

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi

Medical Journal of Süleyman Demirel University Faculty of Medicine

SDÜ Tıp Fak Derg / Med J SDU

Yılda dört sayı (Mart, Haziran, Eylül, Aralık) yayınlanan 'peer review' yöntemiyle çalışan hakemli dergidir.
Bu dergi DOAJ, EBSCO, Index Copernicus, Tr-Dizin, tarafından indekslenmektedir.
This journal is indexed by DOAJ, EBSCO, Index Copernicus, Tr-Dizin.

Sahibi / Owner

Süleyman Demirel Üniversitesi Adına
On Behalf of Suleyman Demirel University
Prof. Dr. Alim KOŞAR
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanı
Suleyman Demirel University Dean of Faculty of Medicine

Editör / Editor

Prof. Dr. Alim KOŞAR (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)

Yardımcı Editörler / Associate Editors

Prof. Dr. Rasih YAZKAN (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)
Prof. Dr. Tolga ATAY (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)
Doç. Dr. Kanat GÜLLE (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)
Doç. Dr. Sabriye ERCAN (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)
Doç. Dr. Emine Elif ÖZKAN (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)
Dr. Öğr. Üyesi Giray KOLCU (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)
Dr. Öğr. Üyesi Mukadder İnci BAŞER KOLCU (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)

Bölüm Editörleri / Editorial Board

Prof. Dr. Evrim ERDEMOĞLU (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)
Prof. Dr. Pakize KIRDEMİR (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)
Prof. Dr. Mustafa NAZIROĞLU (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)
Prof. Dr. Mekin SEZİK (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)
Prof. Dr. Taylan OKSAY (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)
Prof. Dr. İbrahim Metin ÇİRİŞ (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)
Prof. Dr. Hasan YASAN (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)
Prof. Dr. Levent DUMAN (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)
Prof. Dr. Nilgün GÜRBÜZ (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)
Doç. Dr. Yonca SÖNMEZ (Akdeniz Üniversitesi, Antalya, TÜRKİYE)
Doç. Dr. Hakan KORKMAZ (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)
Doç. Dr. Selma KORKMAZ (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)
Doç. Dr. A. Meriç ÜNAL (Özel Meddem Hastanesi, Isparta, TÜRKİYE)
Doç. Dr. Mehtap SAVRAN (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)
Doç. Dr. Zafer SABUNCUOĞLU (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)
Dr. Öğr. Üyesi Tuba BAYKAL (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)

Yazım ve Dil Editörü / Language Editor

Dr. Öğr. Üyesi Giray KOLCU (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)

İstatistik Editörü / Statistics Editor

Prof. Dr. Hikmet ORHAN (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)

Grafik Tasarım / Graphic Design

Öğr. Gör. Serdağ DAĞLI (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)

Sekretarya / Editorial Office

Dr. Öğr. Üyesi Vehbi Atahan TOĞAY (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)

Başvuru Adresi / Application Address

SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi Sekreterliği

Baskı / Press

SDÜ Basımevi / ISPARTA

SDÜ Tıp Fakültesi Dekanlığı / 32260 ISPARTA
Tel: 0 246 2113714 - 2113230 - Faks: 0 246 2371165
sdu.tip.dergi@sdu.edu.tr - http://dergipark.gov.tr/sdutfd



Uluslararası Danışma Kurulu / International Scientific Advisory Board (Alfabetik sıra ile / In alphabetical order)

Prof. Dr. Arjan KORTHOLT (University of Groningen, Groningen, HOLLANDA)

Prof. Dr. Dariusz PATKOWSKI (Uniwersytecki Szpital Kliniczny, Wrocław, POLONYA)

Dr. Edin KABIL (University of Sarajevo, Sarajevo, BOSNA HERSEK)

Prof. Dr. Emin ERGEN (Haliç Üniversitesi, İstanbul, TÜRKİYE)

Prof. Dr. Figen SEVGİCAN PEDERSEN (Estetika Tannklinikk, Bergen, NORVEÇ)

Prof. Dr. Füsün OZER (University of Pennsylvania, Philadelphia, ABD)

Doç. Dr. Işıl ARAS (Jacksonville University, Jacksonville, ABD)

Dr. Lavorgna LUCA (Giorgio Leo Servidio, Rome, İTALYA)

Dr. Sherief ELZAHAR (Future University, Cairo, MISİR)

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi Yazım Kuralları

Hakkında

SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi (SDÜ Tıp Fak Derg) Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin yayın organıdır. Dergi; yılda dört sayı olarak Mart, Haziran, Eylül ve Aralık aylarında yayınlanır. Bağımsız, tarafsız ve çift-kör değerlendirme ilkelerine sahip uluslararası, bilimsel, açık erişimli (Open Access), çevrimiçi/basılı bir dergidir.

SDÜ Tıp Fakültesi Dergisinde; sağlık bilimleri alanındaki özgün klinik ve deneysel araştırmalar, derlemeler, vaka takdimleri, editöre mektuplar, dergimizde yayınlanan yazılarla ilgili görüşler ve tecrübeleri içeren yazılar yayınlanabilir. Derginin dili Türkçe ve İngilizcedir.

SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi uluslararası (DOAJ, EBSCO, Index Copernicus) ve ulusal (TR Dizin) hakemli dergi statüsündedir.

SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi'ne gönderilen ve dergide yayınlanan makalelerden hiçbir ücret talep edilmemektedir. Dergide yayınlanan makaleler için yazarlara veya üçüncü kişilere telif ücreti ödenmemektedir. Yazarların kimlik bilgileri ve e-posta adresleri hiçbir şekilde başka amaçlar için kullanılmamaktadır.

Derginin yayın ve editöryal süreçleri Uluslararası Tıp Dergileri Editörler Kurulu (ICMJE) yönergesine göre yürütülmektedir. Dergi, bilimsel süreli yayınların şeffaflık ve mükemmellik ilkelerine uyar (doaj.org/bestpractice).

Bir yazının yayın için kabul edilmesinde en önemli kriterler özgünlük, yüksek bilimsel kalite ve alıntı potansiyelinin varlığıdır. Dergide yayınlanmak üzere gönderilen yazılar, daha önce başka bir yerde yayınlanmamış ve yayınlanmak üzere gönderilmemiş olmalıdır. Bir kongrede tebliğ edilmiş ve özeti yayınlanmış çalışmalar organizasyonun adı, yeri ve tarihi belirtilmek şartı ile kabul edilebilir.

Etik İlkeler

Deneysel, klinik ve ilaç çalışmaları ile bazı vaka raporlarının araştırma protokollerinin Etik Kurullar tarafından uluslararası sözleşmelere uygun olarak onaylanması (Ekim 2013'te güncellenen Dünya Tıp Birliği Deklarasyonu "İnsan Denekleri ile İlgili Tıbbi Araştırmalar için Etik İlkeler"ine göre, www.wma.net) gereklidir. İlgili etik kurul raporu veya bu rapora eşdeğer olan resmi bir yazı dergipark sistemine yüklenmelidir.

• Üzerinde deneysel çalışma yapılan gönüllü kişilere ve hastalara uygulanan prosedürler ve sonuçları anlatıldıktan sonra onaylarının alındığını ifade eden bir açıklama (bilgilendirilmiş onam) yazının içinde bulunmalıdır.

• Bilgilendirilmiş onam ve etik kurul onayı (etik kurulun adı, etik kurul toplantı tarihi ve onay numarası ile ilgili bilgiler) makalenin Gereç ve Yöntem bölümünde ve makalenin en sonunda kaynaklardan önce ayrı alt başlıklar ile belirtilmelidir.

• Hastaların gizliliğini korumak, yazarların sorumluluğundadır. Hasta kimliğini ortaya çıkarabilecek fotoğraflar için, hasta ve/veya yasal temsilcileri tarafından imzalanan onayların alınması ve yazılı onay alındığının metin içerisinde belirtilmesi gereklidir.

• Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalarda acı ve rahatsızlık verilmemesi için yapılan uygulamalar ve alınan tedbirler açık olarak belirtilmelidir. İlgili etik kurullardan alınan onaylar makalenin Gereç ve Yöntem bölümünde ve makalenin en sonunda kaynaklardan önce ayrı alt başlıklar ile belirtilmelidir.

Dergimize gönderilen tüm yazılar intihal tespit etme programı (iThenticate) ile değerlendirilmektedir. **Benzerlik oranının %25 ve altı olması gerekmektedir.**

Derginin Yayın Kurulu, tüm itirazları Yayın Etik Komitesi (COPE) kuralları çerçevesinde ele alır. Bu gibi durumlarda, yazarlar temyiz

ve şikayetleri ile ilgili olarak yayın kuruluyla doğrudan iletişime geçmelidir. Gerekliğinde, dahili olarak çözülemeyen sorunları çözmek için bir ombudsman atanabilir. Baş Editör, tüm temyiz ve şikayetler için karar verme sürecindeki nihai otoritedir.

Yazarlar, SDÜ Tıp Fakültesi Dergisine bir makale gönderirken makalelerinin telif hakkını dergiye vermeyi kabul etmiş sayılır. Eğer yazarın çalışmasının basılması reddedilirse, yazının telif hakkı yazarlara geri verilmiş sayılır.

SDÜ Tıp Fakültesi Dergisine gönderilen her makale, adı geçen yazarların tümünün imzaladığı yayın hakları devir formu (erişim adresi: <https://dergipark.org.tr/tr/download/journal-file/22117>) ile birlikte dergi şablonuna (erişim adresi: <https://dergipark.org.tr/tr/download/journal-file/24521>) uygun olarak gönderilmelidir. Gönderilmesi gereken zorunlu belgelere <https://dergipark.org.tr/tr/pub/sduftd> adresinden ulaşılabilir.

Şekiller, tablolar veya hem basılı hem de elektronik formatlardaki diğer materyaller de dahil olmak üzere başka kaynaklardan alınan içeriği kullanan yazarların telif hakkı sahibinden izin almaları gerekir. Bu husustaki hukuki, mali ve cezai sorumluluk yazarlara aittir. SDÜ Tıp Fakültesi Dergisinde yayınlanan yazılarda belirtilen ifadeler veya görüşler yazarlara aittir. Editörler, editörler kurulu ve yayıncı, bu yazılar için herhangi bir sorumluluk kabul etmemektedir. Yayınlanan içerikle ilgili nihai sorumluluk yazarlara aittir. Ön kontrol aşamasında düzeltme istenen makaleler için 15 gün, değerlendirme sonrası düzeltme istenen makaleler için 30 gün süre verilir, bu sürelerin aşılması halinde makale reddedilir.

Makalenin Yayına Hazırlığı

Makaleler yalnızca çevrimiçi olarak <https://dergipark.org.tr/tr/pub/sduftd> adresinden gönderilebilir. Başka bir yolla gönderilen yazılar değerlendirilmez. Dergiye gönderilen yazılar, öncelikle yazının dergi kurallarına uygun olarak hazırlanmasını ve sunulmasını sağlayacakları teknik değerlendirme sürecinden geçer. Derginin kurallarına uymayan yazılar, teknik düzeltme talepleri ile gönderen yazara iade edilir. Editör, ana metni değiştirmeden düzeltme yapılabilir. Editör, istenilen şartlara uymayan makaleleri reddetme hakkını saklı tutar.

Yazarların aşağıdaki belgeleri göndermeleri gerekir:

- Yayın Hakkı Devir Formu
- Başlık Sayfası (Tüm kısımlar eksiksiz ve detaylı olarak doldurulmalıdır)
- Ana belge (Şablona göre hazırlanmalıdır, bölümlendirilmiş türkçe ve ingilizce öz ile türkçe ve ingilizce başlıkları da içermelidir)
- Şekiller (JPEG formatında, en az 300 DPI, en fazla 6 adet)
- Tablolar (Microsoft word dosyası formatında, en fazla 6 tablo)
- Etik Kurul Kararları (Gerekliyse)
- Yazar Katkı Formu (CRediT sistemine göre, Bknz: Şablon)

Ana Belgenin Yayına Hazırlığı

Yazılar bilgisayar ile çift aralıklı olarak 12 punto büyüklüğünde ve Times New Roman karakteri ile yazılmalıdır. Her sayfanın bütün kenarlarında 2.5 cm boşluk bırakılmalıdır. **Özgün makaleler bölümlendirilmiş bir Öz (abstract) içermelidir (Amaç, Gereç ve Yöntem, Bulgular, Sonuç, Anahtar Kelimeler).** Olgular sunumları ve derlemeler için bölümlendirilmiş öz gerekmez. Öz bölümü 300 kelime ile sınırlandırılmalıdır. Özde kaynaklar, tablolar ve atıflar kullanılmaz. Özün bittiği satırın altında sayısı 3-5 arasında olmak üzere anahtar kelimeler verilmelidir. Türkiye dışındaki ülkelerden yazı gönderen ve Türkçe bilmeyen yazarlar için Başlık, Öz, Anahtar Kelimeler ve yazıyla ilgili diğer bazı temel bölümlerin Türkçe olarak gönderilmesi zorunlu değildir. Makalede kullanılan tüm kısaltmalar, ilk kullanımda tanımlanmalıdır. Kısaltma, tanımı ardından parantez içinde verilmelidir. Ana metinde bir ilaç, ürün, donanım veya yazılım programından bahsedildiğinde, ürünün adı, ürünün üreticisi, üretim şehri ve üreten şirketin ülkesi de dahil olmak üzere ürün bilgileri parantez içinde verilmelidir.

Tüm kaynaklara, tablolara ve şekillere ana metinde atıfta bulunulmalı ve kaynaklar, ana metinde geçen sıraya göre numaralandırılmalıdır. Kullanılan semboller, sembollerin standart kullanımlarına uygun olmalıdır.

Özgün araştırma yazıları **en fazla 4000 kelime** olmalı ve aşağıdaki başlıkları içermelidir;

- Başlık (hem Türkçe hem İngilizce)
- Öz (hem Türkçe hem İngilizce)
- Anahtar Kelimeler (hem Türkçe hem İngilizce)
- Giriş
- Gereç ve yöntemler
- Bulgular
- Tartışma
- Sonuçlar
- Beyanlar (Çıkar çatışması vb. Bknz: Şablon)
- Kaynaklar
- Şekil ve tablo açıklamaları (gerekirse)

Olgu sunumları **en fazla 2000 kelime** olmalı ve aşağıdaki başlıkları içermelidir;

- Başlık (hem Türkçe hem İngilizce)
- Öz (hem Türkçe hem İngilizce)
- Anahtar Kelimeler (hem Türkçe hem İngilizce)
- Giriş
- Olgu sunumu
- Tartışma ve Sonuç
- Beyanlar (Çıkar çatışması vb. Bknz: Şablon)
- Kaynaklar
- Şekil ve tablo açıklamaları (gerekirse)

Derleme yazıları **en fazla 5000 kelime** olmalı ve aşağıdaki başlıkları içermelidir;

- Başlık (hem Türkçe hem İngilizce)
- Öz (hem Türkçe hem İngilizce)
- Anahtar Kelimeler (hem Türkçe hem İngilizce)
- Ana metin
- Sonuç
- Beyanlar (Çıkar çatışması vb. Bknz: Şablon)
- Kaynaklar
- Şekil ve tablo açıklamaları (gerekirse)

Editöre Mektuplar **en fazla 1000 kelime** olmalı ve aşağıdaki başlıkları içermelidir;

- Başlık (hem Türkçe hem İngilizce)
- Öz (hem Türkçe hem İngilizce)
- Anahtar kelimeler (hem Türkçe hem İngilizce)
- Editöre Mektup
- Beyanlar (Çıkar çatışması vb. Bknz: Şablon)
- Kaynaklar
- Şekil ve tablo açıklamaları (gerekirse)

Şekillerin ve Tabloların Yayına Hazırlığı

- Şekiller, grafikler ve fotoğraflar, makale yükleme sistemi aracılığıyla ayrı dosyalar (JPEG formatında) halinde sunulmalıdır.
- Dosyalar bir Word belgesine veya ana belgeye gömülmemelidir.
- Şeklin alt birimleri olduğunda; alt birimler tek bir görüntü oluşturmak için birleştirilmemelidir. Her alt birim, başvuru sistemi aracılığıyla ayrı ayrı sunulmalıdır.
- Şekil alt birimlerini belirtmek için görüntüler Arabik rakamlarla (1,2,3...) numaralandırılmalıdır.
- Gönderilen her bir şeklin en düşük çözünürlüğü 300 DPI olmalıdır.
- Şekiller, basılı hali rahatça okunacak şekilde yüksek çözünürlükte olmalı ve en fazla 6 adet ile sınırlandırılmalıdır.

- Şekillerin açıklamaları ana belgenin sonunda listelenmelidir.
- Bilgi veya resimler hastaların tanımlanmasına izin vermemelidir. Kullanılan herhangi bir fotoğraf için hastadan ve/veya yasal temsilcisinden yazılı bilgilendirilmiş onam alınmalıdır.

- Tablolar Microsoft Word dosyası formatındaayrı dosyalar halinde sunulmalıdır. Tablo sayısı en fazla 6 adet olmalıdır. Tüm tablolar, ana metinde kullanıldığı sırayla art arda numaralandırılmalıdır. Tablo açıklamaları ana belgenin sonunda listelenmelidir.

Kaynaklar

Tüm referanslar Vancouver tarzında ana metinde atıfta bulunuldukları sırayla numaralandırılmalıdır. Metin içinde ikiden fazla ardışık kaynak kullanılıyorsa yalnızca ilk ve son kaynak numaraları belirtilmelidir (örn; 2-6). Dergi isimleri Index Medicus'taki dergi kısaltmalarına uygun olarak kısaltılmalıdır. Altı veya daha az yazar olduğunda, tüm yazarların ismi yazılmalıdır. Yedi veya daha fazla yazar varsa, ilk 6 yazarın isminin arkasından 've ark. (et al.)' yazılmalıdır. Farklı yayın türleri için kaynak yazım stilleri aşağıdaki örneklerde sunulmuştur:

Dergi için;

Neville K, Bromberg A, Bromberg S, Hanna BA, Rom WN. The third epidemic multidrug resistant tuberculosis. Chest 1994;1(4):45-8.

Kitap için;

Sweetman SC. Martindale the Complete Drug Reference. 34th ed. London: Pharmaceutical Press; 2005.

Kitap bölümü için;

Collins P. Embryology and development, Neonatal anatomy and growth. In: Williams PL, Bannister LH, Berry MM, Collins P, Dyson M, Dussek JE, Ferguson MWJ. Gray's Anatomy (38th Ed) London, Churchill Livingstone, 1995; 91-342.

Web sitesi için;

Gaudin S. How moon landing changed technology history [Internet]. Computerworld UK. 2009 [cited 15 June 2014]. Available from: <http://www.computerworlduk.com/in-depth/it-business/2387/how-moon-landing-changed-technology-history/>

Bildiriler için;

Proceedings of the Symposium on Robotics, Mechatronics and Animatronics in the Creative and Entertainment Industries and Arts. SSAISB 2005 Convention. University of Hertfordshire, Hatfield, UK; 2005.

Tez için;

Ercan S. Venöz yetmezlikli hastalarda kalf kası egzersizlerinin venöz fonksiyona ve kas gücüne etkisi. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Spor Hekimliği Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi. Isparta: Süleyman Demirel Üniversitesi. 2016.

Geri Çekme veya Reddetme

Yazıyı Geri Çekme: Gönderilen yazının değerlendirme sürecinde gecikme olması vb. gibi gerekçelerle yazıyı geri çekmek ve başka bir yerde yayınlamak isteyen yazarlar yazılı bir başvuru ile yazılarını dergiden geri çekebilirler.

Yazı Reddi: Yayınlanması kabul edilmeyen yazılar, gerekçesi ile geri gönderilir.

Kabul Sonrası

Makalenin kabul edilmesi durumunda, kabul mektubu dergipark sistemi üzerinden sorumlu yazara gönderilir. Makalenin baskıdan önceki son hali yazarın son kontrolüne sunulur. Dergi sahibi ve yayın kurulu, kabul edilen makalenin derginin hangi sayısında basılacağına karar vermeye yetkilidir. Yazarlar, yazılarının basılmasından önce makalelerini kişisel veya kurumsal web sitelerinde, uygun alıntı ve kütüphane kurallarına bağlı kalarak yayınlamamalıdır.

Medical Journal of Süleyman Demirel University Authors Guidelines

About Med J SDU

Medical Journal of Süleyman Demirel University (Med J SDU) is a journal published by Süleyman Demirel University and is published quarterly in March, June, September and December. Med J SDU is an international, scientific, open access, online/printed journal in accordance with independent, unbiased, and double-blinded peer-review principles.

Med J SDU publishes the researches in the fields of health sciences including original clinical and experimental studies, reviews on current topics, case reports, editorial comments and letters to the editor. The journal's publication language is Turkish and English.

Med J SDU is indexing in both international (DOAJ, EBSCO, Index Copernicus) and national (TRDizin) indexes.

There is no charges for publishing or publishing process. No copyright price are payable to the authors or other third parties for the articles published in the journal. Med J SDU has adopted the policy of providing open access with the publication. Authors' credentials and e-mail addresses are in no way used for other purposes.

The editorial and publication processes of the journal are shaped in accordance with the guidelines of the International Council of Medical Journal Editors (ICMJE). The journal conforms to the Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing (doaj.org/bestpractice).

Originality, high scientific quality and citation potential are the most important criteria for a manuscript to be accepted for publication. Manuscripts submitted for evaluation should not have been previously presented or already published in an electronic or printed medium. Manuscripts that have been presented in a meeting should be submitted with detailed information on the organization, including the name, date, and location of the organization.

Ethical Principles

An approval of research protocols by the Ethics Committee in accordance with international agreements (World Medical Association Declaration of Helsinki "Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects," amended in October 2013, www.wma.net) is required for experimental, clinical, and drug studies and for some case reports. Ethics committee approvals or an equivalent official documents must be uploaded into the [dergipark](https://dergipark.org.tr) system.

- For manuscripts concerning experimental researches on humans, a "Written Informed Consent to Participate and Publish" statement should included in the text.
- Written Informed Consent to Participate Publish statement and Ethics Committee approval details (name of the committee, date and number) should included in the Materials and Methods section and in the end of the article (before references) with separate sub-headings.
- It is the authors responsibility to carefully protect the patients anonymity. For photographs that may reveal the identity of the patients, releases signed by the patient or their legal representative should be enclosed.
- For studies carried out on animals, the measures taken to prevent pain and suffering of the animals should be stated clearly. **Ethics Committee approval details (name of the committee, date and number) should included in the Materials and Methods section and in the end of the article (before references) with separate sub-headings.**

All submissions are screened by a **similarity detection software (iThenticate) and the similarity limitation is 25%**. The Editorial Board of the journal handles all appeal and complaint cases within

the scope of Committee on Publication Ethics (COPE) guidelines. In such cases, authors should get in direct contact with the editorial office regarding their appeals and complaints. When needed, an ombudsperson may be assigned to resolve cases that cannot be resolved internally. The Editor in Chief is the final authority in the decision-making process for all appeals and complaints.

When submitting a manuscript to Med J SDU, authors accept to assign the copyright of their manuscript to the journal. If rejected for publication, the copyright of the manuscript is considered to be assign back to the authors. Each submission must be submitted in accordance with the journal template (available for download at: <https://dergipark.org.tr/tr/download/journal-file/24521>), together with a Copyright Transfer Form (available for download at: <https://dergipark.org.tr/tr/download/journal-file/22117>). Mandatory documents to be sent can be found at <https://dergipark.org.tr/tr/pub/sdutfd>.

When using previously published content, including figures, tables, or any other material in both print and electronic formats, authors must obtain permission from the copyright holder. Legal, financial and criminal liabilities in this regard belong to the author(s). Statements or opinions expressed in the manuscripts published in Med J SDU reflect the views of the author(s) and not the opinions of the editors, the editorial board, or the publisher; the editors, the editorial board, and the publisher disclaim any responsibility or liability for such materials. The final responsibility in regard to the published content rests with the authors. Revisions should submit within 15 days in pre-review stage and in 30 days in review stage. Otherwise manuscripts will be rejected.

Manuscript Preparation

Manuscripts can only be submitted through the journal's online manuscript submission and evaluation system, available at <https://dergipark.org.tr/tr/pub/sdutfd>. Manuscripts submitted via any other medium will not be evaluated. Manuscripts submitted to the journal will first go through a technical evaluation process where the editorial office staff will ensure that the manuscript has been prepared and submitted in accordance with the journal's guidelines. Submissions that do not conform to the journal's guidelines will be returned to the submitting author with technical correction requests. The editor reserves the right to reject manuscripts that do not comply with the above-mentioned requirements. Corrections may be done without changing the main text. The editor reserves the right to reject the articles that do not meet the required conditions.

Authors are required to submit the following:

- Copyright Transfer Form,
- Title Page (including Title of Manuscript, Running title, authors' name, title and institution, corresponding author's contact information, ORCID addresses, name of the organization supporting the research and ethical approvals)
- Main document (It should be prepared according to the template and should include a sectioned abstract.)
- Figures (Jpeg format, at least 300 DPI, up to 6 figures)
- Tables (Microsoft Word format, up to 6 table)
- Ethical Approvals (If applicable)
- Author Contributions (according to CRediT, please see Template)

Preparation of the Main Document

The articles should be written with double-spaced in 12 pt, Times New Roman character and at least 2.5 cm from all edges of each page. The main text should not contain any information about the authors' names and affiliations. **Original articles should have a structured abstract (Objective, Material and Methods, Results, Conclusion, Keywords).** For case reports and reviews, the structured abstract is not used. Limit the abstract to 300 words. References, tables and citations should not be used in an abstract. Authors must include relevant keywords (3-5) on the line following the end of the abstract. For the Non-Turkish authors, submission of Turkish

title, Turkish abstracts and Turkish keywords are not required. All acronyms and abbreviations used in the manuscript should be defined at first use, both in the abstract and in the main text. The abbreviation should be provided in parentheses following the definition. When a drug, product, hardware, or software program is mentioned within the main text, product information, including the name of the product, the producer of the product, and city and the country of the company, should be provided in parentheses.

All references, tables, and figures should be referred to within the main text, and they should be numbered consecutively. The symbols used must be in nomenclature standards.

Original Research Articles should be **maximum of 4000 words** and include subheadings below;

- Title
- Abstract
- Keywords
- Introduction
- Material and Methods
- Results
- Discussion
- Conclusions
- Statements (Please See: Template)
- References
- Figure and Table Legends (if necessary)

Case Reports should be **maximum of 2000 words** and include subheadings below;

- Title
- Abstract
- Keywords
- Introduction
- Case Presentation
- Discussion and Conclusion
- Statements (Please See: Template)
- References
- Figure and Table Legends (if necessary)

Reviews should be **maximum of 5000 words** and include subheadings below;

- Title
- Abstract
- Keywords
- Main text
- Conclusion
- Statements (Please See: Template)
- References
- Figure and Table Legends (if necessary)

Letters to Editor should be **maximum of 1000 words** and include subheadings below;

- Title
- Abstract
- Keywords
- Letter to Editor
- Statements (Please See: Template)
- References
- Figure and Table Legends (if necessary)

Preparation of the Figures and Tables

- Figures, graphics, and photographs should be submitted as separate files (in JPEG format) through the submission system.
- The files should not be embedded in a Word document or the main document.
- When there are figure subunits, the subunits should not be merged to form a single image. Each subunit should be submitted separately through the submission system.
- Images should be numbered by Arabic numbers to indicate figure subunits.

- The minimum resolution of each submitted figure should be 300 DPI.
- Figures should be in high resolution so that the printed version can be read easily and should be limited to a maximum of 6 figures.
- Figure legends should be listed at the end of the main document.
- Information or illustrations must not permit identification of patients, and written informed consent for publication must be sought for any photograph.
- Tables should be submitted as separate Microsoft Word files and are limited with six pieces. All tables should be numbered consecutively. Table legends should be listed at the end of the main document.

References

All references should be numbered consecutively in Vancouver style. If more than two consecutive resources are used, only the first and last source numbers should be specified (for example; 2-6). Journal titles should be abbreviated in accordance with the journal abbreviations in Index Medicus. When there are 6 or fewer authors, all authors should be listed. If there are 7 or more authors, the first 6 authors should be listed followed by "et al." The reference styles for different types of publications are presented in the following examples:

For journals;

Neville K, Bromberg A, Bromberg S, Hanna BA, Rom WN. The third epidemic multidrug resistant tuberculosis. *Chest* 1994;1(4):45-8. 555For books; Sweetman SC. Martindale the Complete Drug Reference. 34th ed. London: Pharmaceutical Press; 2005.

For book section;

Collins P. Embryology and development, Neonatal anatomy and growth. In: Williams PL, Bannister LH, Berry MM, Collins P, Dyson M, Dussek JE, Ferguson MWJ. *Gray's Anatomy (38th Ed)* London, Churchill Livingstone, 1995; 91-342.

For website;

Gaudin S. How moon landing changed technology history [Internet]. Computerworld UK. 2009 [cited 15 June 2014]. Available from: <http://www.computerworlduk.com/in-depth/it-business/2387/how-moon-landing-changed-technology-history/>

For conference proceeding;

Proceedings of the Symposium on Robotics, Mechatronics and Animatronics in the Creative and Entertainment Industries and Arts. SSAISB 2005 Convention. University of Hertfordshire, Hatfield, UK; 2005.

For Thesis;

Ercan S. Venöz yetmezlikli hastalarda kalf kası egzersizlerinin venöz fonksiyona ve kas gücüne etkisi. Suleyman Demirel University Faculty of Medicine Sports Medicine Department Thesis. Isparta: Suleyman Demirel University. 2016.

Retraction or Reject

Manuscript Retraction: For any reason authors may withdraw their manuscript from the journal with a written declaration.

Manuscript Reject: The manuscripts which are not accepted to be published are rejected with explanations.

After Acceptance

If the manuscript is accepted, the acceptance letter and the last version of manuscript are sent to corresponding author through submission system. The journal owner and the editorial board are authorized to decide in which volume of the accepted article will be printed. Authors may publish their articles on their personal or corporate websites with the appropriate cite and library rules after publication.

İçindekiler

Araştırma Makaleleri

Retrograde İntrarenal Cerrahi (RIRS): Cerrahi Deneyimimiz ve Klinik Sonuçlarımız Tayfun ÇİFTECI, Sefa Alperen ÖZTÜRK, Osman ERGÜN, Alper ÖZORAK, Taylan OKSAY, Sedat SOYUPEK, Alim KOŞAR	515
Sosyal Motivasyon Anketi'nin Türkçeye Uyarlama Çalışması Görkem KIYAK, Sabriye ERCAN	521
Multipl Sklerozda Kognitif Etkilenmenin Değerlendirilmesi Melike DOĞAN ÜNLÜ, Serpil DEMIRCI	531
Meme Kanseri Hastalarında Radyoterapi Sırasında Denetimli Bireysel Egzersiz Programının Psikolojik ve Fiziksel Faydaları: Randomize Bir Çalışma Emine Elif OZKAN, Feray SOYUPEK, Zeynep TUREN	541
Sigarayı Bırakma Programında Sigara İçenlere Karşı Bırakanlarda Subjektif Uyku Kalitesi Derya AYDIN, Celal KARLIKAYA, Levent ÖZTÜRK	553
Fournier Gangreni Hastalarında VAC Kullanımının Hastane Yatış Süresine Etkisi Fırat CANLIKARAKAYA, Serdar Gökay TERZİOĞLU, Felat AKINCI	561
Laparoskopik ve Açık Yöntem ile Kolorektal Cerrahi Yapılan Hastaların Karşılaştırılması Selim TAMAM, Zafer ERGÜL, Serhat TOKGÖZ, İsmail Oskay KAYA	567
İntrakraniyal Kalsifikasyonların Bilgisayarlı Tomografi Bulguları Murat BEYHAN, Sevgi YILMAZ, Muhammed Erkam ÇEKER, Erkan GÖKÇE, Osman DEMİR	575
Double J Stent Takım Tekniğinin, Stente Bağlı Erken ve Geç Komplikasyonlar Üzerine Etkisi Osman ERGÜN, Sefa Alperen ÖZTÜRK, Kadir ERYILMAZ	585
Adiponektin'in MCF-7 Proliferasyonu Ve Girelin Seviyesi Üzerine Etkisi Uğur ŞAHİN, Melda ŞAHİN, Okan SANCER, Mustafa CALAPOĞLU, Nurgül ŞENOL	591
Thiaclopidin'in İnsan Lenfositlerinde DNA Hasarına Etkisi Vehbi Atahan TOĞAY, Dilek AŞCI ÇELİK	597
Büyüme Farklılaşma Faktörü-15 Psoriasis Vulgariste Yeni Bir İnflamatuvar Yolak Olabilir Mi? Selma KORKMAZ, Fevziye Burcu ŞİRİN, Havva Hilal AYZAZ ÇELİK, İjlal ERTURAN, Mehmet YILDIRIM	603
Papiller Tiroid Karsinomunda Yararlı Bir Belirteç Olarak İnflamasyonla İlişkili Hemogram Parametrelerinin Değerlendirilmesi Mehmet SÖZEN, Zeynep CANTÜRK, Alev SELEK, Berrin ÇETİNARSLAN, Burcu SEVİNÇ, Emre GEZER, Damla KÖKSALAN	611
Tek Taraflı Servikal Ağrı ve Radikülopatisi Olan Hastalarda Trapezius, Masseter ve Sternokleidomastoid Kas Kalınlıklarının, Ağrı Eşiğinin ve Özürüllülüğün Değerlendirilmesi Hüseyin Alper KIZILOĞLU, Veysel Atilla AYYILDIZ, Hatice YAKUT, Zülal BEKAR	619
Sağlıklı Genç Yetişkinlerde Halat ve Kürek Egzersizlerinin Fiziksel Performans Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması Esma ARSLAN, Görkem KIYAK, Hasan ÖZBEK, Ziya YILDIZ, Ramazan Kürşat ERDAŞ, Furkan Hasan KÜÇÜK, Ferdi BAŞKURT, Sabriye ERCAN	629
Guillain-Barré Sendromunda Ağır Özürüllülüğün Erken Belirteçleri Ümit GÖRGÜLÜ, Burak GEÇER, Şule BİLEN, Giray KOLCU	643
Adolesan Bireylerde İskeletsel ve Dental Gelişimin Obezite ile İlişkisi Mine GEÇGELEN CESUR, Mustafa UZUN	651
Evre III Kolorektal Kanselerde Lenf Nodu Pozitiflik Oranının Prognostik Önemi Kübra ERDOĞAN, Nisbet YILMAZ, Ahmet ERDOĞAN, Osman SÜTÇÜOĞLU, Ozan YAZICI, Nuriye ÖZDEMİR	661
Doksozobisin İle Oluşturulan Böbrek Hasarında Lerkandipinin Antioksidan ve Antiapoptotik Etkilerinin BCL-2/BAX/SİT C/ CAS-3 Yolağı Üzerinden Araştırılması İlter İLHAN, Halil AŞCI, Mehmet Abdulkadir SEVÜK, Orhan Berk İMECİ, Adem MİLLETSEVER, Okan SANCER	671
Olgu Sunumları	
Psikiyatrik Belirtiler İle Başvuran Nörosifiliz: Bir Olgu Sunumu Şule GÜL, Çiçek HOCAOĞLU	681
Konjenital Düzeltilmiş Büyük Arter Transpozisyonlu Gebede Perikardiyal Effüzyon Nedeni İle Acil Sezeryan Filiz ALKAYA SOLMAZ, Zeliha DEDEBAĞI, Eyyüp Sabri ÖZDEN, Mustafa Soner ÖZCAN, Pakize KIRDEMİR	687
Derlemeler	
Pluripotent Kök Hücrelerden Sinir Hücrelerine Farklılaştırma Yöntemleri Meltem KURUŞ, Kemal ERGİN, Rahmi ÇETİNKAYA	691
Prostat Kanseri Moleküler Patogenezi Onur ERTUNÇ, Emine Burçin TUNA	697
Lomber Disk Hernisi Tedavisinde Ozon Terapinin Etkinliği: 1098 Hastanın Sonuçlarının Sistemik Derlemesi Zülfikare Işık SOLAK GÖRMÜŞ, Melda Pelin YARGIÇ, Murat Cenk ÇELEN	707

Contents

Clinical Investigations

Retrograde Intrarenal Surgery (RIRS): Our Surgery Experience and Clinical Results Tayfun ÇİFTECİ, Sefa Alperen ÖZTÜRK, Osman ERGÜN, Alper ÖZORAK, Taylan OKSAY, Sedat SOYUPEK, Alim KOŞAR	515
Adaptation Study of The 'Social Motivation Questionnaire' to Turkish Görkem KIYAK, Sabriye ERCAN	521
Evaluation of The Cognitive Impairment In Multiple Sclerosis Melike DOĞAN ÜNLÜ, Serpil DEMİRCİ	531
The Psychological and Physical Benefits of the Supervised Individual Exercise Program During Radiotherapy In Breast Cancer Patients: A Randomized Study Emine Elif OZKAN, Feray SOYUPEK, Zeynep TUREN	541
Subjective Sleep Quality In Quitters Versus Nonquitters on a Tobacco Smoking Cessation Program Derya AYDIN, Celal KARLIKAYA, Levent ÖZTÜRK	553
The Effect of VAC Use on Hospital Length of Stay in Patients with Fournier's Gangrene Fırat CANLIKARAKAYA, Serdar Gökay TERZİOĞLU, Felat AKINCI	561
Comparison of Patients Treated with Laparoscopic and Open Colorectal Surgery Selim TAMAM, Zafer ERGÜL, Serhat TOKGÖZ, İsmail Oskay KAYA	567
Computed Tomography Findings of Intracranial Calcifications Murat BEYHAN, Sevgi YILMAZ, Muhammed Erkam ÇEKER, Erkan GÖKÇE, Osman DEMİR	575
Effect of The 'Double J Stent Placement Technique' on Early And Late Stent-Related Complications Osman ERGÜN, Sefa Alperen ÖZTÜRK, Kadir ERYILMAZ	585
Effect of Adiponectin on MCF-7 Proliferation and Ghrelin Level Uğur ŞAHİN, Melda ŞAHİN, Okan SANCER, Mustafa CALAPOĞLU, Nurgül ŞENOL	591
Effect of Thiaclopid on DNA Damage in Human Lymphocytes Vehbi Atahan TOĞAY, Dilek AŞCI ÇELİK	597
Could Growth Differentiation Factor-15 be a New inflammatory Pathway in Psoriasis Vulgaris? Selma KORKMAZ, Fevziye Burcu ŞİRİN, Hawa Hilal AYVAZ ÇELİK, İjlal ERTURAN, Mehmet YILDIRIM	603
Evaluation of Inflammation-Related Hemogram Parameters as a Useful Marker in Papillary Thyroid Carcinoma Mehmet SÖZEN, Zeynep CANTÜRK, Alev SELEK, Berrin ÇETİNARSLAN, Burcu SEVİNÇ, Emre GEZER, Damla KÖKSALAN	611
Evaluation of Trapezius, Masseter and Sternocleidomastoid Muscle Thickness, Pain Threshold and Disability in Patients With Unilateral Cervical Pain and Radiculopathy Hüseyin Alper KIZILOĞLU, Veysel Atilla AYYILDIZ, Hatice YAKUT, Zülal BEKAR	619
Comparison of the Effects of Battle Rope and Rowing Exercises on Physical Performance in Healthy Young Adults Esma ARSLAN, Görkem KIYAK, Hasan ÖZBEK, Ziya YILDIZ, Ramazan Kürşat ERDAŞ, Furkan Hasan KÜÇÜK, Ferdi BAŞKURT, Sabriye ERCAN	629
Early Predictors of Severe Disability in Guillain-Barré Syndrome Ümit GÖRGÜLÜ, Burak GEÇER, Şule BİLEN, Giray KOLCU	643
The Relationship Between Obesity and Skeletal and Dental Development in Adolescents Mine GEÇGELEN CESUR, Mustafa UZUN	651
Prognostic Importance of the Lymph Node Ratio in Stage III Colorectal Cancers Kübra ERDOĞAN, Nisbet YILMAZ, Ahmet ERDOĞAN, Osman SÜTÇÜOĞLU, Ozan YAZICI, Nuriye ÖZDEMİR	661
Investigation of Antioxidant and Antiapoptotic Effects of Lercanidipine in Doxorubicin-Induced Kidney Damage VIA BCL-2/BAX/SIT C/CAS-3 Signaling Pathway İlter İLHAN, Halil AŞCI, Mehmet Abdulkadir SEVÜK, Orhan Berk İMECİ, Adem MİLLETSEVER, Okan SANCER	671
Case Reports	
Neurosyphilis Presenting With Psychiatric Symptoms: A Case Report Şule GÜL, Çiçek HOCAOĞLU	681
Emergency Cesarean Section Due to Pericardial Effusion in Pregnant With Congenital Corrected Greater Artery Transposition Filiz ALKAYA SOLMAZ, Zeliha DEDEBAĞI, Eyyüp Sabri ÖZDEN, Mustafa Soner ÖZCAN, Pakize KIRDEMİR	687
Reviews	
Methods of Differentiation From Pluripotent Stem Cells to Neural Cells Meltem KURUŞ, Kemal ERGİN, Rahmi ÇETİNKAYA	691
Molecular Pathogenesis of Prostate Cancer Onur ERTUNÇ, Emine Burçin TUNA	697
Efficacy of Ozone Therapy in The Treatment of Lumbar Disc Herniation: A Systematic Review of 1098 Patients' Results Zülfikare Işık SOLAK GÖRMÜŞ, Melda Pelin YARGIÇ, Murat Cenk ÇELEN	707

RETROGRADE İNTRARENAL CERRAHİ (RIRS): CERRAHİ DENEYİMİMİZ VE KLİNİK SONUÇLARIMIZ

RETROGRADE INTRARENAL SURGERY (RIRS): OUR SURGERY EXPERIENCE AND CLINICAL RESULTS

Tayfun ÇİFTECİ¹, Sefa Alperen ÖZTÜRK², Osman ERGÜN², Alper ÖZORAK², Taylan OKSAY²,
Sedat SOYUPEK², Alim KOŞAR²

¹Yüksekova Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği, Hakkari, TÜRKİYE

²Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Ana Bilim Dalı, Isparta, TÜRKİYE

Cite this article as: Çifteci T, Öztürk SA, Ergün O, Özorak A, Oksay T, Soyupek S, Koşar A. Retrograde İntrarenal Cerrahi (RIRS): Cerrahi Deneyimimiz ve Klinik Sonuçlarımız. Med J SDU 2022; 29(4): 515-519.

Öz

Amaç

Üriner sistem taş hastalıkları ülkemizde ve dünyada sık görülmektedir. Flexible üreterorenoskop (flex URS) ilk defa 1964 yılında Marshall tarafından tanımlanmıştır ve ilerleyen teknoloji ile birlikte 1987 yılında cerrahi teknik olarak kılavuzlarda yerini almıştır. Endikasyonları hızla genişlemektedir. Bu çalışmamızda kliniğimizde retrograde intrarenal cerrahi (RIRS) uygulanan hastaların verileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntem

Mart 2017 ile Ocak 2019 tarihleri arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi (SDÜ) üroloji kliniğinde RIRS yapılmış 106 hastanın demografik verileri, taş boyutları, lokalizasyonları, skopi süresi, taşsızlık oranları ve postoperatif komplikasyonlar retrospektif olarak değerlendirildi. İşlem sonrası tüm hastalar 4 hafta sonra direkt üriner sistem grafisi ve bilgisayarlı tomografi görüntüleme yöntemleriyle değerlendirildi.

Bulgular

RIRS uygulanan 106 hastanın (66 erkek, 40 kadın) ortalama yaşı 52 (23-73) yıl olup, ortalama taş boyutu 13,9 (7-19) mm olarak hesaplandı. Ortalama operasyon ve floroskopi süresi sırasıyla;74 (30-135) dakika,

62 (20-136) saniyedir. İşlem öncesinde hiçbir hastada DJ kateteri yoktu ancak tüm hastalara işlem sonunda DJ kateteri yerleştirildi ve kateter 4 hafta sonra lokal anestezi altında çekildi. On bir (%10,3) olguda üreter darlığı nedeniyle, 8(%7,5) olguda da rezidü taş nedeniyle 2. seans yapıldı.RIRS yapılan taşların 19 (%17,9) üst kalikte, 9(%8,4) orta kalikte, 40 (%37,7) alt kalikte, 38(%35,8) olguda renalpelviste olduğu değerlendirildi. Hastalarımızın % 82,1' inde ilk seans ta taşsızlık sağlandığı bulundu. İkinci seans sonrası taşsızlık oranı % 92,5 olarak tespit edildi. Hastaların ortalama yatış süreleri 1,5 gün (1-9) gündü. Beş hastada postoperatif dönemde üriner sistem enfeksiyonu gelişti. RIRS uygulanan hastalarda cerrahi ya da cerrahi dışı nedenle mortaliteye rastlanmadı.

Sonuç

RIRS, taş cerrahisinde etkinlik ve komplikasyonlar açısından güvenilir bir yöntemdir. Özellikle ESWL dirençli taşlarda, obez, kas iskelet deformiteli hastalarda, soliter taşlı böbrekte, gebelikte, kanama diyatezinde önemli cerrahi alternatiftir. Teknolojik ilerlemeler ile birlikte tekniğin avantajları da düşünüldüğünde ilerleyen zamanlarda daha aktif kullanılacağı ve yaygınlaşacağı görüşündeyiz.

Anahtar Kelimeler: Böbrek taşı, Fleksible üreterorenoskop, Retrograde intrarenal cerrahi

Sorumlu yazar ve iletişim adresi /Corresponding author and contact address: T.Ç. / drtayfun.1417@hotmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 28.02.2022 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 04.11.2022

ORCID IDs of the authors: T.Ç: 0000-0002-7719-5753; S.A.Ö: 0000-0003-4586-9298;

O.E: 0000-0001-7611-0933; A.Ö: 0000-0003-0926-4216; T.O: 0000-0001-9860-5910;

S.S: 000-0002-7345-3452; A.K: 0000-0003-1996-4654

Abstract

Objective

Urinary system stone diseases are common in our country and in the world. The flexible ureterorenoscope (flex URS) was first described by Marshall in 1964 and took its place in the guidelines as a surgical technique in 1987 with the advancing technology. Its indications are expanding rapidly. In this study, the data of patients who underwent retrograde intrarenal surgery (RIRS) in our clinic were evaluated retrospectively.

Material and Method

Demographic data, stone sizes, localizations, fluoroscopy duration, stone-free rates and postoperative complications of 106 patients who underwent RIRS in the urology clinic of Süleyman Demirel University Faculty of Medicine (SDU) between March 2017 and January 2019 were evaluated retrospectively. After the procedure, all patients were evaluated with direct urinary system graphy and computer tomography imaging methods 4 weeks later.

Results

The median age of 106 patients (66 males, 40 females) who underwent RIRS was 52 (23-73 years) and the mean stone size was calculated as 13.9

(7-19) mm. The mean duration of operation and fluoroscopy were respectively;74 (30- 135 minutes is 62 (20-136) seconds. None of the patients had a DJ catheter before the procedure, but a DJ catheter was placed in all patients at the end of the procedure and the catheter was removed under local anesthesia 4 weeks later. A second session was performed in 11 (10.3%) cases due to ureteral stenosis and in 8 (7.5%) cases because of residual stones. calyx, 40 (37.7%) lower calyx, 38 (35.8%) cases were found in the renal pelvis. It was found that 82.1% of our patients were stone-free in the first session. After the second session, the stone-free rate was 92.5%.

Conclusion

RIRS is a reliable method in terms of efficacy and complications in stone surgery. It is an important surgical alternative especially in ESWL resistant stones, obese patients with musculoskeletal deformities, solitary kidney stones, pregnancy and bleeding diathesis. Considering the advantages of the technique together with the technological advances, we think that it will be used more actively and become widespread in the future.

Keywords: Flexible ureterorenoscope, Renal stone, Retrograde intrarenal surgery

Giriş

Üriner sistem taş hastalıkları ülkemizde ve dünyada sık görülmektedir (1). Yapılan çalışmalarda bir kişinin taş hastası olma ihtimali yaklaşık % 5-15 olarak rapor edilmiştir. Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada ise taş görülme insidansı %14,8'tir (2). Toplumda sık görülmesi ve önemli sağlık sorunu olması sebebiyle günümüze gelene kadar teknolojinin de yardımıyla taş hastalıklarının cerrahi tedavisinde pek çok ilerleme kaydedilmiştir (3).

Önceleri açık operasyonlarla müdahale edilen böbrek taşı cerrahisinde, son yirmi yıldaki gelişmelerle birlikte pekütan nefrolitotomi (PNL), retrograde intrarenal cerrahi (RIRS), ekstrakorporeal şok dalga ile taş kırma (ESWL), laparoskopik taş cerrahisi gibi non-invaziv teknikler tanımlanmıştır (3).

İki santimetre ve altındaki taşlarda ilk tercih ESWL'dir(4). Multiple taşlarda, alt kaliks taşlarında, sert yapıya sahip yüksek dansiteli taşlarda, kilolu hastalarda ESWL'nin başarısı düşmektedir (5). 20 mm üzerinde-

ki taşlarda PNL ya da nadiren açık cerrahi teknikler uygulanmaktadır ancak bu yöntemlerin morbidite ve mortalite oranları URS gibi endoskopik yöntemlere göre yüksektir (5).

Flexible üreterorenoskop (flex URS) ilk defa 1964 yılında Marshall tarafından tanımlanmıştır ve ilerleyen teknoloji ve gelişmelerle birlikte 1987 yılında teknik olarak kılavuzlarda yerini almıştır (6). Özellikle obez hastalarda, kas- iskelet deformiteleri olanlarda, koagulopatili hastalarda ve 2 cm altındaki ESWL başarısız hastalarda kullanılmaktadır. Endikasyonları hızla genişlemektedir (7).

Bu çalışmamızda kliniğimizde RIRS uygulanan ilk 106 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntem

Yerel etik kurulunun onayının alınmasından sonra (239/2021) Mart 2017 ile Ocak 2019 tarihleri arasında üroloji kliniğinde RIRS yapılmış 106 hastanın demografik verileri, taş boyutları, lokalizasyonları, skopi sü-

resi, taşsızlık oranları ve postoperatif komplikasyonlar retrospektif olarak değerlendirildi.

İşlem öncesinde tüm hastalar anamnez, fizik muayene, hemogram, biyokimya, tam idrar tahlili (TİT), direkt üriner sistem grafisi (DÜSG), kontrastsız batin bilgisayarlı tomografisi (BT) sonuçlarıyla değerlendirildi. Semptomatik üriner sistem enfeksiyonu olan hastalara idrar kültürü ve antibiyogram sonuçlarına göre uygun antibiyotik tedavisi altında; aktif şikayeti olmayan ve idrar tahlilinde bakteriürisi olmayanlara ise profilaktik antibiyotik verilerek operasyon gerçekleştirildi. İşlem için 7,5 f fleksible URS (Karl storz x2 ve pusen disposable) cihazları kullanıldı. İşlem sonrası tüm hastalara 4,7 f double j (DJ) kateteri yerleştirildi ve 4 hafta sonra DÜSG ve BT sonuçlarıyla değerlendirildi.

Bulgular

Toplam 106 hasta (66 erkek, 40 kadın) hastaya RIRS uygulandı. Hastaların ortanca yaşı 52 (23-73) yıl, ortalama taş boyutu 13,9 (7-19) mm'dir (Tablo 1).

Ortalama operasyon süresi 74 (30-135) dakikadır. RIRS sırasında ortalama floroskopi süremiz 62 (20-136) saniyedir. İşlem öncesinde hiçbir hastaya DJ kateteri yerleştirilmedi. Perioperatif yerleştirilen DJ kateterleri 4 hafta sonra lokal anestezi altında çekildi. On bir (%10,3) olguda ureter darlığı nedeniyle, 8(%7,5) olguda da rezidü taş nedeniyle 2. seans RIRS uygulandı. Taşların lokalizasyonlarına bakıldığında 19 (%17,9) üst kalikte, 9 (%8,4) orta kalikte, 40(%37,7) alt kalikte, 38(%35,8) olguda renal pelviste olduğu raporlandı. Postoperatif, 4 mm ve altında taşlar taşsızlık olarak kabul edildi ve hastalarımızın %82,1'inde ilk seansta taşsızlık sağlandı. İkinci seans sonrası taşsızlık oranı % 92,5' a yükseldi.

Ortalama yatış süresi 1,5 gün (1-9) gün olarak değerlendirildi. 5 hastada işlem sonrası üriner sistem enfeksiyonu gelişti. Bu hastalar enfeksiyon hastalıklarına konsülte edilerek uygun antibiyotik tedavisi ile tedavi edildikten sonra taburcu edildi. RIRS uygulanan hastalarda cerrahi ya da cerrahi dışı nedenle mortaliteye rastlanmadı.

Tartışma

Ürolitiazis tedavisinde hedef en az morbidite ile taşsızlık sağlamaktır. Gelişen teknoloji ve holmium lazerin fleksible URS' ye entegre olması non-invaziv taş tedavisinde güçlü bir alternatif haline gelmiştir.

Kaynaklarda RIRS'ın taşsızlık oranları %70 ile %95 arasında değişmektedir (8). RIRS' ın ilk seansta klinik anlamsız taşsızlık sağlama oranı % 86'dır (8). Ülkemizde yapılan 20 hastalık bir çalışmada %87 taşsızlık saptanmıştır (9). Başka bir çalışmada 2 cm' den küçük alt kaliks taşlarında taşsızlık %85 olarak tespit edilmiştir (10). Grasso ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise 1-2 cm arasındaki alt kaliks taşlarında RIRS sonrası taşsızlık oranını %71 olarak belirlemiştir. Aynı çalışmada üst kaliks % 82, orta kaliks % 65 taşsızlık oranı raporlanmıştır (11). Bizim çalışmamızda taşsızlık oranımız %82,1 olarak değerlendirilmiştir.

Literatürde RIRS ile PNL'yi karşılaştıran çalışma sayısı sınırlıdır. De ve ark. 727 PNL ve 454 RIRS olgusunu içeren, 10 çalışmayı içeren bir meta-analiz sonucunda; PNL'nin tam taşsızlık sağlamada belirgin üstün olduğunu fakat komplikasyon oranlarının fazla olduğunu, ameliyat zamanı ve ek girişim ihtiyacı açısından her iki tedavi yöntemi arasında fark olmadığını, RIRS'ın daha kısa hastanede kalış süresi sunduğunu raporlamışlardır (12). Retrospektif yapılan başka bir çalışmada da RIRS başarısı % 77,8, PNL başarısı % 60 olarak raporlanmıştır (13).

Tablo 1 RIRS yapılan hastaların verileri

Yaş (ortanca) yıl	52 (23-73) yıl
Erkek (%) - Kadın (%)	66 (%62,2) - 40 (%37,8)
Taş boyutu (ortalama) mm	13,9 (7-19)
Operasyon süresi (dk)	74 (30-135)
Floroskopi süresi (sn)	62 sn
2. seans yapılan hasta sayısı (%)	19 (%17,9)
İlk seansta taşsızlık (<4 mm) %	%82,1

PNL' nin RIRS' a göre komplikasyonları daha fazladır. Chung ve ark.'nın çalışmasında 1-2 cm arasındaki taşlarda komplikasyon açısından RIRS'in PNL' ye göre istatistiksel olarak olmasa da sayısal olarak daha avantajlı olduğu gösterilmiştir (14). Retrospektif 437 hastalık bir çalışmada RIRS' da %10,9 olan tüm komplikasyon oranları, PNL tarafında %21,1 olarak saptanmıştır. RIRS' ın PNL' ye oranla kan transfüzyon oranları, ameliyat ve hastanede kalış süresi açısından belirgin avantajlı olduğu gösterilmiştir (15).

ESWL tedavisi böbrek ve üreter taşlarında başarı ile uygulanmaktadır ve taşsızlık oranları yüksektir (16). Alt pol taşlarında infundibulopelvik açığı ve yerçekimi nedeniyle başarısı düşmektedir. Bu bölge taşları için yapılan çalışmalarda RIRS' ın başarısının yüksek, morbiditesinin düşük olduğu gösterilmiştir (16). Singh ve ark. 10-20 mm arası alt pol taşlarında RIRS tedavisi için %85,7, ESWL tedavisi için %54,3 tam taşsızlık oranı saptamış ve RIRS' ın belirgin üstün olduğunu gözlemişlerdir (17).

Taş lokalizasyonunun RIRS' da taşsızlık oranını değiştirmediği yönünde çalışmalar mevcuttur (18). Ülkemizde yapılan çalışmada RIRS sonrası taşsızlık oranını sadece taş boyutunun, infundibulopelvik açının ve infundibulum uzunluğunun etkilediği gösterilmiştir (19).

RIRS, minimal invaziv bir yöntem olmasının yanında üriner sistem enfeksiyonu, üreter avülsiyonu, hematüri, renal kolik gibi komplikasyonlara sahiptir. En sık görülen komplikasyon üreter striktürüdür. Yaklaşık 1500 hastada yapılan bir çalışmada komplikasyon oranı %13,3 olarak raporlanmıştır (20). Literatürde genel olarak komplikasyon oranı %9-25 olarak bildirilmiştir (21). Çalışmamızda 5 (%5,3) hastada operasyon sonrası üriner sistem enfeksiyonu gelişmiştir. Diğer komplikasyonlara rastlanmamıştır.

RIRS sırasında üreter striktürü gelişmesi en ciddi komplikasyonlardan biridir. Üreteral kılıfların ve üreterorenoskopların küçülmesiyle birlikte bu komplikasyon azalmıştır. Literatürde %3-5 arasında görülmektedir (22). Üreteral kılıf kullanımıyla ilgili akses sheet oluşturulan yada oluşturulmayan karşılaştırmalı çalışmalar mevcuttur ancak morbiditeyi ve maliyetleri azaltmasıyla üreteral kılıf son dönemde önerilmektedir (23). Bizde tüm olgularımızda üreteral kılıf kullanarak işlemlerimizi gerçekleştirdik. Takiplerimizde üreteral striktüre rastlamadık.

Hasta sayımızın az ve retrospektif olması çalışmamızı sınırlayan parametreler olarak göze çarpmaktadır.

Sonuç

RIRS, yüksek taşsızlık ve düşük komplikasyon oranı, hastanede kalış sürelerini kısaltması, kaliks anatomisini ortaya koyması nedeniyle etkin bir yöntemdir. Özellikle ESWL dirençli taşlarda, obez, kas iskelet deformiteli hastalarda, soliter taşlı böbrekte, gebelikte, kanama diyatezinde önemli cerrahi alternatifidir. Teknolojik ilerlemeler ile birlikte tekniğin avantajları da düşünüldüğünde ilerleyen zamanlarda daha aktif kullanılacağı ve yaygınlaşacağı görüşündeyiz.

Çıkar Çatışması Beyanı

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Etik Kurul Onayı

Süleyman Demirel Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'nın 13.07.2021 tarih ve 239 sayılı kararı ile etik kurul onayı alınmış ve çalışma Helsinki Deklarasyonuna göre yürütülmüştür.

Bilgilendirilmiş Onam

Hastalardan cerrahi onam formu alınmış olup, çalışma retrospektif olarak yapılmıştır.

Finansman

Bu araştırma, kamu, ticari veya kar amacı gütmeyen sektörlerdeki finansman kuruluşlarından herhangi bir finansal destek almamıştır.

Verilerin Ulaşılabilirliği

Veriler üçüncü parti kısıtlamalar sebebi ile paylaşılamamaktadır.

Yazar Katkıları

T.Ç: Çalışmanın planlanması; Verilerin işlenmesi; Formal analizler; Araştırma; Metodoloji; Validasyon; Görselleştirme; Makalenin yazımı

S.A.Ö: Çalışmanın planlanması; Formal analizler; Finansman eldesi; Araştırma; Metodoloji; Proje yönetimi; Kaynakların sağlanması; Denetim; Validasyon; Makalenin düzenlenmesi

O.E: Araştırma; Validasyon; Makalenin yazımı.

A.Ö: Formal analizler; Araştırma; Görselleştirme; Makalenin yazımı.

T.O., S.S., A.K: Finansman eldesi; Kaynakların sağlanması; Denetim; Makalenin düzenlenmesi.

Editöryal

Makalenin yazarlarından TO ve AK dergimiz editörleri olarak görev almakla birlikte bu makalenin yayım

süreçlerinin hiç bir aşamasında görev almamışlardır.

Kaynaklar

1. Stamatelou KK, Francis ME, Jones CA, Nyberg LM, Curhan GC. Time trends in reported prevalence of kidney stones in the United States:1976-1994. *KidneyInt* 2003; 63: 1817-23
2. Akinci M, Esen T, Tellaloğlu S. Urinary stone disease in Turkey: an update depidemiological study. *EurUrol* 1991; 20: 200-3
3. Türk C, Knoll T, Petrik A, Sarica K, Straub M, Seitz C. Guidelines on urolithiasis, European association of urology, (2011).
4. Öbek C, Önal B, Kantay K, Kalkan M, Yalcin V, Öner AG, et al. The efficacy of extracorporeal shock wave lithotripsy for isolated lower pole calculi compared with isolated middle and upper caliceal calculi. *The Journal of urology*. 2001;166(6):2081-5.
5. Pearle MS, Lingeman JE, Leveillee R, Kuo R, Preminger GM, Nadler RB, et al. Prospective, randomized trial comparing shock wave lithotripsy and ureteroscopy for lower pole caliceal calculi 1 cm or less. *The Journal of urology*. 2005;173(6):2005-9.
6. Marshall VF. Fiber optics in urology. *The Journal of urology*. 1964;91(1):110-4.
7. Preminger GM, Tiselius HG, Assimos DG, Alken P, Buck AC, Gallucci M, et al. American Urological Association Education and Research, Inc; European Association of Urology. 2007 Guideline for the management of ureteralcalculi. *EurUrol* 2007; 52: 1610-31
8. Wong MY. Flexibleureteroscopy is the ideal choicetomanage a 1.5 cm diameterlower-polestone. *J Endourol* 2008;22:1845-1846
9. Akpınar H, Tüfek İ, Gürtuğ A, Kural AR. Üst üriner sistem hastalıklarının tanı ve tedavisinde fleksibil üreteroskopi. *Türk Üroloji Dergisi/Turkish Journal of Urology*. 2003;29(4):454-9.
10. Preminger GM. Management of lower pole renalcalculi: shock wave lithotripsy versus percutaneous nephrolithotomy versus flexible ureteroscopy. *UrolRes* 2006;34:108- 111.
11. Grasso M, Ficazzola M. Retrograde ureteropyeloscopy for lower polecalicealcalculi. *J Urology* 1999;162:1904-1908
12. De S, Autorino R, Kim FJ, Zargar H, Laydner H, Balsamo R, et al. Percutaneous nephrolithotomy versus retrograde intrarenal surgery: asystematic review and meta-analysis. *EurUrol* 2015; 67:125-37.
13. Nguyen TA, Belis JA. Endoscopicmanagement of urolithiasis in themorbidityobesepatient. *J Endourol*.1998;12:33-35.
14. Chung B, Aron M, Hegarty N, y Desay M. Ureteroscopic versus percutaneous treatment for medium size (1-2 cm) renalcalculi. *J Endourol*, 2008; 22: 343-6.
15. Resorlu B, Unsal A, Ziypak T, Diri A, Atis G, Guven S, et al. Comparison of retrograde intrarenal surgery, shockwave lithotripsy, and percutaneous nephrolithotomy for treatment of medium-size dradiolucentrenal stones. *World J Urol* 2013; 31: 1581-6.
16. Sorensen CM, Chandhoke PS. Is lower polecalicealanatomy predictive of extra corporeal shockwave lithotripsy success for primary lower polekidney stones? *J Urol* 2002;168:2377-2382
17. Singh BP, Prakash J, Sankhwar SN, Dhakad U, Sankhwar PL, GoelA, et al. Retrograde intrarenal surgery extra corporeal shockwave lithotripsy for intermediate size inferior polecalculi: a prospective assessment of objective and subjective outcomes. *Urology* 2014; 83:1016-22.
18. Martin F, Hoarau N, LebdaıS, ve ark. Impact of lower polecalculi in patients under going retrogradeintrarenal surgery. *J Endourol* 2014;28:141-145.
19. Jessen JP, Honeck P, Knoll T, Wendt-Nordahl G. Flexible ureterorenoscopy for lower polestones: influence of the collecting system's anatomy. *J Endourol* 2014;28:146-151.
20. Baş O, Tuygun C, Dede O ve ark. Factor saffecting complication rates of Retro grade flexible ureterorenoscopy: analysis of 1571 procedures-a single-centerexperience. *World J Urol*. 2017 May;35(5):819-826.
21. Geavlete P, Georgescu D, Nita G, Mirciulescu V, Cauni V. Complications of 2735 retro grade semirigidureteroscopy procedures: a single cente rexperience. *J Endourol* 2006; 20: 179-85.
22. Watterson JD, Girvan AR, Cook AJ, et al. Safety and efficacy of holmium: YAG laser lithotripsy in patients with bleeding diatheses. *J Urology* 2002;168:442-445.
23. Delvecchio FC, Auge BK, Brizuela RM, et al. Assessment of stricture formation with the ureteralaccesss heath. *Urology* 2003;61:518-522

ADAPTATION STUDY OF THE 'SOCIAL MOTIVATION QUESTIONNAIRE' TO TURKISH

SOSYAL MOTİVASYON ANKETİ'NİN TÜRKÇEYE UYARLAMA ÇALIŞMASI

Görkem KIYAK¹, Sabriye ERCAN¹

¹ Süleyman Demirel University, Faculty of Medicine, Sports Medicine Department, Isparta, TÜRKİYE

Cite this article as: Kıyak G, Ercan S. Adaptation Study of the 'Social Motivation Questionnaire' to Turkish. Med J SDU 2022; 29(4): 521-529.

Öz

Amaç

Bu çalışmanın amacı 'Sosyal Motivasyon Anketi'nin Türkçeye uyarlanması, geçerliliğinin ve güvenilirliğinin sağlanmasıdır.

Gereç ve Yöntem

Öncelikle anket, iyi seviyede İngilizce bilen ve birbirlerinden bağımsız iki araştırmacı tarafından Türkçeye tercüme edildi. Ardından, geri-tercüme işlemi ile İngilizceye çevrildi. Bu şekilde dil uygunluğu sağlanan anketin, Türk kültüründeki kapsam geçerliliği 18 katılımcı üzerinde incelendi. Kapsam geçerliliğini sağlayan anketin pilot uygulaması için çalışmaya, hastanemizin bekleme salonunda bulunan, yaşı 18 yıldan büyük olacak şekilde farklı yaş gruplarından olan, Türkçe okuma ve yazma becerisine sahip bireyler (n=137) katıldı. Katılımcıların; tanımlayıcı bilgi formu, EQ-5D genel yaşam kalite ölçeği ve sosyal motivasyon anketi yüz yüze ortamda yapıldı.

Bulgular

Hesaplanan I-CVI değerlerinin 0,78-1,00 aralığında ve S-CVI değerinin 0,93 olması ile anketin Türkçe versiyonunun kapsam geçerliliğini sağladığı belirlendi. Anketin 'duygu düzenleyici' alt boyutunun maddelerinden 1 adedi (Madde 8) Cronbach alfa katsayısını düşürdüğü için, diğer 1 adedi (Madde 2) ise her iki alt boyuta kayış göstererek binişik özelliğinde olduğu için anketin Türkçe versiyonundan çıkartıldı. Böylece

Cronbach alfa değeri 0,693 bulunan 6 maddeli ve 2 alt boyutlu anketin Türkçeye uyarlanmış versiyonunun doğrulayıcı faktör analizi uyum iyiliği değerlerini karşıladığı görüldü. Anketin toplam puanının, duygu düzenleyici alt boyut puanı ile orta düzeyde ($r=0,581$), bilgi arayan alt boyut puanı ile çok yüksek düzeyde ($r=0,955$) ilişkisi vardı.

Sonuç

Sosyal Motivasyon Anketi'nin Türkçeye uyarlanması, geçerliliği ve güvenilirliği 6 maddeli ve 2 alt boyutlu yapı ile sağlamıştır.

Anahtar Kelimeler: Anket, Gerontoloji, Motivasyon

Abstract

Objective

The aim of this study is to adapt the 'Social Motivation Questionnaire' into Turkish and to ensure its validity and reliability.

Material and Method

First of all, the questionnaire was translated from its English original to Turkish by two independent researchers with a good level of English. Then, it was translated back into English. The content validity of the questionnaire, which was provided with language compatibility in this way, in Turkish culture was examined on 18 participants. For the pilot application of the questionnaire that provided the content

Sorumlu yazar ve iletişim adresi /Corresponding author and contact address: G.K. / gorkemkiyak0@gmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 07.04.2022 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 11.08.2022

ORCID IDs of the authors: G.K: 0000-0003-4780-8480; S.E: 0000-0001-9500-698X

validity, individuals (n=137) who were in the waiting room of our hospital, were older than 18 years, from different age groups, and had the ability to read and write in Turkish. Participants' descriptive information form, EQ-5D general quality of life scale and social motivation questionnaire were administered face-to-face.

Results

It was determined that the Turkish version of the questionnaire provided content validity, with the calculated I-CVI values in the range of 0.78-1.00 and the S-CVI value being 0.93. One of the items (Item 8) of the 'emotion regulator' sub-dimension of the questionnaire was removed from the Turkish version of the questionnaire because it decreased the Cronbach's alpha coefficient. Other one (Item 2) was

removed from the Turkish version of the questionnaire because overlapping by showing a shift to both sub-dimensions. Thus, it was seen that the Turkish version of the 6-item and 2 sub-dimension questionnaire with a Cronbach Alpha value of 0.693 provided the confirmatory factor analysis goodness-of-fit values. The total score of the questionnaire had a moderate correlation with the emotion regulation sub-dimension score ($r=0.581$) and a very high correlation ($r=0.955$) with the information seeking sub-dimension score.

Conclusion

The adaptation, validity and reliability of the Social Motivation Questionnaire into Turkish was ensured with a 6-item and 2 sub-dimension structure.

Keywords: Questionnaire, Gerontology, Motivation.

Introduction

People are a social being by nature and this situation maintains its validity at every stage of human life (1). While a newborn baby is preparing for life by interacting with her family and her new environment (2), an elderly individual at the advanced stage of his/her life leads a sociopsychologically healthy life with social interaction (3). Individuals communicate with other individuals with different motivations in social life. Two of these motivations are information seeking (IS) social motivation and emotion-regulatory (ER) social motivation (4).

Humans are beings who seek, inquire and question information throughout their lives. With this motivation, he/she can choose the individuals he/she meets and interacts with socially. May enjoy interacting with individuals who know little about the person or with individuals who challenge their intelligence. At the same time, people are an emotional being and wants to communicate with people he/she feels close to or who add meaning to his/her life. The importance of these social motivations on the individual can be affected by factors such as gender, personality, society and family structure. One of these factors is the age of the individual (5).

When examined as a social entity, it can be observed that people's expectations of social environment change with age (3). In previous studies; compared to younger individuals, older individuals have been shown to be more selective in shaping their social environment (6), interact more with individuals they

feel emotionally close to (7), and maintain their interaction with a core close environment for long periods of time (8). At the same time, compared to younger individuals, older individuals experience better quality social relationships (9) and face fewer problems in their relationships (5).

In studies on the change of social expectation with age; it has been reported that social motivation changes with age. And in these studies; it has been shown that young individuals have more IS social motivation, while older individuals have more ER social motivation (4). One of the most important reasons for this social motivation that changes with age is the future time perspective put forward in the "Socioemotional Selectivity Theory" (4). According to this theory; As social beings, people make plans for the future and develop themselves regularly in this direction. They feel the need to constantly improve themselves in line with their efforts to earn a living and their career goals. As a result, individuals form their social circles from people they can benefit from. However, as people get older and their expectations about the future decrease, their social circles consist of people with whom they are emotionally attached. Individuals who think that they are approaching the end of life leave their success goals behind and want to be with people in their close circles who add meaning to their lives (5).

The 'Social Motivation Questionnaire' developed by Gong et al was developed to objectively measure IS social motivation and ER social motivation. It is a structurally evaluated and validated questionnaire in

Germany, Hong Kong and the United States (USA) (5). The aim of this study is to adapt the 'Social Motivation Questionnaire' to Turkish society and Turkish, and to ensure the validity and reliability of the questionnaire.

Material and Method

Individuals who are older than 18 years and have the ability to read and write in Turkish, in the waiting room of our hospital, participated in the study. Since the number of items in the original 'Social Motivation Questionnaire' (5) was 8, it was aimed to include at least 80 participants from different age groups (young adult: 18-40 years, middle-aged adult: 41-65 years, older adult: 66-90 years) in the sample of the study.

Translation Process

The questionnaire was translated into Turkish by two independent researchers with a good level of English. The two translations created were combined into a single questionnaire by the principal researcher by correcting the conceptual errors and inconsistencies in the translations. The questionnaire, which was translated into Turkish, was translated into English by a native English translator who did not foresee the original version of the questionnaire and had a good command of Turkish. After all translations were compared with the original by the principal researcher and it was determined that they were compatible, the Turkish version of the questionnaire used in the intelligibility assessment was obtained.

Intelligibility Assessment and Content Validity

The Turkish version of the questionnaire was administered for pilot purposes on a total of 18 participants (50% (n=9) female and 50% (n=9) male) in different age categories (young adult: n=8, middle-aged adult: n=5, older adult: n=5). The questionnaire was quantitatively analyzed in terms of intelligibility with a 4-point Likert-type evaluation tool using the "Intelligibility Assessment Form". In addition, open-ended questions were asked, which allowed the participants to offer suggestions so that the items in the questionnaire could be understood more easily in terms of qualitative aspects.

In the evaluation made by adhering to the Davis method for intelligibility, it was determined that the I-CVI values of the questionnaire were in the range of 0.78-1.00 (Item 1: 1.0, Item 2: 1.0, Item 3: 1.0, Item 4: 0.94, Item 5: 0.78, Item 6: 1.0, Item 7: 0.89, Item 8: 0.83) and the S-CVI values were 0.93, thus exceeding the recommended critical limit (0.78 for I-CVI and 0.80 for S-CVI) values (10) and ensuring the content validity of the Turkish version.

Data Collection Tools Used in the Pilot Implementation

In the research, a questionnaire form containing descriptive information created by the researcher, the 'Social Motivation Questionnaire' consisting of a total of 8 items and 2 sub-dimensions, which are 'IS social motivation (Item 1, 3, 5, 7)' and 'ER social motivation (Item 2, 4, 6, 8)' (5), and the EQ-5D quality of life scale (11) were used as data collection tools. Data collection tools were applied using face-to-face interview technique. During the pilot implementation of the study, 137 (57.7% female, 42.3% male) participants, whose descriptive characteristics are presented in Table 1, were interviewed.

When the participants were questioned to determine the number of people in their social circle and all participants were taken into account, the number of very close friends were 9.4 ± 12.8 ; number of close friends were 17.5 ± 28.7 ; the number of fewer close friends were 36 ± 70.5 and the number of household members were 3.2 ± 1.9 . Considering the age groups, these data are respectively; 8.2 ± 10.0 , 13.4 ± 15.5 , 13.4 ± 15.5 and 3.4 ± 1.5 in the younger group; 13.3 ± 17.4 , 19.1 ± 20.5 , 30.1 ± 48.8 and 3.4 ± 1.3 in the middle age group; and 13.3 ± 17.4 , 19.1 ± 20.5 , 30.1 ± 48.8 , and 3.4 ± 1.3 in the elderly group. Participants did not differ according to age groups in terms of the number of people in their social circle (p value respectively 0.054; 0.303; 0.784 and 0.306).

Ethical Dimension of Research

Permission was obtained from Gong, who developed the 'Social Motivation Questionnaire' (5), via e-mail on 09.02.2020 to ensure the validity and reliability of the questionnaire in Turkish. The study was approved by the local ethics committee's decision dated 18.08.2021 and numbered 17/269.

Statistical Analysis

SPSS v.23 and AMOS v.24 package programs were used for data analysis. The frequency and percentage rates of the data were determined by descriptive analysis, and the difference according to age groups was determined by One-Way ANOVA and chi-square tests. For validity and reliability analysis, Cronbach's alpha coefficient, factor analysis with 'varimax' rotation in the 'Principal component' analysis method, and difference analysis in the lower and upper 27% groups were applied. The relations of the variables with each other were tested with Pearson correlation analysis. Data are presented as frequency (n), percentage rates (%) and mean \pm standard deviation. The p value is significant at the 0.05 level.

Table 1 Participants' descriptive features and analyzes by age groups

	All (n=137)	Young group (n=60)	Middle age group (n=42)	Elderly group (n=35)	P value
Gender (F/M), (%)	57.7/42.3	61.7/38.3	52.4/47.6	57.1/42.9	0.645
Age (year)	46.6±19.0	27.7±5.5 ^a	52.9±6.9 ^b	71.5±4.2 ^c	0.0001*
Height (cm)	167.7±8.8	168.7±8.6	168.2±9.7	165.4±7.8	0.200
Weight (kg)	70.9±14.7	66.4±16.5 ^a	75.2±11.8 ^b	73.7±12.3 ^b	0.004*
BMI (kg/m²)	25.1±4.4	23.1±4.3 ^a	26.6±3.6 ^b	26.9±3.9 ^b	0.0001*
Exercise (min/w)	100.1±150.0	137.3±173.8 ^a	86.8±148.0	52.1±78.6 ^b	0.021*
EQ-5D-3L	0.75±0.18	0.80±0.16 ^a	0.78±0.15 ^a	0.63±0.20 ^b	0.0001*
EQ-VAS	77.9±14.2	80.3±13.8 ^a	79.7±10.9 ^a	71.7±16.7 ^b	0.010*
Marital status (M/S/W), (%)	55.5/30.7/13.9	43.3 ^a /56.7 ^a /0.0 ^a	78.6 ^b /16.7 ^b /4.8 ^a	48.6 ^a /2.9 ^b /48.6 ^b	0.0001*
Chronic disease (%)	36.5	8.3 ^a	42.9 ^b	77.1 ^c	0.0001*
Psychiatric disease (%)	10.9	11.7	7.1	14.3	0.576
Drug use (%)	31.4	10.0 ^a	35.7 ^b	62.9 ^b	0.0001*
Educational status (%)					0.0001*
Primary	21.2	0.0 ^a	14.3 ^b	65.8 ^c	
High school	13.9	10.0	21.4	11.4	
College/ University	52.5	75.0 ^a	50.0 ^b	17.1 ^c	
Master's degree/ Doctorate	12.4	15.0	14.3	5.7	
Income status (%)					0.110
Low	26.3	28.3	23.8	25.7	
Medium	51.1	60.0	45.2	42.9	
High	22.6	11.7	31.0	31.4	

F/M: Female/Male, BMI: Body mass index, min/w: minutes/week, M/S/W: Married/Single/Widow, a-b-c: There is a difference between the groups marked with different letters, *: The p value is significant at the 0.05 level (2-tailed).

Results

Validity and Reliability Analysis

As a result of the Kaiser Meyer Olkin test, in which the construct validity of the questionnaire was examined, a value of 0.737 and a Bartlett sphericity test p value of <0.001 were obtained, and it was determined that the questionnaire was factorable. However, one item (Item 8: Corrected Item-Total Correlation was -0.037) of the 'emotion regulatory' sub-dimension of the questionnaire was removed from the questionnaire because it decreased the Cronbach's alpha coefficient, and the other one (Item 2: Corrected Item-Total Correlation was 0.206) was overlapping by showing a shift to both sub-dimensions.

When explanatory factor analysis was applied, it

was seen that the questionnaire was divided into 2 sub-dimensions as in the original and the explained variance was 59.3%. The eigenvalue and explained variance rate of factor 1 are 2.48 and 41.5%, respectively. In factor 2, these values were 1.07 and 17.8%, respectively (Figure 1, Table 2).

The p value in the lower and upper 27% groups of the data in the pilot application differed as 0.0001; In other words, it was determined that the questionnaire provided item discrimination. No maximum (5.1%) and minimum (0.7%) effects were observed in the survey results.

It was seen that the Turkish version of the 6-item and 2 sub-dimension questionnaire with a Cronbach alpha value of 0.693 provided the confirmatory factor analysis goodness of fit values (Figure 2, Table 3).

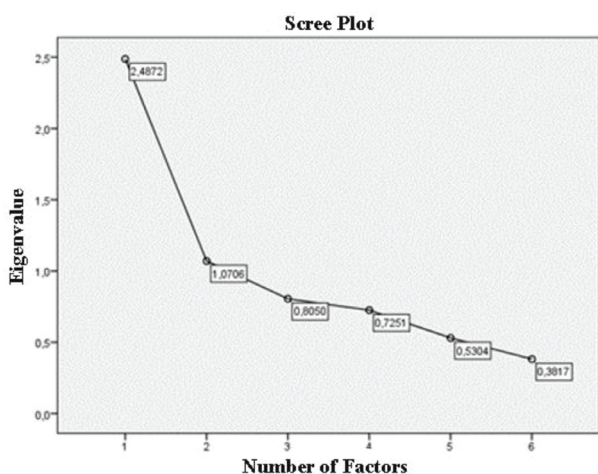


Figure 1
Eigenvalue-slope graph

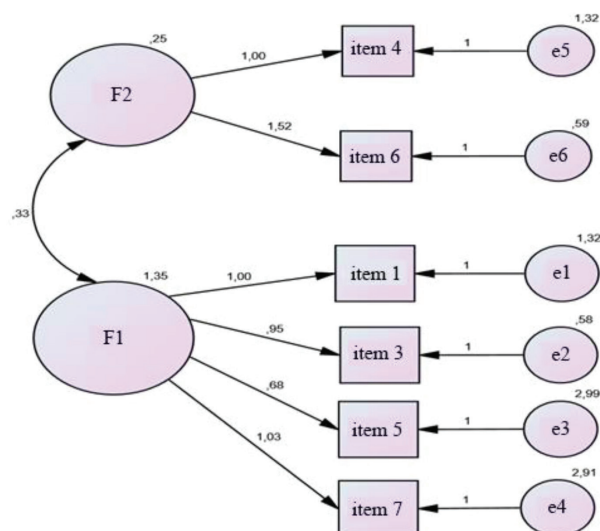


Figure 2
Confirmatory factor analysis diagram
of the questionnaire

Table 2

Explanatory factor analysis results

Item		Min	Max	Mean \pm SD	F ₁	F ₂
1	It is important for me to spend time with people who know about topics that I know very little about	1	7	5.7 \pm 1.6	0.807	
2*	I seek contact with people who accept me the way I am	-	-	-		-
3	At this point in my life it is important for me to contact knowledgeable persons	2	7	6.1 \pm 1.3	0.783	
4	I spend most of my time with people whom I feel very close	2	7	6.0 \pm 1.2		0.822
5	Few things are more interesting than meeting new and different people	1	7	3.9 \pm 1.9	0.512	
6	I need to be with people who give my life a sense of meaning	2	7	6.2 \pm 1.1		0.734
7	I like to be with people who challenge my intellect	1	7	4.7 \pm 2.1	0.776	
8*	At my age there should always be someone around with whom there is a sense of mutual understanding	-	-	-		-
	Information seeking sub-dimension (Items 1, 3, 5 and 7)	7	28	20.4 \pm 5.1		
	Emotion regulator sub-dimension (Items 4 and 6)	4	14	12.2 \pm 1.9		
	Questionnaire Total Score	11	42	32.6 \pm 6.0		

*: As a result of the analysis, Items 2 and 8 were extracted from the Turkish version of the questionnaire.
SD: standard deviation, F: Rotated factor load

Table 3 Confirmatory factor analysis results

Model goodness of fit values	Value	Discussion
Chi-Square / Degrees of Freedom (χ^2/sd)	1.252	Good fit
Root Mean Square Error of Approximation (RMSEA)	0.043	
Comparative Fit Index (CFI)	0.986	
Goodness of Fit Index (GFI)	0.977	
Adjusted Goodness of Fit Index (AGFI)	0.940	
Incremental Fit Index (IFI)	0.986	
Tucker-Lewis Index (TLI)	0.973	
Standardized Root Mean Square Residual (SRMR)	0.120	Acceptable fit

The Correlation Levels of the Variables with the 'Social Motivation Questionnaire' Score

The total score of the questionnaire had a moderate correlation with the emotion regulatory sub-dimension score, and a very high correlation with the information seeking sub-dimension score. Relationship levels with other variables are presented in Table 4.

Discussion

It is important to adapt this and similar questionnaires to different languages in order to reduce the differences caused by cross-cultural psycholinguistic characteristics (12). The original study was evaluated structurally in Hong Kong, Germany and the USA (5). Due to the fact that Turkish culture, social structure and language characteristics are different from these countries, it is inevitable to adapt these and similar questionnaires to Turkish. Therefore, in this study, we aimed to adapt the 'Social Motivation Questionnaire' to our own culture.

When the descriptive characteristics and analyzes according to age groups of the participants are examined, it is seen that the body weight and body mass index (BMI) are significantly higher in older individuals than in young people. This may be due to the fact that elderly individuals live more sedentarily than young people, young people exercise more than the elderly, or the elderly have more chronic diseases than young people. When the literature is scanned, it can be seen that previous studies are in parallel with our study, that the elderly have more chronic diseases than the young and their BMIs are higher (13, 14). At the same time, in our study data, it is seen that drug use is significantly higher in elderly individuals than in young people, and EQ-5D-3L and EQ-VAS

scores are lower. It can be predicted that old age will inevitably bring together chronic disease, drug use and daily activity limitation, and as a result of all these factors, a decrease in the quality of life may occur (15). In this context, the sample of our research has characteristics that reflect the society.

In the original study, the 'Social Motivation Questionnaire' with two sub-dimensions and eight items was developed. However, two items were excluded in our study. Item 2 was removed from the Turkish-adapted questionnaire, since it had overlapping characteristics by showing a shift to both sub-dimensions. The reason for this is that the item expressed as "I seek contact with people who accept me the way I am" in our society is considered in Turkish culture and language, including both ER and IS social motivation. Therefore, this item, which showed a shift in both sub-dimensions, was removed from the Turkish version of the questionnaire as suggested in the literature (16). It has been observed that Item 8, which states "At my age there should always be someone around with whom there is a sense of mutual understanding", may be important for every individual in the Turkish society structure and that there is no difference between age groups. As a result of the analyzes made, it was deemed appropriate to exclude item 8 from the Turkish-adapted questionnaire, since it reduced the Cronbach's alpha coefficient (17).

With the removal of these two items, the Turkish version of the 6-item and 2 sub-dimension questionnaire with a Cronbach alpha value of 0.693 was created. The Cronbach's alpha value of the questionnaire was accepted as reliable considering the limit values in the literature (17).

Table 4 The level of relationship between the questionnaire score and the variables

		Total score	ER	IS
Total score	r	1	0.581**	0.955**
	p		0.0001	0.0001
ER subscore	r	0.581**	1	0.312**
	p	0.0001		0.0001
IS subscore	r	0.955**	0.312**	1
	p	0.0001	0.0001	
Age (year)	r	-0.385**	-0.072	-0.423**
	p	0.0001	0.403	0.0001
BMI (kg/m ²)	r	-0.253**	-0.064	-0.272**
	p	0.003	0.454	0.001
Exercise (min/w)	r	0.206*	-0.016	0.246**
	p	0.016	0.856	0.004
The number of very close friends	r	0.279**	0.139	0.275**
	p	0.001	0.109	0.001
The number of close friends	r	0.172*	0.065	0.176*
	p	0.047	0.450	0.041
The number of fewer close friends	r	0.198*	0.122	0.187*
	p	0.021	0.157	0.030
The number of households	r	0.143	0.027	0.157
	p	0.096	0.751	0.067
EQ-5D-3L	r	0.349**	0.238**	0.321**
	p	0.0001	0.005	0.0001
EQ-VAS	r	0.350**	0.219*	0.328**
	p	0.0001	0.010	0.0001

ER: Emotion-regulatory sub-dimension (Items 4 and 6) score, IS: Information-seeking sub-dimension (Items 1, 3, 5 and 7) score, BMI: Body mass index, min/w: minutes/week. *: p value is significant at the 0.05 level (2-tailed), **: p value is significant at the 0.01 level (2-tailed). When p value is less than 0.05, there is a very weak correlation if $r < 0.2$, weak level if $r = 0.2-0.4$, moderate level if $r = 0.4-0.6$, high level if $r = 0.6-0.8$, and very high correlation if $r > 0.8$.

When the version of the 'Social Motivation Questionnaire' adapted to Turkish and Turkish culture is examined, the total score of the questionnaire has a moderate correlation with the emotion-regulatory sub-dimension score, and a very high correlation with the information-seeking sub-dimension score. It can be predicted that the moderate relationship between the ER sub-dimension and the total score may be due to the fact that the two items that were removed were items belonging to the ER sub-dimension. When the original article of Gong et al. is examined, it is

hypothesized that IS social motivation decreases and ER social motivation increases with age (5). When our study is examined, as can be seen in Table 4, age and IS social motivation score showed a moderate negative correlation ($r = -0.423$). However, the total score of the questionnaire showed a weak negative correlation with age ($r = -0.385$). This shows that our study moderately supports the hypothesis of Gong et al.'s (5) regarding the decline of IS social motivation with age. However, in our study, no significant statistical difference was observed regarding the

increase in ER social motivation with age ($r=-0.072$). It was thought that the reason for this might be due to the cultural differences of the societies in which the questionnaires were applied.

