayıcı bir faktör olabilir. Umut vaat eden bir biyobelirteç olan  $\alpha$ -syn'in TBY sonrası erken dönemdeki tanısal etkinliğini araştırmak için farklı zaman dilimlerinde kan düzeyinin ölçüldüğü yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Etik Kurul Onay Bilgisi:**

**Onaylayan Kurul:** Bursa Uludağ Üniversitesi Hayvan Deneyleleri

Yerel Etik Kurulu

**Onay Tarihi:** 06.10.2020

**Karar No:** 2020-10/13

**Araştırmacı Katkı Beyanı:** Fikir ve tasarım: B.A.A., H.İ.Ç.; Veri toplama ve işleme: B.A.A., V.A.D., B.A.; Analiz ve verilerin yorumlanması: B.A.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: H.İ.Ç., E.A., V.A.D.

**Destek ve Teşekkür Beyanı:** Makale yazarlarının beyanı yoktur.

## Nöronal Hasarda Alfa-sinüklein Protein Etkinliği

**Çıkar Çatışması Beyanı:** Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

### Kaynaklar

1. Yon Y, Hernández-García L, Di Giacomo G, et al. Violence and injury in the WHO European region. *Lancet Public Health*. 2020;5:e422.
2. Langlois JA, Rutland-Brown W, Wald MM. The epidemiology and impact of traumatic brain injury: a brief overview. *J Head Trauma Rehabil*. 2006;21:375-8.
3. Clement MO. Imaging of Brain Trauma. *Radiol Clin North Am*. 2019;57:733-744.
4. Tuncer E: Klinik Radyoloji. Bursa, 1.Baskı, Güneş ve Nobel Tıp Kitabevi, 1994, BT. pp 571-706.
5. Bellolio MF, Bellew SD, Sangaralingham LR, et al. Access to primary care and computed tomography use in the emergency department. *BMC Health Serv Res*. 2018;18:154.
6. Dadas A, Washington J, Diaz-Arrastia R, Janigro D. Biomarkers in traumatic brain injury (TBI): a review. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018;14:2989-3000.
7. Ye L, Zhang D, Shao M, et al. Lower Posttraumatic  $\alpha$ -Synuclein Level Associated With Altered Default Mode Network Connectivity Following Acute Mild Traumatic Brain Injury. *Front Neural Circuits*. 2019;13:26.
8. Marmarou A, Foda MA, van den Brink W, Campbell J, Kita H, Demetriadou K. A new model of diffuse brain injury in rats. Part I: Pathophysiology and biomechanics. *J Neurosurg*. 1994;80:291-300.
9. Kewin KW, Yang Z, Zhu T, et al. An update on diagnostic and prognostic biomarkers for traumatic brain injury. *Expert Rev Mol Diagn*. 2018;18:165-180.
10. Manley GT, Diaz-Arrastia R, Brophy, et al. Common data elements for traumatic brain injury: recommendations from the biospecimens and biomarkers working group. *Arch. Phys. Med. Rehabil*. 2010;91:1667-72.
11. Rostami E, Davidsson J, Ng KC, et al. A Model for Mild Traumatic Brain Injury that Induces Limited Transient Memory Impairment and Increased Levels of Axon Related Serum Biomarkers. *Front. Neurol*. 2012;23:3:115
12. Anderson KJ, Scheff SW, Miller KM, et al. The phosphorylated axonal form of the neurofilament subunit NF-H (pNF-H) as a blood biomarker of traumatic brain injury. *Neurotrauma*. 2008;25:1079-85.
13. Yang SH, Gustafson J, Gangidine M, ang SH et al. A murine model of mild traumatic brain injury exhibiting cognitive and motor deficits. *J. Surg. Res*. 2013;184:981-8.
14. Li Y, Zhang L, Kallakuri S, Cohen A, Cavanaugh JM. Correlation of mechanical impact responses and biomarker levels: A new model for biomarker evaluation in TBI. *J Neurol Sci*. 2015;359:280-6.
15. Rokad D, Ghaisas S, Harischandra DS, Jin H, Anantharam V, Kanthasamy A, Kanthasamy AG. Role of neurotoxicants and traumatic brain injury in  $\alpha$ -synuclein protein misfolding and aggregation. *Brain Res Bull*. 2017;133:60-70.
16. Newell KL, Boyer P, Gomez-Tortosa E, et al. Alpha-synuclein immunoreactivity is present in axonal swellings in neuroaxonal dystrophy and acute traumatic brain injury. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1999;58:1263-8.
17. Irina Surgucheva, Shuangteng He, Megan C. Rich, et al. Role of synucleins in traumatic brain injury — An experimental in vitro and in vivo study in mice. *Molecular and Cellular Neuroscience*. 2014;63:114-23.
18. Acosta SA, Tajiri N, de la Pena I, et al. Alpha-synuclein as a pathological link between chronic traumatic brain injury and Parkinson's disease. *J Cell Physiol*. 2015;230:1024-32.
19. Uryu K, Chen XH, Martinez D, et al. Multiple proteins implicated in neurodegenerative diseases accumulate in axons after brain trauma in humans. *Exp Neurol*. 2007;208:185-192.
20. Maruichi K, Kuroda S, Chiba Y, et al. Graded model of diffuse axonal injury for studying head injury-induced cognitive dysfunction in rats. *Neuropathology*. 2009;29:132-9.
21. Mollenhauer B, Batrla R, El-Agnaf O, Galasko DR, et al. Investigating Synuclein Consortium of the Michael J. Fox Foundation for Parkinson's Research. A user's guide for  $\alpha$ -synuclein biomarker studies in biological fluids: Perianalytical considerations. *Mov Disord*. 2017;32:1117-1130.
22. Devic I, Hwang H, Edgar JS, et al. Salivary  $\alpha$ -synuclein and DJ-1: potential biomarkers for Parkinson's disease. *Brain*. 2011;134:178-9.
23. Mondello S, Buki A, Italiano D, Jeromin A.  $\alpha$ -Synuclein in CSF of patients with severe traumatic brain injury. *Neurology*. 2013;80:1662-8.
24. Foulds PG, Diggle P, Mitchell JD, et al. A longitudinal study on  $\alpha$ -synuclein in blood plasma as a biomarker for Parkinson's disease. *Sci Rep*. 2013;3:2540-1.
25. Dinh MM, Bein K, Roncal S, Byrne CM, Petchell J. Redefining the golden hour for severe head injury in an urban setting: the effect of prehospital arrival times on patient outcomes. *Injury*. 2013;44:606-10.
26. Kasa M. Kafa travması nedeni ile acil servise getirilen hastalarda serum fosforile nörofilaman ağır zincir ve nöron spesifik enolaz'ın prognostik yönden değerlendirilmesi (Uzmanlık Tezi). Konya: Necmettin Erbakan Üniversitesi 2015
27. Shackelford SA, Del Junco DJ, Reade MC, et al. Association of time to craniectomy with survival in patients with severe combat-related brain injury. *Neurosurg Focus*. 2018;45:2-3.
28. Carlson SW, Yan HQ, Li Y, et al. Differential Regional Responses in Soluble Monomeric Alpha Synuclein Abundance Following Traumatic Brain Injury. *Mol Neurobiol*. 2021;58:362-374.



ÖZGÜN ARAŞTIRMA

## Beyin Tomografi Yorumlamada Acil Tıp Asistan ve Uzmanları ile Radyologların Karşılaştırılması

Zeynep Nazlı SIR<sup>1</sup>, Yeşim İŞLER<sup>2</sup>, Halil KAYA<sup>2</sup>

<sup>1</sup> 25 Aralık Devlet Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, Gaziantep.

<sup>2</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, Bursa.

### ÖZET

Çalışmanın amacı, hastanemiz acil servisine başvuran kafa travmalı çocuk hastalara çekilen kranial bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülerinin, acil tıp asistan (ATA) ve acil tıp uzman (ATU) hekimlerinin yaptığı yorumun, radyoloji uzmanı (RU) tarafından yapılan yorum ile uyumluluğunu karşılaştırmaktır. 2 aylık dönemde Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi acil servisine kafa travması ile başvuran ve kranial BT görüntülemesi yapılarak, bir radyoloji uzman hekim tarafından raporlanmış kranial BT görüntüleri kullanılarak yapıldı. Çalışmaya 10 ATU ve 2 yılını doldurmuş 10 ATA gönüllü oldu. 126 hastanın kranial BT'si randomize olarak dağıtılarak ayrı ayrı değerlendirilmesi istendi. RU hekiminin sonuç raporları altın standart kabul edildi. Fraktür bölgelerinde ATU ve ATA'nın RU ile uyumlu olduğu görülmektedir ( $\kappa=0,58$   $\kappa=0,68$ ). Fraktür tipinde ATU ve ATA'nın RU ile uyumlu olduğu görülmektedir ( $\kappa=0,58$   $\kappa=0,68$ ). Kanama bölgesinde ATU ve ATA'nın RU ile uyumunun orta düzeyde olduğu görülmektedir ( $\kappa=0,41$   $\kappa=0,47$ ). Kanama tipinde, ATU ve ATA'nın RU ile uyumlu olduğu görülmektedir ( $\kappa=0,54$   $\kappa=0,60$ ). Genel olarak acil tıp asistan ve uzmanlarının kanama, fraktür ve diğer bulguları saptamada radyoloji ile uyumunun iyi düzeyde olduğu görüldü. Kanama, fraktür tipi ve lokalizasyonunda uyuma bakıldığında orta-iyi derecede olduğu görüldü. Acil tıp asistanlarının uzmanlara göre uyumunun daha yüksek olduğu görüldü.

**Anahtar Kelimeler:** Pediatrik kafa travması. Kranial BT. ATA. ATU VE RU yorumu.

### Comparison of Cranial Tomography Interpretations between Radiologists and Emergency Medicine Specialists.

### ABSTRACT

The aim of the study is to compare the compatibility of the interpretation made by the emergency medicine assistant (EMA) and emergency medicine specialist (EMS) physicians of the cranial computed tomography (CT) images taken in pediatric patients with head trauma who applied to the emergency department of our hospital with the interpretation made by the radiologist (RS). Cranial CT imaging was performed using cranial CT images reported by a radiology specialist who applied to the Emergency Department of Yüksek İhtisas Training and Research Hospital with head trauma in a 2-month period. 10 EMSs and 10 EMA who have completed 2 years volunteered for the study. Cranial CT scans of 126 patients were randomly distributed and asked to be evaluated separately. The outcome reports of the RS physician were accepted as the gold standard. It is seen that EMS and EMA are compatible with RS in the fracture regions ( $\kappa=0.58$   $\kappa=0.68$ ). It is seen that EMS and EMA are compatible with RS in the fracture type ( $\kappa=0.58$   $\kappa=0.68$ ). In the hemorrhage region, the agreement of EMS and EMA with RS is seen to be moderate ( $\kappa=0.41$   $\kappa=0.47$ ). In the hemorrhage region, the agreement of EMS and EMA with RS is seen to be moderate ( $\kappa=0.41$   $\kappa=0.47$ ). In the bleeding type, EMS and EMA seem to be compatible with RS ( $\kappa=0.54$   $\kappa=0.60$ ). In general, it was observed that the compliance of emergency medicine residents and specialists with radiology in detecting bleeding, fracture and other findings was at a good level. Bleeding, fracture type and localization were found to be moderate to good. It was observed that the compliance of emergency medicine residents was higher than the specialists.

**Key Words:** Pediatric head trauma. Cranial CT. EMA. EMS AND RS compliance.

**Geliş Tarihi:** 15.Eylül.2021

**Kabul Tarihi:** 17.Aralık.2021

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

### Yazarların ORCID Bilgileri:

Zeynep Nazlı SIR: 0000-0002-3518-2671

Yeşim İŞLER: 0000-0002-6389-5361

Halil KAYA: 0000-0003-2005-6100

Kafa travmaları özellikle pediatrik yaş grubunda en önemli problemlerden biridir. Hem major hem minör kafa yaralanmaları ciddi morbidite ve mortalite ile sonuçlanmaktadır<sup>1</sup>. Multipl travma sonrasında ölen çocukların %80'inde ciddi kafa travması görülmektedir<sup>2</sup>. Acil servisler sağlık hizmetlerine çok önemli giriş noktalarıdır ve genellikle aşırı kalabalıktır. Hastaları acil servise getiren tıbbi durumların aciliyeti doğru ve hızlı tanı koymayı gerektirir. Ayrıca hastaların yönetimi erken tedavi bakımından önemlidir<sup>3</sup>. Son yıllarda küçük merkezlerde dahi BT'ye ulaşılabilirliğin artmasıyla görüntüleme yöntemleri öncelikli olarak önerilmeye başlandı. Özellikle kafa travması ile acil servise



başvuran çocuk hastalarda BT tanısal amaçlı olarak en sık kullanılan görüntüleme yöntemidir.

Acil servislere tomografi yorumu, resmi RU yorumu olmadan önce acil doktorları tarafından yapılır ve yönetim planları başlatılır<sup>4</sup>. ATA'ların ve ATU'ların acil serviste travma hastalarını değerlendirirken tanısal görüntüleme yöntemlerini doğru yorumlamaları beklenir. Nörolojik gelişim açısından önemli bir dönemde olan çocuklarda doğru radyolojik yorum tanı ve tedaviyi etkileyecektir. Bildiğimiz kadarıyla, bu konuda ATA ve ATU'ların birbirleriyle ve RU ile uyumluluğunu araştıran bir çalışma yoktur.

Çalışmamızda acil serviste pediatrik kafa travması nedeniyle kranial BT görüntülemesi yapılan hastalarda ATA ve ATU'ların kranial BT yorumlarının birbirleriyle ve RU ile uyumluluğunu değerlendirmeyi amaçladık.

## Gereç ve Yöntem

Bu çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniğinde, aynı hastanenin klinik araştırmalar etik kurulundan 2011-KAEK-252018/04-06 protokol numarasıyla 25.04.2018 tarihinde alınan onay ile başlandı. 2 aylık dönemde yetişkin acil servise kafa travması nedeniyle başvuran 0-18 yaş arası çocuklar geriye dönük olarak değerlendirildi. Travma dışı pediatrik vakalar, 18 yaş üstü kafa travması olup kranial BT çekilen hastalar ve resmi raporu yazılmamış kranial BT çekilen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Kranial BT çekilen 700 hastanın resmi radyoloji raporunda patolojik bulgu olmayan 574 hasta çalışma dışı bırakılırken, patolojik bulgu (kırık, kanama, araknoid kist v.b.) saptanan 126 hasta çalışmaya alındı. Hastalar yaş, cinsiyet, kafa travması nedenine, radyolojik inceleme sonuçlarına göre değerlendirildi. Kafa travma nedenlerine göre; trafik kazası, düşme ve yüksekten düşme şeklinde gruplara ayrıldı. Kranial BT'de patolojik bulgusu olan (fraktür varlığı, fraktür lokalizasyonu, fraktür tipi, kanama varlığı, kanama lokalizasyonu, kanama tipi, hidrosefali, skalp hematomu, pnömosefali, sinüste sıvı v.b.) şeklinde gruplara ayrıldı. Çalışma için 10 ATU ve 2 yılını doldurmuş, eğitim görevlileri tarafından beyin tomografi değerlendirme eğitimi verilmiş olan 10 ATA gönüllü oldu. Hastalar hakkında, isim, tarih, protokol ve RU'ya verildiği kadar kısa klinik bilgi verildi. Çalışmaya alınan 126 tane hastanın görüntüleri PACS (Picture Archiving Communication Systems) sistemi üzerinden randomize olarak önce asistanlar tarafından daha sonra da uzmanlar tarafından değerlendirildi. Değerlendirme formunda fraktür varlığı, fraktür lokalizasyonu, fraktür tipi, kanama varlığı, kanama lokalizasyonu, kanama tipi, hidrosefali, skalp hematomu, pnömosefali, sinüste sıvı başlıkları mevcuttu. ATA ve ATU tek kişi olarak kabul edilmemiş

olup gold standart olarak kabul edilen radyoloji uzmanı ile her biri ayrı olarak değerlendirilmiştir.

## İstatistiksel analiz

Çalışmanın analizleri SPSS (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version Armonk, NY: IBM Corp.) programında yapılmış olup, tip I hata düzeyi  $\alpha=0,05$  olarak kabul edilmiştir. Çalışmada, yaş değişkeninin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Normal dağılıma uygunluk göstermemesi nedeniyle patolojik olgular için belirtici istatistik olarak medyan (minimum:maksimum) ve ortalama±standart sapma değerleriyle ifade edilmiştir. Kategorik değişkenler ise n (%) olarak raporlanmıştır.

Patolojik olgular için altın standart olarak kabul edilen RU'nun değerlendirmeleri ile ATU ve ATA değerlendirmeleri arasındaki uyum Cohen'in kappa katsayısı ( $\kappa$ ) ile incelenmiştir. Kappa katsayısı iki veya daha fazla gözlemci arasındaki uyumun güvenilirliğini ölçen bir istatistiksel nicelik olup, çalışmamızda sadece iki gözlemci arasındaki uyumun değerlendirmesine imkan veren Cohen'in kappa katsayısı kullanılmıştır<sup>5</sup>. Landis ve Koch kappa katsayısının yorumu için şu ifadeleri kullanmışlardır: şansa bağlı olabilecek uyumdan daha kötü uyum olması ( $\kappa < 0$ ), önemsiz düzeyde uyum olması ( $0.01 < \kappa < 0.20$ ), zayıf düzeyde uyum olması ( $0.21 < \kappa < 0.40$ ), orta düzeyde uyum olması ( $0.41 < \kappa < 0.60$ ), iyi düzeyde uyum olması ( $0.61 < \kappa < 0.80$ ) ve çok iyi düzeyde olması ( $0.81 < \kappa < 1$ ). Kappa katsayısına ek olarak, duyarlılık, özgüllük raporlanmıştır<sup>6</sup>.

## Bulgular

Çalışmaya alınan resmi raporlarında patolojik bulgusu olan vakaların demografik verileri incelendiğinde; hastaların % 67.50'sinin erkek, % 32.5' inin kadın olduğu, % 30.20'sinin 0-2 yaş grubunda % 33.30'ünün 3-6 yaş grubunda % 36.50 'inin 7-17 yaş grubunda olduğu saptanmıştır. Hastaların klinik başvuru sebepleri arasında % 63.50 ile kafa travması, % 29.40 ile düşme, % 4.80 ile trafik kazasına bağlı kafa travması, % 2.40 ile yüksekten düşme saptanmıştır (Tablo I).

Fraktür varlığını belirlemede, ATU ve ATA'nın değerlendirmelerinin RU'ya ait değerlendirmelerle uyumlu olduğu görülmektedir. ATA'nın fraktür varlığını belirlemede, ATU'ya göre RU ile daha uyumlu olduğu görülmektedir. Fraktür bölgelerinin değerlendirmesinde de, yine ATU ve ATA'nın değerlendirmelerinin RU ile uyumlu olduğu görülmektedir. Fraktür bölgesinin değerlendirilmesinde ATU için uyum katsayısının ortalama değeri  $\kappa=0,58$  ve ATA için ise  $\kappa=0,68$  olarak bulunmuştur. ATU'ların kırık bölgesinin genel olarak değerlendirmesi dikkate alındığında, RU ile uyumunun orta düzeyde; ATA'ların ise iyi düzeyde olduğu görül-

## Acil Tıpta Tomografi Yorumlanması

mehtir. Bölge bazında yapılan değerlendirmeler incelendiğinde ATU'nun değerlendirmesinin RU ile uyumunun en yüksek olduğu bölgeler: frontal ve occipital olarak gözlemlenirken; ATA ile RU'nun değerlendirmeleri arasındaki en iyi uyumun temporal, occipital ve orbita bölgelerinde gözlemlendiği belirlenmiştir. Genel olarak bakıldığında ATA'nın değerlendirmelerinin, ATU'ya göre RU ile daha uyumlu olduğu görülmektedir. ATU'nun frontal için yaptığı değerlendirmelerinin RU ile olan uyumunun ATA'ya göre daha yüksek; buna karşın parietal, temporal, occipital, nazal ve orbita bölgeleri için yapılan değerlendirmelerde ise ATA'nın RU ile olan uyumunun ATU'ya göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Tablo II).

**Tablo I.** Patolojik bulgusu olan vakaların sosyodemografik özellikleri

n=126	
Yaş (yıl)	4.50(0-17)
Yaş	
0-2 yaş	38(%30.20)
3-6 yaş	42(%33.30)
7-17 yaş	46(%36.50)
Cinsiyet(K/E)	41(%32.50)/85(%67.50)
Durum	
Taburcu	95(%75.40)
Yatış	31(%24.60)
Klinik	
Kafa travması	80(%63.50)
Düşme	37(%29.40)
Trafik kazası & kafa travması	6(%4.80)
Yüksekten düşme	3(%2.40)

Veriler medyan (minimum: maksimum) ve n(%) olarak verilmiştir

**Tablo II.** RU'nun, ATU ve ATA ile uyumunun fraktür bölgesi değerlendirmesine göre incelenmesi

		Fraktür	Frontal	Parietal	Temporal	Occipital	Nazal	Orbita
Radyo-	Duyarlılık(%)	89.47	70.59	47.37	80	76.47	33.33	57.14
	Özgüllük(%)	79.71	97.25	91.59	95.69	96.3	97.50	99.16
	Doğruluk(%)	84.13	93.65	84.92	94.44	93.65	94.44	96.83
ATU	$\kappa$	0.68	0.71	0.40	0.67	0.73	0.34	0.65
	p-değeri	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Radyo-	Duyarlılık(%)	94.74	70.59	63.16	80	94.12	66.67	71.43
	Özgüllük(%)	82.61	94.50	96.26	96.55	95.41	97.50	98.32
	Doğruluk(%)	88.10	91.27	91.27	95.24	95.24	96.03	96.83
ATA	$\kappa$	0.76	0.64	0.64	0.70	0.81	0.60	0.70
	p-değeri	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

$\kappa$ :Cohen'in kappa katsayısı

Fraktür tipinin değerlendirmesinde de, yine ATU ve ATA'nın değerlendirmelerinin RU ile uyumlu olduğu görülmektedir. Fraktür tipinin değerlendirmesinde ATU için uyum katsayısının ortalama değeri  $\kappa=0,58$  ve ATA için ise  $\kappa=0,68$  olarak bulunmuştur. ATU'ların kırık tipi değerlendirmesi dikkate alındığında, RU ile uyumunun orta düzeyde; ATA'ların ise iyi düzeyde olduğu görülmektedir. Kırık tipi bazında yapılan değerlendirmeler incelendiğinde ATU'nun değerlendirmesinin uyumunun en yüksek olduğu kırık tipinin ayrılmış kırık olduğu, ATA'nın ise en iyi uyumunun çökme tipi kırıklarda gözlemlendiği belirlenmiştir. Genel olarak incelendiğinde ATA'nın değerlendirmelerinin, ATU'ya göre RU ile daha uyumlu olduğu görülmektedir. ATU'nun ayrılmış kırık tipi için yaptığı değerlendirmelerinin RU ile olan uyumunun ATA'ya göre daha yüksek; buna karşın lineer ve çökme tipi kırıklar için yapılan değerlendirmelerde ise ATA'nın RU ile olan uyumunun ATU'ya göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Tablo III).

**Tablo III.** RU'nun, ATU ve ATA ile uyumunun fraktür tipi değerlendirmesine göre incelenmesi

		Fraktür	Lineer	Çökme	Ayrılmış
Radyo-	Duyarlılık(%)	89.47	72.09	60	88.89
	Özgüllük(%)	79.71	83.13	95.04	97.44
	Doğruluk(%)	84.13	79.37	93.65	96.83
ATU	$\kappa$	0.68	0.55	0.40	0.78
	p-değeri	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Radyo-	Duyarlılık(%)	94.74	81.40	80	77.78
	Özgüllük(%)	82.61	86.75	99.17	94.02
	Doğruluk(%)	88.10	84.92	98.41	92.86
ATA	$\kappa$	0.76	0.67	0.79	0.57
	p-değeri	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

$\kappa$ :Cohen'in kappa katsayısı

Kanama varlığını belirlemede, ATU ve ATA'nın değerlendirmelerinin RU'na ait değerlendirmelerle uyumlu olduğu görülmektedir. ATA'nın kanama varlığını belirlemede, ATU'ya göre RU ile daha uyumlu olduğu görülmektedir. Kanama bölgelerinin değerlendirmesinde de, ATU'nun tüm değerlendirmelerinin RU ile uyumlu olduğu görülürken, ATA'nın temporal ve diğer bölgelere göre yaptığı değerlendirmelerin RU'nun değerlendirmeleriyle uyumlu olmadığı görülmektedir. Kanama bölgesinin değerlendirmesinde ATU için uyum katsayısının ortalama değeri  $\kappa=0,41$  ve uyumlu bölgeler dikkate alındığında ise ATA için  $\kappa=0,47$  olarak bulunmuştur. ATU ve ATA'ların kanama bölgesinin genel olarak değerlendirmesi dikkate alındığında, RU ile uyumunun orta düzeyde olduğu görülmektedir. Bölge bazında yapılan değerlendirmeler incelendiğinde ATU'nun değerlendirmesinin RU ile uyumunun en yüksek olduğu bölge diğer (talamus, aksonal injury)olarak gözlemlenirken; ATA ile RU'nun değerlendirmeleri arasındaki en iyi uyumun fron-

tal ve parietal bölgelerinde gözleendiği belirlenmiştir. Buna karşın ATA'nın temporal ve diğer bölgelerde RU ile uyumlu olmadığı görülmüştür. ATU ile ATA'nın değerlendirmelerinin RU ile ortak olarak uyumlu olduğu bölgeler dikkate alındığında frontal ve parietal bölgelerde yapılan değerlendirmelerde ATA'nın RU ile olan uyumunun daha yüksek olduğu; buna karşın occipital bölgede yapılan değerlendirmelerde ise ATU'nun uyumunun ATA'ya göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Tablo IV).

Kanama tipinin değerlendirmesinde, ATU ve ATA'nın değerlendirmelerinin RU ile uyumlu olduğu görülmektedir. Kanama tipinin değerlendirmesinde ATU için uyum katsayısının ortalama değeri  $\kappa=0,54$  ve ATA için ise  $\kappa=0,60$  olarak bulunmuştur. ATU ve ATA'nın kanama tipi değerlendirmesi orta düzeyde olduğu görülmektedir. ATU'nun değerlendirmesinin RU ile uyumunun en yüksek olduğu kanama tipinin subdural olduğu, ATA ile RU'nun değerlendirmeleri arasındaki en iyi uyumun ise epidural ve subdural tiplerinde olduğu belirlenmiştir. Genel olarak incelendiğinde ise; ATU'nun subdural, parankim ve kontüzyon tipi kanamalar için yaptığı değerlendirmelerinin RU ile olan uyumunun ATA'ya göre daha yüksek; buna karşın epidural ve SAK tipi kanamalar için yapılan değerlendirmelerde ise ATA'nın RU ile olan uyumunun ATU'ya göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Tablo V).

Scalp hematomu, hidrosefali, ödem, pnömosefali, araknoid kist için; ATU ve ATA değerlendirmelerinin, RU değerlendirmesiyle uyumlu olduğu gözlenmiştir. Diğer bulgular; ATU ve ATA'nın değerlendirmelerinin, RU değerlendirmesiyle uyumlu olduğu, buna karşın ATA'nın değerlendirmeleri ile RU sonuçlarının daha uyumlu olduğu gözlenmiştir. ATU'nun değerlendirmelerinin RU'nun değerlendirmesiyle zayıf düzeyde bir uyum gösterdiği belirlenmiştir (Tablo VI).

**Tablo IV.** RU'nun, ATU ve ATA ile uyumunun kanama bölgesi değerlendirmesine göre incelenmesi

		Skalp Hematom	Hidrosefali	Ödem	Pnömosefali	Araknoid Kist	Diğer
Radyolog	Duyarlılık(%)	75.51	100	60	71.43	71.43	27.27
	Özgüllük(%)	57.14	97.58	95.04	96.64	98.32	93.91
	Doğruluk(%)	64.29	97.62	93.65	95.24	96.83	88.10
ATU	$\kappa$	0.30	0.56	0.40	0.60	0.70	0.22
	p-değeri	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.013
Radyolojist	Duyarlılık(%)	81.63	50	60	42.86	28.57	18.18
	Özgüllük(%)	57.14	100	94.21	96.64	98.32	95.65
	Doğruluk(%)	66.67	99.21	92.86	93.65	94.44	88.89
ATA	$\kappa$	0,36	0,66	0,37	0,40	0,34	0,17
	p-değeri	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,056

$\kappa$ : Cohen'in kappa katsayısı,

## Tartışma ve Sonuç

Bu çalışmada, pediatrik kafa travması nedeniyle kranial BT çekilen hastalarda, ATA ve ATU'nun tomografi değerlendirmelerinin birbirleriyle ve RU ile uyumunu araştırmayı amaçladık. Literatürde ATA ve ATU'ların RU ile uyumluluğunu ayrı ayrı ele alan çalışmalar olmakla beraber ikisini bir arada değerlendiren bir çalışmaya rastlayamadık.

Travma hastalarının muayene sonrası değerlendirilmesinde radyolojik tetkikler sıklıkla kullanılmaktadır<sup>7</sup>. Birçok merkezde BT cihazı bulunmasına rağmen BT görüntülerinin RU tarafından resmi olarak yorumlanması gecikebilmektedir. RU yorumlamaları günün her saatinde (7/24) olsa dahi, özellikle mesai dışı saatlerde başvuran hastaların çekilen BT'lerinin RU tarafından görülüp yorumlanmasına kadar geçen süre uzayabilmektedir. Torreggiani ve ark. Kanada'da acil radyolojisi inceledikleri çalışmalarında birçok kurumda eş zamanlı RU yorumunun mümkün olmadığını, bazen RU yorumunun 48 saat sonra olabildiğini bildirmiştir<sup>8</sup>.

Acil servislerde çoğunlukla RU yorumu beklenmeden acil hekiminin kendisi BT görüntülerini yorumlayarak hastanın yönetim planını yapar. Bu nedenle acil servislerde hastayı değerlendiren ATA ve ATU'ların, hastanın kliniğini değerlendirmesi ve fizik muayenesinin ardından ayırıcı tanı için isteyecekleri BT görüntülemeleri hayatı tehdit edebilecek ya da hasta yönetimini akut olarak değiştirebilecek patolojileri saptamak açısından değerlendirilmesi önemlidir.

Hafif kafa travması olan hastaları inceleyen birçok çalışmada erkek çocukların kız çocuklarına oranla daha sık kafa travmasına maruz kaldığı bildirilmiş ve travmaların erkeklerde kızlara göre 4 kat daha ölümcül olduğu vurgulanmıştır<sup>9</sup>. Tieves ve ark. ise erkek cinsiyetin travmatik beyin hasarı için bir risk faktörü olduğunu ve erkeklerin yüksek risk grubunda değerlendirilmesi gerektiğini belirtmişlerdir<sup>10</sup>. Çalışmamızda hastaların çoğunu erkek cinsiyet oluşturmaktadır. Bu durumun erkek çocukların günlük yaşamda daha hareketli olma ve yüksek riskli oyunları sevme özelliklerine bağlı olabileceğini düşünüyoruz.

Yapılan bir çalışmada kafa travması olgularının en geniş grubunu oyun çağı çocukları (2-10 yaş) en küçük grubunu da yenidoğan ve bebeklik dönemindeki çocuklar oluşturmuştur<sup>11</sup>. Çalışmamızda bebeklik yaş grubu ile oyun çağı çocuğu yaş grubunun oranı birbirine yakın çıkmıştır. Bu durum hastanemiz bölgesinin sosyokültürel seviyesinin düşük olması, bol göç olması nedeniyle olabilir. Ayrıca çocuk bakımındaki ihmalere, çocukların hayatın en hareketli ve araştırmacı evrelerinde olmalarına, aynı zamanda olası travma ve tehlikelere karşı da en az bilgili ve korunaksız evrede olmalarına bağlayabiliriz.

Le Dolatabadi ve ark'nın acil servise başvuran ve tanı aşamasında beyin BT çekilen hastalar üzerinde yaptığı

## Acil Tıpta Tomografi Yorumlanması

bir çalışmada RU yorumu standart alınarak, acil hekimlerinin beyin BT'de akut patoloji yorumunda duyarlılık ve seçicilikleri sırasıyla %86.5 ve %81.4 olarak bulunmuştur<sup>12</sup>. Karim Jamal ve ark. tarafından yapılan bir başka çalışmada ise 360 hastanın 339'unda (%94) RU ile kıdemli acil hekimi değerlendirmeleri uyumlu bulunmuş ve kappa katsayısı 0.78 olarak hesaplanmıştır<sup>13</sup>. Tieng ve ark.'nın acil serviste çekilen BT görüntülerinin radyoloji asistanlarının yorumlarının tutarlılıklarını değerlendirdiği retrospektif bir çalışmada, toplamda 203 BT'de %30 uyumsuzluk olduğunu bulmuşlardır<sup>14</sup>.

Khan ve ark.'nın yaptıkları araştırmada ATU'ların kontrastsız beyin BT yorumlarının doğruluğunu değerlendirmiştir. Buna göre ATU'ların BT yorumları ile RU'ların değerlendirmeleri arasında %87.14 uyumluluk bulunduğu ve Kappa değerinin 0.64 olduğu görülmüştür<sup>15</sup>. Çalışmamızda, RU ile ATU ve ATA'ları arasındaki uyum her patoloji ve patolojinin yeri ve tipi hakkında ayrı ayrı yorumlanmıştır. Fraktür varlığını belirlemede, ATU ve ATA değerlendirmelerinin uyumlu olduğu görülmüştür. ATA'nın ise fraktür varlığını belirlemede, ATU'ya göre RU ile daha uyumlu olduğu görülmüştür.

Fraktür bölgelerinin değerlendirilmesinde ise ATU ve ATA değerlendirmelerinin RU ile uyumlu olduğu görülmektedir. Fraktür bölgesinin değerlendirmesinde ATU için uyum katsayısının ortalama değeri  $\kappa=0,58$  ve ATA için ise  $\kappa=0,68$  olarak bulunmuştur. ATU'nun RU ile uyumunun orta düzeyde; ATA'lar için ise iyi düzeyde olduğu görülmektedir. Uğurlu ve ark. tarafından yapılan çalışmada BT değerlendirmesi istenmiştir. RU hekiminin sonuç raporları altın standart olarak kabul edilip bu raporlar ile ATA değerlendirmeleri arasındaki uyumluluk araştırılmıştır. Araştırma sonucuna göre ATA yorumları ile RU yorumları arasındaki genel uyumluluk oranı %70,2 ve Kappa değeri 0.63 olarak hesaplanmıştır<sup>16</sup>. Aydın ve arkadaşları tarafından yapılan bir diğer çalışmada travma hastalarında BT yorumlamalarının performansı incelenmiştir. Çalışmada, 100 travma hastası değerlendirilmiştir. Araştırma sonuçlarına göre, 5 ATA ile 3. eğitim yılını tamamlamış olan bir radyoloji asistanı arasında BT değerlendirme tutarlılığının (Kappa:0.773) iyi olduğu bulunmuştur<sup>17</sup>. Mucci ve ark. 100 travmalı hastanın kranial BT sonuçlarında ATA değerlendirmelerinin RU raporlarıyla uyumluluğu araştırılmış olup, çalışmada ATA değerlendirmeleri ile RU raporları arasında %86,6'lık bir uyumun olduğu belirlenmiştir. Bununla birlikte araştırmada uyumsuzluğun bulunduğu değerlendirmelerde, ilgili patolojilerin hasta açısından kritik öneme sahip olmadığı görülmüştür<sup>18</sup>.

Çalışmamızda intrakranial kanama varlığını belirlemede, ATU ve ATA değerlendirmelerinin RU'ya ait değerlendirmelerle uyumlu olduğu görülmektedir. ATA'nın intrakranial kanama varlığını belirlemede, ATU'ya göre RU ile daha uyumlu olduğu görülmüştür.

Kanama bölgelerinin değerlendirmesinde ise, ATU'nun tüm değerlendirmelerinin RU ile uyumlu olduğu görülürken, ATA'nın temporal ve diğer bölgelere göre yaptığı değerlendirmelerin RU'nun değerlendirmeleriyle uyumlu olmadığı görülmektedir. ATU ve ATA'ların kanama bölgesinin genel olarak değerlendirmesi dikkate alındığında, RU ile uyumunun orta düzeyde olduğu görülmüştür. Gallager ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada RU, nöro-radyograflar ve acil hekimlerinin beyin BT raporları arasında anlamlı bir fark olmadığını, ancak en iyi sonuçların sırasıyla nöro-radyograflar, RU ve acil hekimlerine ait olduğunu gösterdi<sup>19</sup>.

Kanama tipinin değerlendirmesinde, ATU ve ATA değerlendirmelerinin RU ile uyumlu olduğu görülmektedir. ATU değerlendirmesinin RU ile uyumunun en yüksek olduğu kanama tipinin subdural olduğu, ATA ile RU değerlendirmeleri arasındaki en iyi uyumun ise epidural ve subdural kanama tiplerinde olduğu belirlenmiştir. Genel olarak incelendiğinde ise; ATU'nun subdural kanama, parankimal kanama ve kontüzyon için yaptığı değerlendirmelerinin RU ile olan uyumunun ATA'ya göre daha yüksek; buna karşın epidural kanama ve SAK tipi kanamalar için yapılan değerlendirmelerde ise ATA'nın RU ile olan uyumunun ATU'ya göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Shaker ve arkadaşları acil grubu ile radyoloji grubunun travma hastalarında beyin BT taraması yorumunun uyum değerini araştırmak için bir çalışma yapılmıştır. 2011 yılının ilk 6 ayında 72 beyin BT taramasının yorumları karşılaştırılmış ve acil grubu ile radyoloji grubunun 49 beyin BT taraması yorumu (%68.1) eşit bulunmuştur<sup>20</sup>.

Genel olarak çalışmamızda tüm akut patolojiler açısından değerlendirildiğinde, ATU ve ATA ile RU arasında orta-iyi düzeyde uyum gözlenmiştir. Ancak bazı akut patolojilerde uyumluluk oranının düşük olduğu saptanmıştır. Acil tıp eğitiminde BT yorumlama ile ilgili pratik ve teorik eğitimlerin artırılması ile bu oranlar daha da yükseltilebilir.

Acil doktorlarının BT değerlendirmesini RU ile karşılaştıran çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Örneğin, Dolatabadi ve ark. acil doktorlarının beyin BT değerlendirmesinde yetersiz bir doğruluğa sahip olduğunu bildirirken<sup>21</sup>, Ardic ve ark. ile Khan ve ark.'nın çalışmalarına göre BT yorumunda acil doktorlarının doğruluğu RU'larıninkine benzerdi<sup>22,23</sup>.

ATA'nın ATU'ya göre kranial BT değerlendirmesinin RU ile daha yüksek oranda uyumlu çıkması çalışmamızın sürpriz sonuçlarındandı. Bunun nedenini ülkemizdeki farklı acil tıp kliniklerinde ihtisas yapmış uzmanların tomografi eğitim ve uygulamalarındaki farklılığa, teknolojik gelişmenin çok hızlı olduğu dönemimizde yeni dönem asistanların bu gelişmelere daha fazla önem verdiğini, ayrıca kliniğimizde yapılan eğitimlerde asistanların rutin olarak katılıp da uzmanların isteğe bağlı katılmalarına bu nedenle uzmanların

eğitilmelere katılım oranının asistanlara göre daha düşük olmasının da etkili olabileceğine bağlayabiliriz.

Çalışmanın tek merkezde yapılmış olması, çalışmaya alınan her hastanın görüntülerinin 10 ATA ve 10 ATU tarafından yorumlanması, bireysel anlamda farklılık olması, çalışmaya alınan hastaların geriye dönük olarak seçilmesi ve görüntülerin hastane PACS (Picture Archiving Communication Systems) sistemi üzerinden yorumlanması sırasında, yorumu yapan acil servis asistan ve uzmanlarının körlüğünde bozulma olup olmadığı net olarak bilinmemektedir. Ayrıca patoloji mevcut olan görüntülerin özellikle seçilmesi gruplarda her hekim için görüntüde bir bulgu olmasının verdiği rahatlıkla tespit etme oranlarını etkilemiş olabilir.

Travma hastalarının yönetimi, karmaşık bir dizi hızlı karar verme ve iyi pratik becerilere sahip olmayı gerektirir. Bu nedenle, kranial BT yorumlama konusunda acil tıp hekimlerinin travma hastalarında yeterli bilgi ve beceriye sahip olması son derece önemlidir. Acil tıp asistanlarının beyin BT değerlendirmelerinde tatmin edici bir performans gösterdikleri ve acil tıp uzmanlığı sonrasında da radyolojik görüntüleme eğitimlerinin düzenli olarak güncellenmesinin gerekli olduğu göz önünde bulundurulmalıdır.

#### **Etik Kurul Onay Bilgisi:**

**Onaylayan Kurul:** Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

**Onay Tarihi:** 25.04.2018

**Karar No:** 2011-KAEK-252018/04-06

**Araştırmacı Katkı Beyanı:** Fikir ve tasarım: Z.N.S.,Y.İ.,H.K.; Veri toplama ve işleme: Z.N.S.,Y.İ.,H.K.; Analiz ve verilerin yorumlanması: Z.N.S.,Y.İ.,H.K.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: Z.N.S.,Y.İ.,H.K.

**Destek ve Teşekkür Beyanı:** Makale yazarlarının beyanı yoktur.

**Çıkar Çatışması Beyanı:** Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

## **Kaynaklar**

- Gedeit R. Head Injury. *Pediatrics in Review* 2001;22:118-24
- Melo JR, Di Rocco F, Lemos-Júnior LP. et al. Defenestration in children younger than 6 years old: mortality predictors in severe head trauma. *Childs Nerv Syst* 2009;25:1077-83.
- Abuhl SB. Principles of emergency department use of computed tomography. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stopczynski JS, editors. *Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide*. 6th ed. 2004. p. 1881.
- Al-Reesi A, Stiell IG, Al-Zadjali N, Cwinn AA. Comparison of CT head interpretation between emergency physicians and neuroradiologists. *Eur J Emerg Med*. 2010;17(5):280-2.
- Cohen J. A coefficient of agreement for nominal scales, *Educational and Psychological Measurement*. 1960; 20:37-46
- Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*.1977;33:159-74
- Benger JR, Lyburn ID. What is the effect of reporting all emergency department radiographs? *Emerg Med J* 2003;20:40-3.
- Torreggiani WC, Nicolaou S, Lyburn ID, Harris AC, Buckley AR. Emergency radiology in Canada: a national survey *Can Assoc Radiol J*. 2002 Jun;53(3):160-7
- Hardman JM, Manoukian A. "Pathology of head trauma". *Neuroimaging Clinics of North America* 2002; 12 (2): 175-87.
- Tieves KS, Yang H, Layde PM. The epidemiology of traumatic brain injury in Wisconsin, 2001. *WMJ* 2005;104(2):22-5
- Celik S, Guven FMK. Acil Servise Minor Kafa Travması İle Basvuran Çocukların Retrospektif Değerlendirilmesi *Anatolian J Emerg Med* 2020;3(1); 14-7.
- Dolatabadi AA, Baratloo A, Rouhipour A, et al. Interpretation of Computed Tomography of the Head: Emergency Physicians versus Radiologists. *Trauma Monthly* 2013; 18(2):86-9.
- Jamal K, Mandel L, Jamal L, Gilani S. 'Out of hours' adult CT head interpretation by senior emergency department staff following an intensive teaching session: a prospective blinded pilot study of 405 patients. *Emerg Med J* 2014; 31: 467-70
- Tieng N, Grinberg D, Li SF. Discrepancies in interpretation of ED body computed tomographic scans by radiology residents. *Am J Emerg Med*. 2007 Jan;25(1):45-8.
- Khan A, Qashgari S, Al-Ali AA. Accuracy of Non-Contrast CT Brain Interpretation by Emergency Physicians: A cohort study. *Pak J Med Sci*. 2013 Apr;29(2):549-53.
- Uğurlu, T. Travma Hastalarında Toraks Bilgisayarlı Tomografi Değerlendirmesinde Acil Tıp Asistanları İle Radyoloji Uzmanı Yorumlarının Karşılaştırılması, Uzmanlık Tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı, 2016.
- Aydın SA, Bulut M, Topal NB, Akgoz S, Koksall O, Orcan S, et al. Performance of emergency medicine residents in the interpretation of radiographs in patients with trauma. *Emerg Med J*. 2008 Aug;25(8):482-5.
- Mucci B, Brett C, Huntly LS, Greene MK. Cranial computed tomography in trauma: the accuracy of interpretation by staff in the emergency department. *Emerg Med J*. 2005;22(8):538-40.
- Gallagher FA, Tay KY, Vowler SL, Szutowicz H, Cross JJ, McAuley DJ. Comparing the accuracy of initial head CT reporting by radiologists, radiology trainees, neuroradiographers and emergency doctors, *British Journal of Radiology*. 2011 Nov; 84(1007): 1040-45
- Shaker SH., Ghanbari Forushani HR., Aghdam H., Mirafzal AH., Rezai M. Agreement Analysis of Brain CT Scan findings Read by Emergency Medicine and Radiology Physicians in Patients with Head Trauma. *Military med*.2012;1(1):48-51
- Ardic S, Guneyysel O. Emergency medicine residents can assess cranial computed tomography scans consistently with radiologists. *Journal of Acute Medicine* 5 (2015) 92-5.
- Arhami Dolatabadi A, Baratloo A, Rouhipour A, et al. Interpretation of Computed Tomography of the Head: Emergency Physicians versus Radiologists. *Trauma Mon*. 2013;18(2):86-9.
- Khan A, Qashqari S, Al-Ali AA. Accuracy of non-contrast CT brain interpretation by emergency physicians: A cohort study. *Pak J Med Sci*. 2013;29(2):549-53.

OLGU BİLDİRİMİ

## Ekstrüde Disk: Hemen Cerrahi Mi, Biraz Bekleyelim Mi? Bir Olgu Sunumu

Emine ÇETİN<sup>1</sup>, Ali ARSLAN<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği, Adana.

<sup>2</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroşirurji Kliniği, Adana.

### ÖZET

Bel ağrısının en sık sebebi lomber disk hernisi olup hastalar genellikle konservatif yaklaşımlar ile normal yaşantılarına dönebilirler. Spontan regresyon, lomber disk hernisinde literatürde tanımlanmış bir klinik durum olmasına karşılık, altta yatan mekanizma ve gerçekleşme zamanı henüz tam olarak aydınlatılmamıştır. Bu sunuda, lomber bölgedeki ekstrüde herninin 3 aylık konservatif tedavi sonunda, radyolojik görüntüsünde tama yakın regresyon gösteren bir olgu bildirilmektedir. Nörolojik defisiti olan ekstrüde disk hernili hastalarda cerrahi operasyon öncelikli tedavi seçeneği olarak düşünülmeyle beraber, konservatif tedavinin de hastalar için çözüm olabileceğinin altını çizildiği bu olguda, radyolojik ve klinik iyileşmenin hızlı ve tama yakın olması önem arz etmektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Ekstrüde Disk Hernisi. Manyetik Rezonans Görüntüleme. Spontan Regresyon.

**Extruded Disc: Urgent Surgery or Shall We Wait a Bit? A Case Report**

### ABSTRACT

The most common cause of low back pain is lumbar disc herniation, and patients can usually return to their normal lives with conservative approaches. Although spontaneous regression is a clinical condition described in the literature in lumbar disc herniation, the underlying mechanism and time of occurrence have not yet been fully elucidated. In this report, a case with almost complete regression in the radiological image of an extruded hernia in the lumbar region after 3 months of conservative treatment is reported. Although surgical operation is considered as the primary treatment option in patients with extruded disc herniation with neurological deficits, it is important that the radiological and clinical recovery is rapid and close to complete in this case, in which it is emphasized that conservative treatment can also be a solution for the patients.

**Key Words:** Extruded Disc Herniation. Magnetic Resonance Imaging. Spontaneous Regression.

Lomber disk herniasyonu, bel ağrısı ile polikliniğe başvuran hastalarda en sık görülen sebebi olup, hastaların büyük çoğunluğunda, cerrahi müdahale gerekmesiz konservatif tedavi ile klinikte düzelmeye gözlenir ve hastalar günlük yaşamlarına dönerler. Disk herniasyonları içinde spontan regresyon oldukça fazla

rapor edilen bir fenomen olmasına rağmen kesin mekanizması ve tam olarak ne zaman gerçekleştiği henüz bilinmemektedir<sup>1-3</sup>. Literatür incelendiğinde herniye nukleus pulpozusun spontan gerilemesi ile ilgili başta lomber bölge olmak üzere, servikal bölge ve nadir olmakla birlikte torakal bölge ile ilgili olgu sunumları bulunmaktadır<sup>4-7</sup>.

Lomber disk hernisinde spontan regresyon ilk olarak Guinto tarafından 1984'de bilgisayarlı tomografi (BT) ile bildirilmiştir ancak, 1985'de Teplick ve Haksin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile daha detaylı gösterilen vakayı yayınlamışlardır. Günümüzde MRG'nin klinik kullanımda yaygınlığının artmasıyla ve daha kolay ulaşılabilir hale gelmesiyle birlikte artan sıklıkta rapor edilmeye başlamıştır<sup>3</sup>.

Burada, şikayetleri tama yakın düzelen ve radyolojik olarak disk herniasyonu gerileyen bir hasta, literatür ışığında tartışılacak ve altta yatan mekanizma mevcut olası görüşlerle birlikte değerlendirilecektir.

**Geliş Tarihi:** 18. Temmuz. 2021

**Kabul Tarihi:** 12. Ekim. 2021

DR EMİNE ÇETİN  
Sağlık Bilimleri Üniversitesi,  
Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği,  
Adana.  
Tel: 0507 342 47 55  
E-posta: [dreminecetin@gmail.com](mailto:dreminecetin@gmail.com)

### Yazarların ORCID Bilgileri:

Emine ÇETİN: 0000-0002-6026-1988  
Ali ARSLAN: 0000-0002-7457-5283

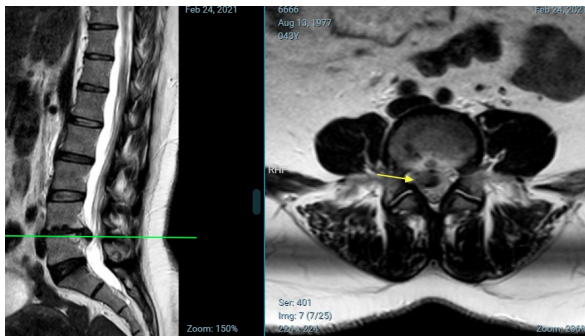
## Olgu Sunumu

Kırküç yaşında ev hanımı kadın hasta, polikliniğimize 4 ay önce başlayan, bel ağrısı ve sağ bacakta uyuşma yakınması ile başvurdu. Şikayetinin ilk başladığı dönemde 7 gün süreyle nonsteroidal antiinflamatuvar ve kas gevşetici ilaç kullanımı ile tamamen yakınmalarının geçmiş olduğu öğrenildi. 2 gün önce ani başlangıçlı, sağ bacağı yayılan, fiziksel aktiviteyle şiddetlenen, istirahatle hafifleyen, gece uykudan uyandırmayan, bel ağrısının tekrar ettiği öğrenildi. Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlarla kısmen rahatladığı ve ağrıya eşlik eden sabah tutukluğunun ve sfinkter kusurunun olmadığı öğrenildi. Hasta ağrı düzeyini, görsel analog skalada 8 olarak belirtti.

Öz geçmişinde umbilikal herni nedeniyle 3 kez opere olması dışında özellik yoktu. Soygeçmişinde sorgulandığında hastanın erkek kardeşinde ve annesinde lomber diskopati olduğu öğrenildi.

Hastanın fizik muayenesinde sistemik değerlendirme normaldi, periferik nabazanlar alınıyordu. Nöromuskuler sistem muayenesinde lomber lordoz artmış, hafif sağ lateral fleksiyonda küçük adım aralıkları ile antalgik ambule idi. Paravertebral kas spazmı olan hastanın lomber eklem hareket açıklığı ektansiyon 10 derece, fleksiyon 40 derece, lateral fleksiyon sağ ve solda 5 derece, rotasyon 20 derece olarak ölçüldü. Düz bacak kaldırma testi sağ bacakta 40 derecede müspetti, FABER ve FADIR testi bilateral menfi olarak değerlendirildi. Hastada patella refleksi sağda azalmış solda normaktif olarak alındı. Yapılan kas gücü muayenesinde sağ ayak bileği dorsifleksiyonu 4/5, sağ baş parmak ektansiyonu 3/5 idi. Sağ bacakta L5 dermatomunda hipoestezi mevcuttu. Rutin laboratuvar incelemeleri normaldi.

Radyografik değerlendirmede hastanın lomber vertebra MRG'Sinde L4-5 seviyesinde sağda nöral forameni daraltan ekstrüde disk saptandı ve hastaya ilk seçenek olarak operasyon önerildi (Şekil 1).

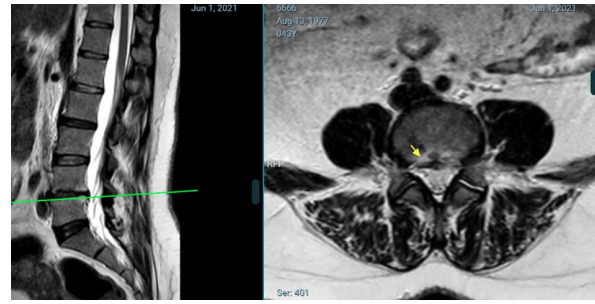


Şekil 1.

T2 ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleri. Solda sagittal, sağda aksiyel kesitlerinde L4-5'de ekstrüde disk hernisi görülmektedir.