On the other hand, it can be observed that other parameters (BMI, exercise time, the number of very close/close/fewer close friends, the number of households, EQ-5D-3L and EQ-VAS) do not make a statistically significant difference on the questionnaire total score, ER and IS subscores. Contrary to our study, in the study of Gong et al., ER motivation showed a negative correlation with the social environment (the number of very close/close/fewer close friends) (5). Researchers have suggested that the reason for this is that people who seek ER motivation have a smaller and more core social environment, making them feel more emotionally secure, and therefore these individuals are friends with fewer and more emotionally close individuals. It has also been suggested that personal networks are more stable and less variable with age or over time than personality and social motivation (18). Considering the original study and our study, we suggest that future studies should be related to the effect of changes in the social environment on the ER and IS social motivation parameters.

One of the limitations of our current study is that it was conducted in a single center and in the city center. Another limitation is that both items removed from the Turkish version of the questionnaire belong to the ER social motivation sub-dimension. This situation should also be tested in different samples, and Gong et al.'s original 8-item questionnaire should be conducted in a wider Turkish geography and retested whether item 2 and item 8 are adaptable to Turkish society.

As a result of this research, we have created a version of the 'Social Motivation Questionnaire' consisting of 2 sub-dimensions and 6 items adapted to Turkish and Turkish culture (Appendix 1). We think that this questionnaire can be used to objectively measure the social motivation of Turkish society.

Conflict of Interest Statement

The authors have no conflicts of interest to declare.

Ethical Approval

Permission was obtained from Gong, who developed the 'Social Motivation Questionnaire, via e-mail on 09.02.2020 to ensure the validity and reliability of the questionnaire in Turkish. The study was approved by the local ethics committee's decision dated 18.08.2021 and numbered 17/269.

Consent to Participate and Publish

Written informed consent to participate and publish was obtained from all individual participants included in the study.

Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Availability of Data and Materials

Data available on request from the authors.

Authors Contributions

GK: Data curation; Visualization; Writing-original draft
SE: Conceptualization; Formal analysis; Investigation; Methodology; Validation; Project administration; Supervision; Writing-review & editing.

Editorial

Although SE, one of the authors of the article, is editorial board member of the journal, she has not taken part in any stage of the publication processes of this article.

References

1. Tamir DI, Hughes BL. Social rewards: from basic social building blocks to complex social behavior. *Perspect Psychol Sci*. 2018;13(6):700-17.
2. Saçan S. Social Skills of children who have special needs in the pre-school age. In: Shapekoav NL, Ozdemir L, Ak B, Şenol V, Yıldız H. *Recent Researches in Health Sciences*. Newcastle upon Tyne, Cambridge Scholars Publishing, 2018;380.
3. Jiang D, Chan MC, Lu M, Fung HH. Grandparenthood and the changing nature of social relationships. *Encyclopedia of Geropsychology*. 2015:1-8. doi: 10.1007/978-981-287-080-3_161-1
4. Carstensen LL. The influence of a sense of time on human development. *Science*. 2006;312(5782):1913-5.
5. Gong X, Seaman KL, Fung HH, Loeckenhoff C, Lang FR. Development and Validation of Social Motivation Questionnaire. *Gerontologist*. 2019;59(6):e664-e73.
6. Zhang X, Yeung DY, Fung HH, Lang FR. Changes in peripheral social partners and loneliness over time: The moderating role of interdependence. *Psychol Aging*. 2011;26(4):823.
7. Lang FR, Wagner J, Wrzus C, Neyer FJ. Personal effort in social relationships across adulthood. *Psychol Aging*. 2013;28(2):529.
8. Smith EJ, Marcum CS, Boessen A, Almqvist ZW, Hipp JR, Nagle NN, et al. The relationship of age to personal network size, relational multiplexity, and proximity to alters in the Western United States. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 2015;70(1):91-9.
9. English T, Carstensen LL. Selective narrowing of social networks across adulthood is associated with improved emotional experience in daily life. *Int J Behav Dev*. 2014;38(2):195-202.
10. Yusoff MSB. ABC of content validation and content validity index calculation. *Resource*. 2019;11(2):49-54.
11. Kahyaoğlu Süt H. Akut koroner sendromlu hastalarda yaşam kalitesi: EQ-5D ölçeğinin geçerlilik ve güvenilirlik çalışması. *Trakya Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Hemşirelik Ana Bilim Dalı, İç Hastalıkları Hemşireliği Bilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi*. Edirne: Trakya Üniversitesi. 2009.

12. Tuna R, Dalli B. The Turkish version of the Handover Evaluation Scale: A validity and reliability study. *Int J Nurs Pract*. 2019;25(6):e12787.
13. Khan SS, Ning H, Wilkins JT, Allen N, Carnethon M, Berry JD, et al. Association of body mass index with lifetime risk of cardiovascular disease and compression of morbidity. *JAMA Cardiol*. 2018;3(4):280-7.
14. Zhou P, Hughes AK, Grady SC, Fang L. Physical activity and chronic diseases among older people in a mid-size city in China: a longitudinal investigation of bipolar effects. *BMC Public Health*. 2018;18(1):1-15.
15. Cavrini G, Broccoli S, Puccini A, Zoli M. EQ-5D as a predictor of mortality and hospitalization in elderly people. *Qual Life Res*. 2012;21(2):269-80.
16. Alpar R. Spor Sağlık Ve Eğitim Bilimlerinden Örneklerle uygulamalı istatistik ve geçerlik güvenirlik. 6 th ed. Ankara: Detay Yayıncılık; 2016.
17. Heo M, Kim N, Faith MS. Statistical power as a function of Cronbach alpha of instrument questionnaire items. *BMC Med Res Methodol*. 2015;15(1):1-9.
18. Asendorpf JB, Wilpers S. Personality effects on social relationships. *J Pers Soc Psychol*. 1998;74(6):1531.

Appendix 1.

Adapted version of the 'Social Motivation Questionnaire' into Turkish and Turkish culture

Sosyal Motivasyon Anketi-TR

Açıklama: Aşağıdaki ifadeleri okuyunuz. Her bir ifade için, lütfen kendi durumunuza göre ne kadar katıldığınızı değerlendiriniz. 1 'hiç katılmıyorum', 7 'çok katılıyorum' anlamına gelen ankette, uygun sayının altına işaret koyunuz.

Eski (original) numara	Yeni numara	Madde	1	2	3	4	5	6	7
1	1	Hakkında çok az şey bildiğim konular hakkında bilgi sahibi insanlarla vakit geçirmek benim için önemlidir							
2	*	<i>Beni olduğum gibi kabul eden insanlarla iletişim kurmaya çalışırım</i>							
3	2	Hayatımın bu noktasında bilgili kişilerle iletişim kurmak benim için önemlidir							
4	3	Zamanımın çoğunu çok yakın hissettiğim insanlarla geçiririm							
5	4	Yeni ve farklı insanlarla tanışmaktan daha ilginç çok az şey vardır							
6	5	Hayatıma anlam katan insanlarla birlikte olmaya ihtiyacım var							
7	6	Zekama meydan okuyan insanlarla birlikte olmayı seviyorum							
8	*	<i>Benim yaşımda, her zaman etrafında karşılıklı anlayış duygusu olan biri olmalıdır</i>							

Not: BA = bilgi arayan sosyal motivasyon; DD = duygu düzenleyici sosyal motivasyon. Madde 1, 2, 4 ve 6'nin toplam puanı BA motivasyonunun seviyesini ölçer, daha yüksek puan (en düşük: 4 puan, en yüksek: 28 puan) daha güçlü BA motivasyonunu gösterir; Madde 3 ve 5'in toplam puanı DD motivasyonunun seviyesini ölçer, daha yüksek puan (en düşük: 2 puan, en yüksek: 14 puan) daha güçlü DD motivasyonunu gösterir.

*: Anketin Türkçeye uyarlama çalışması sırasında uygulanan analizler sonucu elde edilen bulgular ışığında, anketin Türkçeye uyarlanmış sürümünden çıkartılmış olan maddelerdir.

MULTİPL SKLEROZDA KOGNİTİF ETKİLENMENİN DEĞERLENDİRİLMESİ

EVALUATION OF THE COGNITIVE IMPAIRMENT IN MULTIPLE SCLEROSIS

Melike DOĞAN ÜNLÜ¹, Serpil DEMİRCİ¹

¹Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Isparta, TÜRKİYE

Cite this article as: Doğan Ünlü M, Demirci S. Multipl Sklerozda Kognitif Etkilenmenin Değerlendirilmesi. Med J SDU 2022; 29(4): 531-539.

Öz

Amaç

Multipl skleroz (MS), santral sinir sisteminin ön planda beyaz cevherini etkileyen kronik inflamatuvar demiyelinizan hastalığıdır. Kognitif bozukluk relapsing remitting multipl skleroz (RRMS) hastalarında sık karşılaşılan bir sorundur ve yaşam kalitesi üzerinde önemli rol oynamaktadır. MS hastalarının %30-70'inde kognitif bozukluk görülür. Bozukluklar tipik olarak bellek, dikkat, bilgi işleme fonksiyonlarındadır. Bu çalışmada erken evre MS hastalarındaki bilişsel bozulmanın paterninin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya 30 RRMS hastası ve 30 sağlıklı gönüllü dahil edilmiştir. Tüm deneklere sözel ve görsel bellek, dikkat, yürütücü işlevler, görsel-uzamsal işlevler, lisan ve genel akıcı zekayı kapsayan geniş bir nöropsikolojik test bataryası uygulanmıştır. Özürüllük ve işlevselliğin etkilenen kognitif alanlarla ilişkisi değerlendirilmiştir.

Bulgular

Çalışmaya alınan MS hastaları ve sağlıklı gönüllülerin ortalama yaş ve eğitim süreleri arasında anlamlı bir farklılık yoktu. MS'li hastalarda ortalama hastalık süresi 62.20 ± 52.70 ay ve ortalama tanı alma süresi 39.16 ± 39.17 ay idi. Ortalama atak sayısı 3.13 ± 1.90 idi. Ortalama EDSS puanı 1.38 ± 1.31 idi. Psikomotor hız ve dikkat işlevlerini değerlendiren bir test olan

İz Sürme Testi A ve B alt-testlerinde MS'li hastaların başarımları kontrol grubundakinden belirgin derecede daha düşüktü ($p=0.005$).

Sonuç

MS hastaları dikkat ve yürütücü işlevleri değerlendiren tüm testlerde daha kötü bir başarımlar sergilemiştir. Bu kötü başarımlar Multipl Skleroz İşlevsel Bileşimi (MSFC) ve Genişletilmiş Özürüllük Durum Ölçeği (EDSS) ile bağıntılıdır. MS hastalarında temel olarak bellek ve dikkat bozuklukları bildirilmiştir. Bulgularımız çalışma belleği, dikkat ve yürütücü işlev bozukluğunun hastalığın erken evrelerinden itibaren diğer bulgulara eşlik edebileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Bellek, Dikkat, EDSS, Görsel uzamsal işlevler, MSFC, Multipl skleroz, Yürütücü işlevler

Abstract

Objective

Multiple sclerosis (MS) is a chronic-inflammatory demyelinating central nervous system disease affecting mainly the white matter. Cognitive impairment is a common problem in relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) patients and plays a major role in the quality of life. Cognitive impairment occurs in 30-70% of patients with MS. Deficits typically occur in memory, attention and information processing functions. In this study it is aimed to determine pattern

Sorumlu yazar ve iletişim adresi /Corresponding author and contact address: M.D.Ü. / dr.melikedoganunlu@gmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 01.07.2022 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 16.11.2022

ORCID IDs of the authors: M.D.Ü: 0000-0002-4424-044X; S.D: 0000-0003-1561-1296

of cognitive impairment in MS patients who are in the early hase of disease.

Material and Method

Thirty RRMS patients and 30 healthy volunteers were included in the study. All subjects were administered a comprehensive neuropsychological test battery which encompasses verbal and visual memory, attention, executive functions, visual spatial functions, language and general fluid intelligence. The relation of disability and functionality with affected cognitive domains were also evaluated.

Results

There was no significant difference mean age and duration of education between the MS patients and healthy controls. Mean duration of disease in MS patients is 62.20 ± 52.70 mounth and mean time to diagnosis is 39.16 ± 39.17 mounth, Mean number of attack is 3.13 ± 1.90 and mean EDSS score is $1.38 \pm$

1.31. In Trail Making Test A and B, which is a test that evaluates psychomotor speed and attention functions, patients with MS had significantly lower performance than control group.

Conclusion

MS patient exhibited a worse performance in all tests evaluating attention and executive functions. This worse performance was correlated with Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) and Expanded Diasability Status Scale (EDSS). MS patients are reported to have mainly memory and attention deficits. Our results suggest that a working memory and attention deficits and executive dysfunction may associate with other findings of the disease since early phases of disease.

Keywords: Attention, EDSS, Executive functions, Memory, MSFC, Multiple sclerosis, Visual spatial functions

Giriş

Multipl skleroz (MS) santral sinir sisteminin (SSS) inflamasyon, demyelinizasyon, aksonal kayıp ve gliozis ile özellenen inflamatuvar demiyelinizan bir hastalığıdır. MS hastalığı genellikle genç erişkinleri etkileyen ve bireylerde ciddi özürüllüğe neden olarak yaşam kalitesini önemli derecede bozan hastalıklardan birisidir. Bilişsel bozukluk MS olgularının kişisel, mesleki ve sosyal işlevselliğini etkileyerek yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilecek belirtilerden biridir. Birçok çalışmada bilişsel etkilenmeye paralel olarak sosyal etkinliklere katılımın daha az olduğu, işsizlik oranının daha yüksek olduğu, günlük ev işlerinin yürütülmesinde daha fazla güçlük yaşandığı ve sonuçta duygu-durum bozukluklarını da içeren psikiyatrik hastalıkların görülme riskinin arttığı belirtilmiştir (1).

Bilişsel etkilenme MS'li bireylerde erken dönemlerden itibaren gelişen bir belirti olabilir. Bilişsel etkilenme sıklıkla dikkat, kısa süreli bellek, çalışma belleği, yürütücü işlevler ve bilgi işleme hızındaki değişikliklerle kendini gösterir (2).

MS'de gelişen bilişsel bozuklukların etiyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır ancak nörogörüntüleme alanındaki gelişmeler MS tanısı, tedavi izlemi ve etiyopatogeneze yönelik önemli ipuçları sunmaktadır. MS'deki inflamasyona bağlı gelişen demiyelinizan lezyonlar serebral veya spinal kordun herhangi bir bölgesinde izlenebilir ancak tipik olarak ve sıklıkla sentrum semiovale, subkortikal yapılar ve periventriküler beyaz cevherde yoğunlaşırlar. Serebral demiyeli-

linizan lezyonların subkortikal yapılarla korteks arasındaki bağlantıyı bozarak başlıca yürütücü işlevleri etkileyen bilişsel bozukluklara yol açtığı bilinmektedir. Bilişsel bozuklukların MS'nin erken dönemlerinde hatta radyolojik izole multipl skleroz evresinde bile saptanabileceğini bildiren çalışmalar mevcuttur (3). Bilişsel yıkım tüm MS alt tiplerinde gösterilmiştir. RRMS'de ilerleyici formlara göre daha az bilişsel bozulmanın olduğu bildirilmiştir (4,5). MS alt tiplerinden klinik izole sendrom ve RRMS hastalarında ön planda bilgi işleme hızı bozulurken, progresif formlarda hafıza ve yürütücü işlevler etkilenir (6-7).

Bilişsel bozukluğun erken saptanması, etkili tedavi ve başa çıkma yöntemlerinin uygulanması olguların işlevselliğine önemli katkıda bulunacaktır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesi Nöroloji Kliniğinde takip edilen ve Mc Donald kriterlerine (8) göre kesin MS tanısı almış, bilişsel yakınması olmayan, yaşları 18-50 yaş arasında değişen 23 kadın, 7 erkek olmak üzere toplam 30 RRMS'li birey ve yaş-, cinsiyet-, eğitim düzeyi-uyumlu 30 sağlıklı birey alındı. Poliklinik kontrolleri sırasında tüm MS olgularının ayrıntılı hikâyesi alınarak güncel nörolojik muayenesi yapıldı. Katılımcıların duygu durumu Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) ile değerlendirildi ve BDÖ puanı 17'nin üzerinde olan olgular çalışmaya alınmadı (9). MS'li olgularda Genişletilmiş Özürüllük Durum Ölçeği (Expanded Disability Status Scale 'EDSS') puanı hesaplandı (10). Son bir ay içinde atak

öyküsü olan, depresyonu olan, eşlik eden başka se-rebral lezyonu olan, sistemik bir hastalığı olan (diabet, tiroid vb), 50 yaş üzerinde olan, okur -yazar olmayan, görme problemi olan, dominant el kullanımını engelleyecek derecede belirgin sensorimotor bozukluğu (parezi, derin duyu bozukluğu ve tremor) olan ve genel bilişsel işlevlerin bir ölçütü olan Mini-Mental Durum Testinde 26 ve altında puan alan olgular çalışmaya alınmadı. Çalışmaya alınan tüm olgulara ve sağlıklı gönüllülere çalışma ile ilgili bilgi verildi ve yazılı onamları alındı. Çalışma protokolü Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (07.03.2012/1064) onaylandı.

Tüm katılımcılar geniş bir nöro-psikolojik test bataryası ile değerlendirildi. Nöro-psikolojik test bataryası görsel ve sözel bellek, dikkat, görsel-uzamsal beceriler, lisan, yürütücü işlevler ve akıl yürütme işlevlerini değerlendirecek şekilde düzenlendi. Nöropsikolojik test bataryası California Sözel Öğrenme Testi, Mantıksal Bellek Testi, Rey-Osterrieth Karmaşık Figür Testi, Sayı Erimi Testi, İz sürümü testi A ve B, PASAT, Stroop Testi, Sözel akıcılık Testi, Sayı Sembol Testi, Boston İsimlendirme Testi, Mesulam'ın İşaretleme Testi, Benton Çizgilerin Yönünü Belirleme Testi, Hooper Görsel Organizasyon Testi'nden oluşturuldu (11).

Yine MS'li bireylerde nörolojik işlevlerin nicel bir ölçütü olarak 'Multiple Sclerosis Functional Composite' (MSFC) puanı değerlendirildi (12). MSFC üst ekstremité işlevlerini değerlendiren '9-Hole Peg Test (9HPT)', alt ekstremité işlevlerini değerlendiren '25-adım Yürüme Testi' ve dikkat işlevlerini değerlendiren

'Paced Auditory Serial Additional 3 (PASAT) testinde elde edilen puanların Z skoruna dönüştürülerek ortalamalarının 3'e bölünmesi ile elde edilir (13). Bataryada yer alan testler tüm katılımcılara araştırmacı tarafından standart bir şekilde ve aynı sıra ile uygulanmıştır.

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi için SPSS paket programı (SPSS 15.0 for Windows, SPSS, Chicago IL) kullanılmıştır. İstatistiksel analizde MS'li olgu grubu ve sağlıklı deneklerdeki nöropsikolojik test puanları bağımsız örneklem t-testi ile değerlendirilmiştir. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Multipl skleroz olgu grubu ile sağlıklı gönüllüler arasında cinsiyet dağılımı, yaş ve eğitim süresi açısından bir farklılık yoktu (Tablo 1). Bilişsel yetilerin genel bir değerlendirmesine olanak sağlayan MMSE testi puanları açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Yine Beck Depresyon Ölçeği puanları açısından da gruplar arasında anlamlı bir istatistiksel fark saptanmadı (Tablo 1).

Normal fiziksel muayene bulgularına rağmen MS'li bireylerde hem dominant hem de non-dominant el motor hızı sağlıklı bireylere göre daha yavaştı ($p < 0.005$). MS'li bireylerin sözel bellek, mantıksal bellek ve görsel bellek işlevlerindeki başarımları sağlıklı bireyler ile benzerdi (Tablo 2). Dikkat işlevlerini değerlendiren sayı-erimi testinde sağlıklı bireylerle aynı başarımları

Tablo 1

Multipl sklerozlu hastalar ve sağlıklı gönüllülerin demografik özellikleri

	MS (n=30)	Kontrol (n=30)	P
Cinsiyet, Kadın	22 (% 73.3)	21 (% 70)	0.779
Yaş	31.10 ± 7.77	30.70±8.49	0.837
Eğitim süresi (yıl)	10.66 ± 3.77	10.26 ± 2.95	0.649
MMSE	28.10 ± 1.42	28.10 ± 1.34	1.000
BDÖ	10.13 ± 6.60	9.36 ± 6.41	0.650
Hastalık süresi (ay)	62.20 ± 52.70	-	
Tanı süresi(ay)	39.16 ± 39.17	-	
Atak sayısı	3.13 ± 1.90	-	
EDSS	1.38 ± 1.31	-	
MSFC	-0.749	-	

Tablo 2 MS'li hastalarda ve sağlıklı gönüllülerdeki nöropsikolojik test sonuçları

MS			Kontrol		
Alan ve Testler	Aralık	Ortalama±SD	Aralık	Ortalama±SD	p
Sözel Bellek					
Anlık	11-30	19,1 ± 4,76	13-28	21,03 ± 3,86	0,090
Geç	1-10	6,00 ± 2,30	2-10	6,26 ± 2,13	0,644
Öğrenme (n/30)	6-10	9,43 ± 1,00	6-10	9,03 ± 1,18	0,165
Mantıksal Bellek					
Anlık	6-34	20,03 ± 7,41	10-39	22,36 ± 6,56	0,202
Geç	6-34	19,70 ± 7,61	10-36	20,46 ± 6,44	0,675
Görsel Bellek (n/36)					
Anlık	0-29	15,13 ± 7,89	0-30	17,93 ± 8,89	0,202
Geç	0-29	15,13 ± 8,53	0-31	16,46 ± 8,86	0,555
İST-A					
Süre (sn)	26-148	51,23 ± 29,85	17-60	34,26 ± 10,56	0,005
Hata	0-4	0,36 ± 0,89	0-2	0,30 ± 0,53	0,726
İST-B					
Süre (sn)	43-300	94,33 ± 57,46	35-105	57,16 ± 16,29	0,001
Hata	0-6	0,43 ± 1,33	0-4	0,53 ± 0,86	0,731
Sözel Akıcılık (dk)	11-29	18,76 ± 4,40	11-28	19,10 ± 3,97	0,760
Sayı Erimi					
İleri	3-15	9,90 ± 3,07	6-16	11,06 ± 2,51	0,113
Geri	1-13	5,73 ± 2,95	2-9	5,43 ± 1,88	0,114
Stroop Testi					
Kelime	17-48	25,50 ± 7,93	17-26	21,96 ± 2,34	0,023
Renk	23-67	36,16 ± 11,45	22-43	29,73 ± 4,02	0,005
Renk-kelime	28-110	51,30 ± 22,60	25-70	41,86 ± 9,96	0,041
İnterferans	15-86	36,40 ± 18,67	14-57	29,56 ± 9,40	0,082
Sayı-sembol Testi					
Puan	9-60	36,20 ± 13,35	16-63	42,53 ± 12,04	0,059
Hata	0-10	1,93 ± 2,88	0-7	1,66 ± 1,88	0,673
PASAT (n/60)	5-45	29,37 ± 14,37	9-52	37,26 ± 10,52	0,008
9-HP	35-127	59,33 ± 22,11	34-59	43,43 ± 5,10	0,000
HGO (n/30)	9-28	22,00 ± 4,12	15-29	23,33 ± 3,07	0,161
ÇYB (n/30)	15-29	22,56 ± 4,16	14-29	22,03 ± 3,93	0,612
İşaretleme Testi (sn)	60-283	122,20 ± 52,90	45-202	90,40 ± 34,43	0,008
BNT	20-54	43,70 ± 7,74	36-58	45,50 ± 5,45	0,302

BNT: Boston İsimlendirme Testi; ÇYB: Çizgilerin Yönünü Belirleme Testi; HGO: Hooper Görsel Organizasyon Testi; İST: İz Sürümü Testi; PASAT: 'Paced Auditory Serial Additional Test'; 9-HP: Dokuz Delik Testi

Tablo 3

MS'li olgularda kognitif testlerle MSFC, EDSS, hastalık süresi, tanı süresi ve atak sayısı arasındaki ilişki

Alan ve Testler	MSFC r p	EDSS r p	Hastalık Süresi r p	Tanı Süresi r p	Atak Sayısı r p
Sözel Bellek Anlık	0.482 0.011	-0.336 0.799	-0.396 0.030	-0.247 0.189	-0.146 0.442
Geç	0.189 0.346	-0.295 0.113	-0.127 0.504	-0.128 0.502	-0.008 0.967
Öğrenme	-0.011 0.955	0.039 0.836	-0.014 0.941	0.252 0.180	0.238 0.205
Mantıksal Bellek Anlık	0.232 0.245	-0.098 0.605	-0.219 0.144	-0.033 0.864	0.000 0.999
Geç	0.187 0.349	-0.150 0.430	-0.377 0.040	-0.017 0.929	-0.038 0.844
Görsel Bellek Anlık	0.453 0.018	-0.285 0.126	-0.514 0.004	-0.471 0.009	-0.370 0.044
Geç	0.464 0.015	-0.380 0.038	-0.519 0.003	-0.502 0.005	-0.346 0.061
IST A-Süre	-0.314 0.111	0.533 0.002	0.666 0.000	0.298 0.110	0.197 0.296
A-Hata	0.116 0.564	0.090 0.637	0.119 0.530	0.244 0.194	-0.114 0.550
B-Süre	-0.520 0.005	0.492 0.006	0.610 0.000	0.083 0.662	0.332 0.073
B-Hata	0.015 0.940	0.187 0.322	0.050 0.794	0.165 0.385	-0.200 0.289
Sözel Akıcılık (dk)	0.537 0.004	-0.373 0.042	-0.257 0.170	-0.216 0.251	-0.119 0.530
Sayı Erimi İleri	0.244 0.219	-0.343 0.063	-0.223 0.236	-0.045 0.812	-0.068 0.720
Geri	0.386 0.047	-0.384 0.036	-0.318 0.087	-0.055 0.773	-0.103 0.586
Stroop Kelime	-0.595 0.001	0.542 0.002	0.437 0.016	0.309 0.097	0.121 0.525
Renk-süre	-0.754 0.000	0.669 0.000	0.462 0.010	0.299 0.108	0.329 0.076
Renk-kelime	-0.710 0.000	0.542 0.002	0.411 0.024	0.186 0.325	0.113 0.551
İnterferans	-0.695 0.000	0.508 0.004	0.386 0.035	0.150 0.429	0.085 0.654
Sayı-sembol Testi Puan	0.452 0.018	-0.491 0.006	-0.366 0.047	-0.132 0.488	-0.130 0.495
Hata	0.141 0.018	-0.134 0.482	-0.278 0.137	-0.291 0.163	-0.311 0.094
PASAT	0.451 0.018	-0.485 0.010	-0.411 0.033	-0.057 0.779	-0.133 0.509
9-HP	-0.492 0.009	0.850 0.000	0.278 0.137	0.323 0.082	0.386 0.035
HGO (n/15)	0.378 0.052	-0.276 0.140	-0.471 0.009	-0.480 0.007	-0.451 0.012
ÇYB (n/30)	0.000 0.999	-0.047 0.804	0.003 0.988	0.266 0.155	-0.014 0.941
İşaretleme Testi (sn)	-0.571 0.002	0.629 0.000	0.440 0.015	0.368 0.046	0.322 0.082
BNT	0.114 0.570	-0.181 0.338	-0.111 0.559	-0.067 0.724	-0.072 0.706

BNT: Boston İsimlendirme Testi; ÇYB: Çizgilerin Yönünü Belirleme Testi; EDSS: Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği; HGO: Hooper Görsel Organizasyon Testi; İST: İz Sürümü Testi; MSFC: Multipl Skleroz İşlevsel Bileşimi; PASAT: Paced Auditory Serial Additional Test; 9-HP: Dokuz Delik Testi.

sergilemekle birlikte, psikomotor hız ve dikkat işlevlerini değerlendiren İST A ve B alt-testlerinde MS'li bireylerin sergilediği performans daha kötüydü (Tablo 2). PASAT ve Stroop gibi daha zorlayıcı dikkat testlerindeki başarımları ise sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede düşüktü. Stroop testinin tüm alt bileşenlerinde MS'li olgular sağlıklı gönüllülere göre istatistiksel olarak daha kötü bir başarımla sergiledi. Interferans puanları istatistiksel olarak farklılık göstermemekle birlikte MS'li olgularda daha yüksekti. Hooper Görsel organizasyon testi ve Çizgilerin Yönünü belirleme testinde başarımları sağlıklı bireyler ile aynı düzeyde idi. Ancak, görsel organizasyon ve dikkatin uzaysal dağılımını değerlendiren işaretleme testinde sağlıklı bireylere göre çok daha yavaşlardı (Tablo 2).

MS'li olgular genel olarak değerlendirildiğinde EDSS puanları ile motor beceri gerektiren testler arasında pozitif bir bağlantı gözlemlendi (Tablo 3). Özürüllük arttıkça dikkat ve yürütücü işlev testlerindeki bozulmanın daha belirgin olduğunu düşündürecek bağlantılar saptandı. EDSS ile sözel bellek testleri arasında herhangi bir bağlantı saptanmadı. Yine görsel organizasyon ve perspektif testlerinde de özürüllük derecesi ile bir bağlantı gözlemlenmedi. MS'li olgularda nicel işlevsel kapasiteyi değerlendiren MSFC ile hastalık süresi ve ilk tanı konma süresi arasında orta derecede negatif bir bağlantı saptandı. Özellikle frontal yürütücü ağı değerlendirilen testlerde işlevsel kapasiteyi yansıtan MSFC, özürüllük ve hastalık süresi arasındaki orta-kuvvetli bağlantılar dikkat çekici idi. Sözel bellek anlık bileşeninde ve görsel bellek anlık ve geç bileşenlerinde de anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Ancak genel akıcı zekâ, lisan ve görsel-uzamsal işlevlerde aynı derecede bir ilişki gösterilememiştir.

Tartışma

Multipl sklerozda bilişsel etkilenmenin olabileceği hastalığı tanımlayan Charcot tarafından ifade edilmiştir. Bilişsel işlevlerdeki bozulmasının, hastalığın ilerleyen evrelerinde belirgin olduğu bilinmektedir ancak araştırmalar ilk klinik bulguların ortaya çıktığı erken evre olgularda da etkilenmenin başlayabileceğine dikkat çekmektedir (14). MS olgularında bilişsel etkilenme günlük yaşam aktivitelerini olumsuz etkilemektedir. RRMS olgularının bilişsel bozukluklarını konu alan birçok araştırma yapılmış olmasına rağmen, bilişsel bozuklukların özelliklerini tanımlayan kesin ölçütler yoktur. Daha önce yapılmış çalışmalarda bilişsel işlev bozukluğunun prevalansı %32 ile % 70 arasında değişmektedir (15). Ağır bilişsel etkilenme olguların %20-30'unda görülebilmektedir (15). Bilişsel yıkımda iyileşme beklenen bir süreç değildir, hastalık klinik bulguları stabil seyretse bile bilişsel yıkım devam edebilir.

MS'de görülen bilişsel bozuklukları değerlendirmek kolay değildir. Şüphelenilen olgularda nöropsikiyatrik değerlendirme bilişsel fonksiyonları daha objektif olarak ortaya koyabilir.

MS olgularında bilişsel bozukluklar çok erken dönemden itibaren kliniğe eşlik edebilir, bu çalışmadaki bulgularda da bunu desteklemektedir. MS'de sıklıkla etkilenen bilişsel alanlar bellek, dikkat ve dikkati sürdürme yetisi, bilgi işleme hızı, görsel mekânsal algı ve yürütücü işlevlerdir (15-18). Çalışma örneklemini bilişsel yakınması olmayan, görece özürüllük derecesi düşük ve bilişsel işlevleri etkileyecek diğer etmenlerin dışlandığı olgulardan seçilmiştir. Buna rağmen MS'li bireylerde özellikle dikkat ve yürütücü işlevlerde belirgin etkilenme saptanmıştır.

Bellek bozuklukları en iyi bilinen bozukluklardandır. Sözel ve görsel bellek işlevlerinin her ikisinde de etkilenmenin olduğu ve kısa dönem belleğinde etkilenmenin daha sık olduğu bildirilmiştir (15,17).

Rao ve ark 102 MS olgusu ile yapmış oldukları çalışmada olgularda en sık kısa dönem bellek, dikkatin sürdürülmesi, problemlerin kavramlaştırılarak çözülmesi ve kelime akıcılığındaki bozuklukların olduğunu bildirmişlerdir (16). RRMS olguları ile yapılan başka bir çalışmada kısa dönem bellek fonksiyonlarında belirgin bozulma olduğu bildirilmiştir (19). Bu çalışmada sözel bellek işlevlerinin kayıt aşamasındaki düşük puanlar her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı derecede olmasa da MS'li olgularda düşük bulunmuştur. Buna karşın sözel bellek işlevlerinin geri çağırma ve tanıma alt-bileşenlerindeki başarımlar normalle aynı düzeyde olması sözel bellek bozukluğundan ziyade çalışma belleğinde bir sorun olduğunu destekler niteliktedir. Benzer şekilde Rey-Osterrieth karmaşık figür testi ile değerlendirilen görsel bellek işlevlerinde MS'li olguların hem anlık hem de geç hatırlama puanları kontrollerdekinden daha düşük bulunmasına rağmen kayıt ve geri çağırma bileşenlerinde gruplar arasında bir farklılık saptanmamıştır. Bu bulgular da görsel bellek işlevlerinde bir etkilenme olmadığını desteklemektedir. Literatürde bellek fonksiyonlarındaki etkilenmenin tanımdan çok hatırlama fonksiyonlarında belirgin olduğu bildirilmiştir (15, 17, 20) Ancak, bizim örnekleminizde ne sözel bellek ne de görsel bellekte hatırlama bileşeninde bir farklılık saptanmamıştır. Daha eski çalışmalarda MS'de görülen geri çağırma bozukluklarının bellek kusurlarının temeli olduğu varsayılmışsa da yakın dönem çalışmaları MS'lilerin öğrenme için daha fazla denemeye gereksinim duyduklarını ancak öğrendikten sonra akılda tutmalarının sağlıklı kontrollerden farklı olmadığını göstermiştir (16,21). Bu çalışmada elde edilen bulgular da bunu destekler niteliktedir.

Dikkat ve yürütücü işlev bozuklukları MS'de sık görülür. MS olgularında yürütücü işlev bozukluklarının olması fiziksel özürülüğü doğrudan etkileyen ve arttıran bir nedendir. Yürütücü işlevler soyutlama, kavram oluşturma, problem çözme ve planlama şeklinde özetlenebilir. Yürütücü işlev bozuklukları bilişsel ve motor görevleri yerine getirmede performansı olumsuz etkiler. Dikkat işlevleri MS olgularında en erken etkilendiği bildirilen bilişsel işlevdir (15, 16, 22-23).

MS'deki dikkat bozukluğunun nedeni tam olarak aydınlatılmamıştır. Biz bu çalışmada sözel dikkat ve dikkati sürdürme yetisini değerlendirmek amacı ile sayı erimi testini kullandık. İleri ve geri menzil olarak iki skorlama yapılmıştır. Lezak ileriye doğru sayı menzilin dikkat testi, geriye doğru sayı menzilin ise bellek testi olarak iki farklı test biçiminde ele alınmasını önermektedir (24). Bizim çalışmamızda hem ileri hem de geri sayı menziline olgu grubu normal gruba göre az sayı hatırlayabilmiş fakat aradaki fark istatistik açısından anlamlı bulunmamıştır.

Dikkat ve yürütücü işlevleri değerlendiren bir test olan İST testinde MS'li olgular hem A hem de B alt-testini istatistiksel olarak anlamlı derecede daha uzun sürede tamamladılar. Ancak hata puanları açısından kontrollerle aynıydılar. Bu bulgular MS'li olgu grubunda bilgi işleme hızı ve dikkatin sürdürülmesinde bir sorun olduğunu desteklemektedir. 9-PH testinde olguların hem dominant hem de non-dominant eldeki başarımları normallerdekine göre daha yavaştı. Dikkatin sürdürülmesi yanı sıra ince motor beceri ve koordinasyon gerektiren bir test olan İST testindeki kötü başarımın olgu grubundaki motor beceri kaybından kaynaklanmış olma olasılığı tamamen dışlanamaz.

Dikkati değerlendirmeye yönelik bir diğer test de Stroop testidir. Stroop testinin başlıca özelliği bozucu bir etki altında algısal kurulum veya tepkiyi değiştirebilme becerisini ölçmesidir. Diğer özellikleri arasında bilgi işleme hızı ve dikkat yer alır. Dikkatin bu karmaşık yönüne frontal lob içinde yer alan sistemler aracılık ederler. Burada fronto-subkortikal bağlantılar önem kazanırlar. Stroop testteki performans zamanı frontal lezyon belirteci olarak kabul görmüş özellikle de sol frontal ile ilişki kurulmuştur (25). Sol parietal lezyonlar da daha çok interferans zamanı ile ilişkilendirilmiştir (26). Stroop testini kullanan Pujol ve ark. frontal ve parietal bölgede artmış lezyon yükünün interferansla ilişkili olduğunu bulmuşlardır (26). Çalışmamızda Stroop testinin tüm alt bileşenlerinde MS'li olgular sağlıklı gönüllülere göre istatistiksel olarak daha kötü bir başarımla sergiledi. Bu farklılık olgu grubunda bilgi işleme hızı ve dikkatin sürdürülmesinin anlamlı derecede etkilenmiş olduğunu desteklemektedir.

IST-A ve IST-B testleri ve dikkatin uzamsal dağılımını değerlendiren bir test olan işaretleme testindeki bozukluk da bunu desteklemektedir. Bu son testlerdeki bozukluğun motor beceri kaybından kaynaklandığı ileri sürülebilir. Ancak, Stroop testi ince motor beceri ve motor koordinasyon gerektiren bir test değildir. Bu bağlamda diğer dikkat testlerindeki daha kötü başarımın da esas olarak motor beceri kaybından değil dikkat işlevlerindeki bozulmadan kaynaklandığı söylenebilir.

Sözel akıcılık testinde MS'li olgular ile kontroller arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. MS olgularında sözel akıcılıkta bozulma olmaması literatür ile uyumluydu (27).

Lisan işlevleri açısından MS'li olgular ve sağlıklı gönüllüler arasında bir fark gözlenmedi. MS olgularında görsel-uzamsal işleme bozuklukları sık görülmesine karşın bellek ve dikkat bozukluklarına göre daha az rastlanmaktadır (15,16).

Çizgilerin yönünü belirleme, geometrik şekil kopyalama, objeleri tanıma bu yetiler arasında yer almaktadır. MS olgularında görsel-uzamsal işlemeyle ilgili az sayıda yapılmış çalışma vardır. Görsel uzamsal işlevlerin motor, duyuşsal ve koordinasyon problemleri ile ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar da vardır (18). Biz çalışmamızda görsel-uzamsal işlemeyle değerlendirmek amacıyla çizgilerin yönünü belirleme testini, Hooper Görsel Organizasyon testini, Mesulam'ın işaretleme testini kullandık. Örneklemimizde Çizgilerin yönünü belirleme testi, Hooper Görsel Organizasyon testi ve işaretleme testinin hata sayısında anlamlı farklılık saptanmaması görsel-uzamsal işlevlerde bir etkilenme olmadığını destekler niteliktedir.

EDSS MS'de özürülük değerlendirilmesinde kullanılan bir ölçektir ancak önemli kısıtlılıklarından birisi üst ekstremité işlevlerini ve bilişsel işlevlerini kapsamamasıdır. Bu nedenle bu çalışmada üst ekstremité motor becerileri 9-HPT ve alt ekstremité işlevleri '25 adım yürüme testi' ile değerlendirilmiştir. Bu testlerin motor hızı değerlendirmede EDSS'den daha duyarlı olduğu ve hastalığın atak ve iyileşme dönemlerinde kullanılabileceği belirtilmiştir (28). EDSS ile bilişsel bozukluk arasında bir ilişki olup olmadığına ait veriler tartışmalıdır. Kujula ve ark. EDSS puanları ile bilişsel bozukluk arasındaki ilişkinin anlamlı olduğunu ileri sürerken, Rugieri ve ark. bilişsel bozuklukla EDSS puanları arasında bir ilişki olmadığını ifade etmiştir (29,30). Bu çalışmada bilişsel durumu kötü olan olguların EDSS skoru bilişsel durumu iyi olanlardan istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Pati ve ark. düşük EDSS skorlu olgularda bilişsel bozukluk sıklığını araş-

tırdıkları çalışmada olguların yarısından fazlasında en az bir nöropsikolojik testte bozulma tespit etmişler ve bilişsel bozukluğun MS olguları için ciddi bir problem olduğunu ve rutin klinik pratiğe nöropsikolojik testlerin dahil edilmesi gerektiğini ileri sürmüşlerdir (31).

Nicel işlevsel kapasite ile dikkat ve yürütücü işlevler arasında anlamlı bir bağlantı saptanmıştır. Dikkat ve yürütücü işlevlerdeki etkilenme olgularındaki özür-lülük derecesi ve hastalık süresi ile de önemli bir ilişki göstermektedir. Bu bulgular hastalık süresi arttıkça frontal işlev bozukluklarının olguların işlevselliğini bozucu ve özür-lülüğünü artırıcı bir etken olduğunu düşündürmektedir. Lisan işlevlerinde sözel bellek, görsel-uzamsal işlevlerde ve genel akıcı zekâda MSFC, EDSS ve hastalık süresi ile bir bağlantı olmaması bu işlevlerin etkilenmediğini düşündürülebilir. Ancak bu çalışmadaki örnekleme seçilen olgular görece erken tanı konmuş, özür-lülüğü düşük olgulardır. Bu nedenle en azından hastalığın erken evrelerinde bellek ve görsel-uzamsal işlevlerdeki etkilenmenin dikkat ve yürütücü işlevlerdeki kadar ağır olmadığı ileri sürülebilir.

Örnekleme sayısının az olması bir kısıtlılık olarak düşünülebilir. Ancak, çalışma örneklemini herhangi bir bilişsel yakınması, bilişsel işlevleri etkileyebilecek sistemik bir hastalığı (diabet, hipotiroidi vb), dominant el kullanımını engelleyecek derecede belirgin sensorimotor bozukluğu (parezi, derin duyu bozukluğu ve tremor) olmayan ve genel bilişsel işlevleri normal olan olgulardan oluştuğu için elde edilen bulgular anlamlı olarak değerlendirilmiştir.

Sonuç

Çalışmamızda herhangi bir bilişsel yakınması olmayan bir olgu örnekleminde özellikle dikkat işlevlerinde anlamlılık kazanan bir etkilenme olduğu saptanmıştır. Küçük bir örnekleme bile bu etkilenmenin saptanması MS olgu grubunda bilişsel işlevlerde erken dönemlerden itibaren etkilenme olabileceğini destekler niteliktedir.

Teşekkür

Çalışmaya katılan tüm gönüllülere teşekkür ederiz.

Çıkar Çatışması Beyanı

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Etik Kurul Onayı

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (07.03.2012/1064). Çalışma Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak yürütülmüştür.

Bilgilendirilmiş Onam

Çalışmaya dahil edilen tüm bireysel katılımcılardan katılmak ve yayınlamak için yazılı bilgilendirilmiş onam alındı.

Finansman

Bu araştırma, kamu, ticari veya kar amacı gütmeyen sektörlerdeki finansman kuruluşlarından herhangi bir finansal destek almamıştır.

Verilerin Ulaşılabilirliği

Yazarlar, ilgili tüm verilerin makaleye dahil edildiğini onaylayabilir

Yazar Katkıları

MDÜ: Kavramsallaştırma; Veri iyileştirme; Biçimsel analiz; Soruşturma; Metodoloji; Doğrulama; görselleştirme; Yazma-orijinal taslak.

SD: Kavramsallaştırma; Veri iyileştirme; Biçimsel analiz; Soruşturma; Metodoloji; Doğrulama; görselleştirme; Yazma-orijinal taslak.

Kaynaklar

1. Beatty WM, Blanco CR, Wilbanks SL et al. Demographic, clinical and cognitive characteristics of multiple sclerosis patients who continue to work. *J Neurol Rehab* 1995; 9:167-73.
2. Benedict RH, Cookfair D, Gavett R et al. Validity of the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis. *J Int Neuropsychol Soc* 2006;12:549-58.
3. Amato MP, Ponziani G, Siracusa G, Sorbi S. Cognitive dysfunction in early onset multiple sclerosis: a reappraisal after 10 years. *Arch Neurol* 2001; 58:1602-06.
4. Christodoulou C, MacAllister WS, McLinskey NA, Krupp LB. Treatment of cognitive impairment in Multiple sclerosis is the use of acetylcholinesterase inhibitors a viable option *CNS drugs* 2008; 22:87-97.
5. Drake MA, Carra A, Allegri RF, Luetic G. Differential patterns of memory performance in relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis *Neurol India* 2006;54:370-6.
6. Ruano L, Portaccio E, Goretti B, Niccolai C, Severo M, Patti F et al. Age and disability drive cognitive impairment in multiple sclerosis across disease subtypes. *Mult Scler.* 2017;23:1258-67.
7. Branco M, Ruano L, Portaccio E, Goretti B, Niccolai C, Patti F et al. Aging with multiple sclerosis: prevalence and profile of cognitive impairment. *Neurol Sci.* 2019;40:1651-7
8. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, Fujihara K, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Lublin FD, Montalban X, O'Connor P, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Waubant E, Weinschenker B, Wolinsky JS. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol.* 2011;69(2):292-302. doi: 10.1002/ana.223666-
9. Beck AT, Ward C, Mendelson M. Beck depression inventory (BDI). *Arch Gen Psychiatry* 1961;4(6):561-571
10. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology.* 1983;33(11):1444-52.
11. Lezak MD. *Neuropsychological assessment.* 3rd ed. New York: Oxford University Press 1995
12. Cutter GR, Baier ML, Rudick RA et al. Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome

- measure. *Brain* 1999; 122:871-82
13. Fischer JS, Rudick RA, Cutter GR, Reingold SC. The Multiple Sclerosis Functional Composite Measure (MSFC): an integrated approach to MS clinical outcome assessment. National MS Society Clinical Outcomes Assessment Task Force. *Mult Scler*. 1999;5(4):244-50. doi: 10.1177/135245859900500409.
 14. Tuncer N. Multipl sklerozlu olgularda kognitif fonksiyon bozuklukları. *Türkiye Klinikleri* 2006; 26:559-64.
 15. Rao SM. Neuropsychological aspects of multiple sclerosis. Ed: Raine CS, Mc Farland HF, Tourelotte WW, Clinical and pathogenetic Basis. pp.357-362. Chapman and Hall, London, UK, 1997.
 16. Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Neurology*. 1991;41(5):685-91.
 17. Janculjak D, Mubrin A, Brinar V et al. Changes of attention and memory in a group of patients with multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2002; 104:221-7.
 18. Ünal A. Multipl skleroz hastalarında bilişsel işlev bozuklukları ve tedavisi (Ed: Kırbaş D) *Nöropsikiyatri (Nörolojik Hastalıkların Psikiyatrik Yönü)* s.221-240, İstanbul, 2006.
 19. Roca M, Torralva T, Meli F, Fiol M, Calcagno M, Carpintero S, De Pino G, Ventrice F, Martin M, Vita L, Manes F, Correale J Cognitive deficits in multiple sclerosis Correlate with changes in fronto-subcortical tracts . *Mult Scler* 2008;14:364-69.
 20. Achiron A, M Polliack, SM Rao. Cognitive patterns and progression in multiple sclerosis: construction and validation of percentile curves. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2005;76:744-749.
 21. Bagert B, Camplair P, Bourdette D. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Natural history, Pathophysiology and Management. CNS Drugs* 2002;16:445-55.
 22. Chiaravalloti ND, Deluca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2008;7(12):1139-1151.
 23. Winkelmann A, Engel C, Apel A. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *J Neurol* 2008;255(2):309-310.
 24. Mollahasanoğlu A. Normal deneklerde bir grup görsel ve sözel bellek testleri performansına yaş ve eğitimin etkisi. Yüksek lisans tezi, İstanbul, 2002.
 25. Foong J, Rozewicz L, Chong WK, Thompson AJ, Miller DH, Ron MA. A comparison of neuropsychological deficits in primary and secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol* 2000; 247:97-101.
 26. Pujol J, Vendrell P, Deus J, Junqué C, Bello J, Martí-Vilalta JL. The effect of medial frontal and posterior parietal demyelinating lesions on stroop interference. *Neuroimage* 2000; 13:68-75.
 27. Öktem Ö. Mental Durum Muayenesi. In: *Nöroloji* (Ed.E.Öge). Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2004; 125-26.
 28. Özakbas S, Çağiran I, Örmeci B, İdman E. Correlations between multiple sclerosis functional composite, expanded disability status scale and health-related quality of life during and after treatment of relapses in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2004;208:3-7.
 29. Kujala P, Portin R, Ruutiainen J. *Brain* 1997;120:289-97.
 30. Ruggiari RM, Palermo R, Vitello G, Gennuso M, Settiani N, Piccoli F. Cognitive impairment in patients suffering from relapsing-remitting multiple sclerosis with EDSS < or = 3.5. *Acta Neurol Scand* 2003;108:323-26.
 31. Patti F, Amato MP, Tola MA, Trojano M, Ferrazza F, Lijoi AF, Bastianell S. Relationship between cognitive impairment and magnetic resonance imaging disease parameters in patients with early relapsing-remitting multiple sclerosis: results from the multicenter COGIMUS study. *Neurol* 2008; 70:4-170.

THE PSYCHOLOGICAL AND PHYSICAL BENEFITS OF THE SUPERVISED INDIVIDUAL EXERCISE PROGRAM DURING RADIOTHERAPY IN BREAST CANCER PATIENTS: A RANDOMIZED STUDY

MEME KANSERİ HASTALARINDA RADYOTERAPİ SIRASINDA DENETİMLİ BİREYSEL EGZERSİZ PROGRAMININ PSİKOLOJİK VE FİZİKSEL FAYDALARI: RANDOMİZE BİR ÇALIŞMA

Emine Elif OZKAN¹, Feray SOYUPEK², Zeynep TUREN³

¹Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Ana Bilim Dalı, Isparta, TÜRKİYE

²Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Ana Bilim Dalı, Isparta, TÜRKİYE

³Artvin Devlet Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Polikliniği, Artvin, TÜRKİYE

Cite this article as: Ozkan EE, Soyupek F, Turen Z. The Psychological and Physical Benefits of the Supervised Individual Exercise Program During Radiotherapy in Breast Cancer Patients: A Randomized Study. Med J SDU 2022; 29(4): 541-552.

Öz

Amaç

Meme kanserinden kurtulan hastalarda uzun dönem tedavi yan etkileri yaşam kalitesi üzerinde olumsuz etkilere yol açmaktadır. Egzersizin, bu hastaların fiziksel ve psikolojik durumları üzerindeki olumlu etkisi bilinmektedir. Bu çalışmada, meme kanseri tanısıyla radyoterapi alan hastalarda tedavi sırasında egzersizin fiziksel ve psikolojik duruma etkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışma, randomize kontrollü olarak rehabilitasyon polikliniğinde yapıldı. Adjuvan radyoterapi için sevk edilen histolojik olarak kanıtlanmış evre I - III meme kanseri hastaları, denetimli bir aerobik ve güçlendirme egzersiz programı veya egzersiz eğitimi olmaksızın standart tıbbi bakım olmak üzere iki gruba randomize edildi. Birincil sonuç parametreleri Rosenberg Benlik Saygısı Ölçeği (RSES), Kısa Form-36 (SF_36) Yaşam Kalitesi, Başa Çıkma Stratejileri Anketi (COPE Envanteri), Yorgunluk Şiddeti Ölçeği (FSS), Beck Depresyon Envanteri (BDI), Beck Anksiyete Envanteri

(BAI) olarak belirlendi. Bu parametreler 6 haftalık egzersiz antrenmanından 1 hafta önce ve 1 hafta sonra değerlendirildi.

Bulgular

Tekrarlanan ölçüm analizinde egzersiz grubunda BAI ve FSS skorları azalmış, genel sağlık (GH) ve enerji/yorgunluk (E) skorları egzersiz grubunda artmış ($p=0.045$, Cohen $d=0.757$ BAI için, $p=0.02$, Cohen $d=0.863$, $p=0.010$, Cohen $d=1.02$ GH için, $p=0.032$, Cohen $d=0.801$ E için) olarak bulundu. Kontrol grubunda probleme dayalı başa çıkma puanının ise azaldığı saptandı ($p=0.049$, Cohen $d=0.641$). BDI ve RSES puanlarında anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

Sonuç

Sonuç olarak, adjuvan radyoterapi sırasında denetimli egzersiz eğitiminin anksiyete, yorgunluk, enerji, genel sağlık algılarını iyileştirdiği ve etkili baş etme stratejilerinin kullanılmasında azalmayı önlediği görüldü.

Anahtar Kelimeler: Başa çıkma, Çalışma hızı, Denetimli egzersiz, Maksimal oksijen uptake, Meme radyoterapisi, Yorgunluk

Sorumlu yazar ve iletişim adresi /Corresponding author and contact address: E.E.Ö. / ozkanelif@yahoo.com

Müracaat tarihi/Application Date: 04.07.2022 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 24.08.2022

ORCID IDs of the authors: E.E.O: 0000-0001-9168-3756; F.S: 0000-0003-2360-1020;

Z.T: 0000-0003-2689-0120

Abstract

Objective

Treatment side effects lead to a negative impact on the quality of life in breast cancer survivors. Exercise is reported to improve the physical and psychological status of these patients. We aimed to investigate the effect of exercise during radiotherapy on physical and psychological status in breast cancer patients.

Material and Method

A randomized controlled study was set in outpatient rehabilitation clinic. Histologically proven stage I-III breast cancer patients referred for adjuvant radiotherapy were randomly assigned to a supervised aerobic and strengthening exercise program or usual medical care without exercise training. The primary outcome parameters were Rosenberg Self Esteem Scale (RSES), Short Form-36 (SF_36) Quality of life, Coping Strategies Questionnaire (COPE Inventory), Fatigue Severity Scale (FSS), Beck Depression Inventory (BDI), Beck Anxiety Inventory (BAI). End points were assessed 1 week prior to and 1 week following 6 weeks of exercise training.

Results

In the repeated measured analysis, BAI and FSS scores decreased, general health (GH) and energy/fatigue (E) scores of SF-36 increased in the exercise group ($p=0.045$, Cohen $d=0.757$ for BAI, $p=0.02$, Cohen $d=0.863$, $p=0.010$, Cohen $d=1.02$ for GH, $p=0.032$, Cohen $d=0.801$ for E), while the use of problem-based coping score decreased in the control group ($p=0.049$, Cohen $d=0.641$). No significant differences were found in scores for BDI and RSES ($p>0.05$).

Conclusion

In conclusion, supervised comined exercise training during adjuvant radiotherapy improved anxiety, fatigue, energy, general health perceptions and prevented decreasing in using effective coping strategies.

Keywords: Breast cancer radiotherapy, Fatigue, Coping, Maximal oxygen uptake, Supervised exercise, Work rate

Introduction

More than a million annual breast cancer diagnosis is recorded worldwide. It is also confirmed in World Health Organization's (WHO) recent reports (1). Whole treatment process, commonly initiated with mastectomy followed by adjuvant therapies, such as hormone therapy, chemotherapy and radiotherapy, cause many early and late side effects and consequential deterioration in quality of life (QoL) (2). While breast cancer (BC) survival rate increases, physical, social and psychological problems related to cancer and treatments also increase. Fatigue is the most common complaint among these consequential QoL issues (3).

Illness perception is another important concept in QoL which defines patients' feelings, emotions and cognitions, in terms of symptoms they have and their disease generally (4). And the consequential issues related to disease itself and treatment is associated with illness perception and sense of well-being in breast cancer patients. Social support is suggested to improve their sense of well-being (5). For the very reason, effect of exercise on physical and psychological status in women with breast cancer has been a frequent concern of investigation so far (6, 7)

Improving effect of exercise on QoL during adjuvant radiotherapy has been proven in a meta-analysis (8). Therefore WHO also recommended physical exercise (9) for breast cancer patients to support well-being. However, these patients frequently has decreased physical activity (10).

Exercise during adjuvant treatment for breast cancer is reported to be a supportive self care intervention that reduces fatigue, improves physical fitness, QoL and cognitive function (11). Additional improving effect on cardiorespiratory and general physical fitness in breast cancer patients and survivors is detected by Mc Neely et al (12). In terms of social and psychological well being, exercise intervention is also found beneficial with regard to anxiety, depression, and individual body image (13). However; evidence evaluating the alterations on anxiety, depression, high self-efficacy and QoL, with a combined supervised exercise program and the relationship between patients' demographic characteristics and psychological parameters is scarce.

In consideration of the above-mentioned studies, we assumed that, an exercise program would provide a detectable improvement in QoL, fatigue, physical fitness, self-esteem and coping strategies.

We aimed to test this foresight via evaluating the effects of a 6-week supervised individualized prescriptive aerobic and resistance exercise program on self-esteem, coping style, fatigue, quality of life, cardiovascular fitness, and psychological status applied during radiotherapy in breast cancer patients. We hypothesized that this 6 weeks of concomitant intervention significantly reduces anxiety, improves general health perceptions, and physical fitness, coping strategies and positively changes coping style with an objective increase in VO₂ and work rate levels.

Material and Method

Study Design

This randomized controlled study was designed using Strobe Statement. The intervention group attended exercise-based rehabilitation (Exercise group), control group received usual medical care. All procedures in this study were approved by the Scientific Research Ethics Committee of Medical Faculty of University (protocol code, 2017/168) and were performed in terms of the ethical standards of the institutional research committee in alliance with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments. All patients were informed about the procedures and signed a related printed informed consent. Subjects were also informed that the data was confidential and informed that they should feel free to leave the study at any time without any change in their treatment or usual medical care. End points were assessed 1 week prior to (baseline) and 1 week following 6 weeks exercise training (postintervention).

Participants

Twenty five breast carcinoma patients who were referred for adjuvant radiotherapy after chemotherapy between November 2017 and June 2018 in our university hospital were enrolled in this study. As they declined to complete the intervention, 5 patients were excluded from the group.

Inclusion criteria were: sedentary females between 26-60 years old histologically proven breast carcinoma of stage I – III. Patients who has a medical history of uncontrolled cardiac or hypertensive diseases, pulmonary disease, orthopedic disabilities limiting optimal exercise, peripheral vascular disease, uncontrolled systemic disease, major psychiatric disease were excluded.

Recruitment

Participants were recruited from the Department of Radiation Oncology. Recruitment is mainly through

the doctors' recommendations. Patients interested in this trial were evaluated by physicians. Patients who meet the inclusion criteria and want to participate, were asked to sign the informed consent and then were included in the trial for randomization. The envelopes were kept by a study administrator who did not directly participate in the exercise program and outcome measures (EEO) and the group numbers were subsequently disclosed.

After completing the baseline questionnaires and maximal cardiopulmonary test (CPET), participants are randomized to exercise group and control group over a period of 6 weeks with a 1:1 ratio by SPSS 16.0 will be used for randomization. Randomization diagram after simple randomization we used is plotted as a CONSORT 2010 diagram in Figure 1.

All patients were referred to the physiatrist for the maximal cardiopulmonary test (CPET) (FS) to prescribe exercise intensity. Another impartial physiatrist (ZT), who was blinded about the group of patients, evaluated the outcome parameters of the test performed before and after the program.

Radiotherapy

External beam radiation (EBRT) was given with two tangential fields using field in field (FiF) technique, 5 days per week for 5 - 6 weeks. In case of breast conserving surgery, whole breast was given 50 Gy in 25 fractions with an additional 10 Gy boost in 5 fractions to surgical bed. After mastectomy (MRM), chest wall was treated to 50 Gy in 25 fractions. Axillary region and supraclavicular fossa received 50 Gy in 25 fractions if any metastatic lymph nodes was detected pathologically regardless of primary surgery. Haemoglobin (Hb) values obtained before radiotherapy and at the end of 6th week of intervention were recorded.

Interventions

Exercise program

In order to obtain maximal heart for prescribing intensity of aerobic exercise individually, patients underwent maximal exercise testing (MET) with ramping bicycle protocol before exercise intervention. EG underwent a structured, individual, supervised exercise training program for a period of 6 weeks in outpatient cardiopulmonary rehabilitation unit. Exercise program was applied by a physiatrist (FS). CR program consisted of aerobic exercise on treadmill at 50% to 85% of maximal heart rate based on the results of a cardiopulmonary exercise test which is performed at baseline for 3 sessions per week plus usual care. The exercise program consisted of 5 min

warm up period followed by graded aerobic training and 5 min cool down period with a total duration of 40 minutes. Heart rate (HR) and blood pressure were monitored throughout the training. Any adjustment in the intensity of exercise was allowed in the following sessions according to patients' adaptation. Exercise intensity was monitored and work rate was automatically adjusted to maintain target HR. The supervised exercise program was terminated if there were signs of exercise intolerance, bradycardia, chest pain, fatigue rated 6 of 10 on the perceived exertion Borg (PEB) scale, a drop in systolic blood pressure > 15 mm Hg compared with baseline, an excessive rise in systolic blood pressure defined as > 200 mm Hg, a rise in diastolic blood pressure during exercise > 110 mm Hg or electrocardiographic signs of cardiac ischemia or ventricular arrhythmias. Patients were informed about PEB scale scoring before first training session individually.

Strengthening exercise sessions following aerobic exercises were comprised of machine-based resistance exercise including chest press, leg press and upper extremity pulley system (deltoid, biceps, and triceps). One repetition maxima (RM) was defined for each resistance exercise, and the intensities were adjusted as 60-80% of 1 RM. The resistance exercise program was prescribed one to three sets for 8-12 repetitions. Weight is adjusted in three consecutive sessions, and after completion of three sets of 12 repetitions it is increased by 5%.

Control patients are not aware of study participation and will receive usual care.

Outcomes

All participants completed a self-administered questionnaire that included demographic background and health history with the questions regarding age, gender, body mass index, marital status, education status, family support status, comorbidities such as hypertension (HT), diabetes mellitus (DM), hyperlipidemia (HL), cerebrovascular disorder (CVD), peripheral vascular disorders (PVD), cardiopulmonary problems, chronic renal insufficiency (CRI), and any surgical histories.

The primary outcome parameters were Rosenberg Self-Esteem Scale (RSES), Short Form-36 (SF-36) Quality of life, Coping Strategies Questionnaire (COPE Inventory), Fatigue Severity Scale (FSS), Beck Depression Inventory (BDI), Beck Anxiety Inventory (BAI). The outcomes were assessed within 1 week prior to and 1 week following 6 weeks exercise training.

Rosenberg Self-Esteem Scale (RSES)

RSES was developed by Rosenberg (14). This scale consists of 10 items, with three choices on the Likert point scale (1 = completely agree; 2 = neither agree nor disagree; 3 = completely disagree). The first factor of the test comprises six items related to positive self-esteem; the second factor consists of four items that refer to negative self-esteem and lower total score denotes higher self-esteem. The validity and reliability studies of the RSES in Turkey were performed by Cuhadaroglu et al. (15) who reported test-retest reliability coefficients of 0.71 during a 4-week period.

COPE Inventory

It is a multidimensional coping scale consisting of 60 questions and 15 scales to assess the different ways in which people respond to stress (16). It allows to evaluate a problem-focused coping, emotion-focused coping and non-functional coping strategies, including positive reinterpretation and growth (COPE 1), mental disengagement (COPE 2), focus on and venting of emotions (COPE 3), use of instrumental social support (COPE 4), active coping (COPE 5), denial (COPE 6), religious coping (COPE 7), humor (COPE 8), behavioral disengagement (COPE 9), restraint (COPE 10), use of emotional social support (COPE 11), substance use (COPE 12), acceptance (COPE 13), suppression of competing activities (COPE 14), planning (COPE 15). COPE 4, COPE 5, COPE 10, COPE 14 and COPE 15 were categorized as problem-focused coping (effective coping strategy); COPE 1, COPE 7, COPE 8, COPE 11 and COPE 13 were categorized as emotion-focused coping; COPE 2, COPE 3, COPE 6, COPE 9 and COPE 12 were categorized as non-functional coping strategies.

Fatigue Severity Scale

Fatigue was assessed using FSS which is one of the self-assessment questionnaires developed to assess fatigue in breast cancer patients (17). It has 9 items allowing to investigate physical, affective and cognitive aspects of fatigue. Higher final scores indicate worse fatigue.

All the abovementioned tests were administered prior to and following training program.

Statistical Analysis

For sample size estimation, an a priori statistical power was conducted in G*Power software, version 3.1.9.4 (ANOVA: Repeated measures, within-between interaction). An estimated effect size of 0.5, a statistical power $1-\beta$ of 95% and an alpha of 5% (. The minimum sample size required for the study was

16 participants. Considering a dropout rate of 25%, we recruited a total of 20 participants (18).

The Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), version 22.0 for Windows, was used for data analysis. To examine the differences between EG and CG in nominal variables, the chi-square test was used. For numerical variables, we used the independent sample t-test and Mann - Whitney U test according to showing normal distribution or not. For correlation analyses, we used Pearson correlation test. Differences within group and between groups in mean changes for outcome variables at baseline and post-intervention were analyzed using repeated measures

ANOVA test and analyses of covariance (ANCOVA). Effect size with-in group (Cohen's d) was calculated by dividing the mean difference between baseline and 6th week by standard deviation of difference for both groups. Cohen's d =0.2 was considered as 'small' effect size, 0.5 represents a 'medium' effect size and 0.8 a 'large' effect size.

Results

Twenty of 25 patients completed study (Table 1). Five patients declined to participate before randomization. The flow chart of the study was demonstrated in figure 1.

Table 1 Demographic data of participants

		EG n=10	CG n=10	P value
Age		42.10±9.06,	48.90±8.29	0.097
BMI (kg/m²)		27.83 ±2.45	30.55±5.22	0.160
Hb (g/dl) baseline		12.35±0.75	12.06±1.78	0.642
Education	Primary School	4	3	0,565
	High School	0	1	
	University	6	6	
Menopausal status	Primary	8	4	0.090
	Secondary	2	4	
	No	0	2	
Marital Status	Single	0	0	0,500
	Married	9	8	
	Divorced	1	2	
Primary Surgery	MRM	1	1	0.763
	BCS	9	9	
Axillary Intervention	AD	5	4	0.500
	SLND	5	6	
T Stage	T1	4	1	0.057
	T2	5	7	
	T3	0	2	
	T4	1	0	
N Stage	N0	6	6	0.818
	N1	2	2	
	N2	2	2	
	N3	0	1	

MRM, modified radical mastectomy, BCS, breast conservation surgery, AD, axillary dissection, SLND sentinel lymph nodes dissection

Table 2

The mean \pm standard deviation, analyses of the repeated measures between groups and within groups and effect size within groups

Parameter	Group	Mean \pm SD		p ¹ value	Within-Group Effect size	p ² value	h ²
		Baseline	Postintervention				
BAI	EG	16.70 \pm 13.09	11.50 \pm 8.98	0.040	0.757	0.009	0.320
	CG	9.50 \pm 7.29	13.20 \pm 8.35	0.110	0.559		
BDI	EG	10.10 \pm 6.26	7.70 \pm 6.34	0.206	0.431	0.756	0.006
	CG	13.80 \pm 3.76	10.60 \pm 8.22	0.113	0.554		
RSES	EG	1.30 \pm 0,62	0.89 \pm 0,52	0.065	0.665	0.352	0.048
	CG	0.75 \pm 0.33	0.56 \pm 0.26	0.235	0.402		
FSS	EG	4.90 \pm 0.98	3.07 \pm 1.79	0.023	0.863	0.045	0.205
	CG	4.63 \pm 1.86	4.76 \pm 1.43	0.832	0.069		
COPE							
COPE 4	EG	12.40 \pm 3.06	12.40 \pm 3.02	1.00	0.000	0.255	0.071
	CG	13.50 \pm 3.17	12.00 \pm 3.36	0.129	0.528		
COPE 5	EG	13.00 \pm 2.10	13.50 \pm 1.58	0.475	0.235	0.177	0.099
	CG	14.50 \pm 1.71	13.60 \pm 2.59	0.253	0.386		
COPE 10	EG	10.00 \pm 1.94	9.40 \pm 2.41	0.483	0.231	0.372	0.045
	CG	10.90 \pm 1.37	9.40 \pm 2.06	0.022	0.877		
COPE 14	EG	11.10 \pm 3.03	10.40 \pm 1.71	0.650	0.229	0.458	0.031
	CG	11.70 \pm 2.31	10.10 \pm 3.14	0.045	0.737		
COPE 15	EG	13.40 \pm 2.11	13.80 \pm 1.22	0.494	0.225	0.049	0.198
	CG	13.90 \pm 1.96	12.60 \pm 3.02	0.044	0.711		
Problem-focused coping strategies	EG	59.90 \pm 9.45	59.40 \pm 5.08	0.878	0.057	0.212	0.085
	CG	63.20 \pm 4.41	57.70 \pm 11.03	0.049	0.641		
COPE 1	EG	14.50 \pm 2.36	14.60 \pm 1.17	0.879	0.049	0.198	0.090
	CG	15.00 \pm 1.41	13.30 \pm 4.24	0.185	0.454		
COPE 7	EG	15.20 \pm 1.22	16.10 \pm 3.34	0.356	0.307	0.180	0.098
	CG	15.00 \pm 0.96	14.60 \pm 3.16	0.343	0.316		
COPE 8	EG	9.20 \pm 3.35	9.00 \pm 2.44	0.849	0.062	1.000	0.000
	CG	8.30 \pm 2.26	8.10 \pm 2.18	0.693	0.129		
COPE 11	EG	12.40 \pm 3.53	11.70 \pm 3.30	0.398	0.282	0.943	0.000
	CG	12.60 \pm 2.67	11.80 \pm 3.01	0.494	0.225		
COPE 13	EG	9.60 \pm 3.06	10.40 \pm 2.83	0.494	0.225	0.224	0.081
	CG	10.80 \pm 2.44	9.60 \pm 3.43	0.312	0.337		
Emotion-focused coping strategies	EG	61.20 \pm 8.67	61.20 \pm 7.03	0.674	0.137	0.179	0.098
	CG	62.50 \pm 5.89	57.60 \pm 12.65	0.260	0.430		

Table 2

The mean \pm standard deviation, analyses of the repeated measures between groups and within groups and effect size within groups

Parameter	Group	Mean \pm SD		p ¹ value	Within-Group Effect size	p ² value	h ²
		Baseline	Postintervention				
COPE 2	EG	9.40 \pm 2.98	9.80 \pm 2.39	0.749	0.104	0.332	0.052
	CG	10.10 \pm 2.30	9.20 \pm 3.39	0.095	0.592		
COPE 3	EG	12.60 \pm 2.88	11.90 \pm 2.68	0.132	0.526	0.476	0.029
	CG	11.60 \pm 2.67	10.10 \pm 4.17	0.173	0.468		
COPE 6	EG	8.10 \pm 3.44	6.50 \pm 3.20	0.288	0.357	0.238	0.076
	CG	7.60 \pm 3.13	7.90 \pm 3.34	0.656	0.145		
COPE 9	EG	7.50 \pm 2.63	5.20 \pm 1.98	0.030	0.812	0.030	0.238
	CG	6.30 \pm 2.00	6.40 \pm 2.27	0.840	0.065		
COPE 12	EG	4.10 \pm 0.31	4.00 \pm 0.00	0.343	0.062	0.222	0.082
	CG	4.00 \pm 0.00	4.30 \pm 0.94	0.317	-0.316		
Non-functional coping strategies	EG	41.60 \pm 10.37	38.40 \pm 8.11	0.377	0.294	0.820	0.003
	CG	40.20 \pm 6.57	37.90 \pm 8.74	0.245	0.393		
SF-36							
Physical Functioning (PF)	EG	62.50 \pm 26.48	79.50 \pm 16.90	0.082	-0.618	0.434	0.034
	CG	46.00 \pm 30.53	52.50 \pm 0.28	0.525	-0.209		
Role Limitations due to Physical Health (RP)	EG	42.50 \pm 45.72	52.50 \pm 39.87	0.583	-0.180	0.494	0.026
	CG	37.50 \pm 32.95	30.00 \pm 0.40	0.685	0.132		
Role Limitations due to Emotional Problems (RE)	EG	46.66 \pm 47.66	63.33 \pm 36.69	0.212	-0.424	0.032	0.231
	CG	76.67 \pm 41.72	49.99 \pm 45.13	0.087	0.607		
Energy/Fatigue (E)	EG	56.50 \pm 15.64	72.00 \pm 18.28	0.032	-0.801	0.221	0.082
	CG	44.00 \pm 20.52	49.50 \pm 17.70	0.297	-0.350		
Emotional Well-Being (EW)	EG	58.00 \pm 21.84	65.20 \pm 19.69	0.244	-0.394	0.277	0.065
	CG	72.80 \pm 20.29	72.40 \pm 16.91	0.913	0.035		
Social Functioning (SF)	EG	62.70 \pm 22.97	71.25 \pm 19.58	0.434	-0.258	0.566	0.319
	CG	56.25 \pm 31.86	65.00 \pm 23.42	0.177	-0.382		
Pain (P)	EG	64.00 \pm 26.19	71.25 \pm 25.14	0.369	-0.298	0.375	0.044
	CG	68.75 \pm 27.72	67.50 \pm 23.12	0.820	0.074		
General Health (GH)	EG	55.00 \pm 24.49	69.50 \pm 24.20	0.010	-1.02	0.004	0.377
	CG	61.50 \pm 15.46	59.00 \pm 11.49	0.343	0.316		
Health Change (HC)	EG	25.00 \pm 23.57	35.00 \pm 26.87	0.157	0.474	0.118	0.130
	CG	40.00 \pm 29.34	35.0 \pm 24.15	0.414	0.253		

BAI: Beck Anxiety Inventory, BDI:Beck Depression Inventory, RSES: Rosenberg Self Esteem Scale, FSS: Fatigue Severity Scale
COPE: Coping Strategies Questionnaire

P¹ value for repeated measures ANOVA test comparing changes in EG from baseline to post-intervention and in Cg from baseline to post-intervention P² value for repeated measures ANOVA test comparing changes between the exercise and control group from baseline to post-interv

The mean ages of EG and CG were 42.10 ±9.06 and 48.90±8.29 years respectively (p=0.097). None of the patients received anthracycline chemotherapy during the exercise program. The mean BMI was 27.83±2.45 in EG and 30.55±5.22 in CG (p=0.160). There was no statistically significant difference between groups regarding education level, marital and menopausal status. All patients were living with their family having family support. None of the patients needed special care.

The mean±standard deviation (SD) values of the baseline and post-intervention RSES, BDI, BAI, FSS scores are shown in table 2. A repeated evaluation of ANOVA with a Greenhouse-Geisser correction revealed statistically significant difference in mean BAI scores between time points (F=8.454, p=0.009). In the EG, BAI score decreased significantly after intervention (p<0.05) where the different was not statistically significant (p>0.05) in the control patients. RSES scores were not significantly different in group x time interactions (F=4.410, p=0.352). There was a significant correlation between baseline BAI and RSES (r=0.592, p=0.006). In covariance analysis, no significant interaction was found over RSES change related with intervention and baseline BAI (p=0.691, η²=0.010).

FSS score decreased from 4.90 to 3.07 in the EG after intervention, however no statistically significant change was recorded in the control group. In the analyses of variances for repeated measures, FSS scores differed significantly between time points (F=9.624 p=0.045). The effect size of exercise on FSS was larger in EG (Cohen d=0.863). As confounding

variables, age and baseline Hb were analyzed and no statistically significant interactions was found (p=0.757 for Hb, p=0.497 for age).

Problem-based coping strategies were found to impaired in the CG, especially in terms of COPE 10, COPE 14 and COPE 15. Figure 2 demonstrated the changes between time points in problem-focused coping strategies (effective-active coping). On the other hand, emotional-focused coping strategies were not statistically significant. Patients in the EG had a significant decline in COPE 9 score. A repeated measures ANOVA with a Greenhouse-Geisser correction determined that all above mentioned COPE subscales scores revealed a statistically significant difference between time points in the CG group. The results of repeated measures ANOVA test for COPE subscales with comparison in exercise and control groups from baseline to post-intervention were demonstrated in table 2. While the supervised EG showed large effect size within group on COPE 9 (Cohen d=0.812), the CG showed large effect size on COPE 10 (Cohen d=0.877), medium effect size on COPE 14 (Cohen d=0.737) and COPE 15 (Cohen d=0.711). We found statistically significant interaction between changes in COPE 15, 10, 14 and changes in BAI (F=10.765, p=0.004 for COPE 10, F=7,888, p=0.012 for COPE 14 and F=10.756 p=0.004 for COPE 15).

However, the repeated measures analysis of variance with E (F=1.609, p=0.221) as the dependent variable did not show any significant group x time interaction, large effect size was observed within exercise group (Cohen d=0.801). GH subscores revealed statistically

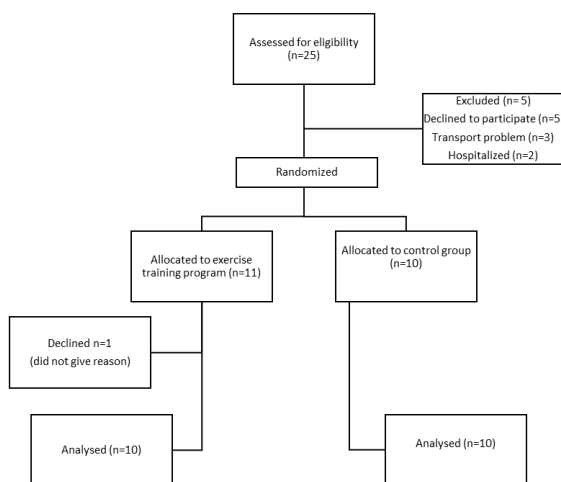


Figure 1
CONSORT diagram of the study

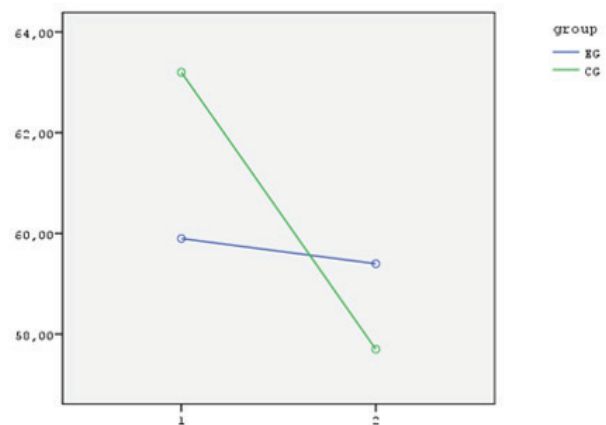


Figure 2
The changes between time points in problem-focused coping strategies

significant group x time interactions and large effect size in EG (Cohen $d=1.02$). Energy/Fatigue and general health subscales were also significantly improved with exercise intervention ($p=0.032$ and $p=0.01$ respectively). The mean \pm SD values of the SF 36 subscales and analysis of the groups were demonstrated in table 2.

Discussion

In our study, we found that 6 weeks supervised moderate-intensity, individually adjusted aerobic and resistance exercise program during radiotherapy reduces anxiety, fatigue, increases energy, general health perceptions, and physical fitness levels. While patients were supported with exercise program, they reduce to use behavioral disengagement. Over time, patients who did not participate in exercise training reduced to use of effective coping strategies such as restraint, suppression of competing activities and planning.

Fatigue, which can be attributed to physical deconditioning, with a consequent decrease in QOL (19), is reported as one of the most common and often long lasting complaint among breast cancer survivors (20). Therefore, these results showing the improving effect are important. Approximately 77% of patients suffers from fatigue during treatment (21). Previously, it was thought that fatigue was increased by activity so patients were recommended to stay inactive (22). Physical activity became a promising strategy for prevention and treatment of fatigue in the consequence of increasing evidence reporting the effectiveness of exercise (6,7,23). Contrarily, a Cochrane review (2) investigating the effects of exercise in women receiving adjuvant therapy for breast cancer concluded that exercise did not significantly improve fatigue but this manuscript is criticized in terms of studies analyzed within.

Our study will provide a contribution to current literature regarding the points such as supervised application of the exercise during radiotherapy, type of intervention, individualization of prescription, and combining aerobic-resistance type of exercises. There are plenty of articles reported about the effects of exercise on fatigue during radiotherapy to date (24-32). Most of these articles investigated the effect of aerobic exercise. The effect of supervised, combined aerobic-resistance exercise was evaluated in four of these trials (25-27,29). Positive effect of 4-week home-based exercise on fatigue was reported by one of them (25), while other three studies reported the positive effect of supervised exercise (26-29). Recently Lipssett et al.

(8) reviewed the effect of exercise on fatigue during radiotherapy and concluded that supervised exercise was more effective than home based exercise. And the authors suggested combined aerobic-resistance exercise as a promising therapy for regulation of fatigue during radiotherapy. In our study accordingly; we found that combined aerobic-resistance improved energy/fatigue ratio. Considering that anemia is a strong determinant of fatigue (22), we also evaluated the effect of hemoglobin values on change in fatigue, but no statistically specific interaction was found. This result can be attributed to normal (> 12 g/dl) Hb levels in our whole study sample.

Depression is an undesirable outcome in breast cancer survivors both during and after treatment, with prevalence ranging between 1.5 - 46% and antidepressant and anxiolytic effects of aerobic exercise in this patient population is reported (32,33). According to the results of subanalysis in the very studies, moderate aerobic exercise interventions with an optimal duration of ≥ 135 min for up to 12 weeks were significantly more beneficial than resistance training, aerobic training and yoga training. Similarly, we performed a 6 week training program with ≥ 135 min duration. A Cochrane review reported by Furmaniak et al (11) concluded that exercise had little or no effect on depression. On the contrary, in our study, exercise showed a moderate improving effect on depression, however; we were unable to prove a significant superiority of exercise to usual care.

Self-esteem is defined as feeling of self-respect and worth, but not superiority to others. It also includes expecting personal improvement (34). Self-esteem may also decline in breast cancer patients due to fatigue, physical changes resulted from mastectomy, radiotherapy and/or chemotherapy side effects such as scarring, hair loss and obesity. Results of studies about the effect of physical activity on self-esteem are contradictory and the underlying mechanism is not fully known while the evidence in this respect is scarce. Musanti et al (35) studied the effects of exercise modalities on physical and global self-esteem in breast cancer survivors. While either aerobic or resistance exercise program had a positive effect on the sub-scores of physical self-esteem on an individual basis, both physical and global self-esteem efficacy were not shown in the combined aerobic and resistance exercise program. Another study also reported improvement in self-esteem but no benefit in cancer-specific QOL in breast cancer patients with aerobic or resistance exercise (36). A systematic quantitative review reported by Speck et al (37) suggested that physical activity shows significant improvement in

weighted mean effect size during treatment on self-esteem (0.25, $p=0.02$). On the contrary, Segar et al (38) were not able to report any influence of mild to moderate aerobic exercise on self-esteem in breast cancer survivors. In accordance with this, a recent Cochrane review, concluded that physical exercise during adjuvant treatment for breast cancer had no improvement on self-esteem (11). Similarly, in our study, we also found that exercise did not have a positive effect on self-esteem which can be attributed to higher baseline levels of self-esteem in EG.

SF-36 is another widely utilized test for quality of life. Gierset et al compared the level of general health related quality of life (HRQOL) after one week exercise programme in cancer survivors. They could not report any statistically significant difference in any of the 8 SF-36 scales (39). In another study evaluating the effect of lymphedema on HRQOL in breast cancer survivors. The authors reported that SF-36 scores of women with lymphedema was significantly lower except the mental summary scale, mental health subscale, and role limitations emotional subscale. Which is statistically significant for all scales after age adjustment (40). In the results of ALPHA trial, participants of the exercise group reported much better or somewhat better than a year ago which was significantly higher compared to the reports of control group (41). In our study we found significant improvement in role limitations due to emotional problems ($p: 0.032$) and general health (0,01) subscales of SF-36.

Breast cancer survivors are exposed to stress during the disease process and tries to cope both behaviorally and cognitively (42). Coping is most commonly divided into active (or problem-oriented), passive (or emotion-oriented) and ineffective strategies. Lan et al (43) suggested that improving illness perceptions may lead to more positive coping styles and better functional exercise adherence. We hypothesized that exercise has positive effect on coping style in breast cancer survivor based on the information that exercise increases the illness perception, improve the psychological status. We have obtained results confirming our hypothesis. And to our knowledge, this is the first study to evaluate the effects of exercise on coping strategies in breast cancer patients. Exercise program increased the use of problem-based active coping strategies. On the contrary, it increased the use of ineffective strategy and reduced the use of emotional based strategies in patients who did not have exercise intervention. In previous studies examining the relationship between anxiety and coping attitudes it was determined that individuals with anxiety symptoms or disorders are not able to use coping attitudes

effectively (44). Therefore, it is assumed that there is a relationship between dysfunctional coping attitudes and certain anxiety symptoms (44). Confirming this, in our study, we observed that improving anxiety level with exercise contributes to the effect on coping strategies. Non-functional coping strategies such as behavioral disengagement was reduced in patients who underwent exercise intervention. In control group, problem focused coping strategies such as restraint, suppression of competing activities and planning decreased over time.

Study Limitations

For sure the most distinct limitation of our study is small sample size. This is due to slow accrual of patients while a long exercise program should be accepted. Another challenge is the evaluation of psychological tests such as coping, self esteem due to patient generated subjective nature of these scales. However we tried to mitigate this effect with complicated statistical analysis.

Conclusion

In conclusion, supervised aerobic and resistance exercise has positive effects on coping style, anxiety, fatigue, energy, general health perceptions, and physical fitness levels during radiotherapy. Therefore we suggest a physician consult for exercise to alleviate both radiotherapy induced and disease related side effects although our results needs confirmation with studies on larger sample size.

Conflict of Interest Statement

The authors have no conflicts of interest to declare.

Ethical Approval

Scientific Research Ethics Committee of Medical Faculty of University was approved the study (protocol code, 2017/168) and study was conducted in line with the principles of the "Helsinki Declaration".

Consent to Participate and Publish

All patients were informed about the procedures and signed a related printed informed consent to participate the study and publish the data. Subjects were also informed that the data was confidential and informed that they should feel free to leave the study at any time without any change in their treatment or usual medical care.

Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Availability of Data and Materials

Data are available on request due to privacy or other restrictions.

Authors Contributions

EEO: Conceptualization, Investigation, Methodology, Project administration, Supervision, Writing
 FS: Formal analysis, Methodology, Resources
 ZT: Investigation, Resources, Validation

Editorial

Although EEO, one of the authors of the article, is editorial board member of the journal, she has not taken part in any stage of the publication processes of this article.

References

1. Wild CP, Weiderpass E, Stewart BW. World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention [Internet]. International Agency for Research on Cancer [cited 19 July 2021]. Available from: <https://publications.iarc.fr/586>
2. Markes M, Brockow T, Resch KL. Exercise for women receiving adjuvant therapy for breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(4):CD005001. doi: 10.1002/14651858.CD005001.pub2.
3. Partridge AH, Burstein HJ, Winer EP. Side effects of chemotherapy and combined chemohormonal therapy in women with early-stage breast cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001;(30):135-42. doi: 10.1093/oxfordjournals.jncimonographs.a003451
4. Kaptein, A. A., Schoones, J. W., Fischer, M. J., Thong, M. S., Kroep, J. R., & van der Hoeven, K. J. Illness perceptions in women with breast cancer—A Systematic Literature Review. *Current Breast Cancer Reports*, 2015;7(3), 117–126.
5. Lee Y, Baek JM, Jeon YW, Im EO. Illness perception and sense of well-being in breast cancer patients. *Patient Prefer Adherence.* 2019;13:1557-1567. doi: 10.2147/PPA.S225561.
6. Juvet LK, Thune I, Elvsaas IKØ, Fors EA, Lundgren S, Bertheussen G et al. The effect of exercise on fatigue and physical functioning in breast cancer patients during and after treatment and at 6 months follow-up: A meta-analysis. *Breast.* 2017;166-177. doi: 10.1016/j.breast.2017.04.003.
7. Meneses-Echávez JF, González-Jiménez E, Ramírez-Vélez R. Effects of supervised exercise on cancer-related fatigue in breast cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer.* 2015;15:77. doi: 10.1186/s12885-015-1069-4).
8. Lipsett A, Barrett S, Haruna F, Mustian K, O'Donovan A. The impact of exercise during adjuvant radiotherapy for breast cancer on fatigue and quality of life: A systematic review and meta-analysis. *Breast.* 2017;32:144-155. doi: 10.1016/j.breast.2017.02.002.
9. World Health Organization. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems.* Geneva: WHO; 2004.
10. Irwin ML, Crumley D, McTiernan A, Bernstein L, Baumgartner R, Gilliland FD, et al. Physical activity levels before and after a diagnosis of breast carcinoma: the Health, Eating, Activity, and Lifestyle (HEAL) study. *Cancer* 2003;97(7):1746-57. doi: 10.1002/cncr.11227
11. Furmaniak AC, Menig M, Markes MH. Exercise for women receiving adjuvant therapy for breast cancer (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2016; Issue 9. Art. No.: CD005001.
12. McNeely ML, Campbell KL, Rowe BH, Klassen TP, Mackey JR, Courneya KS. Effects of exercise on breast cancer patients and survivors: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ.* 2006;175:34-41.
13. Mehnert A, Veers S, Howaldt D, Braumann KM, Koch U, Schulz KH. Effects of a physical exercise rehabilitation group program on anxiety, depression, body image, and health-related quality of life among breast cancer patients. *Onkologie.* 2011;34(5):248-253. doi:10.1159/000327813.
14. Rosenberg M. *Society and the adolescent self-image.* New Jersey: Princeton University Press, 1965.
15. Cuhadaroglu F. *Self-esteem in the adolescent.* Unpublished doctoral dissertation, Hacettepe University, Ankara, Turkey, 1986.
16. Carver CS, Scheier MF, Weintraub JK. Assessing coping strategies: A theoretically based approach. *J Pers Soc Psychol* 1989; 56(2): 267-83.
17. Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol.* 1989;46(10):1121-3.
18. Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A. G*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods.* 2007 May;39(2):175-91. doi: 10.3758/bf03193146.
19. Crosswell AD, Lockwood KB, Ganz PA, Bower JE. Low heart rate variability and cancer-related fatigue in breast cancer survivors. *Psychoneuroendocrinology* 2014;45:58e66.
20. Bower JE, Ganz PA, Desmond KA, Bernards C, Rowland JH, Meyerowitz BE, et al. Fatigue in long-term breast carcinoma survivors: a longitudinal investigation. *Cancer* 2006;106:751e8.
21. Manir KS, Bhadra K, Kumar G, Manna A, Patra NB, Sarkar SK. Fatigue in breast cancer patients on adjuvant treatment: course and prevalence. *Indian J Palliat Care.* 2012;18(2):109-16. doi: 10.4103/0973-1075.100826.
22. Watson T, Mock V. Exercise as an intervention for cancer-related fatigue. *Phys Ther.* 2004;84(8):736-43.
23. De Luca V, Minganti C, Borrione P, et al. Effects of concurrent aerobic and strength training on breast cancer survivors: a pilot study. *Public Health.* 2016;136:126-132. doi:10.1016/j.puhe.2016.03.028.
24. Schmidt ME, Meynköhn A, Habermann N, Wiskemann J, Oelmann J, Hof H, Wessels S, Klassen O, Debus J, Potthoff K, Steindorf K, Ulrich CM. Resistance Exercise and Inflammation in Breast Cancer Patients Undergoing Adjuvant Radiation Therapy: Mediation Analysis From a Randomized, Controlled Intervention Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;94(2):329-37. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.10.058.
25. Mustian KM, Peppone L, Darling TV, Palesh O, Heckler CE, Morrow GR. A 4-week home-based aerobic and resistance exercise program during radiation therapy: a pilot randomized clinical trial. *J Support Oncol.* 2009;7(5):158-67.
26. Hwang JH, Chang HJ, Shim YH, Park WH, Park W, Huh SJ, Yang JH. Effects of supervised exercise therapy in patients receiving radiotherapy for breast cancer. *Yonsei Med J.* 2008;49(3):443-50. doi: 10.3349/ymj.2008.49.3.443.
27. Campbell A, Mutrie N, White F, McGuire F, Kearney N. A pilot study of a supervised group exercise programme as a rehabilitation treatment for women with breast cancer receiving adjuvant treatment. *Eur J Oncol Nurs.* 2005;9(1):56-63. doi: 10.1016/j.ejon.2004.03.007
28. Mock V, Dow KH, Meares CJ, Grimm PM, Dienemann JA, Haisfield-Wolfe ME, et al. Effects of exercise on fatigue, physical functioning, and emotional distress during radiation therapy for breast cancer. *Oncol Nurs Forum.* 1997;24(6):991-1000.
29. Mutrie N, Campbell AM, Whyte F, McConnachie A, Emslie C, Lee L, et al. Benefits of supervised group exercise programme for women being treated for early stage breast cancer: pragmatic randomised controlled trial. *BMJ.* 2007;334(7592):517. doi: 10.1136/bmj.39094.648553.AE

30. Aghili M, Farhan F, Rade M. A pilot study of the effects of programmed aerobic exercise on the severity of fatigue in cancer patients during external radiotherapy. *Eur J Oncol Nurs*. 2007;11(2):179-82. doi: 10.1016/j.ejon.2006.03.005
31. Chandwani KD, Perkins G, Nagendra HR, Raghuram NV, Spelman A, Nagarathna R, et al. Randomized, controlled trial of yoga in women with breast cancer undergoing radiotherapy. *J Clin Oncol*. 2014;32(10):1058-65. doi: 10.1200/JCO.2012.48.2752.
32. Massie MJ. Prevalence of depression in patients with cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2004;(32):57-71. doi: 10.1093/jnci-monographs/gh014.
33. Patsou ED, Alexias GD, Anagnostopoulos FG, Karamouzis MV. Effects of physical activity on depressive symptoms during breast cancer survivorship: a meta-analysis of randomised control trials. *ESMO Open*. 2017;2(5):e000271. doi: 10.1136/esmooopen-2017-000271.
34. Sears SR, Stanton AL. Expectancy-value constructs and expectancy violation as predictors of exercise adherence in previously sedentary women. *Health Psychol*. 2001;20(5):326-33.
35. Musanti R. A Study of Exercise Modality and Physical Self-esteem in Breast Cancer Survivors. *Med Sci Sports Exerc*. 2012. PMID: 21796050 Clinical Trial. doi: 10.1249/MSS.0b013e31822cb5f2.
36. Courneya KS, Segal RJ, Mackey JR, Gelmon K, Reid RD, Friedenreich CM, et al. Effects of aerobic and resistance exercise in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: a multicenter randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2007;25(28):4396-404. doi: 10.1200/JCO.2006.08.2024
37. Speck RM, Courneya KS, Mâsse LC, Duval S, Schmitz KH. An Update of Controlled Physical Activity Trials in Cancer Survivors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Cancer Surviv*. 2010;4(2):87-100. doi: 10.1007/s11764-009-0110-5.
38. Segar ML, Katch VL, Roth R S, Garcia AW, Portner TI, Glickman S G, et al. The effect of aerobic exercise on self-esteem and depressive and anxiety symptoms among breast cancer survivors. *Oncol Nurs Forum*. 1998;25(1): 107-13.
39. Gjerset GM, Kiserud CE, Loge JH, Fosså SD, Wisløff T, Gudbergsson SB, Oldervoll LM, Thorsen L. Changes in fatigue, health-related quality of life and physical activity after a one-week educational program for cancer survivors. *Acta Oncol*. 2019 May;58(5):682-689. doi: 10.1080/0284186X.2018.1562210.
40. Ahmed RL, Prizment A, Lazovich D, Schmitz KH, Folsom AR. Lymphedema and quality of life in breast cancer survivors: the Iowa Women's Health Study. *J Clin Oncol*. 2008 Dec 10;26(35):5689-96. doi: 10.1200/JCO.2008.16.4731.
41. Courneya KS, Tamburrini AL, Woolcott CG, McNeely ML, Karvinen KH, Campbell KL, McTiernan A, Friedenreich CM. The Alberta Physical Activity and Breast Cancer Prevention Trial: quality of life outcomes. *Prev Med*. 2011 Jan;52(1):26-32. doi: 10.1016/j.ypmed.2010.10.014.
42. Brunet J, Burke S, Grocott MP, West MA, Jack S. The effects of exercise on pain, fatigue, insomnia, and health perceptions in patients with operable advanced stage rectal cancer prior to surgery: a pilot trial. *BMC Cancer*. 2017;17(1):153. doi: 10.1186/s12885-017-3130-y.
43. Lan M, Zhang L, Zhang Y, Yan J. The relationship among illness perception, coping and functional exercise adherence in Chinese breast cancer survivors. *J Adv Nurs* 2019;75(1):75-84. doi: 10.1111/jan.13832
44. Coolidge FL, Segal DL, Hook JN, Stewart S. Personality disorders and coping among anxious older adults. *Journal of Anxiety Disorders* 2000; 14 (2):157-172. doi: 10.1016/s0887-6185(99)00046-8.

SUBJECTIVE SLEEP QUALITY IN QUITTERS VERSUS NONQUITTERS ON A TOBACCO SMOKING CESSATION PROGRAM

SİGARAYI BIRAKMA PROGRAMINDA SİGARA İÇENLERE KARŞI BIRAKANLARDA SUBJEKTİF UYKU KALİTESİ

Derya AYDIN¹, Celal KARLIKAYA², Levent ÖZTÜRK³

¹Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesi, Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Kliniği, Balıkesir, TÜRKİYE

²Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Ana Bilim Dalı, Edirne, TÜRKİYE

³Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Ana Bilim Dalı, Edirne, TÜRKİYE

Cite this article as: Aydın D, Karlıkaya C, Öztürk L. Subjective sleep quality in quitters versus nonquitters on a tobacco smoking cessation program. Med J SDU 2022; 29(4): 553-559.

Öz

Amaç

Uyku kalitesi ile ilişkili faktörler sigara kullananların bırakma programına uyumları ile ilişkilidir. Bu çalışma, en az bir yıldır sigara kullanımını bırakmada başarılı olan ve olamayan kişiler arasındaki uyku kalitesini karşılaştırmayı amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntem

Sigara bırakma programında olan toplam 682 kişi Mart 2004-Şubat 2011 tarihleri arasında çalışmaya alınma uygunluğu açısından incelenmiş ve uygun olanlar telefon ile çalışmaya katılmaya davet edilmişlerdir. Davet edilenlerden 106 kişi (Erkek/Kadın 67/39) çalışmaya katılmayı kabul etmiş ve final analizlerine dahil edilmişlerdir. Pittsburgh uyku kalite indeksi skorları, solunum fonksiyon testi ve karbon monoksit ölçümleri başarılı bir şekilde sigarayı bırakanlar (n=42) ve bırakmayanlar (n=64) arasında karşılaştırılmıştır.

Bulgular

Sigarayı bırakanların bırakmayanlara göre uyku kalitelerinin daha iyi olduğu saptandı. Pittsburgh uyku kalitesi indeksine göre bırakan olguların %23,8'i (10/42), sigarayı bırakmayanların ise sadece %7,8'i (5/64) iyi uyku kalitesi skoruna sahipti (p=0.021). Sigarayı bırakanların vücut ağırlığı ortalama 8,33 kg, vücut kitle indeksi ortalama 3,13 artmıştı (p<0,001) ve %52,4'ü

10 kg üzerinde kilo almıştı.

Sonuç

Bu sonuçlar doğrultusunda sigarayı bırakan kişilerin daha kaliteli uykuya sahip olduğunu, bu düzeltici etkinin kilo alınmasına rağmen ortaya çıktığını ve uyku kalitesindeki bu yüksekliğin solunum fonksiyonlarındaki düzelme dışı nedenlerle de ilişkili olabileceğini saptandı. Bu veriler kişilerin sigara bırakmasında isteklendirme aracı olarak kullanılabilirliği gibi ayrıca sigara ve uyku ile ilgili ileri fizyopatolojik araştırmalara ışık tutacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi, Sigara Bırakma, Sigara İçmek, Solunum Fonksiyon Testi

Abstract

Objective

Sleep related factors may affect compliance of tobacco smokers to a cessation program. This study was designed to assess sleep quality among individuals who were at least 1 year smoking free versus individuals who failed to quit smoking.

Material and Method

In total, 682 individuals who were on a smoking cessation program between March 2004 and February

Sorumlu yazar ve iletişim adresi /Corresponding author and contact address: D.A. / drderyacelebi@gmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 01.06.2022 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 04.10.2022

ORCID IDs of the authors: D.A: 0000-0002-1511-4663; C.K: 0000-0001-7084-4987;

L.Ö:0000-0002-0182-3960

2011 were examined for suitability and invited by phone call for this cross-sectional study. Of those, 106 patients (Male/Female, 67/39) agreed to participate and included to the final analysis. Pittsburgh Sleep Quality Index scores, respiratory function test results, and carbon monoxide measurements were compared between quitters (n=42) and non-quitters (n=64).

Results

Based on Pittsburgh Sleep Quality Index scores, the rate of good sleepers was 23.8% in quitters and 7.8% in non-quitters ($p<0.01$). This difference was independent of body weight change. In fact, weight gain more than 10% of the initial body weight was

present in 52% of quitters versus 8% of non-quitters ($p<0.01$). Both study groups were comparable in terms of respiratory function tests.

Conclusion

Subjective sleep quality was better in quitters when compared to the individuals who failed to quit smoking on a smoking cessation program. Improvement of sleep quality may be used as an additional motivation issue in subjects who are willing to stop smoking.

Keywords: Cigarette Smoking, Pittsburgh Sleep Quality Index, Respiratory Function Tests, Smoking Cessation

Introduction

Sleep related complaints show significant dependence to smoking status. Current smokers more likely to report sleep problems such as difficulty falling asleep, daytime sleepiness, and poor sleep quality when compared to former smokers and never smokers (1). A line of research has investigated the bidirectional association between sleep quality and cigarette smoking. While some studies reported higher prevalence of sleep disturbances in smokers without psychiatric disorders (2), some others suggested that poor sleep quality may affect smoking behavior (3). The degree of poor sleep quality was also related to cravings and years of cigarette smoking (4). Interestingly, poorer subjective sleep quality was common among electronic cigarette users when compared to non-smokers (5,6). Several explanations for the link between sleep and smoking are worth to mention. First, nicotine, a stimulant agent in tobacco, may alter neurotransmitter release and affect sleep generating neural circuits. Indeed, active smokers showed higher dopamine levels in their cerebrospinal fluid (7). Also, current smokers' plasma levels of serotonin and catecholamines was detected higher (8). Cigarettes with a higher nicotine dose were associated with more pronounced sleep problems (9). First, pre-cessation sleep disturbances and premature waking due to greater nicotine dependence may result in failure to quit and heighten the risk of relapse (10). Second, poor sleep quality may lead to smoking behavior together with psychiatric symptoms such as depression and anxiety. It is plausible to think that poor sleepers tend to smoke more than good sleepers due to lower health-related quality of life (11). Although there is a plethora of studies that compared the sleep quality of non-smokers to smokers, no study reported subjective sleep quality

of quitters versus unsuccessful quitters (non-quitters). Thus, the purpose of current study was to investigate subjective sleep quality of quitters who were at least 1 year smoke-free on a cessation program.

Material and Method

The study protocol was approved by local ethics committee (Date-number: March 09, 2011-06/10). In total, 682 individuals who were on a smoking cessation program between March 2004 and February 2011 were examined for suitability and invited by phone call for this cross-sectional study. Of those, 106 patients (M/F, 67/39) agreed to participate and included to the final analysis. Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) scores, respiratory function test results, and carbon monoxide levels in exhaled air (piCOTM Smokerlyzer®) were measured. Quitters were described as the patients who were at least one-year smoking free with piCO measurements within normal limits. Pulmonary function tests were performed by a spirometer (Vmax 22 SensorMedics, Yorba Linda, US) and a software (Vmax2130V6200, Vision Software version 05-2A) in accordance with the criteria of American Thoracic Society (12). Forced expiratory volume after 1 second (FEV1), forced vital capacity (FVC), and FEV1/FVC were included (13). Before pulmonary function tests, each volunteer underwent anthropometric measurements comprised of body weight and height. Body mass index (BMI) was calculated as body weight in kilograms divided by the square of height in meters. Volunteers with a BMI higher than 30 kg/m² were accepted as obese.

Turkish version of the PSQI was validated with 89.6% sensitivity and 86.5% specificity (14). PSQI is a 24-item questionnaire that comprises of seven component scores including subjective sleep quality,

sleep latency, sleep duration, sleep efficiency, sleep disorders, use of sleep medication, and daytime function. A global PSQI score lower than 5 represents good subjective sleep quality while a global PSQI score equal to or higher than 5 represents poor subjective sleep quality.

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed by using Statistica AXA 7.1 version (StatSoft Inc., USA). Statistical analysis of the data included descriptive statistics given by means and standard deviations. Gender distribution between the study groups were analyzed by Chi-square test. Comparisons between quitters versus non-quitters were performed by Student-t test for parametric variables and by Mann-Whitney U test for non-parametric variables. A p value lower than 0.05 was accepted significant.

Results

General characteristics of the two study groups are given in Table 1. Both groups were similar in terms of gender distribution, mean age, education level, occupation, marital status and smoking history on admission. Figure 1 depicts the comparative change in pulmonary function test parameters in quitter and non-quitter groups. FVC measurement showed an increase in quitter group whereas it remained comparable in non-quitters (Figure 1A). FVC increase in quitter group failed to reach statistically significance level due to high rate of standard deviations ($p=0.219$). FEV1 and FEV1/FVC measurements showed no significant change during the smoking cessation program both in quitters and non-quitters (Figure 1B and C; $p=0.133$, $p=0.784$ and $p=0.346$, $p=0.240$, respectively).

Table 1

General characteristics of quitters and tobacco smokers

	Quitters (N=42)	Smokers (N=64)	P value
Male/Female, n (%)	29 (69)/13 (31)	38 (59)/26 (41)	0.312*
Age, year	49.5 ± 10.7	47.4 ± 10.7	0.128**
Education, n (%)			0.782*
Elementary	12 (11.3)	21 (19.8)	
High school	13 (12.3)	16 (15.1)	
College	17 (16.0)	27 (25.5)	
Occupation, n (%)			0.294*
Housewife	3 (2.8)	9 (8.5)	
Retired	22 (20.8)	22 (20.7)	
Unemployed	2 (1.9)	4 (3.8)	
Employed	15 (14.2)	29 (27.4)	
Marital status, n (%)			0.944*
Married	33 (31.1)	52 (49.1)	
Single	3 (2.8)	4 (3.8)	
Widow/Divorced	6 (5.7)	8 (7.5)	
Smoking history on admission			
Smoking, cigarette/day	24.9 ± 12.8	23.4 ± 10.5	0.537**
Smoking, pack/year	34.1 ± 22.4	32.9 ± 22.4	0.788**
ESS score			
<10, n (%)	33 (78.6)	54 (84.4)	0.446*
≥10, n (%)	9 (21.4)	10 (16.6)	

*Chi-square **Student's t-test ESS: Epworth sleepiness scale

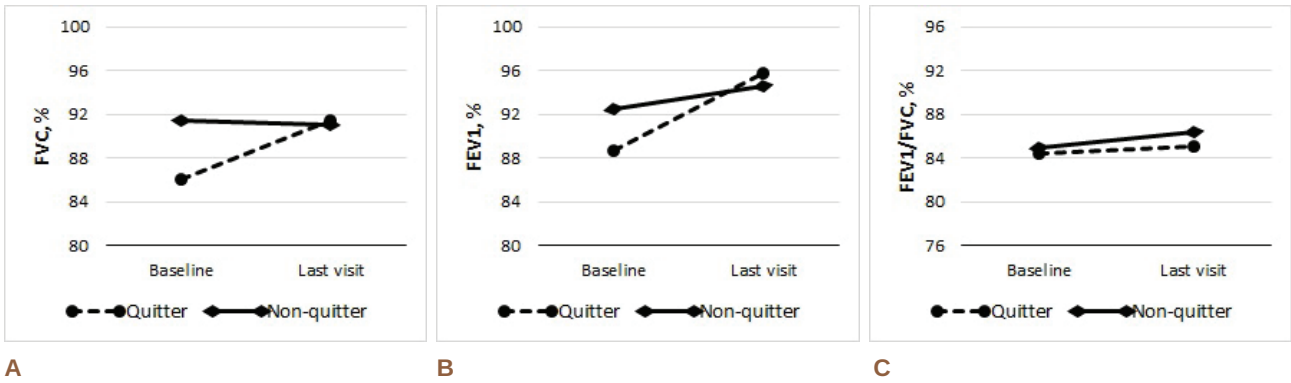


Figure 1
Comparison of the change in pulmonary function test results of ex-smokers versus non-quitters

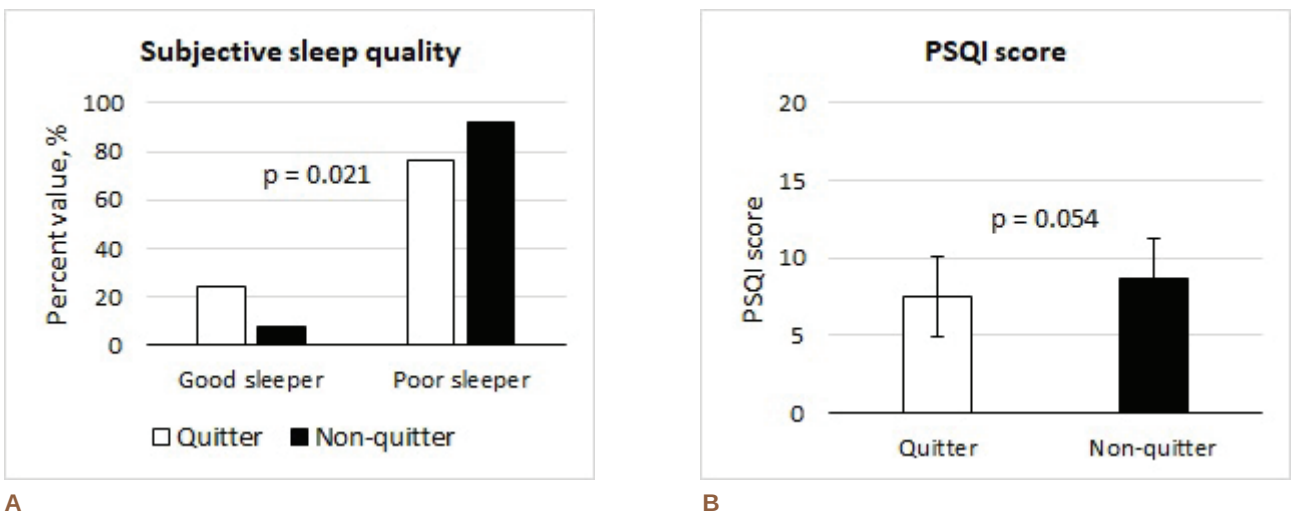


Figure 2
Subjective sleep quality of ex-smokers versus non-quitters based on Pittsburgh Sleep Quality Index scores. P values are from Chi-square tests.

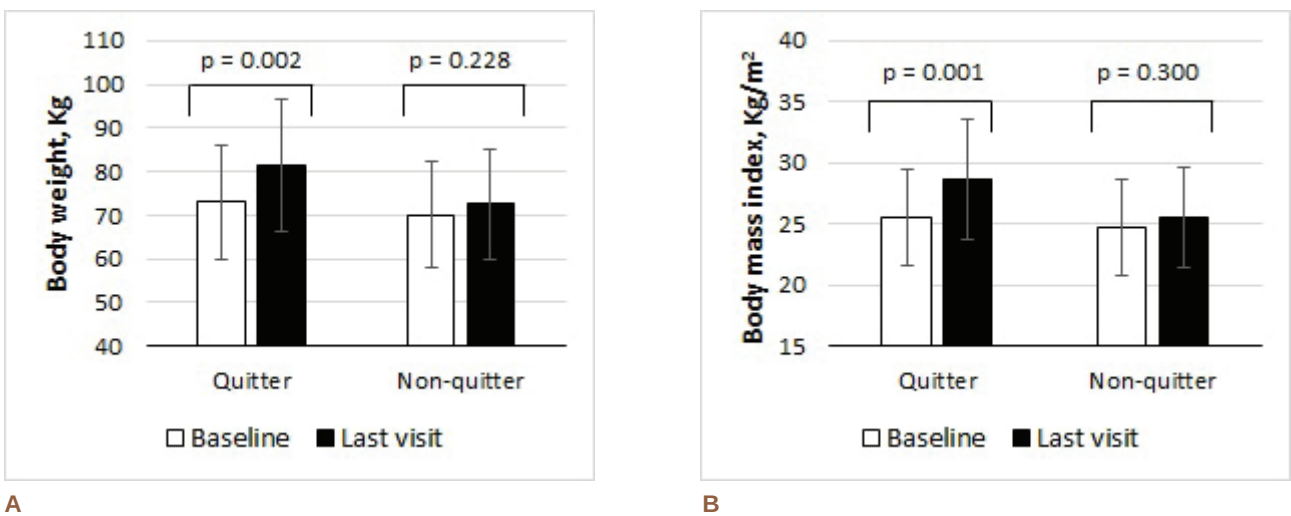


Figure 3
Body weight and body mass index at two timepoints (baseline versus last visit) in ex-smoker and non-quitter groups. P values are from paired samples t-test.

Table 2 Component scores of PSQI in quitters and smokers

	Quitters (N=42)	Smokers (N=64)	P value*
Subjective sleep quality	0.86 ± 0.75	1.02 ± 0.77	0.296
Sleep latency	1.05 ± 0.94	1.33 ± 0.94	0.136
Sleep duration	0.88 ± 0.92	1.19 ± 0.83	0.078
Habitual sleep	2.90 ± 0.48	3.00 ± 0.00	0.118
Sleep disorder	1.10 ± 0.53	1.20 ± 0.69	0.394
Sleeping drugs	0.26 ± 0.83	0.20 ± 0.72	0.699
Daytime function	0.50 ± 0.77	0.66 ± 0.91	0.362
Global PSQI score	7.55 ± 2.65	8.59 ± 2.74	0.054

*Student's t-test; All data are given as means and standard deviations PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index

We analyzed the ratio of good and poor sleepers in both study groups and found that 23.8% of the quitters were good sleepers versus only 7.8% of the non-quitters were good sleepers. In other words, 92.2% of the non-quitters reported poor sleep quality whereas 76.2% of the quitters reported poor sleep quality ($p < 0.05$, Figure 2A). The mean PSQI score was slightly lower in quitter group than in non-quitter group. But the difference failed to reach statistical significance level ($p = 0.054$). Besides a global PSQI score, the seven component scores of PSQI provide standardized evaluation of areas that routinely assessed in clinical interviews of sleep patients. Table 2 gives component scores of PSQI in quitters versus non-quitters. Based on component scores, the two groups were comparable in terms of subjective sleep quality, sleep latency, sleep duration, habitual sleep, sleep disorder, sleeping drugs, and daytime function (Table 2). Epworth sleepiness scale scores were also similar in both quitter and non-quitters (Table 1).

Two important factors that may affect both sleep quality and pulmonary function tests are body weight and body mass index. Figure 3 shows body weight and body mass index at two timepoints (baseline versus last visit) in quitters and non-quitters. The mean body weight of quitters increased significantly at the end of smoking cessation program ($p = 0.002$) whereas it remained similar in non-quitters (Figure 3A). Likewise, the mean body mass index showed a significant increase in quitter group ($p = 0.001$) whereas it remained unchanged in non-quitters (Figure 3B).

Discussion

Based on a report of Centers for Disease Control and Prevention almost 70% of all current smokers reported their will to stop smoking and more than half of the smokers attempted to quit (15). Despite pharmacotherapy and psychotherapy, relapse rate is above 50% (16). As poor sleep quality or sleep-related symptoms are common among smokers (4), promise of good sleep may be used as one of the convincing factors to quit. In this study, we showed that the subjective sleep quality was better in quitters when compared to non-quitters on a smoking cessation program.

Large epidemiologic data revealed that the poorer sleep quality was positively correlated with the number of years smoking, the number of quit attempts and intensity of craving for smoking (4). Current smokers usually report significantly longer sleep latency, increased difficulty falling asleep, and less total sleep time (1). Furthermore, heavier smoking is associated with poorer subjective sleep quality (17). Thus, informing smokers about the benefits of smoking cessation on sleep quality may provide a strong incentive. Besides, physicians should be aware of poor sleep quality as a barrier for abstinence following quit-day. A previous study showed that poorer sleep quality (as measured by PSQI) during the month prior to a scheduled quit attempt led to a greater likelihood of non-abstinence 1 and 3 months after cessation (18). Better subjective sleep quality in the last visit compared to baseline visit in quitters may stem from several factors including improvement in pulmonary

function parameters. As expected, lung function was found to be related with sleep disturbance in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary rehabilitation was effective in improving subjective sleep quality (19). Accordingly, it may be suggested that quitting smoking improved pulmonary function which led to a better sleep quality in our study.

During a quit attempt women were more disadvantageous than men in terms of maintaining abstinence (20). In contrast, Lee et al. (21) found no difference between non-relapsed and relapsed individuals in terms of gender. In the present study, male/female ratio was comparable between quitters and non-quitters. A strong barrier for smoking cessation may be fear of weight gain. Many individuals state that they continue smoking to prevent obesity. A previous study demonstrated that quitters gained more weight and had higher BMI scores than currently smokers (22). It was stated that smoking cessation decreased the risk of chronic diseases although the increased weight in quitters weakened the favorable effects (23). In parallel with the previous reports, we found significantly higher weight gain in quitter group when compared to non-quitters. The mean BMI was also significantly higher at last visit compared to baseline in quitter group. Conversely, the changes in bodyweight and BMI were insignificant in non-quitters. This finding stresses the importance of worries and concerns of non-quitters about their weight when deciding to participate in a smoking cessation program.

The present study has several limitations that deserve comment. First, only one-sixth of the eligible patients accepted to participate in this study. A larger group would be beneficial. However, there was no significant difference between the participated group and individuals who declined to participate in terms of mean age and gender distribution. Thus, our study group still represented the eligible whole patients. Second, dividing the whole study group into subgroups based on piCO measurements and comparison of those groups in terms of subjective sleep quality would add to the current results. Limited number of patients prevented a statistical subgroup analysis.

Conclusion

In conclusion, we showed that the subjective sleep quality was better in quitters when compared to non-quitters on a smoking cessation program. And the ratio of good sleepers was significantly higher in quitter group than in non-quitter group. In addition,

improvement in subjective sleep quality was still significant despite an increase in body weight in quitters. Finally, we suggest that informing smokers about the benefits of smoking cessation on sleep quality may provide a strong incentive and increase success rate.

Conflict of Interest Statement

The authors have no conflicts of interest to declare.

Ethical Approval

The study protocol was approved by Ethics Committee of Trakya University Faculty of Medicine (Date-number: March 09, 2011-06/10). All procedures performed in studies involving human participants comply with the universal ethical standards and the Helsinki declaration and its subsequent amendments or comparable ethical standards.

Consent to Participate and Publish

Written informed consent to participate and publish was obtained from all individual participants included in the study.

Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Availability of Data and Materials

Data are available on request due to privacy or other restrictions.

Authors Contributions

DA: Conceptualization, Writing-review & editing, Data curation, Formal analysis, Investigation, Methodology, Validation, Visualization, Writing-original draft.

CK: Formal analysis, Writing-review & editing, Methodology, Project administration, Resources, Supervision, Validation, Writing-original draft

LÖ: Investigation, Validation, Writing-original draft

References

1. Veronda AC, Irish LA, Delahanty DL. Effect of smoke exposure on young adults' sleep quality. *Nurs Health Sci* 2020;22(1):57-63.
2. Cohrs S, Rodenbeck A, Riemann D, Szagun B, Jaehne A, Brinkmeyer J et al. Impaired sleep quality and sleep duration in smokers – results from the German Multicenter Study on Nicotine Dependence. *Addiction Biology* 2014;19(3):486-96
3. Bellatorre A, Choi K, Lewin D, Haynie D, Simons-Morton B. Relationships between smoking and sleep problems in black and white adolescents. *Sleep* 2017;40(1):1-8
4. Liao Y, Xie L, Chen X, Kelly BC, Qi C, Pan C et al. Sleep quality in cigarette smokers and nonsmokers: findings from the general

- population in central China. *BMC Public Health* 2019;19(1):808
5. Brett EI, Miller MB, Leavens ELS, Lopez SV, Wagener TL, Lef-fingwell TR. Electronic cigarette use and sleep health in young adults. *J Sleep Res* 2020;29(3):e12902
 6. Zvolensky MJ, D'Souza J, Garey L, Alfano CA, Mayorga NA, Peraza N et al. Subjective sleep quality and electronic cigarette dependence, perceived risks of use, and perceptions about quitting electronic cigarettes. *Addictive Behaviors* 2020;102:106199
 7. Li H, Liu Y, Xing L, Yang X, Xu J, Ren Q et al. Association of cigarette smoking with sleep disturbance and neurotransmitters in cerebrospinal fluid. *Nature and Science of Sleep* 2020;12:801-8
 8. Lowery CL 3rd, Elliott C, Cooper A, Hadden C, Sonon RN, Azadi P et al. Cigarette smoking-associated alterations in serotonin/adrenalin signaling pathways of platelets. *J Am Heart Assoc* 2017;6(5):e005465.
 9. Al Ryalat SA, Kussad S, El Khatib O, Hamad I, AL-Tanji A, Alshneikat M et al. Assessing the effect of nicotine dose in cigarette smoking on sleep quality. *Sleep and Breathing* 2020; doi: 10.1007/s11325-020-02238-3. Online ahead of print
 10. Nair US, Haynes P, Collins BN. Baseline sleep quality is a significant predictor of quit-day smoking self-efficacy among low-income treatment-seeking smokers. *J Health Psychol* 2019;24(11):1484-93
 11. Sujarwoto S. Sleep disturbance in Indonesia: how much does smoking contribute? *Behavioral Sleep Medicine* 2020;18:760-73
 12. Boskabady MH, Dehghani H, Esmailzadeh M. Pulmonary Function Tests and Their Reversibility in Smokers. *Tanaffos* 2003;2(8):23-30
 13. American Thoracic Society. Standardization of spirometry. 1994 update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152(3):1107-36
 14. Ağargün MY, Kara H, Anlar Ö. Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi'nin Geçerliliği ve Güvenirliliği. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1996;7(2):107-15
 15. Babb S, Malarcher A, Schauer G, Asman K, Jamal A. Quitting smoking among adults – United States, 2000-2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2017;65(52):1457-1464
 16. Lund M, Lund I. Smoking cessation aids and strategies: a population-based survey of former and current smokers in Norway. *BMC Public Health* 2022;22(1):631.
 17. Xu J, Li H, Wang F, Xu Z, Li G, Ding C et al. Lack of correlation between CSF glutamate levels and PSQI scores in heavy smokers. *Sleep Breath* 2019;23:297-302
 18. Peltier MR, Lee J, Ma P, Businelle MS, Kendzor DE. The influence of sleep quality on smoking cessation in socioeconomically disadvantaged adults. *Addictive Behavior* 2017;66:7-12
 19. Thapamagar SB, Ellstrom K, Anholm JD, Fargo RA, Dandamudi N. Impact of pulmonary rehabilitation in sleep in COPD patients measured by actigraphy. *PLoS One* 2021;16(3):e0248466.
 20. Smith PH, Bessette AJ, Weinberger AH, Sheffer CE, McKee SA. Sex/gender differences in smoking cessation: A review. *Prev Med* 2016;92:135-40.
 21. Lee SH, Yi YH, Lee YI, Lee HY, Lim KM. Factors associated with long-term smoking relapse in those who succeeded in smoking cessation using regional smoking cessation programs. *Medicine (Baltimore)* 2022;101(31):e29595.
 22. Sahle BW, Chen W, Rawal LB, Renzaho AMN. Weight gain after smoking cessation and risk of major chronic diseases and mortality. *JAMA Netw Open* 2021;4(4):e217044.
 23. Chen S, Kawasaki Y, Hu H, Kuwahara K, Yamamoto M, Uehara A et al. Smoking cessation, weight gain, and the trajectory of estimated risk of coronary heart disease: 8-year follow-up from a prospective cohort study. *Nicotine Tob Res* 2021;23(1):85-91

FOURNIER GANGRENİ HASTALARINDA VAC KULLANIMININ HASTANE YATIŞ SÜRESİNE ETKİSİ THE EFFECT OF VAC USE ON HOSPITAL LENGTH OF STAY IN PATIENTS WITH FOURNIER'S GANGRENE

Fırat CANLIKARAKAYA¹, Serdar Gökay TERZİOĞLU¹, Felat AKINCI¹

¹Ankara Şehir Hastanesi, Genel Cerrahi Polikliniği, Ankara, TÜRKİYE

Cite this article as: Canlıkarakaya F, Terzioğlu SG, Akıncı F. Fournier Gangreni Hastalarında VAC Kullanımının Hastane Yatış Süresine Etkisi. Med J SDU 2022; 29(4): 561-565.

Öz

Amaç

Bu çalışmada fournier gangreni hastalarında vakum yardımcı yara kapatması (VAC) kullanımının hastanedeki yatış süresini azalttığını göstermek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu bir retrospektif çalışma olup hastanemize 1 Haziran 2019- 31 Ocak 2022 tarihleri arasında başvurup fournier gangreni tanısı alan 78 hastanın bilgilerinin hastane kayıt sisteminden incelenmesiyle oluşturulmuştur. Karşılaştırmalarda Student T testi kullanılmış olup p değeri <0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Hastaların 21'i (%27) VAC ile tedavi edilirken, 57'si (%73) pansuman ile takip edildi. Hastaların yatış süresi ortalama 28,29±17,87 olarak saptandı. VAC kullanılan hastalarda yatış süresi ortalama 19,29 iken, pansuman ile takip edilen grupta 31,61 olarak saptandı. VAC kullanımının yatış süresini azalttığı istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,006).

Sonuç

Fournier gangreninde yara bakımı ve takibi klinik takibini yapan cerrahlar açısından oldukça zahmetli bir süreç olup; tedavi yöntemlerin etkinliği birbirine eş de-

ğerdir. Bu yüzden hastane yatış süresi önemli olup VAC kullanımı hastane yatış süresini azaltmaktadır. Çalışmamızdaki hasta sayısının literatürdeki pek çok sistematik derlemede bulunan hasta sayısının 3-4 kat fazla olması da literatüre yapacağımız katkının önemli olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Fournier gangreni, Vakum yardımcı yara kapatması (VAC), Yara bakımı

Abstract

Objective

In this study, it was aimed to Show that the use of vacuum assisted wound closure (VAC) in patients with Fournier's gangrene reduces the length of stay in the hospital.

Material and Method

This is a retrospective study, and it was created by examining the information of 78 patients diagnosed with Fournier's gangrene, who applied to our hospital between 1 June 2019 and 31 January 2022, from the hospital registry system. Student T test was used for comparison and p value<0.05 was considered statistically significant.

Results

While 21 (27%) of the patients were treated with VAC, 57 (73%) were followed by dressing. The mean

Sorumlu yazar ve iletişim adresi /Corresponding author and contact address: F.C. / firatcanlikarakaya@hotmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 15.06.2022 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 11.08.2022

ORCID IDs of the authors: A.A: 0000-0003-4858-7480; B.B: 0000-0003-2975-0430;

C.C: 0000-0002-8568-2965

hospitalization period of the patients was found to be 28.29 ± 17.87 . While the mean hospital stay was 19.29 in patients using VAC, it was 31.61 in the group followed up with dressing. It was found statistically significant that the use of VAC reduced the length of stay ($p=0.006$).

Conclusion

Wound care and follow-up in Fournier's gangrene is a very laborious process for surgeons who follow up clinically; the effectiveness of the treatment methods

is equivalent to each other. Therefore, the length of hospital stay is important, and the use of VAC reduces the length of hospital stay. The fact that the number of patients in our study is 3-4 times higher than the number of patients found in many systematic reviews in the literature also suggests that our contribution to the literature is important.

Keywords: Fournier's gangrene, Vacuum assisted wound closure (VAC), Wound care

Introduction

Fournier gangreni perianal ve genital bölgeyi içeren nekrotizanfasiit ile karakterize mikrobiyal bir patolojidir (1). 1764'te Baurienne tarafından tanımlanmış olsa da Alfred Fournier'in ismiyle bilinir (2). Tam insidansı bilinmemekle birlikte 1.6/100 000 oranına ulaşan yüksek insidanslar bildirilmiştir (3). Fournier gangreni en sık kolorektal patolojilerden köken alırken (%30-50) bunu ürogenital patolojiler (%20-40) ve cilt patolojileri (%20) takip eder (4). Ayrıca primer etiyolojiden bağımsız olarak bazı yandaş patolojiler sıklıkla Fournier gangrenine eşlik eder. Diyabetes mellitus %20-70 gibi bir oranla başı çekerken bunu %20-50 oranla kronik alkolizm takip eder (4, 5). Fournier gangreni tedavisi sepsise yönelik resusitasyon ve geniş antibiyoterapi ile cerrahi debridmanı içerir (6). Tüm agresif tedavilere rağmen mortalite %63 gibi yüksek oranda seyredebilir (7).

Fournier gangreninde standart tedavi nekrotik dokuların debridmanı, geniş spektrumlu antibiyoterapi, sık değiştirilen pansumanlar ve gereğinde yoğun bakım resusitasyonundan oluşur (6). Hastalardaki uzun yatış ve tekrarlayan pansumanlar maliyeti arttırmakta ve iş gücü kaybına yol açmaktadır. Bunu azaltmak için steril serum fizyolojik, antiseptikli oturma banyoları, Dakins solüsyonu (sodyum hipoklorit), hidrojen peroksik, işlenmemiş bal, liyofilize kollajenaz, hiberbarik oksijen tedavisi, vakum yardımcı yara kapatması (VAC) gibi bir çok yöntem denenmiştir (5, 8-10).

VAC sistemi vakum yardımı ile yarada negatif basınç oluşturmakta, bu sayede yarada oluşacak enfekte veya eksudatif sıvıları ortamdan uzaklaştırarak mikro düzeyde bir debridman sağlamaktadır. Ayrıca negatif basınç yardımı ile bölgedeki ödemi azaltmakta, anjiogenezi uyarmakta ve böylece yara iyileşmesini hızlandırmaktadır (11). Bu çalışmada hastanemizde Fournier gangreni ile takipli hastalarda cerrahi debridman sonrası VAC ve klasik yöntemlerden biri olan antibiyotikli pomad (nitrofurazon içeren) emdirilmiş

pansuman malzemesi ile takip edilen hastalar arasındaki sonuçları karşılaştırdık.

Gereç ve Yöntem

Çalışma için Ankara Şehir Hastanesi 1 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 06/04/2022 tarihinde E1/2515/2022 sayı numarası ile etik kurul onayı alınmıştır. Çalışma Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak yapılmıştır.

1 Haziran 2019- 31 Ocak 2022 arasında hastanemizde Fournier gangreni tanısı alıp, tedavi edilen 78 hastanın verileri karşılaştırılarak olarak analiz edildi. Biz çalışmamızda perianal ve anorektal bölgeye ait olguları kaynaklarının aynı olması sebebiyle anorektal kaynaklı olarak aynı grupta toplayarak anorektal ve ürogenital kaynaklı 2 grup oluşturduk. Bütün hastaların klinik bilgileri hastane kayıt sisteminden tespit edildi. Hastaların ek hastalıkları, demografik verileri, ilk kliniğe kabul ateşleri, kolostomi ihtiyaçları, hastanede kalış süreleri, tekrarlayan debridman gereklilikleri, VAC kullanımları saptandı. Yaranın iyileşme süresi, ilk debridmandan yara kapanmasına kadar geçen süre olarak hesaplandı. Hastalar debridman sonrası VAC uygulananlar ve nitrofurazon içerikli pansuman ile takip edilenler olarak iki farklı gruba ayrıldı. Olgular, farklı cerrahlar tarafından opere edildi. Debridman alanı, hasta kayıt sistemindeki operasyon notuna göre tanımlandı.

Nitrofurazon içerikli pansuman ile takip edilen grupta 24 saatte bir serum fizyolojik ile yara irrigasyonu sonrası yine nitrofurazon içeren pansuman ile kapatıldı. VAC uygulanan hastalarda ise VAC 72 saatte bir değiştirildi. VAC 5 dakika 120 mm Hg ardından 2 dakika 60 mm Hg şeklinde aralıklı modda uygulandı. İki grupta da pansumanlar arası değerlendirmeler sırasında da gerekli hallerde debridman yenilendi. Hastaların pansuman tedavileri tamamlandıktan sonra Estetik, Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi kliniği tarafından değerlendirildi ve uygun görülen hastalara rekonstrüktif cerrahi uygulandı.

İstatistiksel Analiz

Kategorik değişkenler hasta sayısı (frekans) ve yüzde (%) şeklinde ifade edildi. Tanımlayıcı istatistikler; sürekli sayısal değişkenler için ortalama \pm standart sapma şeklinde gösterildi. Gruplar arasındaki istatistiksel farklar Student's T testi ile analiz edildi. VAC kullanımının etkisinin cinsiyet, yaş, yandaş hastalık ile ilişkileri Chi-Square testi ile analiz edildi. Tüm analizler SPSS v25 paket programı ile yapıldı. p değeri $<0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

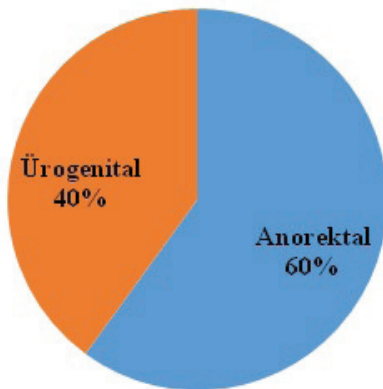
Çalışmaya toplam 78 hasta dahil edildi. Bunların 64'ü (%82) erkek 14'ü (%18) kadındı. Hastaların ortalama yaşı $59,18 \pm 11,94$ olarak saptandı. Olguların 47'si (%60) anorektal kaynaklı, 3'ü (%40) ürolojik kaynaklıydı (Şekil 1). Vakaların 19'unda (% 25) yara bulaşı ve kaynak kontrolü amacıyla ostomi ihtiyacı olduğu için loop kolostomi açıldı. Olguların 8'i tedavileri sıra-

sında kaybedilmiş olup mortalite oranı %10.3 olarak saptandı. Hastaların 2'li (%27) VAC pansumanı ile takip edilirken, 57'si (%73) standart nitrofurazon içeren pansuman ile takip edildi (Şekil 2). VAC ile takipli hastaların 5'i kadın, 14'ü diyabetes mellitus hastası idi. Hastaların yatış süresi ortalama $28,29 \pm 17,87$ olarak saptandı. Vakaların 41'inde (%52) yandaş hastalık olarak diyabetes mellitus eşlik ettiği saptandı. Anorektal bölgeden kaynaklanan Fournier gangreni vakalarında ortalama hastane yatış süresi 24,81; ürogenital bölge kaynaklı olgularda ise 33,58 gün olarak bulundu. Bu artış ise istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,03$). VAC kullanan hastalarda yatış süresi ortalama 19,29 iken, pansuman ile takip edilen grupta 31,61 olarak saptandı. VAC kullanımının yatış süresini azalttığı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,006$). Bu bulgunun yaş, cinsiyet ve diyabetes mellitus ile ilgisi istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p>0,05$) (Tablo 1).

Tablo 1 Pansuman ve VAC ile takipli hastalardaki hastane yatış süresi

	VAC	Pansuman	Ortalama	p
Yatış Süresi	19,29 Gün	31,61 Gün	28,29 \pm 17,87	$<0,05$
Cinsiyet	5 Kadın 16 Erkek	9 Kadın 48 Erkek		$>0,05$
Diyabet Eşli	14 Hasta Diyabet	37 Hasta Diyabet		$>0,05$

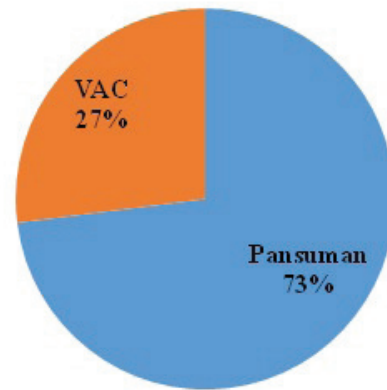
Etyoloji



Şekil 1

Fournier gangreni olan hastalarda etyolojik kaynakların dağılımı

Tedavi



Şekil 2

Hastalarda uygulanan tedavi yöntemlerinin dağılımı

Tartışma

Fournier gangreni mortalite ve morbiditesi yüksek, agresif ilerleyen perianal, anorektal ve ürogenital bölgenin multimikrobiyal enfeksiyonuna bağlı bir nekrotizan fasiittir (12). Biz çalışmamızda perianal ve anorektal bölgeye ait olguları kaynaklarının aynı olması sebebiyle anorektal kaynaklı olarak aynı grupta toplayarak anorektal ve ürogenital kaynaklı 2 grup oluşturduk.

Fournier gangreninde standart tedavi nekrotik dokuların debridmanı, geniş spekturumlu antibiyoterapi, sık değiştirilen pansumanlar ve gereğinde yoğun bakım resesusitasyonundan oluşur (6). Bizim çalışmamızda da hastalara aynı standart tedavi yöntemleri bir bütün olarak uygulanmıştır.

Fournier gangreninde yaranın bakımı ve takibi konusunda pek çok yöntem denenmiştir. Birbirlerine karşı net üstünlükleri olmamakla beraber hasta bazlı uygun olan yöntem kullanılmaktadır (13). Benzer etkilere sahip olmaları maliyet analizi, hastane yatış süresi gibi diğer faktörlerin önemi çok daha ön plana çıkmaktadır.

VAC tedavisinin yara iyileşmesine olan olumlu etkileri ve güvenli kullanımı artık bilinen bir gerçektir (14). VAC uygulamasının etkili ama etkisinin standart tedavi yöntemlerinden daha iyi olmadığı pek çok çalışmada vurgulanmıştır. Ancak VAC kullanımının daha az pansuman değişikliği, daha az analjezik ihtiyacı ile maliyeti düşürdüğü saptanmıştır (15). Yapılan bir çalışmada yine Fournier gangreni hastalarında VAC kullanımının hastane yatış süresine istatistiksel olarak anlamlı bir etki etmediği saptanmıştır. Ancak bu çalışmadaki hasta sayısı 22 gibi kısıtlı bir sayıda kalmıştır (16).

Çalışmamızdaki hasta sayısı literatürdeki çoğu sistematik derlemedeki hasta sayısından daha çok vaka içermektedir. Daha önce benzer çalışmalarda VAC kullanımının yatışa etkisi olmadığı saptansa da bu çalışmalardaki hasta sayısı çalışmamızdaki hasta sayısının dörtte biri kadardır (16). Çalışmamızda 78 hasta dahil edilmiş olup bu 78 hastanın 21 tanesine (%27) VAC uygulaması yapıldı. Uygulanan grupta yatış süresi ortalama 19,29 saptanmışken, pansuman ile takip edilen grupta 31,61 olarak saptandı. Yatış süresindeki bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,006$). Standart pansuman yöntemleri ile VAC kullanımının etkinliğinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bilinen bir gerçek olup bu çalışmamız yardımı ile VAC kullanımının hastane yatışına olan etkisi ortaya konmuştur. VAC kullanımının arttırılmasının hastane yatış süresine etkisini takiben maliyete de olumlu etkileri olacağı düşünülmektedir

Sonuç olarak Fournier gangreninde yara bakımı ve takibi klinik takibini yapan cerrahlar açısından oldukça zahmetli bir süreç olup; tedavi yöntemlerin etkinliği birbirine eş değerdir. Bu yüzden hastane yatış süresi önemli olup VAC kullanımı hastane yatış süresini azaltmaktadır. Çalışmamız sonucunda VAC kullanımı ile Fournier gangreni hastalarının yatış süresinin azalacağı saptadık. Çalışmamızdaki hasta sayısının literatürdeki pek çok sistematik derlemede bulunan hasta sayısının çok daha fazla olması da literatüre yapacağımızı düşündüğümüz katkıyı pekiştirmektedir. Bu bilgi çerçevesinde bu yöntem ile hastanede iş gücü kaybının ve maliyetin azalacağı da düşünülmekte olup bunun saptanması için ek araştırmalara gerek olduğunu düşünmekteyiz.

Çıkar Çatışması Beyanı

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Etik Kurul Onayı

Çalışma için Ankara Şehir Hastanesi 1 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 06/04/2022 tarihinde E1/2515/2022 sayı numarası ile etik kurul onayı alınmıştır. Çalışma Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak yapılmıştır.

Bilgilendirilmiş Onam

Bu çalışma retrospektif olup gönüllü araştırmacı mevcut değildir.

Finansman

Bu araştırma, kamu, ticari veya kar amacı gütmeyen sektörlerdeki finansman kuruluşlarından herhangi bir finansal destek almamıştır.

Verilerin Ulaşılabilirliği

Veriler yazarlardan talep edilebilir.

Yazar Katkıları

FC: Çalışmanın planlanması; Verilerin İşlenmesi; Formal Analizler; Araştırma; Metodoloji; Validasyon; Gör-selleştirme; Makalenin Yazımı.

SGT: Çalışmanın planlanması; Formal Analizler; Metodoloji; Proje Yönetimi; Kaynakların Sağlanması; Denetim; Validasyon; Makalenin düzenlenmesi.

FA: Verilerin İşlenmesi Araştırma; Validasyon; Makalenin Yazımı. Gör-selleştirme

Kaynaklar

1. Yılmazlar T. Fournier Gangreni: Sinsi, Öldürücü, Ancak Tedavi Edilebilir Hastalık. Turk J Colorectal Dis 2012;22:45-49.
2. Baurienne H. Sur une plaie contuse qui s' est terminée par le sphacele de le scrotum. J Med Chir Pharm. 1764;20:251-6.

3. Sorensen MD, Krieger JN, Rivara FP, Broghammer JA, Klein MB, Mack CD, et al. Fournier's Gangrene: population based epidemiology and outcomes. *The Journal of urology*. 2009;181(5):2120-6.
4. Thwaini A, Khan A, Malik A, Cherian J, Barua J, Shergill I, et al. Fournier's gangrene and its emergency management. *Postgraduate medical journal*. 2006;82(970):516-9.
5. Morpurgo E, Galandiuk S. Fournier's gangrene. *Surgical Clinics*. 2002;82(6):1213-24.
6. Yılmazlar T, Işık Ö, Öztürk E, Özer A, Gülcü B, Ercan İ. Fournier's gangrene: review of 120 patients and predictors of mortality. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2014;20(5):333-7.
7. Shyam DC, Rapsang AG. Fournier's gangrene. *The Surgeon*. 2013;11(4):222-32.
8. Altunoluk B, Resim S, Efe E, Eren M, Benlioglu C, Kankilic N, et al. Fournier's gangrene: conventional dressings versus dressings with Dakin's solution. *International Scholarly Research Notices*. 2012 (2012): 762340. doi:10.5402/2012/762340
9. Li C, Zhou X, Liu L-F, Qi F, Chen J-B, Zu X-B. Hyperbaric oxygen therapy as an adjuvant therapy for comprehensive treatment of Fournier's gangrene. *Urologia Internationalis*. 2015;94(4):453-8.
10. Ozturk E, Ozguc H, Yilmazlar T. The use of vacuum assisted closure therapy in the management of Fournier's gangrene. *The American Journal of Surgery*. 2009;197(5):660-5.
11. Katusić J, Štimac G, Benko G, Grubišić I, Šoipi Š, Dimanovski J. Management of Fournier's gangrene: case report and literature review. *Acta clinica Croatica*. 2010;49(4):453-7.
12. Canbaz H, Çağlıkülekcı M, Altun U, Dirlik M M, Türkmenoğlu Ö, Taşdelen B, Aydın. S Fournier gangreni: 18 olgudaki prognoza etki eden risk faktörlerinin ve tedavi maliyetinin değerlendirilmesi. *Ulusal Travma ve Acil Cerrahi Dergisi*. 2010; 16(1): 71 - 76.
13. Unal B, Kocer B, Ozel E, Bozkurt B, Yildirim O, Altun B, et al. Fournier gangrene. Approaches to diagnosis and treatment. *Saudi medical journal*. 2006;27(7):1038-43.
14. Syllaios A, Davakis S, Karydakos L, Vailas M, Garmpis N, Mpaili E, et al. Treatment of Fournier's gangrene with vacuum-assisted closure therapy as enhanced recovery treatment modality. *in vivo*. 2020;34(3):1499-502.
15. Franco-Buenaventura D, García-Perdomo HA. Vacuum-assisted closure device in the postoperative wound care for Fournier's gangrene: a systematic review. *International Urology and Nephrology*. 2021;53(4):641-53.
16. Gul M, Sunamak O, Kina U, Gunay E, Akyuz C. Fournier's Gangrene: Our Five-Year Series and the Role of Vacuum-Assisted Closure in the Treatment. *Nigerian Journal of Clinical Practice*. 2021;24(9):1277.

LAPAROSKOPIK ve AÇIK YÖNTEM İLE KOLOREKTAL CERRAHİ YAPILAN HASTALARIN KARŞILAŞTIRILMASI

COMPARISON OF PATIENTS TREATED WITH LAPAROSCOPIC AND OPEN COLORECTAL SURGERY

Selim TAMAM¹, Zafer ERGÜL², Serhat TOKGÖZ³, İsmail Oskay KAYA³

¹Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı, Cerrahi Onkoloji Bilim Dalı, Ankara, TÜRKİYE

²Kastamonu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Kastamonu, TÜRKİYE

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Ankara, Türkiye

Cite this article as: Tamam S, Ergül Z, Tokgöz S, Kaya İO. Laparoskopik ve Açık Yöntem ile Kolorektal Cerrahi Yapılan Hastaların Karşılaştırılması. Med J SDU 2022; 29(4): 567-574.

Öz

Amaç

Laparoskopik kolorektal cerrahi günümüzde birçok merkezde yaygın olarak kullanılan bir yöntem haline almıştır. Çalışmamızda laparoskopik ve açık kolorektal cerrahi uygulanan olgularda postoperatif klinik ve onkolojik sonuçların karşılaştırılması ve literatür ile kıyaslanması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi genel cerrahi kliniğinde Ocak 2012 ile Aralık 2018 tarihleri arasında kolorektal cerrahi uygulanan hastaların verileri retrospektif olarak incelenmiştir.

Bulgular

Çalışmamıza 438'i (%80,5) açık, 73'ü (%13,4) laparoskopik, 33'ü (%6,1) konversiyon ile rezeksiyon uygulanan toplam 544 hasta dahil edildi. Seride acil opere edilen vaka sayısı 158 (%29,0), elektif vaka sayısı 386'dır (%71,0). Toplam 156 (%28,7) postoperatif komplikasyon saptanmış olup, gruplara göre değerlendirildiğinde; laparoskopik cerrahi grubunda postoperatif komplikasyon 20 (%27,4), açık cerrahi grubunda 126 (%28,8), konversiyon grubunda 10 (%30,3) postoperatif komplikasyon saptanmıştır. Rektum

kanserlerinde ortalama çıkarılan lenf nodu sayıları açık prosedürde 19,0±9,7, laparoskopik prosedürde 22,3±11,6'dır (p:0,198). Laparoskopik ve açık cerrahi grubundaki rektum kanseri olgularında sırasıyla 1 (%2,3) ve 8 (%5,9) hastada pozitif çevresel cerrahi sınır saptanmıştır (p:0,456). Ortalama distal cerrahi sınır açık grupta 45,1±39,8, laparoskopik grupta 41,1±37,7'dir (p:0,608).

Sonuç

Laparoskopik kolorektal kanser cerrahisi klinik ve onkolojik sonuçlar yönünden açık prosedür ile karşılaştırılabilir sonuçlara sahiptir. Minimal invaziv cerrahinin bilinen birçok avantajı göz önüne alındığında laparoskopik cerrahi muhtemelen kolon kanseri için standart tedavi haline gelecektir.

Anahtar Kelimeler: Laparoskopik, Laparoskopik Kolorektal Cerrahi, Kolorektal Cerrahi, Kolon Kanseri, Rektum Kanseri

Abstract

Objective

Laparoscopic colorectal surgery has become a widely used method in many centers today. In our study, it was aimed to compare the postoperative clinical

Sorumlu yazar ve iletişim adresi /Corresponding author and contact address: S.T. / selimtamam@hotmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 01.05.2022 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 24.10.2022

ORCID IDs of the authors: S.T: 0000-0002-2924-1874; Z.E: 0000-0002-0310-9218;

S.T: 0000-0003-2716-6222; İ.O.K: 0000-0002-1864-896X

and oncological results in patients who underwent laparoscopic and open colorectal surgery and to compare them with the literature.

Material and Method

The data of patients who underwent colorectal surgery between January 2012 and December 2018 at the Dışkapı Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital General Surgery clinic were analyzed retrospectively.

Results

A total of 544 patients were included in our study, of which 438 (80.5%) underwent open resection, 73 (13.4%) laparoscopic, 33 (6.1%) underwent resection with conversion. In the series, the number of cases that were operated urgently was 158 (29.0%), and the number of elective cases was 386 (71.0%). A total of 156 (28.7%) postoperative complications were detected. When evaluated according to the groups; There were 20 (27.4%) postoperative complications in the laparoscopic surgery group, 126 (28.8%) in the

open surgery group, and 10 (30.3%) in the conversion group. The mean number of lymph nodes removed in rectal cancers is 19.0 ± 9.7 in the open procedure and 22.3 ± 11.6 in the laparoscopic procedure ($p: 0.198$). A positive circumferential surgical margin was found in 1 (2.3%) and 8 (5.9%) patients with rectal cancer in the laparoscopic and open surgery groups, respectively ($p: 0.456$). The mean distal surgical margin was 45.1 ± 39.8 mm in the open group and 41.1 ± 37.7 mm in the laparoscopic group ($p: 0.608$).

Conclusion

Laparoscopic colorectal cancer surgery has comparable clinical and oncological outcomes to the open procedure. Given the many known advantages of minimally invasive surgery, laparoscopic surgery will likely become the standard treatment for colon cancer.

Keywords: Laparoscopy, Laparoscopic Colorectal Surgery, Colorectal Surgery, Colon Cancer, Rectal Cancer

Giriş

Kolorektal kanser dünya çapında en yaygın üçüncü ve en mortal ikinci kanser türüdür (1). Tedavisinde tek etkili yol, tümörün radikal cerrahi rezeksiyonudur. Cerrahi tedavide ise uzun yıllar geleneksel açık cerrahi yöntem altın standart olarak kabul edilmiştir. Geleneksel açık cerrahi ile karşılaştırıldığında, gastrointestinal kanserler için laparoskopik yöntem daha az cerrahi travma ve ağrı, daha az intraoperatif kan kaybı, daha az postoperatif komplikasyon ve daha hızlı iyileşme gibi avantajlarla cerrahide önemli bir dönüm noktası olmuştur (2-5).

Laparoskopik yöntemlerin kolorektal cerrahide kullanımını ilk olarak 1991'de rapor edilmiş, bu konuda günümüze kadar pek çok klinik çalışma yapılmış, laparoskopinin açık cerrahiye alternatif bir yöntem olduğu belirtilmiştir (6,7). Merkezler arasında laparoskopik kullanımında hala geniş çeşitlilik ve kolorektal kanser rezeksiyonlarında onkolojik güvenlik konusunda hala mevcut bir tartışma vardır. Tercih konusunda yönlendirici noktalardan birinin klinik deneyimler olduğu açıktır. Bu çalışmanın amacı hastanemiz genel cerrahi kliniğinde laparoskopik ve açık kolorektal cerrahi uygulanan olguların postoperatif sonuçlarının karşılaştırılması ve literatür ile kıyaslanmasıdır.

Gereç ve Yöntem

Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 17.12.2018 tarih ve 57/08 karar numarası ile onay alındıktan sonra genel cerrahi kliniğinde Ocak 2012 ile Aralık 2018 tarihleri arasında açık ve laparoskopik yöntemle kolorektal cerrahi uygulanan hastaların verileri retrospektif olarak incelendi. Altı yıllık zaman diliminde gerçekleştirilen tüm ameliyatlara, hastaların demografik özellikleri, operasyon tipi, postoperatif komplikasyonlar, mortalite, lenfovasküler ve perinöral invazyon durumu, tanı anındaki tümör evreleri ve genel sağ kalım oranları değerlendirildi. Erken dönem mortalite; ameliyattan sonra 30 gün içerisinde meydana gelen herhangi bir nedene bağlı mortalite olarak tanımlandı. Sağ kalım verilerinin güncellenmesinde hastane otomasyon sistemi ve Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Ölüm Bildirim Sistemi kullanıldı. Dosyalarına ulaşılamayan, otomasyon sisteminde eksik verileri olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

İstatistiksel Değerlendirme

Veriler Statistical Package for Social Sciences, version 17.0 istatistik paket programı ile bilgisayar ortamında değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistiklerde kategorik veriler için sayı ve yüzdeler, sürekli veriler için

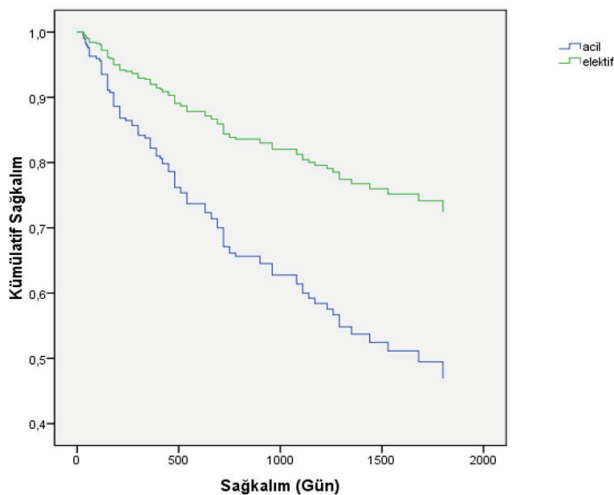
ortalama, standart sapma, standart hata ve en az-en çok değerler kullanıldı. İstatistiksel analizlerde kategorik veriler için Pearson Ki-Kare ve Fisher's Exact Test, sürekli veriler için parametrik koşullarda t testi ve one-way ANOVA, parametrik olmayan koşullarda Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Farkın hangi gruptan kaynaklandığının tespiti için Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U ve Post- Hoc Gabriel testleri kullanıldı. Ortalama sağ kalım sürelerinin hesaplanmasında ve sağkalım eğrilerinin oluşturulmasında Kaplan Meier yöntemi kullanıldı. Farklı durumlar için sağkalım oranlarının karşılaştırılmasında log-rank testi, çok değişkenli sağkalım analizlerinde cox-regresyon analizi kullanıldı. Elde edilen bulgular %95 güven aralığında ve $p < 0,05$ istatistiksel anlamlılık düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular

Çalışmaya 438'i (%80,5) açık, 73'ü (%13,4) laparoskopik, 33'ü (%6,1) konversiyon ile rezeksiyon uygulanan toplam 544 hasta dahil edildi. Laparoskopik grupta median yaş 59,6 (26-80) yıl, açık grupta 63 (19-95) yıl, konversiyon grubunda 61,5 (39-81) yıl olarak bulundu. Hastaların 323'ünü (%59,4) erkek, 221'ini (%40,6) kadınlar oluşturmaktaydı. Her üç grupta da yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark bulunmadı ($p: 0,441$). Opere edilen hastaların 51'i (%9,4) benign, 461'i (%84,7) malign, 32'si (%5,9) premalign polipoid lezyonlardan oluşmaktaydı. Acil opere edilen vaka sayısı 158 (%29,0), elektif opere edilen hasta sayısı 386'ydı.

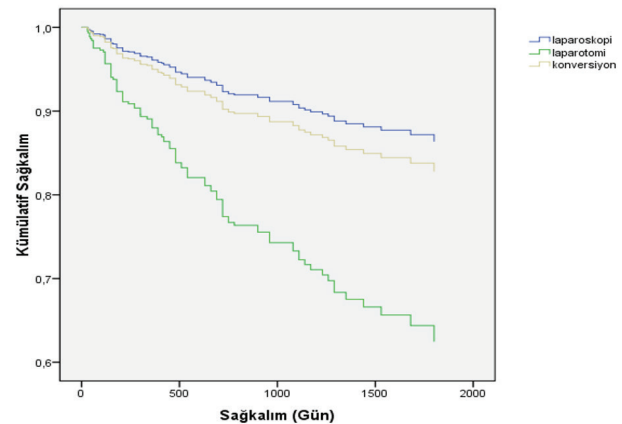
Seride toplam 156 (%28,7) postoperatif komplikasyon saptanmış olup, gruplara göre değerlendirildiğinde; laparoskopik cerrahi grubunda 20 (%27,4), açık cerrahi grubunda 126 (%28,8), konversiyon grubunda 10 (%30,3) postoperatif komplikasyon saptandı. Her 3 grup arasında postoperatif komplikasyon varlığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p:0,966$) (Tablo 1). Postoperatif komplikasyonlar arasında yüzeysel yara yeri enfeksiyonu, ileus, fistül-anastomoz kaçağı, pulmoner komplikasyonlar, kanama ve üriner inkontinans vardı. Araştırma kapsamına alınan hastalarda uygulanan cerrahi tekniğe göre yara yeri enfeksiyonu dağılımına bakıldığında açık ve laparoskopik gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p:0,181$). Uygulanan cerrahi tekniğe göre postoperatif fistül ve/veya anastomoz kaçağı dağılımına bakıldığında açık ve laparoskopik gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p:1,000$). Ayrıca postoperatif ileus oranlarında da her 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p:0,203$). Serideki 544 hastanın 30 (%5,9)'unda ameliyat sonrası erken dönemde (<30 gün) mortalite görüldü. Gruplar ayrı ayrı değerlendirildiğinde açık prosedür grubunda 27 (%6,2), laparoskopik grupta 3 (%4,1) mortalite görülürken konversiyon grubunda mortalite görülmedi.

Ameliyat yöntemlerine göre değerlendirildiğinde elektif cerrahi uygulanan rektum kanserlerinde ortalama çıkarılan ve metastatik lenf nodu sayıları, proksimal ve distal cerrahi sınır her üç grupta da benzerdi (Tablo 2). Çevresel cerrahi sınırı 1 mm' den az olan hastalar



Şekil 1

Kaplan Meier yöntemi ile acil veya elektif vakaların sağ kalım eğrisi



Şekil 2

Kaplan Meier yöntemi ile uygulanan cerrahi tekniğe göre sağ kalım eğrisi

pozitif kabul edildi. Laparoskopik ve açık grupta rektum kanseri olgularında sırasıyla 1 (%2,3) ve 8 (%5,9) hastada pozitif çevresel cerrahi sınır saptandı ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p:0,456$), (Tablo 3). Seride kolon kanseri nedeniyle 136 hastaya elektif cerrahi uygulandı. Bu hastalarda açık grupta 3 (%2,5) pozitif çevresel cerrahi sınır saptanırken laparoskopik grupta pozitif çevresel cerrahi sınır saptanmadı ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p: 1,00$), (Tablo 4).

Seride laparoskopik cerrahi grubunda 5 yıllık genel sağkalım %90,0 iken açık cerrahi grubunda 5 yıllık genel sağkalım %62,0 olarak saptandı (Tablo 5). Acil vakalarda 5 yıllık genel sağkalım %47,0, elektif vakalarda %72,6 olarak bulundu (Şekil 1). Sağkalım analizlerine erken dönemde (<30gün), hastalığa bağlı olmayan sebeplerden mortalite görülen 30 hasta dahil edilmedi. Sağ kalım analizine alınan 514 hastanın

%79,0' u ($n=406$) son izleminde halen yaşamakta iken, %21,0'ı ($n=108$) hastalığa bağlı yaşamını yitirmişti. Ortalama sağ kalım süresi $1844,6\pm53,8$ gündü. Tek değişkenli analizlerde (Log-rank testi), uygulanan cerrahi tekniğin laparoskopik olmasının sağ kalımı olumlu etkilediği, evre artışı ve acil cerrahinin sağ kalıma olumsuz etki ettiği saptandı (sırasıyla $p=0,016$, $p<0,001$, $p<0,001$). Tek değişkenli analizlerde sağ kalıma etki ettiği saptanan faktörlerin çoklu olarak bir arada değerlendirilmesi amacıyla cox regresyon analizi ile oluşturulan modelin istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$), şekilde uyumlu olduğu görüldü. Modelde acil cerrahinin sağkalıma olumsuz etki ettiği, uygulanan cerrahi tekniğin sağkalıma etkisini kaybettiği görüldü. Elektif cerrahi uygulanan hastalarda ölüm, acil cerrahi uygulanan hastalara göre 0,478 kat daha az görüldü ($p=0,001$). Sağkalımı etkileyen faktörlerin cox regresyon analizi Tablo 6'da, kümülatif sağkalım analizleri Şekil 1 ve 2'de gösterilmiştir.

Tablo 1 Uygulanan cerrahi tekniğe göre postoperatif komplikasyon varlığının dağılımı

Cerrahi teknik	Postoperatif Komplikasyon				Toplam		P**
	Var		Yok		n	%*	
	n	%*	n	%*			
Açık	126	28,8	312	71,2	438	100,0	0,966
Laparoskopi	20	27,4	53	72,6	73	100,0	
Konversiyon	10	30,3	23	69,7	33	100,0	
Toplam	156	28,7	388	71,3	544	100,0	

*Satır yüzdesi

** Pearson Ki-Kare (χ^2)

Tablo 2 Elektif cerrahi uygulanmış rektum kanseri vakalarının cerrahi tekniğe göre onkolojik sonuçlarının karşılaştırılması

Özellikler	Ortalama±Standart Sapma			P*
	Açık (n=135)	Laparoskopik (n=44)	Konversiyon (n=20)	
Proksimal cerrahi sınır (mm)	102,3±124,3	88,3±70,9	102,9±59,5	0,447
Distal cerrahi sınır (mm)	45,1±39,8	41,1±37,7	45,4±33,5	0,608
Çıkarılan lenf nodu sayısı	19,0±9,7	22,3±11,6	20,1±12,4	0,198
Metastatik lenf nodu sayısı	1,7±3,1	0,8±1,4	1,4±2,9	0,569

*Kruskal-Wallis

Tablo 3

Elektif cerrahi uygulanmış rektum kanseri vakalarının cerrahi tekniğe göre radial cerrahi sınırlarının karşılaştırılması

Cerrahi teknik	Radial cerrahi sınır				Toplam		P**
	Pozitif		Negatif		n	%*	
	n	%*	n	%*			
Açık	8	5,9	127	94,1	135	100,0	0,456
Laparoskopi	1	2,3	43	97,7	44	100,0	
Toplam	9	5,0	170	95,0	179	100,0	

*Satır yüzdesi

**Fisher's Exact Test

Tablo 4

Elektif cerrahi uygulanmış kolon kanseri vakalarının uygulanan cerrahi tekniğe göre radial cerrahi sınırlarının karşılaştırılması

Cerrahi teknik	Radial cerrahi sınır				Toplam		P**
	Pozitif		Negatif		n	%*	
	n	%*	n	%*			
Açık	3	2,5	117	97,5	120	100,0	1,000
Laparoskopi	0	0,0	16	100,0	16	100,0	
Toplam	3	2,2	133	97,8	136	100,0	

*Satır yüzdesi

**Fisher's Exact Test

Tablo 5

Kaplan meier analizinde uygulanan cerrahi tekniğe göre sağkalım oranları

	1 yıllık genel sağkalım (%)	3 yıllık genel sağkalım (%)	5 yıllık genel sağkalım (%)
Açık	88,4	73,5	62,0
Laparoskopik	92,7	90,0	90,0
Konversiyon	92,5	84,8	84,8

Tablo 6

Sağkalımı etkileyen faktörlerin cox regresyon analizi

		Ortalama sağkalım süresi ± SH* (Gün)	Tek değişkenli analiz (Log-rank testi)	Çok değişkenli Analiz (Cox-regresyon analizi)	
			p	HR** (%95 Güven Aralığı)	p
Uygulanan cerrahi teknik	Laparoskopi	2252,6 ± 98,6	0,016	1,806 (0,649-5,025)	0,258
	Açık	1807,6 ± 55,3			0,186
	Konversiyon	1681,9 ± 114,2			0,929
Cerrahi	Acil	1481,9 ± 99,3	<0,001	0,478 (0,314-0,729)	0,001
	Elektif	1997,9 ± 53,8			

*SH: Standart Hata

**HR: Hazard Ratio

Tartışma

Laparoskopinin erken dönemde yaşam kalitesi, erken beslenme, daha iyi ağrı kontrolü, hastanede kalış süresinin kısalması gibi avantajları gözlenmiş olup daha maliyetli olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur (8-15). Bununla birlikte kolorektal kanserlerde açık ve laparoskopik prosedürler karşılaştırıldığında literatürde genel olarak onkolojik veriler yönünden benzer sonuçlar elde edilmiştir (16-20).

Kolorektal kanserlerde açık ve laparoskopik prosedürün sağkalım oranlarını karşılaştıran büyük serilerde laparoskopik kolon rezeksiyonunun güvenli olduğu belirtilmiş; mortalite ve 5 yıllık sağkalım oranlarının açık prosedür ile benzer olduğu bildirilmiştir (21-25). Bizim çalışmamızda da laparoskopik cerrahi grubunda genel sağkalım oranları literatürle benzerlik göstermektedir.

Literatüre bakıldığında kolorektal kanser cerrahisinde laparoskopik cerrahi komplikasyon oranları açık prosedürden farklı değildir. İncelenen iki büyük çalışmada laparoskopik ve açık cerrahide komplikasyon oranları %20-22 arasında değişmektedir (16, 26). Bizim çalışmamızda da ameliyat sonrası laparoskopi grubunda 20 (%27,4), açık cerrahi grubunda 126 (%28,8), konversiyon grubunda 10 (%30,3) hastada olmak üzere toplamda 156 (%28,7) hastada komplikasyon saptanmış olup literatürle benzerlik göstermektedir.

Çıkarılan lenf nodu sayıları incelendiğinde literatürde genellikle laparoskopi ve açık gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir (12, 13, 16, 27). Çalışmamızda da rektum kanserlerinde ortalama çıkarılan lenf nodu sayısı laparoskopik grupta 22,3±11,6, açık cerrahi grubunda 19,0±9, konversiyon grubunda 20,1±12,4 olarak bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlı değildir ve literatür ile uyumludur (p=0,198). Geçmişteki çalışmalarda rektal tümörlerde distal cerrahi sınırlar incelendiğinde laparoskopik ve açık prosedürler arasında anlamlı fark gözlenmemiştir (11, 12, 27, 28). Bizim çalışmamızda da rektum kanserlerinde ortalama distal cerrahi sınır laparoskopik grupta 41,1±37,7 mm, açık cerrahi grubunda 45,1±39,8 mm ve konversiyon grubunda 45,4±33,5 mm olarak tespit edilmiş olup üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (p: 0,608). Çevresel cerrahi sınıra bakıldığında birçok çalışmada 1 veya 2 mm güvenli kabul edilmiş olup laparoskopik ve açık prosedürler arasında anlamlı fark gözlenmemiştir (9,12, 16, 27, 29). Bizim çalışmamızda da çevresel cerrahi sınırı 1 mm'den az olan hastalar pozitif kabul edilmiştir. Laparoskopik ve açık cerrahi grubundaki elektif rektum kanseri olgularında sırasıyla %2,3 (1/44) ve %5,9 (8/135) hastada pozitif çevresel cerrahi sınır saptanmış olup literatürle uyumlu olduğu görülmüş, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (p: 0,456).

Birçok büyük seri morbidite, nüks, uzak metastaz ve sağkalım açısından laparoskopik prosedürün açık

prosedüre benzer olduğunu göstermiştir (16, 23, 30-32). Bizim çalışmamızda da ileri istatistiksel analizlerde uygulanan cerrahi tekniğin sağ kalıma etkisinin minimum olduğu görülmüştür. Çalışmamız hastane kayıtlarından elde edilen verilerin analizi tarzında ve retrospektiftir. Bu nedenle özellikle malign hastalarda evreye göre randomizasyonun olmaması çalışmamızın en büyük kısıtlayıcı yönüdür.

Sonuç olarak laparoskopik kolorektal kanser cerrahisi klinik ve onkolojik sonuçlar yönünden açık prosedür ile karşılaştırılabilir sonuçlara sahiptir. Çalışmamızda da literatür ile benzer sonuçlar elde edilmiştir. Kolorektal kanserlerde laparoskopik yöntemin altın standart olma yönünde ilerlediği görülmektedir ve bunun için daha fazla randomize çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çıkar Çatışması Beyanı

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Etik Kurul Onayı

Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 17.12.2018 tarih ve 57/08 karar numarası ile onay alınmıştır. Çalışma Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak yürütülmüştür.

Bilgilendirilmiş Onam

Çalışmada yer alan tüm bireylerden bilgilendirilmiş onam ve verilerin yayınlaması için yazılı izin alınmıştır.

Finansman

Bu araştırma, kamu, ticari veya kar amacı gütmeyen sektörlerdeki finansman kuruluşlarından herhangi bir finansal destek almamıştır.

Verilerin Ulaşılabilirliği

Veriler yazarlardan talep edilebilir.

Yazar Katkıları

ST: Çalışmanın planlanması; Verilerin İşlenmesi; Formal Analizler; Araştırma; Metodoloji; Validasyon; Görselleştirme; Makalenin Yazımı.

ZE: Çalışmanın planlanması; Formal Analizler; Finansman Eldesi; Araştırma; Metodoloji; Proje Yönetimi; Kaynakların Sağlanması; Denetim; Validasyon; Makalenin düzenlenmesi.

ST: Araştırma; Validasyon; Makalenin Yazımı; Makalenin düzenlenmesi.

İOK: Araştırma; Denetim; Makalenin düzenlenmesi.

Not

Bu çalışma, birinci yazarın tıpta uzmanlık tezinden üretilmiş olup 24-27 Şubat 2022 tarihleri arasında düzenlenen 6. Ulusal Cerrahi Onkoloji Kongresi'nde sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

Kaynaklar

1. Xi Y, Xu P. Global colorectal cancer burden in 2020 and projections to 2040. *Translational Oncology* 2021;14(10):101174.
2. van der Pas M, Haglind E, Cuesta M, Fürst A, Lacy A, Hop W et al. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer (COLOR II): short-term outcomes of a randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2013;14(3):210-218.
3. Kim W, Kim H, Han S, Kim M, Hyung W, Ryu S et al. Decreased Morbidity of Laparoscopic Distal Gastrectomy Compared With Open Distal Gastrectomy for Stage I Gastric Cancer. *Annals of Surgery* 2016;263(1):28-35.
4. Sakuramoto S, Yamashita K, Kikuchi S, Futawatari N, Katada N, Watanabe M et al. Laparoscopy versus open distal gastrectomy by expert surgeons for early gastric cancer in Japanese patients: short-term clinical outcomes of a randomized clinical trial. *Surgical Endoscopy* 2012;27(5):1695-1705.
5. McCombie A, Frizelle F, Bagshaw P, Frampton C, Hewett P, McMurrick P et al. The ALCCaS Trial: A Randomized Controlled Trial Comparing Quality of Life Following Laparoscopic Versus Open Colectomy for Colon Cancer. *Diseases of the Colon & Rectum* 2018;61(10):1156-1162.
6. Wu J, Birnbaum E, Fleshman J. Early experience with laparoscopic abdominoperineal resection. *Surgical Endoscopy* 1997;11(5):449-455.
7. Wu W, Sun Y, Hua Y, Shen L. Laparoscopic versus conventional open resection of rectal carcinoma: A clinical comparative study. *World Journal of Gastroenterology* 2004;10(8):1167.
8. Lujan J, Valero G, Hernandez Q, Sanchez A, Frutos M D, Parrilla P. Randomized clinical trial comparing laparoscopic and open surgery in patients with rectal cancer. *Br J Surg* 2009;96(9):982-989.
9. Dural A, Keskin M, Balik E, Akici M, Kunduz E, Yamaner S et al. The Role of the Laparoscopy on Circumferential Resection Margin Positivity in Patients With Rectal Cancer. *Surgical Laparoscopy, Endoscopy & Percutaneous Techniques* 2015;25(2):129-137.
10. Green B, Marshall H, Collinson F, P Quirke, P Guillou, D G Jayne et al. Long-term follow-up of the Medical Research Council CLASICC trial of conventional versus laparoscopically assisted resection in colorectal cancer *British Journal of Surgery* 2013;100(1):75-82.
11. Stevenson A, Solomon M, Lumley J, Hewett P, Clouston A, Gebiski V et al. Effect of Laparoscopic-Assisted Resection vs Open Resection on Pathological Outcomes in Rectal Cancer. *Jama* 2015;314(13):1356.
12. Fleshman J, Branda M, Sargent D, Boller A, George V, Abbas M et al. Effect of Laparoscopic-Assisted Resection vs Open Resection of Stage II or III Rectal Cancer on Pathologic Outcomes. *Jama* 2015;314(13):1346.
13. Yamamoto S, Inomata M, Katayama H, Mizusawa J, Etoh T, Konishi F et al. Short-Term Surgical Outcomes From a Randomized Controlled Trial to Evaluate Laparoscopic and Open D3 Dissection for Stage II/III Colon Cancer. *Annals of Surgery* 2014;260(1):23-30.
14. Braga M, Vignali A, Zuliani W, Radaelli G, Gianotti L, Martani C et al. Metabolic and Functional Results After Laparoscopic Colorectal Surgery. *Diseases of the Colon & Rectum* 2002;45(8):1070-1077.
15. Aziz O, Constantinides V, Tekkis P, Athanasiou T, Purkayastha S, Paraskeva P et al. Laparoscopic Versus Open Surgery for

- Rectal Cancer: A Meta-Analysis. *Annals of Surgical Oncology* 2006;13(3):413-424.
16. Veldkamp R, Kuhry E, Hop WCJ, Jeekel J, Kazemier G. Laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: short-term outcomes of a randomised trial. *The Lancet Oncology* 2005;6(7):477-484.
 17. Tjandra J, Chan M. Systematic review on the short-term outcome of laparoscopic resection for colon and rectosigmoid cancer. *Colorectal Disease* 2006;8(5):375-388.
 18. COST study group. A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. *New England Journal of Medicine* 2004;350(20):2050-9.
 19. Deijen CL, Vasmel JE, de Lange-de Klerk ESM, Cuesta MA, Coene P-LO, Lange JF et al. Ten-year outcomes of a randomised trial of laparoscopic versus open surgery for colon cancer. *Surgical Endoscopy* 2017;31(6):2607-15.
 20. Draeger T, Völkel V, Gerken M, Klinkhammer-Schalke M, Fürst A. Long-term oncologic outcomes after laparoscopic versus open rectal cancer resection: a high-quality population-based analysis in a Southern German district. *Surgical Endoscopy* 2018;32(10):4096-104.
 21. Curet MJ, Putrakul K, Pitcher DE, Josloff RK, Zucker KA. Laparoscopically assisted colon resection for colon carcinoma Perioperative results and long-term outcome. *Surgical Endoscopy* 2000;14(11):1062-6.
 22. Lacy AM, García-Valdecasas JC, Delgado S, Castells A, Taurá P, Piqué JM, et al. Laparoscopy-assisted colectomy versus open colectomy for treatment of non-metastatic colon cancer: a randomised trial. *The Lancet* 2002;359(9325):2224-9
 23. Leung KL, Meng WCS, Lee JFY, Thung KH, Lai PBS, Lau WY. Laparoscopic-assisted resection of right-sided colonic carcinoma: A case-control study. *Journal of Surgical Oncology* 1999;71(2):97-100.
 24. Lacy AM, Garcia-Valdecasas JC, Pique JM, Delgado S, Campo E, Bordas JM, et al. Short-term outcome analysis of a randomized study comparing laparoscopic vs open colectomy for colon cancer. *Surgical Endoscopy* 1995;9(10).
 25. Leung KL, Yiu RYC, Lai PBS, Lee JFY, Thung KH, Lau WY. Laparoscopic-assisted resection of colorectal carcinoma. *Diseases of the Colon & Rectum* 1999;42(3):327-32.
 26. Kitano S, Inomata M, Mizusawa J, Katayama H, Watanabe M, Yamamoto S et al. Survival outcomes following laparoscopic versus open D3 dissection for stage II or III colon cancer (JCOG0404): a phase 3, randomised controlled trial. *The Lancet Gastroenterology & hepatology* 2017;2(4):261-268.
 27. Jeong S-Y, Park JW, Nam BH, Kim S, Kang S-B, Lim S-B, et al. Open versus laparoscopic surgery for mid-rectal or low-rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy (COREAN trial): survival outcomes of an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial. *The Lancet Oncology* 2014;15(7):767-74.
 28. Baik SH, Gincherman M, Mutch MG, Birnbaum EH, Fleshman JW. Laparoscopic vs Open Resection for Patients With Rectal Cancer: Comparison of Perioperative Outcomes and Long-Term Survival. *Diseases of the Colon & Rectum* 2011;54(1):6-14.
 29. Kellokumpu IH, Kairaluoma MI, Nuorva KP, Kautiainen HJ, Jantunen IT. Short- and Long-term Outcome Following Laparoscopic Versus Open Resection for Carcinoma of the Rectum in the Multimodal Setting. *Diseases of the Colon & Rectum* 2012;55(8):854-63.
 30. Kuhry E, Schwenk W, Gaupset R, Romild U, Bonjer J. Long-term outcome of laparoscopic surgery for colorectal cancer: A cochrane systematic review of randomised controlled trials. *Cancer Treatment Reviews* 2008;34(6):498-504.
 31. Guillou PJ, Quirke P, Thorpe H, Walker J, Jayne DG, Smith AM, et al. Short-term endpoints of conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASICC trial): multicentre, randomised controlled trial. *The Lancet* 2005;365(9472):1718-26.
 32. Stevenson ARL, Solomon MJ, Brown CSB, Lumley JW, Hewett P, Clouston AD et al. Disease-free Survival and Local Recurrence After Laparoscopic-assisted Resection or Open Resection for Rectal Cancer. *Annals of Surgery* 2019;269(4):596-602.