Operasyon önerisini kabul etmeyen hasta rehabilitasyon programına alındı. Hastaya analjezik ve kas gev-

şetici ilaç verildi ve hotpack, TENS, ultrason ve lomber bölge güçlendirme ve core stabilizasyon egzersizlerini içeren 30 seans FTR programı uygulandı. Rehabilitasyon programı sonrası değerlendirmede hasta, görsel analog skalada ağrısının 4'e gerilediğini ifade etti. Fizik muayenede düz bacak kaldırma testi bilateral menfi, sağ ve solda patella refleksi normoaktifti. Nörolojik muayenesinde motor defisiti olmayan hastanın sağ bacakta L 5 dermatomunda hipoestezi devam etmekteydi. FTR programına, ev programı şeklinde devam edildi. 6 hafta sonraki kontrol muayenesinde bel ağrısı yakınması tamamen düzelmişti. Lomber eklem hareket açıklığı her yönde açık, motor defisit yoktu, sağ bacakta L5 dermatomundaki hipoestezi azalmıştı. Lomber vertebra MRG'sinde ekstrüde diskin tam yakın regrese olduğu tespit edildi (Şekil 2).



Şekil 2.

3 ay sonraki T2 ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleri. Sagittal ve aksiyel kesitlerde L4-5'deki disk hernisinin regresyonu izlenmektedir.

## Tartışma ve Sonuç

Lomber disk hernisinde spontan regresyon iyi bilinen ve sık rapor edilen bir fenomen olsa da kesin mekanizması hala tam açıklanabilmiş değildir. Mekanizma ile ilgili literatürde 3 hipotez daha çok kabul görmüştür. Bunlardan ilki, herniye olmuş disk materyalinin tekrar intervertebral aralığa çekilmesi, ikincisi herniye parçanın dehidratasyona bağlı olarak büzülerek hacminin azalması, üçüncü ve en çok kabul göreni hernie dokunun epidural mesafede ortaya çıkardığı yabancı cisim reaksiyonu ile otoimmün cevap oluşması, fagositik hücre infiltrasyonu ve devamında oluşan inflamatuvar yanıt sonrasında ki neovaskülarizasyon, granülasyon dokusu ve fibrozis gelişmesidir<sup>8,9</sup>. Haro ve ark. yaptığı in vitro çalışmada disk materyalinde vasküler endotelial growth faktör üretildiği makrofaj eklenince bu üretimde artış olduğu tespit etmişlerdir<sup>10</sup>. Yine bu konuyla ilgili yapılan bazı çalışmalarda da diskin rezorbsiyonunda lokal dokunun kan damarı üretme potansiyelinin ve diskin proliferasyonu aktiveleştirme kapasitesinin ilişkili olduğunu gösterilmiştir<sup>11,12</sup>. Son zamanlarda yayınlanan literatürlerde üçüncü mekanizmanın daha muhtemel olması yönünde görüşler bildirilmekle birlikte, özellikle bizim olgumuzda ol-

## Ekstrüde Disk: Bir Olgu Sunumu

duğu gibi hızlı regresyon gösteren olgularda bu mekanizmanın daha etkili olduğu düşünülmektedir.

Lomber disk hernilerinde acil cerrahi girişim gerektiren endikasyonların başında, ilerleyici nörolojik defisit ve kauda equina sendromu gelmektedir. Nörolojik defisiti bulunan ve opere olmak istemeyen hastanın 3. ay kontrolünde şikayetlerinde büyük ölçüde azalma ve radyolojik olarak diskin regrese olduğunu tespit ettik. Literatürde radyolojik olarak görülen spontan regresyonun genellikle klinik bulgularla da iyi bir korelasyon gösterdiği bildirilmekle olup olgumuzda da radyolojik düzelme ve klinik düzelme beraber gelişmiştir<sup>4,7,13-15</sup>. Acil cerrahi gerektiren olgular haricinde hastalara regresyon ve klinik düzelme için uygun klinik kontrol ve takip altında zaman tanınmasının uygun bir yaklaşım olabileceği akıldan tutulmalıdır.

Litaretürdeki spontan regresyon vakalarında, regresyonun çoğu kez 6 ay ile 1 yıl arasındaki tetkiklerde tespit edildiği bildirilmekle beraber olgumuzda 3 ay gibi bir sürede regresyonun gerçekleşmiş olması ve nörolojik defisit nedeniyle acil cerrahi düşünülen hastada regresyon ve motor defisit ortadan kalkması nedeniyle önemlidir. Bu kadar erken dönemde tam bir regresyonun görülmüş olması altta yatan mekanizmaların tekrar sorgulanması açısından önem arz etmektedir.

Ektrüde disk herniasyonlarında spontan regresyonu olup olmayacağı veya tam olarak hangi mekanizma ile ve ne zaman olacağı açıklığa kavuşmuş değil. Regresyon için ne kadar beklemek gerekir, regrese olabilecek diskopatilerde cerrahi kararı nasıl verilmelidir gibi soruların cevabını verebilecek bilgi birikimine sahip olduğumuzda disk herniasyonlarının tedavi algoritmasında değişiklik olması düşünülebilir.

### Etik Kurul Onay Bilgisi:

Olgu bildirimini olduğundan dolayı Etik Kurul onayına gerek yoktur. Hasta onamı alınmıştır.

**Araştırmacı Katkı Beyanı:** Fikir ve tasarım: E.Ç., A.A.; Veri toplama ve işleme: E.Ç., A.A.; Analiz ve verilerin yorumlanması: E.Ç., A.A.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: E.Ç., A.A.

**Destek ve Teşekkür Beyanı:** Makale çalışmalarına finansal destek sağlayan yoktur.

**Çıkar Çatışması Beyanı:** Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

## Kaynaklar

1. Benoist M: The natural history of lumbar disc herniation and radiculopathy. *Joint Bone Spine* 2002;69: 155-160.
2. Çetinkal, A., Topuz, A. K., Çolak, A., Kutlay, A. M., Kaya, S., & Demircan, M. N. Travma sonrası regrese servikal disk hernisi. *Ege Tıp Dergisi*,2009; 48(3), 199-201.
3. Teplick JG, Haksin ME.:Spontaneous regression of herniated nucleus pulposus. *AJR*.1985 ;145 : 371-375.
4. Mochida K, Komori H, Okawa A, Muneta T, Haro H, Shinomiya K. Regression of cervical disc herniation observed on magnetic resonance images. *Spine* May 1998; 1;23(9):990-5.
5. Reddy PK, Sathyanarayana S, Nanda A. MRI-documented spontaneous regression of cervical disc herniation : a case report and review of literature. *J La State Med Soc. Mar-Apr. 2003;155(2):97-98.*
6. Richard M. Westmark, MD, Kaye D. Westmark, MD, Volker K. H. Sonntag, MD. Disappearing cervical disc. *J Neurosurg.* 1997; 86:289- 290.
7. Slavina KV, Raja A, Thornton J, Wagner FC: Spontaneous regression of a large lumbar disc herniation. *Surg Neurol* 2001;56: 333-337.
8. Doita M, Kamati T, Hamata T, Mizuno K. Immunohistologic study of the ruptured intervertebral disc of the lumbar spine. *Spine*1996;21(2):235-41.
9. Koike Y, Uziki M, Kokubun S, Sawai T. Angiogenesis and inflammatory cell infiltration in lumbar disc herniation. *Spine* 2003;28(17):1928-33.
10. Haro H, Kato T, Komori H, Osada M, Shinomiya K. Vascular endothelial growth factor (VEGF)induced angiogenesis in herniated disc resorption. *J Orthopaedic Research* 2002;20(3):409-15.
11. Borota L, Jonasson P, Agolli A. Spontaneous resorption of intradural lumbar disc fragments. *Spine J* 2008;8(2):397-403.
12. Wasserstrom R, Mamourian AC, Black JF, Lehman RA. Intradural lumbar disk fragment with ring enhancement on MR. *Am J Neuroradiol* 1993;14(2):401-4.
13. Komori H, Shinomiya K, Nakai O, Yamaura I, Takada S, Furuya K: The Natural History of Herniated Nucleus Pulposus with Radiculopathy. *Spine* 1996; 21: 225-229.
14. Bozzao A, Gallucci M, Masciocchi C, Aprile I, Barile A, Passariello R. Lumbar disk herniation: MR imaging assessment of natural history in patients treated without surgery. *Radiology* 1992;185(1):135-41.
15. Macki M, Hernandez-Hermann M, Bydon M, Gokaslan A, McGovern K, Bydon A. Spontaneous regression of sequestered lumbar disc herniations: Literature review. *Clin Neurol Neurosurg* 2014; 120:136-141





OLGU BİLDİRİMİ

## Baş Boyun Bölgesi Yerleşimli Kavernöz Hemanjioma Eşlik Eden Flebolit Olgusu

Selin YİRMİBEŞ<sup>1</sup>, Özlem SARAYDAROĞLU<sup>1</sup>, Mehmet Oğuz YENİDÜNYA<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Bursa.

<sup>2</sup> Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalı, Bursa.

### ÖZET

Flebolitler, kalsifiye trombüsleri ifade eden lezyonlardır. Baş boyun bölgesinde nadiren rastlanırlar ve sıklıkla bir vasküler malformasyona ya da benign vasküler tümöre eşlik ederler. 4 yaşından beri sol çene altında şişlik şikayeti olan 7 yaşında kız hasta merkezimize başvurdu. Fizik muayenesinde sol submental bölgede 4x3 cm çapında, immobil kitle saptanan hastaya kitle eksizyonu uygulandı. Lezyonun mikroskopik incelemesinde santralinde kalsifikasyon barındıran, konsantrik yapıya sahip multipl nodüler lezyonlar ve lezyonlara bitişik alanlarda, genişlemiş damarlarla karakterize kavernöz hemanjiom izlendi. Bu bulgularla olguya kavernöz hemanjioma eşlik eden flebolit tanısı verildi. Flebolitler, vasküler lezyonlardan en sık hemanjiomlara eşlik eder. Flebolitlerin etiolojisinde vasküler malformasyon veya travma kaynaklı periferik kan akımındaki yavaşlamanın yer aldığı düşünülmektedir. Klinik olarak karışabilen sialolitiazis, travmatik myozitis ossifikans, kalsifiye lenf nodülleri ve bazı neoplaziler ayırıcı tanı içinde ele alınmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Baş boyun. Flebolit. Hemanjiom. Trombüs. Vasküler.

### A Case of Phlebolith with Cavernous Hemanjioma of The Head and Neck Region

### ABSTRACT

Phleboliths are lesions that define calcified thrombi. They are rarely encountered in the head and neck region and often accompany a vascular malformation or a benign vascular tumor. A 7-year-old female patient with the complaint of swelling of the submental area since the age of 4, was admitted to our center. In the physical examination, a 4x3 cm immobile mass was detected, and excisional biopsy was performed. Microscopic evaluation of the lesion revealed multiple concentric nodular lesions with central calcification. Cavernous hemangioma characterized by dilated vessels in adjacent area was observed. The patient was diagnosed with phlebolith and cavernous hemangioma. Phleboliths most often accompany hemangiomas. The etiology of phleboliths is considered to be a slowdown in peripheral blood flow caused by a vascular malformation or trauma. Sialolithiasis, traumatic myositis ossificans, calcified lymph nodes and some neoplastic lesions that can be confused with phleboliths clinically, should be considered in the differential diagnosis.

**Key Words:** Head and neck. Hemangioma. Phlebolith. Trombus. Vascular.

Flebolitler, kalsifiye trombüsleri ifade eden ve genellikle multipl görülen lezyonlardır<sup>1,2</sup>. İlk kez 1843 yılında Canstatt tarafından splenik vende tanımlanan flebolit, daha sonra Rokitansky tarafından en sık pelvik bölge venlerinde yerleştiği bildirilmiştir<sup>3</sup>. Klinik ve radyolojik olarak pek çok lezyonla karışabilen

ancak, histopatolojik olarak oldukça karakteristik ve bir o kadar da şaşırtıcı özelliğe sahip olan lezyonlardır. Flebolitlerden en sık etkilenen alan prostatik, uterin ya da intestinal venleri içine alan pelvik bölgedir. Baş boyun bölgesinde ise nadiren rastlanırlar<sup>4</sup>.

Baş boyun bölgesinde genellikle bir vasküler malformasyona ya da benign vasküler tümöre eşlik ederler. Eşlik eden lezyon sıklıkla bir hemanjiom iken herhangi bir vasküler lezyon olmaksızın da gelişebilirler<sup>4-6</sup>.

**Geliş Tarihi:** 31.Ağustos.2021

**Kabul Tarihi:** 07.Kasım.2021

Dr. Selin YİRMİBEŞ  
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı,  
Bursa  
Tel: 0536 868 69 27  
E-posta: seelin.narter@gmail.com

### Yazarların ORCID Bilgileri:

Selin YİRMİBEŞ: 0000-0002-8211-6175

Özlem SARAYDAROĞLU: 0000-0002-4127-9656

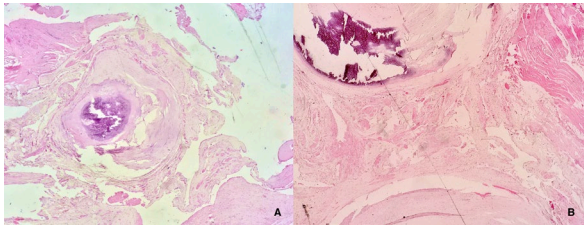
Mehmet YENİDÜNYA: 0000-0002-6802-0409

### Vaka Sunumu

4 yaşından beri sol çene altında şişlik şikayeti olan 7 yaşında kız hasta, merkezimize başvurdu. Hastanın daha önce aldığı antibiyotik tedavisinden fayda görmediği bildirildi. Fizik muayenesinde sol submental bölgede 4x3 cm çapında, pulsatil olmayan, immobil kitle saptandı. Bilgisayarlı tomografi incelemesinde

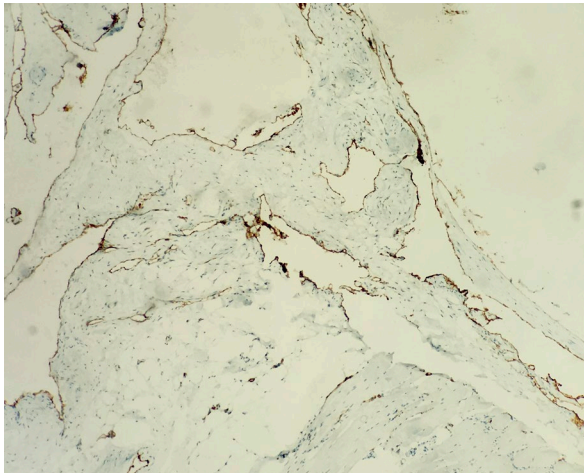
sol submandibuler gland anteriorunda, T2A görüntülemesinde belirgin hiperintens, içerisinde T1A ve T2A görüntülemelerinde hipointens alanlar bulunduran, kontrastlı görüntülemesinde belirgin kontrast tutan lezyon izlendi. Ultrasonografik (USG) incelemesinde lezyonun solid karakterde olduğu ve içerisinde kalsifikasyon bulunduğuna saptandı. Doppler USG’de lezyonun belirgin vaskülarizasyona sahip olduğu tespit edildi.

Hastaya sol submandibular alandan kitle eksizyonu uygulandı. Patoloji laboratuvarına gönderilen materyalin makroskopik değerlendirmesinde büyüğü 1,1x1x0,3, küçüğü 0,4x0,3x0,3 cm boyutlarında iki adet yumuşak doku parçası izlendi. Mikroskopik incelemede, boyuna ait yumuşak dokular içerisinde yerleşmiş, santralinde kalsifikasyon barındıran, hyalinize-sklerotik özellikte, konsantrik yapıya sahip multipl nodüler lezyonlar görüldü. Bu lezyonlara bitişik alanlarda, yer yer birbiri ile birleşme eğilimi gösteren, genişlemiş damarlarla karakterize kavernöz hemanjiom tespit edildi (Şekil-1). CD34 ve CD31 immünohistokimyasal çalışmaları ile damar endotelinde pozitif boyanma saptandı (Şekil-2). Bu bulgular ışığında olguya kavernöz hemanjiom ve eşlik eden flebolit tanısı verildi.



Şekil-1.

A. Santralinde kalsifikasyona sahip, hyalinize, konsantrik nodül görünümünde flebolit görüntüsü (H&E x100). B. Genişlemiş ve birleşme eğiliminde damar yapılarından oluşan kavernöz hemanjiom flebolite eşlik etmekte (H&E x400).



Şekil-2.

İmmünohistokimyasal olarak CD31 ile kavernöz hemanjioma ait damar endotelinde pozitif boyanma (DAB x400)

## Tartışma

Birçok vasküler lezyonu içine alan vasküler malformasyonlar, sıklıkla doğumda veya erken çocukluk çağında ortaya çıkarlar. Vasküler malformasyonlar ve flebolitler birlikte görülebilirler<sup>7,8</sup>. Flebolitler, vasküler lezyonlardan en sık hemanjiomlara eşlik eder<sup>5</sup>. Hemanjiomlar en sık çocukluk çağında baş boyun bölgesinde görülen benign vasküler tümörlerdir. Kapsüller, kavernöz ve mikst olmak üzere üç alt tipi bulunmaktadır<sup>9</sup>.

Flebolitlerin gelişiminde, herhangi bir sebeple ortaya çıkabilen periferik kan akımındaki yavaşlamanın rol oynadığı düşünülmektedir<sup>10</sup>. Gelişim mekanizması kısaca şu şekildedir; hemanjiom gibi damarsal lezyonların kıvrımlı vasküler kanalları periferik kan akımını yavaşlatıp organize trombüs gelişimine sebep olur. Trombüs kalsifikasyonu gerçekleştiğinde bu yapı, flebolitin çekirdeğini oluşturur. Trombositleri de içeren fibrinöz bileşen bu çekirdeğe yapışır ve bunu yeniden kalsifikasyon izler. Bu sürecin tekrarı flebolitin büyümesi ile sonuçlanır<sup>11,12</sup>. Bizim olgumuzda da flebolite eşlik eden kavernöz hemanjiom mevcuttu. Dudak ve oral kavite yerleşimli soliter lezyonlar ise, travma sonucunda kan akımında yavaşlama, trombüs gelişimi ve bunu takip eden mineral depolanması ile oluşabilirler<sup>4</sup>.

Kalsiyum karbonat ve kalsiyum fosfat tuzlarının karışımından oluşan flebolit çekirdeği radyolojik olarak radyopak ve radyolüsent görünürler. Bu da lezyonun tipik soğan halkası benzeri görünümüne sebep olur<sup>2,13,14</sup>. Histopatolojik olarak da radyolojisine benzer şekilde, konsantrik kalsifikasyonların yarattığı soğan halkası benzeri görüntüye rastlanır<sup>4</sup>. Benzer şekilde olgumuzda, radyolojik incelemelerde çoğunlukla hiperintens, yer yer hipointens alanlar içeren multipl kalsifiye nodüller izlendi.

Flebolitlerin en sık izlendiği bölge prostatik, uterin ya da intestinal venleri içine alan pelvik alandır<sup>4</sup>. Literatürde daha az sıklıkla parotis, submandibuler alan, masseter kası, gingiva gibi baş boyun bölgesi yerleşimli vaka bildirileri mevcuttur<sup>7,15-18</sup>.

Flebolitler klinik ve radyolojik olarak sialolitiazis, travmatik myozitis ossifikans, kalsifiye lenf nodülleri, karotis arter kalsifikasyonları, kalsifiye akne lezyonları, tüberküloz ve bazı neoplaziler ile karışabilir ve bu lezyonlar ayırıcı tanı içinde ele alınmalıdır<sup>6</sup>. Bu lezyonlardan ayırımı ve kesin tanı için eksizyonel biyopsi materyalinde patolojik inceleme önemlidir.

### Etik Kurul Onay Bilgisi:

Olgu bildirimini olduğundan dolayı Etik Kurul onayına gerek yoktur. Hasta onamı alınmıştır.

**Araştırmacı Katkı Beyanı:** Fikir ve tasarım: Ö.C., V.Ö., F.Ö., R.A., Veri toplama ve işleme: Ö.C., B.O., C.Y., Analiz ve verilerin yorumlanması: Ö.C., V.Ö., İ.E.P., Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: Ö.C., V.Ö., T.E.

## Kavernöz Hemanjioma Eşlik Eden Flebolit

**Destek ve Teşekkür Beyanı:** Makale çalışmalarına finansal destek sağlayan yoktur.

**Çıkar Çatışması Beyanı:** Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

### Kaynaklar

1. Altuğ HA, Büyüksoy V, Okçu KM, Doğan N. Hemangiomas of the head and neck with phleboliths: clinical features, diagnostic imaging, and treatment of 3 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;103(3):e60-4.
2. Mandel L, Perrino MA. Phleboliths and the vascular maxillofacial lesion. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;68:1973-6.
3. Dempsey EF, Murley RS. Vascular malformations simulating salivary disease. *Br J Plast Surg* 1970;23:77-84.
4. Gouvêa Lima Gde M, Moraes RM, Cavalcante AS, Carvalho YR, Anbinder AL. An Isolated Phlebolith on the Lip: An Unusual Case and Review of the Literature. *Case Rep Pathol* 2015;2015:507840.
5. Karlıoğlu H, Sumer AP. Hemangioma Presenting with Multiple Phleboliths: Case Report with CBCT Finding. *Cumhuriyet Dental Journal* 2018;21(3):263-7.
6. Kato H, Ota Y, Sasaki M, Arai T, Sekido Y, Tsukinoki K. A phlebolith in the anterior portion of the masseter muscle. *Tokai J Exp Clin Med* 2012;37(1):25-9.
7. Chuang CC, Lin HC, Huang CW. Submandibular cavernous hemangiomas with multiple phleboliths masquerading as sialolithiasis. *Journal of the Chinese Medical Association* 2005;68(9):441-3.
8. Orhan K, Icen M, Aksoy S, Avsever H, Akcicek G. Large arteriovenous malformation of the oromaxillofacial region with multiple phleboliths. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2012;114:e147-58.
9. Tucci FM, De Vincentiis GC, Sitzia E, Giuzio L, Trozzi M, Bottero S. Head and neck vascular anomalies in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2009 Dec;73:S71-6.
10. O'Riordan B. Phleboliths and salivary calculi. *Br J Oral Surg* 1974;12:119-31.
11. Kanaya H, Saito Y, Gama N, Konno W, Hirabayashi H, Haruna S. Intramuscular hemangioma of masseter muscle with prominent formation of phleboliths: a case report. *Auris Nasus Larynx* 2008;35:587-91.
12. Park JW, Kim CH, Moon CW. Intramuscular hemangioma in buccal cheek: a case report. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg* 2017 Aug;43(4):262-6.
13. Cui B, Wang DH, Wang GJ, et al. Cavernous hemangiomas of the temporalis muscle with prominent formation of phleboliths. Case report and review of the literature. *Medicine* 2017;96(48):e8948.
14. Zengin AZ, Celenk P, Sumer AP. Intramuscular hemangioma presenting with multiple phleboliths: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2013;115:e32-6.
15. Jun CH, Chul LJ, Hyuk KJ, Man LY, Joo LH. Cavernous Hemangioma With Large Phlebolith of the Parotid Gland. *Journal of Craniofacial Surgery* 2013;24(6):e621-3.
16. Gooi Z, Mydlarz WK, Tunkel DE, Eisele DW. Submandibular venous malformation phleboliths mimicking sialolithiasis in children. *Laryngoscope* 2014;124(12):2826-8.
17. Alami B, Lamrani Y, Addou O, et al. Presumptive intramuscular hemangioma of the masseter muscle. *Am J Case Rep* 2015;16:16-9.
18. Ramesh R, Sadasivan A, Sathyan P. Incidental Finding of Phlebolith in a Patient with Chronic Inflammatory Gingival Enlargement – A Case Report. *Advances in Dentistry & Oral Health* 2018;9(1):45-48.



## OLGU BİLDİRİMİ

# Az Bilinen Bir Konu 'İdiyopatik Kronik Pelvik Ağrı': Bir Olgu Sunumu

Pınar SİVRİKAYA, Çiçek HOCAOĞLU

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Rize.

### ÖZET

Kronik pelvik ağrı (KPA) özellikle üreme çağındaki kadınları etkileyen önemli sağlık sorunlarından biridir. Jinekolojik, ürolojik, nörolojik, gastrointestinal, kas-iskelet sistemi gibi çok sayıda sistemden kaynaklanabilen KPA'nın ayırıcı tanısında güçlükler yaşanabilir. Tıbben açıklanamayan idiyopatik kronik pelvik ağrı (İKPA) psikolojik nedenlere bağlı ortaya çıkabilir. Oldukça sık rastlanmasına rağmen İKPA'nın etiyojisi, klinik görünümü, seyri ve tedavi yaklaşımı ile ilgili bilgiler kısıtlıdır. Bu çalışmada depresif yakınmalarla başvuran ve İKPA tanısı ile izlenen 43 yaşındaki kadın olgu literatür bulguları ışığında sunulmuştur. Hastanın İKPA yakınmaları ile sık sık hastane başvurularının olması dikkat çekicidir. Klinisyenlerin tıbben açıklanamayan İKPA'nın psikiyatrik yönü konusunda duyarlı olmaları önemlidir.

**Anahtar Kelimeler:** İdiyopatik Kronik Pelvik Ağrı. Tanı. Tedavi.

### A Little Known Topic 'Idiopathic Chronic Pelvic Pain': A Case Report

#### ABSTRACT

Chronic pelvic pain (CPP) is one of the most important health problems affecting women of reproductive age. There may be difficulties in the differential diagnosis of CPP, which may arise from many systems such as gynecological, urological, neurological, gastrointestinal and musculoskeletal systems. Medically unexplained idiopathic chronic pelvic pain (ICPP) may occur due to psychological reasons. Although it is quite common, information about the etiology, clinical appearance, course and treatment approach of ICPP is limited. In this study, a 43-year-old female patient who presented with depressive complaints and was followed up with a diagnosis of ICPA was presented in the light of literature findings. It is noteworthy that the patient has frequent hospital admissions with ICPA complaints. It is important for clinicians to be sensitive about the psychiatric aspect of medically unexplained ICPA.