COMPUTED TOMOGRAPHY FINDINGS OF INTRACRANIAL CALCIFICATIONS

İNTRAKRANİYAL KALSİFİKASYONLARIN BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ BULGULARI

Murat BEYHAN¹, Sevgi YILMAZ², Muhammed Erkam ÇEKER¹, Erkan GÖKÇE¹, Osman DEMİR³

¹Tokat Gaziosmanpaşa University, Faculty of Medicine, Department of Radiology, Tokat, TÜRKİYE

²Tokat State Hospital, Department of Radiology, Tokat, TÜRKİYE

³Tokat Gaziosmanpaşa University, Faculty of Medicine, Department of Biostatistics, Tokat, TÜRKİYE

Cite this article as: Beyhan M, Yılmaz S, Çeker ME, Gökçe E, Demir O. Computed Tomography Findings of Intracranial Calcifications. Med J SDU 2022; 29(4): 575-583.

Öz

Amaç

Bu çalışmada beyin bilgisayarlı tomografi (BT) tetkiklerinde saptanan intrakraniyal kalsifikasyonların anatomik lokalizasyonu ve dağılımları belirlenip yaş ve cinsiyet ile ilişkisi araştırıldı.

Gereç ve Yöntem

Mart 2010-Mayıs 2013 tarihleri arasında çeşitli nedenlerle beyin BT tetkikleri yapılan 887 hastanın görüntüleri incelendi. Kontrastlı tetkik, kanama, travma, hidrosefali ve görüntü distorsiyonu nedeniyle 124 hastanın görüntüleri çalışma dışı bırakıldı. Kontrastsız beyin BT görüntüleri incelenen 763 hasta dekatlara göre yaş gruplarına ayrıldı. Hastalardaki pineal gland, koroid pleksus, habenula, bazal gangliyon, tentoryum serebelli, falks serebri, dura ve araknoid granülasyon, petroklinoid ligaman, arteriyel duvar, orbita kalsifikasyonları ile distrofik ve tümöral kalsifikasyonlar değerlendirildi. İntrakraniyal kalsifikasyonların yaş grupları ve cinsiyete göre dağılımları incelendi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen hastaların 382'si (%50,1) kadın ve 381'i (%49,9) erkek idi. Hastaların 672'sinde (%88,1) intrakraniyal kalsifikasyon saptandı. En sık koroid pleksus (%78,2) kalsifikasyonları saptanırken, bunu sırasıyla habenula (%62,4), pineal gland

(%55,3), arteriyel duvar (%31,2), petroklinoid ligaman (%28,7) ve falks serebri (%20,7) kalsifikasyonları takip etmekteydi. Daha az sıklıkta dura ve araknoid granülasyon (%7,5), bazal gangliyon (%6,3), tentoryum serebelli (%2,9) kalsifikasyonları, tümöral kalsifikasyon (%1,2) ile orbita (%0,5) kalsifikasyonları saptanırken, en az distrofik kalsifikasyonlar (%0,4) tespit edildi. Yaş gruplarına göre kalsifikasyonların dağılımında pineal gland, koroid pleksus, habenula, bazal gangliyon, tentoryum serebelli, falks serebri, dura ve araknoid granülasyon, petroklinoid ligaman ve arteriyel duvarda yerleşen kalsifikasyonlarda istatistiki olarak anlamlı farklılık saptandı. Cinsiyete göre dağılımında koroid pleksus, habenula, dura ve araknoid granülasyon ile petroklinoid ligaman kalsifikasyonlarında istatistiki olarak anlamlı farklılık saptandı.

Sonuç

İntrakraniyal kalsifikasyonlar en sık koroid pleksus, habenula ve pineal glandda saptanırken en az distrofik kalsifikasyonlar görülmektedir. İntrakraniyal kalsifikasyonların görülme sıklığı genellikle 10 yaşından itibaren artmaktadır. Kadınlarda tentoryum serebelli ile dura ve araknoid granülasyon kalsifikasyonları daha sık görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Bilgisayarlı tomografi, İntrakraniyal, Kalsifikasyon

Sorumlu yazar ve iletişim adresi /Corresponding author and contact address: M.B. / m_termeli@hotmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 22.07.2022 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 14.10.2022

ORCID IDs of the authors: M.B: 0000-0002-8630-4632; S.Y: 0000-0001-9440-4484;

M.E.Ç: 0000-0001-8173-8004; E.G: 0000-0003-3947-2972; O.D: 0000-0002-1322-2716

Abstract

Objective

In this study, the anatomical localization and distribution of intracranial calcifications detected on brain computed tomography (CT) were determined and their relationship with age and gender was investigated.

Material and Method

Images of 887 patients who underwent brain CT examinations for various reasons between March 2010 and May 2013 were analyzed. Images of 124 patients were excluded from the study because of contrast-enhanced examination, bleeding, trauma, hydrocephalus, and image distortion. Seven hundred sixty three patients whose non-contrasted brain CT images were analyzed were divided into age groups according to decades. The pineal gland, choroid plexus, habenula, basal ganglia, tentorium cerebelli, falx cerebri, dural and arachnoid granulation, petroclinoid ligament, arterial wall, orbital, dystrophic and tumoral calcifications were evaluated. The distribution of intracranial calcifications according to age groups and gender were examined.

Results

Of the patients included in the study, 382 (50.1%) were female and 381 (49.9%) were male. Intracranial calcification was detected in 672 (88.1%) of the patients.

The choroid plexus (78.2%) calcifications were most common, followed by habenula (62.4%), pineal gland (55.3%), arterial wall (31.2%), petroclinoid ligament (28.7%), and falx cerebri (20.7%). Calcifications of dural and arachnoid granulation (7.5%), basal ganglia (6.3%), tentorium cerebelli (2.9%), tumoral (1.2%) and orbital (0.5%) were detected less frequently, while dystrophic calcifications (0.4%) were the least common. A statistically significant difference was found in the distribution of calcifications according to age groups, in calcifications located in the pineal gland, choroid plexus, habenula, basal ganglia, tentorium cerebelli, falx cerebri, dural and arachnoid granulation, petroclinoid ligament and arterial wall. A statistically significant difference was found in choroid plexus, habenula, dural and arachnoid granulation and petroclinoid ligament calcifications in distribution according to gender.

Conclusion

Intracranial calcifications are most frequently detected in the choroid plexus, habenula and pineal gland, while dystrophic calcifications are seen the least. The incidence of intracranial calcifications generally increases from the age of 10. Tentorium cerebelli and dural and arachnoid granulation calcifications are more common in female.

Keywords: Computed tomography, Intracranial, Calcification

Introduction

Intracranial calcification is defined as calcification in the cranial cavity, usually in the brain parenchyma or in the vascular system (1). The initial evaluation of patients with neurological findings is usually performed with non-contrasted brain computed tomography (CT) (2). Intracranial calcification is frequently detected incidentally on brain CT in these patients (3). Conventional radiographs can be used to detect intracranial calcifications; however, due to technological developments, CT has become an ideal imaging method due to its high sensitivity in the evaluation of bone tissue and calcifications, replacing the use of radiography (4). The pathogenesis of intracranial calcifications range from benign physiological processes to multiple pathological processes (3, 4). Being able to accurately recognize and distinguish physiological processes from pathological conditions significantly guides the patient's management and possible treatment needs

(3). For these reasons, knowing the anatomical localization, distribution and morphology of intracranial calcifications are important markers that can help in the differential diagnosis (3, 4). In addition to radiological data, correlation with clinical and biochemical data helps the diagnosis more in these patients (3). Pineal gland and choroid plexus calcifications are the locations where intracranial calcifications are most common, followed by habenula, falx and basal ganglia, as well as vessel wall, cerebellum, and other regions (2, 5). In this study, anatomical localizations and distributions of intracranial calcifications detected on brain CT examinations were determined and their relations with age and gender were investigated.

Material and Method

Brain CT scans of 887 patients who underwent radiological imaging in Tokat Gaziosmanpaşa University Faculty of Medicine, Department of Radiology between March 2010 and May 2013 due

to headache, vertigo, cerebrovascular disease, epilepsy, syncope, and space-occupying lesions were included in this study. Patient images were randomly selected from the records in the image archiving and communication system (Sectra IDS7 PACS, Sweden). Images of 124 patients were excluded from the study because of contrast-enhanced examination, bleeding (parenchymal, intraventricular, epidural, subdural and subarachnoid hemorrhage), trauma, hydrocephalus, and image distortion. Patient images were evaluated with consensus by radiologists experienced in the field of radiology. Brain CT scans were performed on 2-slice (Siemens) or 8-slice (General Electric) CT devices. Brain CTs were obtained with a section thickness of 5 mm, and the images were evaluated both in the parenchyma and in the bone window. Seven hundred sixty three patients whose non-contrasted brain CT images were analyzed were divided into age groups according to decades. Calcifications in anatomical structures such as pineal gland, choroid plexus, habenula, basal ganglia, tentorium cerebelli, falx cerebri, dural and arachnoid granulation, petroclinoid ligament, arterial wall (in any cranial artery), orbit, and dystrophic and tumoral were detected in patients. Choroid plexus calcifications were evaluated according to whether they were located in the lateral ventricle, 4th ventricle, foramen Luscha and multiple ventricles. Basal ganglia calcifications were evaluated according to globus pallidus, putamen and lentiform nucleus locations. The distribution of intracranial calcifications by age groups and gender was analyzed statistically. The study was retrospective and local ethics committee approval was obtained (13-KAEK-171).

Statistical Analysis

Data are expressed as frequency and percent. Fisher's Exact test and Pearson Chi-Square test were

used to compare the categorical data between/among groups. A p value <0.05 was considered significant. Analyses were performed using SPSS 20 (IBM SPSS Statistics 20, SPSS inc., an IBM Co., Somers, NY).

Results

The age range of 763 patients included in the study was 1-89 (mean 44.80 ± 25.88), and 382 (50.1%) of the patients were female and 381 (49.9%) were male. Intracranial calcification was detected in 672 (88.1%) of the patients. The number of patients varied between 74 and 90 per decade, and the number of patients was close to each other. Of the patients with intracranial calcification, 338 (50.3%) were female and 334 (49.7%) were male. There was no statistically significant difference between age groups in terms of gender ($p=0.999$). Intracranial calcification was detected in all decades, and its incidence increased with age. Starting from the 5th decade, intracranial calcification was detected in at least one localization in all patients. Calcifications of the choroid plexus (78.2%) were most common, followed by habenula (62.4%), pineal gland (55.3%), arterial wall (31.2%), petroclinoid ligament (28.7%) and falx cerebri (20.7%), respectively. Dural and arachnoid granulation (7.5%), basal ganglia (6.3%), tentorium cerebelli (2.9%) calcifications, tumoral calcification (1.2%), orbital (0.5%) calcifications more less frequently, while dystrophic calcifications (0.4%) were detected the least common (Table 1). Distribution by age groups: pineal gland ($p<0.001$), choroid plexus ($p<0.001$), habenula ($p<0.001$), basal ganglia ($p<0.001$), tentorium cerebelli ($p=0.025$), falx cerebri ($p<0.001$), dural and arachnoid granulation ($p=0.003$), petroclinoid ligament ($p<0.001$) and arterial wall ($p<0.001$) calcifications were statistically significant (Table 2). In the distribution by gender,

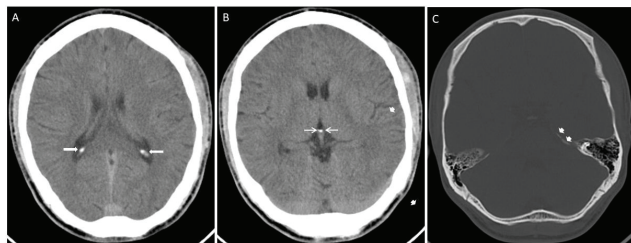


Figure 1

Axial non-contrasted brain computed tomography of a 20-year-old male patient; A) bilateral choroid plexus calcifications (thick arrows) in the lateral ventricles, B) habenula calcification (thin arrows) and C) left petroclinoid ligament calcification (arrowheads) are shown.

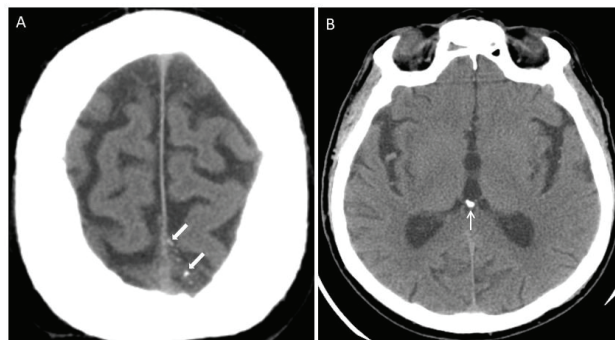


Figure 2

Axial non-contrasted brain computed tomography of an 81-year-old male patient; A) arachnoid granulation calcifications (thick arrows) and B) pineal gland calcification (thin arrow) are shown.

statistically significant differences were found in calcifications of the choroid plexus ($p=0.019$), habenula ($p=0.022$), dural and arachnoid granulation

($p=0.040$), and petroclinoid ligament ($p=0.019$) (Table 3). Calcifications in different localizations are shown in Figures 1, 2, 3 and 4.

Table 1 Distributions of quantitative variables

Variables	n	%
Age		
1-9	83	10.9
10-19	88	11.5
20-29	74	9.7
30-39	88	11.5
40-49	87	11.4
50-59	90	11.8
60-69	80	10.5
70-79	88	11.5
80-89	85	11.1
Gender		
Female	382	50.1
Male	381	49.9
Calcification (+)		
Pineal gland	422	55.3
Choroid plexus	597	78.2
Habenula	476	62.4
Basal ganglia	48	6.3
Tentorium cerebelli	22	2.9
Falx cerebri	158	20.7
Dural and arachnoid granulation	57	7.5
Petroclinoid ligament	219	28.7
Arterial wall	238	31.2
Orbital	4	0.5
Dystrophic	3	0.4
Tumoral	9	1.2

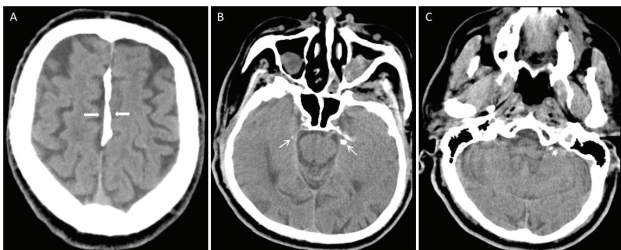


Figure 3

Axial non-contrast brain computed tomography of a 74-year-old male patient; A) coarse calcification in falx cerebri (thick arrows), B) bilateral tentorium cerebelli calcifications (thin arrows) and C) choroid plexus calcification (arrowhead) in left foramen of the tentorium are shown.

Table 2 Distributions of quantitative variables by age groups

Variables	Age									p value	
	1-19	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89		
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)		
Gender											
Female	42 (50.6)	43 (48.9)	37 (50)	45 (51.1)	42 (48.3)	44 (48.9)	43 (53.8)	45 (51.1)	41 (48.2)	0.999	
Male	41 (49.4)	45 (51.1)	37 (50)	43 (48.9)	45 (51.7)	46 (51.1)	37 (46.3)	43 (48.9)	44 (51.8)		
Calcification (+)											
Pineal gland	3 (3.6)	28 (31.8)	42 (56.8)	55 (62.5)	48 (55.2)	63 (70)	59 (73.8)	56 (63.6)	68 (80)	<0.001	
Choroid plexus	a	5 (6)	48 (54.5)	59 (79.7)	78 (88.6)	80 (92)	80 (88.9)	73 (91.3)	77 (87.5)	73 (85.9)	<0.001*
	b	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	
	c	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	d	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1.1)	1 (1.1)	4 (4.4)	3 (3.8)	5 (5.7)	8 (9.4)	
Habenula	4 (4.8)	42 (47.7)	44 (59.5)	67 (76.1)	64 (73.6)	68 (75.6)	62 (77.5)	60 (68.2)	65 (76.5)	<0.001	
Basal ganglia	e	1 (1.2)	0 (0)	0 (0)	5 (5.7)	5 (5.7)	7 (7.8)	13 (16.3)	7 (8)	7 (8.2)	<0.001*
	f	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1.1)	1 (1.2)	
Tentorium cerebelli	0 (0)	0 (0)	3 (4.1)	0 (0)	4 (4.6)	3 (3.3)	2 (2.5)	5 (5.7)	5 (5.9)	0.025*	
Falx cerebri	2 (2.4)	4 (4.5)	13 (17.6)	17 (19.3)	15 (17.2)	24 (26.7)	20 (25)	31 (35.2)	32 (37.6)	<0.001	
Dural and arachnoid granulation	0 (0)	3 (3.4)	6 (8.1)	4 (4.5)	10 (11.5)	6 (6.7)	9 (11.3)	9 (10.2)	10 (11.8)	0.003*	
Petroclinoid ligament	0 (0)	6 (6.8)	14 (18.9)	33 (37.5)	19 (21.8)	30 (33.3)	35 (43.8)	44 (50)	38 (44.7)	<0.001*	
Arterial wall	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1.1)	0 (0)	0 (0)	1 (1.1)	2 (2.4)	<0.001*	
Orbital	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1.1)	0 (0)	0 (0)	1 (1.1)	2 (2.4)	0.356*	
Dystrophic	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2.3)	1 (1.2)	0.206*	
Tumoral	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2.2)	2 (2.5)	3 (3.4)	2 (2.4)	0.098*	

n: number; %: percent, a: single lateral ventricle, b: lateral ventricle bilateral, c: foramen Luscha, d: multiple ventricles, e: globus pallidus, f: lentiform nucleus.

*: Fisher's Exact test was used. Pearson chi-square test used for the others.

Table 3 Distributions of quantitative variables by gender

Variables (calcifications)		Gender		p value
		Female	Male	
		n (%)	n (%)	
Pineal gland		205 (53.7)	217 (57)	0.361
Choroid plexus	a	286 (74.9)	287 (75.3)	0.019*
	b	0 (0)	1 (0.3)	
	c	1 (0.3)	0 (0)	
	d	5 (1.3)	17 (4.5)	
Habenula		223 (58.4)	253 (66.4)	0.022
Basal ganglia	e	29 (7.6)	16 (4.2)	0.103*
	f	1 (0.3)	2 (0.5)	
Tentorium cerebelli		15 (3.9)	7 (1.8)	0.085
Falx cerebri		76 (19.9)	82 (21.5)	0.579
Dural and arachnoid granulation		36 (9.4)	21 (5.5)	0.040
Petroclinoid ligament		95 (24.9)	124 (32.5)	0.019
Arterial wall		115 (30.1)	123 (32.3)	0.516
Orbital		2 (0.5)	2 (0.5)	0.999*
Dystrophic		1 (0.3)	2 (0.5)	0.999*
Tumoral		3 (0.8)	6 (1.6)	0.505*

n: number; %: percent, a: single lateral ventricle, b: lateral ventricle bilateral, c: foramen Luscha, d: multiple ventricles, e: globus pallidus, f: lentiform nucleus.

*: Fisher's Exact test was used. Pearson chi-square test used for the others.

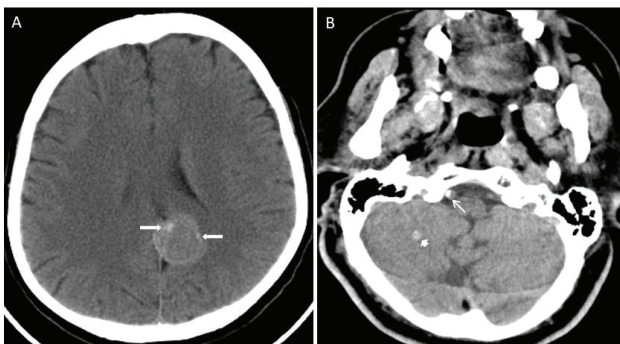


Figure 4

On axial non-contrast brain computed tomography scans; A) A 59-year-old female patient with peripheral rim-shaped and calcified meningioma with focal hyperdense foci (thick arrows) B) A 74-year-old male patient with cavernoma (arrowhead) with focal hyperdense calcifications on the right of the cerebellum and atherosclerotic vessel wall calcification in the intradural segment of the right vertebral artery (thin arrow) is shown.

Discussion

Intracranial calcifications have been reported as a rare finding on conventional radiographs (6). However, CT is an imaging method that is 5-15 times more sensitive than flat head radiography in detecting intracranial calcification (7). In the first years of the application of

CT, intracranial calcifications were detected between 0.3-1.2% on routine CT examinations, while this rate approaches 90% in current literature (8). In our study, the frequency of intracranial calcification (88.1%) was found to be similar to the literature. Improvement in CT technology (development of multidetector devices capable of helical scanning etc) and thin-

section scans may be responsible for the increase in the incidence of intracranial calcification. In the daily routine of radiologists, intracranial calcifications may be physiological as a common imaging finding in normal individuals, or may be pathological in individuals with other underlying diseases (9, 10). According to the etiopathogenesis of intracranial pathological calcifications; can be divided into 5 groups as vascular, tumoral, metabolic and endocrine, congenital and infectious (3, 11).

Physiological calcification occurs as a result of normal aging. These are not accompanied by any disease and there is no pathological cause (1, 5). The most common sites of intracranial physiological calcifications are the pineal gland, choroid plexus, habenula, falx cerebri, tentorium cerebelli, petroclinoid ligaments, basal ganglia, and vessel walls (5, 10, 11). Choroid plexus calcifications can be seen in all ventricles, most commonly in the lateral ventricle atria, near the foramen of Monro, and in the roof of the 4th ventricle (3). Although physiological and age-related calcifications can be seen frequently in adults and elderly patients, they are common physiological calcifications in the pineal gland in individuals ≥ 10 years old and in the globus pallidus in individuals ≥ 40 years old (10). Pineal gland calcification occurs in two-thirds of the adult population and its incidence increases with age. Detection of pineal calcification in the pineal gland in individuals larger than 14 mm or younger than 9 years old suggests neoplasm (3, 11).

In some studies in the literature on intracranial calcifications, pineal gland, choroid plexus, and habenula calcification were found in the range of 67.7%-71.6%, 66.2%-70.2%, 19.2%-20.1%, respectively (12-14). While pineal gland calcification is the most common calcification in the literature, the fact that choroid plexus (78.2%) and habenula (62.4%) calcifications were detected more frequently in our study is the difference between our study and the literature. This situation can be explained by the population differences examined in the studies. In the literature, calcification was found in one patient under the age of 10 in the lateral ventricular choroid plexus, while habenula calcification was not reported under the age of 10 (15). In our study, pineal gland calcification was detected in 3 cases under the age of ten, calcification in 5 cases in the unilateral lateral ventricular choroid plexus and in 4 cases in the habenula, and no pathological condition could be detected to explain the calcifications in these patients. In our study, a significant increase was found in the frequency of calcifications in these three locations from the age of 10.

Intracranial calcifications due to primary atherosclerosis increase with age and are common in individuals older than 65 years (4, 11). These calcifications are located in the walls of the clinoid segment of the internal carotid arteries (60%), vertebral arteries (20%), middle cerebral arteries (5%) and basilar arteries (5%), and are found as linear or punctate calcifications (3, 4, 11). In a study conducted with a large series, calcification in the arterial wall was detected in 3.5% of individuals, and calcification in the arterial wall was detected very rarely before the age of 41 in these individuals (12). In our study, arterial wall (31.2%) calcifications were found to be higher, and calcifications were detected in only 12 cases before the age of 50. In our study, there was an increase in the frequency of calcification in the arterial wall after the age of 50.

The dura mater, which is the meningeal outer layer consisting of thick connective tissue surrounding the brain, and the falx cerebri and petroclinoid ligaments, which are thick like the dura mater, tend to calcify (4, 5). Falx cerebri calcifications appear as dense flat plaques located in the midline between the cerebral hemispheres. Other dural calcifications are typically laminar and not limited to a particular cortical region (16). Calcifications of the dura mater, falx cerebri or tentorium cerebelli are seen in approximately 10% of the elderly population (11). These calcifications may be detected incidentally or may occur with a number of pathological conditions, including basal cell nevus syndrome and pseudoxanthoma elasticum (3). In our study, calcifications of the petroclinoid ligament (28.7%) and falx cerebri (20.7%) were found at a higher rate than in the literature. However, dural and arachnoid granulation (7.5%) and tentorium cerebelli (2.9%) calcifications were found at a lower rate compared to the literature. In our study, tentorium cerebelli calcification was detected starting from the age of 20, while calcifications of the petroclinoid ligament, dural and arachnoid granulation started to be seen from the age of 10. Physiological calcification of the falx cerebri was detected at a rate of 2% in the literature (15), and in our study, falx cerebri calcification was detected incidentally in 2 cases before the age of 10 years (2.4%).

The incidence of calcification in the basal ganglia is 0.3-1.5%, and it usually has idiopathic etiology (4). Congenital, endocrine, metabolic and toxic causes, infections, hypoxia and iatrogenic causes may take place in the etiology, and some of the basal ganglia calcifications are physiological (8). Basal ganglia calcifications are mostly seen bilaterally and symmetrically, and the frequency of calcifications in bilateral basal ganglia increases with age, but most of

them do not show any symptoms (7, 8, 11). Thin, pale and dotted, coarse and trabeculated, conglomerating calcifications can be seen in the basal ganglia (3, 4). Rates between 0.28% and 12.5% have been reported in the literature for calcifications detected in the basal ganglia (6, 13, 14, 17, 18). In our study, the frequency of calcification in the basal ganglia (6.3%) was within the range reported in the literature. Thanks to the increase in the frequency of CT examinations and the developments in CT technology, there is an increase in the detection rates of intracranial calcifications, especially basal ganglia calcifications. In the literature, the majority of basal ganglia calcifications have been reported in the globus pallidus (98.4%) (12). In our study, the majority of basal ganglia calcifications were detected in the globus pallidus (93.8%), and it was found to be very close to the literature. If calcification in the basal ganglia occurs in patients younger than 40 years of age, pathologies of metabolic or endocrine origin should be investigated (3). The most common metabolic cause is pseudohypoparathyroidism, followed closely by hypoparathyroidism (16). In our study, idiopathic calcification was found in the basal ganglia in 7 patients younger than 40 years of age. In the largest series in the literature, basal ganglia calcifications were found more frequently in women, while other types of calcification (choroid plexus, pineal gland, habenula, dura mater, and arterial wall) were found to be higher in men (12). In our study, besides basal ganglia calcifications, tentorium cerebelli, dural and arachnoid granulation calcifications were found more frequently in women. In addition, statistically significant differences were found in the choroid plexus, habenula, dural and arachnoid granulation and petroclinoid ligament calcifications in our study according to gender.

Orbital calcifications are detected incidentally in characteristic locations. Common orbital calcifications include trochlear calcifications, scleral plaques, optic drusen, and phthisis bulbi (19). In a study evaluating asymptomatic orbital calcifications, calcification was found in 8% of individuals (20). In another study, orbital calcification was reported with a rate of 0.87% in benign orbital lesions (21). In our study, orbital (0.5%) calcifications were detected from the age of 40 years and its frequency was found to be lower than the literature.

Generally, dystrophic calcifications can be seen in damaged brain tissue as a result of ischemic injury, infections, trauma, and iatrogenic causes. Dystrophic calcifications are characteristically bilateral and can be seen most commonly in the cerebral subcortical location at the gray-white matter junction, then in the

basal ganglia and cerebellar dentate nuclei (22). In a study, dystrophic calcification was found in 9.6% of individuals on CT examination (23). In our study, the least detected dystrophic (0.4%) calcifications were detected starting from the age of 70, and the frequency was found to be lower than the literature. This can be explained by the fact that trauma and bleeding patients were not included in our study and the patient population that could lead to dystrophic calcification was examined in other studies.

Hemorrhage and necrosis are thought to be responsible for many calcifications in intracranial tumors. The most common tumors showing calcification are oligodendrogliomas, 90% of which are calcified, and calcification can be seen in many tumors (11, 24). However, metastases rarely calcify (24). Evaluation of tumoral calcifications together with the patient's age, tumor localization and calcification pattern may contribute to the radiological differential diagnosis of intracranial neoplasms (11). Intracranial calcification is not correlated with tumor grade, but calcification may be a marker of successful treatment (24). In a study, calcification was found in 6.7% of brain tumors (25). In our study, tumoral (1.2%) calcifications were detected starting from the age of 50, and its frequency was found to be lower than in the literature.

Determining the cause of intracranial calcifications can be difficult because, depending on the age of the patient, there may be other causes of calcifications classified as physiological. The anatomical location, distribution, dimensions and morphology of such calcifications, together with the clinical history and age group, are important findings that can facilitate the differential diagnosis (10).

There are some limitations of our study. First, the study is retrospective. The second is that the examinations cannot be performed on the same device. Third, because most patients did not have follow-up imaging, evaluation of pathological conditions could not be made.

In conclusion, intracranial calcifications are most frequently detected in the choroid plexus, habenula and pineal gland, while dystrophic calcifications are seen the least. The incidence of intracranial calcifications generally increases from the age of 10. In addition, basal ganglia, tentorium cerebelli, dural and arachnoid granulation calcifications are more common in female.

Conflict of Interest Statement

The authors have no conflicts of interest to declare.

Ethical Approval

We adhered to the Declaration of Helsinki principles. Ethical approval was attained from the Local Clinical Research Ethics Committee (Date and decision number: 8.20.2013: 13-KAEK-171).

Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Availability of Data and Materials

Data are available on request due to privacy or other restrictions.

Authors Contributions

MB: Data curation; Validation; Resources; Visualization; Writing-original draft.

SY: Data curation; Formal analysis; Investigation; Validation; Writing-review & editing.

MEÇ: Data curation; Formal analysis; Investigation; Validation; Writing-review & editing.

EG: Conceptualization; Formal analysis; Investigation; Resources; Visualization; Supervision; Writing-original draft.

OD: Data curation; Formal analysis; Methodology; Validasyon; Writing-review & editing.

References

- Livingston JH, Stivaros S, Warren D, Crow YJ. Intracranial calcification in childhood: a review of aetiologies and recognizable phenotypes. *Dev Med Child Neurol* 2014;56(7):612-26.
- Alves G, Cordenonsi I, Magno P, Werle N, Haygert C. Pineal Gland And Choroid Plexus Calcifications On CT: A Retrospective Study In A Brazilian Subtropical City. *The Internet Journal of Human Anatomy* 2013;2(1):1-7.
- Chattopadhyay A, Coates J, Craven I, Currie S, Igra MS. Intracranial Calcifications - A Pictorial Review [Internet]. *ECR 2018/C-3273*. Available from: <https://epos.myesr.org/poster/esr/ecr2018/C-3273/background>.
- Nieto Taborda KN, Wilches C, Manrique A. Diagnostic Algorithm for Patients with Intracranial Calcifications. *Rev Colomb Radiol* 2017;28(3):4732-9.
- Mısırlı Gülbeş M, Çerçi Öngün B, Akçay Ni, Orhan K. Retrospective analysis of the incidence of intracranial physiological calcifications with cone beam computed tomography. *Selcuk Dent J* 2019;6(4):239-44.
- Koller WC, Klawans HL: Cerebellar calcification on computerized tomography. *Ann Neurol* 1980;7(2):193-4.
- Cohen CR, Duchesneau PM, Weinstein MA. Calcification of the basal ganglia as visualized by computed tomography. *Radiology* 1980;134(1):97-9.
- Kobari M, Nogava S, Sugimoto Y, Fukuuchi Y. Familial idiopathic brain calcification with autosomal dominant inheritance. *Neurology* 1997;48(3):645-9.
- Al-Zaghal A, Mehdizadeh Seraj S, Werner TJ, Gerke O, Høilund-Carlsen PF, Alavi A. Assessment of Physiological Intracranial Calcification in Healthy Adults Using 18F-NaF PET/CT. *J Nucl Med* 2019;60:267-71.
- Guedes MS, Queiroz IC, Castro CC. Classification and clinical significance of intracranial calcifications: a pictorial essay. *Radiol Bras* 2020;53(4):273-8.
- Kiroğlu Y, Çallı C, Karabulut N, Öncel Ç. Intracranial calcifications on CT. *Diagn Interv Radiol* 2010;16:263-9.
- Yalcin A, Ceylan M, Bayraktutan OF, Sonkaya AR, Yuçe I. Age and gender related prevalence of intracranial calcifications in CT imaging; data from 12,000 healthy subjects. *J Chem Neuroanat* 2016;78:20-4.
- Daghighi MH, Rezaei V, Zarrintan S, Pourfathi H. Intracranial physiological calcifications in adults on computed tomography in Tabriz, Iran. *Folia Morphol (Warsz)* 2007;66(2):115-19.
- Kwak R, Takeuchi F, Ito S, Kadoya S. Intracranial physiological calcification on computed tomography (Part 1): Calcification of the pineal region. *No To Shinkei* 1988;40(6):569-74.
- Jassim MH, George NT, Jawad MM. Radiographic Anatomical Study of Intracranial Calcifications in Patients underwent Computerized Tomography Imaging. *Int Journal of Pharmaceutical Sciences and Medicine* 2019;4(2):1-13.
- Khurram R, Khamar R, Mandumula S. Computed Tomography Findings of Diffuse Intracranial Calcifications in A Patient with Primary Hypoparathyroidism. *J Radiol Clin Imaging* 2020;3(1):033-7.
- Harrington MG, Macpherson P, McIntosh WB, Allam BF, Bone I. The significance of the incidental finding of basal ganglia calcification on computed tomography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1981;44(12):1168-70.
- Gomille T, Meyer RA, Falkai P, Gaebel W, Königshausen T, Christ F. Prevalence and clinical significance of computerized tomography verified idiopathic calcinosis of the basal ganglia. *Radiology* 2001;41(2):205-10.
- LeBedis CA, Sakai O. Nontraumatic Orbital Conditions: Diagnosis with CT and MR Imaging in the Emergent Setting. *Radiographics* 2008;28(6):1741-53.
- Murray JL, Hayman LA, Tang RA, Schiffman JS. Incidental asymptomatic orbital calcifications. *J Neuroophthalmol* 1995;15(4):203-8.
- Pan Y, Song GX, He YJ. The clinical significance of calcification in orbital computed tomography. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi* 2004;40(3):197-8.
- Huang B. Dystrophic Calcifications. In Rumboldt Z, Castillo M, Huang B, Rossi A (Eds.). *Brain Imaging with MRI and CT: An Image Pattern Approach* Cambridge, Cambridge University Press, 2012;395-6.
- San Millán Ruíz D, Delavelle J, Yilmaz H, Gailloud P, Piovano E, Bertramello A, et al. Parenchymal abnormalities associated with developmental venous anomalies. *Neuroradiology* 2007;49(12):987-95.
- Gezercan Y, Acik V, Çavuş G, Ökten AI, Bilgin E, Millet H, et al. Six different extremely calcified lesions of the brain: brain stones. *Springerplus* 2016;5(1):1941.
- Rebella G, Romano N, Silvestri G, Ravetti JL, Gaggero G, Belgioia L, et al. Calcified brain metastases may be more frequent than normally considered. *Eur Radiol* 2021;31(2):650-7.

DOUBLE J STENT TAKIM TEKNİĞİNİN, STENTE BAĞLI ERKEN VE GEÇ KOMPLİKASYONLAR ÜZERİNE ETKİSİ EFFECT OF THE 'DOUBLE J STENT PLACEMENT TECHNIQUE' ON EARLY AND LATE STENT-RELATED COMPLICATIONS

Osman ERGÜN¹, Sefa Alperen ÖZTÜRK¹, Kadir ERYILMAZ¹

¹Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Ana Bilim Dalı, Isparta, TÜRKİYE

Cite this article as: Ergün O, Öztürk SA, Eryılmaz K. Double J Stent Takım Tekniğinin, Stente Bağlı Erken ve Geç Komplikasyonlar Üzerine Etkisi. Med J SDU 2022; 29(4): 585-590.

Öz

Amaç

Double J stent takımında evrensel olarak kabul görmüş bir metot yoktur. Kliniğimizde uyguladığımız metodun başarı ve komplikasyon oranlarını ortaya koyarak bizim ile aynı teknik alt yapı ve imkanlara sahip klinikler için bir öngörü ortaya koymaktır.

Gereç ve Yöntem

Kliniğimizde Ocak 2019 ile Ocak 2022 tarihleri arasında double J stent takılan 774 hastanın verileri geriye dönük olarak tarandı. Stente bağlı komplikasyon oranları ve stent migrasyonuna etkili olabilecek bağımsız risk faktörleri analiz edildi.

Bulgular

774 hastaya 907 adet double J stent takıldı. Hastaların yaş ortalaması 54,3±20,1 (20-90) idi. Hastalara double J stent takılma nedenleri: üreter taşı (%46,5), böbrek taşı (%19,1) ve üreter darlığı (%34,4) idi. Tüm hastaların 91 (%11,8) adedinde ek müdahaleyi gerektiren ciddi stent migrasyon vardı.

Sonuç

Bizim çalışmamız literatürdeki double J stent takma tekniği ile stent migrasyonu arasındaki ilişkiyi araştıran ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır. Double J stent migrasyon oranımız (%11,8) hemen hemen

güncel literatürde stent boyu çeşitli formülasyonlar ile hesaplanarak bulunan ve skopi altında takılan stentlerde görülen migrasyon oranına yakındır.

Anahtar Kelimeler: Double J stent; Komplikasyon; Migrasyon; Teknik; Üst üriner sistem obstrüksiyonu

Abstract

Objective

Currently, there is no globally accepted method for the Double J stent placement. We aimed to reveal the success and complication rates of the approach applied in our clinic and to show a prediction for clinics with similar technical backgrounds and facilities as ours.

Material and Method

The data of 774 patients who had double J stent placement in our clinic between January 2019 and January 2022 were reviewed retrospectively. Stent-related complication rates and independent risk factors affecting stent migration were analysed.

Results

Nine hundred and seven double J stents were placed in 774 patients. The mean age of the patients was 54.3±20.1 (20-90). The indications for double J stent placement were; ureteral stones (46.5%), kidney

Sorumlu yazar ve iletişim adresi /Corresponding author and contact address: O.E. / osmanergun77@gmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 03.08.2022 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 23.08.2022

ORCID IDs of the authors: O.E: 0000-0001-7611-0933; S.A.Ö: 0000-0003-4586-9298;

K.E: 0000-0002-1559-5946

stones (19.1%) and ureteral stenosis (34.4%), respectively. 91 (11.8%) of all patients had severe stent migration requiring additional intervention.

Conclusion

Our study is the first in the literature investigating the relationship between the double J stent placement technique and stent migration. Our clinic's double J

stent migration rate (11.8%) is similar to the stents placed under fluoroscopy, which were calculated with the stent length by various formulations in the current literature.

Keywords: Complication, Double J stent, Migration, Technique, Upper urinary tract obstruction

Giriş

Üst üriner sistem obstrüksiyonları böbrek fonksiyonlarını etkileyerek, hastalarda son dönem böbrek yetmezliğine ilerlemeye neden olabilen ve organ kaybı ile sonuçlanabilen ciddi bir rahatsızlıktır. En sık gözlemlenen obstrüksiyon nedeni üriner sistem taşlarıdır. Hastanın böbrek fonksiyonlarının korunması tedavi yönetiminin ana hedefidir. Obstrüksiyona mümkün olan en kısa sürede müdahale edilmelidir. Bunun için küratif tedaviye kadar idrar drenajını sağlamak için çok çeşitli geçici yöntemler kullanılabilir. Geçici idrar drenajında en çok kullanılan iki yöntem perkütan nefrostomi ve üretere double J stent (DJS) yerleştirilmesidir.

DJS'ler küratif tedavi öncesi geçici idrar drenajını sağlamak için yerleştirilebileceği gibi küratif tedavi sonrası, geçici bir süre için, doku iyileşmesi tamamlanmaya kadar da kullanılabilir. Bazı hastalar ise gerek hastanın genel durumunun küratif müdahaleye izin vermemesi veya hastanın ek komorbiditeleri ve beklenen yaşam süresinin kısa olmasından dolayı belirli periyotlar ile DJS değişimi yapılarak takip edilmektedir.

Üretere DJS yerleştirilmesi konusunda evrensel olarak kabul edilmiş bir teknik bulunmamaktadır. Klinik pratikte üroloğun yıllar içinde edinmiş olduğu deneyim ve işlemin gerçekleştirildiği kliniğin teknik alt yapısı DJS yerleştirilmesinde kullanılan teknik detaylara etki etmektedir. Biz kliniğimizde ucu kapalı DJS kullanılmaktadır ve bir endoskopik cihaz (rijit sistoskop veya üreterorenoskop) ile skopi kullanmadan, direkt görüş altında stent yerleştirilmesi yapılmaktadır. DJS yerleştirilmesinde kullandığımız tekniğin detayları materyal metot bölümünde özetlenmiştir.

Bizim bu çalışmadaki amacımız, kullandığımız stent yerleştirme tekniğinden sonra görülen komplikasyonları ve stent migrasyon oranlarını tespit etmek ve bu veriyi literatür ile karşılaştırarak kullandığımız tekniğin etkinliğini ortaya koymaktır.

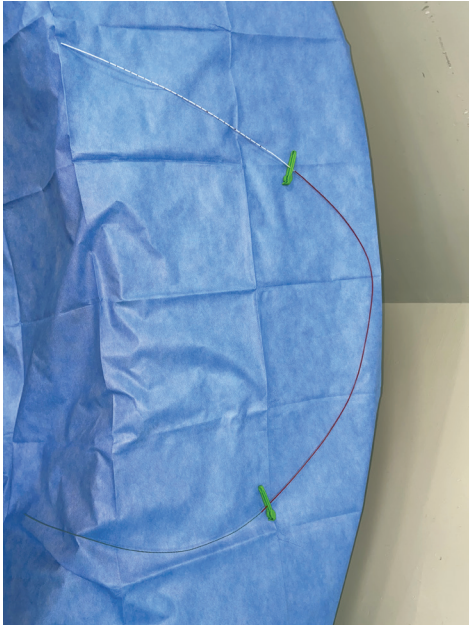
Gereç ve Yöntem

Ocak 2019 ile Ocak 2022 tarihleri arasında kliniğimizde DJS takılan 774 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Tüm hastalardan bilgilendirilmiş hasta onamı ve Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi yerel etik kuruldan çalışma için onay (24.05.22-147) alınmıştır. Anestezi altında DJS takılmış olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Lokal anestezi altında, dış merkezde, açık cerrahi yöntemle DJS takılan hastalar ile 20 yaşından küçük hastalar çalışma dışı tutuldu.

Hastaların yaş, cinsiyet, boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKI), DJS sayısı ve lokasyonu, stentin takılma ve çıkarılma nedeni hasta dosyalarından tarandı. Hastaların DJS takılmadan önceki ve stent takıldıktan sonraki ve stent çıkarıldıktan sonraki hemogram, tam idrar tahlili, idrar kültürü gibi verileri hasta dosyalarından ve hastane bilgi sisteminden taranarak kayıt altına alındı. Hastaların DJS çekilmeden önce çalışılmış olan yatarak düz karın grafisi filmleri taranarak stentlerin üreter içerisinde buldukları lokasyonlar kayıt altına alındı. Doğru yerleşimli stent, proksimal J ucunun renal pelviste olması ve distal ucunun mesanede olması ve mesane karşı yarısına geçmemiş olması olarak tanımlandı ve kabul edildi. Proksimal ucu renal pelviste olmayıp, alt kaliks, orta kaliks veya üst kaliks yerleşimli olanlar ve distal ucu mesane karşı yarısına geçenler ile proksimal ve/veya distal uç halkaları tam oluşmamış veya fazla kıvrılmış olanlar doğru yerleşimli olarak kabul edilmedi. Doğru yerleşimli olmayan DJS'ler ayrıca ciddi migrasyon durumuna göre alt sınıflamaya tabi tutuldu. Ciddi migrasyondan kasıt DJS'nin işlev görmesini engelleyecek ve DJS'ye ek girişim yapmayı gerektirecek kadar migrasyon olması idi. Bu ciddi migrasyon durumu ise proksimal ve distal olarak ikiye ayrıldı. Proksimal migrasyon; mesanede olması gereken J ucun mesanede olmayıp üreter veya böbrek içerisinde olması, distal migrasyon ise; renal pelviste olması gereken J ucun üreter veya mesanede olması şeklinde kabul edildi.

DJS takım metodu: Hasta anestezi altında litotomi pozisyonunda yatırıldı. Steril olarak örtüldü. İşleme

başlamadan önce DJS hazırlandı. Bunun için öncelikle bir ucu kapalı olan DJS içerisinden düz klavuz tel geçirildi. Düz klavuz telin sert ucu stentin kapalı ucunda olacak şekilde takıldı ve maksimum gerginliğe ulaşmış stent ve klavuz tel aynı düzlemde, düz pozisyona ulaşınca stentin açık olan ucuna bir plastik klemp takıldı. Takiben klavuz telin serbest olan ucundan DJS paketi içerisinden çıkan kırmızı plastik kılıf geçirildi. Kırmızı kılıf klemlenmiş olan DJS'in ucuna ulaşınca ve yeterli gerginlik sağlanınca DJS'in olduğu tarafın zıt istikametinin sonuna, kırmızı kılıfı sabit ve gergin vaziyette tutmak için ikinci bir plastik klemp takıldı (Şekil 1). Takiben uygun kalibreli bir endoskopik cihaz (rijit sistoskop veya üreterorenoskop) ile hastanın üretral measından girilip mesaneye ulaşıldı. Takiben DJS takılacak üreter orifisi gözlemlendi. Takiben endoskopun çalışma kanalından kurulmuş olan DJS iler-



Şekil 1
Kurulumu tamamlanmış double J stent.

letilmeye başlandı. DJS'in ucu üreter orifisinden içeri sokularak körleme olarak ilerletilmeye devam edildi. Takiben endoskopun çalışma kanalı seviyesine gelen ve DJS ucunda olan plastik mandal çıkartıldı ve DJS kırmızı kılıf ve klavuz tel aracılığı ile endoskopun çalışma kanalından üreter trasesi boyunca ilerletilmeye başlandı. DJS üreteropelvik bileşkeyi geçip böbrek toplayıcı sistem duvarına ulaşınca, cerrah bir direnç hissederek stentin ilerletme işlemini durdurdu. Bu direnç stentin böbrek içerisinde olduğunun işareti olarak kabul edildi. Daha fazla zorlama böbrek toplayıcı sisteminde hasara neden olabileceğinden direnç hissedilir hissedilmez ilerletme işlemi durduruldu ve çok hafif geri çekildi (yaklaşık 1 cm). Daha sonra, kırmızı kılıf üzerindeki klemp gevşetilerek, kırmızı kılıf sabit pozisyonda iken klavuz tel 2 cm çekildi ve kırmızı kılıf ile DJS böbreğe doğru ilerletilmeye devam edildi. Endoskopun mesane içerisindeki ucundan kırmızı kılıf ile stentin birleşim yeri gözükünce klavuz tel tamamen çekilerek DJS'nin serbest kalması sağlandı. Takiben işleme son verildi.

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi için IBM SPSS versiyon 22 (IBM Co., Chicago, ABD) kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile kontrol edildi. Tanımlayıcı istatistiksel yöntemler (ortalama, standart sapma) kullanıldı. Kantitatif ve kalitatif verilerin karşılaştırılması için Mann-Whitney U testi ve ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak tanımlandı.

Bulgular

Hastaların 492'si (%63,6) erkek ve 282'si (%36,4) kadın idi. Hastaların yaş ortalaması $54,3 \pm 20,1$ (20-90) iken ortalama kilosunu $74,8 \pm 17,9$ olarak buldu. Ortalama boyu $163,8 \pm 14,8$ olan hastaların VKİ ortalaması $27,4 \pm 4,7$ idi. Hastaların %30,3'ü ideal kiloda, %40,4'ü ideal üstü, %27,3'ü obez ve %2'si morbid obez idi.

Tablo 1 DJS'e bağlı minör komplikasyonlar

	n (%)
Urgency+pollaküri	373 (48,2)
Dizüri	108 (14)
Yan ağrısı	190 (24,6)
Bakteriüri	69 (8,9)
Makroskopik hematüri	102 (13,2)

Tablo 2

Migrasyon alt sınıflamasına göre karşılaştırmalı analiz

	Migrasyon var	Migrasyon yok	p
Yaş	54,9±18,6	53,8±20,7	0,213
Cinsiyet % (E/K)	%62,4/%37,6	%64,7/%35,3	>0,05
Kilo	74,7±17,1	74,8±18,6	0,613
Boy (cm)	165,7±11,2	163,2±13,7	0,860
VKİ	27,3±3,9	27,9±4,8	0,412

Çalışmaya alınan 774 hastaya toplamda 907 adet DJS takıldı. Stentlerin 328 adedi sadece sağa, 313 adedi sadece sola ve 133 adedi bilateral takıldı. Stentlerin 788 (%86,9) adedi üreterorenoskop ve 119 (%13,1) adedi sistoskop aracılığı ile takılırken, DJS takılma endikasyonları sırasıyla üreter taşı (%46,5), böbrek taşı (%19,1) ve üreter darlığı (%34,4) idi. Hastaların 250'sinde (%32,3) daha öncede DJS takım hikâyesi vardı. DJS takımına bağlı gelişen minör komplikasyonlar tablo 1'de özetlendi.

DJS yerleştirilmiş olan toplam 774 hastanın 344'ünde (%44,4) stentler yukarıda belirttiğimiz doğru yerleşim kuralına uygun değildi. Tüm hastaların 91 (%11,8) adedinde ek müdahaleyi gerektiren ciddi migrasyon vardı.

DJS'leri doğru yerleştirilmemiş 344 hasta; migrasyon gözlemlenen (91) ve gözlenmeyen (253) olmak üzere iki alt gruba ayrıldı. Migrasyon gözlemlenen grup ile gözlemlenmeyen grup arasında yaş, cinsiyet, kilo, Boy ve VKİ açısından fark bulunmadı (Tablo 2).

Tartışma

Böbrek ve üretere yapılan girişimlerden sonra DJS takılmalı mı veya kimlere takılmalı konusunda farklı görüşler vardır. Üreter travması veya darlığında, üretere yönelik rekonstrüktif cerrahilerden sonra, gebelik hidronefrozunda, magliniteye bağlı üst üriner sistem obstrüksüyonlarında, üreter veya böbrek taşı tedavilerinden sonra böbrek fonksiyonlarını korumak veya taş ve pıhtı geçişine bağlı renal koliği önlemek amacı ile çoğunlukla üroloğun öngörüsü ve kişisel tecrübesine bağlı olarak DJS takım kararı alınabilmektedir. Ameliyat süresi, morbidite ve maliyetlerdeki artışların, DJS takımının azaltılması veya takılmaması ile önlenileceğini savunan yazarlar da vardır (1-3). Hasta temelli risk sınıflaması yapılması ve bu sınıflamaya göre DJS takılması yaygın kabul gören görüştür (4,5).

Hastanın soliter böbrekli olması, yaşlı olması, impakte taşa sahip olması, uzun operasyon süresi ve intraoperatif gelişen komplikasyonlar DJS takımı gerekliliği konusunda genel kabul gören kriterlerdir.

Üroloji pratiğinde DJS'ler çok geniş bir kullanım alanına sahiptir ve hem cerrahın hem de hastanın konforunu arttırmaktadır. DJS kullanımındaki artış, beraberinde stentler ile ilgili bildirilen komplikasyon oranlarında artışa da yol açmıştır. En sık görülen komplikasyonlar; hematüri, dizüri, yan ağrısı, suprapubik ağrı, idrar yolu enfeksiyonu, stentin kırılması, migrate olması, taşlaşması veya enkruste olmasıdır (6-8).

Genellikle minör komplikasyonlar olarak adlandırılan dizüri, urgency, hematüri, suprapubik ağrı, yan ağrısı, sık idrara çıkma gibi semptomlar hastaları en çok rahatsız eden ve hastaların hekime tekrar başvurmasına en çok neden olan semptomlardır (9-11). Urgency ve sık idrara çıkma hastaların %26 'sında gözlemlenmektedir (12). Gebeliğe bağlı akut hidronefroz gelişmiş ve stent takılması gereken hastalarda ise urgency, sık idrara çıkma ve dizüri %45 oranında tespit edilmiştir (13). Literatürde DJS'e bağlı yan ağrısı yaklaşık %19 olarak bildirilmiştir (14). Biz çalışmamızda urgency ve sık idrara çıkmayı hastaların %48,2'sinde gözlemledik. Dizüri ise hastalarımızın %14'ünde mevcuttu. Hastalarımızın %24,6'sı ise yan ağrısından şikâyetçi idi.

Yukarıda belirttiğimiz yakınmalar her ne kadar hasta için oldukça rahatsız edici olsa da hekim tarafından yönetimi kolay komplikasyonlardır. Ancak stent kırılması, taşlaşması veya migrate olması hekim için yönetimi daha sıkıntılı olan komplikasyonlardır. Literatürde DJS migrasyon oranı %2 ile 10 arasında bildirilmiştir (15-16). Biz çalışmamızda stent migrasyonu ile stentin tam kurallara uygun pozisyonlanıp pozisyonlanmama durumunu iki farklı kavram olarak aldık. Stentin doğru pozisyonlanmasından kastımız; stentin

proksimal ucunun renal pelviste olması ve proksimal kıvrılmasının tam ve net olmaması, distal ucunun ise mesanede olup mesane ortadan dikine bölündüğünde karşı tarafa geçmemiş olması ve kıvrılmasının tam ve net olması olarak kabul ettik. Proksimal ucu böbrek içerisinde olsa da pelviste olmayan, distal ucu mesane orta hattını geçen veya proksimal ve/veya distal kıvrılmasını tamamlamamış stentleri doğru pozisyonlanmamış olarak kabul ettik. Hastalarımızın %44,4'ünde DJS pozisyonlaması tam kurallara uygun değildi. Proksimal migrasyon olarak DJS'in distal ucunun mesanede olmaması ve distal migrasyon için ise DJS'nin proksimal ucunun böbrek ve pelviste olmaması olarak kabul ettik. Hastalarımızın %11,8'inde migrasyon vardı.

Oswalt ve ark. 1979'da yaptıkları çalışma ile DJS boyunun önemini ortaya koydular (17). İdeal stent boyu seçimi için literatürde birçok farklı yöntem tarif edilmektedir. En çok kullanılan yöntemler hasta boyu ile oranlama, direkt olarak bir üreter katateri takılarak üreter katateri ile ölçme, BT-IVP görüntülerindeki UP (ureteropelvik) bileşke ile UV (ureterovezikal) bileşke arasındaki kesit sayısına göre karar verme ve yatarak düz karın grafisinden ölçüm yapmadır (18-20). Şu an için karmaşık ölçümler ile veya skopi altında kontrast verilerek zaman alıcı bir şekilde doğru üreter boyu tahmin edilebilmekte veya ölçülebilmekte ve uygun DJS boyutuna karar verilebilmektedir. Bundan dolayı bu teknikler güncel klinik pratikte fazla bir kullanım alanı bulamamaktadır.

Ho ve ark. 87 hastada DJS boyu ile stente bağlı semptomlar arasındaki ilişkiyi araştırdılar (21). Stent uzunluğu ile stentin distal ucundaki kıvrılmanın mesane içerisindeki lokalizasyonu arasında ilişki olduğunu bildirdiler. Ho ve ark başka bir çalışmada ise DJS seçimi ile hastanın boyu ilişkisini araştırdılar (22). Stent boyu seçiminde hasta boyunun önemli olduğunu ve 175 cm'den uzun hastalarda 24-26 cm'lik stentlerin kullanılması önerdiler. Breau ve ark. tarafından yapılan karşılaştırmalı çalışmada, stent-üreter uzunluk oranı, DJS migrasyonu görülenlerde daha düşüktü (23). Yani bulgular Oswalt ve ark. 1979 'da yaptıkları çalışma ile benzer şekilde kısa stent boyunun proksimal migrasyonu kolaylaştırdığını düşündürmektedir (17). Stent takımı esnasında, stentin boyu üretere göre kısa ise, böbrek tarafındaki stent ucunun tam kıvrılmayacağı, klavuz tel çekildikten sonra böbrek içerisindeki bu ucun kıvrılarak bir tork oluşturabileceği ve bu torkun etkisi ile mesanedeki distal ucun üreter içerisine çekilmeye neden olabileceği ileri sürülmüştür. Bu teoriye karşın, Slaton ve ark. çalışmalarında migrate olan ve olmayan stentleri proksimal kıvrılma derecelerine göre karşılaştırmışlardır (24).

Migrate olan grup ile stenti yerinde olan kontrol grubu arasında stentin proksimal kıvrılma derecesi bakımından bir fark olmadığını bildirdiler. İdealden daha kısa stent boyu kullanımının ve yetersiz distal kıvrılmanın migrasyonda etkili olduğunu rapor ettiler. Ayrıca, hem Slaton ve hemde Oswalt DJS boyu doğru bile seçilse, eğer stent üst kaliks gibi toplayıcı sistemde yukarı seviyede bir yere yerleştirilirse, stentin proksimal migrasyon ihtimalini arttırabileceğini öne sürmüşlerdir (17,24). Biz yaptığımız çalışmada hasta boyu ile stent migrasyonu arasında ilişki bulamadık.

Üreter boyunu hesaplamanın zorluğu yanında bir başka sıkıntıda DJS üreticilerinden kaynaklanmaktadır. Stent boyu üreticiler tarafından uçtan uca, kıvrımdan kıvrıma, kıvrım ortasından diğer kıvrımın ortasına gibi birçok farklı ölçümler ile bildirilmektedir. Farklı boylarda ve ebatlarda stentler üretilmektedir. Bu kadar çeşitteki DJS'in hastaneler tarafından tedarik edilmeleri ve stoklanmaları güçtür. Bundan dolayı çoğu hastanede tek bir uzunlukta ve birkaç kalınlıkta DJS stokta hazır bekletilmektedir. Bizim hastanemizde de yetişkin hastalar için sadece 26 cm uzunluğunda, 4,7 F ve 6 F kalınlıkta DJS mevcuttur.

DJS takımı konusunda evrensel olarak kabul edilmiş, genel olarak önerilen standardize bir teknik yoktur. Her ürolog zaman içerisinde farklı modifikasyonlar ile kendi tekniğini geliştirmekte ve kullanmaktadır. DJS'lerde distal uç tarafında bir emniyet ipi vardır. Bu ip stentin yerleştirilme ve sonraki manüplasyon işlemlerinde kullanılmaktadır. Ama bazı ürologlar işlemin başında bu ipi kesmeyi tercih etmektedirler. İdeal teknik klavuz tel ve DJS'in ileri geri hareket ettirilmesi olanak tanınarak, rahatlıkla manüplasyonuna izin vermelidir. Kliniklerin teknik alt yapılarının izin verdiği ölçüde DJS takımı esnasında radyolojik görüntüleme yöntemleri kullanılmakta. Hem takım esnasında hem de stent takım işlemi bitince işlem sonlandırılmadan önce skopi yardımı ile görüntüleme yapılmaktadır. Ancak dünya genelinde çoğu klinikte eş zamanlı skopi kullanımını sağlayacak bir teknik alt yapı mevcut değildir. Bizim kliniğimizde de eş zamanlı skopi görüntülemesi yapılamamaktadır. Özetle standardize edilmiş ve genel olarak kabul görmüş bir DJS yerleştirme tekniği mevcut değildir.

Bizim yaptığımız literatür taramasına ve bilgiye göre DJS takma tekniği ile stent migrasyonu arasındaki ilişkiyi araştıran şimdiki kadar bir çalışma yoktur. Bizim çalışmamız literatürdeki ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır. DJS migrasyon oranımız (%11,8) hemen hemen güncel literatürde stent boyu çeşitli formülasyonlar ile hesaplanarak bulunan ve skopi altında takılan stentlerde görülen migrasyon oranına yakındır.

Bu çalışma ile bizim gibi hem teknik alt yapısı kısıtlı olan ve hem de hastane deposunda sınırlı boy ve ebatla DJS'e sahip olan hastaneler için bilimsel veriler ışığında stent migrasyonunu güncel literatür ile karşılaştırarak bir öngörü oluşturmaya çalıştık. Stent boyu ölçümü için gereksiz zaman ve maliyet kaybı yaşamadan, scopy kullanımına bağlı radyasyona maruz kalmadan, diğer tekniklere göre benzer migrasyon oranlarıyla, tekniğimizle DJS takımı mümkündür.

Çıkar Çatışması Beyanı

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Etik Kurul Onayı

Çalışma Helsinki deklarasyonuna göre yapılmıştır ve Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay alınmıştır (24.05.2022 – 147)

Bilgilendirilmiş Onam

Çalışmada yer alan tüm bireylerden bilgilendirilmiş onam ve verilerin yayınlaması için yazılı izin alınmıştır.

Finansman

Bu araştırma, kamu, ticari veya kar amacı gütmeyen sektörlerdeki finansman kuruluşlarından herhangi bir finansal destek almamıştır.

Verilerin Ulaşılabilirliği

Veriler yazarlardan talep edilebilir.

Yazar Katkıları

OE: Çalışmanın planlanması; Formal Analizler; Araştırma; Metodoloji; Makalenin Yazımı.

SAÖ: Çalışmanın planlanması; Proje Yönetimi; Denetim; Makalenin düzenlenmesi.

KE: Araştırma; Verilerin işlenmesi; Denetim; Makalenin düzenlenmesi.

Kaynaklar

- Tang L, Gao X, Xu B, Hou J, Zhang Z, Xu C, et al. Placement of ureteral stent after uncomplicated ureteroscopy: do we really need it? *Urology* 2011;78:1248–56.
- Song T, Liao B, Zheng S, Wei Q. Meta-analysis of postoperatively stenting or not in patients underwent ureteroscopic lithotripsy. *Urol Res* 2012;40:67–77.
- Borboroglu PG, Amling CL, Schenkman NS, Monga M, Ward JF, Piper NY, et al. Ureteral stenting after ureteroscopy for distal ureteral calculi: A multi-institutional prospective randomized controlled study assessing pain, outcomes and complications. *J Urol* 2001;166:1651–7.
- Foreman D, Plagakis S, Fuller AT. Should we routinely stent after ureteropyeloscopy? *BJU Int* 2014;114 (Suppl 1):6–8.
- Matani YS, Al-Ghazo MA, Al-Azab RS, Bani-hani O, Rabadi DK. Emergency double-J stent insertion following uncomplicated Ureteroscopy: risk-factor analysis and recommendations. *Int Braz J Urol* 2013;39:203–8.
- Vallejo Herrador J, Burgos Revilla FJ, Alvarez Alba J, Saez Garrido JC, Tellez Martinez-Fornes M, Sanchez de la Muela p, et al. El catéter ureteral doble J. Complicaciones clínicas [Double J ureteral catheter. Clinical complications]. *Arch Esp Urol* 1998;51:361-73.
- Stamm WE. Guidelines for prevention of catheter associated urinary tract infections. *Ann Intern Med* 1975;82:386-90.
- Warren JW, Muncie HL Jr., Hall-Craggs M. Acute pyelonephritis associated with bacteriuria during long-term catheterization: a prospective clinicopathological study. *J Infect Dis* 1988;158:1341-6.
- Saltzman B. Ureteral stents. Indications, variations, and complications. *Urol Clin North Am* 1988;15:481-491.
- Joshi HB, Stainthorpe A, Keeley FX Jr, MacDonagh R, Timoney AG. Indwelling ureteral stents: evaluation of quality of life to aid outcome analysis. *J Endourol* 2001;15:151–4.
- Joshi H, Okeke A, Newns N, Keeley FX Jr, Timoney AG. Characterization of urinary symptoms in patients with ureteral stents. *Urology* 2002;59:511–6.
- Riehle RA Jr. Selective use of ureteral stents after extracorporeal shock-wave lithotripsy. *Urol Clin North Am* 1988;15:499-506.
- Zwergel T, Lindenmeir T, Wullich B. Management of acute hydronephrosis in pregnancy by ureteral stenting. *J Urol* 1996; 29:292–297.
- Smedley FH, Rimmer J, Taube M, Edwards L. 168 double-J (pigtail) ureteric catheter insertions: A retrospective review. *Ann R Coll Surg Engl* 1988;70:377–379.
- Damiano R, Oliva A, Esposito C, De Sio M, Autorino R, D'Armiento M. Early and late complications of double pigtail ureteral stent. *Urol Int* 2002; 69(2): 136–40.
- Hao P, Li W, Song C, Yan J, Song B, Li L. Clinical evaluation of double-pigtail stent in patients with upper urinary tract diseases: report of 2685 cases. *J Endourol* 2008; 22(1): 65–70.
- Oswalt, GC Jr., Bueschen, AJ, Lloyd IK. Upward migration of indwelling ureteral stents. *J Urol*, 1979; 122: 249-50.
- Pollack HM, Banner MP. Percutaneous nephrostomy and related pyeloureteral manipulative techniques. *Urol Radiol* 1981;2:147-54.
- Herrera M, Brawerman S, Castaneda WR, Kotula F, Amplatz K. The endocatheter ruler: a useful new device. *AJR Am J Roentgenol* 1982;139:828-29.
- Wills MI, Gilbert HW, Chadwick DJ, Harrison SC. Which ureteric stent length?. *Br J Urol* 1991;68:440.
- Ho CH, Chen SC, Chung SD, Lee YJ, Chen J, Yu HJ, et al. Determining the appropriate length of a double-pigtail ureteral stent by both stent configurations and related symptoms. *J Endourol*. 2008;22:1427-31.
- Ho CH, Huang KH, Chen SC, Pu YS, Liu SP, Yu HJ. Choosing the ideal length of a double-pigtail ureteral stent according to body height: study based on a Chinese population. *Urol Int* 2009;83:70–4.
- Breau RH, Norman RW. Optimal prevention and management of proximal ureteral stent migration and remigration *J Urol*. 2001;166(3):890-3.
- Slaton JW, Kropp KA. Proximal ureteral stent migration: an avoidable complication? *J Urol*, 1996;155: 58-61.

ADİPONEKTİN'İN MCF-7 PROLİFERASYONU VE GİRELİN SEVİYESİ ÜZERİNE ETKİSİ

EFFECT OF ADIPONECTIN ON MCF-7 PROLIFERATION AND GHRELIN LEVEL

Uğur ŞAHİN¹, Melda ŞAHİN², Okan SANCER³, Mustafa CALAPOĞLU¹, Nurgül ŞENOL⁴

¹ Süleyman Demirel Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Isparta, TÜRKİYE

² Süleyman Demirel Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyomühendislik Bölümü, Isparta, TÜRKİYE

³ Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Isparta, TÜRKİYE

⁴ Süleyman Demirel Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Isparta, TÜRKİYE

Cite this article as: Sahin U, Sahin M, Sancer O, Calapoglu M, Senol N. Adiponektin'in MCF-7 Proliferasyonu ve Girelin Seviyesi Üzerine Etkisi. Med J SDU 2022; 29(4): 591-595.

Öz

Amaç

Lokal ve sistemik faktörlerin, östrojen reseptörü pozitif meme kanseri riskinde artış olan postmenopozal obez kadınlarda meme kanseri hücrelerinin büyümesini yönlendirdiği gösterilmiştir. Postmenopozal dönemdeki obez kadınlarda, dolaşımdaki girelin hormonunun azaldığı, bazı tümör hücreleri tarafından üretildiği ve ayrıca tümör büyümesini etkilediği gösterilmiştir. Bu çalışmada, adiponektin uygulamasının östrojen reseptörü pozitif MCF-7 meme kanseri hücre hattındaki rolünü ve girelin seviyeleri üzerine olan etkilerini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

MCF-7 meme kanseri hücre hattı 2 boyutlu kültürde çoğaltıldı. MCF-7 meme kanseri hücrelerine artan konsantrasyonlarda adiponektin (50-5000 ng/mL) ile muamele edilerek inhibisyon dozu belirlendi. MCF-7 meme kanseri hücre hattına 50, 100, 250 ve 500 ng/mL konsantrasyonda adiponektin uygulanarak 24, 48 ve 72. Saatlerde örneklerde girelin seviyeleri enzim bağlı immünosorbent analizi (ELISA) ile ölçüldü.

Bulgular

24, 48 ve 72. saate alınan MCF-7 meme kanseri hü-

re hattı kültür örneklerinde 50, 100, 250 ve 500 ng/mL adiponektin konsantrasyonuna bağlı olarak proliferasyonun azaldığı bulundu. 24, 48 ve 72. saate alınan MCF-7 meme kanseri hücre hattı kültür örneklerinde 50, 100, 250 ve 500 ng/mL adiponektin konsantrasyonuna bağlı olarak girelin miktarında artış olduğu bulundu.

Sonuç

Çalışmamızda MCF-7 meme kanseri hücre hattında (ER/PR pozitif) anti-kanserojenik özelliği kanıtlanmış olan ve aynı zamanda obezite ile negatif korelasyon gösteren adiponektinin, girelin ile karşılıklı etkileşimlerinin, ER pozitif meme kanserlerindeki rolünü ortaya koymuş olduk.

Anahtar Kelimeler: Adiponektin, Hücre Kültürü, Girelin, MCF-7, Meme Kanseri

Abstract

Objective

Local and systemic factors have been shown to drive the growth of breast cancer cells in postmenopausal obese women who are at increased risk of estrogen receptor-positive breast cancer. In obese

Sorumlu yazar ve iletişim adresi /Corresponding author and contact address: U.Ş. / ugursahin2210@gmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 20.09.2022 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 24.10.2022

ORCID IDs of the authors: U.Ş: 0000-0002-5629-3485; M.Ş: 0000-0001-9207-6931;

O.S: 0000-0001-7935-5004; M.C: 0000-0002-9567-7270; N.Ş: 0000-0002-3090-9835

postmenopausal women, it has been shown that circulating ghrelin hormone is decreased, produced by some tumor cells, and also affects tumor growth. In this study, we aimed to investigate the role of adiponectin administration in estrogen receptor positive MCF-7 breast cancer cell line and its effects on ghrelin levels.

Material and Method

The MCF-7 breast cancer cell line was propagated in 2D culture. The inhibition dose was determined by treating MCF-7 breast cancer cells with increasing concentrations of adiponectin (50-5000 ng/mL). Ghrelin levels were measured at the 24th, 48th, and 72nd hours by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) by administering adiponectin at a concentration of 50, 100, 250 and 500 ng/mL to the MCF-7 breast cancer cell line.

Results

In MCF-7 breast cancer cell line culture samples taken at the 24th, 48th and 72nd hours, proliferation was found to decrease depending on 50, 100, 250 and 500 ng/mL adiponectin concentration. It was found that the amount of ghrelin increased depending on 50, 100, 250 and 500 ng/mL adiponectin concentration in MCF-7 breast cancer cell line culture samples taken at 24th, 48th and 72nd hours.

Conclusion

In our study, we revealed the role of adiponectin, which has proven anti-carcinogenic properties in the MCF-7 breast cancer cell line (ER/PR positive) and also negatively correlated with obesity, and ghrelin, in ER-positive breast cancers.

Keywords: Adiponectin, Breast Cancer, Cell Culture, Ghrelin, MCF-7

Giriş

Meme kanseri Türkiye'de en sık görülen kanser türüdür ve kadınlarda kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenidir. İnsidansı ve mortalite oranları Türkiye dahil gelişmekte olan ülkelerde artmaktadır (1). AdipoQ geni tarafından kodlanan 30 kDa'lık bir peptid hormonu olan adiponektin, glikoz metabolizmasında ve enerji homeostazında önemli rol oynar. Adiponektinin diyabet, iltihaplanma ve kanser gelişimi ile ilişkili olduğu doğrulanmıştır (2). Adiponektin, Erk1/2, Akt, tümör nekroz faktörü (TNF)- α , IL-1 β , NF- κ B, IL-6, IL-8 ve CCL2 dahil olmak üzere inflamatuvar sinyal moleküllerini düzenleyerek kanser hücreleri büyümesini negatif olarak düzenlemektedir (3).

Adiponektinin, çeşitli kemoterapötik ajanlarla tedavi edilen meme kanseri hücrelerinde büyümeyi belirgin şekilde azalttığı ve apoptozu arttırdığı gösterilmiştir (4). Dolaşımdaki yüksek adiponektin konsantrasyonları, pro-inflamatuvar sitokinlerin azaltılması, insülin duyarlılığının iyileştirilmesi ve yağ asidi metabolizmasının artması yoluyla olumlu sağlık etkilerine sahiptir (5). Açlık hormonu olarak adlandırılan ghrelin, iştahın düzenlenmesinde önemli rol oynayan 28 aminoasitlik bir peptid hormonudur (6). Diğer iştah düzenleyici hormonların aksine, ghrelinin uzun süreli vücut ağırlığı düzenlenmesinde rol oynadığı gösterilmiştir (7). Ghrelin, kolorektal, hipofiz, baş ve boyun, özofagus, karaciğer, gastrointestinal, akciğer, nöroendokrin, non-hodgkin lenfoma, pankreas, tiroid, yumurtalık, prostat ve meme kanseri dahil çok sayıda kanserle ilişkilendiril-

miştir (8). Bazı hormon bağımlı kanserlerde, ghrelinin proliferatif etkileri olduğu, diğerlerinde ise anti-proliferatif etkileri olduğu gösterilmiştir. Böylece, kanserler arasındaki heterojenlik, ghrelin ve des-asil ghreline verdikleri yanıtlara kadar uzanır (9). Meme kanserinden kurtulanlarda yaşam tarzı kilo verme müdahalelerinde dolaşımdaki ghrelinin oynadığı rolü keşfetmek, randomize kontrollü çalışmaların olmaması nedeniyle zorlayıcıdır. Çalışmamızda farklı konsantrasyonlardaki adiponektinin insan MCF-7 meme kanseri hücre hattı üzerinde ghrelin seviyesi üzerine yaptığı etkilerin araştırılması amaçlanmıştır.

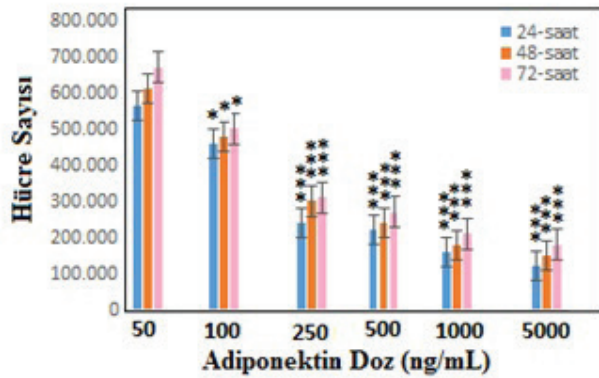
Gereç ve Yöntem

MCF-7 hücre hatları, American Type Culture Collection (ATCC)'dan temin edildi. Hücreler 50 U/mL penisilin ve streptomisin, 1,0 mM sodyum piruvat, 1,5 g/L sodyum bikarbonat, 0,1 mM esansiyel olmayan aminoasit, fetal sıgır serumu (FBS) ile zenginleştirilmiş RPMI 1640 besiyerinde 37 °C'de % 5 CO₂'li etüvde kültüre edildi. Hemositometrede, tripan mavisi ile süspansiyondaki hücrelerin hem sayısı hem de canlılık oranları belirlendi. Hücrelere adiponektin inhibisyon dozu belirlenmesi için 50, 100, 250, 500, 1000 ve 5000 ng/mL adiponektin (Sigma-Aldrich, USA) uygulandı. 24, 48 ve 72. saatlerin sonunda hücreler toplanarak değerlendirildi ve adiponektin için %50 inhibisyona yol açan ortalama doz değeri olan ID50 değeri hesaplandı. Bu değer 250 ng/mL olarak bulundu. %100 canlı hücre süspansiyonundan 5x10⁵ MCF-7 hücresi 5'er ml RPMI 1640 medyumuna içine ekildi.

Hücrelere 50, 100, 250 ve 500 ng/mL adiponektin ile muamele yapıldı. Her 24 saatte hücreler hemasitometre ile sayıldı. Canlı hücre sayısı, hücrelere tripan mavisi ile muamele ardından ışık mikroskopunda sayım uygulandı. Hücre kültürlerinde girelin düzeylerinin belirlenmesi sandviç ELISA yöntemiyle yapıldı (Thermo Fisher Scientific, Austria). Girelin analizleri ticari kitin öngördüğü protokole göre uygulandı. Standart ve örnekler üç tekrarlı olarak ölçüldü. Sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildi. İstatistikler IBM SPSS 18.0 programı kullanılarak normallik dağılımları incelenmiş ve 'Independent Sample t test' uygulanmıştır. $p < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Doz belirleme deneyi kapsamında adiponektin için %50 inhibisyona yol açan ortalama doz değeri (ID50 değeri) 250 ng/mL olarak belirlendi. İnhibisyon dozunun alt ve üst dozları ise sırası ile 100 ve 500 ng/mL şeklinde tespit edildi. 50 ng/mL adiponektin ise kontrol grubu dozu olarak uygulandı (Şekil 1, Şekil 2, Şekil 3).

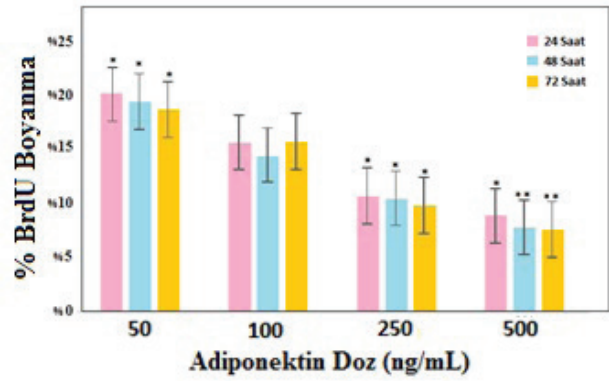


Şekil 1

MCF-7 hücreleri için adiponektin doz inaktivasyon grafiği :Adiponektin uygulamasından sonra 24, 48 ve 72. saatler sonunda yapılan hücre sayımlarında; tüm dozlarda hücre sayısında belirgin bir azalma olduğu görüldü. Adiponektin uygulanan MCF-7 meme kanseri hücrelerinin proliferasyonunu belirgin olarak azalttığı gözlemlendi ($*p < 0,05$, $*** p < 0,001$). p değeri 't' testine göre verilmiştir.

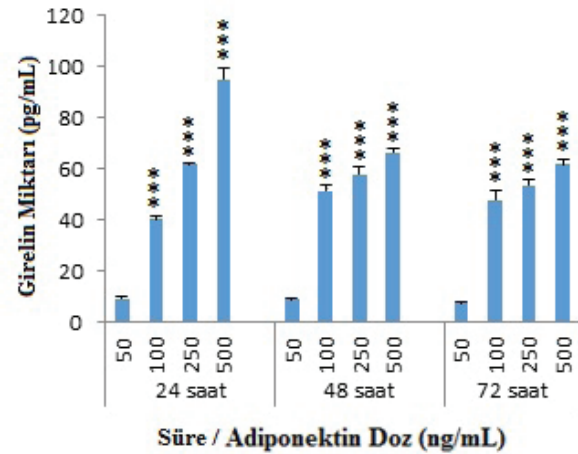
Tartışma

Bugüne kadar meme kanserli veya meme kanseri öyküsü olan kadınlarda dolaşımdaki girelin düzeylerini inceleyen az sayıda çalışma bulunmaktadır (10,11). Yapılan çalışmalar, dolaşımdaki girelin seviyelerinin



Şekil 2

MCF-7 Hücre hattında adiponektin uygulaması sonrası BrdU boyanma grafiği: Kontrol grubunda tüm saatlerde MCF-7 hücrelerinde S fazında çok sayıda BRDU ile işaretlenmiş hücreler gözlemlendi. 24. 48. 72. saatler için verilen adiponektin uygulanan gruplarda ise kontrol grubuna kıyasla BRDU işaretleme indeksinde anlamlı bir azalma gözlemlendi ($* p < 0,05$, $** p < 0,01$). Bu azalma adiponektin dozu arttıkça daha belirginleşti. p değeri 't' testine göre verilmiştir.



Şekil 3

Adiponektin dozu ve süreye bağlı olarak girelin miktarındaki değişim: 24, 48. ve 72. saate alınan MCF-7 meme kanseri hücre hattı kültür örneklerinde adiponektin konsantrasyonuna bağlı olarak girelin miktarı değişimi kontrol grubuna göre anlamlı bir artış gösterdi ($*** p < 0,001$). p değeri 't' testine göre verilmiştir.

kanser riski ile ilişkilendirmek yerine, kemoterapi ve izoflavonoidler de dahil olmak üzere yapılan terapilerin dolaşımdaki girelin seviyeleri üzerindeki etkilerini açıklamaktadırlar. Au ve arkadaşları (2020) açılmış girelinin meme kanseri hücre kültürleri üzerindeki etkilerini karakterize etmeyi, etki mekanizması-

nı tanımlamayı ve açillenmemiş girelin veya analog AZP-531'in terapötik potansiyelini araştırmışlardır (12). Çalışmalarından elde ettikleri veriler, açillenmemiş girelinin güçlü anti-tümör etkisine sahip olduğunu göstermektedir. Günümüze kadar yapılan çalışmaların büyük çoğunluğu, girelin genindeki SNP'lerin ve girelin geni ile ilgili epigenetik faktörlerin meme kanseri riski ile ilişkili olduğunu göstermektedir (13-17). Kızılderili popülasyonunda yapılan bir çalışma Kızılderili soyuna sahip kadınların girelin genindeki SNP'lerin meme kanserine özgü mortalite ile ilişkili olduğunu da göstermiştir (18). Meme kanserleri gibi bazı hormona bağlı kanser tiplerinde yapılan çalışmaların bir kısmında girelinin proliferatif etkileri olduğu, diğerlerinde ise anti-proliferatif etkileri olduğu gösterilmiştir. Bu durum, kanserler arasındaki heterojenlik, girelin ve des-asil girelin'e verdikleri yanıtlara ve aynı zamanda da girelin hormonu formlarının diğer hormonlarla karşılıklı düzenlenmelerine kadar uzanmaktadır. Girelin hormonu ve adipokinler obezite, diyabet gibi birçok metabolik hasıllıkların yanı sıra kanser patogenezinde de rol oynamaktadır. Özellikle postmenapozal dönemde değişen hormonal duruma bağlı olarak artan kilo alımı ile meme kanseri riskinin artması bu hormonların meme kanseri patolojisindeki yerini araştırmada öncelikli hale getirmektedir. Özellikle meme kanseri riskinin arttığı postmenapozal dönemdeki kadınlarda girelin ve adiponektin konsantrasyonları obezite durumundan bağımsız olarak cinsiyet hormonları ile ilişkilidir ve bu hormonların kan düzeyleri hem obezitede ve hem de postmenopozal dönemde düzensizlikler göstermektedir (19). Biz de çalışmamızda MCF-7 meme kanseri hücre hattında (ER/PR pozitif) anti-kanserojenik özelliği kanıtlanmış olan ve aynı zamanda obezite ile negatif korelasyon gösteren adiponektinin, girelin ile karşılıklı etkileşimlerinin, ER pozitif meme kanserlerindeki rolünü ortaya koyduk.

In vitro çalışmalar, girelinin hem proliferatif hem de anti-proliferatif etkilere sahip olabileceğini göstermiştir (10). Midede iyi karakterize edilmiş ekspresyonuna ek olarak, girelin meme tümörleri de dahil olmak üzere birçok başka bölgede de üretilir. Girelin eksprese eden tümörleri olan meme kanseri hastaları, girelin ekspresyonu olmayanlara kıyasla nüks veya meme kanserine bağlı ölüm riski 2,5 ila 3 kat daha düşüktür (20). Bu durum göz önüne alındığında tümör hücre proliferasyonunda girelin rolünün daha iyi anlaşılmasının, çeşitli kanserler için ve özellikle meme kanserinde yeni terapötik yaklaşımların geliştirilmesini sağlayacağı öngörülebilmektedir.

Yapılan çalışmalar adiponektinin sadece kanser riski ile ilişkili olmadığını, aynı zamanda tümör ilerlemesi ile de ilişkili olduğunu göstermektedir (21). Bir anabo-

lik hormon olan girelin, metabolizma, iştah, beslenme, kilo alımı, mide hareketliliği ve mide boşalmasında çeşitli rollere sahiptir. Ayrıca GH, IGF-I, insülin ve leptin sentezinin düzenlenmesinde önemli rol oynar (22). Girelin kanser hücre hatlarında proliferasyon, apoptoz ve hücre invazyonu ve migrasyonu gibi kanser ilerlemesi ile ilişkili süreçlerde rol oynamaktadır (23).

Yapılan çalışmalar adiponektinin bloklayıcı etkisinin yanında, meme kanseri hücrelerinde adiponektin uygulaması neticesinde artan girelinin MCF-7 kanser hücre proliferasyon çalışmalarında adiponektine bağlı-bağımlı olarak işlev gösterdiğini ortaya koymaktadır. MCF-7 hücrelerinin adiponektin reseptörlerini eksprese ettiğini ve büyümelerini, AMPkinaz aktivasyonunu ve p42/p44 MAPkinaz inaktivasyonunu azaltarak insan rekombinant adiponektinine yanıt verdiğini ve adiponektinin antiproliferatif etkisinin, hücre apoptozunun aktivasyonunu ve hücre döngüsünün inhibisyonunu içerdiği gösterilmiştir (24). Yaptığımız çalışmada uygulanan adiponektin dozuna bağlı-bağımlı olarak girelin miktarında da istatistiksel olarak anlamlı biçimde artış olduğunu gözlemledik. Girelinin meme kanserinde var olan anti-tümörejenik etkisinin kullanılarak hastaların tedavi ve takibinde protokol oluşturulması yakın gelecekte mümkün görünmektedir. Bu şekilde planlanan olgularda tedavinin etkinliğini arttırmada kombine olarak adiponektin kullanılmasının girelin seviyesi üzerine etkisini gösteren literatürdeki ilk çalışma olması nedeniyle bulgularımız önem arz etmektedir.

Çıkar Çatışması Beyanı

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Etik Kurul Onayı

Bu makale, insan veya hayvanlar üzerinde herhangi bir çalışma içermemektedir.

Finansman

Bu araştırma, kamu, ticari veya kar amacı gütmeyen sektörlerdeki finansman kuruluşlarından herhangi bir finansal destek almamıştır.

Verilerin Ulaşılabilirliği

Tüm veriler makalede ve/veya ek dosyalarda mevcuttur.

Yazar Katkıları

UŞ: Çalışmanın planlanması; Verilerin İşlenmesi; Formal Analizler; Araştırma; Metodoloji; Validasyon; Görüşeleştirme; Makalenin Yazımı

MŞ: Çalışmanın planlanması; Formal Analizler; Finansman Eldesi; Araştırma; Kaynakların Sağlanması; Validasyon; Makalenin düzenlenmesi.

OS: Araştırma; Validasyon; Makalenin Yazımı.