**Key Words:** Idiopathic Chronic pelvic pain. Diagnosis. Treatment.

İdiyopatik kronik pelvik ağrı (İKPA), en az 6 ay süreyle devam eden, tıbben açıklanamayan, döngüsel olmayan pelvik bölgede ağrı, rahatsızlık hissi ile devam eden bir durum olarak tanımlanır.<sup>1,2</sup> DSM-5'e göre "Ağrının Baskın Olması ile Giden Bedensel Belirti Bozuklukları" içerisinde sınıflandırılmıştır.<sup>3</sup> Zaman zaman belirgin ağrı ile tariflenemeyen huzursuzluk hissi, karıncalanma uyuşma şikayetleri de görülebilmektedir. Kişi pelvik ağrının yanı sıra fibro-

miyalji, migren, iritabl barsak sendromu, cinsel istek kaybı gibi pek çok durumu da birlikte yaşayabilir.<sup>4,5</sup> Hayat kalitesinde bozulmaya neden olan bu durum nedeniyle kişiler pek çok kez hastaneye başvurmaktadır. Kan tetkiklerinin yanı sıra endoskopi, kolonoskopi ve ultrasonografi gibi yapılan pek çok inceleme ve fizik muayeneye rağmen, tıbbi etiyojisi tespit edilemeyen pelvik bölgede ağrı ile seyreden tablo İKPA olarak tanımlanmaktadır.<sup>6</sup> Etiyojide yer alan nedenler psikososyal açıdan incelendiğinde sıklıkla alta yatan depresif dönem, anksiyete bozuklukları, travma sonrası stres bozukluğu, fiziksel/cinsel travma öyküsü, partner ile yaşanan problemler olabilir. Hastalığın tedavisinde biyopsikososyal yaklaşım önem kazanmaktadır.<sup>7</sup> Farmakolojik tedavinin yanı sıra bilişsel davranışçı terapi ve fizyoterapi uygulamalarından da fayda sağlandığını bildiren çalışmalar bulunmaktadır.<sup>8,9</sup> İKPA, özellikle kadınlarda oldukça sık rastlanmasına rağmen az bilinen bir konudur. Etiyojisi, klinik görünümü, seyri ve tedavi yaklaşımı ile ilgili bilgiler kısıtlıdır.

Bu çalışmada psikiyatri polikliniğimize depresif yakınmalarla başvuran, takipleri sırasında İKPA belirti-

**Geliş Tarihi:** 19.Eylül.2021  
**Kabul Tarihi:** 08.Kasım.2021

**Dr. Çiçek HOCAOĞLU**  
Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi  
Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı,  
Rize.  
**Tel:** 0464 213 04 91-1506  
**E-posta:** cicekh@gmail.com

**Yazarların ORCID Bilgileri:**  
Pınar SİVRİKAYA: 0000-0002-4954-5365  
Çiçek HOCAOĞLU: 0000-0001-6613-4317

leri izlenen kadın hastanın klinik bulguları konu ile ilgili diğer çalışmalarının sonuçları ile tartışılarak mevcut literatüre katkı sunulması amaçlanmıştır.

## Olgu Sunumu

Kırk üç yaşında kadın hasta, evli, 4 çocuk annesi, ortaokul mezunu, ev hanımı ailesi ile birlikte yaşıyor.

Keyifsizlik, isteksizlik, iş yapamama, mutsuzluk, hayattan zevk alamama, karın ağrısı, iştahsızlık, uyku düzensizliği ve bayılma yakınmaları ile eşi refakatinde başvuran hasta psikiyatri polikliniğimizde değerlendirildi.

İlk yakınmaları on üç yıl önce iştahsızlık, kilo kaybı, halsizlik ve isteksizlik olarak başlayan hastanın o dönemde tekrarlayan bayılmaları nedeni ile sık sık hastane başvurusunun olduğu belirtildi. Bu bayılmalar sırasında çevreden gelen sesleri duyabildiğini, fakat yanıt veremediğini belirten hasta bu sürecin eşinin hem çalışıp hem üniversite okuması nedeniyle oldukça yoğun olduğu ve ailesine yeterince vakit ayıramadığı bir döneme denk geldiğini söyledi. Yakınmalarının devam etmesi üzerine psikiyatri hekimine başvuran hastaya paroksetin 20 mg/gün başlandığı, tedaviden fayda gördüğü, şikayetlerinin gerilemesi üzerine tedaviyi yarıda bıraktığı öğrenildi. Tedaviyi kestikten bir süre sonra şikayetlerinin tekrarlaması üzerine tekrar aynı tedaviyi kullanması önerilen hasta; yaklaşık 3 yıl daha ilacını kullanıp ardından tedaviyi tekrar bıraktığını ifade etti. Dört yıl önce gerçekleşen planlı olmayan bir gebelik öyküsü mevcuttu. Gebeliği süresince eşinin kendisine ilgisinin azaldığını hissettiğini ve sonrasında eşinin kendisini aldattığını öğrendiğini belirtti. Aynı dönemde 18 yaşındaki kızının da kendisinin onaylamadığı bir kişi ile evlenmesinden etkilenildiğini ifade etti. Hasta son 4 yıldır bu olaylar sonrası kaygı, üzüntü, hayal kırıklığı, güven kaybı duygularını takiben tekrar iştahsızlık ve karın ağrısı şikayetlerinin başladığını söyledi. Aynı zamanda genital bölgesinde uyuşukluk, karıncalanma hissi ve cinsel isteksizlik yakınmaları olduğunu belirtti. Bu nedenle genel cerrahi ve jinekoloji polikliniklerine başvurduğunu; genel cerrahi tarafından kindusuni endoskopi uygulandığını ifade etti. Fakat yapılan endoskopisinde, kan tetkiklerinde, fizik ve jinekolojik muayenelerinde şikayetlerini açıklayacak tıbbi neden bulunamadığını belirtti. Yapılan tetkiklere rağmen patolojik bir bulgu elde edilememesi üzerine psikiyatri polikliniğine başvuran hasta tarafımızca değerlendirildi.

### Öz geçmişi

Normal doğum ile dünyaya geldiği, annesinin gebelik sırasında her hangi bir hastalığı olmadığı, istenen bir bebek olduğu belirtildi. Zamanında yürüdüğü, konuştuğu, tuvalet alışkanlığı edindiği öğrenildi. Annesi ilkökul mezunu, anne ve babası hayatta ve sağlıklı,

kendisinden büyük iki ağabeyi var. Anne ve babasının görücü usulü evlendiği, çok sık tartıştıkları fakat her şeyi birlikte yaptıkları, birbirlerine çok düşkün oldukları öğrenildi. Evin küçüğü ve kız çocuk olduğu için kendisini kayırdıklarını, tek çocuk gibi yetiştirdiklerini, ağabeylerinin bu durumdan mutsuz olduğunu ifade etti. Çocukken kendisini iyi huylu, çok hassas olarak tanımladı. Beş yaşında okula başladığını, okuma-yazma öğrendiğini, cesaretli, çalışkan bir öğrenci olduğunu belirtti. Sınıfta arkadaşlarından daha ön planda bulunmak isteği olduğunu ifade etti. On üç yaşında adet gördüğünü, ergenlik dönemi ile ilgili konuları mahalledeki ablaların anlattıklarından öğrendiğini, bu süreci büyümek olarak algıladığı için adet görmeye başladığında her hangi bir korku-endişe yaşamadığı belirtti. Fakat çocukken anne-babasının cinsel ilişkilerine tanık olduğunu ve o zamanlar onların çok pis, kötü olduğunu düşündüğünü ifade etti. Bu konuda öfke, hatta kin duyduğunu, geceleri annesi banyo yaptığında bu sebeple çok sinirlendiğini ve annesinin ağlayıp üzüldüğünü belirtti. On dokuz yaşındayken, eşiyile akrabalar vasıtasıyla tanıştığını ve severek evlendiğini belirtti. Eşi 47 yaşında, memur olarak çalışıyor. Eşini iyi bir insan, iyi bir baba, yumuşak başlı, güzel huylu, insancıl biri olarak tanımladı. Fakat gereksiz sert tepkileri ve ani çıkışları olmasından rahatsızlık duyduğunu belirtti. Eşinin çok sosyal biri olduğunu, genel olarak eşi ile karakter olarak çok farklı ve uyumsuz olduklarını düşündüğünü belirtti. Evlendikten ancak bir ay sonra cinsel birliktelik yaşayabildiklerini, ilk cinsel birliktelikleri sırasında ürktüğünü, beklediği gibi olmadığını, kendisini çok kastığı için haz alamadığını ifade etti. Sigara, alkol ve diğer psikoaktif madde kullanım öyküsü olmayan hastanın, hastalanmadan önce dışa dönük, yardımsever, titiz, kuruntulu, mükemmeliyetçi bir kişiliğe sahip olduğu öğrenildi. Nörolojik muayene ve diğer sistem muayeneleri ile hemogram, endokrin (açlık kan şekeri, tiroid fonksiyon testleri), rutin biyokimyasal tetkiklerinde patolojik bulgu saptanmadı.

Ruhsal Durum Muayenesi: Yaşında görünümde, giyimi sosyoekonomik düzeyi ile uyumlu, özbakımı iyiydi. Görüşmeye istekli, göz teması kuran hastanın konuşma hızı ve miktarı, ses tonu normaldi. Duygudurumu çökkün, affekti duyurumu ile uyumlu. Zeka düzeyi klinik olarak normal düzeyde, bellek fonksiyonları korunmuştu. Algılamada psikopatolojik bulgu tespit edilmedi. Gerçeği değerlendirme, soyut düşünme yetisi ve yargılaması olağandı. Düşünce süreci ve çağrışımları düzenli, amaca yönelikti. Düşünce içeriğinde eşinin kendisini aldatmasına yönelik yaşamış olduğu güvensizlik duyguları, kendisini değersiz hissetmesi ön plandaydı. Ayrıca, yaşadığı fiziksel semptomlar nedeniyle de kaygılıydı. Benlik saygısı azalmıştı. Kısmi psiko-motor retardasyon tabloya eşlik ediyordu.

## Kronik Pelvik Ağrı

### Klinik Seyir

Psikiyatrik değerlendirme sonrası hastaya DSM-5'e göre Major Depresif Bozukluk (MDD) tanısı ile paroksetin 20 mg/gün tedavisi başlandı ve bilişsel davranışçı terapi (BDT) uygulandı. İlerleyen görüşmelerde uzun süredir devam eden pelvik ağrısı nedeni ile hastaya DSM-5'e göre "Ağrının Baskın Olması ile Giden Bedensel Belirti Bozuklukları" tanısı konuldu. Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği'nden (HADÖ) 12, Toronto Aleksitimi Ölçeği-20 (TAS-20), TAS(A): Duyguları tanıma zorluğu: 20, TAS (B): Duyguları İfade Etme Zorluğu: 15, TAS (C): Dışavuruk Düşünce:17, genel toplam 52 puan olarak değerlendirilmiştir. Poliklinik kontrolünde değerlendirilen hastanın tedavisini düzenli şekilde kullandığı, depresif yakınmalarının azaldığı, bir yıl süreyle düzenli olarak takip edilen hastanın semptomlarında gerileme olduğu, pelvik ağrısının, cinsel isteksizliğinin azaldığı öğrenildi. Ölçeklerden alınan puanlar (HADÖ: 3, TAS-20: 27) da bu durumu destekler nitelikteydi. Olgu sunumu olarak bilimsel amaçlı kimliği gizli olacak şekilde bilimsel bir dergide yayınlanmak üzere hastadan yazılı onamı alındı.

### Tartışma ve Sonuç

Ağrı, bedenin herhangi bir bölgesinden kaynaklanan ve etiyojisi çok farklı nedene bağlı olan hoş olmayan bir duyumsama durumu olarak tanımlanabilir.<sup>10</sup> Doku harabiyetine de neden olabilen ağrı yaşantısı, kişinin yaşamını olumsuz olarak etkiler. Çok sayıda ağrı türü hastaların tıbbi başvurularının başında yer alır. Özellikle uzun süredir devam eden ve tedaviye yanıtı sınırlı tıbben açıklanmayan kronik ağrı hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir.<sup>11</sup> Çünkü ağrının ortaya çıkışı ve şiddeti kişinin geçmişindeki öznel deneyimleri ve psikolojik durumu ile ilgili olabilir. Somatizasyonun, özgül bir belirti olmamakla birlikte, hastalık olarak değerlendirmek yerine yaşanan duygusal tabloyu bedensel yakınmalar eşliğinde algılamak ve iletme olarak tanımlanması daha uygun olur. Olgumuzun aleksitimik yapısı ve stresli yaşam olayları göz önünde bulundurulduğunda pelvik ağrıya neden olabilecek psikososyal nedenler açısından literatür ile uyum göstermektedir.<sup>12</sup> Yine olgumuzda İKPA'ya eşlik eden cinsel isteksizlik, kilo kaybı, iştahsızlık ve bayılma şikayetlerinin bulunması da psikiyatrik tabloyu destekler niteliktedir. Kişilerin tedavi arayışları; çoklu hastane başvuruları nedeniyle sağlık harcamalarını da beraberinde getirmektedir.<sup>13</sup> Bununla birlikte hastalığın tanınmadığı ve uygun tedavi yaklaşımının benimsenmediği durumlarda hastanın tedaviye olan inancını azaltarak tedavi uyumunu bozabilmektedir. Hastamızın genel cerrahi ve jinekoloji polikliniklerine sık başvurularının olması, endoskopi-kolonoskopi dahil olmak üzere tetkiklerinin yapılmış fakat tıbben

açıklanabilen bir neden bulunamamış olması da bu duruma ışık tutar niteliktedir. Hastamıza MDD tanısı ile paroksetin 20 mg/gün tedavisi başlanmıştır. Paroksetinin cinsel işlev üzerindeki bilinen yan etkilerine rağmen, hastamızın tedaviden fayda görmüş olması altta yatan patolojinin depresyon ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak, İKPA kişinin hayat kalitesinde ve işlevselliğinde bozulma ile giden, sık rastlanmasına rağmen az bilinen bir konu olması nedeniyle önem kazanmaktadır. Ağrının tıbbi sebepleri sıklıkla saptanamaz ise, başarılı şekilde tedavi edilmesini güçleştirir. İKPA'nın tıbben açıklamadığı durumlarda psikopatolojik nedenleri iyi sorgulamak gerekir. Oluş nedenleri, epidemiyolojisi, diğer ruhsal bozukluklarla ilişkisi ve tedavi yaklaşımları tam olarak bilinmeyen İKPA'nın daha iyi anlaşılabilmesine ihtiyaç vardır. Çalışmamızın bu konuda ileride yapılacak çalışmalara katkı sunacağı inancındayız.

### Etik Kurul Onay Bilgisi:

Olgu bildirimini olduğundan dolayı Etik Kurul onayına gerek yoktur. Hasta onamı alınmıştır.

**Araştırmacı Katkı Beyanı:** Fikir ve tasarım: Ç.H.; Veri toplama ve işleme: P.S., Ç.H.; Analiz ve verilerin yorumlanması: P.S.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: P.S, Ç.H.

**Destek ve Teşekkür Beyanı:** Makale çalışmalarına finansal destek sağlayan yoktur.

**Çıkar Çatışması Beyanı:** Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

### Kaynaklar

1. Speer LM, Mushkbar S, Erbele T. Chronic pelvic pain in women. *Am Fam Physician*. 2016;93(5):380-387.
2. Stein SL. Chronic pelvic pain. *Gastroenterol Clin North Am*. 2013;42(4):785-800.
3. American Psychiatric Association (APA). (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM- 5®)*. American Psychiatric Pub
4. Wozniak S. Chronic pelvic pain. *Ann Agric Environ Med*. 2016 Jun 2;23(2):223-6.
5. Grinberg K, Sela Y, Nissanholtz-Gannot R. New Insights about Chronic Pelvic Pain Syndrome (CPPS). *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Apr 26;17(9):3005.
6. Champaneria R, Shah L, Moss J, Gupta JK, Birch J, Middleton LJ, Daniels JP. The relationship between pelvic vein incompetence and chronic pelvic pain in women: systematic reviews of diagnosis and treatment effectiveness. *Health Technol Assess*. 2016; 20(5):1-108.
7. Till SR, As-Sanie S, Schrepf A. Psychology of Chronic Pelvic Pain: Prevalence, Neurobiological Vulnerabilities, and Treatment. *Clin Obstet Gynecol*. 2019 Mar;62(1):22-36.
8. Bonnema R, McNamara M, Harsh J, Hopkins E. Primary care management of chronic pelvic pain in women. *Cleve Clin J Med*. 2018 Mar;85(3):215-223.
9. Smith SE, Eckert JM. Interventional Pain Management and Female Pelvic Pain: Considerations for Diagnosis and Treatment. *Semin Reprod Med*. 2018 Mar;36(2):159-163.



10. Fillingim RB, Loeser JD, Baron R, Edwards RR. Assessment of Chronic Pain: Domains, Methods, and Mechanisms. *J Pain*. 2016 Sep;17(9 Suppl):T10-20.
11. Hylands-White N, Duarte RV, Raphael JH. An overview of treatment approaches for chronic pain management. *Rheumatol Int*. 2017;37(1):29-42.
12. Wozniak S. Chronic pelvic pain. *Ann Agric Environ Med*. 2016; 2;23(2):223-6.
13. Gatchel RJ, McGeary DD, McGeary CA, Lippe B. Interdisciplinary chronic pain management: past, present, and future. *Am Psychol*. 2014 ;69(2):119-30.

DERLEME

## Türkiye’de Afet Hemşireliği

Perihan ŞİMŞEK<sup>1</sup>, Abdülkadir GÜNDÜZ<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Trabzon Üniversitesi, Uygulamalı Bilimler Yüksekokulu, Acil Yardım ve Afet Yönetimi Bölümü, Trabzon.

<sup>2</sup> Karadeniz Teknik Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Afet Tıbbi Doktora Programı, Trabzon.

### ÖZET

Deprem, sel, kasırga gibi doğa kaynaklı ve savaşlar, endüstriyel kazalar gibi insan kaynaklı olaylar, çok ciddi acil durumlara ve afetlere yol açabilmekte; doğal yaşam koşullarını değiştirebilmektedir. Afet durumunda acil müdahalenin sağlanabilmesi ve afetler nedeniyle değişen yaşam şartlarında sağlık hizmetlerinin sürdürülebilmesi için hemşirelerin “afet hemşireliği” ile ilgili özel bilgi ve becerilere sahip olması önemlidir. Bu makalede dünya çapında afetlerin yaygınlaşmasıyla birlikte daha fazla dikkat çekmeye başlayan afet hemşireliğinin Türkiye’deki durumunun ele alınması; afet hemşireliğine ilişkin eğitim olanakları, bilimsel araştırmalar ve hemşirelerin afet durumundaki görev ve sorumluluklarına ilişkin alan yazın bilgisinin sunulması amaçlanmıştır. Türkiye’de afet hemşireliği halen gelişme aşamasındadır. Özelleşme sürecini tamamlayarak hemşireliğin diğer uzmanlık alanları gibi ayrı bir uzmanlık dalı haline gelememiştir. Türkiye’de lisans düzeyinde eğitim veren hemşirelik programlarının müfredatlarında afetlerle ilgili dersler yer almaktadır. Ancak bu derslerin kapsamı ile ilgili bir standardizasyon oluşturulmamıştır. Türkiye’de hemşirelerin yetkilerini belirleyen yasalarda da, afet durumundaki görev ve sorumluluklar konusunda oldukça sınırlı bir düzenleme bulunmaktadır. Hemşireler afet durumunda, görevli oldukları sağlık kuruluşlarında, arama kurtarma örgütlerinin gönüllü üyeleri olarak ya da bir sosyal hizmet kuruluşu olan Kızılay bünyesinde sağlık hizmeti verebilmektedir. Türkiye’de afet hemşireliği alanında yapılan araştırmalar incelendiğinde hemşirelerin kendilerini afetlere müdahale konusunda yeterli görmedikleri ve afet hemşireliği konusunda eğitim gereksinimleri olduğu dikkat çekmektedir. Söz konusu eğitim gereksiniminin karşılanabilmesi ve Türkiye’de afet hemşireliğinin gelişim sürecinin hızlanması için lisans düzeyinde standartlaştırılmış, ortak bir çerçeve ve çekirdek müfredatın oluşturulması önem taşımaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Acil durum. Afet. Afet hemşireliği. Hemşirelik.

### Disaster Nursing in Turkey

### ABSTRACT

Naturally originating events such as earthquakes, floods, hurricanes and human-induced events such as wars and industrial accidents can lead to very serious emergencies and disasters; can change natural living conditions. It is important that nurses have special knowledge and skills about "disaster nursing" in order to provide emergency response in case of disaster and to maintain health services in changing living conditions due to disasters. In this article, the situation of disaster nursing, which has started to attract more attention with the spread of disasters around the world, is discussed in Turkey; It is aimed to present the literature about the educational opportunities, scientific researches and the duties and responsibilities of nurses in disaster situations. Disaster nursing is still in the development stage in Turkey. By completing the specialization process, it could not become a separate branch like other branches of nursing. In Turkey, there are courses related to disasters in the curricula of undergraduate nursing programs. However, no standardization has been established regarding the scope of these courses. There is a very limited regulation on the duties and responsibilities in case of disaster in the laws determining the powers of nurses in Turkey. In the event of a disaster, nurses can provide health services in the health institutions they are assigned to, as volunteer members of search and rescue organizations or within the body of the Red Crescent, a social service organization. When the studies in the field of disaster nursing in Turkey are examined, it is noteworthy that the nurses do not consider themselves sufficient in responding to disasters and they need training in disaster nursing. It is important to create a standardized, common framework and core curriculum at the undergraduate level in order to meet the training need in question and to accelerate the development process of disaster nursing in Turkey.

**Key Words:** Emergency. Disaster. Disaster nursing. Nursing.

**Geliş Tarihi:** 10.Ağustos.2021

**Kabul Tarihi:** 01.Aralık.2021

Dr. Perihan ŞİMŞEK,  
Trabzon Üniversitesi Uygulamalı Bilimler Yüksekokulu,  
Acil Yardım ve Afet Yönetimi Bölümü,  
Trabzon.  
Tel: 0531 263 34 21  
E-posta: p\_simsek19@hotmail.com

### Yazarların ORCID Bilgileri:

Perihan ŞİMŞEK: 0000-0002-0216-3968

Abdülkadir GÜNDÜZ: 0000-0001-8591-9769

Afetler yerel müdahale kapasitesini aşan, ulusal ya da uluslararası düzeyde yardım gerektiren, büyük hasara, yıkıma ve can kaybına neden olan beklenmedik ve genellikle ani gelişen olaylar olarak tanımlanmaktadır<sup>1</sup>. Uluslararası Afet ve Acil Durumlar Veritabanı (EM-DAT–Emergency Event Database) afetleri doğal ve teknoloji kaynaklı afetler olmak üzere başlıca iki gruba ayırmaktadır. Dünya genelinde 2020 yılında doğal ve teknoloji (insan) kaynaklı toplam yaklaşık 500 afet meydana gelmiştir. Bu afetler 998.647.04 kişiyi etki-

lemiş ve 17.664 kişinin yaşamını kaybetmesine, 19.444 kişinin yaralanmasına neden olmuştur. Türkiye’de ise 2020 yılında 15 afet kaydedilmiştir. Bu afetler 76.995 kişiyi etkilemiş, 3022 kişinin yaralanmasına 349 kişinin ölümüne yol açmıştır<sup>2</sup>.

Hem deprem, sel, heyelan, tsunami gibi doğal afetler hem de yangınlar, kimyasal ve nükleer kazalar gibi teknolojik afetler toplum sağlığını derinden etkilemektedir<sup>3</sup>. Afetlerin toplumsal ve küresel etkilerini azaltmak, afet kaynaklı hasarları en kısa zamanda giderilebilmek için uluslararası sahada afet yönetiminin temel faaliyetlerini genel bir çerçeveye içinde özetleyen farklı sistemler ve modeller kullanılmaktadır. Bu farklı sistem ve modellerin çoğunun tasarımı afet yönetiminin dört ana aşaması olarak kabul edilen hazırlık, zarar azaltma, müdahale ve iyileşme aşamalarından oluşan bir döngüye temellendirilmiştir<sup>4,5</sup>. Genel olarak zarar azaltma ve hazırlık aşamaları bir afet meydana gelmeden önce; müdahale aşaması afet sırasında, iyileşme aşaması ise afetlerden sonra gerçekleştirilen faaliyetleri kapsamaktadır<sup>6</sup> (Tablo I).

**Tablo I.** Afet yönetimi aşamaları<sup>6</sup>

Afet aşamaları	Girişimler	
Afet öncesi	Risk önleme	Toplumda afetler konusunda farkındalık geliştirilmesi, erken uyarı sistemlerinin kurulması, afete müdahale ekiplerinin eğitimi, bölgesel afet önleme planının oluşturulması
	Zarar azaltma	Tehlike ve risklerin belirlenmesi, fiziksel/yapısal zarar azaltma çalışmaları, eğitim ve tatbikatlar bilinçlendirme ve eğitim faaliyetleri, risk altındaki yapıların güçlendirilmesi, tarihi eser, çevre ve doğal hayatın korunması
	Acil durum hazırlığı	Tahliye planlarının hazırlanması, eğitim ve tatbikatlar, gönüllülük sistemlerinin oluşturulması
Afet sırası	Müdahale	Haber alma, ulaşım, arama, kurtarma, ilk yardım, tahliye, yiyecek, su vb. yaşamsal ihtiyaçların karşılanması, güvenlik, çevre sağlığı, ikincil afetlerin önlenmesi (bulaşıcı hastalıklar, yangın vb), geçici iskan, hasar tespiti, enkaz kaldırma
Afet sonrası	İyileşme	Enkaz yönetimi, yeniden yapılanma, normal yaşam koşullarının oluşturulması, ekonomik iyileşme programlarının uygulanması

Afetlerin insan sağlığı üzerindeki etkilerinin kontrolü, önlenmesi, hafifletilmesi ve iyileştirilebilmesi için afet yönetimi sistemlerinin her aşamasında sağlık çalışanlarının katkılarına gereksinim duyulmaktadır<sup>7,8</sup>. Sağlık çalışanları içinde en büyük orana sahip olan hemşirelerin afetlerle ilgili sağlık hizmetlerinin sunumunda birçok görevi, rol ve sorumluluğu bulunmaktadır<sup>9,10</sup>. Bu rol ve sorumlulukların önemi, tüm dünyayı etkileyen afetlerin sayıca artması ve etkisinin büyümesi ile giderek daha iyi anlaşılmakta ve daha fazla dikkat çekmektedir<sup>11</sup>. Bu makalede hemşirelikte özel bir uzmanlık alanı olan afet hemşireliğinin Türkiye’deki durumuna ilişkin genel bilgi verilmesi ve konunun eğitim, bilimsel araştırma, rol ve sorumluluklar bağlamında incelenmesi amaçlanmıştır. Bu amaç doğrultusunda Türkiye’de yapılan konuya ilişkin bilimsel

araştırmalar “afet” ve “hemşirelik”, “afet hemşireliği”, “afet hemşireliği” ve “eğitim”, “afet” ve “hemşirelik rolleri”, Afet hemşireliği” ve “yetkinlik” anahtar kelimeleri kullanılarak Pubmed, Google scholar ve TR Dizin veri tabanları incelenmiştir.

## Afet Hemşireliği

Modern hemşireliğin temeli afet koşullarında verilen hemşirelik hizmetlerine dayanmaktadır<sup>12</sup>. Hemşireler geçmişten bugüne kadarki süreçte, savaşlar gibi sağlık hizmetlerinin normal sunumunu engelleyen büyük ölçekli felaketler ve hizmet kaynaklarını zorlayan bölgesel acil durumlar başta olmak üzere çeşitli afet durumlarında sağlık hizmeti vermiş ve vermeye devam etmektedir. Bu süreçte bir yandan hemşireliğin afetle ilişkili sağlık hizmetleri konusunda bilimsel temelinin güçlenmesi, bilgi birikiminin artması diğer yandan afetlerin farklı aşamalarında uygun sağlık hizmetlerinin yönetimi için özel bilgi, beceri ve yetkinliklerin gerektiğinin anlaşılması afet hemşireliğinin ayrı bir uzmanlık alanı olarak özelleşmesini zorunlu kılmıştır<sup>13,14</sup>.