MC: Metodoloji; Makalenin düzenlenmesi

NŞ: Finansman Eldesi; Kaynakların Sağlanması

Kaynaklar

- Özmen V, Özmen T, Doğru V. Breast Cancer in Turkey; An Analysis of 20.000 Patients with Breast Cancer. *Eur J Breast Health*. 2019 (3):141-146. doi: 10.5152/ejbh.2019.4890.
- Dalamaga M, Diakopoulos KN, Mantzoros CS. The role of adiponectin in cancer: a review of current evidence. *Endocrine reviews*. 2012;33(4):547-94. DOI:
- Zhao C, Wu M, Zeng N, Xiong M, Hu W, Lv W, et al. Cancer-associated adipocytes: Emerging supporters in breast cancer. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. 2020;39(1):1-17. DOI:
- Sultana R, Katakı AC, Borthakur BB, et al. Imbalance in leptin-adiponectin levels and leptin receptor expression as chief contributors to triple negative breast cancer progression in Northeast India. *Gene*. 2017;621:51-8.
- Chung SJ, Nagaraju GP, Nagalingam A, et al. ADIPOQ/adiponectin induces cytotoxic autophagy in breast cancer cells through STK11/LKB1-mediated activation of the AMPK-ULK1 axis. *Autophagy*. 2017;13(8):1386-403.
- Wulster-Radcliffe MC, Ajuwon KM, Wang J, Christian JA, Spurlock ME. Adiponectin differentially regulates cytokines in porcine macrophages. *Biochemical and biophysical research communications*. 2004;316(3):924-9
- Makris MC, Alexandrou A, Papatoutsos EG, Malietzis G, Tsilimigras DI, Gueron AD, et al. Ghrelin and obesity: identifying gaps and dispelling myths. A reappraisal. *in vivo*. 2017;31(6):1047-50
- Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clin Chem*. 2004;50:1511-1525.
- Sever S, White DL, Garcia JM. Is there an effect of ghrelin/ghrelin analogs on cancer? A systematic review. *Endocrine-related cancer*. 2016;23(9):R393-R409
- Russo F, Linsalata M, Clemente C, D'Attoma B, Orlando A, Campanella G, et al. The effects of fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide (FEC60) on the intestinal barrier function and gut peptides in breast cancer patients: an observational study. *BMC cancer*. 2013;13(1):1-11
- Nikander E, Tiitinen A, Laitinen K, Tikkanen M, Ylikorkala O. Effects of isolated isoflavonoids on lipids, lipoproteins, insulin sensitivity, and ghrelin in postmenopausal women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004;89(7):3567-72.
- Au CC, Furness JB, Britt K, Oshchepkova S, Ladumor H, Soo KY, et al. Three-dimensional growth of breast cancer cells potentiates the anti-tumor effects of unacylated ghrelin and AZP-531. *Elife*. 2020;9:e56913. DOI:
- Ossus L, McKay JD, Canzian F, Wilkening S, Rinaldi S, Biesy C, et al. Polymorphisms of genes coding for ghrelin and its receptor in relation to anthropometry, circulating levels of IGF-I and IGFBP-3, and breast cancer risk: a case-control study nested within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Carcinogenesis*. 2008;29(7):1360-6.
- Pabalan NA, Seim I, Jarjanazi H, Chopin LK. Associations between ghrelin and ghrelin receptor polymorphisms and cancer in Caucasian populations: a meta-analysis. *BMC genetics*. 2014;15(1):1-8.
- Wagner K, Hemminki K, Grzybowska E, Klaes R, Burwinkel B, Bugert P, et al. Polymorphisms in genes involved in GH1 release and their association with breast cancer risk. *Carcinogenesis*. 2006;27(9):1867-75.
- Feigelson HS, Teras LR, Diver WR, Tang W, Patel AV, Stevens VL, et al. Genetic variation in candidate obesity genes ADRB2, ADRB3, Ghrl, HSD11B1, IRS1, IRS2, and SHC1 and risk for breast cancer in the Cancer Prevention Study II. *Breast Cancer Res* 2008; 10:R57. doi:10.1186/bcr2114
- Slattery ML, Lundgreen A, Hines L, Wolff RK, Torres-Mejia G, Baumgartner KN, et al. Energy homeostasis genes and breast cancer risk: the influence of ancestry, body size, and menopausal status, the breast cancer health disparities study. *Cancer Epidemiol* 2015; 39:1113-22. doi:10.1016/j.canep.2015.08.012
- Pellatt AJ, Lundgreen A, Wolff RK, Hines L, John EM, Slattery ML. Energy homeostasis genes and survival after breast cancer diagnosis: the Breast Cancer Health Disparities Study. *Cancer Causes Control* 2016; 27:47-57. doi:10.1007/s10552-015-0681-6
- Karim R, Stanczyk FZ, Brinton RD, Rettberg J, Hodis HN, Mack WJ. Association of endogenous sex hormones with adipokines and ghrelin in postmenopausal women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015;100(2):508-15.
- Au CC, Furness JB, Brown KA. Ghrelin and breast cancer: emerging roles in obesity, estrogen regulation, and cancer. *Frontiers in oncology*. 2017;6:265
- Gronberg M, Fjallskog ML, Jirstrom K, Janson ET. Expression of ghrelin is correlated to a favorable outcome in invasive breast cancer. *Acta Oncol* 2012; 51:386-93. doi:10.3109/0284186X.2011.631576
- Öztürk B, Kutlutürk F, Sezer E. Üç farklı solid tümörde serum adiponektin düzeyleri. *Türk Diyab Obez* 2018;2: 65-71.
- Tian C, Zhang L, Hu D, Ji J. Ghrelin induces gastric cancer cell proliferation, migration, and invasion through GHS-R/NF-κB signaling pathway. *Molecular and cellular biochemistry*. 2013;382(1):163-72
- Dieudonne M-N, Bussiere M, Dos Santos E, Leneuve M-C, Giudicelli Y, Pecquery R. Adiponectin mediates antiproliferative and apoptotic responses in human MCF7 breast cancer cells. *Biochemical and biophysical research communications*. 2006;345(1):271-9. DOI:

THIACLOPRİD'İN İNSAN LENFOSİTLERİNDE DNA HASARINA ETKİSİ

EFFECT OF THIACLOPRID ON DNA DAMAGE IN HUMAN LYMPHOCYTES

Vehbi Atahan TOĞAY¹, Dilek AŞCI ÇELİK¹

¹Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, Isparta, TÜRKİYE

Cite this article as: Toğay VA, Aşci Çelik D. Thiacloprid'in İnsan Lenfositlerinde DNA Hasarına Etkisi. Med J SDU 2022; 29(4): 597-602.

Öz

Amaç

Thiacloprid neonikotinoid sınıfı bir insektisittir ve DNA hasarına etkisi hakkında yapılan çalışma sayısı oldukça sınırlıdır. Bu araştırma ile Thiacloprid'in insan lenfosit DNA'sı üzerindeki etkisinin farklı dozlar ve farklı maruziyet süreleri için değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

4 erkek ve 4 kadın gönüllünün her birinden 15 mL kan alınmış ve çalışmada yer alan gruplar için tüm katılımcıların kanları ayrı ayrı kullanılmıştır. Thiacloprid, 100, 300 ve 500 µM olmak üzere 3 farklı dozda ve her bir doz için 1, 2 ve 4 saat olmak üzere 3 farklı zamanda uygulanmıştır. Her inkübasyon saati için ayrı ayrı oluşturulan internal pozitif ve negatif kontrol grupları karşılaştırma için kullanılmıştır. DNA hasarının tespiti için comet metodu kullanılmış ve kuyruk DNA yüzdesi parametresi hasarın göstergesi olarak seçilmiştir.

Bulgular

Tüm Thiacloprid uygulamaları DNA hasarında artışa sebep olmuştur. Ancak en düşük doz olan 100 µM Thiacloprid ile inkübasyon uygulanan gruplar 7, 10 ve 13'de meydana gelen artış, internal kontrol gruplarına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). 300 veya 500 µM Thiacloprid ile 1, 2 veya 4 s inkübasyon uygulanan gruplar 8, 9, 11, 12, 14 ve

15'de, internal kontrol gruplarına kıyasla DNA hasarında anlamlı artış görülmüştür ($p<0,05$).

Sonuç

DNA hasarında meydana gelen artışlar inkübasyon süresinden ziyade doza bağlı olarak meydana gelmiştir. Inkübasyon süresi ne olursa olsun Thiacloprid dozu arttıkça DNA hasarında artış meydana geldiği görülmektedir. Kesin yargılara varmadan önce çok daha kapsamlı araştırmalar yapmak gerekiyorsa da, literatür taraması sonucunda elde edilen veriler ve araştırmamızın sonucu Thiacloprid'in genotoksik olduğunu ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: Comet metodu, Neonikotinoid, Pestisit, Thiacloprid

Abstract

Objective

Thiacloprid is a neonicotinoid insecticide and the number of studies on its effect on DNA damage is very limited. The aim of this study was to evaluate the effect of Thiacloprid on human lymphocyte DNA with different doses and exposure times.

Material and Methods

15 mL of blood was drawn from each of 4 male and 4 female volunteers, and each was used separately for the groups included in the study. Thiacloprid was

Sorumlu yazar ve iletişim adresi /Corresponding author and contact address: V.A.T. / atahantogay@sdu.edu.tr

Müracaat tarihi/Application Date: 07.11.2022 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 28.11.2022

ORCID IDs of the authors: V.A.T: 0000-0003-4722-3845; D.A.Ç: 0000-0002-2914-4695

administered in 3 different doses as 100, 300 and 500 µM, and at 3 different times, 1, 2 and 4 hours for each dose. Internal positive and negative control groups, which created separately for each incubation hour, were used. The comet assay was used for the detection of DNA damage and the tail DNA percentage parameter was chosen as measure of damage.

Results

All Thiacloprid applications caused an increase in DNA damage. However, the increase in groups 7, 10 and 13, which incubated with the 100 µM Thiacloprid, was not statistically significant compared to the internal control groups ($p>0.05$). Groups 8, 9, 11, 12, 14, and 15, which incubated with 300 or 500

µM Thiacloprid for 1, 2, or 4 h, showed a statistically significant increase in DNA damage compared to the internal control groups ($p<0.05$).

Conclusion

Increases in DNA damage were dose-related rather than incubation time. DNA damage was appeared to increase as the Thiacloprid dose increases. Although much more extensive researches are required before making definite conclusions, the data, which obtained from previous researches and the result of our research, reveal that Thiacloprid is genotoxic.

Keywords: Comet assay, Neonicotinoid, Pesticide, Thiacloprid

Giriş

Pestisitler, verimli bir tarımsal üretim için önemli olsalar da, insanlar ve diğer canlılar için potansiyel toksisiteleri sebebiyle çeşitli sorunlara neden olmaktadır. Deri-göz yaralanmalarına (1) ve akut zehirlenmelere sebep olabilecekleri gibi kronik hastalıklara ve DNA hasarına da (2) yol açabilirler. Pestisit kaynaklı başlıca kronik etkiler kanser, nörotoksosite, üreme ve fertilitate bozuklukları, nörofizyolojik ve nörodavranışsal bozukluklar ile doğum defektleri olarak sıralanabilir (3).

Son yıllarda pestisitler hakkında daha çok araştırma yapılarak bilgi dağarcığı artırılmış olsa da sürekli yeni formülasyonların ve pestisitlerin piyasaya sürülmesi ve pestisit kullanımının artması sebebi ile bu alanda yapılması gereken çalışmalar henüz daha yolun başındadır (3). Bir pestisitın ekolojik yaşamı ile insanlar ve hayvanlar üzerindeki etkilerini birçok faktör belirlemektedir. Pestisitın formülasyon tipi, fiziksel özellikleri, uygulama şekli, kimyasal yapısı ile iklim ve tarımsal koşullar bunlar arasında sayılabilir (4). Pestisit kullanımının hızla artması ile birlikte sağlık sorunları da hızla artmıştır (5). Dolayısı ile pestisitlerin her birinin farklı konular için ayrı ayrı araştırılması ve insan sağlığına olası zararlarının ortaya konması gerekmektedir.

Thiacloprid (C₁₀H₉CIN₄S), Dünya'da en sık kullanılan insektisit sınıfı olan neonikotinoid grubundan bir pestisittir (3). Bu grupta yer alan pestisitler, diğer pestisit gruplarına nazaran insanlara daha zararsız olarak görülmektedir. Nikotinik asetilkolin reseptörleri üzerinden işlev gören neonikotinoidlerin memelilerin nikotinik asetilkolin reseptörlerine afinitelerinin düşük olduğu ileri sürülmektedir (6). Ancak son zamanlarda yapılan birçok araştırma, Thiacloprid dahil olmak üzere

neonikotinoidlerin masum olmadığını düşündürmektedir. Akut toksisite dikkate alınarak hazırlanan mevzuatlarda doğada kalan pestisit seviyelerinin ve dolayısı ile muhtemel kronik etkilerinin hafife alındığı ortaya konulmuştur (7).

DNA hasarı; kanser, bağışıklık bozuklukları, kardiyovasküler ve dejeneratif hastalıklar gibi sağlık sorunlarının gelişiminde önemli rol oynayabilir ve dolayısı ile oldukça önemlidir (8). DNA'da meydana gelebilecek hasarların engellenmesi birçok hastalığın önüne geçebilir. Pestisitlerin DNA hasarına sebep olabileceği de gösterilmiştir (9-11). Dolayısı ile her pestisitın DNA üzerindeki etkisi bilinmelidir.

Thiacloprid'in insan hücrelerindeki DNA hasarına etkisi üzerine yapılan araştırma sayısı ise oldukça sınırlıdır. Dolayısı ile bu araştırma ile, ülkemizde dahil bazı ülkelerde yakın zamanda yasaklansa da halen yaygın olarak kullanılan Thiacloprid'in, insan lenfosit DNA'sı üzerindeki etkisinin farklı dozlar ve farklı maruziyet süreleri için değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla, hem in vivo hem de in vitro olarak farklı hücre tiplerinde DNA hasarını hızlı ve güvenilir bir şekilde ölçülebilen (12, 13) comet metodu kullanılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışma Dizayını

Araştırma için Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onam alınmıştır (10.10.2022-20/287). Gönüllüler için katı dışlama kriterleri uygulanmıştır. Son 6 ayda radyolojik muayene geçirmemiş, sürekli ilaç kullanımı ve bilinen hastalığı olmayan, 18-45 yaş aralığında ve sigara içmeyen 4 kadın ve 4 erkek gönüllü katılımcı olarak yer almıştır. Çalışmada "Helsinki Deklarasyonu"

nu" kurallarına uyulmuş ve gönüllülere bilgilendirme yapılarak onam alınmıştır. Gönüllü katılımcıların her birinden 15 mL kan alınmış ve tüm katılımcıların kanları 15 grup için ayrı ayrı kullanılmıştır. Gruplar Tablo 1'de görülmektedir. Araştırmada kullanılan Thiacloprid (saf, CAS No: 111988-49-9, MA: 252,72, Acros Organics, New Jersey, ABD) yerel satıcılar aracılığı ile temin edilmiştir. Dozlar ve uygulama saatleri literatür taraması ve daha önceki araştırmamızdan (3) elde ettiğimiz veriler doğrultusunda seçilmiştir (Tablo 1).

Comet Metodu

DNA hasar tespiti için comet metodu "OECD İn Vivo Memeli Alkalin Comet Metodu Kılavuzu" (14) uyarınca in vitro olarak yürütülmüştür. Kullanılan tüm kimyasallar aksi belirtilmediği sürece Merck (Darmstadt, Almanya) veya Sigma (St. Louis, MO, US) firmalarından yerel satıcılar aracılığı ile temin edilmiştir.

Gönüllü katılımcılardan kan alınmasının ardından comet prosedürüne geçilmiştir. Lenfosit ayırıcı olarak histopak-1077 kullanılmış ve kanlar ile 1:1 oranında karıştırılarak 2000 devirde (RPM, dakikadaki devir sayısı) 20 dk santrifüj işlemi uygulanmıştır. Lenfositler ayrı bir tüpe alınarak 1:1 oranında tampon çözeltide (PBS) ile karıştırılmış ve tekrar 2500 RPM'de 10 dk santrifüj edilmiştir. PBS ile yıkamanın ardından lenfositlere %10 fetal sığır serumu (FBS) içeren besiyeri (RPMI 1640) eklenerek son hacim 1 mL olacak şekilde Thiacloprid uygulamasına geçilmiştir. 3 farklı dozda (100, 300 ve 500 µM) ve her bir doz için 3 farklı saatte (1, 2 ve 4 saat, s) Thiacloprid uygulanmış, inkübasyon 37 °C'de etüvde yapılmıştır. Her inkübasyon saati için ayrı ayrı internal kontrol grupları oluşturularak hiçbir uygulama yapılmayan negatif kontrol ve 100 µM hidrojen peroksit (H₂O₂) uygulaması yapılan pozitif kontrol grupları karşılaştırma için kullanılmıştır. Inkübasyon sonrasında hücreler santrifüj ile dibe çöktürülerek ayrılmış ve PBS ile 2500 RPM'de 10 dk santrifüj edilerek tekrar yıkama yapılmıştır. Ardından tüm gruplar 37 °C'de 1 s daha inkübe edilmiştir. Daha sonra 20 µL hücre süspansiyonu 100 µL %0,7'lik düşük erime noktalı agaroz (LMA, Fisher Scientific, Massachusetts, ABD) ile karıştırılmış ve daha önceden %1'lik normal erime noktalı agaroz (NMA, Serva Electrophoresis, Almanya) ile kaplanmış lamlara yayılmıştır. Lamlar soğuk lizis solüsyonunda (pH: 10, 2,5 M NaCl, 100 mM Na₂-EDTA, 10 mM Tris, %10 DMSO ve %1 Triton X-100) karanlıkta ve +4 °C'de 90 dk bekletilmiştir. Ardından lamlar taze, buz soğukluğunda elektroforez solüsyonunda (pH: 13, 300 M NaOH, 1 mM EDTA) karanlıkta ve +4 °C'de 30 dk bekletilmiştir. Daha sonra 25 V (1,02 V/cm) ve + 4 °C 25 dk elektroforez işlemi uygulanmıştır. 25 dk sonunda elektroforez tankından dik-

katlice çıkarılan lamlar nötralizasyon solüsyonu ile 3 kez 5 dk yıkanmış ve kurumaya bırakılmıştır. Kuruma sürecinin ardından örnekler preparat başına 20 µL etidyum bromür ile boyanmış ve karanlık odada floresan mikroskop (Zeiss Imager A1) altında görüntülenmiştir. Preparat başına 50 hücrenin fotoğrafı rastgele çekilmiştir (Axiocam Icc 1). Fotoğraflar OpenComet (15) programı aracılığı ile DNA hasarının tespit edilebilmesi için analiz edilmiştir. Kuyruk DNA Yüzdesi (TDNAP) parametresi DNA hasarının göstergesi olarak seçilmiştir.

İstatistik Analiz

Elde edilen sonuçlar SPSS v20 (16) programında tek-yönlü ANOVA (post-hoc Tukey) kullanılarak istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Sonuçlar ortalaması±standart hata olarak sunulmuş ve p<0,05 anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Thiacloprid ve pozitif kontrol grupları DNA hasarında internal negatif kontrol gruplarına kıyasla artışa sebep olmuştur (Tablo 1) ve istatistiksel olarak karşılaştırıldığında bazı gruplar için anlamlı sonuçlar elde edilmiştir.

Pozitif kontrol grupları beklendiği gibi aynı inkübasyon süresine sahip tüm gruplardan anlamlı şekilde daha yüksek DNA hasarına sebep olmuştur (p<0,05).

Tüm Thiacloprid uygulamaları DNA hasarında artışa sebep olmuştur. Ancak bu artışlar, internal kontrol grupları ile kıyaslandığında, inkübasyon süresinden ziyade doza bağlı meydana gelmiştir. Inkübasyon süresi ne olursa olsun Thiacloprid dozu arttıkça DNA hasarında artış meydana geldiği görülmektedir. Ancak en düşük doz olan 100 µM Thiacloprid ile inkübasyon uygulanan gruplar 7, 10 ve 13'de meydana gelen artış, internal kontrol gruplarına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0,05). 300 veya 500 µM Thiacloprid ile 1, 2 veya 4 s inkübasyon uygulanan gruplar 8, 9, 11, 12, 14 ve 15'de, internal kontrol gruplarına kıyasla DNA hasarında anlamlı artış görülmüştür (p<0,05).

Aynı inkübasyon süresi ve farklı doz uygulanmış gruplar kendi içerisinde kıyaslandığında, 1 s inkübasyon uygulanan grup 9, grup 7'den anlamlı seviyede daha fazla DNA hasarına sebep olmuştur (p<0,05). 2 ve 4 s inkübasyon uygulanan gruplar kendi içerisinde kıyaslandığında doza bağlı artışlar meydana gelmiş, ancak bu artışlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0,05).

Bunun yanı sıra, aynı doza ve farklı inkübasyon süre-

Tablo 1 Ortalama Kuyruk DNA Yüzdesi Değerleri

Grup	Uygulama	Uygulama Süresi (Saat)	Doz	Kuyruk DNA Yüzdesi (Ortalama ± Standart Hata)
1	Negatif Kontrol	1	-	2,23±0,15
2		2	-	2,52±0,14
3		4	-	2,55±0,17
4	Pozitif Kontrol (H ₂ O ₂)	1	100 µM	47,99±1,45 *
5		2	100 µM	47,29±1,41 **
6		4	100 µM	44,55±1,36 ***
7	Thiacloprid	1	100 µM	4,65±0,40
8		1	300 µM	7,99±0,58 #
9		1	500 µM	8,58±0,70 #,##
10		2	100 µM	4,33±0,37
11		2	300 µM	7,53±0,53 ###
12		2	500 µM	7,81±0,51 ####
13		4	100 µM	4,54±0,52
14		4	300 µM	6,82±0,57 **
15		4	500 µM	6,99±0,82 **

*Grup 4, Grup 1, 7, 8 ve 9 ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı (p < 0,05);

**Grup 5, Grup 2, 10, 11 ve 12 ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı (p < 0,05);

***Grup 6, Grup 3, 13, 14 ve 15 ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı (p < 0,05);

#Grup 8 ve 9, Grup 1 ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı (p < 0,05);

##Grup 9, Grup 7 ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı (p < 0,05);

###Grup 11 ve 12, Grup 2 ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı (p < 0,05);

*#Grup 14 ve 15, Grup 3 ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı (p < 0,05);

sine sahip gruplar karşılaştırıldığında, inkübasyon süresi arttıkça DNA hasarında az da olsa düşüş olduğu ancak bu düşüşün anlamlı olmadığı tespit edilmiştir (p>0,05). Buna göre inkübasyon süresi arttıkça DNA hasarında istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir iyileşme meydana geldiği görülmektedir.

Tartışma

Zararlı kimyasallar her yıl binlerce insanın hayatını kaybetmesine sebep olmaktadır (17). Sık kullanılan bir pestisit insanlara düşük dozlarda olsa da çeşitli şekillerde ulaşabilir. Başta elma, elma sosu ve elma suyu olmak üzere çeşitli meyvelerde ve meyve ürünlerinde yüksek oranda Thiacloprid tespit edilmiştir (18). Amerika'da 2015 – 2016 yılı verileri ve yüksek performanslı likit kromatografi kullanılarak yapılan bir çalışmada üç yaş ve üzeri ABD nüfusunun yaklaşık yarısının neonikotinoidlere maruz kaldığı bildirilmiştir

(19). Japonya'da 46 çocuğun idrar örneklerinde neonikotinoid pestisitlerin var olup olmadığı araştırılmış ve Thiacloprid dahil neonikotinoid insektisit varlığı tespit edilmiştir. Benzer bir çalışma ile yine Japonya'da bu kez 52 yetişkin idrar örneğinde Thiacloprid'in varlığı ortaya konmuştur (20). Bu çalışmalarda tespit edilen pestisitlerin miktarları genel olarak günlük kabul edilebilir limitlerin altında olsa da (21) sürekli pestisite maruz kalındığı anlamına gelmektedir. Bu durum beklenmeyen kümülatif bir etkinin oluşabileceğini düşündürmektedir. Keza Wang vd., neonikotinoid pestisitler kaynaklı oluşan toksisitenin düşünüldüğü kadar az olmadığını vurgulamış ve yakın zamanda yapılan araştırmalar ile buna yönelik kanıtların arttığını bildirmiştir (22). Dolayısı ile potansiyel olarak insanlarda meydana gelebilecek DNA hasarının ortaya konması önem taşımaktadır. Lenfositler tüm dokularda dolaşan, kolay elde edilebilen, uzun ömürlü ve in vitro DNA hasarını tespit etmede sıklıkla kullanılan hücrelerdir (23, 24).

2,5, 5 ve 10 mg/kg Thiocloprid'in farelerde in vivo etkisinin değerlendirildiği bir başka çalışmamızda elde ettiğimiz verilere göre 3 farklı doz grubunda da Thiocloprid, lenfosit DNA hasarında istatistiksel olarak anlamlı artışa sebep olmuştur. Ancak bu DNA hasarının doza göre değişmediği, her üç grupta da benzer seviyede olduğu tespit edilmiştir (3). Bu çalışmamızda ise Thiocloprid, insan lenfositlerine in vitro olarak farklı inkübasyon süresi ve dozlarda doğrudan uygulanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bir DNA hasar artışı saptanmıştır. DNA hasarı doz arttıkça artmaktadır ancak bu artış sadece 1 saatlik inkübasyon grubunda istatistiksel olarak anlamlı seviyededir. Bir önceki çalışmamız ile mevcut çalışmamız arasındaki en önemli fark Thiocloprid uygulamalarının in vivo/in vitro olarak yapılmış olmasıdır. İn vivo çalışmamızda Thiocloprid'in farelerin sistemine verilmiş olması hasarın doz bağımlı/bağımsız olması durumunu etkilemiş olabilir.

Çalışmamız ile benzer bir şekilde insan lenfositlerinde in vitro olarak Thiocloprid içeren bir tarım ilacının (Calypso) genotoksitesinin araştırıldığı bir çalışmada, formülasyonun 5 farklı dozu ile hücrelere 2 saatlik inkübasyon uygulanmıştır. Tüm dozlarda istatistiksel olarak anlamlı yüksek DNA hasarı olduğu ve çalışmamızda olduğu gibi doz bağımlı olarak hasarda artış meydana geldiği bildirilmiştir (25). Bu sonuçlar da çalışmamız ile benzerdir. Ancak bu çalışmada kullanılan Thiocloprid'in, araştırmamızın aksine saf olmaması önemli bir farktır. Çalışmada Thiocloprid'in tarım ilacı olarak kullanılan ticari formülasyonu (Calypso) kullanılmıştır. Bu da uygulanan dozların farklı olduğu anlamına gelmektedir. Benzer bir diğer çalışmada Thiocloprid'in genotoksitesini mikronükleus oluşumu, kromozom aberasyonu ve kardeş kromatit değişimi analiz edilerek araştırılmıştır. 75, 150 ve 300 µg/mL dozlarında kardeş kromatit değişiminde ve DNA/Kromozom hasarında artış, proliferasyon, mitotik ve nükleer bölünme indekslerinde azalış bildirilmiştir (26). Benzer sonuçlar sığır lenfositlerinde de tespit edilmiştir. 30, 60, 120, 240 ve 480 µg/L Thiocloprid'in 2, 24 veya 48 saat inkübasyon sonucunda doz ve zamana bağlı olarak kromozom kırıklarında, DNA hasarında ve kardeş kromatit değişim sayısında artışa sebep olduğu bildirilmiştir (27). SH-SY5Y ve HepG2 hücre hatlarında Thiocloprid kaynaklı DNA hasarı tespit edilmiştir (28). Benzer bir çalışma ile akciğer fibroblast hücre hattında Thiocloprid ve deltamethrin pestisitlerinin kombine etkisi incelenmiş ve maruziyetinin oksidatif stresi tetikleyebileceği ileri sürülmüştür (29). Bu veriler doz bağımlı olarak oksidatif stres kaynaklı genotoksik bir etkiye işaret etmektedir (3). Rat kemik iliği hücrelerinde in vivo Thiocloprid uygulamasının akut (112,5 mg/kg'lık tek) ve 30 günlük sub-kronik (22,5 mg/kg/gün) olarak mitotik indeksi azalttığı ve kromo-

zom aberasyonunu arttırdığı tespit edilmiştir. Mikronükleus sıklığı yani DNA hasarı ise sub-kronik uygulama sonucunda anlamlı olarak artmıştır (30). Benzer bir çalışma dizaynı ile Thiocloprid'in tek ve başka bir pestisit ile kombine, akut (112,5 mg/kg'lık tek) ve sub-kronik (22,5 mg/kg/gün) oksidatif etkileri değerlendirilmiş ve antioksidan enzimlerde anlamlı düşme, lipid peroksidasyonunda ise anlamlı yükselme tespit edilmiştir (31). Bu veriler oksidatif stres oluşumu aracılığı ile Thiocloprid'in DNA hasarına sebep olabileceğini göstermektedir.

Sonuç

Pestisit kullanımı sonucunda oluşan kalıntıların ne kadarının insanlara ulaştığının tespitine yönelik çalışmalar görece olarak yeni yapılmaktadır. Dolayısı ile pestisitlerin genotoksitesinin ortaya konması gerekmektedir. Kesin yargılara varmadan önce çok daha kapsamlı araştırmalar yapmak gerekiyorsa da, literatür taraması sonucunda elde edilen veriler ve araştırmamızın sonucu Thiocloprid'in genotoksik olduğunu ortaya koymaktadır. Daha detaylı çalışmalar ile bu genotoksitesinin moleküler temeli araştırılarak hasarın etki mekanizması ortaya konmalıdır.

Çıkar Çatışması Beyanı

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Etik Kurul Onayı

Çalışma için Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alınmıştır (10.10.2022 tarih ve 20/287 sayılı karar). Çalışma Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak yürütülmüştür.

Bilgilendirilmiş Onam

Çalışmada yer alan tüm bireylerden bilgilendirilmiş onam ve verilerin yayınlaması için yazılı izin alınmıştır.

Finansman

Bu araştırma, kamu, ticari veya kar amacı gütmeyen sektörlerdeki finansman kuruluşlarından herhangi bir finansal destek almamıştır.

Verilerin Ulaşılabilirliği

Tüm veriler makalede mevcuttur.

Yazar Katkıları

VAT: Çalışmanın planlanması; Metodoloji; Araştırma; Formal Analizler; Makalenin Yazımı.

DAÇ: Çalışmanın planlanması; Metodoloji; Araştırma; Validasyon; Makalenin düzenlenmesi.

Editöryal

Makalenin yazarlarından VAT dergi sekretaryasında görev almakla birlikte bu makalenin yayım süreçlerinin hiç bir aşamasında görev almamıştır.

Kaynaklar

- Sanborn M, Kerr K, Sanin L, Cole D, Bassil K, Vakıl C. Non-cancer health effects of pesticides Systematic review and implications for family doctors. *Canadian Family Physician*. 2007;53(10):1712-20.
- Araoud M. Biological Markers of human exposure to pesticides. Pesticides in the Modern World-Pests Control and Pesticides Exposure and Toxicity Assessment: IntechOpen; London, 2011.
- Toğay VA. Pestisit Thiacloprid'in Parkinson Hastalığı ile Bağlantısının Araştırılması [Doktora Tezi]. Isparta: Süleyman Demirel Üniversitesi; 2021.
- Altıkat A, Turan T, Torun FE, Bingül Z. Türkiye'de pestisit kullanımını ve çevreye olan etkileri. *Atatürk Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*. 2009;40(2):87-92.
- Qian L, Cui F, Yang Y, Liu Y, Qi S, Wang C. Mechanisms of developmental toxicity in zebrafish embryos (*Danio rerio*) induced by boscalid. *Science of The Total Environment*. 2018;634:478-87.
- Tomizawa M, Casida JE. Neonicotinoid insecticide toxicology: mechanisms of selective action. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2005;45:247-68.
- Morrissey CA, Mineau P, Devries JH, Sanchez-Bayo F, Liess M, Cavallaro MC, et al. Neonicotinoid contamination of global surface waters and associated risk to aquatic invertebrates: A review. *Environment International*. 2015;74:291-303.
- Toğay VA, Baş FY, Çelik DA, Özçelik N, Türel GY, Calapoğlu M, et al. Increased DNA Damage of Radiology Personnel Chronically Exposed to Low Levels of Ionizing Radiations. *Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2020;11(2):212-6.
- Çelik DA, Toğay VA, Türel GY, Tuluçoğlu EE, Kosar PA. DNA Damages of Widely Used Pesticides; A Comet Assay Report for Chlorothalonil and Glyphosate Potassium Salt. *Fresenius Environ Bull*. 2021;30(4 A):4170-6.
- Toğay VA, Yavuz Türel G, Aşçı Çelik D, Özgöçmen M, Evgen Tülüçoğlu E, Şen İ, et al. DNA damage effect of cyprodinil and thiacloprid in adult zebrafish gills. *Environmental Science and Pollution Research*. 2021;28(12):14482-7.
- Yavuz Türel G, Toğay VA, Aşçı Çelik D. Genotoxicity of thiacloprid in zebrafish liver. *Archives of Environmental & Occupational Health*. 2022;1-6. doi: 10.1080/19338244.2022.2118212.
- Aşçı Çelik D, Toğay VA, Karabacak P. DNA damage assessment in pneumonia patients treated in the intensive care unit. *Biologia (Bratisl)*. 2022;77(7):1909-1913.
- Karabacak P, Toğay VA, Çelik DA. Lymphocyte DNA damage in sepsis and septic-shock intensive-care patients: Damage is greater in non-intubated patients. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*. 2022;879:503516.
- OECD. Test No. 489: In Vivo Mammalian Alkaline Comet Assay. Paris: OECD Publishing; 2016.
- Gyori BM, Venkatachalam G, Thiagarajan P, Hsu D, Clement M-V. OpenComet: An automated tool for comet assay image analysis. *Redox biology*. 2014;2:457-65.
- IBM. SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp.; 2012.
- Azmi MA, Naqvi S. Pesticide pollution, resistance and health hazards. In: *Pesticides-The Impacts of Pesticides Exposure*. Croatia: IntechOpen; 2011.
- Chen M, Tao L, McLean J, Lu C. Quantitative analysis of neonicotinoid insecticide residues in foods: implication for dietary exposures. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2014;62(26):6082-90.
- Ospina M, Wong LY, Baker SE, Serafim AB, Morales-Agudelo P, Calafat AM. Exposure to neonicotinoid insecticides in the US general population: Data from the 2015-2016 national health and nutrition examination survey. *Environmental Research*. 2019;176: 108555. doi:10.1016/j.envres.2019.108555.
- Ueyama J, Nomura H, Kondo T, Saito I, Ito Y, Osaka A, et al. Biological monitoring method for urinary neonicotinoid insecticides using LC-MS/MS and its application to Japanese adults. *Journal of occupational health*. 2014;56(6):461-8.
- Ikenaka Y, Miyabara Y, Ichise T, Nakayama S, Nimako C, Ishizuka M, et al. Exposures of children to neonicotinoids in pine wilt disease control areas. *Environmental toxicology and chemistry*. 2019;38(1):71-9.
- Wang X, Anadón A, Wu Q, Qiao F, Ares I, Martínez-Larrañaga M-R, et al. Mechanism of neonicotinoid toxicity: Impact on oxidative stress and metabolism. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2018;58:471-507.
- Lerda D, Bistoni MB, Peralta N, Ychari S, Vazquez M, Bosio G. Fumonisins in foods from Cordoba (Argentina), presence and genotoxicity. *Food and Chemical Toxicology*. 2005;43(5):691-8.
- Çelik DA, Toğay VA, Türel GY, Özçelik N. Gıda Katkı Maddesi Olarak Kullanılan Sitrik Asit, Askorbik Asit ve Sodyum Sitratin İnsan Lenfosit Hücrelerinde Genotoksitesinin Değerlendirilmesi. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*. 2022;29(3):486-92.
- Calderón-Segura ME, Gómez-Arroyo S, Villalobos-Pietrini R, Martínez-Valenzuela C, Carbajal-López Y, Calderón-Ezquerro MdC, et al. Evaluation of genotoxic and cytotoxic effects in human peripheral blood lymphocytes exposed in vitro to neonicotinoid insecticides news. *Journal of toxicology*. 2012;2012:612647. doi: 10.1155/2012/612647.
- Kocaman AY, Rencuzogullari E, Topaktas M. In vitro investigation of the genotoxic and cytotoxic effects of thiacloprid in cultured human peripheral blood lymphocytes. *Environmental Toxicology*. 2014;29(6):631-41.
- Galdíková M, Šivíková K, Holečková B, Dianovský J, Drážovská M, Schwarzbacherová V. The effect of thiacloprid formulation on DNA/chromosome damage and changes in GST activity in bovine peripheral lymphocytes. *Journal of Environmental Science and Health, Part B*. 2015;50(10):698-707.
- Şenyıldız M, Kilinc A, Ozden S. Investigation of the genotoxic and cytotoxic effects of widely used neonicotinoid insecticides in HepG2 and SH-SY5Y cells. *Toxicology and industrial health*. 2018;34(6):375-83.
- Sekeroglu V, Karabiyik A, Sekeroglu ZA. Co-exposure to deltamethrin and thiacloprid induces cytotoxicity and oxidative stress in human lung cells. *Toxicology and Industrial Health*. 2020;36(11):916-24.
- Sekeroglu V, Sekeroglu ZA, Kefelioglu H. Cytogenetic effects of commercial formulations of deltamethrin and/or thiacloprid on wistar rat bone marrow cells. *Environmental Toxicology*. 2013;28(9):524-31.
- Aydin B. Effects of thiacloprid, deltamethrin and their combination on oxidative stress in lymphoid organs, polymorphonuclear leukocytes and plasma of rats. *Pesticide Biochemistry and Physiology*. 2011;100(2):165-71.

COULD GROWTH DIFFERENTIATION FACTOR-15 BE A NEW INFLAMMATORY PATHWAY IN PSORIASIS VULGARIS?

BÜYÜME FARKLILAŞMA FAKTÖRÜ-15 PSORİASIS VULGARİSTE YENİ BİR İNFLAMATUVAR YOLAK OLABİLİR Mİ?

Selma KORKMAZ¹, Fevziye Burcu ŞİRİN², Havva Hilal AYVAZ ÇELİK¹, İjla ERTURAN¹, Mehmet YILDIRIM¹

¹ Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Ana Bilim Dalı, Isparta, TÜRKİYE

² Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı, Isparta, TÜRKİYE

Cite this article as: Korkmaz S, Şirin FB, Ayvaz Çelik HH, Erturan İ, Yıldırım M. Could Growth Differentiation Factor-15 Be a New Inflammatory Pathway in Psoriasis Vulgaris? Med J SDU 2022; 29(4): 603-609.

Öz

Amaç

Psoriasis vulgaris kronik inflamatuvar bir hastalık olup, etyopatogeneze T hücrelerin önemli rol oynadığı inflamatuvar mekanizmalar rol almaktadır. Son yıllarda psoriasisin sadece deriye sınırlı olmayıp aynı zamanda bazı komorbiditeler ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Büyüme farklılaşma faktörü-15 (GDF-15), dönüştürücü büyüme faktörü beta süper ailesinin (TGF- β) bir üyesidir ve inflamasyonla artmaktadır. Bu çalışmada; serum GDF-15 düzeyi ve bunun hastalığın etyopatogenezinde rolü olduğu düşünülen tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) ve diğer metabolik parametrelerle arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya 41 psoriasis vulgarisli hasta ve 41 sağlıklı kontrol dahil edildi. Tüm katılımcıların dermatolojik muayenesi yapıldı ve psoriasis alan ve şiddet indeksi (PAŞİ) skoru hesaplandı. Tüm katılımcıların boy, kilo ölçümleri, sistolik ve diastolik kan basınçları, bel ve kalça çevreleri, lipit profilleri, biyokimyasal parametreleri değerlendirildi. Serum GDF-15 ve TNF- α düzeyleri ELİSA yöntemi ile ölçüldü.

Bulgular

Hasta ve kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet, lipit profilleri, biyokimyasal parametreler ve yüksek-sensitif C-reaktif protein (hs-CRP) düzeyleri açısından anlamlı fark gözlenmedi. Hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla serum GDF-15 ve TNF- α düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0.001$ ve $p = 0.015$). GDF-15 ve TNF- α düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı ($r = 0.455$, $p = 0.04$).

Sonuç

GDF-15'in psoriasisde özellikle TNF- α ile ilişkili inflamatuvar yolda rolü olabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: GDF-15, İnflamasyon, Komorbidite, Psoriasis

Abstract

Objective

Psoriasis vulgaris is a chronic inflammatory disease, in which T cells play an important role in the etiopathogenesis and inflammatory mechanisms. Growth differentiation factor (GDF) 15 is a member of the transforming growth factor beta superfamily (TGF- β), which increases with inflammation and has

Sorumlu yazar ve iletişim adresi /Corresponding author and contact address: S.K. / selmakorkmaz35@gmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 08.09.2022 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 24.10.2022

ORCID IDs of the authors: S.K: 0000-0003-3877-3976; B.Ş: 0000-0001-5304-1007;

H.A: 0000-0002-6576-2431; İ.E: 0000-0002-0640-2292; M.Y:0000-0003-3373-9074

various cell regulatory functions. In this study; it was aimed to evaluate the relationship between serum GDF-15 level and tumor necrosis factor alpha (TNF- α), which is thought to have a role in the etiopathogenesis of the disease, and other metabolic parameters.

Material and Method

Forty-one patients with psoriasis vulgaris and 41 healthy controls were included in the study. Dermatological examination of all patients was performed and the psoriasis area severity index (PASI) score was calculated. Height and weight measurements, systolic and diastolic blood pressures, waist and hip circumferences, lipid profiles, and biochemical parameters of the patients were evaluated. Serum GDF-15 and TNF- α levels were measured by the ELISA method.

Results

There was no significant difference between the patient and control groups in terms of age, gender, lipid profiles, biochemical parameters and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) levels. Serum GDF-15 and TNF- α levels were found to be significantly higher in the patient group compared to the control group ($p < 0.001$ and $p = 0.015$). A positive correlation was found between GDF-15 and TNF- α levels ($r = 0.455$, $p = 0.04$).

Conclusion

We think that GDF-15 may have a role in psoriasis, especially in the inflammatory pathway associated with TNF- α .

Keywords: Comorbidity, GDF15, Inflammation, Psoriasis

Introduction

Psoriasis is a chronic disease that is frequently seen in the population and progresses with attacks and remissions. It is thought that mainly T cell-mediated mechanisms play a role in its etiopathogenesis, and the importance of cytokines such as TNF- α , IL-6, IL-17, IL-23 and IFN- γ has been demonstrated (1, 3). However, it is still being investigated whether the disease is an autoimmune disease caused by reactivity to self-antigens or an immune activation caused by exogenous or endogenous stimuli. Studies have shown that the frequency of metabolic syndrome (MetS) with central obesity, hypertension, dyslipidemia and glucose intolerance increases in patients with psoriasis. Among the inflammatory cytokines, especially TNF- α , had an important role in the relationship between psoriasis and MetS (3).

GDF-15 is a cytokine that plays a role in cell regeneration, has anti-apoptotic effects and increases during inflammation. Its level is thought to rise in obese patients and is related with cardiometabolic risk (4, 5). It was previously shown that the gene expression and serum level of GDF-15 are high in psoriasis patients and were thought to be associated with disease severity (6). It has been known that psoriasis has been associated with diseases such as obesity and metabolic syndrome in recent years, and the risk of developing cardiovascular diseases also increases in this disease (7). However, how and by which mechanism these comorbidities occur is still under investigation. Therefore, in this study, it was intended to evaluate serum GDF-15 and TNF- α levels

in psoriasis vulgaris and to search their relationship with metabolic, clinical and biochemical parameters, unlike previous studies.

Material and Method

This study received permission from the Local Ethics Committee (Number: 294). Forty-one psoriasis vulgaris (mean age: 40.24 ± 14.07 years; 23 males, 18 females) and 41 healthy individuals (mean age: 39.64 ± 12.53 years; 22 males, 19 females) were included in the study. The diagnosis of psoriasis vulgaris was made by evaluating the clinical findings and/or skin biopsy. The severity of the disease in the patient group was evaluated with the Psoriasis Area and Severity Index (PASI) score calculated by skin examination. A PASI score of < 10 was assessed as mild, while scores ≥ 10 were classified as moderate and severe psoriasis (8).

Patients older than 18 years of age, who were diagnosed with psoriasis clinically and/or histopathologically, had no systemic treatment (systemic retinoid, systemic steroid, cyclosporin, methotrexate, biologic agents, and phototherapy), for psoriasis for the last 3 months, topical treatment for psoriasis for the last 1 month, no nonsteroidal anti-inflammatory drug use in the last 1 week, and no inflammatory disease other than psoriasis were included in the study.

Participants with renal failure, diabetes mellitus, infection, pregnancy, malignancy, connective tissue disease were excluded from the study.

Gender, height, weight, age, body mass index (BMI: body weight (kg)/height m²), waist circumference, hip circumference, systolic and diastolic blood pressures of all participants were recorded.

Biochemical Measurements

After at least 8 hours of fasting, venous blood samples were collected and serum samples were collected by centrifugation at 3000 rpm for 10 minutes. Fasting blood glucose (FBG), lipid profile, C-reactive protein (hs-CRP), insulin levels were analyzed. Serum GDF-15 and TNF alpha levels were measured by ELISA method (EL-H0080 Elabscience, Wuhan, Hubei Province, China). For homeostatic model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) calculation $HOMA-IR = \text{insulin} * \text{glucose} / 405$ formula was used (9).

Statistical Analysis

SPSS 18 program (Version 18.0. Chicago: SPSS Inc) was used for statistical analysis of all data in the study. The normality of the variables was evaluated with the Kolmogorov-Smirnov test. Student's t test was used to compare the variables with normal distribution, and the Mann-Whitney U test was used for non-normal distributed variables. The relationship between GDF-15, TNF- α and other distributed variables in psoriasis vulgaris patients was evaluated by Spearman correlation test. Descriptive analyzes were presented as mean \pm standard deviation (SD) and median (IQR). A p value of <0.05 was considered significant.

Results

There was no significant difference between the groups in terms of age and gender ($p > 0.05$ for all). The mean duration of psoriasis vulgaris was 9 ± 11 years. Arthritis was accompanied in 15 (36.6%) of the patients, and nail involvement in 17 (41.5%). The mean PASI score of the patients was 11.96 ± 7.45 . BMI, LDL-C, TG, hs-CRP, and FBG levels showed no difference between the groups ($p > 0.05$). Descriptives, clinical and laboratory characteristics of the study groups are shown in Table 1. Compared to the healthy control group, psoriasis patients had significantly higher serum GDF-15 and TNF- α levels ($p < 0.001$, $p = 0.015$, respectively) (Figure 1 and 2).

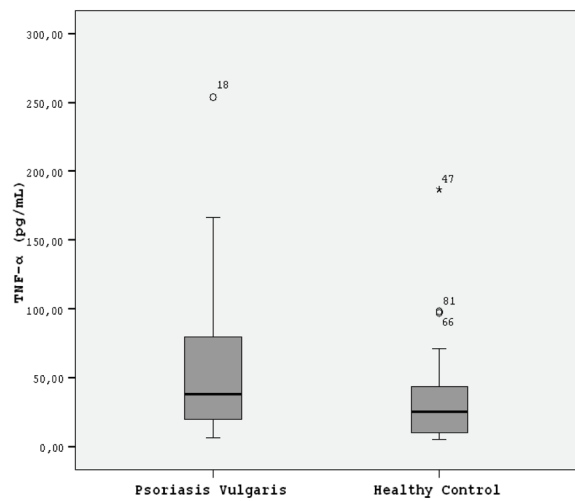


Figure 2
TNF- α levels in study groups

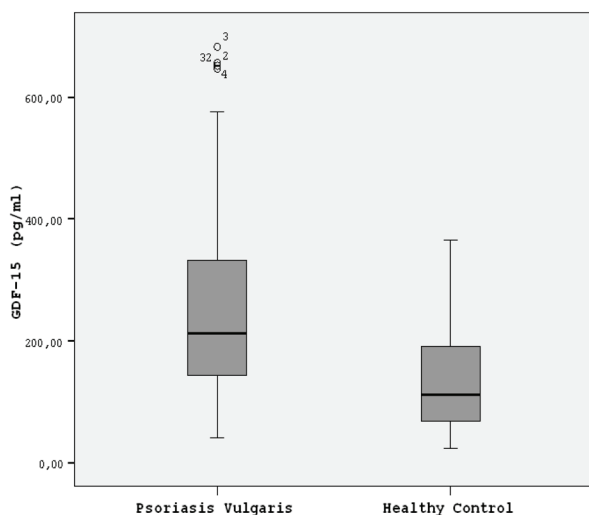


Figure 1
GDF-15 levels in study groups

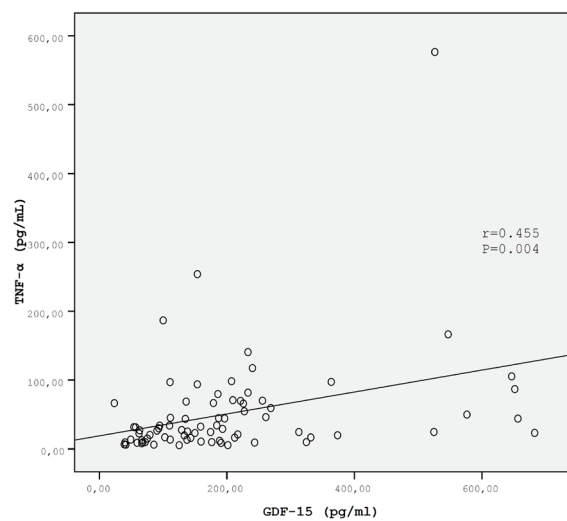


Figure 3
Correlation analysis between GDF-15 and TNF- α

Table 1

Descriptives, clinical and laboratory characteristics of the psoriasis vulgaris and healthy controls

	Psoriasis vulgaris	Healthy controls	p
Gender			
Female, n (%)	18 (%)	19 (%)	0.824
Male, n (%)	23 (%)	22 (%)	
Age* (year)	40.24±14.07	39.64±12.53	0.835
Duration of psoriasis, year	9±11	-	
BMI* (kg/m²)	25.32±5.11	24.69±2.85	0.616
Arthritis (n)	26 (negative)63.4% 15(positive)36.6%	-	
Nail involvement (n)	24(negative)58.5% 17(positive)41.5%	-	
PASI*	11.96±7.45		
FBG (mg/dl)	94±18	92±14	0.055
Creatinine* (mg/dl)	0.74±0.21	0.74±0.18	0.806
ALT (U/L)	20±9	19±15	0.138
AST (U/L)	19±14	19±10	0.791
Total cholesterol* (mg/dl)	188.15±34.32	189.12±40.98	0.745
Triglyceride (mg/dl)	119±94	101.5±70	0.120
LDL-C *(mg/dl)	115.29±25.10	113.56±33.21	0.606
HDL-C (mg/dl)	43±22	53.5±18	0.103
hs-CRP (mg/L)	1.64±2	1.06±1	0.117

Data expressed as median (±IQR) and *mean (±SD); Psoriasis area and severity index (PASI); Body mass index (BMI: body weight (kg)/height (cm)²; Fasting blood glucose (FBG); Alanine aminotransferase (ALT); Aspartate Aminotransferase (AST); High sensitive c-reactive protein (h-CRP); High-density lipoprotein cholesterol (HDL-C); Low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C); Total cholesterol (TC); Triglyceride (TG); The fasting blood glucose (FBG)

Table 2

GDF-15, TNF alpha and metabolic characteristics of the psoriasis vulgaris and healthy controls

	Psoriasis vulgaris	Healthy controls	p
GDF-15 (pg/ml)	212.21±204.48	111.10±124.65	<0.001
TNF-α (pg/ml)	44.09±62.08	25.49±33.96	0.015
WC (cm)*	96.07±13.51	87.07±6.55	<0.001
HC (cm)*	104.85±9.04	96.71±7.55	<0.001
Insulin(uIU/ml)	19.21±31.60	18.62±24.65	0.871
SBP (mm-Hg)	120±20	110±19	0.061
DBP (mm-Hg)	80±10	70±18	0.074
HOMA-IR	4.23±7.33	3.61±3.5	0.379

Data expressed as median (±IQR) and *mean (±SD); Growth differentiation factor-15 (GDF-15); Tumor necrosis factor alpha (TNF-α); Homeostasis Model Assessment of insulin resistance (HOMA-IR); Waist circumference (WC), Hip circumference (HC); Systolic blood pressure (SBP) and Diastolic blood pressure (DBP).

Table 3

Correlation coefficients between GDF-15, TNF- α and other variables

	TNF- α	HOMA-IR	PASI	hs-CRP	Nail involvement	BMI	Disease duration	Arthritis
GDF-15	r=0.455 p=0.04	r=0.270 p=0.09	r=-0.10 p=0.951	r=-0.117 p=0.951	r=0.197 p=0.218	r=-0.046 p=0.777	r=0.063 p=0.696	0.64 0.690
TNF-α		-0.177 0.288	0.106 0.520	0.178 0.278	0.005 0.978	0.103 0.533	0.028 0.867	0.095 0.565
HOMA-IR			0.283 0.078	0.140 0.388	-0.190 0.240	0.128 0.431	0.220 0.172	-0.005 0.978
PASI				0.340 0.030	0.124 0.442	0.025 0.876	0.283 0.073	0.231 0.146
hs-CRP					0.318 0.043	0.398 0.010	0.05 0.757	0.036 0.821
Nail involvement						0.184 0.249	0.076 0.639	0.183 0.252
BMI							0.104 0.517	0.066 0.680
Disease Duration								0.024 0.884

Waist and hip circumferences were significantly higher in the patient group compared to healthy controls ($p < 0.001$). There was no significant difference between the groups in terms of serum insulin level, systolic and diastolic blood pressures, and HOMA-IR values (Table 2). In correlation analysis; A positive correlation was found between GDF-15 and TNF- α ($r = 0.455$, $p = 0.04$) (Figure 3). In addition, a positive correlation was found between hs-CRP and nail involvement and BMI ($r = 0.318$, $p = 0.043$; $r = 0.398$, $p = 0.010$, respectively) (Table 3).

Discussion

In this study, serum GDF-15 and TNF- α levels were found to be significantly higher in psoriasis vulgaris patients, and a positive correlation was also shown between GDF-15 and TNF- α levels, a member of the TGF beta superfamily that plays an important role in cell growth and differentiation and regulation of apoptosis, is a cytokine that emerges in response to stress and plays a role in inflammation (10). It is thought that GDF-15 is overexpressed in melanoma cells and has a role in tumor invasion (11). In addition, it has been detected in high concentrations in acute and chronic inflammation, solid cancers, kidney diseases, hematopoietic diseases, metabolic syndrome, diabetes mellitus and cardiovascular diseases and has been seen as a new inflammatory

marker (12-18). Similarly, the relationship between serum GDF-15 level and disease severity is known in other inflammatory diseases such as rheumatoid arthritis, scleroderma, cancer, diabetes and coronary artery disease (12, 19, 20). In a study by Sarıyıldız et al. in Behçet's disease, it was reported that GDF-15 was associated with inflammatory response, especially joint involvement and CRP levels (21).

Although the mechanism of action of GDF-15 has not been clarified, it is known that it has a role in acute and chronic tissue damage, autocrine, anti-inflammatory and cell repair mechanisms (10, 22). Various inflammatory cytokines such as TNF- α , IL-6, IL-23, IL-22, IL-17 play a role in the development of psoriasis, and even today, treatment options targeting some of these cytokines are used. TNF- α acts as a cytokine that plays an important role in the induction of keratinocyte proliferation in the initiation of the inflammatory response in etiopathogenesis through various growth agents and cytokines. Studies have shown that TNF- α is high in patients with psoriasis and this is correlated with disease severity (23, 24). It has also been reported that the expression of GDF-15 increases by the proinflammatory cytokines such as IL-6 and TNF- α and oxidative stress, hypoxia (10, 22). This suggests that GDF-15 may have a role in the development of psoriasis.

In a study conducted by Taşolar et al. in psoriasis patients, the relationship of GDF-15 with inflammation and disease severity in psoriasis was evaluated and it was shown that GDF-15 was correlated with PASI score and TNF- α (13). In another study by Akbari et al in psoriasis vulgaris, GDF-15 serum level and GDF-15 gene expression in peripheral blood were evaluated, and it was found to be significantly higher compared to the control group. It has also been reported that GDF-15 is associated with the PASI score (6). In our study, GDF-15 was not found to be associated with PASI score, but a positive correlation was found with TNF- α , similar to the study of Taşolar et al. This suggests that GDF-15 may play a role in a pathway related to TNF- α level, which plays a role in the etiopathogenesis process in the initial stage of the disease.

In recent years, it has been known that psoriasis is no longer limited to the skin, but is associated with cardiovascular diseases, metabolic syndrome, and obesity (25). In studies, GDF-15 was detected in high concentrations in metabolic syndrome, diabetes mellitus and cardiovascular diseases, which are comorbidities accompanying psoriasis, and it was evaluated as a new inflammatory marker and also seen as a treatment target (6, 12, 14-18). Unlike the two studies conducted by Taşolar and Akbari in which GDF-15 was evaluated in psoriasis in the literature, metabolic parameters were also evaluated in psoriasis patients in our study. No correlation was found between GDF-15 and metabolic parameters. This situation supports that GDF-15 may have a role in the inflammatory steps in the formation of the disease rather than the inflammation that causes more comorbid conditions. In addition, GDF-15, which plays a role in the pathogenesis of insulin resistance and cardiovascular diseases, was not associated with insulin and HOMA-IR levels in this study. This may be due to the lack of difference between the patient and control groups in terms of HOMA-IR value and the low number of cases.

It has been reported that TNF- α increases CRP level in psoriasis patients through IL-6. However, there are variable results in the literature investigating the relationship between hs-CRP and disease severity in psoriasis. In the study of Niknezhad et al., hs-CRP was found to be high in psoriasis patients and this was also found to be associated with subclinical atherosclerosis (26). In our study, it was observed that hs-CRP level was positively correlated with especially PASI score and nail involvement. This suggests that hs-CRP may be associated with comorbidities and clinical findings that may develop related to psoriatic

systemic inflammation rather than inflammation in the etiopathogenesis.

The limitations of this study are that it was not performed in larger numbers of patients with and without metabolic syndrome and these markers could not be studied in tissue with simultaneous lesions.

In conclusion, in this study, serum GDF-15 levels were found to be high in patients, and this was especially associated with TNF- α . This situation particularly supports that GDF-15 may be associated with TNF- α , which plays an important role in the etiopathogenesis of the disease and is the treatment target, in common inflammatory mechanisms. We think that it should be investigated in future studies involving larger numbers of cases.

Conflict of Interest Statement

The authors have no conflicts of interest to declare.

Ethical Approval

The study protocol conforms to the ethical guidelines of the 1975 Declaration of Helsinki and was approved by the Suleyman Demirel University, Faculty of Medicine Ethical Committee on October 28, 2019 (number: 294).

Consent to Participate and Publish

Written informed consent to participate and publish was obtained from all individual participants included in the study.

Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Availability of Data and Materials

Data are available on request due to privacy or other restrictions.

Authors Contributions

SK: Conceptualization; Methodology; Funding acquisition; Writing-original draft.

FBŞ: Investigation; Data curation

HHAÇ: Investigation; Resources; Writing-original draft

İE: Supervision; Writing-review & editing

MY: Supervision; Writing-review & editing

Editorial

Although SK, one of the authors of the article, is

editorial board member of the journal, she has not taken part in any stage of the publication processes of this article.

References

- Ergun T. Etiopathogenesis of Psoriasis. *Turkderm* 2008; 42 Suppl 2: 18-22.
- Rendon A, Schäkel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *Int J Mol Sci.* 2019 23;20(6):1475.
- Takahashi H, Iizuka H. Psoriasis and metabolic syndrome. *Journal of Dermatology* 2012;39:212-8.
- Yalcin MM, Altinova AE, Akturk M, Gulbahar O, Arslan E, Sandoğan DO et al. GDF-15 and Hepcidin Levels in Nonanemic Patients with Impaired Glucose Tolerance. *J Diabetes Res.* 2016;2016:1240843.
- Adela R, Banerjee SK. GDF-15 as a Target and Biomarker for Diabetes and Cardiovascular Diseases: A Translational Prospective. *J Diabetes Res.* 2015; 2015: 490842.
- Akbari H, Talaee R, Zaker ZF, Nikouejad H. Investigating the Correlation between Growth Differentiation Factor 15 Serum Level and Its Gene Expression with Psoriasis and Its Severity. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2021;20(5):593-599.
- Gülekon A, Adışen E. Psoriasis and Co-morbidities. *Turkderm* 2008;42:2:23-5.
- Ku SH, Kwon WJ, Cho EB, Park EJ, Kim KH, Kim KJ. The Association between Psoriasis Area and Severity Index and Cardiovascular Risk Factor in Korean Psoriasis Patients. *Ann Dermatol.* 2016; 28: 360-3.
- Shashaj B, Luciano R, Contoli B, Morino GS, Spreghini MR, Rustico C et al. Reference ranges of HOMA-IR in normal-weight and obese young Caucasians. *Acta Diabetol.* 2016;53(2):251-60.
- Desmedt S, Desmedt V, Leen De Vos LD, Delanghe JR, Reinhardt Speeckaert R et al. Growth differentiation factor 15: A novel biomarker with high clinical potential. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2019;56(5):333-350.
- Ünal B, Alan S, Başsorgun Cİ, Karakaş AA, Elpek GÖ, Çiftçi-oğlu MA. The divergent roles of growth differentiation factor-15 (GDF-15) in benign and malignant skin pathologies. *Arch Dermatol Res.* 2015;307(7):551-7.
- Tanrıkulu O, Sarıyıldız ME, Batmaz İ, Yazmalar L, Polat N, Kaplan İ et al. Serum GDF-15 level in rheumatoid arthritis: relationship with disease activity and subclinical atherosclerosis. *Acta Reumatol Port.* 2017;42(1):66-72.
- Taşolar MK, Erfan G, Raimoğlu O, Albayrak H, Yanık ME. Role of GDF-15 as an inflammatory marker in patients with psoriasis vulgaris. *Turkderm* 2021;55:184-8.
- Bao X, Borné Y, Muhammad IF, Nilsson J, Lind L, Malender O et al. Growth differentiation factor 15 is positively associated with incidence of diabetes mellitus: the Malmö Diet and Cancer-Cardiovascular Cohort. *Diabetologia.* 2019;62(1):78-86.
- Pavo N, Wurm R, Neuhold S, Adlbrecht C, Vila G, Strunk G et al. GDF-15 Is Associated with Cancer Incidence in Patients with Type 2 Diabetes. *Clin Chem.* 2016;62(12):1612-1620.
- Adela R, Banerjee SK. GDF-15 as a Target and Biomarker for Diabetes and Cardiovascular Diseases: A Translational Prospective. *J Diabetes Res.* 2015;2015:490842.
- Echouffo-Tcheugui JB, Daya N, Matsushita K, Wang D, Ndu-mele CE, Rifai MA et al. Growth Differentiation Factor (GDF)-15 and Cardiometabolic Outcomes among Older Adults: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Clin Chem.* 2021;67(4):653-661.
- Lukaszuk E, Lukaszuk M, Koc-Zorawska E, Bodzenta-Lukaszuk A, Malyszko J. GDF-15, iron, and inflammation in early chronic kidney disease among elderly patients. *Int Urol Nephrol.* 2016;48(6):839-44.
- Yanaba K, Asano Y, Tada Y, Sugaya M, Kadono T, Sato S. Clinical significance of serum growth differentiation factor-15 levels in systemic sclerosis: association with disease severity. *Mod Rheumatol.* 2012;22(5):668-75.
- Wang X, Chen LL, Zhang Q. Increased Serum Level of Growth Differentiation Factor 15 (GDF-15) is Associated with Coronary Artery Disease. *Cardiovasc Ther.* 2016;34(3):138-43.
- Sarıyıldız MA, Yazmalar L, Batmaz İ, Alpaycı M, Burkan YK, Sula B et al. Serum GDF-15 level in Behçet's disease: relationships between disease activity and clinical parameters *Int J Dermatol.* 2016;55(11):1289-1294.
- Corre J, Hébraud H, Bourin P. Concise Review: Growth Differentiation Factor 15 in Pathology: A Clinical Role? *Stem Cells Transl Med.* 2013; 2(12): 946–952.
- Kyriakou A, Patsatsi A, Vyzantiadis TA, Sotiriadis D. Serum Levels of TNF- α , IL-12/23p40, and IL-17 in Plaque Psoriasis and Their Correlation with Disease Severity. *J Immunol Res.* 2014; 2014: 467541.
- Sereffican B, Goksugur N, Bugdayci G, Polat M, Parlak HA. Serum Visfatin, Adiponectin, and Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α) Levels in Patients with Psoriasis and their Correlation with Disease Severity. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2016;24(1):13-9.
- Kalkan G. Comorbidities in psoriasis: The recognition of psoriasis as a systemic disease and current management. *Turkderm-Turk Arch Dermatol Venereology* 2017;51:71-7.
- Niknezhad N, Haghghatkhah HA, Zargari O, Ghalamkarpour F, Younespour S, Niknejad N et al. High-sensitivity C-reactive protein as a biomarker in detecting subclinical atherosclerosis in psoriasis. *Dermatol Ther.* 2020;33(4):e13628.

EVALUATION OF INFLAMMATION-RELATED HEMOGRAM PARAMETERS AS A USEFUL MARKER IN PAPILLARY THYROID CARCINOMA

PAPİLLER TİROİD KARSİNOMUNDA YARARLI BİR BELİRTEÇ OLARAK İNFLAMASYONLA İLİŞKİLİ HEMOGRAM PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Mehmet SÖZEN¹, Zeynep CANTÜRK¹, Alev SELEK¹, Berrin ÇETINARSLAN¹, Burcu SEVINÇ², Emre GEZER¹, Damla KÖKSALAN¹

¹ Kocaeli University, Faculty of Medicine, Department of Endocrinology and Metabolism, Kocaeli, TÜRKİYE

² Kocaeli University, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Kocaeli, TÜRKİYE

Cite this article as: Sözen M, Cantürk Z, Selek A, Çetinarslan B, Sevinç B, Gezer E, Köksalan D. Evaluation of Inflammation-Related Hemogram Parameters as a Useful Marker in Papillary Thyroid Carcinoma. Med J SDU 2022; 29(4): 611-618.

Öz

Amaç

İnflamasyona bağlı hemogram parametreleri son zamanlarda kanser hastalarında faydalı bir belirteç olarak tanımlanmaya başlamıştır. Bu çalışmada, papiller tiroid kanserli (PTC), malignite potansiyeli belirsiz iyi diferansiye tiroid tümörü ve foliküler adenomlu (FA) hastalarda hemogram parametrelerinin karşılaştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Çalışmada 287 hastanın verileri analiz edildi. Çalışma popülasyonu 5 farklı gruba ayrıldı. 1. Grup: kontrol, 2. grup: FA, 3. grup: WDT-UMP, 4. grup: metastatik olmayan PTC, 5. grup: metastatik PTC. Ameliyat öncesi yapılan kan testlerini değerlendirdik.

Bulgular

Ortalama yaş 50 (37-59) idi. Ortalama TSH değeri 1.2 (0.5-2.2) µIU/mL idi. Total tiroidektomi materyalinde saptanan lezyonun ortalama boyutu 1.7 (1.0-3.0) cm idi. Grup 3'te beyaz kan hücreleri (WBC), nötrofiller ve lenfositler grup 4'e göre daha düşüktü ($p<0.05$). NLR, kontrol grubu ile tüm gruplarda benzer bulun-

du ($p=0.173$). Kontrol hastalarında MPV istatistiksel olarak daha yüksek oranda bulundu ($p=0.000$). MPV 2. grupta, 3. grup ve 4. gruba göre anlamlı derecede yüksekti (sırasıyla $p=0.001$, $p=0.016$); RDW, kontrol grubunda diğer gruplara göre anlamlı derecede düşüktü ($p=0.000$). Tümör boyutu ile hemogram parametreleri arasında korelasyon yoktu.

Sonuç

Tiroid nodülü nedeniyle takip edilen hastalarda düşük MPV olası malignite açısından şüphe uyandırmalıdır. Artmış RDW, tiroid nodülü gelişimini öngörmeye faydalı olabilir. Bu kolay erişilebilir, uygun maliyetli belirteçler, malign nodülleri benign nodüllerden ayırt etmek için diğer tanı yöntemlerini destekleyebilir.

Anahtar Kelimeler: Foliküler adenom, MPV, Papiller tiroid kanseri, RDW, WDT-UMP

Abstract

Objective

Inflammation-related hemogram parameters have recently started to be defined as a useful marker in cancer patients. In this study, we aimed to comparison

Sorumlu yazar ve iletişim adresi /Corresponding author and contact address: M.S. / mehmetsozen07@gmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 24.09.2022 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 27.10.2022

ORCID IDs of the authors: M.S: 0000-0002-8428-1115; Z.C: 0000-0001-7114-2565;

A.S: 0000-0002-0646-8697; B.Ç: 0000-0002-8041-8161; B.S: 0000-0002-0287-3716;

E.G: 0000-0002-5340-6106; D.K: 0000-0002-6349-2976

of hemogram parameters in papillary thyroid cancer (PTC) patients, well differentiated thyroid tumor of uncertain malignant potential (WDT-UWP) and follicular adenoma (FA).

Material and Method

The 287 patients' data were analyzed in study. Study subjects were divided into 5 different groups. 1st group: control, 2nd group: FA, 3rd group: WDT-UWP, 4th group: non-metastatic PTC, 5th group: metastatic PTC. We evaluated the preoperative blood tests.

Results

The average age was 50 (37-59). The mean TSH value was 1.2 (0.5-2.2) $\mu\text{IU/mL}$. The mean size of the lesion detected in the total thyroidectomy material was 1.7 (1.0-3.0) cm. White blood cells (WBC), neutrophils and lymphocytes were lower in 3rd group than 4th group ($p < 0.05$). NLR was found to be similar in all groups with the control group ($p = 0.173$). MPV was

found to be statistically higher in the control patients ($p = 0.000$). MPV was significantly higher in 2nd group compared to 3rd group and 4th group ($p = 0.001$, $p = 0.016$; respectively). RDW was significantly lower in the control group compared to all other groups ($p = 0.000$). There was no correlation between tumor size and hemogram parameters.

Conclusion

In patients followed up for thyroid nodules, low MPV should raise a suspicion in terms of possible malignancy. Increased RDW may be useful in predicting thyroid nodule development. These easily accessible, cost-effective markers may support other diagnostic methods to distinguish malignant from benign nodules.

Keywords: Follicular adenoma, MPV, Papillary thyroid cancer, RDW, WDT-UWP

Introduction

The immune system is the main determinant of the tumor microenvironment, and recent studies investigating cancer patients show that the inflammatory profile of the tumor microenvironment can determine disease prognosis (1). Inflammatory molecules such as macrophage, tumor necrosis factor, leukocyte, interleukin-1, interleukin-6, CCL2 and CXCL8 in tumor microenvironment can affect tumor progression by increasing resistance to apoptosis, promoting tumor cell proliferation, angiogenesis and remodeling, and inhibiting the establishment of antitumor immunity (2). It has been suggested that changes in the ratio of white blood cells, monocytes, neutrophils, and lymphocytes that reflect changes in peripheral blood-based immune response may be associated with systemic inflammatory responses (3). Many studies have demonstrated the relationship between the immune system and cancer prognosis by using hematological parameters such as neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), platelet-lymphocyte ratio (PLR) and lymphocyte-monocyte ratio (LMR) (4–6).

Papillary thyroid carcinoma (PTC) is the most common type of differentiated thyroid carcinoma worldwide. Its incidence has been increasing in recent years all over the world. Ten-year cancer-specific survival is $>90\%$ (7). Many studies and meta-analyses have found a higher incidence of thyroid cancer in thyroiditis presenting with chronic inflammation (8, 9). Numerous studies have investigated the relationship of PTC with

hematological inflammatory markers. Although NLR is recommended as a good biomarker in thyroid cancer patients in many large-scale studies, the use of NLR as a prognostic marker is still controversial due to the inconsistency of long-term results (10). Mean platelet volume (MPV) has been recommended as an auxiliary diagnostic tool in differentiating between malignant and benign thyroid nodules in studies conducted on patients with thyroid cancer (11). Preoperative low LMR dramatically predicted a high risk for recurrence in patients (5). PLR was significantly higher in patients with both thyroiditis and papillary cancer compared to the control group (4).

In this study; inflammation-related hemogram parameters such as MPV, red cell distribution width (RDW), NLR, RDW-platelet ratio (RPR), MPV-lymphocyte ratio (MLR) and MPV-platelet ratio (MPR) which are considered as potential biomarkers in tumorigenesis, were collected and their efficacy in differential diagnosis in follicular adenoma (FA), well differentiated thyroid tumor of uncertain malignant potential (WDT-UWP) and PTC were evaluated. Although there are many studies investigating the relationship between PTC and FA with hemogram parameters, as far as we know, this is the first study involving WDT-UWP.

Material and Method

The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. In this observational

retrospective study, 240 patients who underwent total thyroidectomy at Kocaeli University Medical Faculty Hospital due to multinodular goiter, benign nodules causing a tracheal compression and thyroid cancer between January 2011-January 2021 were included. In addition, 47 random patients without thyroidectomy, autoimmune thyroid disease and thyroid nodules were determined as the control group (Figure 1). In the control group, autoimmune thyroid disease and thyroid nodule were excluded by evaluation with thyroid antibodies and ultrasonography. The results of patients with total thyroidectomy between the ages of 18-85 were included in the study. Patients with malignancy, hematological benign and malignant diseases, inflammatory diseases, systemic autoimmune disease, diabetes mellitus, liver and kidney failure, anemia, steroid or immunosuppressive drug use were excluded to reduce the effect of confounding factors. The data of the patients were

obtained retrospectively from the patient archive files and the hospital data processing system. Study subjects were divided into 5 groups. Group 1: control group, group 2: FA group, group 3: WDT-UMP group, group 4: non-metastatic PTC group, group 5: metastatic PTC group. Comparisons of the hemogram parameters associated with inflammation such as MPV, NLR, RPR, MPR, MLR were made between the groups. The NLR was calculated by dividing the neutrophil count by the absolute lymphocyte count. The RPR was calculated by dividing the RDW count by the platelet count. The MPR was calculated by dividing the MPV count by the platelet count. The MLR was calculated by dividing the MPV count by the lymphocyte count. The postoperative pathological diagnoses of the patients were obtained from the result tracking system of pathology department with the approval of the chief physician.

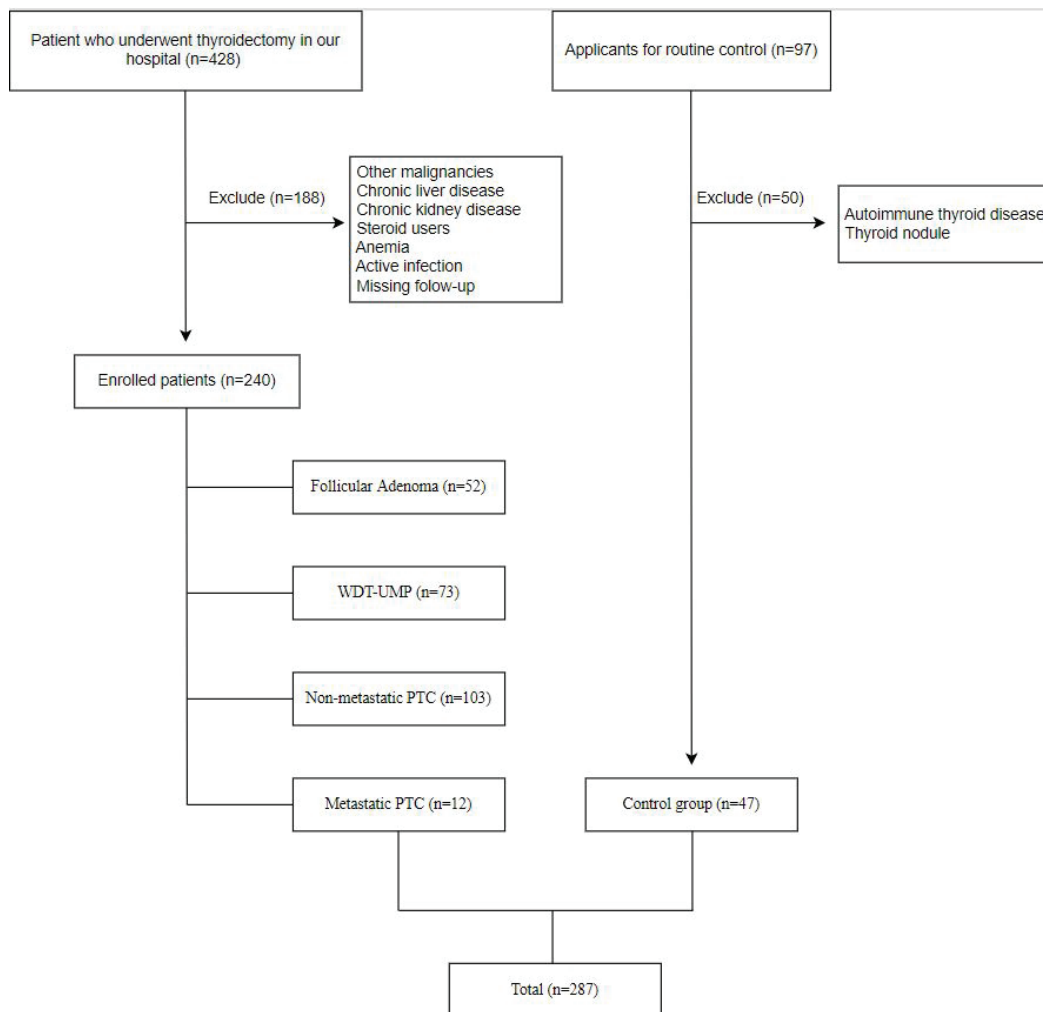


Figure 1
Flowchart on study population.

Statistical Analysis

All statistical analyzes were performed using IBM SPSS version 20.0 (SPSS, Chicago, IL, USA). Normality assumption was evaluated using Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk tests. Numerical variables were given as mean±standard deviation, median (25-75th percentile) and categorical variables as numbers (percentage). Numerical variables between groups were compared using independent samples t-test/Mann-Whitney U test and Kruskal-Wallis tests. Dunn test was used for the pairwise multiple comparisons. Spearman and Pearson correlation analysis was used for numerical variables. The relationship between categorical variables was evaluated using the Chi-square test. All statistical analyzes were performed with 5% significance. Bilateral p value <0.05 was considered statistically significant.

Results

In this study, we retrospectively evaluated the medical data of 287 patients. While 77.0% (n=221) of the patients included in the study were female, 23.0% (n=66) were male. 66% (n=31) of the control group were female and 34% (n=16) were male. In the other groups, 79.2% (n=190) were female and 20.8% (n=50) were male. The average age of patients was 50 (37-59). The mean age of the control group was 35.23±12.40, and 51.28±13.67 in the other groups. 16.4% (n=47)

of the study population consisted of patients without thyroid nodules in ultrasonographic examination. Individuals in the control and patient groups were euthyroid and mean TSH value was 1.2 (0.5-2.2) µIU/mL. The mean size of the lesion detected in the total thyroidectomy material was 1.7 (1.0-3.0) cm. The demographic data and hemogram parameters of all groups are given in table 1.

In terms of WBC counts, there was a difference between group 3 with group 4 and group 5 (p=0.042, p=0.014; respectively). Similarly, neutrophil and lymphocyte counts were lower in group 3 group 4 and group 5 (p<0.005). RDW was significantly lower in the control group compared to all other groups (p<0.001). MPV was found to be significantly higher in the control group compared to all other groups (p<0.001). MPV was significantly higher in FA group compared to WDT-UMP and PTC group (p=0.001 and p=0.016; respectively). When hemogram parameters were compared according to gender, RDW and platelet count were found to be higher in women (p<0.001). MPR was found to be higher in man compared to women (p=0.003). Other parameters are similar for both sexes (Table 2).

Correlation analysis results between tumor size and hemogram parameters between groups are given in Table 3.

Table 1

Comparison of demographic data, hemogram parameters and tumor size among the five groups

Parameters	Group 1 (Control)	Group 2 (Follicular Adenoma)	Group 3 (WDT-UMP)	Group 4 (Non-metastatic PTC)	Group 5 (Metastatic PTC)	P
Number	16.4% (47)	18.1% (52)	25.4% (73)	35.9% (103)	4.2% (12)	
Gender (F/M)	31/16	42/10	56/17	83/20	9/3	0.355*
Age (Year)	32(24-44)	52(38.5-63)	54(48-63.5)	49(38-57)	72(57-83)	<0.001
WBC (x10 ³ /µL)	6.7(5.7-7.5)	6.9(5.4-8.2)	6.4(5.9-7.7)	7.0(5.5-8.8)	8.4(6.1-9.1)	0.018
Hemoglobin (g/dL)	13.8(12.2-15.0)	13.0(12.0-13.8)	13.4(12.2-14.3)	13.0(12.0-14.2)	12.2(11.4-14.2)	0.190
Neutrophil (x10 ³ /µL)	3.7(3.1-4.5)	4.2(3.1-5.1)	3.6(0.6-4.4)	4.1(3.3-5.8)	4.9(3.9-5.4)	0.002
Lymphocyte (x10 ³ /µL)	2(1.7-2.5)	2.1(1.8-2.5)	1.9(1.0-2.3)	2.1(1.7-2.6)	2.3(1.4-2.9)	0.031
RDW (%)	13.0(12.0-13.2)	14.0(13.0-14.6)	14.5(13.1-15.7)	13.6(13.0-14.0)	14.1(13.2-15.7)	<0.001
Platelet (x10 ³ /µL)	272(214-314)	244(210-284)	246(217-303)	254(214-306)	252(236-356)	0.844
MPV (fL)	9.9(9.2-10.8)	8.7(8.0-9.3)	8.0(7.0-8.7)	8.5(8.0-9.0)	7.5(7.0-8.4)	<0.001
NLR	1.7(1.3-2.2)	2.0(1.4-2.4)	1.7(1.3-2.4)	2.0(1.5-2.8)	1.7(1.3-2.9)	0.173
RPR	0.047(0.041-0.058)	0.056(0.047-0.066)	0.059(0.051-0.067)	0.055(0.045-0.064)	0.058(0.045-0.066)	0.029
MPR	0.037(0.031-0.044)	0.035(0.030-0.043)	0.031(0.025-0.038)	0.033(0.026-0.042)	0.028(0.020-0.039)	0.026
MLR	0.004(0.003-0.006)	0.004(0.003-0.004)	0.004(0.003-0.008)	0.0039(0.0031-0.0053)	0.0031(0.0028-0.0051)	0.023
TSH (µIU/mL)	1.3(0.6-2.0)	1.2(0.5-2.0)	1.3(0.5-2.1)	1.2(0.6-2.3)	1.4(0.3-4.0)	0.989
Tumor size (cm)	-	2.4(1.3-3.2)	1.7(1.0-3.0)	1.5(0.9-2.3)	4.5(3.4-5.0)	<0.001

WBC: White Blood Cell, MPV: Mean Platelet Volume, RDW: Red Cell Distribution Width, RPR: RDW-Platelet Ratio, MPR: MPV-Platelet Ratio, NLR: Neutrophil-Lymphocyte Ratio, MLR: Monocyte-Lymphocyte Ratio, TSH: Thyroid Stimulating Hormone

* Chi-square test. Other results include the Kruskal-Wallis test.

Table 2 Comparison of demographic data, hemogram parameters and tumor size for both genders

Parameters	Female	Male	p
Number	77.0% (221)	23.0% (66)	
Age (Year)	48.9±15.0	47.6±13.6	0.525*
WBC (x10 ³ /μL)	6.7 (5.3-8.3)	7.0 (5.8-8.4)	0.418
Hemoglobin (g/dL)	12.9 (11.7-13.7)	15.0 (14.0-15.3)	<0.001
Neutrophil (x10 ³ /μL)	4.0 (3.1-5.1)	3.8 (3.0-5.0)	0.520
Lymphocyte (x10 ³ /μL)	2.1 (1.6-2.5)	2.2 (1.6-2.6)	0.461
RDW (%)	14.0 (13.0-15.0)	13.0 (12.7-14.0)	<0.001
Platelet (x10 ³ /μL)	260 (220-318)	224 (206-274)	<0.001
MPV (fL)	8.5 (8.0-9.3)	9.0 (7.8-9.4)	0.312
NLR	1.9 (1.4-2.5)	1.8 (1.3-2.2)	0.294
RPR	0.05 (0.04-0.06)	0.05 (0.04-0.06)	0.113
MPR	0.033 (0.025-0.040)	0.038 (0.030-0.044)	0.003
MLR	0.004 (0.003-0.005)	0.004 (0.003-0.005)	0.594
TSH (μIU/mL)	1.3 (0.6-2.3)	1.0 (0.4-1.7)	0.094
Tumor size (cm)	1.7 (1.0-2.8)	2.0 (1.0-4.0)	0.132

WBC: White Blood Cell, MPV: Mean Platelet Volume, RDW: Red Cell Distribution Width, RPR: RDW-Platelet Ratio, MPR: MPV-Platelet Ratio, NLR: Neutrophil-Lymphocyte Ratio, MLR: Monocyte-Lymphocyte Ratio, TSH: Thyroid Stimulating Hormone
*Independent samples t test. Other results include the Mann-Whitney U test.

Table 3 Correlation table of tumor size with hemogram parameters between groups

Parameters	Group 2 (Follicular Adenoma)		Group 3 (WDT-UMP)		Group 4 (Non-metastatic PTC)		Group 5 (Metastatic PTC)	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Age (Year)	-,217*	,122	-,087	,462	-,098	,325	,575	,050
WBC (x10 ³ /μL)	,054*	,705	,025	,831	,019	,847	,081	,802
Neutrophil (x10 ³ /μL)	,030*	,833	,052	,661	-,027	,783	,230	,473
Lymphocyte (x10 ³ /μL)	,104*	,462	-,085	,476	-,158	,112	-,312	,324
Hemoglobin (g/dL)	,028*	,843	-,081	,497	-,048	,633	-,595*	,041
Platelet (x10 ³ /μL)	-,065*	,646	,102	,390	-,117	,239	-,358	,254
MPV (fL)	,072*	,612	,099	,406	,071	,477	-,183	,569
RPR	,003*	,981	-,044	,715	,081	,416	,470	,123
MPR	,053*	,710	-,006	,962	,101	,309	,177	,583
NLR	-,012	,931	,148	,213	,060	,544	,219	,494
RDW (%)	-,142	,315	,017	,886	-,075	,449	-,034	,916
MLR	-,155	,272	,115	,331	,148	,135	,092	,776
TSH (μIU/mL)	-,136	,348	-,088	,457	,209*	,034	,261	,413

WBC: White Blood Cell, MPV: Mean Platelet Volume, RDW: Red Cell Distribution Width, RPR: RDW-Platelet Ratio, MPR: MPV-Platelet Ratio, NLR: Neutrophil-Lymphocyte Ratio, MLR: Monocyte-Lymphocyte Ratio, TSH: Thyroid Stimulating Hormone
*Pearson correlation analysis. Other results include the Spearman correlation analysis

Discussion

Papillary thyroid cancers' (PTC) incidence is constantly increasing all over the world. However, parameters that can be used as tumor markers in screening are not satisfactory. There is strong evidence that inflammatory cells such as macrophages, neutrophils, lymphocytes interact with the microenvironment and play a role in tumorigenesis (3). In this study, we found a strong association of hemogram-associated systemic inflammatory markers such as MPV and RDW with thyroid cancer.

Common belief is that differentiated thyroid cancers are associated with a low-grade systemic inflammatory response (1). The relationship between NLR and thyroid cancer has been investigated in many previous studies. Although the NLR is inexpensive, practical and easy to access, its use in PTC patients remains controversial. Paliogiannis et al. demonstrated that an increased NLR in thyroid cancer patients compared to benign goiter (12). In a study of differentiated thyroid cancer patients, the NLR was found to be similar to patients with benign thyroid nodules. However, a relation was seen between tumor size and NLR in thyroid cancer patients (13). In a meta-analysis of 6 large cohorts, statistically similar results for NLR were found between differentiated thyroid cancer (DTC) patients and patients with benign nodules (14). In a meta-analysis of nine studies of 3081 patients, NLR was not generally associated with disease-free survival (DFS). However, in the same study, higher NLR was significantly associated with larger tumor size and metastasis status (10). In terms of NLR in our study; FA, WDT-UJP, non-metastatic PTC and metastatic PTC groups were found to be similar compared to controls. Also, there was no correlation between NLR and tumor size. However, WBC, neutrophils and lymphocytes were found to be lower in WDT-UJP compared to non-metastatic PTC and metastatic PTC, although they were similar between NLR groups in post-hoc analysis. A interpretation of our results is that the NLR as an indicator of subclinical chronic inflammation is not a useful parameter in preoperative differentiation of thyroid cancer from WDT-UJP and follicular adenoma.

Stimulated platelets play an important role in the tumorigenesis of cancer. Mean platelet volume (MPV) is an indirect indicator of activated platelets and has been associated with many malignant diseases such as lung, colon and stomach cancer, cardiovascular diseases, and rheumatic diseases (15). In many previous studies, conflicting results were obtained between thyroid cancer and MPV. In a study conducted

on patients with malignant thyroid nodules, MPV was found to be statistically higher than those with benign nodules (11). Similar results were obtained in the study conducted by Ozmen et al. on DTC patients (16). In a study of patients with PTC, MPV was found to be similar to multinodular goiter and healthy volunteers (17). On the contrary to these studies, there are several studies in which MPV value was detected to be low in PTC. In patients with thyroid cancer, lower MPV values were found compared to the control group, and MPV was found to be associated with tumor stage and lymph node metastasis (18). Similarly, in a study conducted by Li et al., a significant reduction in MPV was found in patients with thyroid cancer compared to those with benign thyroid lesions (19). In our study, MPV was found to be higher in the control group than those with both benign and malignant thyroid lesions. In subgroup analysis, MPV was found higher in FA group compared to WDT-UJP and PTC group.

Although the mechanism is not clearly understood, dysregulation in bone marrow cells may contribute to altered MPV. In addition, the decrease in MPV may be associated with the increase in consumption of large platelets in inflammatory events (19). In a study conducted on patients with pancreatic cancer, 5-year overall survival (OS) rates and 5-year cancer-specific survival (CSS) rates were found to be higher in patients with low MPV compared to those with high. In this study, MPV was defined as an independent prognostic indicator for both OS and CSS (20). MPV and CSS, locoregional control (LC), recurrence-free survival (RFS) have been found to be closely related in patients with oropharyngeal cancer. In addition, MPV was identified as an independent prognostic factor in multivariate analysis (21). Low MPV was found to correlate with decreased metastasis in patients with gastric cancer, and it was observed that these patients had a better response to chemotherapy (22). Similar results were obtained in studies conducted in bladder and breast cancer (23, 24). Reduction in platelet size and low MPV in cancer patients may potentially reflect degranulated "exhausted" platelets secreting cytokines that stimulate tumor growth. The result obtained from the literature and our study is that lower MPV values may be a marker in the early diagnosis of thyroid cancer.