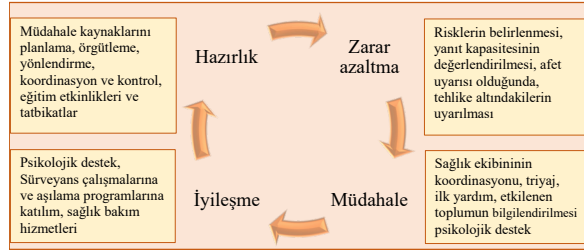
Afet hemşireliği afet yönetiminin tüm seviyelerine aktif katılım sağlayarak, bir afet olayının tüm aşamalarında etkilenen bireylerin belirlenmesi ve mümkün olan en yüksek kalitede bakım hizmetlerinin sunulmasını amaçlar<sup>13</sup>. Afet hemşireliğinin gelişiminde, Uluslararası Hemşireler Konseyi (International Council of Nurses: ICN) ve Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization-WHO) tarafından “ICN Afet Hemşireliği Yetkinlikleri Çerçevesinin” (2009) yayınlanması önemli bir dönüm noktası oluşturmuştur. Bu çalışmalar kapsamında WHO ve ICN, sağlığa yönelik süregelen tehdit ve felaketlerin ortasında toplumu korumak, refahını arttırmak, sağlık sisteminin işleyişini sürdürmek, yaralanmaları ve ölümleri sınırlandırmak için hemşirelerin kapasitesinin geliştirilmesine acil gereksinim duyulduğunu açıklamıştır. Dünya Sağlık Örgütü ve ICN hemşirelerin afet durumunda triyaj, ilk müdahale, sağlık eğitimi hizmetleri, danışmanlık, sağlık bakımının sunulması ve koordinasyonu gibi görevleri yerine getirerek hayati rol oynadıklarını bildirmiştir<sup>15</sup>.

## Afet Hemşirelerinin Roller, Görev ve Sorumlulukları

Afet durumlarında bazı tedavi ve bakım girişimlerini hatırlamak güç olabilmekte ve sistem olduğundan daha karmaşık hale gelebilmektedir<sup>10</sup>. Özellikle büyük ölçekli afetlerde, iletişim kanallarının çalışmaması, bilgisayar sistemlerinin çökmesi ve elektrik kesintileri gibi birçok sorun meydana gelebilmektedir. Bunun yanı sıra hastaneler ve olayın meydana geldiği bölgedeki sağlık görevlileri de olaydan etkilenebilmekte-

## Afet Hemşireliği

dir<sup>16</sup>. Afetlerin yönetimi, afet öncesi, sırası ve sonrası kapsayan sistematik bir yaklaşım gerektirmektedir. Afetlerle ilgili sağlık hizmeti sunumu afet yönetiminin her bir aşamasına özgü özel görevleri kapsamakta ve bu aşamalarda hemşirelere önemli rol ve sorumluluklar düşmektedir<sup>17</sup> (Şekil 1).



Şekil 1.

Afet aşamalarına göre hemşirelerin bazı rol ve sorumlulukları<sup>17</sup>

**Acil durum/afet hazırlığı:** Hemşireler aileleri için kişisel bazda ve çalıştıkları kurumlar için örgütsel bazda afet yönetim planlarının hazırlanmasına katılabilirler. Hemşireler, farklı afet durumlarında hasta/yaralıların olası bakım gereksinimleri ve bu gereksinimleri karşılamak için gerekli tıbbi malzemeler konusunda önemli bir bilgi birikimine sahiptir. Bu birikim sayesinde afet hazırlığında tıbbi müdahale kaynaklarının planlanmasına önemli katkılar sağlayabilirler. Hemşireler ayrıca afet hazırlığı aşamasında gönüllü ekipler için ilk yardım eğitimleri, toplumun afetlere karşı bilinçlendirilmesine yönelik eğitimler, afet sonrası gelişebilecek sağlık sorunlarına ilişkin hasta bakımı ve triyaj gibi konuları kapsayan birçok eğitim etkinliğinde görev alabilirler<sup>18,19</sup>. Tüm bunların yanı sıra hemşireler afetlerle ilgili olarak hassas grupların karşı karşıya olduğu risklerin belirlenmesi ve bu risklerden kaynaklanabilecek zararların azaltılmasında da önemli roller üstlenebilmektedir<sup>20</sup>.

**Zarar azaltma:** Bu aşamada hemşireler risklerin belirlenmesi, risklere yanıt kapasitesinin değerlendirilmesi, yaklaşan bir afet uyarısı olduğunda, tehlike altındaki kişilerin gerekli önlemleri alması için uyarılması ve sağlık kuruluşlarındaki hastaların tahliyesi gerektiğinde triyaj gibi farklı görevleri yerine getirebilirler<sup>18,19</sup>. Bu aşamada ayrıca, yönetici pozisyonundaki hemşireler, afet öncesi gerekli yapı güçlendirmeleri, şehir planlarının revizyonu ve eğitimler gibi zarar azaltmaya yönelik tedbirlerin alınmasında ve kararların verilmesinde etkili olabilirler. Yönetici hemşirelerin ayrıca, hastanelerde afet öncesi, sırası ve sonrası dönemde yapılması gerekenler için standart bir çerçeve sağlayan Hastane Afet Planlarında da önemli görevleri bulunmaktadır<sup>21</sup>. Bir afet durumunda güvenlik personelinin ve teknik personelin çalışmalarını koordine etmek, triyaj, hastane tahliye işlemleri ve hastaların güvenli transferi ve afetlere hazırlık kapsamında tatbikatların organize edilmesi bu görevler arasında sıralanabilir<sup>22,23</sup>.

**Müdahale:** Afet durumunda hemşirelerin hem görev yaptıkları kuruluşlarda hem de bu kuruluşların dışında önemli rol ve sorumlulukları bulunmaktadır<sup>13</sup>. Bu kapsamda hayat kurtarıcı ve hastalık/yaralanmayı önleyici müdahalelerin başlatılması, sağlık ekibinin koordinasyonu, triyaj, ilk yardım, etkilenen toplumun bilgilendirilmesi, psikolojik destek sağlanması hemşirelerin önemli rolleri arasındadır<sup>19,24</sup>. Kimyasal, biyolojik, radyolojik saldırılar ya da kaza durumunda hemşireler dekontaminasyon işlemlerinde ve duşların kurulması gibi görevlerde rol alabilir. Ek olarak, hemşireler olay mahallinde veya sahra hastanelerinde de görev yapabilirler<sup>13</sup>. Son yıllarda sıklığı dikkat çekici bir artış gösteren pandemi afetlerinde de hemşirelere önemli görevler düşmektedir. Enfeksiyon vakalarının tedavi ve bakımı, teması takibi, örnek alınması, aşılama ve toplumsal bilincin geliştirilmesi bu görevler arasındadır<sup>25,26</sup>.

**İyileşme:** Bu aşama yavaş yavaş, acil bakıma muhtaç hasta/yaralıların azaldığı ve yardım kaynaklarının afet bölgesine ulaştığı, müdahale kapasitesinin arttığı aşamadır<sup>13</sup>. İyileşme aşamasında kısa ve uzun vadeli yeniden yapılanma projelerinin hayata geçmesi söz konusudur<sup>4</sup>. Hemşireler bu aşamada posttravmatik stres bozukluğu belirtilerini tanıyarak etkilenen bireylere psikolojik danışmanlık yapabilir. Sürveyans çalışmalarına katılabilir, aşılama programlarına rehberlik edebilir ve toplumun devam eden sağlık bakım gereksinimlerinin karşılanması için yürütülen faaliyetlere katılabilirler<sup>13</sup>.

## Türkiye’de Afetler ve Afet Yönetimi

Türkiye tropik fırtınalar ve volkan patlamaları dışında, dünya genelinde görülen diğer tüm doğal afetlerin yaşandığı ülkelerden biridir. Afetlerin yol açtığı can kaybı ve ekonomik kayıplar açısından OECD (İktisadi İşbirliği ve Gelişme Teşkilatı) ülkeleri arasında ilk sıralarda yer alan Türkiye’de, son 10 yılda sadece depremlerden dolayı yaklaşık 741 kişi hayatını kaybetmiştir<sup>2,27</sup>. Doğal afetlerin yanı sıra Türkiye, terör olayları ve sınır ülkelerindeki savaşların yol açtığı göç hareketleri gibi insan kaynaklı afetlerden de zaman zaman ciddi şekilde etkilenebilmektedir<sup>28,29</sup>.

Geçmişten günümüze kadarki süreçte gerek doğal afetlerden gerekse insan kaynaklı afetlerden önemli ölçüde etkilenmiş ve etkilenmeye devam eden bir ülke olan Türkiye’de afet yönetiminin gelişim süreci 1500’lü yıllarda başlamıştır. Küçük kıyamet olarak bilinen 1509 İstanbul depreminden sonra Padişah II. Beyazıt tarafından çıkarılan bir fermanla yıkılan evlerin yeniden yapılması için hane başına 20 altın verilmiştir ve birtakım yapı denetim kuralları ilk kez bu afet sonrası yürürlüğe konulmuştur. Bu uygulama afet yönetimi konusunda tarihte bilinen ilk uygulamadır<sup>6,30</sup>. Türkiye’de afet yönetiminin gelişim sürecinin ilk aşamalarında, afet yönetimi her ne kadar bütüncül bir

yaklaşımına dayanıyor ise de, tüm afetlerin aynı kategoride değerlendirilmesinden kaynaklanan bir takım zayıflıkların olduğu bilinmektedir<sup>6</sup>. Marmara depremine (1999) kadar afet yönetimi olayın meydana gelişinden sonra hasar giderme, tazmin ve yeniden inşaa faaliyetlerini kapsamış ve afet öncesi önlemlere yeterince önem verilmemiştir. Ancak ülke nüfusunun ve sanayi alanlarının en yoğun olduğu bölgelerde, büyük can kaybı ve ağır hasara yol açan 1999 Marmara Depremi ile bu anlayış değişmiştir. Afet yönetiminin müdahale ve hazırlık aşamalarının önemi daha iyi anlaşılmıştır<sup>30</sup>. Bu yeni anlayış doğrultusunda afet, acil durumlar ve sivil savunmaya ilişkin hizmetleri yürütmek üzere, 29.05.2009 tarih ve 5902 sayılı "Afet ve Acil Durum Yönetimi Başkanlığının Teşkilat ve Görevleri Hakkındaki Kanun"un yürürlüğe girmesiyle birlikte Başbakanlığa bağlı "Afet ve Acil Durum Yönetimi Başkanlığı (AFAD)" kurulmuştur<sup>30,31</sup>. "Afet ve Acil Durum Yönetimi Başkanlığı, Cumhurbaşkanlığı Hükümet Sistemi ile ilgili yapılan düzenlemeler kapsamında, 15 Temmuz 2018 tarihinde yayınlanan 4 Nolu Cumhurbaşkanlığı Kararnamesi ile İçişleri Bakanlığına bağlanmıştır"<sup>32</sup>.

### Türkiye'de Afetlerde Hemşirelerin Çalışma Alanları, Görev ve Sorumlulukları

Dünya genelinde, geçmişte afet yönetimi acil servisler, halk sağlığı merkezleri ve bazı ülkelerde orduda görevli hemşireler için gerekli olan bir uzmanlık eğitimi olarak görülmekteydi<sup>33</sup>. Bu yaklaşım gerek Türkiye'de gerekse tüm dünyada uluslararası kuruluşların çalışmaları doğrultusunda değişim göstermektedir. Söz konusu değişimde Hastane Kuruluşlarının Akreditasyonu Ortak Komisyonu'nun (the Joint Commission on Accreditation of Hospital Organizations: JCAHO), hastanelerde görevli hemşirelerin yılda iki kez afet tatbikatlarına katılmasını zorunlu tutmasının önemli etkisi olmuştur<sup>19</sup>. Ayrıca ICN ve WHO'ya göre hemşireler, afetlerden etkilenen topluluklara, bireylere ve ailelere sadece erken dönemde değil, uzun vadede de bakım hizmeti sunmak için yeterli bilgi ve becerilere sahip olmalıdır ve kendi uzmanlık alanları ne olursa olsun afetlerin tüm evrelerinde görev almalıdırlar<sup>11</sup>.

Türkiye'de hemşirelerin görev ve sorumlulukları yasa ve yönetmeliklerle düzenlenmektedir. Türkiye'de hemşirelerin yetkilerini tanımlayan ilk kanun 1954 yılında çıkarılmış ve 2007 yılında bu kanunun bazı maddelerinde değişiklikler yapılmıştır<sup>34</sup>. Hemşirelik Kanunu 8 Mart 2010 tarihinde çıkan yönetmelikle yeniden düzenlenmiştir. Düzenleme kapsamında hemşireler için 32 farklı çalışma alanı ve her çalışma alanı için görev ve sorumluluklar belirlenmiştir. Ancak afet hemşireliği bu alanlar arasında yer almamaktadır. Bu düzenlemeler çerçevesinde afet durumlarında hemşirelik hizmetlerine yalnızca başhemşirelerin görevleri arasında değinilmiştir. Başhemşirelerin afetlerle ilgili

görevi "Olağanüstü durumlarda afet planları doğrultusunda ilgili birimlerle işbirliği içinde, acil durum planlamaları yapar, protokol geliştirir ve/veya geliştirilmesini sağlar ve gerekli durumlarda uygulamaya koymak üzere ekibini hazırlar" şeklinde belirtilmiştir<sup>35</sup>.

Türkiye'de hemşireler afet durumunda görevli oldukları kuruluşlarda sağlık hizmeti sunumunu sürdürmenin yanında çeşitli arama kurtarma örgütlerine de katılabilmektedir. Toprak Ana Arama Kurtarma Ekibi, Afet ve Acil Durum Yönetimi Başkanlığı (AFAD), Arama Kurtarma Derneği (AKUT), Ulusal Medikal Kurtarma Ekipleri (UMKE) bu örgütler arasında sayılabilir<sup>36</sup>. Bu örgütler içerisinde UMKE personeli tamamen sağlık çalışanlarından oluşması bakımından diğer örgütlerden farklıdır. Ulusal Medikal Kurtarma Ekiplerine katılan tüm sağlık çalışanları aşağıda sıralanan görevleri yerine getirmekle yükümlüdür.

- Afet veya olağandışı durumlarda kazazedelere olay yerinde, medikal müdahale uygulamak ve kurtarmak
- Kurtarılan kazazedeleri sağlık kuruluşlarına nakletilmek üzere ambulans ve uygun nakil araçlarında görevli sağlık çalışanlarına teslim etmek
- Afetler ve olağan dışı durumlarda diğer sağlık ekiplerinin sunduğu tıbbi yardımların yeterli olmadığı durumlarda ve alanlarda, ekibin kendi donanım, personel ve eğitim imkanları dâhilinde ihtiyaç duyulan sağlık hizmetlerine destek vermek
- Olay yerinde sağlık hizmetlerinin yönetimini yapmak; triaj, tıbbi müdahale, nakil hazırlıkları, haberleşme ve kayıt yapmak
- Afet birimi ve diğer yerler ile gerekli iletişimi ve bilgi akışını sağlamak
- Faaliyetleri kapsamında ilgili kurum, kuruluş ve kişilerle işbirliği yapmak
- Gerekli hallerde, yurtdışında meydana gelen afet ve olağan dışı durumlarda sağlık hizmetlerinde görev almak<sup>37</sup>.

Türkiye'de afet ve acil durumlarda hizmet veren en önemli kuruluşlardan biri Kızılay'dır. Acil barınma, acil beslenme, acil yardım desteği, kan ve kan ürünleri, kısmi acil sağlık ve psikososyal destek sağlanması Kızılay'ın başlıca görevleri arasındadır<sup>36</sup>. Afetlerde gönüllü çalışan hemşirelere ek olarak Kızılay bünyesinde kadrolu çalışan yaklaşık 404 hemşire bulunmaktadır<sup>38</sup>.

### Türkiye'de Afet Hemşireliği Eğitimi

Afet durumunda sağlık hizmeti sunmak, belirsiz şartlar altında kıt kaynakların (insan ve malzeme) yönetimi ve güvenlik risklerini kontrol altında tutma gibi özel beceriler gerektirir. Afetler ayrıca türüne ve özelliğine göre günlük pratikte sık karşılaşılmayan çeşitli sağlık sorunlarına yol açabilmektedir. Örneğin New

## Afet Hemşireliği

York'ta 11 Eylül (2001) terör olaylarından sonra, acil müdahale edilen vakaların %37'sinde inhale edilen toksinlerin yol açtığı inhalasyon yaralanmaları görülmüştür<sup>39</sup>. Tokyo metrosu sarin gazı saldırısında (1995) 5500 kişi etkilenmiş ve kolinerjik hiperstimülasyon nedeniyle 12 yolcu hayatını kaybetmiştir<sup>40</sup>. Ayrıca COVID-19 pandemi sürecinde de sağlık çalışanlarının kişisel koruyucu ekipman kullanımı, tedavi ve tanı algoritmaları konusunda eğitim gereksinimi ortaya çıkmıştır<sup>41</sup>. Afet durumlarının doğasından kaynaklanan zorluklar ve afetlerin yol açtığı özel sağlık sorunları göz önünde tutulduğunda hastalara birebir bakım hizmeti sunan hemşirelerin afet şartlarında bu hizmeti sürdürebilmek için önceden eğitim alması ve hazırlıklı olmasının önemi ortaya çıkmaktadır<sup>38</sup>.

Afet hemşireliği Türkiye gibi afet riski yüksek ülkeler olan Japonya, Amerika Birleşik Devletleri (ABD), Çin, İngiltere ve İtalya gibi birçok ülkede hemşireliğin ayrı bir uzmanlık alanı olarak özelleşmiştir<sup>42</sup>. Türkiye'de ise henüz afet hemşireliği dalında yüksek lisans ya da doktora düzeyinde uzmanlık eğitimi veren programlar bulunmamaktadır. Ülke genelinde 2020 yılı itibarıyla lisans düzeyinde hemşirelik eğitimi veren 124 eğitim programı faaliyetlerini sürdürmektedir. Bu programların 36'sının müfredatında afetleri konu alan dersler yer almaktadır. Bu dersler farklı isimler ve içeriklere sahiptir ve çoğunlukla Acil Hemşireliği ve Halk Sağlığı Hemşireliği konuları içinde yer almaktadır<sup>42,43</sup>.

Gerek afet hemşireliği konusunda standart bir müfredatın bulunmaması gerek bu konuda verilmekte olan derslerin içeriklerinin farklı oluşu göz önüne alındığında Türkiye'de lisans düzeyinde afet hemşireliği eğitimi için bir standardizasyonun olmadığını söylemek mümkündür<sup>42</sup>. Lisans eğitimi sonrasında ise hemşirelerin afet hemşireliği konusunda kendilerini yetiştirebilmeleri için çeşitli olanaklar bulunmaktadır. Hastanelerde verilen hizmet içi eğitimler bu olanakların başında gelmektedir. Bu eğitimler kapsamında ilkyardım, yangına müdahale, kimyasal, biyolojik, radyolojik ve nükleer (KBRN) ajanlar ve dekontaminasyon konularında bilgiler verilmektedir<sup>44,45</sup>. Türkiye'de Afet hemşireliği alanında lisansüstü eğitim programları bulunmamaktadır ancak hemşireler, afet yönetimi lisansüstü programlarına başvurabilmekte ve afet yönetimi alanında uzmanlaşabilmektedir<sup>42</sup>.

## Türkiye'de Afet Hemşireliği Alanında Yapılan Araştırmalar

Afet hemşireliği Türkiye'de gelişme aşamasındadır. Afet hemşireliği eğitimi ve hemşirelerin bu alanda yetkinlik kazanması gelişim sürecinin devamlılığını sağlayan önemli dinamikler arasındadır<sup>11</sup>. Türkiye'de 2010-2020 yılları arasında afet hemşireliği ve hemşirelerin ve hemşirelik öğrencilerinin bu alandaki yetkinliğine ilişkin yapılan araştırmalar Tablo II'de görülmektedir.

**Tablo II.** Türkiye'de 2010-2020 yılları arasında afet hemşireliği konusunda yapılan araştırmalar

Referans	Yöntem/Örneklem	Amaç	Birincil bulgu
Andsoy 2016 <sup>47</sup>	Tanımlayıcı/ Hemşireler (n=260)	Kimyasal saldırılarda yapılması gerekenlere ilişkin hemşirelerin bilgi düzeyi ve düşüncelerinin incelenmesi	Hemşirelerin çoğunluğu kimyasal saldırıya yönelik herhangi bir eğitime katılmadıklarını ve bu konuda eğitim almak istediğini belirtmiştir
Sezer 2020 <sup>48</sup>	Tanımlayıcı/ Hemşirelik öğrencileri (n=268)	Öğrencilerin afet konusundaki bilgi ve bilinç düzeylerinin belirlenmesi	Öğrencilerin afet konusunda bilgili oldukları ancak bilinç düzeylerinin yetersiz olduğu belirlenmiştir
Bayraktar 2017 <sup>50</sup>	Tanımlayıcı/ Hemşirelik öğrencileri (n=73)	Hemşirelik lisans son sınıf öğrencilerinin afete hazırlik durumlarının belirlenmesi	Öğrencilerin afetlere yeterli düzeyde hazır olmadığı belirlenmiştir
Hisar 2015 <sup>49</sup>	Tanımlayıcı/ Hemşirelik öğrencileri (n=440)	Öğrencilerin afetlerde verilen sağlık hizmetleri ile ilgili bilgi düzeylerini belirlemek	Öğrencilerin afetlerde gerekli tıbbi malzemeler, dekontaminasyon, sahra hastaneleri, triyaj konularında eğitim gereksinimi olduğu belirlenmiştir
İyemür 2020 <sup>22</sup>	Tanımlayıcı/ Hemşireler (n=402)	Hemşirelerin hastane afet ve acil durum planları ile ilgili görüşlerinin incelenmesi	Mesleğe yeni başlayanlar dışında hemşirelerin çoğunun afet ve acil durum eğitimi aldığı belirlenmiştir
Kalanlar 2018 <sup>56</sup>	Tanımlayıcı/ Hemşirelik öğrencileri (n=150)	Jenning'in Hemşirelikte Afet Yönetim Modeline dayalı eğitimin etkinliğinin değerlendirilmesi	Afet Hemşireliği ve Yönetimi konusunda verilen derslerde Jennings'in Hemşirelikte Afet Yönetim Modeli kullanılabilir
Kılıç 2018 <sup>57</sup>	RKDÇ*/ Hemşirelik öğrencileri (n=76)	Psikolojik ilk yardım eğitiminin afete hazırlık ve öz-yeterlik algısı üzerindeki etkisini araştırmak	Psikolojik ilk yardım eğitiminin, afete hazırlık algısının yanı sıra genel öz yeterlik algısını da olumlu etkilediği belirlenmiştir.
Koca 2020 <sup>55</sup>	RKDÇ / Hemşirelik öğrencileri (n=235)	Jennings Afet Hemşireliği Yönetim Modeli ve öğrenme yönetimi sistemi kullanılarak verilen eğitimin incelenmesi	Eğitim programının afete hazırlık algısı ve müdahale öz-yeterliğinin geliştirilmesinde anlamlı etkiye sahiptir
Özpulat 2018 <sup>43</sup>	Tanımlayıcı/ Hemşirelik öğrencileri (n=146)	İki farklı üniversiteden öğrencilerin afet hemşireliği hakkındaki bilgi düzeyi ve afete hazırlık durumlarını belirlemek	Farklı üniversiteler arasında öğrencilerin afetler ve afet hemşireliği eğitimi alma ve afete hazırlığına ilişkin bilgi puanları anlamlı farklılıklar göstermiştir
Öztekin 2015 <sup>53</sup>	Tanımlayıcı/ Hemşirelik öğrencileri (n=1053)	İstanbul (Türkiye) ve Miyazaki'den (Japonya) öğrencilerinin afete hazırlık ve müdahale konusundaki algılarının incelenmesi	İstanbul'daki hemşirelere göre en olası afet deprem, Miyazaki'dekilere göre tayfun/ kasırgaydı. Hemşireler, afetlerde triyaj ve yönetsel yerine bakım verici rolleri almaya istekliydiler
Taşkıran 2019 <sup>45</sup>	Tanımlayıcı/ Hemşireler (n=406)	Hemşirelerin afetlere ilişkin hazır olma ve temel yeterlilik algılarının incelenmesi	Hemşireler kendilerini bazı afetlere hazırlık alanlarında diğerlerine göre daha yetkin görmektedirler
Ünver 2018 <sup>54</sup>	Ön test-son test tasarımı/ Hemşirelik öğrencileri (n=87)	Simülasyon tabanlı eğitimin öğrencilerin afete hazır olma algısına etkisinin analizi	Eğitim etkinliği afete hazır olma algılarında anlamlı bir artış sağlamıştır
Tas 2020 <sup>46</sup>	Tanımlayıcı/ Hemşireler (n=230)	Hemşirelerin afetlere ilişkin farkındalık düzeylerinin belirlenmesi	Hemşirelerin yarısından fazlası afetlere hazırlık, müdahale ve afet sonrası kategorilerinde kendilerini kısmen yeterli görmektedir.
Öztekin 2014 <sup>51</sup>	Tanımlayıcı/ Hemşirelik öğrencileri (n=1031)	İstanbul ve Miyazaki'de 4 yıllık hemşirelik lisans öğrencilerinin afete hazırlık ve müdahale ile ilgili eğitim ihtiyaçlarını karşılaştırmak	Miyazaki'deki hemşirelik öğrencilerinin eğitim ihtiyaçları İstanbul'daki öğrencilere göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.
Öztekin 2015 <sup>52</sup>	Tanımlayıcı/ Hemşirelik eğitimcisi (n=144)	İstanbul ve Miyazaki'deki hemşirelik eğitimcilerinin afet hazırlığı ve müdahalesi konusundaki görüşlerinin karşılaştırılması	Katılımcıların yaklaşık yarısı konuya ilişkin temel düzeyde eğitime sahip olduğu belirlenmiştir.

\*: Randomize Kontrollü Deneysel Çalışma

İncelenen araştırmaların onikisi tanımlayıcı türde, ikisi randomize kontrollü deneysel çalışma, biri ise kesitsel niteliktedir. Araştırmaların 10'u hemşirelik öğrencileri ile dördü hemşirelerle ve biri hemşirelik eğitimcileriyle gerçekleştirilmiştir. Hemşirelerle yapılan çalışmalarda hemşirelerin kendilerini afet hazırlığının bazı alanlarında düşük bazılarında ise orta derecede yetkin bulduğu<sup>45</sup>, hemşirelerin yarısından fazlasının afetlere hazırlık, müdahale ve afet sonrası kategorilerinde kendilerini kısmen yeterli gördüğü<sup>46</sup>, hemşirelerin çoğunluğunun afetlere yönelik eğitimi hizmet içi eğitimler kapsamında aldığı<sup>22</sup> ve hemşirelerin kimyasal saldırılarda yapılması gerekenler konusunda eğitim gereksinimi olduğu<sup>47</sup> belirlenmiştir.