RDW is a simple and inexpensive parameter that reflects changes in erythrocyte volume and is used in the differential diagnosis of anemias. Recent studies show that RDW is increased in atherosclerotic heart disease, inflammatory bowel disease, rheumatoid arthritis and many malignancies characterized by inflammation (25,26). A meta-analysis conducted by

Hu et al. on various types of cancers revealed that higher RDW values were associated with worse oncologic outcomes and RDW has been proposed as a prognostic marker (27). There are few studies investigating the usability of RDW in thyroid cancer. In a study conducted by Aktas et al., RDW was found to be significantly higher in malignant thyroid nodules compared to benign nodules and control groups (28). Recent studies showed that RDW was significantly higher in DTC and PTC patients than in the control group (16,29). In another study, when the postoperative results of patients who underwent thyroidectomy due to atypia/follicular lesion of undetermined significance were divided as benign and malignant, preoperative RDW was found to be higher in the malignant group than in the benign group (30). In our study, higher RDW was found in all groups compared to the control group. The conclusion to be drawn from our study is that RDW is not a useful tool to predict thyroid cancer. However, these results suggest that RDW can be used as a tool to predict thyroid nodule development. There are several limitations in this study. Our study is a retrospective nature and it had a relatively small sample size. In addition, the effect of hemogram parameters on the survey could not be evaluated.

Conclusion

In this study we found that thyroid cancer patients had lower MPV and higher RDW compared to controls. Our findings suggest that MPV can be used as a possible biomarker in the diagnosis of PTC patients. Low MPV should alert the physician to possible malignancy in patients being followed up for thyroid nodules. In addition, although high RDW does not distinguish between malignant and benign, it may be useful in demonstrating the presence of a thyroid nodule. Moreover, these simple and low-cost parameters can help to support other costly methods such as ultrasonography and fine-needle aspiration biopsy to differentiate malignant lesions.

Conflict of Interest Statement

The authors have no conflicts of interest to declare.

Ethical Approval

The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. This study was approved by Kocaeli University Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee with project number GOKAEK-2021/2.05 2021/7.

Consent to Participate and Publish

Not applicable

Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Availability of Data and Materials

The datasets used and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Authors Contributions

MS: Conceptualization; Investigation; Validation; Visualization; Writing-original draft.

ZC: Formal analysis; Investigation; Project administration; Supervision; Writing-review & editing.

AS: Investigation; Validation; Writing-original draft.

BÇ: Formal analysis; Investigation; Visualization; Writing-original draft.

BS: Resources; Supervision; Writing-review & editing.

EG: Project administration; Investigation; Project administration;

DK: Conceptualization; Visualization; Investigation

References

1. Hsu DS, Kim MK, Balakumaran BS, et al. Immune signatures predict prognosis in localized cancer. *Cancer Investigation*. 2010;28(7):765-73.
2. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: Back to Virchow? Vol. 357, *Lancet*. Elsevier Limited; 2001. p. 539-45.
3. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature*. 2002;420(6917):860-7.
4. Ari A, Gunver F. Comparison of neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio in patients with thyroiditis and papillary tumors. *Journal of International Medical Research*. 2019;47(5):2077-83.
5. Yokota M, Katoh H, Nishimiya H, et al. Lymphocyte-monocyte ratio significantly predicts recurrence in papillary thyroid cancer. *Journal of Surgical Research*. 2020;246:535-43.
6. Çölkesen F. Pankreas kanserli hastalarda hematolojik parametrelerin (mean platelet volume, nötrofil/lenfosit oranı, trombosit/lenfosit oranı, eozinofil ve lenfosit sayısı) prognoz - tedavi takibinde kullanılabilirliklerinin araştırılması. Selçuk Üniversitesi, Yayınlanmış Uzm tezi, Konya. 2015.
7. Lang BH, Ng CP, Au KB, et al. Does preoperative neutrophil lymphocyte ratio predict risk of recurrence and occult central nodal metastasis in papillary thyroid carcinoma?. *World journal of surgery*. 2014;2605-12.
8. Lian L, Xia YY, Zhou C, et al. Mean platelet volume predicts chemotherapy response and prognosis in patients with unresectable gastric cancer. *Oncology letters*. 2015;10(6):3419-24.
9. Hussein O, Abdelwahab K, Hamdy O, et al. Thyroid cancer associated with Hashimoto thyroiditis: similarities and differences in an endemic area. *Journal of the Egyptian National Cancer Institute*. 2020;32(1):1-4.

10. Li MM, Yue CX, Fu S, et al. Platelet volume is reduced in metastasing breast cancer: Blood profiles reveal significant shifts. *Cancer Management and Research*. 2019;11:9067.
11. Lai X, Xia Y, Zhang B, et al. A meta-analysis of Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma risk. *Oncotarget*. 2017;8(37):62414.
12. Wang X, Cui MM, Xu Y, et al. Decreased mean platelet volume predicts poor prognosis in invasive bladder cancer. *Oncotarget*. 2017;8(40):68115.
13. Feng J, Wang Y, Shan G, et al. Clinical and prognostic value of neutrophil-lymphocyte ratio for patients with thyroid cancer: A meta-analysis. *Medicine*. 2020;99(20).
14. Al-Kindi SG, Refaat M, Jayyousi A, et al. Red cell distribution width is associated with all-cause and cardiovascular mortality in patients with diabetes. *BioMed research international*. 2017;2017.
15. Sit M, Aktas G, Ozer B, et al. Mean platelet volume: an overlooked herald of malignant thyroid nodules. *Acta Clinica Croatica*. 2019;58(3):417.
16. Montagnana M, Danese E. Red cell distribution width and cancer. *Annals of translational medicine*. 2016;4(20).
17. Paliogiannis P, Scognamillo F, Bellomo M, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio as a predictor of thyroid papillary carcinoma. *Acta Med Mediterr*. 2015;31:371-5.
18. Hu L, Li M, Ding Y, et al. Prognostic value of RDW in cancers: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(9):16027.
19. Liu CL, Lee JJ, Liu TP, et al. Blood neutrophil-to-lymphocyte ratio correlates with tumor size in patients with differentiated thyroid cancer. *Journal of surgical oncology*. 2013;107(5):493-7.
20. Aktas G, Sit M, Karagoz I, et al. Could red cell distribution width be a marker of thyroid cancer. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2017;27(9):556-8.
21. Liu JF, Ba L, Lv H, et al. Association between neutrophil-to-lymphocyte ratio and differentiated thyroid cancer: a meta-analysis. *Scientific reports*. 2016;6(1):1-7.
22. Sevinc B, Karahan O, Ay S, et al. Red cell distribution width as a marker of thyroid papillary carcinoma. *Translational Surgery*. 2016;1(2):41-.
23. Pyo JS, Sohn JH, Kang G. Diagnostic and prognostic roles of the mean platelet volume in malignant tumors: a systematic review and meta-analysis. *Platelets*. 2016;27(8):722-8.
24. Kayilioglu SI, Dinc T, Sozen I, et al. Thyroid nodules with atypia or follicular lesions of undetermined significance (AUS/FLUS): analysis of variables associated with outcome. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2015;15(23):10307-11.
25. Ozmen HK, Askin S, Simsek E, et al. Mean Platelet Volume and Red Cell Distribution Width in Differentiated Thyroid Cancer Patients. *Open Medicine Journal*. 2019;6(1).
26. Dincel O, Bayraktar C. Evaluation of platelet indices as a useful marker in papillary thyroid carcinoma. *Bratislava Med J*. 2017;118(3):153-5.
27. Yu YJ, Li N, Yun ZY, et al. Preoperative mean platelet volume and platelet distribution associated with thyroid cancer. *Neoplasma*. 2017;64(4):594-8.
28. Li N, Fu S, Cui MM, et al. Platelet distribution width and serum albumin levels for discrimination of thyroid cancer from benign thyroid nodules. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP*. 2017;18(7):1773.
29. Yagyu T, Saito H, Sakamoto T, et al. Decreased mean platelet volume predicts poor prognosis in patients with pancreatic cancer. *BMC surgery*. 2021;21(1):1-8.
30. Delago D, Knittelfelder O, Jakse G, et al. The decreased mean platelet volume is associated with poor prognosis in patients with oropharyngeal cancer treated with radiotherapy. *Radiation Oncology*. 2020;15(1):1-2.

TEK TARAFLI SERVİKAL AĞRI VE RADİKÜLOPATİSİ OLAN HASTALARDA TRAPEZİUS, MASSETER VE STERNOKLEİDOMASTOİD KAS KALINLIKLARININ, AĞRI EŞİĞİNİN VE ÖZÜRLÜLÜĞÜN DEĞERLENDİRİLMESİ

EVALUATION OF TRAPEZIUS, MASSETER AND STERNOCLEIDOMASTOID MUSCLE THICKNESS, PAIN THRESHOLD AND DISABILITY IN PATIENTS WITH UNILATERAL CERVICAL PAIN AND RADICULOPATHY

Hüseyin Alper KIZILOĞLU¹, Veyssel Atilla AYYILDIZ², Hatice YAKUT³, Zülal BEKAR³

¹Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji Ana Bilim Dalı, Tokat, TÜRKİYE

²Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji Ana Bilim Dalı, Isparta, TÜRKİYE

³Süleyman Demirel Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Ana Bilim Dalı, Isparta, TÜRKİYE

Cite this article as: Kızıloğlu HA, Ayyıldız VA, Yakut H, Bekar Z. Tek Taraflı Servikal Ağrı ve Radikülopatisi Olan Hastalarda Trapezius, Masseter ve Sternokleidomastoid Kas Kalınlıklarının, Ağrı Eşiğinin ve Özürlülüğün Değerlendirilmesi. Med J SDU 2022; 29(4): 619-628.

Öz

Amaç

Kronik servikal ağrı, dünya çapında gözlenen en yaygın kas iskelet sistemi semptomlarından biridir. Çalışmamızda tek taraflı kronik boyun ağrısı olan olguların ultrasonografide(USG) boyun bölgesinde ve boyun bölgesine komşu kas gruplarında varsa kalınlık değişimlerini göstermeyi amaçladık. Ayrıca aynı hasta grubunun, basınç algometrede kasların ağrı eşiğindeki değişimi göstermeyi de amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Tek taraflı boyun ağrısı olup, servikal manyetik rezonans görüntüleme(MRG) disk herniasyonu olan, elektromyografide(EMG) radikülopati bulguları kanıtlanan ve 12 hafta veya üzeri ağrısı olan (kronik boyun ağrısı tanımına uyan) hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma prospektif olarak yapılmıştır. Toplamda 32 hasta (25 kadın, 7 erkek) dahil edilmiştir. Hastaların ağrılarını değerlendirmede vizüel analog

skala(VAS) testi, basınç algometre ile ölçüm ve boyun özürlülük testi yapılmıştır. Hastaların masseter, sternokleidomastoid (SKM) ve trapezius kas kalınlıkları USG ile ölçülmüştür. Ayrıca her üç kasın ağrı eşikleri basınç algometre ile belirlenmiştir.

Bulgular

Hastaların yaşları 20-69 arasında değişmekte olup ortalama yaşları $49,71 \pm 11,73$ 'dur. Ağrı olan ve olmayan tarafta SKM, trapezius ve masseter kası ağrı eşik seviyeleri için istatistiksel anlamlı fark gözlenmemiştir (sırası ile $p = 0,645$; $p = 0,386$; $p = 0,545$). Ağrı olan ve olmayan tarafta SKM, trapezius ve masseter kas kalınlığı için istatistiksel anlamlı fark gözlenmemiştir (sırası ile $p = 0,76$; $p = 0,563$; $p = 0,603$).

Sonuç

Tek taraflı kronik boyun ağrısı olan hastada, ağrı olan tarafta ve olmayan tarafta çalışılan her 3 kas için (trapezius, sternokleidomastoid kas ve masseter kası) ağrı eşiklerinde istatistiksel anlamlı fark gözlenme-

Sorumlu yazar ve iletişim adresi /Corresponding author and contact address: H.A.K. / alperkzloglu@hotmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 27.09.2022 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 24.11.2022

ORCID IDs of the authors: H.A.K: 0000-0002-6921-8716; V.A.A: 0000-0003-0252-9023;

H.Y: 0000-0002-0033-0144; Z.B: 0000-0002-2076-1152

miştir. Kas kalınlıklarının USG ile ölçümünde de her 3 kas için (trapezius, sternokleidomastoid kas ve masseter kası) ağrı olan ve olmayan taraf için istatistiksel anlamlı fark gösterilememiştir.

Anahtar Kelimeler: Kas kalınlıkları, Servikal ağrı, Ultrasonografi

Abstract

Objective

Chronic cervical pain is one of the most common musculoskeletal symptoms observed worldwide. In our study, we aimed to show the thickness changes, if any, in the neck region and muscle groups adjacent to the neck region in ultrasonography (USG) of patients with unilateral chronic neck pain. We also aimed to show the change in the pain threshold of the muscles in pressure algometry in a separate patient group.

Material and Method

Patients with unilateral neck pain, disc herniation on cervical magnetic resonance imaging (MRI), radiculopathy findings proven on electromyography (EMG), and pain for 12 weeks or longer (fitting the definition of chronic neck pain) were included in the study. The study was conducted prospectively. A total of 32 patients (25 women, 7 men) were included. Visual analog scale (VAS) test, pressure algometer measurement and neck disability test were

used to evaluate the pain of the patients. Masseter, sternocleidomastoid (SCM) and trapezius muscle thicknesses of the patients were measured by US. In addition, pain thresholds of all three muscles were determined by pressure algometer.

Results

The mean age of the patients was 49.71 ± 11.73 years. No statistically significant difference was observed for the pain threshold levels of SCM, trapezius and masseter muscles on the side with and without pain ($p = 0.645$; $p = 0.386$; $p = 0.545$, respectively). No statistically significant difference was observed for SCM, trapezius and masseter muscle thicknesses on the pain and non-pain side ($p = 0.76$; $p = 0.563$; $p = 0.603$, respectively).

Conclusion

There was no statistically significant difference in pain thresholds for all 3 muscles (trapezius, sternocleidomastoid muscle, and masseter muscle) worked on the pain and non-pain side in the patient with unilateral chronic neck pain. In the measurement of muscle thickness by US, no statistically significant difference was found for the side with and without pain for all 3 muscles (trapezius, sternocleidomastoid muscle and masseter muscle).

Keywords: Cervical pain, Muscle thicknesses, Ultrasonography

Giriş

Kronik servikal ağrı, dünya çapında gözlenen en yaygın kas iskelet sistemi semptomlarından biridir. Geçtiğimiz 10 yıl boyunca prevalansı % 12,1 - 71,5 arasında olup kronik bel ağrısı ile yakın prevalanstadır (1). Kronik boyun ağrısı servikal bölgedeki anatomik yapıların yanısıra servikal bölge dışındaki anatomik yapıları da ilgilendiren bir semptomdur. Azalmış kas gücü ve enduransı, hareket açıklığında sınırlanma, kas aktivasyon paterninde değişme, baş postürünün öne doğru olması, propriyosepsiyon defisiti ve fizyolojik disfonksiyonlar kronik boyun ağrısına neden olan durumlardan bazılarıdır (2).

Servikal kaslar boynun stabilizasyonunu ve fonksiyonunu sağlamada önemli rol üstlenmektedir. Multifidus kası vertebra stabilizasyonunu ve fonksiyonunu sağlayan en önemli kaslardan biridir (3). Bu motor kas grupları, servikal köklerin primer dorsal ramusundan innerve olurlar. Kronik boyun ağrısı olan

olgularda servikal kasların elektriksel aktivitesinde, mimarisinde (kas boyutu ve hacmi), biyomekaniğinde (güç ve endurans) değişimler ve disfonksiyonlar gösterilmiştir (4). Bu kasların boyutlarında ve elektriksel aktivitelerindeki değişimler kasların mekaniğini etkilemektedir.

Ultrasonografi (USG) kas boyutlarını değerlendirmede; güvenilir, basit, ucuz, noninvaziv ve geçerli bir metottür. Kaslar hakkında somut veri elde etmek amacıyla kas kesitsel alanı [cross-sectional area (CSA) (cm²)] ve kas kalınlığı literatürde servikal bölgede yaygın olarak kullanılan değerlendirme metodudur (5).

Servikal radikülopati, sinir kökünün inflamasyonu veya sıkışması nedeniyle oluşan durumu tanımlar ve radikülopatinin en sık sebebi disk herniasyonlarıdır (6). Radikülopati varlığı elektrodiagnostik testler ile doğrulanır, bu elektrodiagnostik testler; elektromiyografi (EMG) ile sinir iletim çalışması (NCS)'dir (7).

Ağrının niteliği ve yoğunluğu, subjektif deneyimlere bağlı olarak bireysel tanımlanan bir parametredir. Ağrının yoğunluğunu göstermek için hastaya bağlı olarak vizüel analog skala (VAS) ve grafik derecelendirme ölçeği (GRS) kullanılabilir. Ancak hasta veya hekim tarafından oluşturulan bu ağrı çizim yöntemlerinin güvenilirliği ve geçerliliği tartışmalıdır. Ağrı yoğunluğunu daha objektif verilerle dökümanate etmek amacıyla algometre adı verilen basınç-ağrı eşliğini ortaya çıkaran cihazlar geliştirilmiştir (8). Bu cihaz temelde basınç hassasiyetindeki değişimleri tanımlayarak hastanın kaydedilen tolerans değerini belirler. Algometreler fibromiyalji ve tetik noktaları değerlendirmede oldukça objektif veri sağlayan kullanışlı cihazlardır (8).

Çalışmamızda trapezius ve SKM kaslarını dahil ettik. Ayrıca masseter kasını da boyun bölgesini etkileyebileceğini düşünerek değerlendirdik.

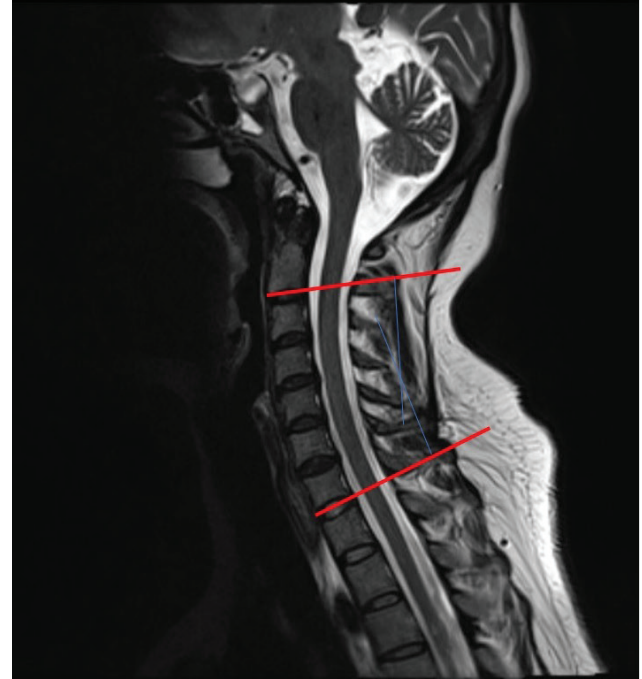
Bu çalışmada MRG servikal disk herniyasyonu olan ve EMG ile radikülopatisi gösterilen kronik boyun ağrısı olan olgularda servikal kaslardan trapezius ve SKM kaslarının ve ayrıca masseter kasının basınç algometre ile ağrı eşliğini dökümanate etmeyi ve kas kalınlıklarını USG yardımıyla göstermeyi amaçladık. Ayrıca hastaların kas kalınlıkları ile kassal endurans testlerinin, ağrının (algometre ile gösterilmiş olan ağrı eşliği derecesinin), cobb açısı ve boyun özürüllük seviyesi ile ilişkisini ortaya koymayı hedefledik.

Gereç ve Yöntem

Bu araştırma, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 18/04/2018 ve 106 sayılı izni ile yürütülmüştür. Çalışmamız "Hel-sinki Deklarasyonu"na göre yapılmıştır.

Çalışma, hastanemiz fiziksel tıp ve rehabilitasyon (FTR) polikliniğine Ocak 2019 - Kasım 2019 tarihleri arasında boyun ağrısı ile başvuran hastalar üzerinden prospektif olarak gerçekleştirildi. Çalışmamıza tek taraflı boyun ağrısı olup, servikal MRG'de disk herniyasyonu olan, EMG'de radikülopati bulguları kanıtlanan ve 12 hafta veya üzeri ağrısı olan (kronik boyun ağrısı tanımına uyan) hastalar dahil edilmiştir. Toplamda 32 hasta (25 kadın, 7 erkek) dahil edilmiştir. Hastaların ağrılarını değerlendirmede VAS testi, basınç algometre ile ölçüm ve boyun özürüllük testi yapılmıştır. Bu testte hastalara 10 cm uzunluğunda bir ölçek hazırlandı. Ölçeğin 0. noktasına "hiç ağrım yok" ve ölçeğin 10. cm noktasına "dayanılamayacak kadar çok ağrım var" yazıldı. Daha sonra hastanın kendi ağrısının derecesini bu ölçekte karşılık gelen yere işaretlemesi istendi. Ayrıca servikal lordozda düzleşme varlığını ortaya koymak ve derecesini göstermek maksadıyla

T1 ağırlıklı sagittal MRG sekansı değerlendirilmiştir ve lordoz derecesi cobb açısı ile hesaplanmıştır. Literatürde servikal lordozu değerlendirmek amacıyla 2. ve 7. servikal (C) vertebralar arasında cobb açısı hesaplamada MRG ile röntgenogram arasında yüksek korelasyon gösterilmiştir (9). Cobb açısını hesaplamada MRG'de C2 ve C7 vertebraların inferior end platelerine horizontal çizgi çizildi ve bu iki çizgiye dik açı ile ikinci bir çizgi daha çekildi, bu iki dik çizgi arasındaki açı hesaplandı. Eğer ki iki horizontal çizgi paralel ise açı 0 kabul edildi (Resim 1).



Resim 1

Cobb açısı ölçümü sagittal T2 ağırlıklı MRG'de gösterilmiştir. C2 ve C7 inferior end platelerine paralel çizilen çizgiler (kalın kırmızı çizgi) arasındaki açı (ince mavi çizgiler) ölçülmüştür.

Hastaların servikal fleksör ve ekstensör kaslarına endurans testi yapılmıştır ve sayısal veriler kaydedilmiştir. Servikal fleksör endurans testte (10) hasta supin pozisyonda yatırılıp hastadan çenesini maksimum düzeyde sıkıştırması istendi. Çene izometrik kasılma şeklinde sabit tutuldu. Bu durumdayken hastanın başını sedyeden yaklaşık 2 - 2,5 cm kaldırması istendi. Test sırasında pozisyon kaybını önlemek amacıyla "çenenin sabit tut" , "başını dik tut" gibi verbal uyarılarda bulunuldu. Hastanın ağrısının dayanılmaz olduğu durumda ve istenilen pozisyonu bozduğu anda test sonlandırıldı. Hastanın uygun pozisyonda sabit olduğu süre kronometre ile saniye cinsinden kaydedildi. Servikal ekstensör endurans testte (11) ise hasta sed-

yeden başı çıkacak şekilde yüz üstü pozisyona getirildi. Hastanın kolları yan tarafa alındı ve 6. torakal vertebra seviyesinde bir kemer ile desteklendi. Daha sonra hastanın çenesini geriye çekip sabit şekilde durdurması istendi. Bu noktada kronometre başlatıldı ve saniye cinsinden süre tutulmaya başlandı. Hasta mevcut horizontal pozisyonunu koruyamadığı zaman, hastada belirgin ağrı ve rahatsızlık veya hastanın isteği üzerine test sonlandırıldı.

Her bir hasta için uluslararası geçerliliği bulunan 10 maddelik boyun özürüllük anketi yapıldı. Bu testte hastalar puanlarına göre: özürüllük yok (0 - 4 puan), hafif özürüllük (5 - 14 puan), orta derecede özürüllük (15 - 24 puan), şiddetli özürüllük (25 - 34 puan) ve tamamen özürüllük (35 puan ve üzeri) olmak üzere beş gruba klasifiye edildi (12).

Hastaların kontrastsız servikal MRG incelemesinde sagittal T1 ve T2 ağırlıklı görüntüler ile aksiyal T2 ağırlıklı görüntüler elde edilmiştir. T1 sagittal imajlar, time to echo (TE) değeri 11 ms, time to repetition (TR) değeri 551 ms, field of view (FOV) 240 x 240 mm, number of excitations (NEX) 3, kesit kalınlığı 3 mm ve sekans süresi 2 dakika olarak elde edilmiştir. T2 sagittal imajlar, TE değeri 130 msn, TR değeri 2610 msn, FOV değeri 240 x 240 mm, NEX 3, kesit kalınlığı 3 mm ve sekans süresi 2 dakika olarak elde edilmiştir. Aksiyal T2 ağırlıklı imajlar, TE değeri 18 ms, TR değeri 324 ms, FOV değeri 180 x 180 mm, NEX 3, kesit kalınlığı 3 mm ve sekans süresi 3,5 dk olarak elde edilmiştir. Tüm sekanslar turbo spin echo (TSE) görüntüleridir (Tablo 1).

MRG görüntülerinden sonra hastalara USG çekildi. Kullanılan USG cihazı Philips EPIQ Elite (Philips Me-

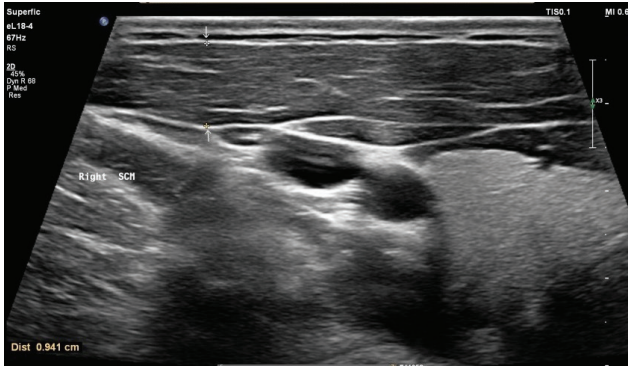
dical Systems, Eindhoven, The Netherlands) idi ve görüntüler MSK (muskuloskeletal) seçeneğinde 2 - 22 MHz aralığındaki frekansla eko yollayan eL18 - 4 MHz lineer proba elde edilmiştir. Prob aksiyal kesit elde edecek şekilde servikal (C) 4. vertebra düzeyinde tiroid glandı seviyesinde bilateral olarak anteriorda SKM kas kalınlığını ve aynı seviyede posteriorda trapezius kas kalınlığı elde edilmiştir. SKM ölçümünde hasta supin pozisyonda baş nötral konumda ve baş altında üç tane havlu koyularak, kollar yanlara uzanmış bir şekilde değerlendirilmiştir. Trapezius ölçümleri ise hasta yüz üstü yatırılarak baş nötral pozisyonda başın altında hiçbir destek olmadan yapılmıştır. Masseter kas kalınlığı ise supin pozisyonda hasta başının altında 3 havlu olacak şekilde hastanın başı nötral pozisyonda kas belirlendikten sonra ölçüm yapılmıştır. Kas kalınlıklarını elde ederken en geniş çapları belirlenerek en geniş eksene dik olacak şekilde kalınlık ölçümü iki USG kaliperi arası ölçüldü. SKM kası için anterior posterior yönünde yaklaşık olarak saat 1-6 hizasında hafif oblik olan eksene dik, trapezius kas kalınlığı ise mediolateral yönünde saat 2-8 hizasında olacak şekilde elde edilen eksene dik ölçüm yapıldı. Masseter kası için yaklaşık olarak kasın orta kısmında uzun ekseni olan saat 1-6 ekseni belirlendi ve bu eksene dik, kas kenarları USG kaliperi ile tespit edilerek ölçüldü. Kalınlık, cm birimi üzerinden elde edildi ve kaydedildi. Kasların sonografik görüntülerini karşılaştırma için elde ederken her hastaya aynı pozisyon uygulandı. SKM kasının sonografik ölçümü Resim 2'de, Resim 3'de masseter kasının ve Resim 4'de trapezius kasının görüntüleri gösterilmiştir.

Kasların ağrı eşliğini değerlendirmede basınç algometre cihazı kullanılmıştır. Kullanılan cihaz FORCE DIALTM FDK 20 marka 20 lbf x 0.25 lbf kapasitede

Tablo 1 Manyetik rezonans görüntülemeye kullanılan parametreler

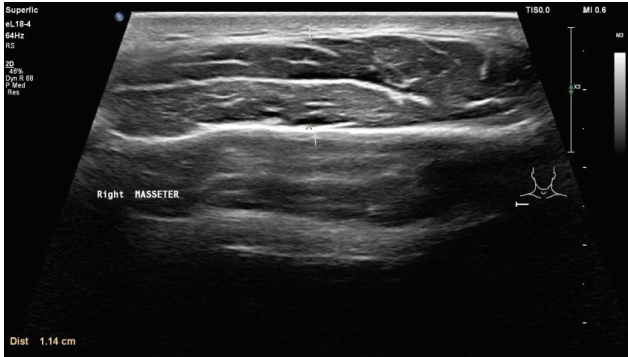
	Sagittal T1	Sagittal T2	Aksiyal T2
Sekans	TSE	TSE	TSE
TR (ms)	151	2610	324
TE (ms)	11	130	18
FOV (mm)	240x240	240x240	180x180
NEX	3	3	3
Kesit Kalınlığı (mm)	3	3	3
Sekans Süresi (dk)	2	2	3.5

10 kgf x 100 gf derecede algometre cihazıydı (Resim 5). Hasta nötral pozisyonda otururken, 15 dakika dinlendikten sonra, her iki tarafta SKM, trapezius kasları için yaklaşık olarak C4 vertebra seviyesinde, masseter kası için her iki tarafta kasın yaklaşık olarak orta noktasına denk gelecek şekilde algometre cihazı yerleştirildi. Cihaz kas üzerinde 1 cm² alan kaplamaktadır. Cihaz saniyede 1 kg/cm² basınç uygulayarak hastanın ağrı hissettiği basınç değeri pound (1 kg = 2,2 pound) cinsinden kaydedildi (13).



Resim 2

Sternokleidomastoid kasının sonografik ölçümü gösterilmektedir.



Resim 3

Masseter kasının sonografik ölçümü gösterilmektedir.

İstatistiksel Analiz

İstatistik analiz SPSS versiyon 20.0 (Armonk, NY: IBM Corp.) ile yapıldı. Değerlendirmede deskriptif istatistiksel değerlendirmede hastaların yaşları, cinsiyetleri, fleksiyon ve ekstansiyon servikal endurans ile cobb açısı verileri, ağrı olan ve olmayan tarafta SKM, masseter ve trapezius kas kalınlıkları ile ağrı eşik değerleri hesaplandı. Değerler minimum, maksimum değerler, ortalama verileri ve standart deviasyon (SD) olarak hesaplandı. SKM, masseter ve trapezius kas kalınlıkları ile ağrı eşik değerleri ağrı olan ve olmayan taraf ile karşılaştırılması bağımsız t testi ile yapıldı, p

< 0,05 değerleri istatistiksel anlamlı olarak yorumlandı. Kas kalınlıkları ile tek tek; boyun özürülük testi, servikal fleksör ve ekstensör endurans testleri, ağrı ve cobb açısı arasındaki ilişki pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi.

Bulgular

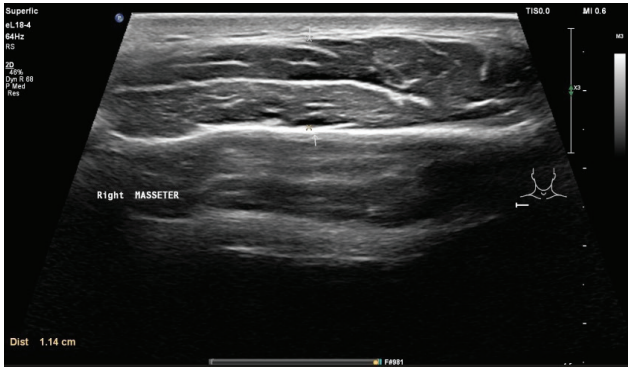
Çalışmaya 25'i kadın (% 78,1) ve 7'si erkek (% 21,9) toplam 32 hasta dahil edilmiştir. Hastaların yaşları 20-69 arasında değişmekte olup ortalama yaşları 49,71 ± 11,73'dur. Hastalar çalışma kapsamına uygun kronik tek taraflı boyun ağrısı olan hastalar grubundan seçilmiştir. Hastaların 17'sinin (% 53,1) boynunun sağ, 15'inin (% 46,9) sol tarafı ağrıaktadır. Hastaların 29'u (% 90,6) evli, 3'ü (% 9,4) bekarıdır. Hastaların 19'u (% 59,4) ilköğretim, 4 'ü (% 12,5) lise ve 9'u (% 28,1) üniversite mezunudur. Hastaların 17'si (%53,1) ev hanımı, 10 'u (% 31,3) memur ve 5'i (% 15,6) özel sektör çalışanıdır. Hastaların 13'ü (% 40,6) herhangi bir ağrı kesici kullanmamakta 19'u (% 59,4) nonsteroidal antiinflamatuar ilaçları basit analjezi amacıyla kullanmaktadır.

Boyun özürülük testinde; 1 hastada özürülük yok (% 3,1), 10 hasta hafif özürülük (% 31,3), 18 hasta orta derecede özürülük (% 56,3) ve 3 hasta şiddetli özürülük (% 9,4) gruplarına dahil edildi. Tamamen özürülük grubuna dahil edilen hasta yoktu. Boyun özürülük testinde ortalama değer 16,37 ± 7,11 olarak hesaplandı.

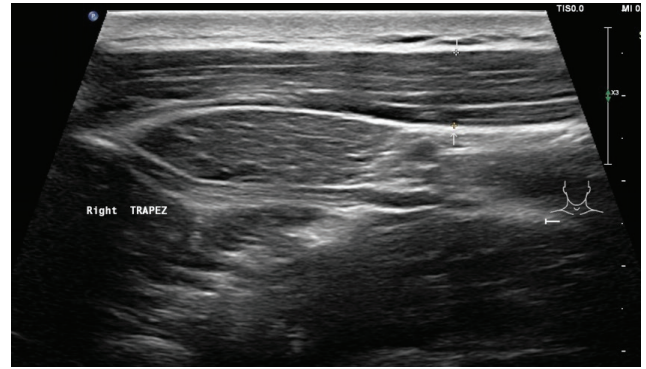
Hastaların ortalama VAS değeri 5,03 ± 2,94 cm'dir. Servikal fleksör endurans testinde ortalama saniye değeri 35,60 ± 31,20'dir. Servikal ekstensör endurans testinde ortalama saniye değeri 49,61 ± 48,18'dir. Servikal lordozu değerlendirmek amacıyla değerlendirilen cobb açıları ortalama 9,02 ± 7,78 derecedir (Tablo 2).

Ağrı olan ve olmayan tarafta SKM, trapezius ve masseter kası ağrı eşik seviyeleri için istatistiksel anlamlı fark gözlenmemiştir (sırası ile p = 0,645; p = 0,386; p = 0,545). Ağrı olan ve olmayan tarafta SKM, trapezius ve masseter kası kalınlığı için istatistiksel anlamlı fark gözlenmemiştir (sırası ile p = 0,76; p = 0,563; p = 0,603). Hastaların ağrı olan ve olmayan taraftaki trapezius, SKM ve masseter kaslarına ait değerlendirilmede, her iki tarafta ağrı eşiklerinde istatistiksel anlamlı fark çıkmamasına karşın ağrı olmayan tarafta ağrı eşikleri daha yüksek bulunmuştur (Tablo3).

USG'de ölçülen kas kalınlıkları ile (SKM, trapezius, masseter kasları ağrı olan ve olmayan taraflar için) boyun özürülük testi, servikal fleksör ve ekstensör



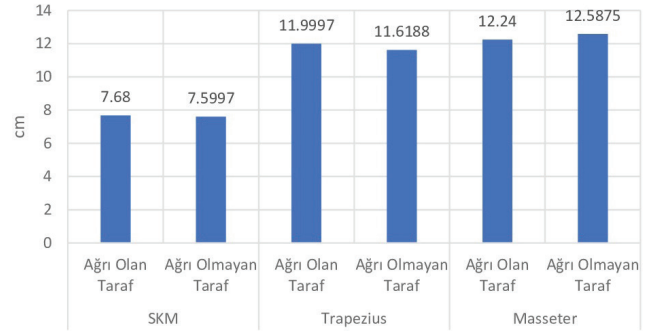
Resim 3
Masseter kasının sonografik ölçümü gösterilmektedir.



Resim 4
Trapezius kasının sonografik ölçümü gösterilmektedir.



Resim 5
Kullanılan basınç algometre cihazı gösterilmektedir.



Grafik 1
Uzunluk ortalamalarına göre ağrı olan ve olmayan tarafta kas kalınlıkları

endurans testleri, VAS skorunun ve Cobb açısının Pearson korelasyon analizinde r değerleri sırası ile şu şekildedir: SKM ağrı olan taraf için : 0,072 ; 0,05 ; 0,624 ; 0,086 ; - 0,13 olarak hesaplanmıştır. SKM ağrı olmayan taraf için: - 0,055 ; 0,145 ; 0,548 ; - 0,086 ; - 0,015 olarak hesaplanmıştır. Trapezius kası ağrı olan taraf için : - 0,059 ; 0,418 ; 0,535 ; 0,04 ; - 0,105 olarak hesaplanmıştır. Trapezius kası ağrı olmayan taraf için : - 0,36 ; 0,46 ; 0,413 ; - 0,227 ; - 0,151 olarak hesaplanmıştır. Masseter kası ağrı olan taraf için : - 0,072 ; 0,408 ; 0,448 ; - 0,164 ; 0,341 olarak hesaplanmıştır. Masseter kası ağrı olmayan taraf için : - 0,16 ; 0,38 ; 0,386 ; - 0,306 ; 0,316 olarak hesaplanmıştır (Tablo 4). Ağrı olan ve olmayan taraf için çalışılan kaslarda USG'de ortalama kas kalınlıkları Grafik 1'de gösterilmiştir.

Ağrı olan tarafta SKM kas kalınlığı ile servikal ekstensör endurans test arasında yüksek korelasyon tesbit edilmiştir ($r = 0,624$). Ağrı olmayan tarafta SKM kas

kalınlığı ile servikal ekstensör endurans test arasında orta düzeyde korelasyon tesbit edilmiştir ($r = 0,548$). Ağrı olan taraf trapezius kas kalınlığı ile servikal fleksör endurans test arasında orta düzeyde korelasyon tesbit edilmiştir ($r = 0,418$). Ağrı olan taraf trapezius kas kalınlığı ile servikal ekstensör endurans test arasında orta düzeyde korelasyon tesbit edilmiştir ($r = 0,535$). Ağrı olmayan taraf trapezius kas kalınlığı ile servikal ekstensör endurans test arasında orta düzeyde korelasyon tesbit edilmiştir ($r = 0,413$). Ağrı olmayan taraf trapezius kas kalınlığı ile servikal fleksör endurans test arasında orta düzeyde korelasyon tesbit edilmiştir ($r = 0,46$). Ağrı olan masseter kas kalınlığı ile servikal fleksör endurans test arasında orta düzeyde korelasyon tesbit edilmiştir ($r = 0,408$). Ağrı olmayan masseter kas kalınlığı ile servikal ekstensör endurans test arasında orta düzeyde korelasyon tesbit edilmiştir ($r = 0,448$). (Bu kısımda kas kalınlığı ile araştırılan parametrelerden orta düzeyde ve yüksek korelasyonu olanlar vurgulanmıştır).

Tablo 2

Hastalara ait yaş, VAS skoru, servikal fleksör ve ekstensör endurans testler ve cobb açısı değerleri

	Minimum	Maksimum	Ortalama±SD
Yaş(yıl)	20	69	49.71±11.73
VAS skoru(cm)	0	10	5.03±2.94
Servikal Fleksör Endurans Testi(sn)	5	120	35.6±31.2
Sevikal Ekstensör Endurans Testi(sn)	3	150	49.61±48.18
Cobb açısı(derece)	0	24.88	9.02±7.78

Tablo 3

Ultrasonografide kas kalınlıkları (cm) ve p değerleri

Kaslar		Minimum	Maksimum	Ortalama ± SD	p değeri
SKM	Ağrı Olan Taraf(cm)	5.46	10.3	7.68±1.08	0,76
	Ağrı Olmayan Taraf(cm)	5.91	9.2	7.59±1	
Trapezius	Ağrı Olan Taraf(cm)	6.76	17.7	11.99±2.37	0,563
	Ağrı Olmayan Taraf(cm)	5.73	16.8	11.61±2.83	
Masseter	Ağrı Olan Taraf(cm)	6.8	16.9	12.24±2.59	0,603
	Ağrı Olmayan Taraf(cm)	5.7	17.1	12.58±2.71	

Tablo 4

Kas kalınlıklarının; boyun özürülük testi, servikal fleksör endurans test, servikal ekstensör endurans test, VAS skoru ve cobb açısı ile korelasyonunun gösterimi (r değerleri) gösterilmiştir.

		Boyun Özürülük Testi	Fleksör Endurans Test	Ekstensör Endurans Test	VAS	Cobb Açısı
SKM	Ağrı Olan	0.072	0.05	0.624	0.086	-0.13
	Ağrı Olmayan	-0.055	0.145	0.548	-0.086	-0.015
Trapezius	Ağrı Olan	-0.059	0.418	0.535	0.04	-0.105
	Ağrı Olmayan	-0.36	0.46	0.413	-0.227	-0.151
Masseter	Ağrı Olan	-0.072	0.408	0.448	-0.164	0.341
	Ağrı Olmayan	-0.16	0.38	0.386	-0.306	0.316

Tartışma

Servikal kaslar omurganın stabilizasyonu ve fonksiyonunda önemli role sahiptir. Boyun ağrısı dünya çapında yaygın görülen ve giderek artan bir durumdur. Günümüzde sedanter yaşamın ve masa başı bilgisayar ile daha fazla vakit harcamanın boyun ağrısını daha fazla arttırdığı görülmektedir. Servikal bölgedeki

kasların atrofisi boyun ağrısının nedenleri arasında gösterilmekle birlikte, boyun ağrısının kronik ve tekrarlayıcı karakterde olmasına da neden olmaktadır (14). Çalışmamızda, boyun bölgesi ve komşu anatomik yapılardan olan SKM, trapezius ve masseter kas kalınlıkları ile bu kasların ağrı eşikleri, servikal ekstensör ve fleksör endurans testi gibi bir takım klinik testlerle tek taraflı boyun ağrısının ilişkisini göstermeyi amaçladık.

Tek taraflı kronik boyun ağrısı olan hastada, ağrı olan tarafta SKM, trapezius ve masseter kasının ağrı eşiği açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Ayrıca kas kalınlıklarının USG ile ölçümünde de her 3 kas için ağrı olan ve olmayan taraf için istatistiksel anlamlı fark gösterilememiştir. Kas kalınlığı ile yapılan VAS, Cobb açısı, boyun özürüllük testi, servikal fleksör ve ekstensör endurans testlerinin ilişkisinde sadece ağrı olan tarafta SKM kas kalınlığı ile ekstensör endurans testi arasında yüksek pozitif korelasyon gösterilmiştir.

Bu çalışma, tek taraflı kronik servikal ağrısı olan olgularda ağrı eşiğinin trapezius kasında ağrı olan tarafta düşük olduğunu, ancak anlamlı bir fark olmadığını ve ağrı olan taraftaki SKM kası ile servikal ekstensör endurans testinin yüksek korelasyonunu göstermiştir. Boyun kaslarının boyutunda ve elektriksel aktivitesindeki değişimlerin günlük yaşam aktiviteleri sırasında kullanılan güç ile kuvvet açısından gerilim oluşturmak ve sürdürmek, kasların dayanıklılığı gibi kasların mekanik davranışı üzerine etkisi vardır. USG ile son yıllarda kas morfolojisinin değerlendirilmesi çoğu çalışmanın konusu olmuştur. USG kas boyutlarını değerlendirmede güvenilir, geçerli bir yöntem olarak bildirilmektedir. Literatürde sonografik olarak kas kalınlığı ile birlikte cross-sectional area (CSA) ölçümünün kas atrofisi veya hipertrofisi açısından objektif veriler sağladığı gösterilmiştir (15-17). Bazı çalışmalarda kas morfoljisindeki değişimler gösterilse de kronik boyun ağrısı olan hastalarda kas morfoljisindeki değişimleri daha yüksek kalitede gösterecek çalışmalara ihtiyaç vardır. Boyun ağrısının klinik testlerle birlikte değerlendirilmesi daha somut sonuçlar ortaya çıkaracaktır.

Javanshir ve arkadaşlarının yaptıkları kapsamlı literatür çalışmasında, paraspinal kasların USG ile değerlendirilmesi kas atrofisini ve hipertrofisini göstermede objektif kantitatif sonuçlar ortaya koymuştur (18). Başka bir çalışmada, kronik boyun ağrısı bulunan kadın hastalar ile normal popülasyondaki ağrısı bulunmayan kadınların servikal multifidus kas CSA ölçümleri karşılaştırılmış ve CSA ölçümlerinin boyun ağrısı olan kadınlarda anlamlı oranda küçük olduğu gösterilmiştir (5). Hide ve arkadaşları lomber multifidus kaslarının kronik bel ağrısı çekenlerde sağlıklı bireylere göre daha küçük boyutta olduğunu göstermiştir. Aynı çalışmada ağrılı bölgelerde multifidus kaslarının ağrısız bölgelere göre daha küçük boyutta olduğu gösterilmiştir (19). Bir başka çalışmada boyun semispinalis kapitis ve multifidus kaslarında nonspesifik boyun ağrısı olan hastalarda, sağlıklı bireylere göre asimetri gösterilmiştir (20). Fernández-de-las-Peñas ve arkadaşları bilateral kronik nonspesifik boyun ağrısı olan kadınlarda servikal multifidus kaslarında CSA ölçüm-

lerinde ağrı olan tarafta daha küçük CSA oranlarıyla bir asimetri saptamıştır (5). MRG ile boyun kaslarını değerlendiren bir başka çalışmada, servikal radikülopatisi olan hastalarda asimetric servikal multifidus kas atrofisi gösterilmiştir (14). Kasların içerisinde yağ ve fibröz doku depozitinin varlığı kasların kesit alanını ve kas kalınlığını değiştirmeden veya kalınlık ile CSA azalışı ile orantısız olarak mekanik fonksiyonlarını azaltacağı da akılda bulundurulmalıdır. Yani kas kalınlığı normal iken kasta fonksiyon kaybı bulunabilir. Bu nedenle USG ile kas ölçümleri giderek popüler olmasına rağmen kronik boyun ağrısı olan hastalarda USG'de servikal kasların kalınlığı ve CSA ölçümlerinin kas disfonksiyonunun klinik yansımasındaki ve fonksiyon kaybındaki yeri açık değildir. USG, CSA ölçümü ve kas kalınlığı ölçümü yanında kas içerisinde yağlı atrofi gibi ekotektür hakkında da bize ek bilgiler de sağlamaktadır (21). Bu nedenlerden dolayı USG ile boyun bölgesinde derin ve yüzeysel kas yapıları klinikte kolayca değerlendirilebilir.

Literatürde boyun ağrısının servikal kaslarda yapısal değişikliğe neden olduğu gibi fonksiyonel ve mekanik değişikliklere de neden olabileceği gösterilmiştir (22, 23). Ayrıca boyun ağrısı olan hastalarda; dinamik hareketler sırasında, nötral baş pozisyonunda, maksimal güç redüksiyonunda, yeterli kontraksiyon olmaması ve kas dayanıklılığında azalmalar gösterilmiştir (24). Servikal bölgenin anatomik komponentlerinde yapısal değişiklik olmadığı durumlarda radyolojik yöntemler ağrı etyolojisini açıklamada yetersiz kalabilmektedir.

Kas fonksiyonlarını değerlendirmek için son zamanlarda yaygın olarak kullanılan servikal fleksör ve ekstensör endurans testleri; derin ve yüzeysel boyun fleksör ve ekstensör kas gruplarının dayanıklılıklarını değerlendirmektedir. Ağrı ve kas gücü ile endurans testleri arasındaki ilişkiyi göstermek için literatürde bir çok çalışma yapılmıştır (25, 26). Sergio ve arkadaşları yaptıkları çalışmada ağrı ve özürüllük ile servikal fleksör ve ekstensör endurans testi arasında pozitif korelasyon olduğunu göstermişlerdir (27). Leia ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada boyun özürüllüğü ve boyun ağrısının yoğunluğunun, servikal fleksör endurans testleri veya kas boyutu ile bir ilişkisi olmadığını göstermiştir (28). Biz ise tek taraflı boyun ağrısı olan hastalarda kas kalınlıkları ile servikal fleksör ve ekstensör endurans testleri arasındaki ilişkiyi değerlendirdik ve ağrı olan taraftaki SKM kas kalınlığı ile servikal ekstensör endurans testi arasında pozitif yönde yüksek ilişki olduğunu gösterdik. Ancak ağrı olan tarafta trapezius ve masseter kasında servikal ekstensör ve fleksör endurans testlerinde orta derecede korelasyon olduğunu gösterdik. Ancak kas kalınlıkları ile diğer bakılan parametrelerde (boyun özürüllük testi,

VAS skoru, Cobb açısı) zayıf veya negatif korelasyon bulduk.

Basınç algometreler, basınç yani kuvvet uygulandığında açığa çıkan ağrı eşiğini gösteren cihazlardır. Bu cihazlar klinik uygulamada; miyofasial ağrı disfonksiyon sendromu ve hassas miyofasial tetik noktalar ile karakterize miyofasial ağrı sendromunun tanısında ve hassas noktaların belirlenmesinde kullanılır (29). Ayrıca hiperaljezi tanısında destekleyici rol üstlenir (30). Basınç-ağrı eşiğinin kantitatif değerlere dönüştürülmesi birçok hastalık tanısı ve takibi için klinik yarar sağlamaktadır. Algometreler bir basınç tolerans testi gibi algılanabilir, burada kişinin maksimum dayanabileceği basınç noktası ağrı eşiği olarak tanımlanır. Basınç algometre cihazlarının ağrı eşiğini saptamada klinik kullanımda güvenilirliği ve geçerliliği Kinser ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir (8). Biz basınç algometre cihazını ağrı eşiğini göstermede tanımlanmış klinik durumların dışında bir amaç için kullandık. Trapezus, SKM ve masseter kası için boyun ağrısı olan ve olmayan taraflarda istatistiksel anlamlı ağrı eşiklerinde fark gösteremedik.

Çalışmamızın limitasyonları ise; hasta sayısının yetersiz olması, MRG kas kalınlığı ölçümünün çalışmaya dahil edilmemesi ve MRG'de ölçülen kas kalınlığının USG ile korelasyonun yapılmaması, USG ölçümlerinde sadece kalınlık değerlerinin hesaba katılıp CSA değerinin göz önünde bulundurulmaması ve USG değerlerinin sadece tek kişi tarafından değerlendirilmesi olarak belirtilebilir.

Kronik boyun ağrısı olan hastalarda radyolojik değişimlerin tanımlanmasının daha kapsamlı çalışmalar ile gösterilmesi gerekmektedir ve böylece etkilenen kas grubunun atrofi, CSA değişimleri gibi somut veriler ile gösterilmesi literatüre katkı sağlayacaktır. Ayrıca bu hastalarda ağrı eşiğinin hangi kas grubunu etkilediğinin gösterilmesi, tedavi planını çizmede faydalı olacaktır.

Çıkar Çatışması Beyanı

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Etik Kurul Onayı

Bu araştırma, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 18/04/2018 ve 106 sayılı izni ile yürütülmüştür. Çalışmamız "Helsinki Deklarasyonu"na göre yapılmıştır.

Bilgilendirilmiş Onam

Çalışmada yer alan tüm bireylerden bilgilendirilmiş onam ve verilerin yayınlaması için yazılı izin alınmıştır.

Finansman

Bu araştırma, kamu, ticari veya kar amacı gütmeyen sektörlerdeki finansman kuruluşlarından herhangi bir finansal destek almamıştır.

Verilerin Ulaşılabilirliği

Veriler, gizlilik veya diğer kısıtlamalar nedeniyle yalnızca yazarlardan talep edilebilir.

Yazar Katkıları

HAK: Verilerin İşlenmesi; Formal Analizler; Araştırma; Metodoloji; Validasyon; Görselleştirme; Makalenin Yazımı.

VAA: Çalışmanın planlanması; Formal Analizler; Araştırma; Metodoloji; Proje Yönetimi; Kaynakların Sağlanması; Denetim; Validasyon; Makalenin düzenlenmesi.

HY: Çalışmanın planlanması; Formal Analizler; Finansman Eldesi; Araştırma; Metodoloji; Proje Yönetimi.

ZB: Araştırma; Validasyon.

Kaynaklar

1. Hogg-Johnson S, Van Der Velde G, Carroll LJ, Holm LW, Cassidy JD, Guzman J, et al. The burden and determinants of neck pain in the general population. *European Spine Journal*. 2008;17(1):39-51.
2. Kahlaee AH, Ghamkhar L, Arab AM. The association between neck pain and pulmonary function: a systematic review. *American journal of physical medicine & rehabilitation*. 2017;96(3):203-10.
3. Freeman MD, Woodham MA, Woodham AW. The role of the lumbar multifidus in chronic low back pain: a review. *Pm&r*. 2010;2(2):142-6.
4. Javanshir K, Rezasoltani A, Mohseni-Bandpei MA, Amiri M, Ortega-Santiago R, Fernández-De-Las-Peñas C. Ultrasound assessment of bilateral longus colli muscles in subjects with chronic bilateral neck pain. *American journal of physical medicine & rehabilitation*. 2011;90(4):293-301.
5. Fernández-De-Las-Peñas C, Albert-Sanchís JC, Buil M, Benitez JC, Albuquerque-Sendín F. Cross-sectional area of cervical multifidus muscle in females with chronic bilateral neck pain compared to controls. *Journal of orthopaedic & sports physical therapy*. 2008;38(4):175-80.
6. Radhakrishnan K, Litchy WJ, O'fallon WM, Kurland LT. Epidemiology of cervical radiculopathy: a population-based study from Rochester, Minnesota, 1976 through 1990. *Brain*. 1994;117(2):325-35.
7. Ghaly B, Ghaly S. The Use of Neuromuscular Ultrasound and NCS/EMG Testing in the Differential Diagnosis of Carpal Tunnel Syndrome and Radiculopathy. *The Neurodiagnostic Journal*. 2019;59(1):23-33.
8. Kinser AM, Sands WA, Stone MH. Reliability and validity of a pressure algometer. *The Journal of Strength & Conditioning Research*. 2009;23(1):312-4.
9. Liu W, Fan J, Bai J, Tang P, Chen J, Luo Y, et al. Magnetic resonance imaging: a possible alternative to a standing lateral radiograph for evaluating cervical sagittal alignment in patients with cervical disc herniation? *Medicine*. 2017;96(39).
10. Cagnie B, Cools A, De Loose V, Cambier D, Danneels L. Dif-

- ferences in isometric neck muscle strength between healthy controls and women with chronic neck pain: the use of a reliable measurement. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2007;88(11):1441-5.
11. Edmondston SJ, Wallumrød ME, MacLéid F, Kvamme LS, Joe-bges S, Brabham GC. Reliability of isometric muscle endurance tests in subjects with postural neck pain. *Journal of manipulative and physiological therapeutics*. 2008;31(5):348-54.
 12. Vernon H, Mior S. The Neck Disability Index: a study of reliability and validity. *Journal of manipulative and physiological therapeutics*. 1991.
 13. Fredriksson L, Alstergren P, Kopp S. Absolute and relative facial pressure-pain thresholds in healthy individuals. *Journal of orofacial pain*. 2000;14(2).
 14. Chae SH, Lee SJ, Kim MS, Kim TU, Hyun JK. Cervical multifidus muscle atrophy in patients with unilateral cervical radiculopathy. *J Korean Acad Rehabil Med*. 2010;34(6):743-51.
 15. Hides J, Richardson C, Jull G, Davies S. Ultrasound imaging in rehabilitation. *Australian Journal of Physiotherapy*. 1995;41(3):187-93.
 16. Hides J, Stokes M, Saide M, Jull G, Cooper D. Evidence of lumbar multifidus muscle wasting ipsilateral to symptoms in patients with acute/subacute low back pain. *Spine*. 1994;19(2):165-72.
 17. Stokes M, Hides J, Nassiri DK. Musculoskeletal ultrasound imaging: diagnostic and treatment aid in rehabilitation. *Physical Therapy Reviews*. 1997;2(2):73-92.
 18. Javanshir K, Amiri M, Mohseni-Bandpei MA, Rezasoltani A, Fernández-De-Las-Peñas C. Ultrasonography of the cervical muscles: a critical review of the literature. *Journal of manipulative and physiological therapeutics*. 2010;33(8):630-7.
 19. Hides J, Gilmore C, Stanton W, Bohlscheid E. Multifidus size and symmetry among chronic LBP and healthy asymptomatic subjects. *Manual therapy*. 2008;13(1):43-9.
 20. Rezasoltani A, Ahmadipoor A, Khademi-Kalantari K, Javanshir K. The sign of unilateral neck semispinalis capitis muscle atrophy in patients with chronic non-specific neck pain. *Journal of back and musculoskeletal rehabilitation*. 2012;25(1):67-72.
 21. Woodhouse JB, McNally EG, editors. *Ultrasound of skeletal muscle injury: an update*. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*; 2011: Elsevier.
 22. Falla DL, Jull GA, Hodges PW. Patients with neck pain demonstrate reduced electromyographic activity of the deep cervical flexor muscles during performance of the craniocervical flexion test. *Spine*. 2004;29(19):2108-14.
 23. Falla D, Bilenkij G, Jull G. Patients with chronic neck pain demonstrate altered patterns of muscle activation during performance of a functional upper limb task. *Spine*. 2004;29(13):1436-40.
 24. O'leary S, Falla D, Elliott JM, Jull G. Muscle dysfunction in cervical spine pain: implications for assessment and management. *Journal of orthopaedic & sports physical therapy*. 2009;39(5):324-33.
 25. Schomacher J, Falla D. Function and structure of the deep cervical extensor muscles in patients with neck pain. *Manual therapy*. 2013;18(5):360-6.
 26. Lee H, Nicholson LL, Adams RD. Neck muscle endurance, self-report, and range of motion data from subjects with treated and untreated neck pain. *Journal of manipulative and physiological therapeutics*. 2005;28(1):25-32.
 27. Parazza S, Vanti C, O'Reilly C, Villafañe JH, Tricás Moreno JM, Estébanez De Miguel E. The relationship between cervical flexor endurance, cervical extensor endurance, VAS, and disability in subjects with neck pain. *Chiropractic & manual therapies*. 2014;22(1):1-7.
 28. Ghamkhar L, Kahlaee AH. Are ultrasonographic measures of cervical flexor muscles correlated with flexion endurance in chronic neck pain and asymptomatic participants? *American journal of physical medicine & rehabilitation*. 2017;96(12):874-80.
 29. Ohrbach R, Gale EN. Pressure pain thresholds, clinical assessment, and differential diagnosis: reliability and validity in patients with myogenic pain. *Pain*. 1989;39(2):157-69.
 30. Kosek E, Ekholm Ja, Nordemar R. A comparison of pressure pain thresholds in different tissues and body regions. Long-term reliability of pressure algometry in healthy volunteers. *Scandinavian journal of rehabilitation medicine*. 1993;25(3):117-24.

SAĞLIKLI GENÇ YETİŞKİNLERDE HALAT VE KÜREK EGZERSİZLERİNİN FİZİKSEL PERFORMANS ÜZERİNE ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

COMPARISON OF THE EFFECTS OF BATTLE ROPE AND ROWING EXERCISES ON PHYSICAL PERFORMANCE IN HEALTHY YOUNG ADULTS

Esmâ ARSLAN¹, Görkem KIYAK¹, Hasan ÖZBEK², Ziya YILDIZ³, Ramazan Kürşat ERDAŞ¹, Furkan Hasan KÜÇÜK¹, Ferdi BAŞKURT⁴, Sabriye ERCAN¹

¹Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Spor Hekimliği Ana Bilim Dalı, Isparta, TÜRKİYE

²Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Burdur, TÜRKİYE

³Isparta Uygulamalı Bilimler Üniversitesi, Uluborlu Meslek Yüksekokulu, Terapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Isparta, TÜRKİYE

⁴Süleyman Demirel Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Isparta, TÜRKİYE

Cite this article as: Arslan E, Kiyak G, Özbek H, Yıldız Z, Erdaş RK, Küçük FH, Başkurt F, Ercan S. Sağlıklı Genç Yetişkinlerde Halat ve Kürek Egzersizlerinin Fiziksel Performans Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması. Med J SDU 2022; 29(4): 629-641.

Öz

Amaç

Halat egzersizleri, fiziksel performansı artırmak için geniş çaplı ve ağır halatların kullanıldığı plyometrik egzersiz yaklaşımıdır. Kürek egzersizleri ise genel vücut kuvvetini artıran, kapalı ortamda kürek çekme aleliyle yapılan bir egzersiz türüdür. Çalışmanın amacı, bu iki egzersiz yaklaşımının omzun internal rotasyon/eksternal rotasyon (IR/ER) kas kuvvetine, propriyosepsiyonuna, üst ekstremitte dengesine, alt ekstremitte kuvveti ve gövde stabilizasyonuna etkilerinin karşılaştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem

Araştırmaya, 18-25 yaşları aralığında sağlıklı 22 birey dahil edilmiştir. Çalışma başlangıcında ve sonunda; 60°/sn açısal hızdaki izokinetik dinamometre ile IR/ER omuz kas kuvvet testi, izokinetik dinamometre ile 15°, 45° ve 75° hedef açılarda aktif IR/ER omuz propriyosepsiyon ölçümü, üst ekstremitte için Y denge testi

ve kapalı kinetik zincir alt ekstremitte stabilite testi gerçekleştirilmiştir. Katılımcılar randomize olarak kürek (n=10) ve halat (n=12) egzersiz gruplarına ayrılmıştır. Her iki gruba da 6 hafta boyunca, haftada 3 gün, gün aşırı, 6 set egzersiz ve setler arasında 30 sn dinlenmeyle egzersizler yapılmıştır. Egzersizler sırasındaki ritmi takip edebilmek için halat egzersiz grubunda 60 bpm, kürek grubunda 30 bpm metronom hızı belirlenmiştir.

Bulgular

Egzersiz programlarından sonra; her iki grubun da (Kürek; n=9 / Halat; n=10) başlangıca göre kapalı kinetik zincir alt ekstremitte stabilite testi ve IR total iş sonucunda anlamlı artış bulunmuş (p<0,05), Üst Ekstremitte Y Denge Testi ve propriyosepsiyon testi sonuçlarında fark olmadığı görülmüştür (p>0,05). Halat egzersizi grubunun; dominant omzunun 60°/s hızındaki IR zirve torku (p=0,048) ve vücut ağırlığına oranı (p=0,045) egzersiz programının sonunda, başlangıca göre anlamlı olarak artmıştır. Egzersiz programı-

Sorumlu yazar ve iletişim adresi /Corresponding author and contact address: G.K. / gorkemkiyak0@gmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 04.10.2022 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 08.11.2022

ORCID IDs of the authors: E.A: 0000-0001-7097-8619; G.K: 0000-0003-4780-8480;

H.Ö: 0000-0002-9842-9942; Z.Y: 0000-0001-6961-8202; R.K.E: 0000-0001-9206-7533;

F.H.K: 0000-0001-7718-8003; F.B: 0000-0002-8997-4172; S.E: 0000-0001-9500-698X

nın başlangıcına göre egzersiz programı sonrasında belirlenen değişim miktarlarının karşılaştırılmasında iki grup arasında birbirine üstünlük gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Sonuç

Mevcut sonuçlar ışığında iki egzersiz protokolünün de sağlık bireylerde antrenman programlarının bir parçası haline getirilebileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Denge, Halat Egzersizi, Kas Kuvveti, Kürek Egzersizi, Propriyosepsiyon

Abstract

Objective

Battle rope exercises are a plyometric exercise approach in which large diameter and heavy ropes are used to increase physical performance. Rowing exercises are a type of exercise that increases general body strength and are performed with a rowing device in an indoor environment. The aim of the study is to determine the effects of these two exercise approaches on internal rotation/ external rotation (IR/ER) shoulder strength, proprioception and upper extremity balance, lower extremity strength, and trunk stabilization.

Material and Method

Healthy individuals ($n=22$) between the ages of 18-25 were included in the study. At the beginning and at the end of the study; IR/ER shoulder muscle strength test with an isokinetic dynamometer at $60^\circ/\text{sec}$ angular velocity, active IR/ER shoulder proprioception measurement at 15° , 45° , and 75° target angles with an isokinetic dynamometer, Upper Extremity Y Balance

Test and closed kinetic chain lower extremity stability test was performed. Participants were randomly assigned to rowing ($n=10$) and battle rope ($n=12$) exercise groups. Both groups were trained for 6 weeks, 3 days a week, every other day, 6 sets of exercise, and 30 seconds of rest between sets. The metronome speed was determined as 60 bpm in the rope exercise group and 30 bpm in the rowing group for follow the rhythm during the exercises.

Results

After the exercise programs; in both groups (Rowing; $n=9$ / Battle rope; $n=10$) there were a significant increase in the results of the closed kinetic chain lower extremity stability test and IR total work compared to the baseline ($p<0.05$), no difference was found in the results of the Upper extremity Y balance test and proprioception test ($p>0.05$). Battle rope exercise group; the peak torque of IR at $60^\circ/\text{s}$ ($p=0.048$) and the ratio to body weight ($p=0.045$) of the dominant shoulder increased significantly at the end of the exercise program compared to the beginning. When comparing the amount of change determined after the exercise program compared to the beginning of the exercise program, no superiority was observed between the two groups ($p>0.05$).

Conclusion

In the light of current results, we think that both exercise protocols can be made a part of training programs in healthy individuals.

Keywords: Balance, Battle Rope Exercise, Muscle Strength, Rowing Exercise, Proprioception

Giriş

Egzersiz halatları, uzun yıllar boyunca fiziksel performansı geliştirmeye yönelik bir eğitim aracı olarak kullanılmıştır (1). Halat egzersiz eğitimi, geniş çaplı ve ağır halatların (İng. Battle rope) kullanıldığı zorlayıcı bir fiziksel aktivitedir. Üst ekstremitte ve gövde hareketleriyle birlikte halatın dalgalandırılmasıyla yapılan, popüleritesi giderek artan bir egzersizdir (1). Günümüzde genellikle genel vücut kuvvetini ve dayanıklılığını artırmak için özellikle fitness programlarının bir parçası olarak kullanılmaktadır (1).

Calatayud ve ark. unilaterale ve bilateral halat egzersizi sırasındaki kas aktivitelerinin (anterior deltoid, eksternal oblik, lumbal erektör spina, gluteus medi-

us) elektromiyografi (EMG) ile ölçümünü yapmışlar ve maksimum istemli izometrik kontraksiyona (MVIC) göre normalize etmişlerdir (2). Bilateral halat egzersizi sırasında incelenen tüm kasların daha fazla aktivasyon gösterdiğini bulmuşlardır. Eksternal oblik kasının aktivasyonu unilaterale halat egzersizinde, lumbal erektör spina kasının aktivasyonu ise bilateral halat egzersizinde daha fazla bulunmuştur. Anterior deltoid, eksternal oblik ve lumbal erektör spina kaslarının aktivasyonu her ikisinde de artış göstermiştir (2). Halat egzersizleri ile ilgili mevcut literatürün sınırlı olması ve literatürde yer alan öncü verilerin üst gövde kuvvetinde ve dayanıklılığında gelişim sağladığını göstermesi gibi nedenlerden dolayı üst gövdeye spesifik testlerle kassal kuvvet ve dayanıklılık değerlendirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır (3).

Kürek çekme aktivitesiyse, aerobik ve anaerobik bileşenleri olan tüm vücudun kuvvet ve dayanıklılığını içeren bir aktivitedir. Kürek çekme aktivitesinde 23 kasın EMG verilerinin incelendiği bir çalışmada gastrokinemius, kuadriseps, hamstring, gluteus maksimus, latissimus dorsi, erektör spina, trapezius, deltoid, biceps ve triceps braki, brakioradialis kaslarında aktivasyon gözlenmiştir (4). Meme kanseri atlatanlarda fiziksel uygunluğu geliştirmek için uygulanan kürek egzersizinden sonra bireylerin kavrama kuvvetinde, sıçrama yüksekliğinde, tekrarlı otur kalk testinde, 6 dakika yürüme testi mesafesinde anlamlı olarak gelişmeler olduğu bildirilmiştir (5). Görme engelli bireylerde yapılan 6 haftalık kürek egzersizinden sonra gövde ekstansörlerinin kuvvetinde, gövde esnekliğinde, biyokimyasal değerlerinde (LDL, albümin vb.) ve yağsız vücut kütlelerinde istatistiksel olarak anlamlı gelişmeler gözlemlendiği belirtilmiştir (6).

Halat ve kürek egzersizlerinin gövde, alt ve üst ekstremiteler dahil geniş kas gruplarını aktive etmesi, halat egzersizinin doğasının pertürbasyonları içermesi gibi nedenlerle bu egzersizler çok sayıda fiziksel performans parametresini geliştirmek için kullanım potansiyeline sahiptir. Bu iki egzersiz türünü karşılaştıran çalışma, incelenemediği kadarıyla, literatürde bulunmamaktadır. Yapılan çalışmalarda ise bu egzersizlerin sağlıklı bireylerdeki etkileri detaylı olarak incelenmemiştir. Ayrıca üst ekstremitte performansı üzerine etkileri ve bu egzersizlerin birbirlerine üstünlüklerinin bulunup bulunmadığı da net olarak bilinmemektedir.

Bu çalışma, literatür incelendiğinde, sağlıklı bireyler üzerinde halat ve kürek egzersizlerinin etkilerinin karşılaştırıldığı ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır. Bu çalışmada, halat ve kürek egzersizlerinin sağlıklı bireylerin performans parametrelerine etkilerinin ortaya çıkarılması hedeflenmiştir. Bu çalışma ışığında, mevcut egzersizlerin antrenman programlarının bir parçası haline gelmesi ve bilimsel sonuçlarla paralel şekilde protokollerin oluşturulması gerektiği düşünülmektedir.

Bu çalışmanın hipotezi, üst ekstremitte kuvveti, propriyosepsiyonu ve dengesi ile alt ekstremitte kuvveti ve gövde stabilizasyonu üzerinde, halat egzersizlerinin kürek egzersizlerine kıyasla daha fazla etkisi olacaktır. Bu çalışmada sağlıklı genç erişkinlerde uygulanan halat ve kürek egzersizinin internal rotasyon/eksternal rotasyon (IR/ER) omuz kuvvetine, propriyosepsiyonuna ve üst ekstremitte dengesine, alt ekstremitte kuvveti ve gövde stabilizasyonuna etkilerini belirlemek ve iki egzersiz yaklaşımını karşılaştırmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışma, randomize kontrollü çalışma olarak planlandı. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığının 11 Şubat 2022 tarihli 4/55 sayılı etik kurul kararınca çalışmanın yapılabilirliği uygun bulundu. Çalışma, 28 Şubat-20 Mayıs 2022 tarihleri arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Spor Hekimliği Ana Bilim Dalı'nda gerçekleştirildi.

Katılımcılar ve Çalışma Tasarımı

Çalışmaya; Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü'nde eğitim gören, 18-25 yaş arasında olan ve çalışma protokolünü gönüllü olarak kabul eden sağlıklı bireyler dahil edildi. Çalışmadan; fiziksel aktivitelerinde düzenli olarak halat egzersizi veya kürek egzersizi yaptığını bildiren kişiler, son 6 ay içerisinde kas-iskelet sistemi kaynaklı yaralanma geçirenler, son 1 yıl içerisinde kas-iskelet sistemi kaynaklı yaralanma nedeniyle cerrahi geçirenler, bilişsel bozukluğu veya mental yetersizliği bulunanlar, egzersiz performansını kısıtlayacak veya değiştirecek herhangi bir nörolojik, ortopedik veya kardiyopulmoner hastalığa sahip olanlar dışlandı.

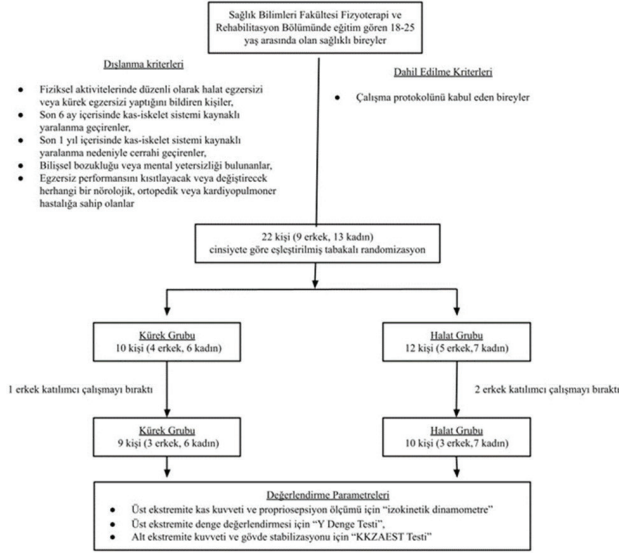
Çalışmaya katılacak olan bireylere çalışma sırasında yapılacak olan uygulamalar hakkında bilgi verildi ve aydınlatılmış onam formu imzalatıldı. Çalışmaya katılmayı kabul eden katılımcılar cinsiyete göre eşleştirilmiş tabakalı randomizasyon yöntemiyle iki eşit gruba randomize edildi.

Çalışmanın örneklem büyüklüğünü belirlemek için "G power sürüm 3.1.9.4" programında güç analizi gerçekleştirildi. Örnek çalışma olarak Maniazhagu ve ark. yaptığı çalışma referans alındı (7). Programda tip 1 hata payı 0,05, etki boyutu 2, çalışmanın gücü 0,95 ve çalışma grubu 2 olacak şekilde belirlendi. Planlanan çalışmada, her iki grup için de 8'er kişinin gerekli olduğu bulundu. Çalışmadan ayrılacak katılımcılar olabileceği göz önüne alınarak kürek egzersiz grubu için (4 erkek, 6 kadın) 10 kişi, halat egzersiz grubu için (5 erkek, 7 kadın) 12 kişi, toplamda 22 kişi çalışmaya dahil edildi. Çalışma sürecinde kürek egzersiz grubundan 1 erkek, halat egzersiz grubundan 2 erkek katılımcı çalışmaya devam etmedi. Çalışma; kürek egzersiz grubunda 9 katılımcı (3 erkek, 6 kadın), halat egzersiz grubunda 10 katılımcıyla (3 erkek, 7 kadın) tamamlandı.

Uygulanan Değerlendirme Yöntemleri

Her katılımcıya demografik bilgi formu uygulandıktan sonra; IR/ER omuz izokinetik kas kuvveti ve propri-

yosepsiyon ölçümü için izokinetik dinamometre (Iso-force, Tur Kinetics, Almanya), üst ekstremité denge değerlendirmesi için “Üst Ekstremité Y Denge Testi” ve alt ekstremité kuvveti ve gövde stabilizasyonu için “Kapalı Kinetik Zincir Alt Ekstremité Stabilite Testi (KKZAEST)” kullanıldı (Şekil 1).



Şekil 1
Çalışma akış şeması

Katılımcılar egzersiz programına dahil edilmeden iki gün önce ve egzersiz programı tamamlandıktan iki gün sonra değerlendirildi. Grupları randomize eden, egzersizleri yaptıran, değerlendirmeleri yapan ve istatistiksel analizi yapan araştırmacılar körlendi, çalışma bu yönüyle çift kör (değerlendirici ve istatistiksel analiz yapan) olarak planlandı.

Veri Toplama Araçları İzokinetik Kas Kuvveti ve Propriyosepsiyon Ölçümü

İzokinetik kasılma, sabit hareket hızlarında açığa çıkan dinamik kas kasılmasıdır. İzokinetik kas aktivitesinde, hareketin her noktasında izokinetik dinamometrenin direncine karşı maksimum kuvvet açığa çıkartılması hedeflenir. Uygulanan açılma hız ve tork değeri kuvvet hesaplamasında kullanılır (8). Çalışmada izokinetik dinamometrede omuz ekleminin 60°/sn açılma hızında IR/ER konsantrik/konsantrik modda kas kuvveti ve 90° omuz eksternal rotasyonundan başlayarak 15°, 45° ve 75° hedef açılarda aktif omuz IR/ER yeniden pozisyonlama testiyle propriyosepsiyon ölçümü yapıldı.

İzokinetik test protokolü, oturma pozisyonunda ve skapular nötral pozisyonunda, omuz internal ve eksternal rotatör kaslarının kuvveti 60°/s açılma hızında kon-



A



B



C



D

Şekil 2

İzokinetik Kas Kuvveti (a) ve Propriyosepsiyon Ölçümü (b-d)
 a. İzokinetik kuvvet ölçümü için başlangıç pozisyonu,
 b. Propriyosepsiyon ölçümü başlangıç pozisyonu,
 c. Başlangıç pozisyonundan son ölçüm noktasına kadar giderken ara pozisyon,
 d. Propriyosepsiyon ölçümünün son pozisyonu

santrik/konsantrik modda gerçekleştirildi. Test, 60°/s açısal hızda 5 tekrar olarak her iki omuz için uygulandı (8). Her bir ölçüm için katılımcılara test öncesinde deneme yaptırıldı. İzokinetik kuvvet ölçümü esnasında katılımcılar daha yüksek performans sergileyebilmeleri açısından sözel olarak cesaretlendirici ifadelerle desteklendi (9) (Şekil 2a).

Propriyosepsiyon ölçümü de oturma pozisyonunda ve skapular nötral pozisyonda omuz eklemi 90° eksternal rotasyonu başlangıç kabul edilerek internal rotasyon hareketi yönünde 15°, 45° ve 75° hedef açılarda yapıldı. Test yapılmadan önce yapılacak hareketler katılımcıya gözler açık şekilde 3 tekrarlı deneme yapılarak öğretildi ve test sırasında gözler kapalıyken hareketi test edilen açıya aktif olarak getirmesi istendi. İstenen açıya yaklaşma derecesinin mutlak değeri propriyoseptif pozisyonlama hatası olarak kaydedildi (Şekil 2b-d).

Üst Ekstremitte Denge Ölçümü

Üst Ekstremitte Y Denge Testi, fiziksel performansı ölçmek, denge becerilerini kıyaslamak, postüral sınırları belirlemek ve yaralanma durumlarını tespit etmek amacıyla geliştirilmiştir (10). Üst Ekstremitte Y Denge Testi, katılımcıların sağ ve sol olmak üzere her iki üst ekstremitesi için ayrı ayrı şınav pozisyonunda



A



B



C

Şekil 3

Üst Ekstremitte Y Denge Ölçümü, a. Süperolateral uzanma, b. İnerolateral uzanma, c. Medial uzanma

uygulandı. Bir el merkez noktasında sabit duruşunu korurken, diğer el ile medial, süperolateral ve inferolateral yönlerde, erişebildikleri en uzak noktaya kadar ulaşmaları istendi. Teste başlamadan önce katılımcılara her üç uzanma yönünde sağ ve sol el ile deneme yaptırıldı. Katılımcıların her uzanma yönünde 3 tekrar yapmaları istendi ve uzanma mesafelerinin ortalamaları alınarak santimetre olarak kaydedildi. Shaffer ve ark.'ın çalışmaları dikkate alınarak üç yönde erişilen değerlerin aritmetik ortalaması alındı ve nihai ölçüm değeri olarak kaydedildi (11) (Şekil 3).

Alt Ekstremitte Kuvveti ve Gövde Stabilizasyonu Ölçümü

Alt ekstremitte kuvveti ve gövde stabilizasyonu için KKZAEST kullanıldı. Teste sabit zeminde, ön kollar üzerinde, 'plank' pozisyonunda, ayaklar omuz genişliğinde açık, ayak parmakları zeminle temas halinde ve vücut düz bir hattayken başlandı. Başlangıç pozisyonu korunurken, katılımcıdan bir ayağını diğer ayağının dış tarafına çaprazlayarak dokundurması, başlangıç pozisyonuna geri dönmesi ve daha sonrasında aynı hareketi diğer ayağıyla da gerçekleştirmesi istendi. Katılımcılardan bu hareketi mümkün olduğu kadar hızlı ve iki ayağıyla sıralı şekilde yapması istendi. Katılımcının 15 saniyede yaptığı tekrar sayısı kaydedildi. Katılımcılara, teste aşına olması için bir kez deneme yaptırıldı. Test, her bir katılımcıya 3 tekrar olacak şekilde uygulandı ve her testin arasında 1 dakikalık dinlenme süresi verildi. Veri analizlerinde 3 denemenin ortalaması kullanıldı (12) (Şekil 4).

Grupların Egzersiz Protokolleri

Katılımcılar; demografik bilgileri alınıp, fiziksel performans testleri yapıldıktan iki gün sonra randomize edildiği egzersiz grubuna yönlendirildi. Katılımcıların dahil oldukları çalışma protokolü için gün planlanması yapıldı. Her iki gruptaki katılımcıların egzersizlerden önce bisiklet ergometresinde 5 dakikalık bir ısınma yapmaları istendi. Isınma ile egzersiz protokolü arasında 1 dakikalık dinlenme arası verildi. Egzersizler her iki grup için 6 hafta, haftada 3 gün ve günde (iki egzersiz günü arasında 1 gün dinlenme süresiyle) olacak şekilde yapıldı. Egzersiz protokollerinin zorluk seviyesi ve tekrar sayısı çalışma öncesi yapılan pilot çalışmayla belirlendi ve algılanan efor düzeyine göre birbirine eşitlendi. Kürek ergometresinin (Concept 2, PM3, Çin) 10. direnç seviyesinde metronomla 30 bpm (dakika başına vuruş/beats per minute) hızında yapılan bir kürek çekme ve dönüş hareketi, halatla 60 bpm hızında yapılan bilateral salınım hareketinin zorluk seviyesine karşılık geldiği hesaplandı ve her iki egzersiz de 6 set 15 tekrarlı olarak uygulandı. Kürek egzersiz grubunun egzersiz uygulaması, literatürde kullanılan kürek çekme egzersiz cihazında gerçekleştirildi (6, 8,



A



B

Şekil 4

Alt Ekstremitte Kuvveti ve Gövde Stabilizasyonu Ölçümü için Kapalı Kinetik Zincir Alt Ekstremitte Stabilitate Testinin Uygulanması

13). Ratamess ve ark. halat egzersizlerinde salınım hızını belirlemede metronom kullanmışlardır (14). Literatür incelendiğinde, kürek çekme hızının belirlenmesinin araştırmacıların tercihine bırakıldığı gözlenmektedir (6, 13, 15). Çalışmamızda kürek çekme hızı ve halat salınım hızı metronomla belirlenerek egzersiz protokolü katılımcılar arasında sabitlenmeye çalışılmıştır. Egzersiz setleri arasında dinlenme süresini belirleyen Ratamess ve ark., 1 dakika ve 2 dakika aralıklı dinlenme aralığı verdikleri gruplarda kısa dinlenme aralığına sahip grubun daha üstün kardiyovasküler ve metabolik etkiyi açığa çıkarttığını bildirmişlerdir (14).

Çalışmamızda Ratamess ve ark. (14) çalışması dikkate alınarak setler arasında süre daha kısa tutularak 30 sn'lik dinlenme zaman aralığıyla yapılmıştır.

Halat egzersizi protokolü: Halat egzersizi grubunda 10 metre uzunluğunda 3,8 mm kalınlığında bir halat (Avesa, Türkiye) ile egzersiz yapıldı. Katılımcılardan ayakta duruş pozisyonunda, ayakları omuz genişliğinde açık, gövde öne doğru yaklaşık 30-45° açığa kadar eğilmiş olarak egzersizi yapmaları istendi. Halat, orta noktasından stabil bir nesneye sabitlendi. Katılımcının, her iki eliyle 5m±5cm uzunluğundaki halatı uçlarından tutması ve egzersizi bilateral salınımla yapması istendi. Egzersiz protokolü, Marshall ve ark. uyguladığı protokol dikkate alınarak 6 set 15 sn (60

bpm hızda 15 tekrar) egzersiz ve setler arasında 30 sn dinlenme şeklinde uygulandı (16) (Şekil 5a).

Kürek egzersizi protokolü: Kürek egzersizi kürek ergometresi kullanılarak yapıldı. Katılımcılara halat egzersiz protokolüyle aynı zorluk derecesi ve tekrar sayısında 6 set 30 sn (30 bpm hızda 15 tekrar) egzersiz ve setler arasında 30 sn dinlenme olacak şekilde egzersiz yaptırıldı (Şekil 5b).

İstatistiksel Analiz

Toplanan veriler, 'Statistical Package for Social Science (SPSS)' programının 26.0 versiyonu kullanılarak analiz edildi. Demografik verilerin, bağımlı ve bağımsız değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri frekans,



A-I



A-II



B-I



B-II

Şekil 5

a. Halat egzersizi, b. Kürek egzersizi

ortalama, standart sapma ve yüzdelik dilim şeklinde yorumlandı. Verilerin normal dağılıma uygun olup olmadığını belirlemek amacıyla Shapiro Wilk testi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki farkın analizinde ki-kare testi kullanıldı. İki grubun başlangıçtaki ve son ölçümleri arasındaki değişkenlerin analizi için parametrik koşullarda bağımlı gruplar t testi, parametrik olmayan koşullarda Wilcoxon işaretli sıra testi kullanıldı. İki grubun ölçümleri arasındaki farkın analizi için parametrik koşullarda bağımsız gruplar t testi, parametrik olmayan koşullarda Mann-Whitney U testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi tüm analizler için $p < 0,05$ olarak kabul edildi. Normal dağılıma uyan veriler ortalama±standart sapma, normal dağılıma uymayan veriler ortanca (minimum-maksimum) olarak sunuldu.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 22 katılımcıdan 3'ünün çalışmayı yarıda bırakması ve takip dışı kalması nedeniyle araştırma 19 katılımcı ile tamamlandı. Katılımcıların demografik bilgileri Tablo 1'de özetlendi. İki grup arasında; yaş, boy, vücut ağırlığı, vücut kütle indeksi, cinsiyet, dominant ekstremitte ve sigara kullanımı açısından anlamlı bir fark yoktu ($p > 0,05$).

Katılımcıların egzersiz öncesi değerlendirme sonuçları Tablo 2'de özetlendi. Başlangıçta iki grup arasında dominant ve nondominant ekstremitte izokinetik kas kuvveti ölçümleri, kuvvetin vücut ağırlıklarına oranları, izokinetik total iş ve propriyoseptif pozisyonlama ha-

Tablo 1 Demografik bilgiler

	Halat (n=10)	Kürek (n=9)	p
Yaş (yıl)	22,10±0,87	23,22±1,71	0,104
Boy (cm)	166,60±7,27	170,22±6,49	0,270
Vücut Ağırlığı (kg)	60,40±12,27	64,78±11,58	0,436
VKİ (kg/m ²)	21,59±3,14	22,21±2,46	0,642
Cinsiyet (Erkek/Kadın)	3/7	3/6	0,876
Dominant Ekstremitte (Sağ/Sol)	10/0	8/1	0,279
Sigara Kullanımı (Yok/Var)	9/1	8/1	0,937

n: Katılımcı sayısı, p: İstatistiksel anlamlılık değeri (Bağımsız gruplar t testi / Ki-kare testi), VKİ: Vücut kütle indeksi

Tablo 2 Grupların egzersizler öncesi karşılaştırılması

	Dominant			Nondominant		
	Halat (n=10)	Kürek (n=9)	p	Halat (n=10)	Kürek (n=9)	p
60°/s IR PT	63,57 (36,66-104,10)	61,02 (41,40-127,80)	0,905	60,25 (41,20-92,00)	68,66 (48,30-157,80)	0,447
60°/s IR PT/VA	0,96 (0,58-1,53)	0,97 (0,67-2,09)	0,968	0,90 (0,52-1,11)	1,10 (0,65-2,58)	0,780
60°/s IR TW	264,06 (100,20-491,40)	241,91 (153,70-588,00)	0,905	249,82 (132,30-424,90)	292,06 (180,30-705,40)	0,780
60°/s ER PT	39,42±19,36	34,73±11,22	0,524	32,15±15,64	34,31±12,18	0,743
60°/s ER PT/VA	0,57±0,22	0,54±0,19	0,823	0,46±0,15	0,53±0,19	0,399
60°/s ER TW	134,72±106,41	99,93±39,44	0,355	85,42 (15,50-246,50)	100,29 (8,50-187,20)	0,497
15° Prop	2,48 (1,00-6,60)	2,56 (0,30-6,00)	0,922	3,20±1,64	3,31±1,27	0,872
45° Prop	3,36±1,94	3,42±2,09	0,947	3,36±1,87	4,03±1,70	0,426
75° Prop	4,63±2,35	3,60±2,67	0,384	3,44±2,25	3,26±2,29	0,870
Üst Ekstremitte Y Denge Testi	96,53±5,30	91,01±9,22	0,124	102,28±8,95	91,25±7,40	0,010*
KKZAEST	24,68±3,33	21,63±2,18	0,033*			

n: Katılımcı sayısı, p: İstatistiksel anlamlılık değeri (Bağımsız gruplar t testi / Mann-Whitney U testi), IR: İnternal rotasyon, ER: Eksternal rotasyon, PT: Peak (Zirve) Tork, VA: Vücut ağırlığı, TW: Total Work (İş), Prop: Propriyosepsiyon, KKZAEST: Kapalı kinetik zincir alt ekstremitte stabilite testi, *: İstatistiksel olarak anlamlı.