Öğrencilerle yapılan çalışmalarda afetler ve afet hemşireliğine ilişkin bilgi düzeyi, afete hazırlıklı olma algısı ve afet hemşireliği eğitimlerinde kullanılan tekniklerin etkinliği olmak üzere üç ana tema ortaya çıkmaktadır. Çalışma sonuçları hemşirelik öğrencilerinin afetler konusunda yeterli düzeyde bilinçli olmadığını<sup>48</sup>, afetlerde sağlık hizmetleri konusunda eğitim gereksinimleri olduğunu<sup>49</sup>, kendilerini afetlere karşı yeterince hazır hissetmediklerini<sup>50</sup> ve afetler ve afet hemşireliği hakkında verilen eğitim bakımından üniversiteler arasında önemli farklılıklar olduğunu göstermektedir<sup>43</sup>. Ayrıca Öztekin ve arkadaşlarının çalışmasında Miyazaki'deki (Japonya) ve İstanbul'daki hemşirelik öğrencilerinin afete hazırlık ve müdahale ile ilgili eğitim ihtiyaçları karşılaştırılmış ve Miyazaki'deki öğrencilerin eğitim ihtiyacının İstanbul'dakilere göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir<sup>51</sup>. Öztekin ve arkadaşlarının hemşirelik eğitimcileri ile gerçekleştirdikleri araştırmada ise hemşirelik eğitimcilerinin yaklaşık yarısının afet hazırlığı ve müdahalesi konusunda temel düzeyde eğitime sahip olduğu belirlenmiştir<sup>52</sup>.

Öztekin ve arkadaşlarının bir diğer çalışmasında ise hemşirelik öğrencilerinin afet durumunda yönetsel roller yerine bakım verici roller üstlenmeye istekli olduğunu göstermiştir<sup>53</sup>.

Afet hemşireliği eğitimlerinde kullanılan tekniklere ilişkin çalışmalarda ise simülasyon tabanlı eğitimin etkin bir yöntem olduğu<sup>54</sup>, Jennings'in Hemşirelikte Afet Yönetim Modeli'nin eğitimlerde kullanılabilirliği<sup>56,55</sup> ve psikolojik ilk yardım eğitiminin afete hazırlık ve öz-yeterlik algısı üzerinde geliştirici etkisi olduğu gösterilmiştir<sup>57</sup>.

## Sonuç

Türkiye'de hemşireler afet durumunda görevli oldukları kuruluşlarda sağlık hizmeti sunumunu sürdürmenin yanında çeşitli arama kurtarma örgütlerine katılabilmekte ve Kızılay bünyesinde hizmet verebilmektedir. Bununla birlikte, Türkiye'de hemşirelerin yetkilerini belirleyen yasa ve yönetmeliklerde afet durumun-

daki görevlerine ilişkin kapsamlı bir düzenleme bulunmamaktadır. Ayrıca afetler ve afet hemşireliği konusunda lisans düzeyinde standart bir eğitim müfredatı oluşturulmamıştır. Hemşireler lisans eğitiminden sonra Sağlık Bakanlığı, arama kurtarma örgütleri ya da özel kuruluşların verdiği eğitimlerle afetlerde hemşirelik hizmetleri konusunda kendilerini geliştirme fırsatına sahiptir. Ancak söz konusu eğitimler de sınırlıdır. Nitekim Türkiye'de yapılan bilimsel araştırmalar hemşirelerin ve hemşirelik öğrencilerinin afet hemşireliği konusunda bilgi ve eğitim gereksinimi olduğunu göstermektedir.

Hemşireler sağlık çalışanları içinde en büyük orana sahip olan meslek grubudur. Bu bakımdan afet öncesi, sırası ve sonrasını kapsayan afet yönetimi döngüsünün her aşamasına katılmaları afetlerle ilgili sağlık hizmetlerinin planlanması ve sunumu için büyük önem taşımaktadır. Afet riski yüksek bir ülke olan Türkiye'de, afet hemşireliğinin gelişim gösterebilmesi için hemşirelerin afetlerdeki görevlerine ilişkin yasal düzenlemelerin yapılması ve lisans düzeyinde standart bir eğitim müfredatının oluşturulması oldukça önemlidir.

### Etik Kurul Onay Bilgisi:

Makale derleme türünde bir eser olması nedeniyle Etik Kurul Onayı alınmamıştır.

**Araştırmacı Katkı Beyanı:** Fikir ve tasarım: P.Ş. A.G.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: P.Ş., A.G.

**Destek ve Teşekkür Beyanı:** Bu makalenin hazırlanması sürecinde herhangi bir finansal destek sağlanmamıştır.

**Çıkar Çatışması Beyanı:** Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

## Kaynaklar

1. Furedi F. The changing meaning of disaster. *Area*, 2007;39(4):482-489.
2. EM-DAT. Emergency Event Database. Retrieved from: <https://public.emdat.be/data> (Accessed 15 November, 2020).
3. Chacko S, Randolph R, Morsch G. Disaster Medicine: Public Health Preparedness for Natural Disasters. *FP Essent*, 2019;487:17-22. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31799816>
4. Işık Ö, Aydınlioğlu HM, Koç S, Gündoğdu O, Korkmaz G, Ay A. Afet yönetimi ve afet odaklı sağlık hizmetleri. *Okmeydanı Tıp Dergisi*, 2012;28(2):82-123.
5. Şahin Ş, Üçgül İ. Türkiye'de afet yönetimi ve iş sağlığı güvenliği. 2019
6. Kemaloğlu M. Türkiye'de afet yönetiminin tarihi ve yasal gelişimi. *Akademik Bakış Dergisi*, 2015;52:126-147.
7. Auf der Heide E, Scanlon J. The role of the health sector in planning and response. *Emergency management: Principles and practice for local government*, 2007;183-206.
8. Shoaf K. Organizing the health sector for response to disasters. *Cien Saude Colet*, 2014;19(9):3705-3715. <https://doi.org/10.1590/1413-81232014199.03722014>
9. Putra A, Petpichetchian W. Public health nurses' roles and competencies in disaster management. *Nurse Media Journal of Nursing*, 2011;1(1):1-14.

## Afet Hemşireliği

10. Taşkıran G, Baykal Ü. Afetler ve Türkiye’de Hemşirelerin Afetlere Hazır Olma Durumları: Literatür İnceleme. Sağlık ve Hemşirelik Yönetimi Dergisi, 2017;4(2):79-88.
11. ICN. International Council of Nurses Core Competencies In Disaster Nursing Version 2.0. Retrieved from: [https://www.icn.ch/sites/default/files/inline-files/ICN\\_Disaster-Comp-Report\\_WEB.pdf](https://www.icn.ch/sites/default/files/inline-files/ICN_Disaster-Comp-Report_WEB.pdf). (Accessed 15 November, 2020).
12. McDonald L. Florence Nightingale and the early origins of evidence-based nursing. Evid Based Nurs, 2001;4(3):68-69. <https://doi.org/10.1136/ebn.4.3.68>
13. Powers R, Daily E. International disaster nursing. Cambridge University Press. 2010
14. Veenema TG. Disaster nursing and emergency preparedness. Springer Publishing Company. 2018
15. World Health Organization. (2009). Western Pacific Region; International Council of Nursing (ICN). ICN Framework of Disaster Nursing Competencies. Geneva, Switzerland: WHO and ICN.
16. Yamamoto A. Development of disaster nursing in Japan, and trends of disaster nursing in the world. Jpn J Nurs Sci, 2013;10(2):162-169. <https://doi.org/10.1111/jjns.12042>
17. Grochtdreis T, de Jong N, Harenberg N, Görres S, Schröder-Bäck P. Nurses’ roles, knowledge and experience in national disaster pre-paredness and emergency response: A literature review. South Eastern European Journal of Public Health (SEEJPH). 2016
18. Al Thobaity A, Plummer V, Williams B. What are the most common domains of the core competencies of disaster nursing? A scoping review. International emergency nursing, 2017;31:64-71.
19. Cole FL. The role of the nurse practitioner in disaster planning and response. Nurs Clin North Am, 2005;40(3):511-521, ix. <https://doi.org/10.1016/j.cnur.2005.04.007>
20. Rivera-Rodriguez, E. (2017). Role of the nurse during disaster preparedness: A systematic literature review and application to public health nurses (Doctoral dissertation, Walden University)
21. Fahlgren TL, Drenkard KN. Healthcare system disaster preparedness, part 2: nursing executive role in leadership. J Nurs Adm, 2002;32(10):531-537. <https://doi.org/10.1097/00005110-200210000-00008>
22. İytemür A, Yeşil, ST. Bir üniversite hastanesinde çalışan hemşirelerin hastane afet ve acil durum planları ile ilgili görüşlerinin incelenmesi. Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi, 2020;7(2):138-148.
23. Grochtdreis T, de Jong N, Harenberg N, Görres S, Schröder-Bäck P. Nurses’ roles, knowledge and experience in national disaster preparedness and emergency response: A literature review. SEEJPH 2016, DOI:10.4119/UNIBI/SEEJPH-2016-133
24. Daily E, Padjen P, Birnbaum M. A review of competencies developed for disaster healthcare providers: limitations of current processes and applicability. Prehosp Disaster Med, 2010;25(5):387-395. <https://doi.org/10.1017/s1049023x00008438>
25. Corless IB, Nardi D, Milstead JA, Larson E, Nokes KM, Orsega S, Kurth AE, Kirksey K. M, Woith W. Expanding nursing's role in responding to global pandemics 5/14/2018. Nurs Outlook, 2018;66(4):412-415. <https://doi.org/10.1016/j.outlook.2018.06.003>
26. Fawaz M, Anshasi H, Samaha A. Nurses at the Front Line of COVID-19: Roles, Responsibilities, Risks, and Rights. Am J Trop Med Hyg, 2020;103(4):1341-1342. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.20-0650>
27. Dölek İ. Türkiye'nin Fiziki Coğrafyası, Editörler: Hamza Akengin, İskender Dölek. Türkiye’de Doğal Afetler, Pegem Akademi 2. Baskı, 2019, Ankara, (pp.311-365). DOI: 10.14527/9786053180647.12
28. Dücan E, Özsoylu AF. Türkiye’de Terörün Sosyo-Ekonomik Nedenlerinin Bölgesel Analizi: Panel Veri Analizi. Çukurova Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi, 2016;20(2):111-132.
29. Kara P, Korkut R. Türkiye’de göç, iltica ve mülteciler. Türk İdare Dergisi, 2010;467(1):153-162.
30. Özmen B, Özden AT. Türkiye'nin afet yönetim sistemine ilişkin eleştirel bir değerlendirme. Journal of Faculty of Political Science 2013;49.
31. Law on The Organization and Duties of Disaster and Emergency Management. T.R. Official newspaper, 17.06.2009, Issue: 27261, Retrieved from: <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2009/06/20090617-1.htm>
32. AFAD ve Tarihçesi. Erişilebilir:<https://www.afad.gov.tr> > afad-hakkında, Erişildi: 15 Kasım 2021
33. Pattillo MM. Mass casualty disaster nursing course. Nurse Educator, 2003;28(6):271-275.
34. Hemşirelik Kanununda Değişiklik Yapılmasına Dair Kanun. TC Resmi gazete, 02.05.2007, Sayı: 26510. Erişilebilir: <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2007/05/20070502-3.htm>.
35. Hemşirelik Yönetmeliği. TC Resmi gazete, 08.03.2010, Sayı: 27515. Erişilebilir: <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2010/03/20100308-4.htm>.
36. Günaydın M, Tatlı Ö, Genç EE. Arama Kurtarma Örgütleri ve UMKE. Doğal Afetler ve Çevre Dergisi, 2017;3(1):56-63.
37. UMKE. TC Ministry of Health, General Directorate of Emergency Health Services. Retrieved from: <https://acilafet.saglik.gov.tr/TR,4457/umke.html>. (Accessed 15 November, 2020).
38. Kalanlar B, Kubilay G. Afetlerde toplum sağlığının korunmasında önemli bir kavram: Afet Hemşireliği. Florence Nightingale Hemşirelik Dergisi, 2015;23(1):57-65.
39. Centers for Disease Control and Prevention. Rapid assessment of injuries among survivors of the terrorist attack on the World Trade Center--New York City, September 2001. MMWR: Morbidity and mortality weekly report, 2002;51(1):1-5.
40. Tokuda Y, Kikuchi M, Takahashi O, Stein GH. Prehospital management of sarin nerve gas terrorism in urban settings: 10 years of progress after the Tokyo subway sarin attack. Resuscitation, 2006;68(2):193-202.
41. Singh A, Haynes M. The challenges of COVID-19 in nursing education: The time for faculty leadership training is now. Nurse education in practice. 2020
42. Erdoğan, Ö. Afet Hemşireliği Eğitimi. Türkiye Klinikleri Surgical Nursing-Special Topics, 2018;4(3):115-120.
43. Ozpulat F, Kabasakal E. Knowledge levels of nursing students on disaster nursing and their state of disaster preparedness. Health Sciences, 2018;7(8).
44. Vatan F, Salur D. Yönetici hemşirelerin hastanelerdeki deprem afet planları konusundaki görüşlerinin incelenmesi. Maltepe Üniversitesi Hemşirelik Bilim ve Sanatı Dergisi, 2010;3(1):32-44.
45. Taskiran G, Baykal U. Nurses’ disaster preparedness and core competencies in Turkey: a descriptive correlational design. International nursing review, 2019;66(2):165-175.
46. Tas F, Cakir M, Kadioglu S. Identification of the preparedness level of nurses for disasters in Turkey: A university hospital example. International Journal Of Disaster Risk Reduction, 2020;44:101441.
47. Andsoy I, Kes D, Top R, Dikici İ C. Dünyanın tehdidi kimyasal savaş: hemşireler kimyasal bir saldırı durumunda yapılması gereken uygulamalara ilişkin neler biliyor? Bozok Medical Journal, 15.



48. Sezer A. Hemşirelik Bölümündeki Öğrencilerin Afet Konusundaki Bilgi ve Bilinç Düzeyleri. *Resilience*, 2020;4(1):89-101.
49. Hisar KM, Yurdakul A. Bir üniversitenin hemşirelik öğrencilerinin afetlerde sağlık hizmetleri ile ilgili bilgilerinin değerlendirilmesi. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 2015;3(2):54-65.
50. Bayraktar, N., & Yıldırım, M. Senior Undergraduate Nursing Students' Perceptions of Disaster Preparedness: A Descriptive Study. *Disaster medicine and public health preparedness*, 2016;10(4):557-561.
51. Öztekin, SD, Larson EE, Altun Uğraş G, Yüksel S. Educational needs concerning disaster preparedness and response: A comparison of undergraduate nursing students from Istanbul, Turkey, and Miyazaki, Japan. *Japan Journal of Nursing Science*, 2014;11(2): 94-101.
52. Öztekin, SD, Larson EE, Altun Uğraş G, Yüksel S, Savaşer S. Nursing educators' perceptions about disaster preparedness and response in Istanbul and Miyazaki. *Japan Journal of Nursing Science*, 2015;12(2):99-112.
53. Öztekin SD, Larson EE, Yüksel S, Altun Uğraş G. Undergraduate nursing students' perceptions about disaster preparedness and response in Istanbul, Turkey, and Miyazaki, Japan: A cross-sectional study. *Japan Journal of Nursing Science*, 2015;12(2):145-153.
54. Unver V, Basak T, Tastan S, Kok G, Guvenc G, Demirtas A, Ayhan H, Köse G, Iyigun E, Tosune N. Analysis of the effects of high-fidelity simulation on nursing students' perceptions of their preparedness for disasters. *International emergency nursing*, 2018;38:3-9.
55. Koca B, Arkan G. The effect of the disaster management training program among nursing students. *Public health nursing*, 2020;37(5):769-777.
56. Kalanlar, B. (2018). Effects of disaster nursing education on nursing students' knowledge and preparedness for disasters. *International journal of disaster risk reduction*, 28, 475-480
57. Kılıç N, Şimşek N. The effects of psychological first aid training on disaster preparedness perception and self-efficacy. *Nurse education today*, 2019;83:104203.

DERLEME

# Covid-19'da Cinsiyet Hormonlarının İmmün Yanıt Üzerine Etkileri

Ayşegül YILMAZ<sup>1</sup>, Demet KAÇAROĞLU<sup>2</sup>, Yasemin ATICI<sup>3</sup>,  
Hilal ŞAMANDAR AYDAŞ<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Lokman Hekim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Ankara.

<sup>2</sup> Lokman Hekim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, Ankara.

<sup>3</sup> Lokman Hekim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı, Ankara.

<sup>4</sup> Lokman Hekim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Ana Bilim Dalı, Ankara.

## ÖZET

Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19), şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2'nin (SARS-CoV-2) neden olduğu özellikle akciğerde şiddetli doku hasarına neden olan, yoğun inflamatuvar yanıt oluşturan bulaşıcı bir hastalıktır. Yapılan çalışmalar, COVID-19 enfeksiyonu olan erkeklerin kadınlara göre daha şiddetli semptomlar gösterdiği, yaşlı popülasyonunda COVID-19'dan ölüm riskinin gençlere göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Erkeklerde COVID-19'un kadınlara göre daha ciddi seyretmesi, cinsiyet hormonlarının bu duruma etkisinin olabileceğini düşündürmektedir. Kadın ve erkeklerde cinsiyet hormon seviyelerindeki farklılık immün yanıtları önemli derecede etkilemektedir. COVID-19 pandemisinin sağlık sistemleri ve küresel ekonomi üzerindeki etkileri göz önüne alındığında, yenilikçi tedavi stratejilerine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu doğrultuda, cinsiyet hormon terapileri COVID-19 hastaları için umut verici terapötik stratejiler sağlayabilir. Bu derlemede, COVID-19 enfeksiyonu prognozunda etkili olabilecek cinsiyet hormonlarının immün sistemdeki etkileri ve tedavi stratejileri üzerine yapılan çalışmalar incelenmiştir. Cinsiyet hormonlarının immün sistem üzerindeki etkileri dikkate alınarak uygulanan hormon tedavilerinin klinisyenlere yol göstereceğini ve COVID-19 tedavi protokollerine katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelime:** COVID-19. SARS-CoV-2. Cinsiyet hormonları. İmmün yanıt. Hormon tedavisi.

## Effects of Sex Hormones on Immune Response in Covid-19

### ABSTRACT

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is an infectious disease caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) that produces an intense inflammatory response, causing severe tissue damage, especially in the lung. Studies have reported that men with COVID-19 infection show more severe symptoms than women, and the risk of death from COVID-19 in the elderly population is higher than young people. The fact that COVID-19 is more serious in men than in women suggests that sex hormones may have an effect on this situation. Differences in sex hormone levels in men and women significantly affect immune responses. Considering the effects of the COVID-19 pandemics on health systems and the global economy, innovative treatment strategies are needed. Accordingly, sex hormone therapies may provide promising therapeutic strategies for COVID-19 patients. In this review, studies on the effects of sex hormones on the immune system and treatment strategies that may be effective in the prognosis of COVID-19 infection were examined. Considering the effects of sex hormones on the immune system, we think that application of hormone treatment may be a guide for clinicians and contribute to COVID-19 treatment protocols.

**Key Words:** COVID-19. SARS-CoV-2. Sex hormones. Immune response. Hormone therapy.

**Geliş Tarihi:** 01.Ekim.2021

**Kabul Tarihi:** 07.Aralık.2021

Ayşegül YILMAZ  
Lokman Hekim Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı,  
Ankara.  
Tel: 0535 660 31 11  
E-posta: aysegul.yilmaz@lokmanhekim.edu.tr

### Yazarların ORCID Bilgileri:

Ayşegül YILMAZ: 0000-0002-9541-9853  
Demet KAÇAROĞLU: 0000-0003-4920-0516  
Yasemin ATICI: 0000-0003-1833-7595  
Hilal ŞAMANDAR AYDAŞ: 0000-0001-7651-3732

Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19), şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2'nin (SARS-CoV-2) neden olduğu yüksek oranda bulaşıcı bir hastalıktır<sup>1,2</sup>. COVID-19, ilk olarak Çin'in Wuhan şehrinde 2019 yılının Aralık ayında ortaya çıkmış olup, Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından küresel pandemi olarak duyurulmuştur<sup>3</sup>.

Johns Hopkins Üniversitesi'nin güncellenmiş epidemiyolojik verileri, Eylül 2021'nin sonlarına doğru COVID-19 nedeniyle 231 milyonun üzerinde vaka ve 4 milyonun üzerinde ölüm olduğunu göstermektedir<sup>4</sup>. SARS-CoV-2 dünya çapında hızla yayılmaya devam etmektedir. Yapılan çalışmalarda, COVID-19 enfeksi-

yonu olan erkeklerin kadınlara göre daha şiddetli semptomlar gösterdiği, yaşlı popülasyonunda COVID-19'dan ölüm riskinin gençlere göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Hem erkek hem de kadın hastalarda genç yaş, COVID-19'dan korunmada avantaj sağlamaktadır<sup>4-11</sup>.

SARS-CoV-2, anjiyotensin dönüştürücü enzim tip 2 (ACE-2) reseptörü ve transmembran serin proteaz 2 (TMPRSS2) reseptörü yoluyla hücreye girer<sup>12</sup>. Cinsiyet hormonları ACE-2 ve TMPRSS2 reseptörlerinin ekspresyonunu değiştirdiği için viral yükü etkiler.

Bağışıklık yanıtındaki cinsiyet farklılıkları, hormonların doğrudan etkisinden veya kromozomal farklılıklardan kaynaklanabilir<sup>13</sup>. Cinsiyet hormonları, sadece SARS-CoV-2'nin hücre içine girişini ve yükünü etkilemekle kalmaz, aynı zamanda klinik belirtileri, komplikasyonları ve hastalığın prognozunu da şekillendirebilir. Cinsiyet hormonlarının seviyeleri, hem doğal hem de adaptif bağışıklık yanıtının düzenlenmesinde rol oynar<sup>14</sup>. Ayrıca yaşa bağlı olarak azalan cinsiyet hormon seviyeleri, yaşlı bireylerde proinflamatuar yanıtın artmasına ve COVID-19 enfeksiyonunun şiddetlenmesine neden olabilir<sup>15</sup>.

Birçok bulaşıcı hastalıkta kadınların erkeklerden daha güçlü bir bağışıklık yanıtı oluşturduğu gözlemlenmiştir. Genel olarak, kadın bağışıklık sistemi patojenlere daha güçlü tepki vererek daha yüksek miktarlarda interferon ve antikör üretir; esas olarak bu koruyucu etkiyi östrojenin sağladığı bilinmektedir<sup>16</sup>. Testosteronun bağışıklık yanıtları üzerindeki etkileri, östrojenler kadar belirgin değildir ve bu durum X kromozomu kaynaklı olabilir<sup>17</sup>.

COVID-19 enfeksiyonu için tedavi stratejilerinde, vaka ve ölüm oranlarının altında yatan sebeplerde cinsiyet hormonlarının etkisinin anlaşılması, klinik ve halk sağlığı açısından geniş bir öneme sahiptir. Cinsiyet hormonlarındaki farklılıklar, COVID-19 enfeksiyonunun başlangıcına, ilerlemesine hatta aşı etkinliğine ve ilaç yanıtına katkıda bulunabilir. Bu derlemede, COVID-19 enfeksiyonunda cinsiyet hormonlarının immün sistem üzerindeki etkileri detaylı olarak incelenerek bu hormonlar hedefli terapötik yaklaşımlar tartışılmıştır.

## Östrojenler ve Progesteron

Östrojenler, genel olarak ovaryumlar tarafından sentezlenir. Aynı zamanda, erkeklerde az miktarda testislerde ve her iki cinsiyette adrenal bezlerde, beyinde ve yağ dokusunda da üretilebilir. Östrojenler; estron, estradiol (E2), estriol ve estetrol olmak üzere 4 major gruptan oluşmaktadır<sup>18</sup>. Bunlardan (E2), üreme çağındaki memeli dişilerin serumunda bulunan ana östrojendir<sup>19</sup>. Östrojenler, aromataz enziminin androjenlerin demetilasyonunu katalizlemesiyle oluşturulur<sup>20</sup>. Östrojenlerin genital sistem, kas-iskelet sistemi, kar-

diyovasküler sistem, sinir sistemi üzerine etkileri yaygın olarak bilinirken son yıllarda immün sistem üzerinde de önemli etkileri olduğu gösterilmiştir<sup>14,21</sup>. Östrojenler, immün sistem hücrelerinde etkilerini reseptörlerle etkileşim yoluyla hücrelerin antijen sunumunu, olgunlaşmasını, farklılaşmasını, çoğalmasını ve sitokin üretimini düzenleyerek gösterir<sup>22</sup>. Östrojenler, immün hücrelerdeki fonksiyonlarını spesifik reseptörlerine bağlanarak sinyal yolları üzerinden protein sentezi regülasyonu ile gösterir<sup>23</sup>.

T ve B lenfosit, timosit, T regülatör hücre (Treg), monosit, makrofaj, dendritik hücrenin alt tipleri, doğal öldürücü hücreler (NK) gibi immün sistem hücreleri östrojen reseptör alfa (E $\alpha$ ), östrojen reseptör beta (E $\beta$ ) ve G protein ilişkili östrojen reseptör (GPER) gibi östrojen reseptörlerini farklı düzeylerde eksprese ederler<sup>24,25</sup>. Östrojenlerin en çok üretilen ve reseptör afinitesi en yüksek formu olan E2'nin, anti-inflamatuar ve immün sistemi güçlendirici etkileri vardır<sup>26</sup>. E2 seviyesi kadınlarda daha yüksek olduğu için koronavirüs gibi viral enfeksiyonlarda ve aşılama erkeklere daha güçlü immün yanıt oluşmasına neden olur<sup>27</sup>. E2 yüksek konsantrasyonlarda; IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF-alfa gibi COVID-19 sitokin fırtınasında önemli olan proinflamatuar sitokinlerin üretimini baskılar ve makrofaj proliferasyonunu azaltır<sup>28</sup>. E2, lökositlerde kemokin ligandı 2 (CCL2) ekspresyonunu doğrudan baskılayarak nötrofillerin ve monositlerin akciğerlerdeki inflamasyon bölgesine migrasyonunu engeller<sup>29</sup>. Yüksek doz ve uzun süre E2 maruziyetinin NK'larda sitotoksik aktiviteyi azalttığı gösterilmiştir<sup>30</sup>. Östrojen, plazmasitoid dendritik hücrelerde Toll Benzeri Reseptör (TLR) üzerinden IRF-3 sinyal molekülü aracılığıyla Tipl1 interferonların sentezlenmesini uyarır<sup>31</sup>. Tipl1 interferonların eksikliğinde ise COVID-19'un daha şiddetli seyir gösterdiği belirtilmiştir<sup>32</sup>.