Tablo 3

Grup içi egzersiz öncesi ve egzersiz sonrası arasındaki karşılaştırmalar

		Dominant			Nondominant		
		Egzersiz Öncesi	Egzersiz Sonrası	p	Egzersiz Öncesi	Egzersiz Sonrası	p
60°/s IR PT	Halat	63,57 (36,66-104,10)	73,76±23,41	0,048*	60,25 (41,20-92,00)	67,99±19,97	0,102
	Kürek	61,02 (41,40-127,80)	71,45 (51-100,90)	0,138	68,66 (48,30-157,80)	70,26 (42,30-102,30)	0,850
60°/s IR PT/VA	Halat	0,96 (0,58-1,53)	1,11±0,32	0,045*	0,90 (0,52-1,11)	1,04±0,34	0,130
	Kürek	0,97 (0,67-2,09)	1,13 (0,73-1,69)	0,164	1,10 (0,65-2,58)	1,11 (0,62-1,67)	0,906
60°/s IR TW	Halat	264,06 (100,20-491,40)	333,03±128,79	0,018*	249,82 (132,30-424,90)	293,55±118,56	0,105
	Kürek	241,91 (153,70-588,00)	327,52 (177-521,50)	0,037*	292,06 (180,30-705,40)	311,14 (148,20-510,20)	0,601
60°/s ER PT	Halat	39,42±19,36	34,98±14,47	0,235	32,15±15,64	31,58±8,38	0,902
	Kürek	34,73±11,22	35,47±16,69	0,841	34,31±12,18	32,88±12,75	0,343
60°/s ER PT/VA	Halat	0,57±0,22	0,52±0,18	0,362	0,46±0,15	0,48±0,12	0,859
	Kürek	0,54±0,19	0,55±0,26	0,867	0,53±0,19	0,51±0,18	0,289
60°/s ER TW	Halat	134,72±106,41	98,15±80,82	0,115	85,42 (15,50-246,50)	77,28±46,18	0,732
	Kürek	99,93±39,44	101,10±94,58	0,967	100,29 (8,50-187,20)	84,54±70,56	0,182
15° Prop	Halat	2,48 (1,00-6,60)	2,34±1,36	0,776	3,20±1,64	3,60±1,58	0,644
	Kürek	2,56 (0,30-6,00)	2,17±1,28	0,640	3,31±1,27	2,43±1,31	0,169
45° Prop	Halat	3,36±1,94	4,01±2,69	0,599	3,36±1,87	4,34±2,89	0,264
	Kürek	3,42±2,09	4,30±2,69	0,429	4,03±1,70	3,16±1,24	0,231
75° Prop	Halat	4,63±2,35	3,14±1,39	0,088	3,44±2,25	2,34±1,32	0,217
	Kürek	3,60±2,67	2,79±2,47	0,437	3,26±2,29	2,71±0,72	0,431
Üst Ekstremiteler Y Denge Testi	Halat	96,53±5,30	103,72±12,81	0,064	102,28±8,95	102,58±9,82	0,914
	Kürek	91,01±9,22	94,39±9,67	0,179	91,25±7,40	96,20±8,14	0,088
KKZAEST	Halat	24,68±3,33	27,29±3,78	0,012*			
	Kürek	21,63±2,18	23,84±3,03	0,022*			

Halat egzersiz grubu (n=10), Kürek egzersiz grubu (n=9); n: Katılımcı sayısı, p: İstatistiksel anlamlılık değeri (Bağımlı gruplar t testi / Wilcoxon testi), IR: İnternal rotasyon, ER: Eksternal rotasyon, PT: Peak (Zirve) Tork, VA: Vücut ağırlığı, TW: Total Work (İş), Prop: Propriyosepsiyon, KKZAEST: Kapalı kinetik zincir alt ekstremiteler stabilite testi, *: İstatistiksel olarak anlamlı.

Tablo 4

Gruplar arası egzersiz öncesi ve egzersiz sonrası farkların karşılaştırılması

	Dominant			Nondominant		
	Halat (n=10)	Kürek (n=9)	p	Halat (n=10)	Kürek (n=9)	p
60°/s IR PT	10,19 (-6,70-42)	10,43 (-26,90-40,60)	0,975	7,74±13,44	1,60±24,51	0,501
60°/s IR PT/VA	0,15 (-0,12-0,58)	0,16 (-0,44-0,74)	0,936	0,14 (-0,13-0,77)	0,01 (-0,91-0,44)	0,435
60°/s IR TW	68,97±75,36	85,61±102,61	0,690	43,73±76,60	19,07±105,18	0,564
60°/s ER PT	-4,44±11,02	0,74±10,78	0,316	-0,57±14,25	-1,42±4,23	0,860
60°/s ER PT/VA	-0,05±0,17	0,01±0,16	0,436	0,01±0,19	-0,02±0,06	0,595
60°/s ER TW	-36,57±66,18	1,16±82,07	0,283	-8,14±72,73	-15,74±32,34	0,777
15° Prop	-0,13±1,47	-0,39±2,40	0,783	0,39±2,62	-0,87±1,74	0,235
45° Prop	0,64±3,75	0,88±3,18	0,884	0,98±2,60	-0,86±2,00	0,104
75° Prop	-1,48±2,46	-0,80±2,96	0,592	-1,09±2,61	-0,54±1,98	0,616
Üst Ekstremiteler Y Denge Testi	7,19±10,78	3,37±6,87	0,377	0,30±8,7	4,94±7,63	0,236
KKZAEST	2,60±2,61	2,21±2,34	0,736			

n: Katılımcı sayısı, p: İstatistiksel anlamlılık değeri (Bağımsız gruplar t testi / Mann-Whitney U testi), IR: İnternal rotasyon, ER: Eksternal rotasyon, PT: Peak (Zirve) Tork, VA: Vücut ağırlığı, TW: Total Work (İş), Prop: Propriyosepsiyon, KKZAEST: Kapalı kinetik zincir alt ekstremiteler stabilite testi

taları açısından anlamlı farklılık gözlenmedi ($p>0,05$). Nondominant Üst Ekstremitte Y Denge Testi ve KKZAEST sonucu ise halat grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0,05$).

Katılımcıların egzersiz öncesi ve sonrası dominant ve nondominant ekstremitelelerdeki değerlendirmeler arasındaki değişimler incelendi ve sonuçları Tablo 3'te verildi. Halat egzersizi grubunun dominant ekstremite $60^\circ/s$ hızındaki internal rotasyon zirve torku ve vücut ağırlığına oranı, izokinetik total iş ve KKZAEST sonucunda anlamlı olarak artış gözlemlendi ($p<0,05$), dominant ve nondominant ekstremiteye ait diğer değerlendirmelerinde ise istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi ($p>0,05$). Kürek egzersizi grubunun $60^\circ/s$ hızındaki internal rotasyon izokinetik total iş ve KKZAEST sonucunda anlamlı olarak artış bulundu ($p<0,05$), dominant ve nondominant ekstremitenin diğer sonuçlarında ise anlamlı değişiklik bulunmadı ($p>0,05$).

Gruplar arasında egzersiz öncesindeki ve sonrasındaki değerlendirme sonuçlarının farkları incelendi ve Tablo 4'te özetlendi. İki grup arasında değerlendirilen parametrelerdeki değişim farkları açısından anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p>0,05$).

Tartışma

Çalışmamızda sağlıklı genç erişkinlerde halat egzersizi ile kürek çekme egzersizinin IR/ER omuz kuvveti, propriyosepsiyonu ve üst ekstremite dengesi, gövde stabilitesi ve alt ekstremite kuvveti ve dayanıklılığı üzerine etkileri karşılaştırılmıştır. Egzersiz programlarından sonra; her iki grubun da başlangıca göre kapalı kinetik zincir alt ekstremite stabilite testi ve IR total iş sonucunda anlamlı artış bulunmuş, Üst Ekstremitte Y Denge Testi ve propriyosepsiyon testi sonuçlarında fark olmadığı görülmüştür. Halat egzersizi grubunun; dominant omzunun $60^\circ/s$ hızındaki IR zirve torku ve vücut ağırlığına oranı egzersiz programının sonunda, başlangıca göre anlamlı olarak artmıştır. Egzersiz programının başlangıcına göre egzersiz programı sonrasında belirlenen değişim miktarlarının karşılaştırılmasında iki grup arasında birbirine üstünlük gözlenmemiştir.

Yapılan halat ve kürek çekme egzersiz protokollerinin ardından propriyosepsiyon değerlerinde anlamlı bir artış bulunamamıştır. Omuz propriyosepsiyonunun iyileştirilmesi için eğitim etkisinin özgüllüğüne ilişkin orta düzeyde kanıt (seviye 3) vardır. Propriyoseptif eğitim, özellikle omuz propriyosepsiyon hissini geliştirebilir. Bu çıkarımı desteklemek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğu bildirilmiştir (17). Literatür incelendiğinde halat ve kürek egzersizleri sonrasında

omuz propriyosepsiyon ölçümü yapılan başka çalışmada gözlenmemiştir. Bu nedenle, çalışmamızda elde ettiğimiz veriler ışığında omuz propriyosepsiyon eğitimi için antrenman veya rehabilitasyon programlarında bu iki egzersizin kullanımının etkili olmadığı gösterilmiş olmakla birlikte bu yargının kanıtlanabilmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç duyulacağı düşünülmüştür.

Çalışmamızda mevcut egzersiz protokolüne benzer çalışmalar incelendiğinde çalışmamızın aksine Swanik ve ark. plyometrik egzersiz eğitiminin omuz eklemine propriyosepsiyonunu artırdığı sonucuna varmışlardır (18). Salles ve ark. 'seated row' egzersizinin de içinde olduğu 4 farklı kuvvet antrenmanı sonrasında eklem pozisyon hissini artırdığını belirtmektedir (19). Çalışmamızda plyometrik egzersiz türü olan halat egzersizi ve 'seated row' egzersizine benzer kürek çekme egzersizleri sonrasında omuz eklemi propriyosepsiyonunda anlamlı bir değişikliğe rastlanmamıştır. Bu durumun çalışmalar arasındaki metodolojik farklılıkla ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Uygulanan kürek ve halat egzersiz protokolleri ile Üst Ekstremitte Y Denge Testi'nde anlamlı fark bulunamamıştır. Literatür incelendiğinde propriyosepsiyon ölçümüne benzer şekilde Üst Ekstremitte Y Denge Testi'nin veya başka denge testlerinin de mevcut egzersizler veya benzer egzersizler sonrasında ilk defa değerlendirildiği gözlemlenebilmiştir. Bu nedenle bu verinin de literatüre özgün bir değer olarak katkıda bulunacağını düşünmekteyiz. Çalışmamızın ışığında üst ekstremite denge eğitimi açısından halat ve kürek egzersizlerinin benzer etkilerinden kaynaklı olarak antrenman/rehabilitasyon programlarının bir parçası olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda KKZAEST testi yapılarak gövde stabilizasyonu ve alt ekstremite kas kuvveti değerlendirilmiştir. Her iki grupta grup içi gövde stabilitesi ve alt ekstremite kas kuvveti anlamlı olarak artmıştır. Fakat gruplar arasında anlamlı bir fark görülmemiştir. Bu sonuç ışığında görülmektedir ki kapalı kinetik zincir alt ekstremite stabilitesini geliştirmek amacıyla her iki egzersiz de kullanılabilir ve bu parametrelerde her iki egzersiz için benzer gelişim beklenebilir.

Kapalı kinetik zincir egzersizleri gün geçtikçe faydaları anlaşılacak rehabilitasyon programlarına daha fazla eklenmektedir. KKZAEST testi de bu faydaların gözlemlenmesi için geçerliliği sağlanmış bir test olarak göze çarpmaktadır (12). Halat ve kürek egzersizlerinin KKZAEST testini artırdığını bu çalışmamızda gözlemlemekteyiz. İleride alt ekstremite kapalı kinetik zincir egzersizlerinin yanında halat ve kürek egzersizlerinin antrenman ve rehabilitasyon programlarına ek-

lenebileceğini düşünmekteyiz. Aynı şekilde ileriki çalışmalarında çalışmamızdaki egzersizlerin veya benzer egzersizlerin KKZAEST açısından değerlendirilmesinin literatüre katkıda bulunacağını düşünmekteyiz.

Gövde, üst ekstremitede kuvvet üretimi için ilk noktadır ve buradaki kas gruplarının aktif olması gerekir. Halat dalgalanmaları sırasında sagittal düzlemde stabilizasyon sağlamak için etkili gövde kas aktivitesi gerekir (20). Manikumar ve ark. üst ekstremitede gücünü artırmak için çekirdek (İng.core) bölgesindeki kasların yeterince eğitilmesi gerektiğini vurgulamışlar, tek başına çekirdek bölgesine özgü egzersizler yerine çok eklemlili, üst ekstremitede de içeren serbest ağırlıklı egzersizlerin yapılmasını önermişlerdir (21). McAuslan çalışmasında halat egzersizinin çekirdek bölgesi, eksternal oblik ve lomber erector spinae kaslarında orta ila yüksek seviyelerde kas aktivitesine sebep olduğunu belirtmişlerdir. Halat egzersizinin çekirdek bölgesinde dinamik kas dayanıklılığını geliştirdiğini doğrulamıştır (22). Halat egzersizlerinin standart egzersiz programına sahip bir grupla karşılaştırıldığında dayanıklılık ve patlayıcı güçte anlamlı değişiklikler olduğu belirtilmiştir (23). Chen ve ark. 8 haftalık halat antrenmanından sonra, üniversiteli basketbolcularda şut doğruluğunda, göğüs hizasında pas hızında ve zıplama yüksekliğinde önemli gelişmelerin yanı sıra kardiyovasküler dayanıklılıkta, üst ve alt vücut gücünde ve çekirdek kas dayanıklılığında önemli gelişmeler gözlemlendiğini belirtmişlerdir (24). Mevcut çalışmalar, çalışmamızdaki KKZAEST testinin halat grubundaki artışını destekler niteliktedir.

Shin ve ark. görme engellilerde kürek çekme egzersizinin, sırt kuvvetinde ve gövde fleksiyonunda önemli gelişmeler sağladığını bildirmişlerdir (6). Janshen ve arkadaşları tek taraflı kürek çekme egzersizinde aynı tarafta kalan alt ekstremitede tabanında %56-91 oranında daha yüksek ortalama basınç değerleri olduğunu belirtmiştir. Simetrik kürek çekme egzersizi yapılsa kinematik analizde basıncın fazla olduğu taraf alt ekstremitede daha yüksek kas aktivitesi bulmuşlardır (25). Fakat bu basınç farklılığı alt ekstremitede kas kuvvetinde etkisinin olmayacağını söyleyen Parkin ve arkadaşları, tek taraflı kürek çekme esnasında erector spinae kaslarında kas aktivitesinin arttığını belirtmişlerdir (26). Mevcut çalışmalar, çalışmamızdaki KKZAEST testinin kürek grubundaki artışını destekler niteliktedir.

Halat egzersizi grubunun dominant ekstremitede 60°/s açısal hızdaki internal rotasyon zirve torku ve bu değerlerin vücut ağırlığına oranında, izokinetik total iş sonuçlarında istatistiksel anlamlı artış bulunmuştur. Langford ve ark.'nın 2019 yılında yayınladıkları halat

egzersizi üzerine yaptıkları derlemede benzer şekilde halat egzersizinin üst ekstremitede kas kuvvetini artırdığı belirtilmektedir (27). Mevcut derlemede (27) de belirtilen Quednow ve ark. tarafından yapılan çalışmada kolej çağındaki bireylerin, 5 haftalık kettlebell ve halat egzersiz programından sonra kavrama kuvvetinde önemli ölçüde artış gösterdikleri gözlemlenmiştir (28). Literatür incelendiğinde halat egzersizinin üst ekstremitede kas kuvveti üzerine etkisinin izokinetik dinamometre ile daha önce incelenmediği gözlemlenmekte olup çalışmamızın verileri ışığında halat egzersizinin özellikle omuz IR kas kuvveti kazanımı açısından kullanılabilir değerli bir egzersiz tipi olduğunu ortaya koyduk. Ancak ilerideki çalışmalarda halat egzersizinin üst ekstremitede kuvvetine etkisinin omuz eklemine diğer hareketlerinde de değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Halat grubunun aksine kürek grubunda dominant ekstremitede 60°/s açısal hızdaki internal rotasyon zirve torku ve bu değerlerin vücut ağırlığına oranında artış gözlenmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı artış gözlemlenmemiştir. Literatür incelendiğinde kürek egzersizinin kas kuvvetine etkisinin izokinetik dinamometre ile omuz eklemi özelinde daha önce gözlemlenmemiş olması çalışmamızın özgün yönlerinden bir tanesidir. Gavala-González J ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada meme kanserli bireylerde kürek egzersizleri sonrasında kavrama kuvvetinde anlamlı artış görülmüştür (5). Spinal kord yaralanması olan hastalarda 6 haftalık kürek egzersiz eğitimi sonrasında omuz fleksörleri, ekstansörleri, abdükörleri ve addükörlerinin kas kuvvetinde anlamlı bir artış görülmüştür (15). Bizim çalışmamızın aksine mevcut çalışmalar kürek egzersizinin farklı kaslar düzeyinde kuvvet artışına sebep olduğunu göstermektedirler. Ayrıca düzenli kürek egzersizi yapan profesyonel kürek sporcularında kas kuvveti artışının kaçınılmaz olduğu uzman görüşü olarak kabul edilen bir gerçektir (29). Yapılacak çalışmalarda egzersiz süresi, şiddeti, frekansı gibi parametreler farklılaştırılarak literatürde mevcut çalışmalara benzer şekilde kuvvet parametresinde anlamlı artış sağlanabileceğini düşünmekteyiz. Ancak elde ettiğimiz veriler ışığında kürek egzersizinin özellikle omuz ER kas kuvveti artışı amacıyla antrenman veya rehabilitasyon protokollerinde kullanılmasını önermemekteyiz. Her iki grupta da incelenen kas kuvveti parametrelerin dominant ve nondominant ekstremiteler üzerine etkilerinde anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir. Bu sonucun iki egzersizin de bilateral doğası nedeniyle olduğu öngörülebilir niteliktedir (2).

Çalışmamızda güç analizinde belirlenen örneklem büyüklüğüne ulaşılmış olmakla birlikte örneklem grubu-

nun cinsiyete özgü alt grup analizleri sunmak için yeterli olmaması, egzersiz protokolünün 6 hafta olması ve katılımcı grubunun aktif sporcu bireyler olmaması çalışmanın kısıtlılığıdır. IR/ER omuz kas kuvveti haricindeki üst ekstremitte kas kuvvetlerinin değerlendirilmemesi çalışmanın kısıtlılığı olarak kalmıştır.

Sonuç

Sağlıklı bireylere uygulanan kürek ve halat egzersiz protokolleri ile kapalı kinetik zincir alt ekstremitte stabilitesinde olumlu değişimler görülmüştür. Omuz propriyosepsiyonunun ve üst ekstremitte dengesinin gelişimi açısından fark gözlenmemiştir. Halat egzersizi uygulanan katılımcıların omuz internal ve eksternal kas kuvveti artışları anlamlı fark oluşturmuştur. Ancak, değerlendirilen fiziksel uygunluk parametreleri açısından grupların birbirine üstünlüğü bulunmamıştır.

Mevcut çalışmamız ışığında, halat ve kürek egzersizlerinin performans parametreleri üzerine birbirlerine üstün olmadıkları gösterilmiştir. Her iki egzersizin de sağlıklı bireylerde antrenman programlarının bir parçası haline getirilebileceğini düşünülmüştür. Ayrıca ileriki çalışmalarda da bu iki egzersiz protokolünün farklı parametreler üzerindeki etkileri değerlendirilerek bilginin birikimi sonucunda mevcut protokollerin güncellenmiş yeni bilimsel veriler ışığında oluşturulması gerekmektedir.

Çıkar Çatışması Beyanı

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Etik Kurul Onayı

Çalışma Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak yürütülmüş ve Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığının 11 Şubat 2022 tarihli 4/55 sayılı etik kurul kararınca uygun bulunmuştur.

Bilgilendirilmiş Onam

Çalışmada yer alan tüm bireylerden bilgilendirilmiş onam ve verilerin yayınlaması için yazılı izin alınmıştır.

Finansman

Bu araştırma, kamu, ticari veya kar amacı gütmeyen sektörlerdeki finansman kuruluşlarından herhangi bir finansal destek almamıştır.

Verilerin Ulaşılabilirliği

Veriler yazarlardan talep edilebilir.

Yazar Katkıları

E.A: Çalışmanın planlanması; Verilerin işlenmesi; Formal Analizler; Araştırma; Metodoloji; Validasyon;

Görselleştirme; Makalenin Yazımı; Denetim; Makalenin düzenlenmesi.

G.K: Çalışmanın planlanması; Formal Analizler; Araştırma; Metodoloji; Proje Yönetimi; Kaynakların Sağlanması; Denetim; Validasyon; Makalenin Yazımı; Makalenin düzenlenmesi.

H.Ö: Çalışmanın planlanması; Formal Analizler; Araştırma; Metodoloji; Proje Yönetimi; Kaynakların Sağlanması; Denetim; Validasyon; Makalenin Yazımı; Makalenin düzenlenmesi.

Z.Y: Çalışmanın planlanması; Formal Analizler; Araştırma; Metodoloji; Proje Yönetimi; Kaynakların Sağlanması; Denetim; Validasyon; Makalenin Yazımı; Makalenin düzenlenmesi.

R.K.E: Çalışmanın planlanması; Formal Analizler; Araştırma; Metodoloji; Proje Yönetimi; Kaynakların Sağlanması; Denetim; Validasyon; Makalenin Yazımı; Makalenin düzenlenmesi.

F.H.K: Çalışmanın planlanması; Formal Analizler; Araştırma; Metodoloji; Proje Yönetimi; Kaynakların Sağlanması; Denetim; Validasyon; Makalenin Yazımı; Makalenin düzenlenmesi.

F.B: Metodoloji; Validasyon; Görselleştirme; Makalenin Yazımı; Denetim; Makalenin düzenlenmesi.

S.E: Metodoloji; Validasyon; Görselleştirme; Makalenin Yazımı; Denetim; Makalenin düzenlenmesi.

Editöryal

Makalenin yazarlarından SE derginin bölüm editörlerinden biri olarak görev almakla birlikte bu makalenin yayım süreçlerinin hiç bir aşamasında görev almamıştır.

Kaynaklar

1. Fountaine CJ, Schmidt BJ. Metabolic cost of rope training. *J Strength Cond Res.* 2015;29(4):889-93.
2. Calatayud J, Martin F, Colado JC, Benítez JC, Jakobsen MD, Andersen LL. Muscle activity during unilateral vs. bilateral battle rope exercises. *J Strength Cond Res.* 2015;29(10):2854-9.
3. Bornath DP, Kenno KA. Physiological responses to increasing battling rope weight during two 3-week high-intensity interval training programs. *J Strength Cond Res.* 2022;36(2):352-8.
4. Turpin NA, Guével A, Durand S, Hug F. Effect of power output on muscle coordination during rowing. *Eur J Appl Physiol.* 2011;111(12):3017-29.
5. Gavala-González J, Gálvez-Fernández I, Mercadé-Melé P, Fernández-García JC. Rowing training in breast cancer survivors: A longitudinal study of physical fitness. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(14):4938.
6. Shin K-Y, Choi E-H, Lim J-Y, Cho A-R, Lim Y-H. Effects of indo-

- or rowing exercise on the body composition and the scoliosis of visually impaired people: a preliminary study. *Ann Rehabil Med*. 2015;39(4):592-8.
7. Maniazhagu D, Malar S, Manogari M. Effects of circuit training and battle rope training on speed of school girls. *Asian J App Sci&Tech*. 2019;3(3):66-72.
 8. Akınoğlu B, Kocahan T, Selvi AB. Comparison of upper extremity isokinetic muscle strength of wheelchair basketball and wheelchair table tennis players. *Turk J Sports Med*. 2018;53(4).
 9. Riemann BL, Davis SE, Huet K, Davies GJ. Intersession reliability of upper extremity isokinetic push-pull testing. *Int J Sports Phys Ther*. 2016;11(1):85.
 10. Gorman PP, Butler RJ, Plisky PJ, Kiesel KB. Upper Quarter Y Balance Test: reliability and performance comparison between genders in active adults. *J Strength Cond Res*. 2012;26(11):3043-8.
 11. Shaffer SW, Teyhen DS, Lorenson CL, Warren RL, Koreerat CM, Straseske CA, et al. Y-balance test: a reliability study involving multiple raters. *Mil Med*. 2013;178(11):1264-70.
 12. Arikan H, Maras G, Akaras E, Citaker S, Kafa N. Development, reliability and validity of the Closed Kinetic Chain Lower Extremity Stability Test (CKCLEST): a new clinical performance test. *Res Sports Med*. 2022;30(5):475-90.
 13. Wilbanks SR, Rogers R, Pool S, Bickel CS. Effects of functional electrical stimulation assisted rowing on aerobic fitness and shoulder pain in manual wheelchair users with spinal cord injury. *J Spinal Cord Med*. 2016;39(6):645-54.
 14. Ratamess NA, Smith CR, Beller NA, Kang J, Faigenbaum AD, Bush JA. Effects of rest interval length on acute battling rope exercise metabolism. *J Strength Cond Res*. 2015;29(9):2375-87.
 15. Kim D, Park D, Lee B, Jeon J. A six-week motor-driven functional electronic stimulation rowing program improves muscle strength and body composition in people with spinal cord injury: a pilot study. *Spinal Cord*. 2014;52(8):621-4.
 16. Marshall EM, Parks JC, Singer TJ, Tai YL, DeBord AR, Humm SM, et al. Vascular responses to high-intensity battling rope exercise between the sexes. *J Sports Sci Med*. 2021;20(2):349.
 17. Ager AL, Borms D, Bernaert M, Brusselle V, Claessens M, Roy J-S, et al. Can a conservative rehabilitation strategy improve shoulder proprioception? A systematic review. *J Sport Rehabil*. 2020;30(1):136-51.
 18. Swanik KA, Lephart SM, Swanik CB, Lephart SP, Stone DA, Fu FH. The effects of shoulder plyometric training on proprioception and selected muscle performance characteristics. *J Shoulder Elbow Surg*. 2002;11(6):579-86.
 19. Salles JI, Velasques B, Cossich V, Nicoliche E, Ribeiro P, Amaral MV, et al. Strength training and shoulder proprioception. *J Athl Train*. 2015;50(3):277-80.
 20. Eginyan G, Williams AM, Joseph KS, Lam T. Trunk muscle activity and kinematics during boxing and battle rope exercise in people with motor-complete spinal cord injury. *J Spinal Cord Med*. 2021:1-8.
 21. Manikumar M, Anitha A, Jothilingam M, Sharmila R, Sanjana R. Comparison of battle rope exercise and upper body plyometrics on upper body power. *Eur J Mol Clin Med*. 2020;7(11):1509-14.
 22. McAuslan C. Physiological responses to a battling rope high intensity interval training protocol. Windsor, Ontario, Canada: University of Windsor; 2013.
 23. Antony B, Maheswri M, Palanisamy A. Effect of battle rope training on selected physical and physiological variables among college level athletes. *Indian J Appl Res*. 2015;5:19-22.
 24. Chen W-H, Wu H-J, Lo S-L, Chen H, Yang W-W, Huang C-F, et al. Eight-week battle rope training improves multiple physical fitness dimensions and shooting accuracy in collegiate basketball players. *J Strength Cond Res*. 2018;32(10):2715-24.
 25. Janshen L, Mattes K, Tidow G. Muscular coordination of the lower extremities of oarsmen during ergometer rowing. *J Appl Biomech*. 2009;25(2):156-64.
 26. Parkin S, Nowicky AV, Rutherford OM, McGregor AH. Do oarsmen have asymmetries in the strength of their back and leg muscles?. *J Sports Sci*. 2001;19(7):521-6.
 27. Langford EL, Wilhoite S, Collum C, Weekley H, Cook J, Adams K, et al. Battle rope conditioning. *Strength Cond J*. 2019;41(6):115-21.
 28. Quednow J, Sedlak T, Meier J, Janot J, Braun S. The effects of high intensity interval-based kettlebells and battle rope training on grip strength and body composition in college-aged adults. *Int J Exerc Sci*. 2015;8(2):3.
 29. Lawton TW, Cronin JB, McGuigan MR. Strength testing and training of rowers. *Sports Med*. 2011;41(5):413-32.

EARLY PREDICTORS OF SEVERE DISABILITY IN GUILLAIN-BARRÉ SYNDROME

GUİLLAİN-BARRÉ SENDROMUNDA AĞIR ÖZÜRLÜLÜĞÜN ERKEN BELİRTEÇLERİ

Ümit GÖRGÜLÜ¹, Burak GEÇER¹, Şule BİLEN¹, Giray KOLCU²

¹Ankara Şehir Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Ankara, TÜRKİYE

²Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Tıp Eğitimi ve Bilişimi Anabilim Dalı, Isparta, TÜRKİYE

Cite this article as: Görgülü Ü, Geçer B, Bilen Ş, Kolcu G. Early Predictors of Severe Disability in Guillain-Barré Syndrome. Med J SDU 2022; 29(4): 643-649.

Öz

Amaç

Guillain-Barré sendromu (GBS), ihmal edilemez morbidite ve mortaliteye sahip otoimmün nörolojik bir hastalıktır. Bu çalışma, GBS hastalarında ağır engelliliğin erken belirteçleri olarak farklı hasta özelliklerini ve laboratuvar bulgularını değerlendirmeyi amaçladı.

Gereç ve Yöntem

1 Ocak 2018 ile 31 Aralık 2021 tarihleri arasında GBS tanısı alan 121 hastanın tıbbi kayıtlarını retrospektif olarak inceledik. Demografik özellikler, başvuru şikayetleri, ek hastalıklar, geçirilmiş enfeksiyon öyküsü, nörolojik muayene bulguları, 1. gün ve 1. ay sonu GBS Disability Skorları (GDS), serolojik ve beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesi laboratuvar parametreleri, elektromiyonografi sonuçları, GBS alt tipleri, tedaviler, tedaviye bağlı komplikasyonlar ve prognozlar kaydedildi.

Bulgular

121 hastanın ortalama yaşı 58'di (20-87) (n = 73 erkek, %60). Ortalama GDS başvuruda 3 ve birinci ayın sonunda 2 idi. Serum C-reaktif protein (CRP) ve BOS protein seviyeleri yüksek, D vitamini seviyeleri düşüktü. İleri yaş, kraniyal sinir tutulumu, enfeksiyon öykü-

sü, yoğun bakım ünitesine (YBÜ) yatış, mekanik ventilasyon (MV) ihtiyacı, komplikasyon varlığı, yüksek plazma CRP düzeyleri, nötrofil-lenfosit oranı (NLR) ve trombosit-lenfosit oranı (PLO) GBS hastalarında 1. gün ve 1. ayın sonunda ciddi engellilik ile anlamlı şekilde ilişkiliydi.

Sonuç

GBS hastalarında ciddi engelliliği tahmin edebilecek çok sayıda özellik belirledik.

Anahtar Kelimeler: Biyobelirteçler, Guillain-Barré disabilite skoru, Guillain-Barré sendromu, Hughes skoru, Özürlülük belirteçleri

Abstract

Objective

Guillain-Barré syndrome (GBS) is an autoimmune neurological disorder with non-negligible morbidity and mortality. This study aimed to evaluate different patient characteristics and laboratory findings as early predictors of severe disability in GBS patients.

Material and Method

We retrospectively reviewed the medical records of 121 patients diagnosed with GBS between January

Sorumlu yazar ve iletişim adresi /Corresponding author and contact address: Ü.G. / drumitgorgulu@hotmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 13.10.2022 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 12.12.2022

ORCID IDs of the authors: Ü.G: 0000-0001-7548-1150; B.G: 0000-0002-8176-4904;

Ş.B: 0000-0001-7818-6413; G.K: 0000-0001-8406-5941

1, 2018, and December 31, 2021. Data regarding demographic characteristics, presenting complaints, co-morbidities, previous infection history, neurological examination findings, GBS Disability Scores (GDS) on the 1st day and by the end of the first month, laboratory parameters of serological and cerebrospinal fluid (CSF) examination, electromyoneurography results, GBS subtypes, treatments, treatment-related complications, and prognoses were recorded.

Results

The median age of the 121 patients was 58 (20–87) years (n = 73 males, 60%). The average GDS was 3 on admission and 2 at the end of the first month. The serum C-reactive protein (CRP) and CSF protein levels were raised, while vitamin D levels were

reduced. Advanced age, cranial nerve involvement, history of infection, admission to the intensive care unit (ICU), need for mechanical ventilation (MV), presence of complications, high plasma CRP levels, neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), and platelet-lymphocyte ratio (PLO) were significantly associated with severe disability in GBS patients at day 1 and at the end of the first month.

Conclusion

We identified multiple characteristics that can predict severe disability in GBS patients.

Keywords: Biomarkers, Guillain–Barré disability score, Guillain–Barré syndrome, Hughes score, Predictors of disability

Introduction

Guillain–Barre syndrome (GBS), an autoimmune disorder of the peripheral nervous system, develops following an infection and typically manifests as an ascending and rapidly progressing paralysis with or without sensory and autonomic dysfunction (1). The annual incidence of GBS is estimated at 1–2 cases per 100,000 people (2). Males are predominantly more affected than females; although the incidence increases with age, all age groups can be targeted (3). Most patients have a history of upper respiratory tract or gastrointestinal tract infection prior to the onset of symptoms, of which *Campylobacter jejuni* gastroenteritis is the most commonly identified infection (4, 5). Since there is ample evidence for an infective aetiology, the pathogenesis of GBS presumably involves the production of autoantibodies or recruitment of inflammatory cells on the surface of the myelin sheath or the node of Ranvier resulting in transient blocking of signal transmission (6, 7).

GBS is categorised into several variants based on the underlying pathology, clinical presentation, and neurophysiological features (8). The most common subtypes is acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (AIDP); other presentations include acute axonal motor neuropathy (AMAN), acute motor sensory axonal polyneuropathy (AMSAN), Miller–Fisher syndrome (MFS), and Bickerstaff brainstem encephalitis (BBE) (9, 10). In general, intravenous immunoglobulins (IVIg) and plasma exchange (PE) are frequently used for the treatment of GBS (11).

Within the first year of the disease, although the mortality rate is roughly 4% (12), severe persistent disability is observed in 14% of patients. Muscular weakness, persistent pain, and the need for professional intervention develop in about 40% of patients. Older age, greater disability/weaker muscles at admission, short interval between symptom onset and admission, preceding diarrhoea, autonomic dysfunction, the need for mechanical ventilation (MV), and absent/low amplitude compound muscle action potentials are unanimously accepted as factors that negatively affect the disease course in GBS (12–14). At the same time, biomarkers associated with prognosis and the clinical outcome of GBS are gaining significant attention. Decreased levels of albumin (one of the acute phase proteins), bilirubin, uric acid (UA), thyroid-stimulating hormone (TSH), and sodium (hyponatremia), as well as elevated levels of certain novel inflammatory markers [neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), platelet to lymphocyte ratio (PLR), and C-reactive protein (CRP)], liver enzymes, and cerebrospinal fluid (CSF) proteins have been found to be associated with worse prognosis in GBS (15–20).

Determining the predictors associated with severe disability in GBS may be beneficial for physicians when treating and managing the disease process. Therefore, this study aimed to evaluate the effect of the patient's demographic characteristics, clinical findings, and serum and CSF laboratory tests on the prognosis of GBS on their GBS disability score (GDS) at day 1 and during the first month of the disease.

Material and Method

In this retrospective study, we reviewed the medical records of 324 patients diagnosed with GBS and followed up at Ankara City Hospital between January 1, 2018, and December 31, 2021. Patients for whom detailed clinical history and neurological examination findings at the time of admission and in the first month, results of serological tests, CSF laboratory tests, and electromyography were available were included in the study. Patients were excluded if they had any functional limitations due to a previous illness, another neurological disease (stroke, neurodegenerative diseases such as multiple sclerosis, Parkinson's, or Alzheimer's, neuromuscular disease, plexopathy, radiculopathy, or polyneuropathy), comorbidities such as hypertension or diabetes, autoimmune disease, history of vasculitis, thyroid disease, heart failure, liver disease, renal disease, smoking, alcoholism, trauma, or local and systemic infection (such as COVID-19). A total of 121 patients who met these criteria were included in the study, and 203 patients were excluded. The following data were extracted from the records of the included patients: demographic details (age, gender), complaints at admission, comorbidities, drug, smoking, or alcohol use, antecedent infections (signs of respiratory tract infection or gastrointestinal tract infection, particularly diarrhoea), neurological examination findings (including cranial nerve involvement), GDS at day 1 and in the first month, laboratory results for serum and CSF examination, electromyoneurography (EMNG) results, GBS subtype, requirement for MV, complications related to GBS (autonomic dysfunction-related complications, such as cardiovascular, hydroelectrolytic disorders, or encephalopathy), treatments (IVIg, PE, or IVIg + PE) and treatment-related complications (catheter-related infection, deep vein thrombosis, allergic reaction) and prognoses of the patients.

Venous blood sample results obtained from all patients within the first 24 hours of admission were evaluated for the following laboratory parameters: complete blood count (total leukocyte count, neutrophils, lymphocytes, monocytes, NLR, haemoglobin, platelets, and PLR), erythrocyte sedimentation rate (ESR), CRP levels, glucose, urea, UA, creatinine (Cr), albumin (Alb), total protein, creatine kinase (CK), aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), gamma glutamyl transferase (GGT), direct bilirubin (Dbil), indirect bilirubin (Ibil), total bilirubin (Tbil), high-density lipoprotein (HDL), low-density lipoprotein (LDL), very low density lipoprotein (VLDL), triglycerides (TG), sodium (Na), potassium (K), magnesium (Mg), calcium (Ca), TSH, free T3 and T4 levels, folic acid, vitamin B12 (cobalamin), and vitamin D (calciferol). CSF analysis included estimation of protein, Na, chloride (Cl), and Alb levels. Abnormal results were determined based on the laboratory reference values used at our hospital.

A diagnosis of GBS was made based on international diagnostic criteria (21). All patients were classified into GBS subtypes – AIDP, AMAN, AMSAN, MFS, or unclassified—according to their clinical and electrophysiological findings. The severity of disability related to GBS was graded based on the GDS. GDS was first described by Hughes et al. in 1978; it scores the patient's disability level between 0–6 (22, 23) (Table 1).

Data Analysis

The correlation between abnormal laboratory test values and other patient data (age, gender, antecedent infections, cranial nerve involvement, hospitalization in the ICU, need for MV support, complications, and GDS score at admission and in the first month) was examined.

Table 1

Guillain-Barré syndrome disability scale (23).

Score	Description
0	A healthy state
1	Minor symptoms and capable of running
2	Minor symptoms and capable of running
3	Able to walk 10m or more without assistance but unable to run
4	Able to walk 10m across an open space with help
5	Bedridden or chairbound
6	Death

All statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics for Windows (version 26.0., Armonk, NY: IBM Corp.). Mean, standard deviation, frequency, median, and minimum–maximum (range) values were used to describe the variables. The Mann–Whitney U test was used to evaluate two non-parametric groups, and Spearman’s correlation coefficient was used to examine the correlation between two numerical variables. A p-value <0.05 was considered statistically significant.

Ethical Approval

The ethics committee of Ankara City Hospital provided ethical approval for the study (dated: 20/10/2021; approval number: E1-21-2077). The study was carried out according to the principles of the Declaration of Helsinki.

Results

Descriptive Data of GBS Patients

The median age of the 121 patients was 58 (20-87) years; 60% of the patients (n = 73) were males. Weakness in the limbs (n = 81, 67%) was the most common presenting complaint, followed by sensory disturbance (n = 27, 22.3%), difficulty with facial muscle movements, including speaking (n = 5, 4.1%), and difficulty with chewing or swallowing (n = 3,

2.5%); other complaints were double vision, severe pain, and inability to walk (n = 5, 4.1%). Cranial nerve involvement during neurological examination was detected in 31.4% of patients (n = 38), 21.5% of patients (n = 26) had respiratory system (RS) infection, and 18.2% (n = 22) had a history of gastrointestinal system (GIS) infection. EMG data were available for 118 out of 121 patients; based on the electrophysiological examination, 51.2% (n = 62) patients were diagnosed with AIDP, 15.7% (n = 19) with AMSAN, 11.6% (n = 14) with AMAN, 1.7% (n = 2) with MFS, and 17.4% (n = 21) of patients were unclassified. More than one-quarter (33%, n = 40) of the patients required ICU admission, and 9.9% (n = 12) of the patients required MV support.

When the laboratory data were examined, serum CRP and CSF protein levels were raised and serum vitamin D levels were reduced compared to the reference values. Regarding the treatment for GBS, 81% (n = 98) of the patients were treated with IVIg, 11.6% (n = 14) with PE, and 7.4% (n = 9) with a combination of IVIg and PE. Unfortunately, 5.8% (n = 7) of the patients died within the first month.

Early Disability Predictors for GBS

The median GDS on the first day of admission was 3. The distribution of GDS at the time of admission was 5 in 2.5% (n = 3) patients, 4 in 25.6% (n = 31),

Table 2 Predictors of severe GBS.

	GDSs 1 st day p (rs)*	GDSs 1 st month p (rs)*
Age	0.028 (0.201)	0.001 (0.309)
Gender	0.164	0.104
Cranial nerve involvement	0.035	0.018
Previous infection history	0.669	0.289
ICU admission	<0.001	<0.001
Need for MV support	<0.001	<0.001
Complications	<0.001	<0.001
CRP	<0.001 (0.301)	0.036 (0.195)
Vitamin D levels	0.680 (-0.059)	0.594 (0.76)
High CSF protein	0.392 (0.98)	0.794 (-0.30)
NLR	<0.001 (0.358)	<0.001 (0.355)
PLR	0.001 (0.310)	0.011 (0.233)

3 in 28.9% (n = 35), 2 in 25.6% (n = 31), 1 in 15.7% (n = 19), and 0 in 1.6% (n = 2). On the other hand, the median GDS was reduced to 2 by the end of the first month. The most common disability scores by the end of the first month were 1 and 2 in 29.8% (n = 36) patients each, followed by 4 in 15.7% (n = 19), 3 in 12.4% (n = 15), 6 in 5.8% (n = 7), 0 in 5% (n = 6), and 5 in 1.7% (n = 2).

Lastly, higher age, cranial nerve involvement, presence of antecedent infections, hospitalization in the ICU, need for MV support, occurrence of complications, high plasma CRP levels, NLR, and PLR were significantly correlated with worse disability in GBS patients both on the first day and at the end of the first month ($p < 0.05$) (Table 2).

Discussion

Although associated with minimal mortality, GBS can result in severe disability. Various clinical and laboratory factors may carry predictive value for prognosticating the extent of disability; therefore, early identification of factors that may cause severe disability can help reduce morbidity and mortality and contribute to the disease management process. However, only a few studies have assessed the severity of GBS and its associated factors. In this study, we found that age, presence of antecedent infections, need for ICU admission and MV support, complications, plasma CRP levels, NLR, and PLR were significantly correlated with worse disability in the acute phase of GBS.

The International Guillain-Barré Syndrome Outcome Study pointed out that the median age of GBS patients was 51 years and a male-to-female ratio of 1.5, with the number of patients peaking between 50–69 years of age (24). Unlike other autoimmune diseases, the risk of GBS is higher in males than in females, and there is a 20% increase in incidence with every 10-year increase in age (3). Furthermore, many studies evaluating GBS outcomes have shown that older age is associated with worse prognoses (13, 24, 25). In our study, the mean age of the patients was 58 years, and the male-female ratio was 1.5, which concurs with previous reports. While there was no statistically significant relationship between gender and the development of disability early in the disease course, our results confirm that early severe disability is associated with older age.

Epidemiological data establishing infection as an aetiology of GBS are still ill-defined (3); however, approximately half of the patients reportedly have

a history of infection (15, 26). Many infections are associated with GBS, the most common being *Campylobacter jejuni* gastroenteritis (5, 27–29). Several reports suggest that the presence of antecedent infections, especially those leading to diarrhoea, is associated with worse short-term outcomes of severe GBS (12, 24, 30). In our study, approximately 40% of the patients had a history of antecedent infection, which was significantly associated with early worse disability.

Additionally, cranial nerve involvement during neurologic examination was observed in 38 patients (31.4%), and was associated with early worse disability. Tunç A. reported a comparable rate of cranial nerve involvement (27%) in GBS patients, which was significantly correlated with worse early disability (15). Furthermore, cranial nerve involvement is high in GBS patients who require MV support (17), which is strongly related to the short-term outcomes of any serious disease (12). Respiratory failure is seen in about 30% of GBS patients; consequently, these patients need MV (31, 32). Therefore, patients with severe GBS require close monitoring, even outside the ICU, to determine the need for ventilation assistance and to prevent respiratory insufficiency. In our study, 33% of the patients needed ICU admission and 9.9% of patients needed MV support on the first day of hospital admission, and both factors were closely associated with worse early disability.

Treatment-or autonomic dysfunction-related complications are frequently observed in GBS, the most common being cardiovascular involvement as a consequence of autonomic dysfunction, which is seen in two-thirds of these patients (33, 34). Therefore, the treating clinician must be able to recognise and manage the complications to reduce mortality and morbidity in GBS patients (34). In our study, complications were detected in 15.7% of the patients, which was significantly associated with the early development of severe disability.

It is known that inflammation is a significant factor in the aetiopathogenesis of GBS (9, 31, 35). In our study, GBS patients had raised plasma CRP levels, NLR, and PLR, which are well-known inflammatory markers; these factors were significantly correlated with early worse disability, which has also been reported by other studies (15, 36, 37). It is known that the increase in inflammation triggered by autoimmune conditions, such as GBS, may cause increased production of CRP levels (38). Although the CRP response has no specificity in terms of diagnosing a disease, elevated values may contribute significantly to the prognosis

and clinical management of the disease. On the other hand, some studies have highlighted the role of NLR and PLR as novel biomarkers for the presence of inflammation (39-41). There is evidence suggesting increased values for these biomarkers in certain neurological diseases, such as multiple sclerosis, stroke, and Becket's disease (42-44). By detecting the presence of neutrophils, leukocytes, and T lymphocytes, the probability of pure macrophage-associated demyelination in spinal root sections (45) was considered, which emphasises the importance of lymphocytes and neutrophils in the pathogenesis of GBS. Accordingly, studies have reported that NLR and PLR are potential inflammatory biomarkers in GBS patients (37, 46), with a possible role in disease prognostication (16), as observed in our study.

However, our study has some limitations. The most important of these is that it was designed retrospectively and did not include a healthy control group. Other limitations were that it was a single-center study with a small sample size, included different GBS subtypes, patients did not receive a standard treatment, prognoses follow-up was limited to one month, different pro-inflammatory cytokines (TNF- α , IFN- γ , IL-1 β and IL-6) were not studied, laboratory parameters of serological and CSF examinations were not repeated after admission.

In conclusion, recognising the risk factors that may result in severe disability in the early stages of GBS can guide clinicians in devising an effective treatment plan. This study consistently highlights the negative impact of older age, cranial nerve involvement, the presence of antecedent infections, the need for ICU admission and MV support, treatment-related complications, high plasma CRP levels, NLR, and PLR on the development of severe disability in early GBS.

Conflict of Interest Statement

The authors have no conflicts of interest to declare.

Ethical Approval

The ethics committee of Ankara City Hospital provided ethical approval for the study (dated: 20/10/2021; approval number: E1-21-2077). The study was carried out according to the principles of the Declaration of Helsinki.

Consent to Participate and Publish

Written informed consent to participate and publish was obtained from all individual participants included in the study

Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Availability of Data and Materials

Data available on request from the authors.

Authors Contributions

ÜG: Conceptualization; Data curation; Formal analysis; Investigation; Methodology; Validation; Visualization; Writing-original draft.

BG: Investigation; Data curation; Methodology; Resources.

ŞB: Conceptualization; Writing-review & editing.

GK: Writing-review & editing.

Editorial

Although GK, one of the authors of the article, is editorial board member of the journal, he has not taken part in any stage of the publication processes of this article.

References

1. Nobuhiro Y, Hartung HP. "Guillain–barré syndrome." *New England Journal of Medicine* 2012;366.24:2294-2304.
2. McGrogan A, Madle GC, Seaman HE, De Vries CS. The epidemiology of Guillain-Barré syndrome worldwide. *Neuroepidemiology* 2009;32(2):150-163.
3. Sejvar JJ, Baughman AL, Wise M, Morgan OW. Population incidence of Guillain-Barré syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology* 2011;36(2):123-133.
4. Shahrizaila N, Lehmann HC, Kuwabara S. Guillain-Barré syndrome. *The Lancet*, 2021;397(10280):1214-1228.
5. Hao Y, Wang W, Jacobs BC, Qiao B, Chen M, Liu D, et al. Antecedent infections in Guillain-Barré syndrome: a single-center, prospective study. *Annals of clinical and translational neurology* 2019;6(12):2510-2517.
6. Willison HJ, Yuki N. Peripheral neuropathies and anti-glycolipid antibodies. *Brain* 2022;125(12):2591-2625.
7. Hafer-Macko CE, Sheikh KA, Li CY, Ho TW, Cornblath DR, McKhann GM, et al. Immune attack on the Schwann cell surface in acute inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society* 2019;39(5):625-635.
8. Malek E, Salameh J. Guillain–Barre Syndrome. In *Seminars in neurology* 2019;39:589-595.
9. Shahrizaila N, Yuki N. Bickerstaff brainstem encephalitis and Fisher syndrome: anti-GQ1b antibody syndrome. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2013;84(5): 576-583.
10. Rajabally YA, Durand MC, Mitchell J, Orlikowski D, Nicolas G. Electrophysiological diagnosis of Guillain–Barré syndrome subtype: could a single study suffice? *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2015;86(1):115-119.
11. Restrepo-Jiménez P, Rodríguez Y, González P, et al. The immunotherapy of Guillain-Barré syndrome. *Expert Opin Biol Ther* 2018;18(6):619-631. doi: 10.1080/14712598.2018. 1468885.
12. Rajabally YA, Uncini A. Outcome and its predictors in Guillain–

- Barré syndrome. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2012;83(7):711-718.
13. Walgaard C, Lingsma HF, Ruts L, Van Doorn PA, Steyerberg EW, Jacobs BC. Early recognition of poor prognosis in Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 2011;76(11):968-975
 14. Verma R, Chaudhari TS, Raut TP, Garg RK. Clinico-electrophysiological profile and predictors of functional outcome in Guillain-Barré syndrome (GBS). *Journal of the neurological sciences* 2013;335(1-2):105-111.
 15. Tunç A. Early predictors of functional disability in Guillain-Barré Syndrome. *Acta Neurologica Belgica* 2019;119(4):555-559.
 16. Su Z, Chen Z, Xiang Y, Wang B, Huang Y, Yang D, et al. Low serum levels of uric acid and albumin in patients with Guillain-Barré syndrome. *Medicine* 2017;96(15):e6618.
 17. Wen P, Wang L, Liu H, Gong L, Ji H, Wu H, et al. Risk factors for the severity of Guillain-Barré syndrome and predictors of short-term prognosis of severe Guillain-Barré syndrome. *Scientific Reports* 2021;11(1):1-9.
 18. Li X, Li W, Shi X, Mo L, Luo Y, Qin L, et al. Is serum bilirubin associated with the severity of Guillain-Barré syndrome?. *International Journal of Neuroscience* 2018;128(7): 595-599.
 19. Kerasnoudis A, Pitarokoilis K, Behrendt V, Gold R, Yoon MS. Increased cerebrospinal fluid protein and motor conduction studies as prognostic markers of outcome and nerve ultrasound changes in Guillain-Barré syndrome. *Journal of the neurological sciences* 2014;340(1-2):37-43.
 20. Jacobs BC, Van Den Berg B, Verboon C, Chavada G, Cornblath DR, Gorson KC, et al. International Guillain-Barré Syndrome Outcome Study: protocol of a prospective observational cohort study on clinical and biological predictors of disease course and outcome in Guillain-Barré syndrome. *Journal of the Peripheral Nervous System* 2017;22(2):68-76.
 21. Asbury AK, Cornblath DR. Assessment of current diagnostic criteria for Guillain-Barré syndrome. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society* 1990;27(S1):S21-S24.
 22. Hughes RAC, Newsom-Davis JM, Perkin GD, Pierce, JM. Controlled trial of prednisolone in acute polyneuropathy. *The Lancet* 1978;312(8093):750-753.
 23. Van Koningsveld R, Steyerberg EW, Hughes RA, Swan AV, van Doorn PA, Jacobs BC. A clinical prognostic scoring system for Guillain-Barré syndrome. *The Lancet Neurology* 2007;6(7):589-594.
 24. Doets AY, Verboon C, Van Den Berg B, Harbo T, Cornblath DR, Willison HJ, et al. Regional variation of Guillain-Barré syndrome. *Brain* 2018;141(10):2866-2877.
 25. Hadden RDM, Karch H, Hartung HP, Zielasek J, Weissbrich B, Schubert J, et al. Preceding infections, immune factors, and outcome in Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 2001;56(6):758-765.
 26. Chiò A, Cocito D, Leone M, Giordana MT, Mora G, Mutani R. Guillain-Barré syndrome: a prospective, population-based incidence and outcome survey. *Neurology* 2003;60(7):1146-1150.
 27. Wakerley BR, Yuki N. Infectious and noninfectious triggers in Guillain-Barré syndrome. *Expert review of clinical immunology* 2013;9(7):627-639.
 28. Dalakas MC. Guillain-Barré syndrome: The first documented COVID-19-triggered autoimmune neurologic disease: More to come with myositis in the offing. *Neurology-Neuroimmunology Neuroinflammation* 2020;7(5):e781.
 29. Parra B, Lizarazo J, Jiménez-Arango JA, Zea-Vera AF, González-Manrique G, Vargas J, et al. Guillain-Barré syndrome associated with Zika virus infection in Colombia. *New England Journal of Medicine* 2016;375(16):1513-1523.
 30. Chang SH, Tian XB, Wang J, Liu MQ, Huang CN, Qi Y, et al. Increased Cerebrospinal Fluid Uric Acid Levels in Guillain-Barré Syndrome. *Frontiers in Neurology* 2020; 11:589928.
 31. Arami MA, Yazdchi M, Khandaghi R. Epidemiology and characteristics of Guillain-Barré syndrome in the northwest of Iran. *Annals of Saudi medicine* 2006;26(1):22-27.
 32. Hughes RA, Cornblath DR. Guillain-barré syndrome. *The Lancet* 2005;366(9497): 1653-1666.
 33. Fourrier F, Robriquet L, Hurtevent JF, Spagnolo S. A simple functional marker to predict the need for prolonged mechanical ventilation in patients with Guillain-Barré syndrome. *Critical Care* 2011;15(1):1-7.
 34. Flachenecker P, Wermuth P, Hartung HP, Reiners K. Quantitative assessment of cardiovascular autonomic function in Guillain-Barré syndrome. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society* 1997;42(2):171-179.
 35. Esposito S, Longo MR. Guillain-barré syndrome. *Autoimmunity reviews* 2017;16(1):96-101.
 36. Li X, Li W, Shi X, Mo L, Luo Y, Qin L, et al. Is serum bilirubin associated with the severity of Guillain-Barré syndrome?. *International Journal of Neuroscience* 2018;128(7): 595-599.
 37. Ozdemir HH. Analysis of the albumin level, neutrophil-lymphocyte ratio, and platelet-lymphocyte ratio in Guillain-Barré syndrome. *Arquivos de neuro-psiquiatria* 2016;74:718-722.
 38. Vaishnavi C, Kapoor P, Behura C, Singh SK, Prabhakar SC. C-reactive protein in patients with Guillain Barré syndrome. *Indian Journal of Pathology and Microbiology* 2014;57(1):51.
 39. Akil E, Bulut A, Kaplan İ, Özdemir HH, Arslan D, Aluçlu MU. The increase of carcinoembryonic antigen (CEA), high-sensitivity C-reactive protein, and neutrophil/lymphocyte ratio in Parkinson's disease. *Neurological Science* 2015;36(3):423-428.
 40. Aras YG, Gungen, BD, Kotan D. Neutrophil/Lymphocyte ratio in migraine patients and its correlation with aura. *Ajans* 2015;3(4):162-6.
 41. Koseoglu HI, Altunkas F, Kanbay A, Doruk S, Etikan I, Demir O. Platelet-lymphocyte ratio is an independent predictor for cardiovascular disease in obstructive sleep apnea syndrome. *Journal of thrombosis and thrombolysis* 2015;39(2):179-185.
 42. Alan S, Tuna S, Türkoğlu EB. The relation of neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and mean platelet volume with the presence and severity of Behcet's syndrome. *The Kaohsiung journal of medical sciences* 2015;31(12):626-631.
 43. Akil E, Akil MA, Varol S, Özdemir HH, Yücel Y, Arslan D, et al. Echocardiographic epicardial fat thickness and neutrophil to lymphocyte ratio are novel inflammatory predictors of cerebral ischemic stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 2014;23(9):2328-2334.
 44. Demirci S, Demirci S, Kutluhan S, Koyuncuoglu HR, Yurekli VA. The clinical significance of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in multiple sclerosis. *International Journal of Neuroscience* 2019;126(8):700-706.
 45. Berciano J, Figols J, García A, Calle E, Illa I, Lafarga M, et al. Fulminant Guillain-Barré syndrome with universal inexcitability of peripheral nerves: a clinicopathological study. *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine* 1997;20(7):846-857.
 46. Bedel C, Korkut M. The Clinical Significance of Neutrophil Lymphocyte ratio, Monocyte Lymphocyte ratio and Platelet Lymphocyte ratio in Patients with Guillain-Barré Syndrome. *The Medical Journal Of Haydarpaşa Numune Training and Research Hospital* 2021;61(3):341-345

ADOLESAN BİREYLERDE İSKELETSEL VE DENTAL GELİŞİMİN OBEZİTE İLE İLİŞKİSİ

THE RELATIONSHIP BETWEEN OBESITY AND SKELETAL AND DENTAL DEVELOPMENT IN ADOLESCENTS

Mine GEÇGELEN CESUR¹, Mustafa UZUN²

¹Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ortodonti Ana Bilim Dalı, Aydın, TÜRKİYE

²Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ortodonti Ana Bilim Dalı, Aydın, TÜRKİYE

Cite this article as: Geçgelen Cesur M, Uzun M. Adolesan bireylerde iskeletsel ve dental gelişimin obezite ile ilişkisi. Med J SDU 2022; 29(4): 651-659.

Öz

Amaç

Bu çalışmada obez ve normal kilolu bireylerin kraniyofasiyal gelişim, dental yaş ve servikal vertebra maturasyonu (CVM) açısından büyüme ve gelişimlerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Ortodontik tedavi için kliniğe başvuran 12-16 yaş aralığındaki hastalardan vücut kitle indeksi persentil değeri \geq %95 olan 51 obez (31 kız, 20 erkek) hasta ile persentil değeri %16-85 olan 52 normal kilolu (32 kız, 20 erkek) hasta çalışmaya dahil edildi. Tedavi başında alınan sefalometrik ve panoramik radyografilerden bireylerin kraniyofasiyal gelişimi, servikal vertebra maturasyonu ve dental yaşı değerlendirildi. Parametrik varsayımlar sağlanmadığı için gruplar arası karşılaştırmada Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Bulgular

Kızların SNA, SNB, Y aksı açısı ve Pm-A değerlerine ait ortalamalar gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar göstermiştir ($p < 0.05$). SNA, SNB ve Pm-A değişkeni için obez kızlar daha yüksek ortalamaya sahipken, Y aksı açısı değişkeni için kontrol grubundaki kızlar daha yüksek ortalamaya sahiptir. Erkeklerin SNA, SNB ve N-ANS değişkenlerine ait

ortalamaları iki grup arasında istatistiksel anlamlı bir fark göstermiştir ($p < 0.05$). Obez gruptaki erkeklerin SNA ve SNB değerleri kontrol grubunda olanlara göre daha yüksek ortalamaya sahiptir. N-ANS değeri için ise kontrol grubundaki erkekler obez gruba göre daha yüksek ortalamaya sahiptir. Yaş, dental yaş ve CVM arasında orta şiddetli aynı yönlü, anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p < 0.05$). Regresyon analizi sonucunda kronolojik yaş ve dental yaş ile obezite arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ($p < 0.05$), CVM ile obezite arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0.05$).

Sonuç

Kraniyofasiyal morfoloji, obez ve normal kilolu adolesan bireyler arasında bazı farklılıklar göstermektedir. Ortodontistler obez bireylerde tedavi planlaması yaparken kraniyofasiyal morfoloji ve dental gelişim özelliklerini göz önünde bulundurmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Adolesan, Obezite, Kraniyofasiyal gelişim

Abstract

Objective

This study aims to compare the growth and development of obese and normal weight individuals

Sorumlu yazar ve iletişim adresi /Corresponding author and contact address: M.G.C. / minegecgelen@hotmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 20.10.2022 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 30.11.2022

ORCID IDs of the authors: M.G.C: 0000-0002-4234-3496; M.U: 0000-0003-3813-3493

in terms of craniofacial development, dental age and cervical vertebral maturation (CVM).

Material and Method

Among the patients aged 12-16 who applied to the clinic for orthodontic treatment, 51 obese (31 female, 20 male) patients with a body mass index at or above the 95th percentile and 52 normal weight (32 female, 20 male) patients between the 16th and 85th percentile were included in the study. The craniofacial development, cervical vertebral maturation and dental age of the individuals were evaluated from the cephalometric and panoramic radiographs taken at the beginning of the treatment. Since parametric assumptions were not provided, the Mann-Whitney U test was used for comparison between groups.

Results

The mean values of female patients' SNA, SNB, Y-Axis angle and Pm-A showed statistically significant differences between the groups ($p<0.05$). Obese females had a higher mean for the SNA, SNB and Pm-A variant, while females in the control group had a higher mean for the Y-Axis angle variable. The

mean of males' SNA, SNB and N-ANS variables showed a statistically significant difference between the two groups ($p<0.05$). Males in the obese group have higher mean SNA and SNB values than those in the control group. Males in the control group had a higher mean N-ANS value than the obese group. A moderate, inverse and significant relationship was found between age, dental age and CVM ($p<0.05$). As a result of the regression analysis, while the relationship between chronological age, dental age and obesity was found to be statistically significant ($p<0.05$), the relationship between CVM and obesity was not statistically significant ($p>0.05$).

Conclusion

Craniofacial morphology shows some differences between obese and normal weight adolescents. Orthodontists should consider craniofacial morphology and dental development characteristics when planning treatment in obese individuals.

Keywords: Adolescent, Craniofacial development, Obesity

Giriş

Obezite, vücutta aşırı yağ depolanması ile ortaya çıkan, fiziksel ve ruhsal problemlere sebep olan, çevresel ve genetik etkileşimlerin ortak olduğu kronik enerji metabolizması bozukluğudur (1). Yağ dokusu hücreleri fazla miktarda adipokin ve adipositokin salgıladığı için hiperinflamatuvar cevaba neden olurlar. Bu sebeple obezite sistemik ve kronik bir inflamatuvar cevapla karakterizedir ve metabolizmada değişikliklere sebep olabilmektedir (2).

Obezitenin etiyolojisi multifaktöriyel ve kompleks olmakla birlikte, vücuda alınan ve harcanan enerji arasındaki dengenin alınan lehinde değişmesiyle vücutta yağ birikiminin artışıdır. Fiziksel aktivite yetersizliğinin yanı sıra çevresel, biyokimyasal, genetik, sosyo-kültürel, psikolojik birçok faktör obeziteye sebep olabilmektedir (3, 4).

Son yıllarda koruyucu hekimliğin üzerinde en çok durduğu alanlardan biri çocukluk çağı obesitesidir. Çocukluk çağındaki obezite ile erişkin dönemde olan çeşitli sistemik hastalıklar arasında çok yakın ilişki bulunmuştur. Organizmada obeziteden etkilenen birçok sistem bulunmaktadır. Obezitenin kardiyovasküler, endokrinolojik, gastrointestinal, immünolojik ve nörolojik olmak üzere birçok komplikasyonu belirtilmiştir (5).

Kraniyofasiyal bölgenin büyüme ve gelişimi oldukça komplekstir. Kraniyofasiyal kemiklere son şekillerini veren genler, hormonlar, beslenme ve epigenetik faktörler arasındaki ilişkilerden etkilenir. Bu faktörlerin herhangi birindeki eksiklik ya da bozukluk anormal büyüme paternine neden olur (6). Herhangi bir sebeple somatik büyümesi negatif yönde etkilenmiş bireylerde fasiyal yapıların boyutlarında azalma olduğu bildirilmiştir (7). Büyümedeki gerileme, tüm kraniyofasiyal yapıları aynı oranda etkilememekle birlikte anormal fasiyal morfoloji ile sonuçlanabilmektedir (8). Obez hastaların fasiyal gelişimi, kraniyofasiyal anormallikler nedeniyle farklılık gösterebilmektedir. Obez adolesan bireylerde kraniyofasiyal yapının incelendiği çalışmalarda, obez adolesan bireylerin normal kilolu bireylere göre açısal ve lineer ölçümlerde farklılıklar gösterdiği bildirilmiştir (5). Aynı zamanda obezitenin iskeletsel ve dental yaş üzerine de etkileri bulunmaktadır (9, 10). Bu çalışmada obez ve normal kilolu bireylerin kraniyofasiyal gelişim, dental yaş ve servikal vertebra maturasyonu (CVM) açısından büyüme ve gelişimlerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

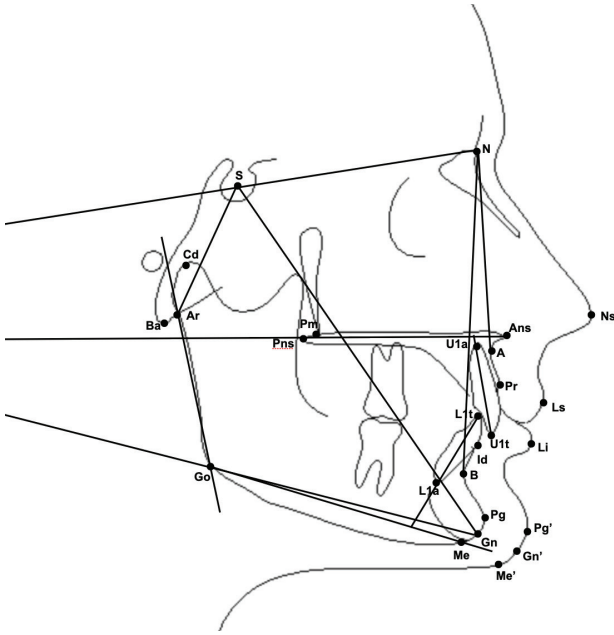
Gereç ve Yöntem

Bu retrospektif çalışmada Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı'nda ortodontik tedavi gören hastalardan

alınan panoramik ve sefalometrik radyografilerde yapılan ölçümler kullanıldı. Etik kurulu onayı, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alındı (Tarih: 21.04.2021/Sayı: E-98318678-020-28009).

Örnekleme büyüklüğü Student T test analizi varsayımı altında Cohen tarafından önerilen $\alpha = 0.05$, $\beta = 0.20$ dikkate alınarak hesaplandı. Çalışmanın asıl örnekleme yöntemi basit rastgele örneklemedir. Kriterlere uyan kişiler belirlenen sayı neticesinde gönüllülük esasına bağlı olarak seçildi. Çalışmamızda $\alpha = 0.05$, güç ($\beta - 1$) = 0.80, etki büyüklüğü (d) = 0.5 alınıp, n = 102 olarak belirlendi.

Ortodontik tedavi için kliniğe başvuran 12-16 yaş aralığındaki hastalardan vücut kitle indeksi persentil değeri ≥ 95 olan 51 obez (31 kız, 20 erkek) hasta çalışma grubuna, vücut kitle indeksi persentil değeri %16-85 olan 51 normal kilolu (31 kız, 20 erkek) hasta kontrol grubuna dahil edildi.



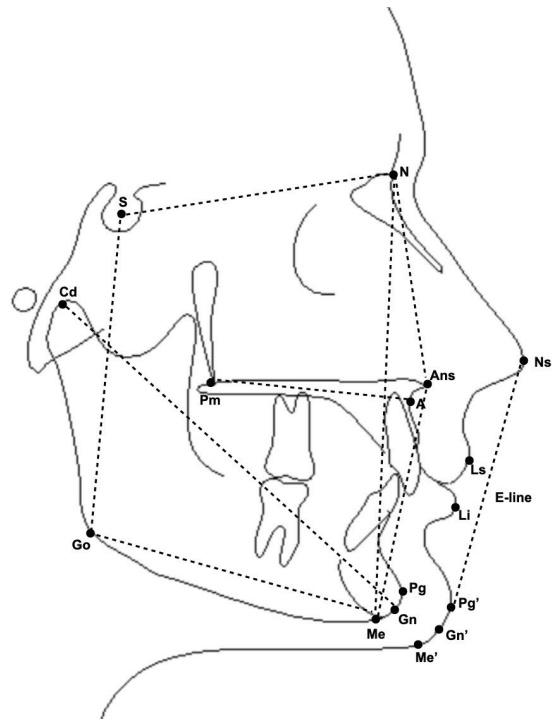
Şekil 1
Çalışmada kullanılan sefalometrik noktalar ve açısıl ölçümler

Ba: Basion, Ar: Articulare, Cd: Condylion, Go: Gonion, Pm: Pterygomaksillare, Pns: Posterior nasal spina, Ans: Anterior nasal spina, Ns: Pronasale, U1a: Upper incisiv apex, U1t: Upper incisiv tip, L1t: Lower incisiv tip, L1a: Lower incisiv apex, Pr: Prosthion, Id: Infradentale, Pg: Pogonion, Gn: Gnathion, Me: Menton, Pg': Yumuřak doku pogonion, Gn': Yumuřak doku gnathion, Me': Yumuřak doku menton, Ls: Labium superior, Li: Labium inferior, PP: Palatal plane (Ans-Pns), U1: Upper incisiv long axis (U1a-U1t), L1: Lower incisiv long axis Y Aksı açısı: SN/SGn, Saddle açısı: SN/SAr, Gonial açısı: GoAr/GoMe, Konveksite açısı: NA/APg, IMPA: GoMe/L1

Her iki grup için dahil edilme kriterleri; hastaların tedavi öncesi alınan kayıtlar sırasında 12-16 yaş aralığında olması, üçüncü azı dişleri hariç tüm mandibular dişlerin ağızda olması, alınan sefalometrik ve panoramik radyografi kayıtlarının iyi kalitede olması, büyüme ve gelişime etki edecek sistemik hastalık öyküsünün olmaması ve ciddi boyutta iskeletsel problemlerin olmaması olarak belirlendi.

Hastaların vücut kitle indeksi ile ilgili veriler tedavi öncesi alınan ortodontik tıbbi kayıtlardan edinildi. Bu kayıtlarda hastaların ağırlıkları (kg) dijital bir tartı ile, boyları ise (cm) mezura ile ölçüldü. Hastalar Neyzi ve ark. (11)'nin "Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri" esas alınarak obez (çalışma grubu; vücut kitle indeksi persentil değeri ≥ 95) ve normal kilolu (kontrol grubu; vücut kitle indeksi persentil değeri %16-85) olarak ayrıldı.

Çalışmada yer alan ölçümler tek bir araştırmacı (M.U.) tarafından her sefalometrik ve panoramik radyografi üzerinde standart bir şekilde yapıldı. Sefalometrik radyografide değerlendirilen kraniofasiyal değişkenler Şekil 1 ve 2' de gösterilen sefalometrik referans noktaları ve çizgilerden oluşmaktaydı.



Şekil 1
Çalışmada kullanılan lineer ölçümler

S-N: Sella-Nasion, Pm-A: Pterygomaksillare-A noktası, Cd-Gn: Condylion-Gnathion, Go-Me: Gonion-Menton, N-Me: Nasion-Menton, N-ANS: Nasion-Anterior nasal spina, ANS-Me: Anterior nasal spina-Menton, S-Go: Sella-Gonion, Ls-E Line: Labium superior-E düzlemi, Li-E Line: Labium inferior-E düzlemi

Lateral sefalometrik radyografiler üzerinde servikal vertebra maturasyon aşamalarının belirlenmesinde Bacetti ve ark. (12) tarafından geliştirilen "cervikal vertebra maturation" (CVM) yöntemi kullanıldı. Bu yöntem göre iskeletsel olgunlaşma 6 safhada incelendi.

Panoramik radyografiler üzerinde dental yaşı değerlendirmek için Demirjian ve ark. (13) tarafından geliştirilen yöntem kullanılmıştır. Bu metotta sol mandibular segmentteki 7 diş incelenerek her bir dişin kalsifikasyon durumu, kök ve apex açıklığının kapanmasını gösteren bir maturite skalası kullanılmaktadır.

İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, uygun istatistiksel analizler için SPSS 20 (Statistical Package for Social Sciences) programı kullanıldı. Ölçümle elde edilen sürekli değişkenler (nicel değişkenler), orta-

lama ve standart sapma şeklinde sunuldu. Değişkenler arasında ortalama karşılaştırması yapılırken normallik varsayımları sağlanmadığı için parametrik olmayan testler uygulandı. İki grup karşılaştırılırken Mann Whitney U Testi kullanıldı. Bütün istatistiksel analizlerde anlamlılık düzeyi " $p \leq 0.05$ " olarak kabul edildi.

Bulgular

Kız ve erkekler için çalışma ve kontrol grubuna ait kraniyofasiyal ölçüm değerlerinin karşılaştırılması Tablo 1'de gösterilmiştir. Kızların SNA, SNB, Y aksı ve Pm-A değerlerine ait ortalamalar kontrol ve çalışma gruplarında istatistiksel anlamlı farklar göstermiştir ($p=0.028$, $p=0.024$, $p=0.008$, $p=0.030$; respectively). SNA, SNB ve Pm-A değişkeni için çalışma grubunda yer alan kızlar kontrol grubundaki kızlara göre daha yüksek ortalamaya sahipken, Y aksı değişkeni için

Tablo 1

Çalışma ve kontrol grubuna ait kraniyofasiyal ölçüm değerlerinin karşılaştırılması

	Çalışma Grubu		Kontrol Grubu		p
	Ortalama (n=31)	SD	Ortalama (n=31)	SD	
Kız					
SNA(°)	84.5	3.7	81.7	3.9	0.008*
SNB(°)	79.8	3.3	77.6	3.6	0.030*
ANB(°)	4.8	2.9	4.0	2.5	0.289
Saddle(°)	124.1	6.0	124.2	5.7	0.858
Y aksı (°)	67.4	3.6	69.5	4.0	0.024*
SN-GoGn(°)	31.5	7.2	34.5	6.9	0.090
SN-PP(°)	9.1	3.8	8.7	3.8	0.598
Gonial(°)	125.9	7.0	123.3	8.1	0.186
U1/PP(°)	119.2	22.1	112.5	8.8	0.143
IMPA(°)	96.0	6.1	95.5	7.1	0.654
Konveksite(°)	9.4	6.1	7.1	6.3	0.250
N-S(mm)	65.1	3.4	63.9	3.4	0.081
Pm-A(mm)	49.6	5.8	48.5	3.5	0.028*
Cd-Gn(mm)	105.3	4.8	103.7	5.4	0.308
Go-Me(mm)	67.5	4.3	66.5	5.3	0.298
N-Me(mm)	109.6	6.5	109.5	5.3	0.815
N-ANS(mm)	49.9	3.3	50.0	3.6	0.699
ANS-Me(mm)	61.7	6.1	61.6	5.2	0.793
S-Go(mm)	72.2	5.3	71.3	4.9	0.311
Ls-E-Line(mm)	3.1	2.2	3.0	2.4	0.922
Li-E-Line(mm)	1.8	2.8	1.3	3.0	0.884

kontrol grubundaki kızlar daha yüksek ortalamaya sahiptir. Erkeklerin de SNA, SNB ve N-ANS değişkenlerine ait ortalamaları her iki grup arasında istatistiksel anlamlı bir fark göstermiştir ($p=0.023$, $p=0.032$, $p=0.022$; respectively). SNA ve SNB değerleri için çalışma grubunda yer alan erkeklerin kontrol grubunda olanlara göre daha yüksek ortalamaya sahip olduğu görülmüştür. N-ANS değeri için ise kontrol grubundaki erkekler çalışma grubundaki erkeklere göre daha yüksek ortalamaya sahiptir (Tablo 1).

Tablo 2'de çalışma grubu ve kontrol grubu için kız ile erkeklerde ayrı ayrı kronolojik yaş, dental yaş ve CVM değişkenlerinin dağılımları karşılaştırılmıştır. Kızların kronolojik yaşlarına ait dağılım çalışma ve kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı bir fark göstermiştir ($p=0.035$). Dental yaş ve CVM değişkeni ise hem kız

hem de erkeklerde çalışma ve kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı bir fark göstermemiştir ($p>0.05$).

Tablo 3'te farklı CVM aşamalarında bulunan hastaların kronolojik ve dental yaş ortalamalarına ait dağılım verilmiştir. Kronolojik yaş, dental yaş ve CVM aşaması arasında orta şiddetli aynı yönlü, anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p<0.05$). Kronolojik yaşta artış, dental yaşta da anlamlı artışa sebep olmaktadır. Aynı şekilde kronolojik yaş ve dental yaşta artış CVM'de de anlamlı artışa sebep olmuştur (Tablo 4).

Obezitenin dental yaş ($p=0.024$) ve kronolojik yaş ($p<0.01$) arasında anlamlı düzeyde bir farklılık yarattığı ortaya konmuştur. Yapılan regresyon analizi ile değişkenlerin çalışmada yer alma geçerlilikleri tespit edilmiştir (Tablo 5).

Tablo 1

Çalışma ve kontrol grubuna ait kraniyofasiyal ölçüm değerlerinin karşılaştırılması-devam

Erkek	Çalışma Grubu		Kontrol Grubu		p
	Ortalama (n=20)	SD	Ortalama (n=20)	SD	
SNA(°)	85.7	4.9	81.7	4.6	0.023*
SNB(°)	81.7	4.3	78.6	3.5	0.032*
ANB(°)	4.0	2.6	3.1	3.2	0.368
Saddle(°)	121.8	5.9	121.9	5.7	0.569
Y aksı (°)	65.4	4.3	67.3	3.4	0.197
SN-GoGn(°)	29.4	6.6	31.7	4.3	0.212
SN-PP(°)	6.2	3.7	8.6	4.5	0.170
Gonial(°)	125.2	8.0	123.4	4.4	0.207
U1/PP(°)	113.9	8.1	111.1	9.9	0.358
IMPA(°)	92.8	7.6	94.0	7.3	0.655
Konveksite(°)	6.6	5.2	9.0	25.3	0.255
N-S(mm)	66.9	4.3	68.3	4.0	0.230
Pm-A(mm)	51.1	4.4	50.0	5.1	0.400
Cd-Gn(mm)	109.0	6.4	108.9	7.6	0.978
Go-Me(mm)	69.5	5.3	69.7	5.2	0.989
N-Me(mm)	111.9	8.5	113.0	5.3	0.675
N-ANS(mm)	49.2	4.3	52.3	3.5	0.022*
ANS-Me(mm)	64.7	6.3	62.1	4.8	0.146
S-Go(mm)	77.6	7.6	75.5	5.1	0.260
Ls-E-Line(mm)	2.0	2.5	2.4	2.9	0.827
Li-E-Line(mm)	1.0	2.5	1.0	2.3	0.753

SD: Standart deviasyon; p: Mann Whitney U Test, *: $p<0.05$

Tablo 2 Çalışma ve kontrol grubu için kronolojik yaş, dental yaş ve CVM değişkenlerinin dağılımı

	Çalışma Grubu	SD	Kontrol Grubu	SD	p
	Ortalama (n=31)		Ortalama (n=31)		
Kız					
Kronolojik Yaş (yıl)	13.9	1.3	14.6	1.3	0.035*
Dental Yaş (yıl)	15.1	0.9	14.9	1.1	0.882
CVM	4.7	0.8	4.9	0.9	0.328
Erkek					
Kronolojik Yaş (yıl)	13.8	1.4	14.5	1.1	0.076
Dental Yaş (yıl)	15.3	0.9	14.9	1.7	0.659
CVM	4.4	1.5	3.7	1.3	0.102

SD: Standart Deviasyon; p: Mann Whitney U Test, *: p<0.05

Tablo 3 Farklı CVM aşamalarında bulunan hastaların kronolojik ve dental yaş ortalamaları

CVM Aşaması	n	Kronolojik Yaş Ortalama (yıl)	Dental Yaş Ortalama (yıl)
1	1	12	12.9
2	7	13.8	14.4
3	12	13.3	14.6
4	23	13.6	14.8
5	41	14.5	15.3
6	18	15.2	15.4

Tablo 4 Kronolojik yaş, CVM ve dental yaş değişkenlerine ait korelasyon tablosu

	Kronolojik Yaş		CVM		Dental Yaş	
	r	p	r	p	r	p
Kronolojik Yaş	-	-				
CVM	0.449	<0.001*	-	-		
Dental Yaş	0.421	<0.001*	0.318	0.001*	-	-

r: Pearson İlişki Katsayısı; *: p≤0.05

Tablo 5

Çalışma grubu için regresyon analizi

	Estimate	Beta	T	p
Constant	0.975	-	1.447	0.151
Kronolojik Yaş	0.173	0.461	4.235	<0.001*
CVM	-0.083	-0.194	-1.865	0.065
Dental Yaş	-0.104	-0.236	-2.299	0.024*

*: p≤0.05

Tartışma

Tüm dünyada giderek artan obezite, birçok hastalık ile ilişkisi nedeniyle Dünya Sağlık Örgütü tarafından global sağlık tehditlerinden biri olarak gösterilmektedir. Son yıllarda modern batı ülkelerinde olduğu gibi ülkemizde de sosyoekonomik durum ve yiyecek alışkanlıklarının değişmesi ile birlikte obezitede artış görülmüştür (14). Türkiye Obezite Derneğinin 1998-2002 yılları arasında yaptığı bir çalışmaya göre, Türkiye nüfusunun %22.3'ünde obezite olduğu belirlenmiştir. Büyük kentlerdeki adolesanlarda ise şişmanlığın % 10-15 gibi yüksek oranlar gösterdiği bildirilmiştir (15).

Kraniyofasiyal büyüme ve gelişmede genler, hormonlar, besinler ve epigenetik faktörler birbirleri ile etkileşim içindedir. Bu mekanizmaların herhangi birindeki bozukluk, anormal bir büyüme paternine neden olabilmektedir (16). Obez bireylerde büyüme hormonu (GH) salgısının önemli ölçüde azaldığına dair bulgular vardır. Azalmanın kesin nedeni tam olarak belirlenmemiş olsa da, bu durum ile çok sayıda faktör ilişkili görünmektedir. GH eksikliği olan çocuklarda yapılan sefalometrik çalışmalar; daha kısa ön ve arka kafa kaidesi, kısalmış posterior yüz yüksekliği, kısa ramus yüksekliği ve daha küçük maksiller ve mandibular uzunluk olduğunu göstermiştir. GH eksikliği olan hastalarda kısa bir ön kafa tabanı ve uzun bir anterior yüz yüksekliği vardır. Maksillanın, mandibuladan daha az etkilenmiş olduğu bildirilmiştir. Bu hastaların mandibular düzlem açısının normalden daha büyük olduğu da rapor edilmiştir (16, 17).

Bu bulgular, obez adolesanlarda gözlenen kraniyofasiyal boyutların artmasından GH düzeyi dışındaki faktörlerin sorumlu olabileceğini düşündürmektedir. Hiperinsülinemi ve yüksek IGF-1 seviyesi büyüme uyarıcı faktörler olabilir. Kraniyofasiyal büyümenin GH seviyesinden ziyade serbest dolaşımdaki IGF-1'e daha bağımlı olabileceği teorisi bu bağlamda etkili görünmektedir (18).

Obez bireylerde gözlenen azalmış GH düzeyine rağmen, çalışmamızın bulguları kontrol grubuna kıyasla çalışma grubunda artmış kraniyofasiyal ölçüm değerleri göstermiştir. Çalışma grubundaki adolesanların SNA ve SNB ölçüm değerleri istatistiksel anlamlı yüksek ortalamaya sahiptir. Maksiller uzunluk (Pm-A) değişkeni için çalışma grubunda yer alan kızlarda istatistiksel olarak daha yüksek ortalama tespit edilmiştir. Obez adolesanlar, normal kilolu olanlara kıyasla artmış mandibular ve maksiller prognatizm göstermiştir.

Olszewska (18), obez ve normal kilolu adolesanları karşılaştırdığı çalışmada obez adolesanlarda SNB, SNPg and ML/SN açılarının ve mandibular uzunluk (Cd-Gn), korpus uzunluğu (GO-Pg), orta yüz uzunluğu (Cd-A) ve alt anterior yüz yüksekliğinin (ANS-Me) normal kilolu adolesanlara göre daha fazla olduğunu tespit etmiştir. Obez grupta yer alan kızlar kontrol grubuna göre daha yüksek maksiller uzunluk (Pm-A) ve SNA açısı gösterirken, erkekler kontrol grubuna göre daha fazla posterior yüz yüksekliği (S-Go) göstermiştir.

Sadeghianrizi ve ark. (6) çalışmada obez erkek ve kız adolesanların kontrol grubunda yer alan adolesanlara göre daha büyük maksiller ve mandibular boyutlar gösterdiği belirtilmiştir. Mandibular uzunluk (Cd-Pgn), kontrol grubuna kıyasla obez grupta daha uzun bulunmuştur. Obez adolesanlarda korpus uzunluğunun (Go-Pg) kontrol grubuna göre daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Maksiller uzunluk (Pm-A), kontrol grubuna kıyasla obez grupta daha fazladır.

Öhrn ve ark. (19) yaptığı çalışmada, obez adolesanlarda normal kilolu bireylere göre birçok lineer ve açısal ölçümde artış olduğu bildirilmiştir. Mandibular uzunluğun obez adolesanlarda daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Obez adolesanlar, normal kilolu bireylere kıyasla artmış mandibular ve maksiller prognatizmin yanı sıra artmış ön kafa kaide boyutları göstermiştir. Vertikal boyutlar incelendiğinde ise, obez adolesan-

larda ön yüz yüksekliğinin ve mandibular düzlem açısının azalmış olduğu bildirilmiştir.

Hedayati ve Khalafinejad (10) obez ve normal kilolu 6-15 yaş arası ortodonti hastalarını dental gelişim ve iskeletsel maturasyon açısından karşılaştırdıkları çalışmalarında obez grupta artmış dental gelişim olduğunu ancak iskeletsel maturasyon ile obezite arasında herhangi bir ilişki bulamadıklarını bildirmişlerdir. Aynı zamanda dental yaş ile kronolojik yaş arasında da güçlü bir korelasyon olduğu öne sürülmüştür.

Mack ve ark. (20) yaptıkları çalışmada obez ve normal kilolu 8-17 yaş arası ortodonti hastalarını dental gelişim ve iskeletsel maturasyon açısından değerlendirmişlerdir. Vücut kitle indeksi artmış olan hastalarda iskeletsel ve dental gelişimin daha ileride olduğunu bildirmişlerdir.

Çalışmamızda dental yaş ve CVM değişkeni hem kız hem de erkeklerde çalışma ve kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı bir fark göstermemiştir.

Kılıç ve ark. (21) obez ve normal kilolu 9-15 yaş arası Türk hastaları dental ve iskeletsel yaş açısından karşılaştırdıkları çalışmalarında dental yaş ve obezite arasında anlamlı bir ilişki olmadığını; erkek obez hastaların normal kilolu olanlara göre iskeletsel yaşının daha ileride olduğunu belirtmişlerdir.

Eid ve ark. (22)'nin Brezilyalı çocuklarda yaptığı çalışmada dental gelişim ile vücut kitle indeksi arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır. Bu durumun sebebi olarak genetik faktörler ya da diyet alışkanlıkları olabileceği öne sürülmüştür.

Ortodontide; doğru tedavi zamanlamasının belirlenmesi, tedavi yöntemlerinin seçilmesi ve retansiyon periyodu boyunca stabilitenin sağlanması kraniyofasiyal büyümenin kontrolü için esastır. Obez bireylerde büyüme modifikasyonu gibi ortopedik tedaviler planlandığında normal kilolu yaşlılarına kıyasla büyüme paternlerinin farklı olduğu dikkate alınarak tedavinin zamanlaması için hastanın sadece cinsiyeti değil, kilo durumunu da göz önünde bulundurmak gerekir.

Sonuç

Kraniyofasiyal morfoloji, obez ve normal kilolu adolesan bireyler arasında bazı farklılıklar göstermektedir. Ortodontistler obez bireylerde tedavi planlaması yaparken kraniyofasiyal morfoloji ve dental gelişim özelliklerini göz önünde bulundurmalıdır. Obez bireylerde kraniyodontofasiyal gelişim ve ortodontik diş hareketleriyle ilgili olarak daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu

görülmektedir.