E2 düzeyi yüksek konsantrasyonlarda iken, antijen sunan hücrelerin (ASH) sayısı ve fonksiyonunu iyileştirdiğini gösteren çalışmaların yanı sıra dendritik hücrelerin işlevini azalttığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır<sup>19</sup>. Fakat artmış ASH'ler viral protein yerine vücudun kendi antijenlerini sunmaya başlar. Bu durum Th2 yanıtını arttırarak otoantikör üretimine neden olduğu için COVID-19 sonrası kadınlarda otoimmüniteyi tetikler<sup>33</sup>. E2, CD4+ Th proliferasyonunu uyararak antiinflamatuar sitokinlerin salgılanmasına neden olur. E2 yüksek konsantrasyonlarda Th2 yanıtını uyarır ve IL-4 salınımını arttırır<sup>28</sup>. COVID-19'da sitokin fırtınasına neden olan makrofaj aktivasyon sendromununun oluşmaması için doğru noktada Th1 yanıtından Th2 yanıtına geçişin olması gerekmektedir ve bu süreçte dengeli aktivasyon çok önemlidir<sup>34</sup>. COVID-19'da erkeklerde ve postmenopozal kadınlarda ölüm oranının artmasının nedenlerinden biri, düşük östrojenden dolayı Th1/Th2 dengesinin bozulması sayılabilir<sup>35</sup>. Ayrıca postmenopozal kadınlarda östrojenin seviyelerinin azalmasına bağlı olarak kardiy-

## Covid-19'da Cinsiyet Hormonları ve İmmün Yanıt

vasküler hastalıkların insidansı da artmaktadır<sup>36</sup>. Bu kardiyovasküler komplikasyonlar, postmenopozal kadınlarda COVID-19 enfeksiyonunun daha şiddetli seyretmesine neden olarak klinik tabloyu daha da kötüleştirmektedir<sup>37</sup>. E2'nin B hücrelerinin aktivasyonunu ve proliferasyonunu uyararak antikör üretimini arttırdığı gösterilmiştir<sup>28</sup>. Yüksek östrojen Th2 yanıtını artırarak B hücre aktivasyonuna neden olduğu için COVID-19 geçiren üreme çağındaki kadınlarda daha yüksek antikör üretimi gerçekleşir<sup>38</sup>.

Progesteron her iki cinsiyette de bulunur ve kadınlarda gebelik sırasında plasenta tarafından yüksek miktarlarda üretilir<sup>39</sup>. Menstrual döngünün luteal fazında ve hamilelikte yüksek seviyelerde bulunan progesteron hormonu genel olarak immün sistemi baskılayıcı fonksiyon göstermektedir<sup>40</sup>. Progesteron reseptörleri lenfoid organlarda, doğal ve adaptif bağışıklık hücrelerinde intraselüler veya membrana bağlı olarak bulunabilmektedir. Progesteron, proinflamatuvar sitokinlerin üretimini inhibe ederken antiinflamatuvar sitokinlerin üretimini destekler<sup>41</sup>. Progesteron, immün yanıtı Th1 tipinden Th2 tipine doğru ilerlettiği için COVID-19'daki sitokin fırtınasının önüne geçilmesine yardımcı olur<sup>28</sup>. Progesteronun akciğerlerdeki epidermal büyüme faktörü olan amfişegülinin ekspresyonunu arttırdığı için de doku hasarının engellenmesinde rol oynar<sup>42</sup>. Hamile kadınlarda E2 ve progesteron seviyelerinin yüksek olması SARS-CoV-2 enfeksiyonundan direkt koruması da ciddi seyretmesini engellediği gösterilmiştir<sup>28</sup>.

## Testosteron

Erkeklerde baskın cinsiyet hormonları olan androjenler, esas olarak gonadlar ve adrenal bezler tarafından üretilmektedir. Androjenler arasında; testosteron, dihidrotestosteron (DHT), androstenedion, androstenediol ve dehidroepiandrosteron (DHEA) bulunmaktadır ve DHT en güçlü olanıdır<sup>43</sup>. Testosteron ve dihidrotestosteron gibi androjenlerin etkilerine, ligand bağımlı bir nükleer transkripsiyon faktörü ve steroid hormon nükleer reseptör ailesinin bir üyesi olan androjen reseptörleri (AR) aracılık etmektedir<sup>44</sup>. AR'ler; kardiyovasküler, hematopoietik, sinir, üreme ve bağışıklık sistemi dahil olmak üzere birçok sistemde görevli çeşitli hücre ve dokularda ekspresyon edilmektedir. Bu şekilde androjenler biyolojik etkilerini göstermektedir<sup>44</sup>.

Genel olarak androjenler, immün hücrelerin çoğunda doğrudan veya dolaylı olarak immün baskılayıcı etkiler göstermektedir. Bununla birlikte, androjenlerin etkileri karmaşık olduğundan baskılayıcı veya aktive edici olarak sınıflandırılması zordur<sup>13</sup>.

Androjenler esas olarak doğal bağışıklıkta hücre migrasyonu ve apoptoz sürecine etki etmektedir<sup>45</sup>. Androjenler nötrofillerin, NK hücrelerin ve makrofaj-

ların proinflamatuvar yanıtlarını azaltır<sup>46</sup>. Androjenler, MHC sınıf II ve ko-stimülator moleküllerin gen ekspresyonunu azaltarak antijen sunumunu inhibe etmektedir. B lenfosit ve Th1 yanıtlarını inhibe ederken Th2, Treg ve Th17 yanıtlarının aktivasyonunu indüklemektedir<sup>13,45</sup>.

Testosteron, genç kadınlarda östrojenin etkisine benzer şekilde, genç erkeklerde koruyucu bir antiinflamatuvar etkiye sahip olabilir. Testosteronun hem hücrel hem de humoral bağışıklık sistemlerinin baskılanması yoluyla antiinflamatuvar fonksiyonlara sahip olduğu bildirilmektedir. Testosteronun östrojene benzer şekilde NF-KB proinflamatuvar yolunun inhibisyonu yoluyla IL-6 ve TNF-alfa'nın aktivitesini baskıladığı gösterilmiştir<sup>47</sup>. Testosteron ayrıca, IL-10 ve transforme edici büyüme faktörü-β (TGF-β) ekspresyonunu artırarak AR sinyali yoluyla Smad'lar üzerinden antiinflamatuvar yanıtı geliştirmektedir<sup>39,48</sup>.

Testosteron eksikliği ise otoimmün hastalık ve C-reaktif protein (CRP), TNF ve IL-6 gibi inflamatuvar belirteçlerde artış ile bağlantılıdır<sup>49</sup>. SARS-CoV-2 ile enfekte olmuş hipogonadal erkeklerde artan nötrofil sayısı sitokin fırtınası ile ilişkilendirilmektedir<sup>50,51</sup>. Bu yüzden, erkeklerde daha düşük testosteron seviyelerinin enfeksiyon şiddetini artırabileceği anlamına gelmektedir<sup>31</sup>. Yaşlanan erkeklerde görülebilen düşük testosteron seviyeleri de IL-6 gibi yüksek inflamatuvar belirteçlerle bağlantılıdır ve pnömoniden sonra artan akciğer hasarı riskinin altında yatan sebep olabilir<sup>52</sup>.

Testosteron ayrıca, SARS-CoV-2'nin viral girişini artıran TMPRSS2'nin çeşitli dokularda ekspresyonunu artırmaktadır<sup>53,54</sup>. TMPRSS2'nin androjenler tarafından bu şekilde düzenlenmesi, erkeklerde COVID-19'a karşı artan duyarlılığı açıklayabilir<sup>55</sup>. Ancak, yakın tarihli bir çalışma, akciğer dokusundaki yapısal TMPRSS2 ekspresyonunun erkekler ve kadınlar arasında farklılık göstermediğini ve kadınlarda düşük androjen düzeylerinin akciğerlerde bu TMPRSS2 ekspresyonunu sürdürmek için yeterli olabileceğini göstermiştir<sup>55,56</sup>.

SARS-CoV-2, giriş reseptörü olarak ACE-2'yi kullanarak akciğer alveoler epitel hücrelerini enfekte etmektedir. ACE-2 reseptörlerinin az olması, akciğerlerin korunmasında rol oynar<sup>57</sup>. Bazı yazarlar, erkek hastalarda virüsten kaynaklanan artan morbidite ve mortalitenin, erkeklerde artan ACE2 ekspresyonuna<sup>58</sup> bağlı olduğunu öne sürerken erkekler ve dişiler arasında ACE2 ekspresyonunda anlamlı bir fark bulunmamış çalışmalar da bulunmaktadır<sup>59</sup>. Klinik öncesi çeşitli çalışmalarda da, erkek ve dişi fare modelleri arasında ACE-2 ifadesinde bir fark olmadığı gösterilmiştir<sup>60</sup>.

Erkeklerde COVID-19 duyarlılığında ACE2'nin aşırı ekspresyonunun rolünü belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır<sup>55,60</sup>.

## Covid 19 Hastalarında Cinsiyet Hormon Tedavisi Uygulamaları

Dünya genelinde COVID-19 nedenli hastaneye yatış, entübasyon ve ölüm oranlarının incelenmesinde hastalık şiddetinin, erkeklerde kadınlara göre 1,5-2 kat daha fazla olduğu görülmüştür. Cinsiyet dikkate alınarak sonuçların değerlendirilmesi, COVID-19 enfeksiyon oranlarının azalmasında faydalı olabilir<sup>5</sup>.

Klinik çalışmalar, inflamasyonun kadınlarda erkeklere kıyasla daha hızlı düzeldiğini göstermektedir<sup>61</sup>. Östrojenin immün yanıt baskılayıcı etkisi olduğu için yaşlı kadınlarda hormon replasman tedavisinin potansiyel bir terapötik rolü olduğu düşünülmektedir<sup>62</sup>. Ekzojen uygulanan östrojen ve testosteron tedavileri, kortikosteroidler gibi COVID-19'da oluşan aşırı inflamatuvar yanıtın neden olduğu doku hasarını hafifletmek için terapötik bir potansiyele sahiptir<sup>63</sup>. Şiddetli seyreden COVID-19'da, östrojenin immün yanıt oluşumundaki dengeyi olumlu yönde etkilediği belirtilmiş, ayrıca trombotik diyatez oluşumunu ve mortaliteyi etkilediği için östrojen tedavisi önerilmiştir<sup>15</sup>. Bunun yanı sıra östrojen tedavisi spesifik malignitelerde ve özellikle tromboemboli insidansında artışa sebep olabilmektedir. Bu nedenle özellikle postmenopozal dönemde hormon replasmanının dikkatli kullanılması gerektiği belirtilmektedir. Özellikle COVID-19 enfeksiyonunda yüksek doz tedavi uygulanmasının venöz tromboemboli riskinde artışa yol açabileceği de dikkate alınmalıdır<sup>64</sup>. In vivo çalışmalarda burun spreyi olarak kullanılan soya izoflavonları gibi düşük dozlu doğal östrojenlerin, fagositler, dendritik hücreleri ve NK hücrelerinin aktivitesini artırdığı için lokal nazal bağışıklık sistemini aktive ederek virüsün yayılmasını engelleyebileceği gösterilmiştir<sup>15</sup>. Randomize bir klinik çalışmada, SARS-CoV-2'nin bağlandığı reseptörlerin ekspresyonunu etkilediği bilinen estradiol, flavonoid kersetin ve D vitamini ile oluşturulan üçlü kombinasyonun, COVID-19 tedavisinde potansiyel bir terapötik olarak kullanılması önerilmiştir<sup>65</sup>. Ebola enfeksiyonunda uygulandığı gibi, seçici östrojen reseptör modülatörleri ile (SERM), proinflamatuvar ve anti-inflamatuvar sitokin ekspresyonlarının düzenlenmesi, COVID -19 için başka bir potansiyel terapötik hedef olarak belirtilmiştir<sup>66</sup>.

Östrojenin yanı sıra progesteronun yüksek fizyolojik konsantrasyonları; anti-inflamatuvar yanıtları desteklemek ve antikor üretimini uyarmak için kullanılabilir. Bu bağlamda COVID-19'lular hastalarda, östrojen ve progesteronun kombine tedavisinin, sitokin fırtınasını hafifletebileceği belirtilmiştir<sup>28</sup>.

Genel olarak testosteron replasman tedavisinin, IL-1 $\beta$ , IL-6 ve TNF-alfanın üretimini azaltmak veya salınımını engellemek için kullanıldığı belirtilmiştir<sup>67</sup>. Proinflamatuvar sitokinler üzerindeki etkisi ve testosteron replasmanı tedavisinin olumlu profili göz önüne alın-

dığında, hipogonadizm ve COVID-19 enfeksiyonu olan hastalarda testosteron tedavisinin önemli bir rolü olabileceği belirtilmiştir. Yaygın kullanım için bu konuda daha geniş kapsamlı klinik çalışmalara ihtiyaç vardır<sup>68</sup>. Testosteron replasmanı tedavisinin yanı sıra, TMPRSS2'nin SARS-CoV-2 invazyonunu kolaylaştırdığı için COVID-19 hastalarında anti-androjen tedavisi gündeme gelmiştir<sup>69</sup>. Bu bağlamda, anti-androjen tedavisi; virüsün akciğere girişini engelleyerek TMPRSS2'yi bloke etmesi ve testosteronun immün baskılayıcı etkilerini azaltarak immün yanıt iyileştirmesi yoluyla faydalı olabilir. Düşük testosteron seviyeleri ile enfeksiyonun erken evrelerinde anti-androjen tedavisi etkili olabilir. Fakat özellikle yaşlı erkeklerde görülen hipogonadizm, COVID-19 nedeniyle alt solunum yolu enfeksiyonlarının kötüleşmesinde risk faktörü oluşturabilir<sup>70</sup>. Yaşlılık, kötü COVID-19 sonuçları için en önemli risk faktörlerinden biri olduğu için, Haitao ve ark. gelecekteki araştırmalarda, COVID-19 teşhisi konan yaşlı kadın ve erkeklerde hormon replasman tedavisinin rolünün ele alınması gerektiğini vurgulamıştır<sup>71</sup>.

Son zamanlardaki çalışmalarda; SARS-CoV-2'nin dokuya zarar veren bağışıklık yanıtını azaltmak için inflamatuvar sitokin reseptörü blokörleri (IL-1 için) ve monoklonal antikorlar (IL-6 için tocilizumab ve sarilumab) gibi ajanların kullanılması önerilmektedir<sup>63</sup>. Bununla birlikte, bu ajanların, hastaların bağışıklık fonksiyonu üzerinde oluşturabileceği olumsuz etkiler de göz önünde bulundurulmalıdır<sup>62</sup>. Cinsiyet hormonu replasman tedavileri, COVID-19 hastalarında uzun süreli uygulamadan kaynaklı yan etkileri azaltmak için kısa süreli olarak tercih edilmelidir<sup>69</sup>.

## Sonuç

COVID-19 klinik prognozunda immünomodülasyonu etkileyen faktörler giderek önem kazanmaktadır. Kadın ve erkeklerde COVID-19'un farklı seyretmesi, cinsiyet hormonlarının da bu duruma etkisinin olabileceğini düşündürmektedir. Kadın ve erkeklerde yaşla birlikte değişen cinsiyet hormon seviyeleri, immün yanıtları önemli derecede etkilemektedir. Literatürdeki çalışmalar doğrultusunda, hormon tedavisinin tek başına ve/veya antiviral tedavilerle kombine edilerek uygulanması COVID-19 hastaları için etkili terapötik stratejiler sunabilir. Bu stratejiler COVID-19 enfeksiyonunun tedavi sürecinde temel prensip olmamakla birlikte tedavi sürecini hızlandırabilmek için hormonlar, adjuvan ajanlar olarak kullanılabilir. Bu sayede COVID-19 hastalarının iyileşmesini destekleyerek ve mortalite oranlarını düşürerek hospitalizasyonun azalmasına katkıda bulunabilir. Bu derlemenin, uygun hormon tedavisinin seçiminde klinisyenlere yol göstereceğini ve COVID-19 tedavi protokollerine katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

## Covid-19'da Cinsiyet Hormonları ve İmmün Yanıt

**Etik Kurul Onay Bilgisi:** Çalışma derleme makale olup etik kurul iznine gerek yoktur.

**Araştırmacı Katkı Beyanı:** Fikir ve tasarım: A.Y.; Veri toplama ve işleme: A.Y., D. K., Y.A., H.Ş.A.; Analiz ve verilerin yorumlanması: A.Y., D. K., Y.A., H.Ş.A.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: A.Y., D. K., Y.A., H.Ş.A.

**Destek ve Teşekkür Beyanı:** Bu çalışma herhangi bir finansal kuruluş tarafından desteklenmemiştir.

**Çıkar Çatışması Beyanı:** Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

### Kaynaklar

1. Zhou P, Yang XL, Wang XG et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270-273.
2. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol*. 2020;5, 536–544.
3. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239-1242.
4. coronavirus.jhu.edu/map.html [homepage on the Internet]. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU) [updated 22 September 2021]. www.coronavirus.jhu.edu/map.html
5. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020;323(20):2052-2059.
6. Livingston E, Bucher K. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Italy. *JAMA*. 2020;323(14):1335.
7. Chen N, Zhou M, Dong X et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-513.
8. Li Q, Guan X, Wu P et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med*. 2020;382(13):1199-1207.
9. Yang X, Yu Y, Xu J et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):475-481.
10. Meng Y, Wu P, Lu W et al. Sex-specific clinical characteristics and prognosis of coronavirus disease-19 infection in Wuhan, China: A retrospective study of 168 severe patients. *PLoS Pathog*. 2020 Apr 28;16(4):e1008520.
11. Gebhard C, Regitz-Zagrosek V, Neuhauser HK et al. Impact of sex and gender on COVID-19 outcomes in Europe. *Biol Sex Differ*. 2020;11(1):29.
12. Atıcı Y, Elbaş Y, Bakır F, Yıldırımka MM. COVID-19 enfeksiyonunda ACE ve ACE2 reseptörlerinin potansiyel rolü. Yücel D, editör. COVID-19 Pandemisinde Tıbbi Biyokimyayın Artan Rolü. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021:57-62.
13. Sellau J, Groneberg M, Lotter H. Androgen-dependent immune modulation in parasitic infection. *Semin Immunopathol*. 2019;41(2):213-224.
14. Taneja V. Sex Hormones Determine Immune Response. *Front Immunol*. 2018;27(9):1931.
15. Pivonello R, Auriemma RS, Pivonello C et al. Sex Disparities In Covid-19 Severity And Outcome: Are Men Weaker or Women Stronger? *Neuroendocrinology*. 2020 Nov 26:1–20.
16. Straub R.H. The complex role of estrogens in inflammation. *Endocr Rev* 2007; 28:521-574.
17. Pontecorvi G, Bellenghi M, Ortona E et al. microRNAs as new possible actors in gender disparities of COVID-19 pandemic. *Acta Physiol*. 2020;230:e13538.
18. Kumar RS, Goyal N. Estrogens as regulator of hematopoietic stem cell, immune cells and bone biology. *Life Sci*. 2021;269:119091.
19. Medina-Estrada I, Alva-Murillo N, López-Meza JE et al. Immunomodulatory Effects of 17β-Estradiol on Epithelial Cells during Bacterial Infections. *J Immunol Res*. 2018;2018:6098961.
20. Blakemore J, Naftolin F. Aromatase: Contributions to Physiology and Disease in Women and Men. *Physiology (Bethesda)*. 2016;31(4):258-69.
21. Patel S, Homaei A, Raju AB et al. Estrogen: The necessary evil for human health, and ways to tame it. *Biomed Pharmacother*. 2018;102:403-411.
22. Bhatia A, Sekhon HK, Kaur G. Sex hormones and immune dimorphism. *Scientific World Journal*. 2014; 1–8.
23. Altunkaynak BZ, Ünal D, Aksak S, Ünal B. Östrojen Hormonu Ve Menopoz. *Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Dergisi*. 2012; 29(4):252–256.
24. Koenig A, Buskiewicz I, Huber SA. Age-associated changes in estrogen receptor ratios correlate with increased female susceptibility to coxsackievirus B3-induced myocarditis. *Frontiers in Immunology*. 2017;16(8):1585.
25. Cady N, Peterson SR, Freedman SN et al. Beyond Metabolism: The Complex Interplay Between Dietary Phytoestrogens, Gut Bacteria, and Cells of Nervous and Immune Systems. *Frontiers in Neurology*. 2020;11:150.
26. Lee TP, Chiang BL. Sex differences in spontaneous versus induced animal models of autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2012;11(6-7):A422-9.
27. Klein SL, Marriott I, Fish EN. Sex-based differences in immune function and responses to vaccination. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2015;109(1):9-15.
28. Mauvais-Jarvis F, Klein SL, Levin ER. Estradiol, Progesterone, Immunomodulation, and COVID-19 Outcomes. *Endocrinology*. (2020);161(9):1–8.
29. Ghosh S, Klein RS. 'Sex Drives Dimorphic Immune Responses to Viral Infections. *The Journal of Immunology*. 2017;198(5):1782–1790.
30. González DA, Díaz BB, Rodríguez Pérez Mdel C et al. Sex hormones and autoimmunity. *Immunol Lett*. 2010;6,133(1):6-13.
31. Raza HA, Sen P, Bhatti OA et al. Sex hormones, autoimmunity and gender disparity in COVID-19. *Rheumatol Int*. 2021;41(8):1375-1386.
32. Wang Z, Pan H, Jiang B. Type I IFN deficiency: an immunological characteristic of severe COVID-19 patients. *Signal Transduct Target Ther*. (2020);5(1):198.
33. Liu Y, Sawalha AH, Lu Q. COVID-19 and autoimmune diseases. *Current Opinion in Rheumatology*. 2021; 33(2):155–162.
34. Brodin P. Immune determinants of COVID-19 disease presentation and severity. *Nature Medicine*. 2021;27(1): 28–33.
35. Garg R, Agrawal P, Gautam A et al. A. COVID-19 Outcomes in Postmenopausal and Perimenopausal Females: Is Estrogen Hormone Attributing to Gender Differences? *J Midlife Health*. 2020;11(4):250-256.
36. Pardhe, B. D., Ghimire, S., Shakya, J et al. Elevated Cardiovascular Risks among Postmenopausal Women: A Community Based Case Control Study from Nepal. *Biochemistry Research International*. 2017; Article ID 3824903.
37. Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes & Metabolic Syndrome*. 2020;14(3):247–250.

38. Klein SL, Morgan R. The impact of sex and gender on immunotherapy outcomes. *Biology of Sex Differences*. 2020;11(1):1–13.
39. Kadel S, Kovats S. Sex Hormones Regulate Innate Immune Cells and Promote Sex Differences in Respiratory Virus Infection. *Front Immunol*. 2018;9:1653.
40. Ghare Naz MS, Banaei M, Dashti S et al. An overview of sex hormones in relation to SARS-CoV-2 infection. *Future Virol*. 2021;Jul:10.2217/fvl-2021-0058.
41. Klein SL, Flanagan KL. Sex differences in immune responses. *Nature Reviews Immunology*. 2016;16(10):626–638.
42. Hall OJ, Limjunyawong N, Vermillion MS et al. Progesterone-Based Therapy Protects Against Influenza by Promoting Lung Repair and Recovery in Females. *PLoS Pathog*. 2016;12(9):e1005840.
43. Marchetti PM, Barth JH. Clinical biochemistry of dihydrotestosterone. *Ann Clin Biochem*. 2013;50(5):95-107.
44. Davey RA, Grossmann M. Androgen Receptor Structure, Function and Biology: From Bench to Bedside. *The Clinical Biochemist. Reviews*. 2016;37(1):3–15.
45. Tzanakakis G, Giatagana EM, Kuskov A et al. Proteoglycans in the Pathogenesis of Hormone-Dependent Cancers: Mediators and Effectors. *Cancers (Basel)*. 2020;12(9):2401.
46. Billi AC, Kahlenberg JM, Gudjonsson JE. Sex bias in autoimmunity. *Curr Opin Rheumatol*. (2019);31(1):53-61.
47. Traish A, Bolanos J, Nair S et al. Do Androgens Modulate the Pathophysiological Pathways of Inflammation? Appraising the Contemporary Evidence. *J Clin Med*. 2018;7(12):549.
48. Jeremy M, Auerbach MK. Testosterone's Role in COVID-19. *The Journal of Sexual Medicine*. 2021;18,(5):843–848.
49. Baillargeon J, Al Snih S, Raji MA et al. Hypogonadism and the risk of rheumatic autoimmune disease. *Clin Rheumatol*. 2016;35(12):2983-2987.
50. Rastrelli G, Di Stasi V, Inglese F et al. Low testosterone levels predict clinical adverse outcomes in SARS-CoV-2 pneumonia patients. *Andrology*. 2021;9(1):88-98.
51. Wang D, Hu B, Hu C et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-1069.
52. Li H, Manwani B, Leng SX. Frailty, inflammation, and immunity. *Aging Dis*. 2011;2(6):466-73.
53. Pozzilli P, Lenzi A. Commentary: Testosterone, a key hormone in the context of COVID-19 pandemic. *Metabolism*. 2020; Jul(108):154252.
54. Hussain AN, Hussain F, Hashmi SK. Role of testosterone in COVID-19 patients- A double-edged sword? *Med Hypotheses*. 2020; Nov(144):110287.
55. Mjaess G, Karam A, Aoun F et al. COVID-19 and the male susceptibility: the role of ACE2, TMPRSS2 and the androgen receptor. *Prog Urol*. 2020;30(10):484-487.
56. Stopsack KH, Mucci LA, Antonarakis ES et al. TMPRSS2 and COVID-19: Serendipity or Opportunity for Intervention? *Cancer Discov*. 2020;10(6):779-782.
57. Li G, He X, Zhang L et al. Assessing ACE2 expression patterns in lung tissues in the pathogenesis of COVID-19. *J Autoimmun*. 2020; Aug(112):102463.
58. Jin JM, Bai P, He W et al. Gender Differences in Patients With COVID-19: Focus on Severity and Mortality. *Front Public Health*. 2020;29(8):152.
59. Li MY, Li L, Zhang Y et al. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect Dis Poverty*. 2020;9(1):45.
60. Kopel J, Perisetti A, Roghani A et al. Racial and Gender-Based Differences in COVID-19. *Front Public Health*. 2020;8:418.
61. Molloy EJ, O'Neill AJ, Grantham JJ et al. Sex-specific alterations in neutrophil apoptosis: the role of estradiol and progesterone. *Blood*. 2003;102(7):2653-9.
62. Al-Lami RA, Urban RJ, Volpi E et al. Sex Hormones and Novel Corona Virus Infectious Disease (COVID-19). *Mayo Clin Proc*. 2020;95(8):1710-1714.
63. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ et al. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020;323(18):1824-1836.
64. Ramírez I, De la Viuda E, Baquedano L et al. Managing thromboembolic risk with menopausal hormone therapy and hormonal contraception in the COVID-19 pandemic: Recommendations from the Spanish Menopause Society, Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia and Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia. *Maturitas*. 2020;Jul(137):57-62.
65. Gennadi, G. Vitamin D and Quercetin manifest properties of candidate medicinal agents for mitigation of the severity of pandemic COVID-19 defined by genomics-guided tracing of SARS-CoV-2 targets in human cells. *Biomedicines*. 2020;8(5):129.
66. Zhao Y, Ren J, Harlos K et al. Toremifene interacts with and destabilizes the Ebola virus glycoprotein. *Nature*. 2016;535(7610):169-172.
67. Corrales JJ, Almeida M, Burgo R et al. Androgen-replacement therapy depresses the ex vivo production of inflammatory cytokines by circulating antigen-presenting cells in aging type-2 diabetic men and partial androgen deficiency. *Journal of Endocrinology*. 2006;189(3), 595–604.
68. Salciccia S, Del Giudice F, Eisenberg ML et al. Testosterone target therapy: focus on immune response, controversies and clinical implications in patients with COVID-19 infection. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2021;12:20420188211010105.
69. Montopoli M, Zumerle S, Vettor R et al. Androgen-deprivation therapies for prostate cancer and risk of infection by SARS-CoV-2: a population-based study (N = 4532). *Ann Oncol*. 2020:1040-1045.
70. Salciccia S, Del Giudice F, Gentile V et al. Interplay between male testosterone levels and the risk for subsequent invasive respiratory assistance among COVID-19 patients at hospital admission. *Endocrine*. 2020;70(2):206-210.
71. Haitao T, Vermunt JV, Abeykoon J et al. COVID-19 and Sex Differences: Mechanisms and Biomarkers. *Mayo Clin Proc*. 2020;95(10):2189-2203.



Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi'nin 2021 yılı 47. Cildi kapsamında, Dergimize değerlendirilmek üzere gönderilen makalelerde Bilimsel Danışmanlık yapan akademisyenlerimize teşekkür ederiz.

- Dr. Adnan ORHAN  
Dr. Alev Gürol BAYRAKTAROĞLU  
Dr. Ali ERDOĞAN  
Dr. Ali KAL  
Dr. Ali Sabri SEYİS  
Dr. Alkın YAZICIOĞLU  
Dr. Aslı ÇAKIR  
Dr. Aslı GÖREK DİLEKTAŞLI  
Dr. Atakan TEKİNALP (2 Makale)  
Dr. Ataman KÖSE  
Dr. Aysel ÖZDEMİR  
Dr. Ayşe ÇİÇEK KORKMAZ  
Dr. Ayten TÜRKKANI  
Dr. Ayten YAZICI  
Dr. Aziz BÜLBÜL  
Dr. Bahar YANIK  
Dr. Berrin TUNCA  
Dr. Bilge KALANLAR  
Dr. Birsen YÜCEL (2 Makale)  
Dr. Burcu METİN ÖKMEN  
Dr. Betül GÜNEY  
Dr. Betül TIRYAKI BAŞTUĞ  
Dr. Bülent EREN  
Dr. Can KARACA (2 Makale)  
Dr. Canan AKMAN  
Dr. Canan ERSOY  
Dr. Celal ACAR (2 Makale)  
Dr. Celaleddin DEMİRCAN  
Dr. Cem BAŞATAÇ  
Dr. Cihan AĞALAR  
Dr. Çiğdem ELMAS  
Dr. Defne KAYA  
Dr. Denizhan KARIŞ (2 Makale)  
Dr. Derya UZELLİ YILMAZ  
Dr. Dilşat SİNDEL  
Dr. Durmuş ETİZ (2 Makale)  
Dr. Emel GÖNÜLLÜ  
Dr. Emine Binnaz SARPİR ÇELEBİOĞLU  
Dr. Engin SAGDİLEK  
Dr. Erdem HÖSÜKLER  
Dr. Ergül MUTLU ALTUNDAĞ  
Dr. Ergun METE  
Dr. Erhan OKAY  
Dr. Ersoy ACER  
Dr. Ertuğrul CAN  
Dr. Esin KAYMAZ  
Dr. Esra KAZAK (2 Makale)  
Dr. Evren KILINÇ  
Dr. Evren DİLEKTAŞLI  
Dr. Ezgi DEMİRDÖĞEN  
Dr. Fadıl ÖZYENER  
Dr. Fatih KARDAŞ  
Dr. Ferda TOPAL CELİKKAN  
Dr. Fulya ÖZ PUYAN  
Dr. Funda CANAZ  
Dr. Gökay EKEN  
Dr. Gökçen ÖMEROĞLU ŞİMŞEK  
Dr. Gözde BACIK YAMAN  
Dr. Gülay HACIOĞLU  
Dr. Gülçin TEZCAN  
Dr. Hakan CEBECİ  
Dr. Hakan GÖLAÇ  
Dr. Halil İbrahim ÇIKRIKLAR  
Dr. Hanife Sevgi VARLI  
Dr. Hesna GÜL  
Dr. Hicran YILDIZ  
Dr. Hikmet FIRAT  
Dr. Hülya ALBAYRAK  
Dr. Hülya KARATAŞ  
Dr. Hüseyin Ediz DALKILIÇ  
Dr. Işıl KASAPOĞLU  
Dr. İbrahim GÜNER  
Dr. İhsan YILDIZ  
Dr. İlkey ÇINAR  
Dr. Kenan KARBEBEYAZ  
Dr. Kerem TAKEN  
Dr. Koray AYAR  
Dr. Mehmet ÖÇ  
Dr. Mehmet Ozan BİNGÖL  
Dr. Mehmet Turan İNAL (2 Makale)  
Dr. Meltem KURUŞ  
Dr. Metin HASDE  
Dr. Muhammed Fatih ÖNSÜZ  
Dr. Murat ARAZ  
Dr. Murat BEKTAŞ  
Dr. Murat Serdar GÜRSES  
Dr. Murat TURAN  
Dr. Murtaza KAYA  
Dr. Mustafa DOĞAN  
Dr. Mustafa KILIÇ  
Dr. Münir Kiper ASLAN  
Dr. Naciye İŞBİL (2 Makale)  
Dr. Nazlı Derya BUĞDAYCI  
Dr. Nermin KELEBEK GİRGİN  
Dr. Nevra ALKANLI  
Dr. Nezaha Senem ARI  
Dr. Nihan TURHAN  
Dr. Nilay BEKTAŞ AKPINAR  
Dr. Nilüfer ÖZTÜRK  
Dr. Nur SELVİ GÜNEL  
Dr. Nurdan ORUÇOĞLU  
Dr. Nuriye Ezgi BEKTUR AYKANAT  
Dr. Oktay KAYA  
Dr. Ömer EKİNCİ



Dr. Ömer HIZLI  
Dr. Özcan ERDOĞAN  
Dr. Özgür KASIMAY ÇAKIR  
Dr. Özgür TAŞKAPILIOĞLU (2 Makale)  
Dr. Özlem AY (2 Makale)  
Dr. Özlem KÖKSAL  
Dr. Özlem SAĞIR  
Dr. Pınar ASLAN KOŞAR  
Dr. Pınar DORUK ANALAN  
Dr. Pınar ŞİŞMAN (2 Makale)  
Dr. Pınar YILDIZ  
Dr. Ramazan BAL  
Dr. Rengin GÜZEL  
Dr. Sefa BATIBAY  
Dr. Selçuk YILMAZLAR  
Dr. Sema SERTER KOÇOĞLU (2 Makale)  
Dr. Serhat YILDIZHAN (2 Makale)  
Dr. Serkan ÖZBEN  
Dr. Sibel BOLUKÇU

Dr. Sinan ÖZKAVUKÇU  
Dr. Solmaz ÇELEBİ  
Dr. Soner CANDER (2 Makale)  
Dr. Şafak ERAY  
Dr. Şebnem ALANYA TOSUN  
Dr. Şimay GÜROCAK  
Dr. Şükrü ÇEKİÇ  
Dr. Tansu GÖNEN  
Dr. Tuba UÇAR  
Dr. Tuğba MORALI GÜLER (2 Makale)  
Dr. Yavuz PEHLİVAN  
Dr. Yeliz ARMAN KARAKAYA  
Dr. Yiğit UYANIKGİL  
Dr. Yusuf TÜZÜN  
Dr. Zehra MİNBAZ  
Dr. Zeynep Ülkü AKARIRMAK  
Dr. Züleyha YALNIZ AKKAYA  
Dr. Zülfiye GÜL

# CİLT 47 KONU DİZİNİ

## SAYI 1

- Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalığında Aksiyel Spondiloartrit Alt Grupları Arasında Klinik Bulguların ve Patojen Mutasyonların Karşılaştırılması, 35
- Androjenetik Alopesi, 141
- Beyin Anevrizmalarının Cerrahi Tedavisinde Indosiyanin Yeşili Videoanjiyografi Kullanımı, 75
- Ekzojen Kortikosteroide Bağlı Santral Seröz Koryoretinopatide Retinal ve Koroidal Değişiklikler, 29
- Endotel Hücreleri Arasında Nanotüp Tünellemenin ve Organellerin Görüntülenmesi, 91
- Fiziksel Aktivitenin Kısıtlanması: Yetişkin ve Yaşlı Yetişkin Bireyler Arasındaki Farklılıklar, 127
- Halk Sağlığında Yapay Zekanın Kullanımı, 151
- Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu Sonrası Yaşam: Hemşirenin Bakım Rolü, 133
- İndüklenmiş Pluripotente Kök Hücrelerin Elde Edilmesi ve Rejeneratif Tıpta Uygulanabilirliği, 117
- Kas İskelet Sistemi Ağrısı ile Başvuran Hastalarda Nöropatik Ağrı Sıklığı, 81
- Memenin Fibroepitelyal Lezyonlarının US Bulgularının Eksizyonel Biyopsi Sonuçlarıyla Karşılaştırılması, 105
- Mukopolisakkarid Hastalarının Geriye Yönelik Olarak Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi, 1
- Postmenopozal Osteoporozlu Hastalarda Patolojik Kırık Oluşumu Öngörülebilir mi?, 49
- Postoperatif Ağrı Kontrolünde Preemptif ve Postoperatif Tek Doz Tenoksikam Uygulamasının Etkinliğinin Karşılaştırılması, 97
- Primer Sezaryen Doğum Oranını Etkileyen Faktörler, 111
- Primer-Kronik İdiyopatik Trombositopenik Purpuralı Tanılı Hastalarda Splenektominin Uzun Dönem Sonuçları: 300 Hastadan Oluşan Tek Merkez Deneyimi, 5
- Romatoid Artrit Hastalarının Metotreksat Kullanımı ile İlgili Farklılıkları, 11
- Semen Parametrelerinin ve İnseminasyon Öncesi Hazırlık Periyodunun İntrauterin İnseminasyon Başarısına Etkisi, 55
- Serum GRP-78 Düzeyleri Tedaviden 3 Ay Sonrasında Halen Yüksek Seyretmektedir: Bir Kohort Çalışması, 17
- Subklinik Aterosklerozun Serum Endotelin-1 Düzeyi ile Değerlendirilmesi, 63
- Tip 1 Diabetes Mellitus Hastalarında Serum Ürik Asit Düzeyinin Değerlendirilmesi ve Ürik Asit Düzeyinin Mikrovasküler Komplikasyonlar ile İlişkisinin İncelenmesi, 85
- Türkiye'nin En Çok Endüstrileşmiş Bölgesinde Pandemi Döneminde Oküler Travma Sebebi ile Acile Başvuran Hastaların Özellikleri, 43
- Üropatojenlerde Antibiyotiklere Direnç Durumu: Sık Kullandığımız Ajanlar Etkili mi?, 23
- Whatsapp Yenidoğan Ebe Desteğinin Postpartum Sürece Etkisi, 67
- Yutma Bozukluklarında Tele-Sağlık Uygulamaları, 159

## SAYI 2

- 9 Yaşında Bir Çocukta Servikal Meningioma: Bir Olgu Sunumu, 287
- Canlı Donör Karaciğer Naklinde Safra Yolu Varyasyonlarının Biliyer Komplikasyonlara Etkisi, 177
- COVID-19 Pandemisinde Elektif Cerrahi Uygulanacak Hastaların Preoperatif Anksiyete Düzeylerinin Değerlendirilmesi, 233
- COVID-19 Tanı Testleri, Tedavisindeki Aşılarda ve İlaçlar; Güncel Durum, 295
- Covid-19 Enfeksiyonunun ARDS komplikasyonunda IL-10 ve IL-10 (-1082G/A) Gen Varyasyonunun Potansiyel Rollerinin İncelenmesi, 313
- Deneysel Olarak Travmatik Beyin Hasarı Oluşturulan Ratlarda Serum pNF-H Düzeyinin Beyin Hasarını Göstermede Etkinliği, 195
- Ebeveynleri COVID-19 Geçiren Çocuk ve Ergenlerde Psikolojik Sağlık, Depresyon, Anksiyete ve Travma Sonrası Stres Bozukluğu Belirtileri, 279
- Eriyanın HT29 Kolorektal Kanseri Hücrelerinin Proliferasyonu ve Koloni Oluşumu Üzerine Etkilerinin Araştırılması, 219
- Gastrointestinal Yerleşimli Lipomalar: 19 Olgunun Retrospektif Analizi, 273
- Hipotalamusta İyonotropik Glutamat Reseptör Ekspresyonu: İmmunohistokimyasal Lokalizasyon Çalışması, 255
- İstemli Egzersizin Sıçanlarda Fruktozdan Zengin Beslenmeye Uyarılan Böbrek Fonksiyon Bozukluğu ve Oksidan Durumu Düzeltici Etkisi, 181
- Klofarabin Bazlı Tedavi Alan Relaps veya Refrakter Akut Lösemi Tanılı Hastaların Retrospektif Değerlendirilmesi, 189
- Kronik Olarak İntraserebroventriküler Enjektelerde Edilen Histamin ve Antagonistlerinin Hipotalamo-Hipofizer-Aks Üzerindeki Etkisi, 211
- MikroRNA-106a'nın Yüksek Ekspresyonu Kolorektal Kanselerde Mikrosatellit İnstabilite Durumu ile İlişkilidir, 225
- Semptomatik Kalça Ağrısının Nadir Görülen Bir Nedeni: Sinoviyal Pit: Olgu Bazlı Derleme, 309
- Sol Üst Lob Evre I Akciğer Kanseri Hastalar İçin Sol Üst Lobektomi Aşırı Tedavi mi? Propensity Skor Analizi, 265
- T-47D Meme Kanseri Hücreleri Üzerinde Kurkuminin Doz Bağımlı Etkisinin İncelenmesi, 241
- Tavuk Embriyosu Koryoallantoik Membranında Görülen Anjiyogenez Sürecinde C-Tipi Natriüretik Peptid-3 ve Natriüretik Peptid Reseptör-B mRNA İfadelerinin Analizi: Tanımlayıcı Bir Çalışma, 165
- Türkiye'deki Hemşirelerde Merhametin Araştırılması: Uluslararası Araştırma Sonuçları, 247
- Üç Yüz Yirmibeş Laparoskopik Adrenalektomi Vakasının Retrospektif Analizi: Tek Merkez Deneyimi, 205

Üzerine Televizyon Düşmesi Sonucu Meydana Gelen  
Çocuk Ölümünün Retrospektif  
Değerlendirilmesi, 201  
Ventriküloperitoneal Şant Kateter Distal Ucunun Torasik  
Migrasyonu: Olgu Sunumu, 291

## SAYI 3

Akut Apendisit Hastalarında Ortalama Trombosit Volümü  
(MPV) ve Trombosit Dağılım Genişliği (PDW)  
Düzeylerinin Tanısal Değeri, 399  
Az Bilinen Bir Konu 'İdiyopatik Kronik Pelvik Ağrı': Bir  
Olgu Sunumu, 465  
Baş Boyun Bölgesi Yerleşimli Kavernöz Hemanjioma  
Eşlik Eden Flebolit Olgusu, 461  
Bazal Vasküler Tonusun Düzenlenmesinde Rol Alan  
Mekanizmaların Sıçan Torasik Aort Modelinde  
İncelenmesi, 423  
Beyin Tomografi Yorumlamada Acil Tıp Asistan ve  
Uzmanları ile Radyologların Karşılaştırılması, 451  
Covid-19'da Cinsiyet Hormonlarının İmmün Yanıt Üzerine  
Etkileri, 477  
CyberKnife Sisteminde IRIS ve MLC Tabanlı Kolimatörler  
için Beyin Metastazlı Olgularda SRT Tedavi  
Planlarının Dozimetrik Karşılaştırması, 431  
Deneysel Kafa Travması Oluşturulan Sıçanlarda Nöronal  
Hasarı Belirlemede Alfa-sinüklein Protein  
Etkinliğinin Araştırılması, 445  
Ekstrüde Disk: Hemen Cerrahi Mi, Biraz Bekleyelim Mi?  
Bir Olgu Sunumu, 457  
Erken Evre Meme Kanseri Hastalarda Hızlandırılmış  
Kısmi Meme Işınlamasında VMAT-CyberKnife  
Sanal Tedavi Planlarının İncelenmesi, 357  
Hemşirelik Bölümü Son Sınıf Öğrencilerinin Bireysel  
Kariyer Planlama Eğilimlerinin Değerlendirilmesi,  
439

İnce Kesitli Bilgisayarlı Tomografide Sakral Vertebralar  
Arası Füzyon Derecesine Bakılarak Yaş Tayini  
Değerlendirilmesi, 341  
Kardiyopulmoner Bypass'ın Trombosit Agregasyonu ve  
Fibrinoliz Üzerine Etkileri, 373  
Monensinin Glioblastoma Multiformede Kaspaz-10 Aracılı  
Apoptoz Üzerine Etkileri, 393  
Nodüler Lenfosit Predominant Hodgkin Lenfoma Tanılı  
Hastalarda Tek Merkez Deneyimi, 411  
Obtrüktif Uyku Apne Sendromu Şiddetine Antropometrik  
Parametre Cinsiyet ve Uyku Pozisyonunun Etkisi,  
335  
Palyatif Bakım Servisindeki Yaşlı Hastalarda Polifarmasi  
ve Uygunsuz İlaç Kullanımının Beers ve TIME-to-  
STOP Kriterlerine Göre Değerlendirilmesi, 405  
Ponatinib miRNA İfadelerini Düzenleyerek Meme Kanseri  
Hücrelerini Hedefler, 365  
Radikal Sistoprotektomi Materyalinde İnsidental  
Prostat Kanseri Saptanan Olguların  
Klinikopatolojik Özellikleri, 417  
Serviks Kanserinde Brakiterapi ve SBRT Planlarının  
Dozimetrik Parametrelerinin Retrospektif Olarak  
Karşılaştırılması, 381  
Silimarin SLIT2 Proteinini Aktive Ederek ve CXCR4  
Ekspresyonunu Baskılayarak A549 Hücrelerini  
İnhibe Etti, 327  
Skapulada Yerleşen Tümör ve Tümör Benzeri Lezyonlara  
Genel Bakış; Bir Üniversite Hastanesinin  
Deneyimi, 389  
Türkiye'de Afet Hemşireliği, 469  
Vasküler Behçet Hastalığı Tanısı Olan Hastalarımızın  
Klinik Özellikleri, Tedavi Protokolleri ve Relaps  
Oranları: Tek Merkez Deneyimi, 323  
Yaygın Anksiyete Bozukluğu Tanısı Olan Çocuk ve  
Ergenlerde Covid-19 Enfeksiyonu Korkusu, 349

# CİLT 47 YAZAR DİZİNİ

## SAYI 1

Akar Z, 75  
Akova B, 43  
Aksoy F, 5  
Alicılar H.E, 151  
Ali R, 5  
Altınel Y, 5  
Arıkan F, 133  
Aslan K, 55  
Ata F, 97  
Avcı B, 55  
Ayar K, 35  
Aydın F, 141  
Aydınlar A, 63  
Balkaya A.N, 97  
Bayram S.M, 85  
Bilgin H, 1  
Bolca Topal N, 105  
Bülbül M, 111  
Cesur N.P, 117  
Coşkun B.N, 11  
Çakal E, 85  
Çakır C, 55  
Çalapkulu M, 85  
Çöl M, 151  
Dalkılıç E, 11  
Değer E.B, 127  
Edis B.Ö, 91  
Erdemli Gürsel B, 105  
Erdöl Ş,1  
Ermurat S, 35  
Eroğlu V, 67  
Ertem U, 49, 81  
Gören T, 17  
Günay Ş, 63  
Hamidi A.A, 23  
Işıklar S, 55  
İrdesel J, 49, 81  
Kafadar A.M, 75  
Kandemirli S.G, 105  
Kara H, 113  
Karaca Ü, 97  
Karadeniz A, 23  
Kasapoğlu I, 55  
Kaya F.N, 97  
Kaya M.O, 105  
Kaynar M.Y, 75  
Kemancı A, 17  
Kıvanç S.A, 43  
Kösegil Öztürk E, 35  
Köseler A, 17  
Kurt Ö, 17  
Küçükyürük B, 75  
Nemayire K, 75  
Özbek M, 85  
Özdemir A.F, 75

Özdemir H, 141  
Özen Y, 5  
Öztürk Ünsal İ, 85  
Pehlivan Y, 11  
Sabırlı R, 17  
Sakız D, 85  
Sanus G.Z, 75  
Sarandöl E, 63  
Sencar M.E, 85  
Serel Arslan S, 159  
Şahin G, 141  
Taşpınar E, 5  
Toka D, 35  
Tolunay Ş, 105  
Türkan H, 5  
Türkçüer İ, 17  
Türkçüer N, 17  
Türkoğlu Laçın N, 117  
Tüzgen S, 75  
Uçan Gündüz G, 29  
Uncu G, 55  
Vardar S.A, 127  
Yağız B, 11  
Yalçınbayır Ö, 29  
Yılmaz A.Y, 159  
Yurtsal Z.B, 67

## SAYI 2

Ak Aksoy S, 225  
Akman Ö, 247  
Aksoy F, 225  
Aktaş H, 177  
Ali R, 189  
Alkan T, 195  
Alkanlı N, 313  
Altınbaş B, 211  
Arkan B, 247  
Armağan E, 195  
Ata F, 233  
Ay A, 313  
Aydın M.A, 181  
Aydın B, 195  
Balkaya A.N, 233  
Bayram A.S, 265, 291  
Taşkapılıoğlu M.Ö, 291  
Bektur Aykanat N.E, 241  
Candar Ö, 189  
Cander S, 205  
Çalışkan E.E, 295  
Çetin Uyanıkgil E.Ö, 295  
Çıkrıklar H.İ, 195  
Çiçek M.Ç, 205  
Dağdeviren A, 165  
Durak V.A, 195  
Efe E, 165

Elmas L, 219  
Erçetin D, 181  
Eroğlu M, 279  
Ersal T, 189  
Ertem U, 309  
Eser P, 291  
Eyigör Ö, 255  
Fedakar R, 201  
Gebitekin C, 265  
Gök E, 201  
Gök Yurtseven D, 255  
Günseren K.Ö, 205  
Güvenç Bayram G, 211  
Işık Ö, 225  
Işık Ö, 273  
İrdesel J, 309  
Kaçar S, 241  
Kanat Ö, 225  
Karaca Ü, 233  
Kasab R, 287, 291  
Kaya O, 181  
Kaymaz F.F, 165  
Melek H, 265  
Minbay F.Z., 255  
Mutlu M, 225  
Orhan B, 189  
Özkalemkaş F, 189  
Özkocaman V, 189  
Özşen M, 273, 287  
Öztürk C, 247  
Öztürk E, 225  
Papadopoulos I, 247  
Pınar İ.E, 189  
Salcı H, 195  
Salmanoğlu D.S, 295  
Sapmaz Metin M.S, 181  
Seçme M, 219  
Serter Koçoğlu S, 219  
Sevinç T.E, 265  
Sığırlı D, 195, 265  
Sivri S, 201  
Sofu M, 295  
Taşkapılıoğlu M.Ö, 287  
Tekin Ç, 225  
Tolunay Ş, 287  
Topal G, 255  
Tufan A.Ç, 165  
Tunca B, 225  
Tunçbilekli Y, 287, 291  
Uğraş N, 225, 273  
Uyanıkgil Y, 295  
Vuruşkan H, 205  
Yakşı N, 279  
Yalçın C, 189  
Yalçın M, 211  
Yavaşcaoğlu İ, 205  
Yerci Ö, 225, 273  
Yılmaz C, 233  
Yılmazlar T, 225, 273  
Yirmibeş S, 287

## SAYI 3

Ali R, 411  
Altay A, 381, 431  
Altinkök Şentürk B, 445  
Arkan B, 439  
Armağan E, 445  
Arslan A, 457  
Arslan M, 439  
Atıcı Y, 477  
Aytaç Vuruşkan B, 417  
Balcı Okcanoğlu T, 365  
Bayramoğlu A, 399  
Bektur Aykanat N.E, 327  
Bilgen M.S, 389  
Biray Avcı Ç, 365  
Candar Ö, 411  
Coşkun B.N, 323  
Çakan Z.K, 323  
Çalışkan Kurt C, 365  
Çam B, 373  
Çelikçi S, 405  
Çetin E, 457  
Çıkrıklar H.İ, 445  
Demiröz Abakay C, 357, 381,431  
Durak V.A, 445  
Aydin B, 445  
Ersal T, 411  
Gökalp G, 341  
Gökdere Çınar H, 439  
Göker Bağca B, 365  
Gözcü Tunç S, 357  
Gündüz A, 469  
Gündüz C, 365  
Hocaoğlu Ç, 465  
İşbil N, 423  
İşler Y, 451  
Kabeloğlu V, 335  
Kaçar S, 327  
Kaçaroğlu D, 477  
Kahraman A, 431  
Kahraman Çetintaş S, 357, 381, 431  
Kaya H, 451  
Kayabaşı Ç, 365  
Kılıç H.M, 357, 381, 431  
Kurt M, 357, 381, 431  
Mutlu Z, 365  
Orhan B, 411  
Öz B, 349  
Özkalemkaş F, 411  
Özkocaman V, 411  
Özlük K, 373  
Özmen Yelken B, 365  
Öztürk O, 335  
Pehlivan Y, 323  
Dalkılıç E, 323  
Pınar İ.E, 411  
Sağdılek E, 373  
Saraydaroğlu Ö, 461  
Sarıhan S, 381

Seçme M, 393  
Serter Koçoğlu S, 393  
Sır Z.N, 451  
Sivrikaya P, 465  
Şahintürk S, 423  
Şamandar Aydaş H, 477  
Şimşek P, 469  
Tobcu E, 341  
Tok M, 373  
Tortum F, 399  
Tosun M, 357, 381, 431  
Vuruşkan H, 417

Yağız B, 323  
Yalçın C, 411  
Yavaşcaoğlu İ, 417  
Yenidünya M.O, 461  
Yenigül A.E, 389  
Yıldız Miniksar D, 349  
Yılmaz A, 477  
Yılmaz D, 439  
Yılmaz Süslüer S, 365  
Yirmibeş S, 417, 461  
Zorlutuna M, 357, 381, 431