Çıkar Çatışması Beyanı

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Etik Kurul Onayı

Çalışmamız Helsinki İlkeler Deklarasyonu'na uyularak gerçekleştirilmiştir. Etik kurulu onayı, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır (Sayı: E-98318678-020-28009).

Bilgilendirilmiş Onam

Çalışmada yer alan tüm bireylerden bilgilendirilmiş onam ve verilerin yayınlaması için yazılı izin alınmıştır.

Finansman

Bu araştırma, kamu, ticari veya kar amacı gütmeyen sektörlerdeki finansman kuruluşlarından herhangi bir finansal destek almamıştır.

Verilerin Ulaşılabilirliği

Veriler üçüncü parti kısıtlamalar sebebi ile paylaşılamamaktadır.

Yazar Katkıları

MGC: Çalışmanın planlanması, Metodoloji, Araştırma, Makalenin Yazımı, Makalenin düzenlenmesi.

MU: Çalışmanın planlanması, Metodoloji, Verilerin İşlenmesi, Formal Analizler, Görselleştirme

Kaynaklar

- Doğusal G, Sönmez I. Interrelationship between childhood obesity and pediatric dentistry: a literature review. *J Pediatr Res.* 2017;4(3):90-5.
- Genco RJ, Grossi SG, Ho A, Nishimura F, Murayama Y. A proposed model linking inflammation to obesity, diabetes, and periodontal infections. *J Periodontol.* 2005;76(11):2075-84.
- Berthoud HR, Morrison C. The brain, appetite, and obesity. *Annu Rev Psychol.* 2008;59:55-92.
- Trasande L, Cronk C, Durkin M, Weiss M, Schoeller DA, Gall EA, et al. Environment and obesity in the National Children's Study. *Environ Health Perspect.* 2008;117(2):159-66
- Esenlik E, Bolat E. The relationship between obesity and orthodontics. *SDÜ Sağlık Bilimleri Dergisi* 2011;2(2):101-11.
- Sadeghianrizi A, Forsberg CM, Marcus C, Dahllöf G. Craniofacial development in obese adolescents. *Eur J Orthod.* 2005;27(6):550-5.
- Pirinen S, Majurin A, Lenko HL, Koski K. Craniofacial features in patients with deficient and excessive growth hormone. *J Craniofac Genet Dev Biol.* 1994;14(3):144-52.
- Kjellberg H, Beiring M, Albertsson Wikland K. Craniofacial morphology, dental occlusion, tooth eruption, and dental maturity in boys of short stature with or without growth hormone deficiency. *Eur J Oral Sci.* 2000;108(5):359-67.
- Kılıç M, Şimşek H, Büyük SK, Köseoğlu MS, Gürbüz T. Investigation of dental age and skeletal age in obese and nor-

- mal weight children: An archive study. *Ata Diş Hek Fak Derg.* 2021;31(2):196-201.
10. Hedayati Z, Khalafinejad F. Relationship between Body Mass Index, Skeletal Maturation and Dental Development in 6- to 15-Year Old Orthodontic. *J Dent Shiraz Univ Med Sci.* 2014;15(4): 180-6.
 11. Neyzi O, Gunoz H, Furman A, Bundak R, Gokcay G, Darendeliler F. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2008;51:1-14.
 12. Baccetti T, Franchi L, McNamara JA. The cervical vertebral maturation (CVM) method for the assessment of optimal treatment timing in dentofacial orthopedics. *Semi Orthod.* 2005; 11(3): 119-29.
 13. Demirjian A, Goldstein H. New systems for dental maturity based on seven and four teeth. *Ann Hum Biol.* 1976;3:411-21.
 14. Ağralı G. Maternal Obezitenin Perinatal ve Neonatal Sonuçlar Üzerine Etkisi. T.C. Sağlık Bakanlığı Bakırköy Doğumevi Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Hastanesi, Tıpta Uzmanlık Tezi, 2005, İstanbul.
 15. Günöz H. Şişmanlık. İçinde: Neyzi O, Ertuğrul T (editörler). *Pediyatri.* 4.Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2010; 251-7.
 16. Litsas G. Growth hormone therapy and craniofacial bones: a comprehensive review. *Oral Dis.* 2013;19:559-67.
 17. Oliveira-Neto LA, Melo Mde F, Franco AA. Cephalometric features in isolated growth hormone deficiency. *Angle Orthod.* 2011;81:578-83.
 18. Olszewska K. Craniofacial morphology in overweight and obese orthodontic adolescent patients. *J Pre Clin Clin Res.* 2017;11(1):42-5.
 19. Öhrn K, Al-Kahlili B, Huggare J, Forsberg CM, Marcus C. Craniofacial morphology in obese adolescents. *Acta Odontol Scand.* 2002; 60:193-7.
 20. Mack KB, Phillips C, Jain N, Koroluk LD. Relationship between body mass index percentile and skeletal maturation and dental development in orthodontic patients. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2013;143:228-34.
 21. Kılıç M, Şimşek H, Büyük SK, Köseoğlu MS, Gürbüz T. Investigation of dental age and skeletal age in obese and normalweight children: An archive study. *J Dent Fac Atatürk Uni.* 2021;31(2):196-201.
 22. Eid RM, Simi R, Friggi MN, Fisberg M. Assessment of dental maturity of Brazilian children aged 6 to 14 years using Demirjian's method. *Int J Paediatr Dent.* 2002;12:423-8.

PROGNOSTIC IMPORTANCE OF THE LYMPH NODE RATIO IN STAGE III COLORECTAL CANCERS

EVRE III KOLOREKTAL KANSERLERDE LENF NODU POZİTİFLİK ORANININ PROGNOSTİK ÖNEMİ

Kübra ERDOĞAN¹, Nisbet YILMAZ², Ahmet ERDOĞAN³, Osman SÜTÇÜOĞLU⁴, Ozan YAZICI⁴, Nuriye ÖZDEMİR⁴

¹ University of Health Sciences, Ankara Oncology Training and Research Hospital, Department of Internal Medicine, Ankara, TÜRKİYE

² Ankara City Hospital, Department of Internal Medicine, Ankara, TÜRKİYE

³ Medisun Hospital, Department of General Surgery, Ankara, TÜRKİYE

⁴ Gazi University, School of Medicine, Department of Medical Oncology, Ankara, TÜRKİYE

Cite this article as: Erdoğan K, Yılmaz N, Erdoğan A, Sütçüoğlu O, Yazıcı O, Özdemir N. Prognostic Importance of the Lymph Node Ratio in Stage III Colorectal Cancers. Med J SDU 2022; 29(4): 661-670.

Öz

Amaç

Kolorektal kanserler, tüm dünyada sık görülen ve mortalitesi yüksek kanserlerdendir. Bu kanserler ile ilgili birçok prognostik faktör tanımlanmıştır. Bunlardan bir tanesi de lenf nodu pozitiflik oranıdır. Bu çalışmanın amacı, Evre III kolorektal kanserlerde lenf nodu pozitiflik oranının prognostik önemini ortaya koymaktır.

Gereç ve Yöntem

Ocak 1998 ile Mayıs 2014 tarihleri arasında kolorektal kanser tanısı ile opere edilip adjuvan kemoterapi alan, evre III hastaların kayıtları retrospektif olarak incelendi. Hastalar literatüre benzer şekilde lenf nodu pozitiflik oranına göre 0-0,20 arası olanlar 1. grup, 0,21-0,50 arası olanlar 2. grup ve 0,51-1 arası olanlar 3. grup şeklinde üç gruba ayrıldı. Hastaların demografik özellikleri, çıkarılan pozitif ve toplam lenf nodu sayısı, lenf nodu pozitiflik oranı, serbest tümör nodülü varlığı ve sağ kalım verileri incelendi.

Bulgular

Çalışmaya 263 hasta dâhil edildi. Hastaların 163'ü (%61,9) erkek iken, yaş ortanca değeri 62 (min: 25-max:85) idi. Ortalama çıkarılan lenf nodu sayısı

17,46 ($\pm 11,55$) ve ortalama pozitif lenf nodu sayısı 3,48 ($\pm 5,13$) idi. Hastalısız sağ kalım süresi ortalama 65,2($\pm 46,07$) ay (min=6, max=223) idi. Genel sağ kalım süresi ortalama 70,9 ($\pm 44,4$) ay (min=6, max=223) idi. Hastalısız sağ kalım ve genel sağ kalım ile lenf nodu grupları arasındaki ilişki tek değişkenli analizde incelendiğinde; lenf nodu pozitiflik oranını arttıkça nüfusun ve mortalitenin istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttığı gözlemlendi ($p < 0,001$). Çok değişkenli analiz sonuçlarına göre de hastalısız sağ kalım ve genel sağ kalım ile lenf nodu pozitiflik oranını grupları arasındaki ilişki [sırasıyla ($p = 0,030$), ($p = 0,019$)] istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Sonuç

Opere evre III kolorektal kanserlerde lenf nodu pozitiflik oranının hastalısız sağ kalım ve genel sağ kalım üzerine, etkili bir prognostik faktördür.

Anahtar Kelimeler: Adjuvan kemoterapi, Kolorektal kanser, Lenf nodu oranı, Prognoz

Abstract

Objective

Colorectal cancers (CRCs) are among the most com-

Sorumlu yazar ve iletişim adresi /Corresponding author and contact address: K.E. / kubraacmn@hotmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 26.10.2022 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 30.11.2022

ORCID IDs of the authors: K.E: 0000-0001-9193-5327; N.Y: 0000-0002-6401-1716;

A.E: 0000-0002-0126-4679; O.S: 0000-0003-3835-2741; O.Y: 0000-0003-0038-3569;

N.Y: 0000-0002-9235-9592

mon cancers all over the world with a high mortality rate. Many prognostic factors have been identified for these cancers, one of which is the lymph node ratio (LNR). The purpose of this study was to reveal the prognostic importance of the LNR in stage III CRCs.

Material and Method

The records of stage III colorectal patients who received adjuvant chemotherapy between January 1998 and May 2014 were examined retrospectively. Similar to the literature, the patients were divided into three groups according to their LNRs. Those with a ratio of 0–0.20 were in the 1st group, with 0.21–0.50 were in the 2nd group, and with 0.51–1 were in the 3rd group. Demographic characteristics of the patients, number of positive and total lymph nodes removed, lymph node positivity rate, presence of free tumor nodules, and survival were evaluated.

Results

A total of 263 patients were included in the study. Whi-

le 163 (61.9%) of the patients were male, the median age was 62 (min: 25–max: 85). The mean number of lymph nodes removed was 17.46 (± 11.55), and the mean number of positive lymph nodes was 3.48 (± 5.13). The mean duration of disease-free survival (DFS) was 65.2 (± 46.07) months (min = 6, max = 223). The mean overall survival time (OS) was 70.9 (± 44.4) months (min = 6, max = 223). In univariate analysis, it was observed that as the LNR increased, recurrence and mortality increased statistically significantly ($P < 0.001$). According to the results of multivariate analysis, the relationship of DFS and OS with the LNR groups was statistically significant ($P = 0.030$ and $P = 0.019$, respectively).

Conclusion

The LNR in operated stage III CRC is an effective prognostic factor on DFS and OS.

Keywords: Adjuvant chemotherapy, Colorectal cancer, Lymph node ratio, Prognosis

Introduction

Colorectal cancers (CRCs) have become a global problem worldwide, with the increasing population and aging in developed and developing countries, as well as the increase in the number of cases and related deaths. It is the third most common cancer in men and the second in women worldwide (1). CRCs can be detected in the asymptomatic period as a result of the examinations for the patient's symptom or through screening programs (2).

Primary treatment in stage I–III CRCs is surgery. The pathological stage of the tumor is the most important prognostic factor. In addition, lymph node involvement and the number of involved lymph nodes are also important prognostic factors. Patients with lymph node involvement are candidates for adjuvant chemotherapy (3). Removal of 12 or more lymph nodes has been shown to be associated with survival (4).

Recently, it was reported that the lymph node ratio (LNR) (metastatic lymph node count/total lymph node count) is a prognostic factor in addition to the positive lymph node count and total lymph node count. In a study that included stage III CRCs, the LNR was shown to be an independent predictor of disease-free survival (DFS) and overall survival (OS), and a better prognostic factor than the number of metastatic lymph nodes (5).

The purpose of this study was to reveal the prognostic importance of the LNR in stage III CRCs.

Material and Method

In this study, the records of stage III patients according to the American Joint Committee on Cancer (AJCC) tumor, node, metastasis (TNM) classification, who were operated with the diagnosis of CRC and received adjuvant chemotherapy in the Training and Research Hospital, between January 1998 and May 2014, were analyzed retrospectively. A total of 263 patients were included in this study. Similar to the literature, the patients were divided into three groups according to their LNR. Those with a ratio of 0–0.20 were in the 1st group, with 0.21–0.50 were in the 2nd group, and with 0.51–1 were in the 3rd group. Demographic characteristics of the patients, number of positive and total lymph nodes removed, lymph node positivity rate, presence of free tumor nodules, and survival were evaluated. Approval was obtained from the Ankara Numune Training and Research Hospital Clinical Research Ethics Committee (2017-1329 Date: 29.03.2017).

The inclusion criteria for the study were defined as being >18 years of age, having a pathologically confirmed diagnosis of adenocarcinoma, and having received at least one cycle of adjuvant chemotherapy. Patients with insufficient file data, who dropped out of

the follow-up, and who received neoadjuvant therapy were excluded from the study.

Statistical Analysis

In the evaluation of the data, the mean \pm standard deviation, median, quartiles, minimum and maximum values were used for numerical measurements from descriptive statistics. For the qualitative measurements, numbers and percentages were used. Kaplan-Meier Survival analysis was used to carry out a univariate examination of factors affecting OS rates and DFS rates. DFS was determined as the time from operation to recurrence. In patients who died before the recurrence assessment, the date of death was considered the date of recurrence. The last date of disease evaluation was used in patients who were alive and did not show recurrence until the end of the study. OS was determined as the time from operation to death. In patients who were still alive at the end of the study, the last date the patient was seen was taken as a basis.

The survival curves of the groups were compared according to the log-rank test, and bilateral comparisons were made according to the log-rank Mantel-Cox statistic for cases in which the difference between the survival curves was significant. Univariate Cox regression analysis was used to examine the effects on the survival rates for the numerical values. Variables that were found to be significant as a result of univariate analyses were then analyzed with the multivariate Cox regression model. Hazard ratios, 95% confidence intervals, and P-values were obtained in the Cox regression analysis. For the statistical analysis, $P < 0.05$ was considered significant and IBM SPSS Statistics for Windows 21.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) was used in all analyses.

Results

Of the patients, 163 (61.9%) were male and 100 (38.1%) were female. The median age was 62, and the age range was between 25 and 85. Moreover, 22 (8.4%)

of the patients had a history of CRC, and 69 (26.2%) had a history of some type of cancer. Considering the tumor localizations, 128 (48.7%) were in the rectum, 58 (22.1%) in the sigmoid colon, 40 (15.2%) in the right colon, 24 (9.1%) in the left colon, 8 (3%) in the transverse colon, and 5 (1.9%) in the cecum. When the operations performed on the patients were examined, it was observed that segmental colectomy was performed in 131 (49.8%) patients, low anterior resection in 90 (34.2%) patients, abdominoperineal resection in 36 (13.7%) patients, and total colectomy in 6 (2.3%) patients. Of the patients, 23 (8.7%) were operated on due to obstruction and 4 (1.5%) were operated on for perforation.

When the pathology subtype was examined, non-mucinous adeno ca was found in 231 (87.8%) patients, and adeno ca with a mucinous component was found in 32 (12.2%) patients. In terms of the pathological grade, 112 (42.6%) patients were good, 113 (43%) moderate, and 38 (14.4%) poor. There was lymphatic invasion in 41 (20.2%) patients, while 162 (79.8%) patients did not have lymphatic invasion. Vascular invasion was present in 78 (33.5%) patients, and 8 (3%) patients had positive surgical margins. It was found that 61 (48%) patients had free tumor nodules.

When the tumor staging of the patients according to the cancer staging atlas published by the American Joint Committee on Cancer (AJCC) in 2017 was carried out, it was observed that 15 (5.7%) patients were T2, 211 (80.2%) patients were T3, 37 (14.1%) patients were T4. 187 (71.1%) patients were N1, and 76 (29.9%) were N2. When the TNM stages were examined, it was seen that 11 (4.2%) patients were Stage IIIA, 214 (81.4%) were Stage IIIB, and 38 (14.4%) were Stage IIIC.

When the number of removed lymph nodes was examined, it was seen that an average of 17.46 (± 11.55) (min: 2–max: 85) lymph nodes were removed from the patients. The mean number of positive lymph nodes was 3.48 (± 5.13) (min: 0–max: 57). The mean LNR was 0.24 (± 0.24) (min: 0.0 and max: 1.0).

Table 1

Grouping of study patients according to the LNR (N: 263)

LNR	Number	Percentage (%)
1st Group (0–0.20)	163	62
2nd Group (0.21–0.50)	66	25.1
3rd Group (0.51–1.00)	34	12.9

LNR: Lymph Node Ratio

The 1st group consisted of 163 (62%) patients, the 2nd group consisted of 66 (25.1%) patients, and the 3rd group consisted of 34 (12.9%) patients (Table 1). Moreover, 60 (22.8%) of the patients received FU-FA and 203 (77.2%) received FOLFOX regimens. A total of 134 (51%) patients received radiotherapy.

When the survival of the patients was examined, it was seen that 169 (64.3%) patients survived and 94 (35.7%) patients died. The mean DFS was 65.2 (± 46.07) months, with a minimum of 6 months and a maximum of 223 months. The mean OS was 70.9 (± 44.4) months, with a minimum of 6 months and a maximum of 223 months. When the presence of recurrence was examined, it was found that 109 (41.4%) patients had recurrence and 154 (58.6%) patients did not have recurrence. Of the 109 patients that had recurrence, 54 (49.5%) had local recurrence and 55 (50.5%) had distant recurrence.

When the univariate analyses of the data on DFS were examined, the following results were obtained: sex ($P = 0.571$), presence of tumor in the family ($P = 0.383$), tumor localization ($P = 0.569$), type of operation ($P =$

0.259) and presence of obstruction ($P = 0.105$) and perforation ($P = 0.605$) before surgery, lymphatic invasion ($P = 0.126$), presence of vascular invasion ($P = 0.914$) surgical margin positivity ($P = 0.102$) and free tumor nodule ($P = 0.254$), chemotherapy regimen ($P = 0.067$), radiotherapy status ($P = 0.321$), age ($P = 0.434$), and number of lymph nodes removed ($P = 0.455$) were not statistically correlated with DFS. However, for those with a family history of colon tumor ($P = 0.022$), mucinous component ($P = 0.004$) as the grade of the tumor ($P = 0.003$), the T stage ($P = 0.017$), N stage ($P = 0.001$), TNM stage ($P = 0.001$), LNR ($P = 0.001$), and positive lymph node number ($P = 0.001$) increased, and recurrence increased statistically significantly.

When the relationship between DFS and lymph node groups was examined in the univariate analysis, there was a statistically significant difference between the groups in terms of recurrence ($P = 0.001$). The mean expected DFS of the 1st group was 144.6 (10.38) months, it was 91.7 (8.31) months for the 2nd group, and 52.6 (8.84) months for the 3rd group (Table 2).

Table 2 Correlation between DFS and lymph node groups

Groups	Total	Had recurrence		No recurrence		P-value		
1st Group (LNR:0–0.20)	163	52 (31.9%)		111 (68.1%)		0.001		
2nd Group (LNR: 0.21–0.50)	66	33 (50%)		33 (50%)				
3rd Group (LNR: 0.51–1.00)	34	24 (70.6%)		10 (29.4%)				
		Mean			Median			
	Estimate	Standard deviaton	95% confidence interval		Estimate	Standard deviaton	95% confidence interval	
			Lower limit	Upper limit			Lower limit	Upper limit
1st group	144.6	10.38	124.2	164.9	156			.
2nd group	91.7	8.31	75.3	108.0	109	10.56	88.29	129.7
3rd group	52.6	8.84	35.2	69.9	25	5.09	15.01	34.98
Overall	123.1	8.49	106.5	139.8	134	15.01	104.58	163.4

LNR: Lymph Node Ratio, DFS: disease-free survival P < 0.05 was statistically significant.

Table 3 Multivariate analysis results for DFS

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
ECOG	0.414	0.143	8.441	1	0.004	1.513	1.144	2.002
History of Colon Tumors in the Family	0.513	0.309	2.745	1	0.098	1.670	0.910	3.062
Pathology Subtype	0.047	0.385	0.015	1	0.903	1.048	0.493	2.230
Grade			1.663	2	0.435			
Grade 1	0.013	0.229	0.003	1	0.956	1.013	0.646	1.587
Grade 2	0.482	0.392	1.507	1	0.220	1.619	0.750	3.492
T			2.614	2	0.271			
T 1	0.474	0.516	.843	1	0.359	1.606	0.584	4.418
T 2	0.808	0.562	2.068	1	0.150	2.244	0.746	6.751
N	0.131	0.304	0.186	1	0.666	1.140	0.629	2.068
Lymph Node Group			7.046	2	0.030			
Lymph Node Group 1	0.328	0.274	1.425	1	0.233	1.388	0.810	2.376
Lymph Node Group 2	0.943	0.357	6.976	1	0.008	2.568	1.275	5.171
Positive Lymph Node Number	0.013	0.023	0.346	1	0.556	1.014	0.969	1.060

ECOG :Eastern Cooperative Oncology Group, DFS: disease-free survival, T:Tumor, N:Node P < 0.05 was statistically significant.

Table 4 Correlation between OS and the lymph node groups

	Total	Deceased		Alive		P-value		
Groups								
1st Group (LNR: 0–0.20)	163	42 (25.6%)		121 (%74.2%)		0.001		
2nd Group (LNR: 0.21–0.50)	66	32 (48.5%)		34 (51.5%)				
3rd Group (LNR: 0.51–1.00)	34	20 (58.8%)		14 (41.2%)				
		Mean			Median			
	Estimate	Standard deviaton	95% confidence interval		Estimate	Standard deviaton	95% confidence interval	
			Lower limit	Upper limit			Lower limit	Upper limit
1st group	163.6	7.95	148.0	179.2
2nd group	102.0	9.65	83.1	120.9	109	13.75	82.05	135.9
3rd group	71.5	10.00	51.9	91.1	55	7.045	41.19	68.8
Overall	140.5	7.44	125.9	155.1	157	.	.	.

OS:overall survival , LNR: Lymph Node Ratio, P < 0.05 was statistically significant.

Table 5 Multivariate analysis results for OS

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
History of Colon Tumors in the Family	1.165	0.362	10.363	1	0.001	3.206	1.577	6.516
ECOG	0.652	0.169	14.925	1	0.001	1.919	1.379	2.671
Pathology Subtype	-0.357	0.425	0.706	1	0.401	0.700	0.304	1.609
Grade			13.902	2	0.001			
Grade 1	-0.759	0.275	7.632	1	0.006	0.468	0.273	0.802
Grade 2	0.555	0.400	1.920	1	0.166	1.742	0.795	3.817
N	0.191	0.326	0.342	1	0.558	1.210	0.639	2.293
Lymph Node Group			7.915	2	0.019			
Lymph Node Group 1	0.637	0.293	4.728	1	0.030	1.890	1.065	3.355
Lymph Node Group 2	1.136	0.423	7.208	1	0.007	3.115	1.359	7.142
TNM Stage			3.863	2	0.145			
TNM Stage 1	0.170	1.052	0.026	1	0.872	1.185	0.151	9.322
TNM Stage 2	-0.574	1.109	0.268	1	0.605	0.563	0.064	4.955
Chemotherapy Regimen	1.628	0.340	22.965	1	0.001	5.095	2.618	9.915
Positive Lymph Node Number	0.016	0.026	0.397	1	0.528	1.016	0.967	1.069
Presence of Recurrence	13.845	52.687	0.069	1	0.793	1030013.4	0.000	7.252

OS:overall survival , P < 0.05 was statistically significant. TNM: Tumor, node, metastasis ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, N:Node

For the 1st group, the 1st, 3rd, and 5th year DFS rates were 95%, 81%, and 76%, respectively. It was 87%, 63%, and 59% for the 2nd group and 76%, 44%, and 28% for the 3rd group, respectively. In Figure 1, the difference in the expected disease-free life expectancy between the three groups is shown.

The multivariate analysis evaluating the factors affecting DFS, it was found that the LNR groups were effective on DFS (Table 3).

When the univariate analyses of data on OS were examined, the following results were obtained: sex (P

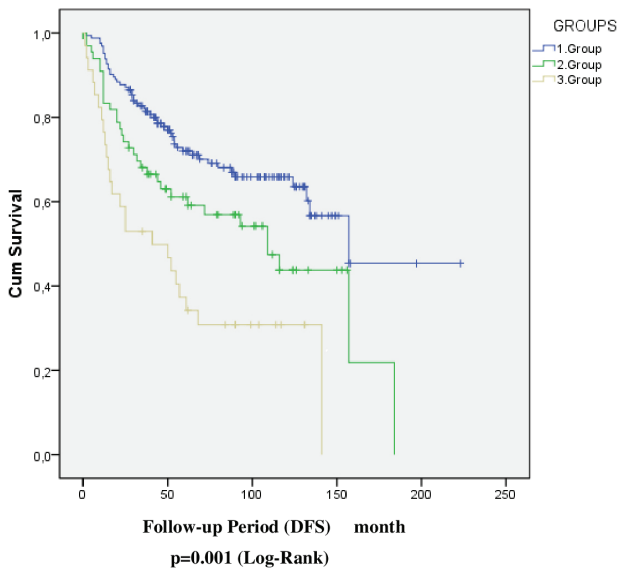


Figure 1
Projection analysis between DFS and the lymph node groups

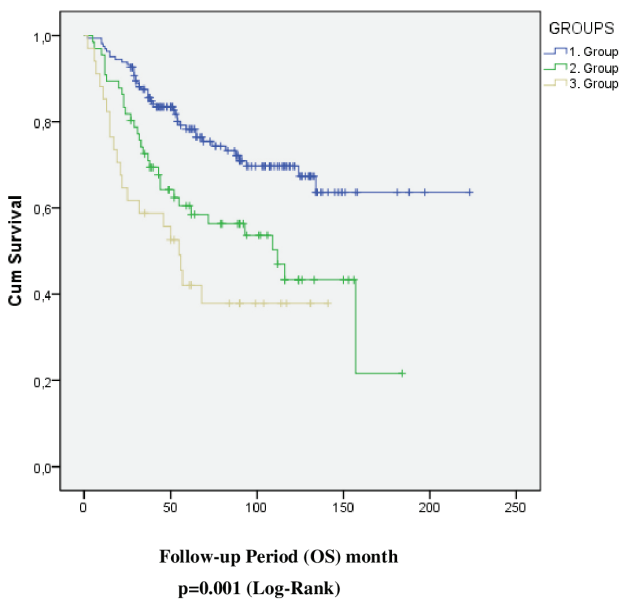


Figure 2
Projection analysis between OS and the lymph node groups

= 0.865), presence of tumor in the family ($P = 0.641$), presence of coronary artery disease ($P = 0.290$), tumor localization ($P = 0.490$), type of surgery performed ($P = 0.524$) and presence of preoperative obstruction ($P = 0.484$) and perforation ($P = 0.407$), presence of lymphatic invasion ($P = 0.091$), presence of vascular invasion ($P = 0.409$), positive surgical margins ($P = 0.207$), and presence of free tumor nodules ($P =$

0.127), T-stage increase ($P = 0.132$), number of cycles ($P = 0.160$) and radiotherapy status ($P = 0.219$), age ($P = 0.531$), number of lymph nodes removed ($P = 0.471$) were not in a statistically significantly correlated with OS. However, it was observed that for those with a family history of colon tumor ($P = 0.012$), those with mucinous component ($P = 0.006$), poor grade of the tumor ($P = 0.001$), as N stage ($P = 0.001$) and TNM stage ($P = 0.001$) increased, those with FOLFOX chemotherapy regimen ($P = 0.024$), those with recurrence ($P = 0.001$), as LNR ($P = 0.001$) and the number of positive lymph nodes ($P = 0.001$) increased, and mortality increased statistically significantly as well.

When the relationship between OS and lymph node groups was examined, it was determined that 42 (25.6%) patients in the 1st group, 32 (48.5%) patients in the 2nd group, and 20 (58.8%) patients in the 3rd group died. In the univariate analysis, there was a statistically significant difference between the groups in terms of survival. The mean expected survival time of the 1st group was 163.6 (± 7.95) months. This was 102 (± 9.65) months for the 2nd group and 71.5 (± 10.0) months for the 3rd group (Table 4).

For the 1st group, the 1-year, 3-year, 5-year, and 10-year survival rates were 97%, 87%, 78%, and 69%, respectively. These rates were 95%, 83%, 60%, and 43% for the 2nd group and 85%, 58%, 42%, and 37% for the 3rd group, respectively. The difference in the expected OS time between the three groups is presented in Figure 2.

When the factors affecting OS were evaluated by multivariate analysis, it was determined that ECOG performance status, presence of colorectal tumor in the family, tumor grade, chemotherapy regimen, and LNR groups had an effect on OS ($P < 0.05$) (Table 5).

Discussion

CRCs are the most common cancers of the gastrointestinal tract. For CRCs, which are very common and have a mortal course, screening programs have been developed (6). As a result of the screening programs for CRC, both mortality decreased and prognostic factors gained importance with the prolongation of the survival time, as the diagnosis could be made in young people. The most important prognostic factor in determining long-term survival is the stage at diagnosis (2, 7). In the present study, it was observed that 81.4% of the patients were stage IIIB, and DFS and OS decreased as the tumor stage increased. Apart from these, studies have been

conducted on many prognostic factors, such as the lymph node number, perineural invasion, vascular invasion, histological type, and age (8).

The number of positive lymph nodes is a strong prognostic factor in CRCs (3). In the present study, a significant correlation was found between the N stage, DFS, and OS, consistent with the literature. It was observed that mortality and recurrence increased as the N stage increased.

Removal of at least 12 lymph nodes is recommended for accurate staging (4, 7). In this study, mean number of removed lymph nodes was 17.46 (\pm 11.55).

The study of Chang et al., showed that the total number of removed lymph nodes has a positive effect on survival in stage II and stage III patients (9). In the present study, when the correlation between the total number of removed lymph nodes and OS was examined, it was observed that the total number of removed lymph nodes in the surviving patients was higher than in those who died. When the correlation between DFS and the number of removed lymph nodes was examined, it was seen that the total number of lymph nodes was higher in patients without recurrence, but this difference was not statistically significant. The possible reason for the positive effect of the total number of removed lymph nodes on OS and DFS may be that standard adequate surgery was performed in these patients and as a result, staging and correct treatment were possible.

In 2010, free tumor nodules began to be used in TNM staging. Thus, although the lymph node is negative, in the presence of a free tumor nodule, the N stage of the patients becomes N1c and shifts to TNM stages III A and III B, and consequently affects the prognosis (10). In the present study, 61 patients had positive free tumor nodules, of which 14 patients shifted from stage II to stage III, and these patients were given adjuvant chemotherapy.

Neoadjuvant chemotherapy has been widely used recently, and accordingly, the number of removed lymph nodes is decreasing. Therefore, the LNR, which is independent of the number of lymph nodes removed, gains importance in staging and prognosis (11-13).

Studies showing that LNR may be a prognostic factor were primarily performed on breast and stomach cancers, followed by studies on colorectal cancers (14-15).

The correlation between the LNR and survival in CRCs was first suggested by Berger et al. in their study, who received adjuvant fluorouracil-based chemotherapy, the patients were divided into four groups according to their LNR. The LNR was shown to be statistically significant for OS, DFS, and cancer-specific survival in patients with more than 10 lymph nodes removed (16). In the study of Klos et al., it was emphasized that despite a good surgery in patients receiving neoadjuvant chemoradiotherapy, the number of removed lymph nodes was less than 12 and the LNR was a better prognostic marker than the number of positive lymph nodes in these patients (17). In a study by Garcia et al., the effect of lymph node excision and LNR on survival and treatment plan was researched retrospectively. It was observed that the LNR had an effect on OS and cancer-specific survival in patients with sufficient lymph node removal (12 or more). It was shown that survival markedly reduced in cases with a LNR of 0.16 and above, and suggested that an aggressive treatment plan should be implemented (18).

In a study by Leonard et al., the cut-off value for the LNR was accepted as 0.2 and patients were divided into high and low risk groups. The LNR was observed to be an independent prognostic factor for OS and ORFS (overall recurrence-free survival) if technical requirements such as optimal surgery, and adequate and precise lymph node removal were met (19).

In the present study, the effects of the LNR on OS and DFS in patients with stage III CRCs were evaluated. In the univariate analysis, the 5-year DFS rate was 76% in the group with a LNR of 0–0.20, 59% in the group with a LNR of 0.21–0.50, and 28% in the group with a LNR of 0.51–1.0. There was a difference between the three groups in terms of DFS. When the relationship between OS and the LNR was examined, it was seen that the 5-year survival rate was 78% for the 1st group, 60% for the 2nd group, and 42% for the 3rd group. It was determined that there was a difference between the three groups in terms of the expected OS time. In these groups, OS and DFS decreased as the LNR increased. In the results of multivariate analysis, a statistically significant decrease was found in DFS and OS with the increase in the LNR. The results of the present study for patients who received lymph node-positive adjuvant therapy were congruent with the literature data.

Many factors determine the number of lymph nodes removed in CRCs, together with neoadjuvant chemoradiotherapy. Among these, the factors related to the patients are age, weight, and geographical

location, and the factors related to the tumor are the T stage and localization of the tumor. It also varies depending on the experience of the surgeon, the length of the removed specimen, and the experience of the pathologist (17, 20-21). While there are so many factors affecting the number of lymph nodes removed, it is thought that using the positive lymph node number as a prognostic factor together with the LNR, which is an easily calculated method, will provide a more effective result.

The fact that the present study was retrospective, and thus it was not possible to fully obtain some data, was one of the limiting factors of this study.

Conclusion

In conclusion, CRCs are the most common cancers of the gastrointestinal tract. Prognostic factors for these cancers have also gained importance. The present study also revealed that the LNR is an effective prognostic factor on DFS and OS.

Conflict of Interest Statement

The authors have no conflicts of interest to declare.

Ethical Approval

This study has been performed in accordance with the ethical standards laid down in the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendment. The study was granted ethical approval by the Ankara Numune Training and Research Hospital Clinical Research Ethics Committee (2017-1329 Date: 29.03.2017).

Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Availability of Data and Materials

Data available on request from the authors.

Authors Contributions

K.E: Conceptualization, Data curation; Methodology, Formal analysis and investigation, Writing - original draft, Resources

N.Y: Conceptualization, Writing - review and editing, Supervision

A.E: Methodology, Writing - original draft, Resources; Validation;

O.S: Formal analysis; Investigation; Visualization; Resources

O.Y: Formal analysis; Investigation; Writing - review and editing

N.Ö: Conceptualization, Writing - review and editing, Supervision

References

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3):209-49.
2. Ladabaum U, Dominitz JA, Kahi C, Schoen RE. Strategies for Colorectal Cancer Screening. *Gastroenterology* 2020;158(2):418-32.
3. Li Y, Wu G, Zhang Y, Han B, Yang W, Wang X, et al. Log odds of positive lymph nodes as a novel prognostic predictor for colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2022;18;22(1):290.
4. Bilimoria KY, Palis B, Stewart AK, Bentrem DJ, Freeland AC, Sigurdson ER, et al. Impact of tumor location on nodal evaluation for colon cancer. *Dis Colon Rectum* 2008; 51(2):154-61.
5. Ceelen W, Nieuwenhove YV, Pattyn P. Prognostic value of the lymph node ratio in stage III colorectal cancer: a systematic review. *Ann Surg Oncol* 2010;17(11):2847-55.
6. Siegel RC, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019;69(1):7-34.
7. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, Conley B, Cooper HS, Hamilton SR, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124(7):979-94.
8. Baidoun F, Elshiwly K, Elkeraie Y, Merjaneh Z, Khoudari G, Sarmeni MT, et al. Colorectal Cancer Epidemiology: Recent Trends and Impact on Outcomes. *Curr Drug Targets* 2021;22(9):998-1009.
9. Chang GJ, Rodriguez-Bigas MA, Skibber JM, Moyer VA. Lymph node evaluation and survival after curative resection of colon cancer: systematic review. *J Natl Cancer Inst* 2007;21;99(6):433-41.
10. Moon JY, Lee MR, Ha GW. Prognostic value of tumor deposits for long-term oncologic outcomes in patients with stage III colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 2022;37(1):141-51.
11. Ramos-Esquivel A, Juárez M, González I, Porras J, Rodríguez L. Prognosis impact of the lymph node ratio in patients with colon adenocarcinoma: a single-centre experience. *J Gastrointest Cancer* 2014;45(2):133-36.
12. Sabbagh C, Mauvais F, Cosse C, Rebibo L, Joly JP, Dromer D, et al. A lymph node ratio of 10% is predictive of survival in stage III colon cancer: a French regional study. *Int Surg* 2014;99(4):344-53.
13. Sugimoto K, Sakamoto K, Tomiki Y, Goto M, Kotake K, Sugi-hara K. Proposal of new classification for stage III colon cancer based on the lymph node ratio: analysis of 4,172 patients from multi-institutional database in Japan. *Ann Surg Oncol* 2015;22(2):528-34.
14. Bando E, Yonemura Y, Taniguchi K, Fushida S, Fujimura T, Miwa K, et al. Outcome of ratio of lymph node metastasis in gastric carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2002;9(8):775-84.
15. Woodward WA, Vinh-Hung V, Ueno NT, Cheng YC, Royce M, Georges Vlastos PT, et al. Prognostic value of nodal ratios in node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;20;24(18):2910-16.
16. Berger AC, Sigurdson ER, LeVoyer T, Hanlon A, Mayer RJ, Macdonald JS, et al. Colon cancer survival is associated with decreasing ratio of metastatic to examined lymph nodes. *J Clin Oncol* 2005;1;23(34):8706-12.

17. Klos CL, Bordeianou LG, Sylla P, Chang Y, Berger DL. The prognostic value of lymph node ratio after neoadjuvant chemoradiation and rectal cancer surgery. *Dis Colon Rectum* 2011;54(2):171-75.
18. Garcia B, Guzman C, Johnson C, Hellenthal NJ, Monie D, Monzon JR. Trends in lymph node excision and impact of positive lymph node ratio in patients with colectomy for primary colon adenocarcinoma: Population based study 1988 to 2011. *Surg Oncol* 2016;25(3):158-63.
19. Leonard D, Remue C, Orabi NA, Maanen A, Danse E, Dragean A, et al. Lymph node ratio and surgical quality are strong prognostic factors of rectal cancer: results from a single referral centre. *Colorectal Dis* 2016;18(6):O175-84.
20. Shen SS, Haupt BX, Ro JY, Zhu J, Bailey HR, Schwartz MR. Number of lymph nodes examined and associated clinicopathologic factors in colorectal carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133(5):781-86.
21. Gonsalves WI, Kanuri S, Tashi T, Aldoss I, Sama A, Al-Howaidi I, et al. Clinicopathologic factors associated with lymph node retrieval in resectable colon cancer: a Veterans' Affairs Central Cancer Registry (VACCR) database analysis. *J Surg Oncol* 2011;104(6):667-71.

DOKSORUBİSİN İLE OLUŞTURULAN BÖBREK HASARINDA LERKANİDİPİNİN ANTİOKSİDAN VE ANTIAPOPTOTİK ETKİLERİNİN BCL-2/BAX/SİT C/CAS-3 YOLAĞI ÜZERİNDEN ARAŞTIRILMASI

INVESTIGATION OF ANTIOXIDANT AND ANTIAPOPTOTIC EFFECTS OF LERCANIDIPINE IN DOXORUBICIN-INDUCED KIDNEY DAMAGE VIA BCL-2/BAX/SIT C/CAS-3 SIGNALING PATHWAY

İlter İLHAN¹, Halil AŞCI², Mehmet Abdulkadir SEVÜK², Orhan Berk İMECİ², Adem MİLLETSEVER³, Okan SANCER⁴

¹ Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı, Isparta, TÜRKİYE

² Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Isparta, TÜRKİYE

³ Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Veterinerlik Patolojisi Ana Bilim Dalı, Burdur, TÜRKİYE

⁴ Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, Isparta, TÜRKİYE

Cite this article as: İlhan İ, Aşçı H, Sevük MA, İmeci OB, Milletsever A, Sancer O. Dokсорubisin ile Oluşturulan Böbrek Hasarında Lercanidipinin Antioksidan ve Antiapoptotik Etkilerinin Bcl-2/Bax/Sit C/Cas-3 Yolağı Üzerinden Araştırılması. Med J SDU 2022; 29(4): 671-679.

Öz

Amaç

Dokсорubisin (Dox) kemoterapide kullanılan antineoplastik bir ilaçtır. Nefrotoksisite, Dox'un kullanımını kısıtlayan önemli yan etkilerden biridir. Bir kalsiyum kanal blokörü olan lercanidipinin (Ler) antioksidan ve antiapoptotik özellik gösterdiği bilinmektedir. Çalışmamızda, sıçanlarda oluşturulan Dox uygulaması ile tetiklenen böbrek hasarında Ler'in oksidatif stres ve apoptoz üzerine etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Yirmi dört adet erişkin erkek sıçan; kontrol, Dox (8. günde bir kez intraperitoneal 20 mg/kg) ve Dox+Ler (8. günde bir kez intraperitoneal 20 mg/kg Dox, her gün oral gavaj ile 2 mg/kg Ler 10 gün boyunca) şeklinde 3 eşit gruba ayrılmıştır. Çalışma sonunda sakrifiye edilen sıçanların kanlarından kan üre azotu (BUN) ve kreatinin ile alınan böbrek dokusundan total oksidan seviyesi (TOS), total antioksidan seviyesi (TAS) ve

süperoksit dismutaz (SOD) enzim aktivitesi ölçülmüştür. Ayrıca, böbrek dokusunda Bcl-2-ilişkili X proteini (Bax), B hücreli lenfoma-2 (Bcl-2), sitokrom c (sit c) ve kaspaz-3 (Cas-3) mRNA ekspresyon düzeyleri kantitatif gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu yöntemiyle ölçülmüştür. Ek olarak hematoksilen-eozin boyama ile böbrekteki histopatolojik değişimler incelenmiştir.

Bulgular

Çalışmamızda, Dox uygulaması BUN, kreatinin, TOS ve oksidatif stres indeks seviyelerini yükseltirken, SOD aktivitesi ve TAS seviyelerini azaltmıştır. Ayrıca Dox grubunda proapoptotik belirteçlerin (Bax, sit c ve Cas-3) ekspresyonu artarken antiapoptotik bir faktör olan Bcl-2'nin ekspresyonu azalmıştır. Histolojik incelemelerde ise Dox'a bağlı böbrek hasarını gösteren bulgular gözlenmiştir. Ler uygulaması, böbrekte Dox'a bağlı tüm değişiklikleri sınırlayarak koruyucu etkiler göstermiştir.

Sorumlu yazar ve iletişim adresi /Corresponding author and contact address: İ.İ. / ilterilhan@sdu.edu.tr

Müracaat tarihi/Application Date: 02.11.2022 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 06.12.2022

ORCID IDs of the authors: İ.İ: 0000-0003-3739-9580; H.A: 0000-0002-1545-035X;

M.A.S: 0000-0003-3875-9365; O.B.İ: 0000-0002-3850-0137; A.M: 0000-0002-3614-7798;

O.S: 0000-0001-7935-5004

Sonuç

Çalışmamız Ler'in antioksidan ve antiapoptotik özellikler göstererek Dox'un neden olduğu böbrek hasarını önlemede potansiyel bir aday olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Apoptoz, Doksorubisin, Lerkanidipin, Oksidatif stres.

Abstract

Objective

Doxorubicin (Dox) is an antineoplastic drug used in chemotherapy. Nephrotoxicity is one of the important side effects that limit the use of Dox. It is known that lercanidipine (Ler), a calcium channel blocker, has antioxidant and antiapoptotic properties. In our study, we aimed to evaluate the effects of Lercanidipine (Ler) on oxidative stress and apoptosis in Dox-induced kidney damage in rats.

Material and Method

Twenty-four adult male rats were divided into 3 equal groups: control, Dox (20 mg/kg Dox intraperitoneally once on day 8) and Dox+Ler (20 mg/kg Dox intraperitoneally once on day 8, 2 mg/kg Ler by oral gavage every day for 10 days). At the end of the study, blood urea nitrogen (BUN) and creatinine levels were measured from the serum of rats. Also, total oxidant sta-

tus (TOS), total antioxidant status (TAS) and superoxide dismutase (SOD) enzyme activity determined from kidney tissues. In addition, Bcl-2-associated X protein (Bax), B-cell-lymphoma-2 (Bcl-2) cytochrome c (sit c) and caspase-3 (Cas-3) mRNA expression levels in kidney tissue were analyzed by quantitative real time polymerase chain reaction method. Also, histopathological changes were examined by hematoxylin-eosin staining.

Results

In our study, Dox administration elevated BUN, creatinine, TOS and oxidative stress index, while decreasing SOD activity and TAS levels. In addition, while the expression of proapoptotic markers (Bax, sit c and Cas-3) increased in the Dox group, the expression of Bcl-2, an antiapoptotic factor, decreased. In histological examinations, findings indicating kidney damage due to Dox exposure were observed. But, the Ler administration showed protective effects by limiting all the changes related to Dox in the kidney.

Conclusion

Our study shows that Ler may be a potential candidate drug for preventing Dox-induced kidney damage by showing antioxidant and antiapoptotic properties.

Keywords: Apoptosis, Doxorubicin, Lercanidipine, Oxidative stress.

Giriş

Doksorubisin (Dox), antirasiklin grubunda yer alan ve uzun süredir çeşitli kanser türlerinin tedavisinde kullanılan antineoplastik bir ilaçtır (1). Dox, antitümör etkinliği güçlü bir ajan olmasına rağmen kullanıma bağlı akut, subakut ve kronik olarak kalp, akciğer, karaciğer ve böbrek toksisitesi gibi ciddi yan etkilere neden olabilmektedir (2). Dox kaynaklı dokularda görülen hasarın mekanizması net olarak bilinmemekle birlikte, artan oksidatif stresin özellikle kalp ve böbrek toksisitesinde önemli olduğu düşünülmektedir (3, 4).

Oksidatif stres, reaktif oksijen türlerinin (ROS) zararlı etkilerinin hücrelerdeki antioksidan savunma mekanizmasının koruyucu etkisine kıyasla daha güçlü olduğu durumda meydana gelen dengesizliği ifade eder. Bozulan denge sonrası artış gösteren ROS hücredeki lipid, protein ve DNA gibi yapılara hasar verir (5). Çalışmalar, doksorubisine bağlı hücredeki tiyol gruplarının oksidasyonu ve membran lipidlerinin peroksidasyonu ile sonuçlanan oksidatif stres artışının böbrek hasarında önemli olabileceğini göstermektedir (6).

Ayrıca böbrekte artmış oksidatif stres özellikle renal tübül epitel hücrelerinde apoptozu indükleyebilmektedir (7). Bunun haricinde Dox uygulaması böbrek tübül epitelinde bulunan mitokondrielerde direk olarak hasara ve fonksiyon bozukluğuna da yol açabilmektedir (8). Ek olarak, hasarlı mitokondri, daha fazla ROS üretimine ve hücrelerde mitokondriyal apoptoz yolunun (Bcl-2-ilişkili X proteini [Bax] aktivasyonu, B hücreli lenfoma-2'nin [Bcl-2] azalması ve sitokrom c'nin [sit c] mitokondri dışına çıkması) aktivasyonuna neden olmaktadır (9).

Mitokondriden dışarı çıkan sit c apoptozom oluşturarak kaspaz enzimlerini (kaspaz-9 [Cas-9] ve kaspaz-3 [Cas-3]) aktiflemede ve DNA parçalanması ile hücre ölümüne yol açmaktadır (10). Bu nedenle antiapoptotik ve antioksidan etkiye sahip ilaçların kullanılması Dox'un böbrekte ortaya çıkarabileceği yan etkileri azaltabilir.

Lerkanidipin (Ler), L-tipi kalsiyum kanallarını inhibe eden ve antihipertansif amaçla kullanılan dihidropiridin türevi bir kalsiyum kanal blokörüdür (11). Ler

düşük yan etki, uzun etki süresi ve yüksek lipofilik özellikleri bakımından birçok dihidropiridin türevi antihipertansife göre üstünlük göstermektedir (12, 13). Ayrıca Ler lipofilik yapıda olduğu için membranlarda birikerek doğrudan bir antioksidan görevi görebilmektedir. Özellikle mitokondri membranında lipid peroksidasyonunu azaltarak mitokondriyal fonksiyonların devamlılığını sağlamaktadır (14). Ek olarak yapılan çalışmalar, Ler'in güçlü anti-inflamatuvar ve antiapoptotik etkileri olduğunu göstermektedir (15, 16).

Böbrek yetmezliği, önemli bir kemoterapötik olan Dox'un kanser tedavisinde kullanımını sınırlayan ciddi yan etkilerinden biridir ve böbrek toksisitesini azaltacak bir ajanın bulunması tedavide fayda sağlayabilir. Çalışmamızda Dox'un sıçanlarda neden olduğu böbrek hasarında, Ler'in olası koruyucu etkilerini oksidatif stres ve apoptoz yolları üzerinden değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Deney Protokolü

Çalışmamız Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından, 15.09.2022 tarih ve 82 sayılı kararı ile onaylanmıştır. Tüm deney, etik kurul tarafından belirlenmiş kurallara uygun bir şekilde yürütülmüştür. Hayvan deneyi uygulamaları Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Üretimi ve Deneysel Araştırma Merkezinde gerçekleştirilmiştir.

Çalışmamızda 24 adet erişkin Wistar Albino cinsi erkek sıçan kullanılmıştır. Deney süresince standart ışık (12 saat aydınlık / 12 saat karanlık) ve ısı (23°C) koşulları ile yeterli su ve yem sıçanlara sağlanmıştır.

Sıçanlar, her grupta eşit hayvan (n=8) olacak şekilde rastgele kontrol, Dox ve Dox+Ler gruplarına ayrılmıştır. Bunlardan;

Kontrol grubuna, 10 gün boyunca oral gavaj ile ve 8. gün de intraperitoneal (ip) olarak serum fizyolojik (SF) verilmiştir.

Dox grubuna, deney süresince her gün oral gavaj ile SF ve 8. gün 20 mg/kg Dox ip olarak verilmiştir (17).

Dox+Ler grubuna 10 gün boyunca her gün oral gavaj ile 2 mg/kg Ler ve 8. gün 20 mg/kg Dox ip olarak verilmiştir.

Ler insan için tedavi amacıyla en yüksek günlük 20 mg dozunda kullanılabilir. Bu değer, sıçanlar için kullanılan hayvan eşdeğer dozu (animal equ-

ivalent dose) 2,05 mg/kg olarak hesaplanmıştır (18). Çalışmamızda Ler hesaplama kolaylığı açısından bu değere yakın olan 2 mg/kg dozunda kullanılmıştır.

Deney sonunda sıçanlar, ip olarak verilen % 2 ksilazin HCl (10 mg/kg) ve % 10 ketamin HCl (90 mg/kg) anestezisi altında sakrifiye edildi. Sıçanların vena kava inferiorundan alınan kanlar, rutin böbrek fonksiyon göstergeleri olan kan üre azotu (BUN) ve kreatinin düzeylerinin ölçülmesi için jelli biyokimya tüplerine alındı. Ayrıca alınan böbrek dokuları, biyokimyasal oksidatif stres parametreleri olan total oksidan seviyesi (TOS), total antioksidan seviyesi (TAS), oksidatif stres indeksi (OSI) düzeylerini ve qRT-PCR yöntemiyle mitokondriyal hasar göstergeleri olan Bax, Bcl-2, sit c ve Cas-3 mRNA ekspresyon düzeylerini analiz etmek için -80°C sıcaklık koşullarında buzdolabında saklandı. Alınan diğer böbrek dokusu ise histopatolojik inceleme için ayrıldı.

Histopatolojik Analizler

Sıçanlardan alınan böbrek dokuları %10 formaldehit içeren sıvı içinde tespit edilip, histolojik takip yöntemleri uygulanmasının ardından parafinde bloklandı. Elde edilen bloklardan 5 µm kalınlığında kesitler alınarak Hematoksilen-Eozin (H-E) boyama yöntemi ile boyandı. Hazırlanan örnekler ZEISS AX10 fotomikroskop (Almanya) kullanılarak incelendi ve değerlendirme, hasar derecesi 0 ile 3+ arasında skorlanarak yapıldı.

Biyokimyasal Analizler

Böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek için sıçanlardan alınan kanlar 3000 RPM'de 15 dk santrifüj edildi ve serum BUN ve kreatinin düzeyleri Beckman Coulter AU5800 (Beckman Coulter, ABD) otoanalizöründe spektrofotometrik olarak ölçüldü.

Sıçanların böbrek dokuları Ultra Turrax Janke & Kunkel T-25 homojenizatör (IKA® Werke, Almanya) ile PBS (10 mM Na2HP04, 1.8 mM KH2P04, 2.7 mM KCl, 137 mM NaCl, pH: 7.4.) içinde homojenize edildi. Daha sonra homojenize edilen dokuların süpernatantları 10000 RPM'de 10 dakika santrifüj edilerek ayrıldı. Oksidatif stresi değerlendirmek amacıyla böbrek dokusu süpernatantlarının TAS ve TOS düzeyleri ticari kitler kullanılarak (Rel Assay Diagnostics, Türkiye) spektrofotometrik yöntem ile Beckman Coulter AU5800 (Beckman Coulter, ABD) otoanalizöründe ölçüldü (19, 20). Ölçülen TOS ve TAS sonuçları ile OSI aşağıdaki denkleme göre hesaplandı:

OSI (arbitrary unit) = TOS (µmol H2O2 Eq/L) / TAS (mmol Trolox Eq/L) x 100.

Ayrıca ayrılan süpernatantların süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesi Ransod ticari kiti (Randox Laboratories, Birleşik Krallık) kullanılarak ksantin oksidaz yöntemiyle analiz edildi (21). Protein konsantrasyonları ise Beckman Coulter AU5800 (Beckman Coulter, ABD) otoanalizöründe ölçüldü.

Genetik Analizler

Genetik analiz için doku örneklerinin RNA izolasyonu GeneAll Ribospin RNA izolasyon kiti (Kore) ile yapıldı. Elde edilen RNA'ların miktarı ve saflığı nanodrop (Thermo-Fisher, ABD) cihazı ile ölçüldü. Her izole edilmiş RNA örneğinin konsantrasyonu 500 ng/ μ l'de standardize edildi.

cDNA sentezi, A.B.T.™ cDNA Sentez Kiti (Atlas Biyoteknoloji, Türkiye) kullanılarak üreticinin önerdiği protokole göre thermal cycler (Thermo-Fisher, ABD) cihazında gerçekleştirildi. Tüm aşamalar bir döngüde gerçekleştirildi ve elde edilen cDNA'lar -20 °C'de saklandı.

Primer tasarımları, spesifik mRNA sekansları tespit edilerek ve NCBI web sitesi kullanılarak yapıldı. Ekspresyon adımında kullanılan genler ve spesifik primer sekansları Tablo 1'de verilmiştir. Genlerin ekspresyon seviyeleri Biorad CFX96 RT-PCR (Biorad, ABD) cihazında A.B.T.™ 2xqPCR CYBR-Green MasterMix (Atlas Biyoteknoloji, Türkiye) kiti kullanılarak üreticinin protokolüne göre ölçüldü. Çalışmada housekeeping gen olarak Beta-aktin geni ve normalizasyon için bu genin ct değerleri kullanıldı. q-PCR için uygulanan

basamaklar ise 95 °C'de 5 dakika ön denatürasyon, ardından 95 °C'de 20 sn ve 60 °C'de 30 sn'lik 40 döngüdür. Gen ekspresyonunun nispi nicelenmesi, $\Delta\Delta Ct$ karşılaştırma yöntemi kullanılarak yapıldı.

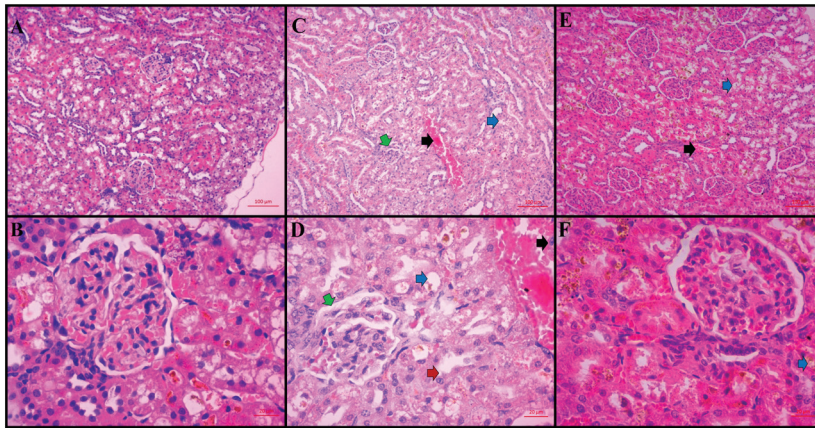
İstatistiksel Analizler

İstatistiksel analizler ise veriler normal dağılım gösterdiği için One-way ANOVA, post-hoc Tukey's HSD testi kullanılarak IBM SPSS 20 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı ile yapıldı ve $p<0.05$ anlamlı olarak kabul edildi. Değişkenler ortalama \pm standart sapmalar olarak sunuldu.

Bulgular

Histopatolojik Analizler

Histolojik değerlendirme sonucunda kontrol grubunda bulunan sıçanların böbrek dokularında herhangi bir patolojik bulguya rastlanmamıştır (Şekil 1A-10X büyütme ve Şekil 1B-40X büyütme). Dox verilen sıçanların böbrek dokuları incelendiğinde ise böbrek hasarı ile uyumlu bulgular saptanmıştır. Mikroskopik incelememizde yeşil ok ile gösterilen alanda glomerüler dejenerasyon, kırmızı ok ile tübüler dilatasyon, siyah ok ile damardaki hemoraji ve konjesyon ile mononükleer hücre infiltrasyon alanları, mavi ok ile de nekroz alanları gösterilmiştir (Şekil 1C-10X büyütme ve Şekil 1D-40X büyütme). Dox+Ler uygulanan grubun böbrek dokuları değerlendirildiğinde ise sadece Dox uygulanan gruba göre böbrek hasarının azaldığı görülmüştür ($p<0.05$) (Şekil 1E-10X büyütme ve Şekil 1F-40X büyütme) (Tablo 2).



Şekil 1

Sıçan böbrek dokularının histolojik değerlendirmesi

Kontrol grubuna ait böbrek dokusu görüntülerinde herhangi bir patolojik yapı görülmemiştir (A,B). Dox grubunda siyah okla damardaki hemoraji ile mononükleer hücre infiltrasyonu, kırmızı ok ile tübüllerde dilatasyon, mavi okla hücrelerdeki nekroz ve yeşil okla da glomerüler dejenerasyon gösterilmiştir (C, D). Dox+Ler grubunda siyah okla damardaki hemoraji ile mononükleer hücre infiltrasyonu ve mavi okla da hücrelerdeki nekroz bulguları gösterilmektedir (E, F). Hematoksilen-Eozin boyama. Üst sıradaki görüntüler X10 büyütme (ölçek çubuğu: 100 μ m) ile alt sıradaki görüntüler ise X40 büyütme (ölçek çubuğu: 20 μ m) ile gösterilmiştir.

Tablo 1 PCR analizinde kullanılan primer sekansları

Gen	Primer Sekansı	Ürün boyutu	Ort. Tm değerleri
Beta-aktin (HouseKeeping)	F: CATGTACGTTGCTATCCAGGC	250 bp	60.6 °C
	R: CTCCTTAATGTCACGCACGAT		
Caspase-3	F: GGCCGACTTCCTGTATGCTT	110 bp	62.3 °C
	R: CGTACAGTTTCAGCATGGCG		
Sitokrom C	F: TAAATATGAGGGTGTGCG	192 bp	50.4 °C
	R: AAGAATAGTCCGTCCTG		
Bcl-2	F: ATCGCTCTGTGGATGACTGAGTAC	134 bp	62.2 °C
	R: AGAGACAGCCAGGAGAAATCAAA		
Bax	F: AGGGTGGCTGGGAAGGC	93 bp	64.4 °C
	R: TGAGCGAGGCGGTGAGG		

F: İleri (Forward), R: Geri (Reverse), Bp: Baz çifti, Tm: Erime noktası, Bcl-2: B-cell lymphoma 2, Bax: Bcl-2-associated X protein

Tablo 2 Böbrek dokusunda histokimyasal skorlamaların gruplar arası karşılaştırılması

	Kontrol (Ort±SD)	DOX (Ort±SD)	DOX+LER (Ort±SD)
Tübüler Dilatasyon	0,13±0,13	2,25±0,25**	1,25±0,25*.#
Nekroz	0,25±0,16	2,13±0,23**	1,25±0,16*.#
Glomerüler Dejenerasyon	0,13±0,13	2,38±0,18**	1,63±0,18**.#
Mononükleer Hücre İnfiltrasyonu	0,13±0,13	1,63±0,18**	0,88±0,13*.#
Hemoraji ve Konjesyon	0,13±0,13	2,50±0,19**	1,75±0,16**.#.#

Dox: Doksorubisin; Ler: Lerkanihidipin **=p<0.001, *=p<0.05 '* kontrol grubu ile karşılaştırmayı, ###=p<0.001, #=#=p<0.05, '# Dox grubu ile karşılaştırmayı temsil etmektedir.

Biyokimyasal Analizler

Böbrek fonksiyon göstergeleri olarak kullanılan serum BUN ve kreatinin düzeyleri, Dox grubunda kontrol grubuna göre sırasıyla %214 ve %72 oranlarında anlamlı olarak artmıştır (p<0.05). Bununla birlikte Dox+Ler grubunda ölçülen kreatinin ve BUN seviyeleri sadece Dox uygulanan gruba göre sırasıyla %30 ve %41 oranlarında anlamlı olarak azalmıştır (p<0.05) (Tablo 3).

Böbrek dokusunda oksidatif stres parametreleri incelendiğinde ise TOS ve OSİ seviyelerinde Dox için sırasıyla %167 ve %223 oranlarında ve Dox+Ler grubunda ise iki parametre için de %82 oranında kontrole göre anlamlı artış bulunmuştur (p<0.05). Dox grubu-

nun SOD aktivitesinde ve TAS seviyesinde ise kontrole göre sırasıyla %40 ve %17 oranlarında Dox+Ler grubuna göre ise sırasıyla %39 ve %16 oranlarında anlamlı azalma saptanmıştır (p<0.05). Ayrıca Dox grubu ile Dox+Ler grubu karşılaştırıldığında TOS ve OSİ seviyeleri Dox+Ler grubunda Dox gruba göre sırasıyla %32 ve %44 oranlarında daha düşük bulunmuştur (p<0.05) (Tablo 3).

Genetik Analizler

Böbrek dokusunun genetik analizinde ise apoptoz göstergelerinden olan Bax, sit c ve Cas-3 mRNA ekspresyon seviyeleri Dox grubunda kontrole göre sırasıyla %147, %136 ve %159 oranlarında artarken Bcl-2 ekspresyonu kontrole göre %55 oranında an-

Tablo 3

Böbrek fonksiyon testlerinin ve oksidatif stres parametrelerinin gruplar arası karşılaştırılması

	Kontrol (Ort±SD)	DOX (Ort±SD)	DOX+LER (Ort±SD)
Kreatinin (mg/dl)	0,29±0,08	0,79±0,24**	0,55±0,2*.#
BUN (mg/dl)	21,71±4,45	68,16±28,63**	40,2±17,37#
TOS (µmol H2O2 Eq/L)	15,56±4,70	41,56±6,01**	28,29±7,5*.#
TAS (mmol Trolox Eq/L)	1,90±0,15	1,57±0,14**	1,88±0,13#
OSİ	0,83±0,27	2,68±0,48**	1,51±0,39*.#
SOD enzim aktivitesi (U/mgr protein)	2,28±0,73	1,36±0,21*	2,24±0,19#

Dox: Doksorubisin; Ler: Lerkanidipin; TOS: Total oksidan seviyesi; TAS: Total antioksidan seviyesi; OSİ, Oksidatif stres indeksi; SOD: Süperoksit dismutaz. **=p<0.001, *=p<0.05 * kontrol grubu ile karşılaştırmayı, ###=p<0.001, #=p<0.05, '# Dox grubu ile karşılaştırmayı temsil etmektedir.

Tablo 4

Böbrek dokusunda rölatif mRNA ekspresyon seviyelerinin gruplar arası karşılaştırılması

	Kontrol (Ort±SD)	DOX (Ort±SD)	DOX+LER (Ort±SD)
Bax	1.02±0.24	2.52±0.34**	1.61±0.17*.#
Bcl-2	1.03±0.28	0.46±0.18**	0.74±0.12*.#
Sit c	1.07±0.40	2.53±0.41**	1.67±0.33*.#
Cas-3	1.02±0.20	2.64±0.41**	1.40±0.20*.#

Dox: Doksorubisin; Ler: Lerkanidipin; Bax: Bcl-2 ilişkili X proteini, Bcl-2: B hücreli lenfoma-2, Sit c: Sitokrom c; Cas-3: kaspaz-3. **=p<0.001, *=p<0.05 * kontrol grubu ile karşılaştırmayı, ###=p<0.001, #=p<0.05, '# Dox grubu ile karşılaştırmayı temsil etmektedir.

lamli olarak azalmıştır (p<0.05). Dox+Ler grubunda ise Bax, sit c ve Cas-3 ekspresyon seviyeleri kontrole göre sırasıyla %58, %56 ve %37 oranlarında artarken Bcl-2 ekspresyonu %28 oranında anlamlı olarak azalmıştır (p<0.05). Ek olarak, Dox grubu ile Dox+Ler grubu karşılaştırıldığında Bax, sit c ve Cas-3 mRNA ekspresyon seviyeleri Dox+Ler grubunda Dox grubuna göre sırasıyla %36, %34 ve %47 oranlarında azalırken Bcl-2 ekspresyonu %61 oranında anlamlı olarak artmıştır (p<0.05) (Tablo 4).

Tartışma

Dox çeşitli kanserlerde tek başına veya diğer kemo-terapötiklerle kombinasyon halinde kullanılan etkili bir antineoplastik ilaçtır (22). Ancak böbrek dokusu gibi bazı dokularda birikerek doğrudan toksik etkiler gösterebilmektedir (23). Dox'un dokularda hangi meka-

nizmalarla hasar oluşturduğu kesin olarak bilinmese de literatürde Dox toksisitesinde oksidatif stres, inflamatuvar yanıt ve hücre apoptozunun rol oynadığını ileri süren çalışmalar bulunmaktadır (24, 25). Çalışmamızda Dox ve Ler'in böbrek üzerinde oluşturduğu etkiler histolojik, biyokimyasal ve genetik analizler ile değerlendirilmiştir.

Klinikte böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek amacıyla en sık serum BUN ve kreatinin parametreleri kullanılmaktadır. Çalışmamızda BUN ve kreatinin seviyelerinin Dox grubunda kontrole göre artması ilaca bağlı olarak böbrek fonksiyon bozukluğunun geliştiğini göstermektedir. Al Asmari ve ark. yaptığı çalışmada tek doz 20 mg/kg Dox uygulanması çalışmamıza benzer olarak sıçanlarda böbrek fonksiyonlarını bozmuş ve BUN ile kreatinin seviyelerini artırmıştır. Ayrıca bu çalışmada Dox uygulamasının, böbrek

fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak proteinüriye yol açtığı gösterilmiştir (26). Ek olarak çalışmamızda Ler uygulamasının Dox'a bağlı gelişen BUN ve kreatinin artışını sınırladığı gösterilmiştir. Yapılan kapsamlı klinik çalışmalarda Ler'in hastalarda kreatinin klirensini artırdığı ve proteinüri gelişimini azalttığı bulunmuştur (27, 28). Literatürde Ler ile ilgili hayvan çalışmaları kısıtlı olmakla birlikte diğer dihidropiridin türevi kalsiyum kanal blokörlerinin (amilodipin, nifedipin) ilaçlara bağlı gelişen böbrek toksisitesine karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir (29).

Birçok araştırmacı tarafından Dox kaynaklı nefrotoksitenin patogenezinde asıl olarak serbest radikallerin artışı ve oksidatif stresin olduğu öne sürülmektedir (30, 31). Dox'un halkasal yapısının hücrede bazı enzimler ile radikal hale dönüştüğü ve bu radikalin moleküler oksijeni, süperoksit anyon radikali ile hidrojen peroksit indirgediği bilinmektedir (32). Çalışmamızda TOS ve OSİ parametrelerinin Dox grubunda artışı Dox'a bağlı böbrekte oksidanların arttığını göstermektedir. Ayrıca TAS düzeyinin ve SOD enzim aktivitesinin azalması da hücresel antioksidan savunma mekanizmasında bozulmanın gerçekleştiğini göstermiştir. Bu verilerin ışığında çalışmamızda literatürle uyumlu olarak Dox uygulamasının böbrek dokusunda oksidatif stresi arttırdığı söylenebilir. Altinoz ve ark. yaptığı sıçan çalışmasında 20 mg/kg Dox uygulamasının böbrekte lipid peroksidasyonun göstergesi olan malondialdehid (MDA) artışına ve SOD, katalaz gibi antioksidan enzimlerin seviyesinin azalmasına yol açtığını bulmuşlardır. Ek olarak verdikleri antioksidan bir bileşik olan linalool maddesinin oksidatif stresi azaltarak Dox'a bağlı böbrek hasarını azalttığını öne sürmüşlerdir (33). Deneyimizde benzer şekilde antioksidan özellikler taşıyan Ler'in Dox'a bağlı böbrekte gelişen oksidatif stresi azalttığı bulunmuştur. Ler'in antioksidan özellikleri ile ilgili literatürde çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Rachmani ve ark. yaptıkları klinik çalışmada Ler kullanan hipertansif ve diyabetik hastalarda okside LDL miktarının düştüğünü göstermişlerdir (34). Ayrıca Ler, okside LDL tarafından uyarılan hücre içi ROS artışını da engellemektedir (35). Oksidatif stres, hipertansif hastalarda matriks metalloproteinaz (MMP) enzimlerini uyarmaktadır. Bu hastalarda yapılan bir çalışmada Ler oksidatif stres tarafından indüklenen MMP-9 miktarını antioksidan etkilerle azaltmıştır. Ayrıca Ler kullanan hipertansif hastalarda plazma MDA düzeyi daha düşük bulunmuştur (36). Bir başka çalışmada Taddei ve ark. Ler kullanan hastalarda plazma lipoperoksit, izoprositan ve MDA seviyelerinin azaldığını ve plazma antioksidan kapasitesinin arttığını bulmuşlardır (37). Ayrıca Ler'in antioksidan özelliği ile lipid peroksidasyonu ve mitokondriyal hasarı da azalttığı öne sürülmektedir (14).

Mitokondri, hücre için enerji kaynağıdır ve apoptozun anahtar düzenleyicisidir. Bu sebeple, mitokondrinin hasar görmesi ve/veya fonksiyonlarının bozulması böbrek hastalıklarının gelişimi için kritik bir öneme sahiptir (38). Dox hücre içinde mitokondrilerde birikerek hasara ve fonksiyon bozukluğuna yol açabilmektedir. Bunun yanında Dox'un hücre içi kalsiyum artışına sebep olarak mitokondri bağımlı apoptotik yolun aktivasyonunu uyardığı bildirilmiştir (39). Sıçanlarda yapılan çalışmalara göre 20 mg/kg dozunda (i.p) verilen Dox, böbrekte proapoptotik faktörlerden Bax ve cas-3'ekspresyonunda artmaya, antiapoptotik protein Bcl-2 ekspresyonunda azalmaya yol açmıştır (40, 41). Literatürdeki verilere benzer olarak çalışmamızda Dox uygulanan sıçanların böbreklerinde proapoptotik faktörlerin (Bax, sit-c ve cas-3) ekspresyonunda artma, antiapoptotik bir faktör olan Bcl-2 ekspresyonunda azalma tespit edilmiştir. Ler uygulaması ise bu faktörler üzerine ters yönde etki göstererek böbrek dokusunda Dox'a bağlı apoptozu azaltmıştır. Literatürde Ler'in apoptoz üzerine etkilerini araştıran çalışmalar daha çok sinir sistemiyle ilgilidir. Gupta ve ark.'nın inme modeli oluşturduğu sıçanlarda 0,5 mg/kg dozunda Ler'in beyin dokusunda hücre içi kalsiyum düzeyi ve cas-3 seviyelerini azaltarak hücreleri koruduğu gösterilmiştir (16). Elbaz ve ark. ise Huntington hastalığı modeli oluşturduğu sıçanlarda 0,5 mg/kg dozunda verilen Ler'in, Bax ekspresyon artışını ve Bcl-2 ekspresyon azalışını sınırladığını raporlamışlardır (42).

Histopatolojik değerlendirmelerimizde ise Dox grubunun böbreklerinde mononükleer hücre infiltrasyonunda artış, tübüler dilatasyon, glomerüler lezyonlar ve nekroz alanları gibi böbrek hasarı ile ilişkili bulgular tespit edilmiştir. Yapılan hayvan çalışmalarında bizim bulgularımızla uyumlu olarak Dox uygulamasının tübüler değişiklikler ve glomerüler hasara yol açtığı bildirilmiştir (33, 43). Ayrıca bulgularımız Ler'in Dox'a bağlı gelişen böbrek hasarını histolojik olarak da azalttığını göstermektedir. Rosenthal ve ark.'nın diyabetik ve hipertansif sıçan kullanarak yaptıkları çalışmada Ler'in böbrekte glomerülleri koruyarak yapısal hasar oluşumunu azalttığı bulunmuştur (44). Parasetamol ve alkol ile oluşturulan karaciğer hasarında da ise Ler 1,8 mg/kg dozunda histolojik yapıyı koruyucu etkiler göstermiştir (45).

Dox ve Ler uygulamasına bağlı olarak sıçanların böbrek dokusundaki apoptotik ve antiapoptotik faktörlerin genetik ekspresyonlarında gözlenen değişimlerin bu faktörlerin kendisinin veya aktivitelerinden sorumlu formlarının konsantrasyonlarına nasıl yansıdığını göstermeye yönelik Western Blot veya immunohistokimya testlerinin yapılamaması çalışmamızdaki kısıtlamalar arasında yer almaktadır.

Sonuç

Çalışmamızda elde edilen veriler, Dox'un neden olduğu böbrek hasarına karşı Ler' in faydalı olabileceğini göstermektedir. Ler'in böbrekteki koruyucu etkisi antioksidan ve antiapoptotik özellikler ile birlikte, kalsiyum kanallarını bloke etme aktivitesine bağlı olabilir. Ancak Ler'in klinikte kullanımını için daha detaylı ileri çalışmalar gerekmektedir.

Çıkar Çatışması Beyanı

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Etik Kurul Onayı

Bu çalışma, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan, 15.09.2022 tarih ve 82 sayılı kararı ile onay alınarak etik kurul kurallarına uygun bir şekilde yapılmıştır.

Finansman

Bu araştırma, kamu, ticari veya kar amacı gütmeyen sektörlerdeki finansman kuruluşlarından herhangi bir finansal destek almamıştır.

Verilerin Ulaşılabilirliği

Veriler yazarlardan talep edilebilir.

Yazar Katkıları

İ.İ: Çalışmanın planlanması, Formal Analizler, Araştırma, Metodoloji, Makalenin Yazımı.

H.A: Çalışmanın planlanması, Makalenin düzenlenmesi.

M.A.S: Araştırma, Metodoloji, Makalenin Yazımı.

O.B.İ: Araştırma, Verilerin İşlenmesi.

A.M: Formal Analizler, Görselleştirme.

O.S: Formal Analizler, Verilerin İşlenmesi.

Kaynaklar

1. Refaie MM, Amin EF, El-Tahawy NF, Abdelrahman AM. Possible Protective Effect of Diacerein on Doxorubicin-Induced Nephrotoxicity in Rats. *Journal of toxicology*. 2016;2016:9507563.
2. Tacar O, Sriamornsak P, Dass CR. Doxorubicin: an update on anticancer molecular action, toxicity and novel drug delivery systems. *Journal of pharmacy and pharmacology*. 2013;65(2):157-70.
3. Wu Q, Li W, Zhao J, Sun W, Yang Q, Chen C, et al. Apigenin ameliorates doxorubicin-induced renal injury via inhibition of oxidative stress and inflammation. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2021;137:111308.
4. Songbo M, Lang H, Xinyong C, Bin X, Ping Z, Liang S. Oxidative stress injury in doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Toxicology letters*. 2019;307:41-8.
5. Özcan O, Erdal H, Çakırca G, Yönden Z. Oksidatif stres ve hücre içi lipit, protein ve DNA yapıları üzerine etkileri. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*. 2015;6(3):331-6.
6. Malarkodi KP, Balachandar AV, Varalakshmi P. The influence of lipoic acid on adriamycin induced nephrotoxicity in rats. *Mol Cell Biochem*. 2003;247(1-2):15-22.
7. Jha JC, Banal C, Chow BS, Cooper ME, Jandeleit-Dahm K. Diabetes and kidney disease: role of oxidative stress. *Antioxidants & redox signaling*. 2016;25(12):657-84.
8. Taskin E, Ozdogan K, Kunduz Kindap E, Dursun N. The restoration of kidney mitochondria function by inhibition of angiotensin-II production in rats with acute adriamycin-induced nephrotoxicity. *Renal Failure*. 2014;36(4):606-12.
9. Atagün G, Zafer E, Gürkanlı İ. Apoptoziste mitokondrinin rolü. *Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi*. 2011(2):9-53.
10. Su Z, Ye J, Qin Z, Ding X. Protective effects of madecassoside against Doxorubicin induced nephrotoxicity in vivo and in vitro. *Scientific reports*. 2015;5(1):1-14.
11. Grassi G, Robles NR, Seravalle G, Fici F. Lercanidipine in the management of hypertension: an update. *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics*. 2017;8(4):155-65.
12. Testa R, Leonardi A, Tajana A, Riscassi E, Magliocca R, Sartani A. Lercanidipine (Rec 15/2375): A Novel 1, 4-Dihydropyridine Calcium Antagonist for Hypertension. *Cardiovascular Drug Reviews*. 1997;15(3):187-219.
13. Epstein M. Lercanidipine: a novel dihydropyridine calcium-channel blocker. *Heart Dis*. 2001;3(6):398-407.
14. Bernocchi P, Ceconi C, Cargnoni A, Pedersini P, Boraso A, Curello S, et al. Effects of lercanidipine on Fe²⁺-induced mitochondrial lipid peroxidation. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 1997;29:S63-S72.
15. Vasigar P, Batmanabane M. Anti-inflammatory activity of calcium channel blocker lercanidipine hydrochloride. *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics*. 2013;4(4):238-42.
16. Gupta S, Sharma U, Jagannathan NR, Gupta YK. Neuroprotective effect of lercanidipine in middle cerebral artery occlusion model of stroke in rats. *Experimental neurology*. 2017;288:25-37.
17. Ayla S, Seckin I, Tanriverdi G, Cengiz M, Eser M, Soner BC, et al. Doxorubicin induced nephrotoxicity: protective effect of nicotinamide. *Int J Cell Biol*. 2011;2011:390238.
18. Nair AB, Jacob S. A simple practice guide for dose conversion between animals and human. *Journal of basic and clinical pharmacy*. 2016;7(2):27.
19. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clinical biochemistry*. 2005;38(12):1103-11.
20. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clinical biochemistry*. 2004;37(4):277-85.
21. Ukeda H, Kawana D, Maeda S, Sawamura M. Spectrophotometric assay for superoxide dismutase based on the reduction of highly water-soluble tetrazolium salts by xanthine-xanthine oxidase. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*. 1999;63(3):485-8.
22. Weiss RB. The anthracyclines: will we ever find a better doxorubicin? *Seminars in oncology*. 1992;19(6):670-86.
23. Injac R, Boskovic M, Perse M, Koprivec-Furlan E, Cerar A, Djordjevic A, et al. Acute doxorubicin nephrotoxicity in rats with malignant neoplasm can be successfully treated with fullereneol C60 (OH) 24 via suppression of oxidative stress. *Pharmacological Reports*. 2008;60(5):742.
24. Abdelmeguid NE, Chmaisse HN, Zeinab N. Protective effect of silymarin on cisplatin-induced nephrotoxicity in rats. *Pak J Nutr*. 2010;9(7):624-36.
25. Thandavarayan RA, Giridharan VV, Arumugam S, Suzuki K, Ko KM, Krishnamurthy P, et al. Schisandrin B prevents doxorubicin induced cardiac dysfunction by modulation of DNA damage, oxidative stress and inflammation through inhibition of MAPK/p53 signaling. *PLoS One*. 2015;10(3):e0119214.

26. AlAsmari AF, Ali N, Alharbi M, Alqahtani F, Alasmari F, Almoqbel D, et al. Geraniol Ameliorates Doxorubicin-Mediated Kidney Injury through Alteration of Antioxidant Status, Inflammation, and Apoptosis: Potential Roles of NF- κ B and Nrf2/Ho-1. *Nutrients*. 2022;14(8):1620.
27. Robles NR, Ocon J, Gomez CF, Manjon M, Pastor L, Herrera J, et al. Lercanidipine in patients with chronic renal failure: the ZAFRA study. *Renal failure*. 2005;27(1):73-80.
28. Robles NR, Calvo C, Sobrino J, Espinel E, Esteban R, Mateos L, et al. Lercanidipine valuable effect on urine protein losses: the RED LEVEL study. *Current medical research and opinion*. 2016;32(sup2):29-34.
29. Li J, Li Q-x, Xie X-f, Ao Y, Tie C-r, Song R-j. Differential roles of dihydropyridine calcium antagonist nifedipine, nitrendipine and amlodipine on gentamicin-induced renal tubular toxicity in rats. *European journal of pharmacology*. 2009;620(1-3):97-104.
30. Khan TH, Ganaie MA, Alharthy KM, Madkhali H, Jan BL, Sheikh IA. Naringenin prevents doxorubicin-induced toxicity in kidney tissues by regulating the oxidative and inflammatory insult in Wistar rats. *Archives of physiology and biochemistry*. 2020;126(4):300-7.
31. Kocahan S, Dogan Z, Erdemli E, Taskin E. Protective effect of quercetin against oxidative stress-induced toxicity associated with doxorubicin and cyclophosphamide in rat kidney and liver tissue. *Iranian journal of kidney diseases*. 2017;11(2):124.
32. Özgen ZE. Doksorubisin Kardiyotoksitesinin Oluşumu ve Önlenmesi. *Izmir Democracy University Health Sciences Journal*. 4(1):1-15.
33. Altinoz E, Oner Z, Elbe H, Uremis N, Uremis M. Linalool exhibits therapeutic and protective effects in a rat model of doxorubicin-induced kidney injury by modulating oxidative stress. *Drug and Chemical Toxicology*. 2021:1-7.
34. Rachmani R, Levi Z, Zadok BS, Ravid M. Losartan and lercanidipine attenuate low-density lipoprotein oxidation in patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus: A randomized, prospective crossover study. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2002;72(3):302-7.
35. Cominacini L, Pasini AF, Garbin U, Pastorino AM, Davoli A, Nava C, et al. Antioxidant activity of different dihydropyridines. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2003;302(4):679-84.
36. Martinez ML, Lopes LF, Coelho EB, Nobre F, Rocha JB, Gerlach RF, et al. Lercanidipine reduces matrix metalloproteinase-9 activity in patients with hypertension. *Journal of cardiovascular pharmacology*. 2006;47(1):117-22.
37. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Versari D, Salvetti G, Magagna A, et al. Calcium antagonist treatment by lercanidipine prevents hyperpolarization in essential hypertension. *Hypertension*. 2003;41(4):950-5.
38. Gazdikova K, Fojtova A, Ticha L. Kidney manifestations of mitochondrial disorders. *Bratislavské Lekárske Listy*. 2022;123(9):659-71.
39. Wallace KB, Sardão VA, Oliveira PJ. Mitochondrial determinants of doxorubicin-induced cardiomyopathy. *Circulation research*. 2020;126(7):926-41.
40. Ali N, AlAsmari AF, Imam F, Ahmed MZ, Alqahtani F, Alharbi M, et al. Protective effect of diosmin against doxorubicin-induced nephrotoxicity. *Saudi Journal of Biological Sciences*. 2021;28(8):4375-83.
41. Al Seyedan A, Dezfoulian O, Alirezaei M. Satureja khuzistanica Jamzud essential oil prevents doxorubicin-induced apoptosis via extrinsic and intrinsic mitochondrial pathways. *Research in Pharmaceutical Sciences*. 2020;15(5):481.
42. Elbaz EM, Helmy HS, El-Sahar AE, Saad MA, Sayed RH. Lercanidipine boosts the efficacy of mesenchymal stem cell therapy in 3-NP-induced Huntington's disease model rats via modulation of the calcium/calcineurin/NFATc4 and Wnt/ β -catenin signalling pathways. *Neurochemistry International*. 2019;131:104548.
43. Afsar T, Razak S, Almajwal A, Al-Disi D. Doxorubicin-induced alterations in kidney functioning, oxidative stress, DNA damage, and renal tissue morphology; Improvement by Acacia hydasypica tannin-rich ethyl acetate fraction. *Saudi Journal of Biological Sciences*. 2020;27(9):2251-60.
44. Rosenthal T, Rosenmann E, Tomassoni D, Amenta F. Effect of lercanidipine on kidney microanatomy in Cohen-Rosenthal diabetic hypertensive rats. *Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics*. 2007;12(2):145-52.
45. Venu K, Sujitha E, Samreen N, Rao CS, Fathima M, Syed AH, et al. Hepatoprotective agents as calcium channel blockers in paracetamol-induced and alcohol-induced hepatotoxicity models (curative method) in rats. *Egyptian Pharmaceutical Journal*. 2020;19(4):371.

PSİKİYATRİK BELİRTİLER İLE BAŞVURAN NÖROSİFİLİZ: BİR OLGU SUNUMU

NEUROSYPHILIS PRESENTING WITH PSYCHIATRIC SYMPTOMS: A CASE REPORT

Şule GÜL¹, Çiçek HOCAOĞLU¹

¹ Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Rize, TÜRKİYE

Cite this article as: Gül Ş, Hocaoglu Ç. Psikiyatrik Belirtiler ile Başvuran Nörosifiliz: Bir Olgu Sunumu. Med J SDU 2022; 29(4): 681-686.

Öz

Sifiliz, Treponema Pallidum adlı spiroketle cinsel yolla bulaşan enfeksiyöz bir hastalıktır. Santral sinir sistemi tutulumu her dönemde gözlenebilir. Depresyon, mani, deliryum, demans ve kişilik değişiklikleri gibi çok sayıda psikiyatrik bozukluklara benzer klinik görümlere neden olabilen nörosifiliz tanısı ile ilgili değerlendirmelerde bazı güçlükler neden olabilmektedir. Bu nedenle özellikle ani ve geç başlangıçlı nörolojik ve psikiyatrik bozuklukların ayırıcı tanısında nörosifiliz düşünülmelidir. Her ne kadar günümüzde antibiyotiklerin yaygın kullanımı ile nadir olarak görülse de nörosifilizin erken tanısı ve tedavisi önemlidir. Genellikle birincil enfeksiyondan 4-10 yıl sonra, tedavi edilmeyen veya yetersiz tedavi gören olgularda nörosifiliz riski artmıştır. Bu yazıda geç başlangıçlı mani belirtileri ile servisimize kabul edilen ve tetkikleri sırasında nörosifiliz tanısı konulan 50 yaşındaki kadın olgu literatür bulguları eşliğinde tartışılarak, mevcut yazına katkı sunulması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Nörosifiliz, Psikiyatrik belirti, Treponema pallidum

Abstract

Syphilis is an infectious disease transmitted sexually by spirochetes called Treponema Pallidum. Central nervous system involvement can be observed in any period. Neurosyphilis, which can cause clinical manifestations similar to many psychiatric disorders such as depression, mania, delirium, dementia and personality changes, may cause some difficulties in diagnostic evaluations. Therefore, neurosyphilis should be considered in the differential diagnosis of especially sudden and late-onset neurological and psychiatric disorders. Although it is rarely seen today with the widespread use of antibiotics, early diagnosis and treatment of neurosyphilis is important. In this paper, it is aimed to contribute to the current literature by discussing the case of a 50-year-old female patient who was admitted to our service with late-onset mania symptoms and was diagnosed with neurosyphilis during the examinations, in the light of the literature findings.

Keywords: Neurosyphilis, Psychiatric symptom, Treponema pallidum

Giriş

Sifiliz, Treponema Pallidum'un neden olduğu kronik seyirli, cinsel yolla ile bulaşan çok sayıda sistem tutulumu olan bir hastalıktır (1). Tarihsel bir geçmişe

sahip ve dünyanın en eski hastalığı olarak bilinen sifiliz, çok sayıda kişinin ölümüne neden olmuştur. Yaygınlığı 1945'lerden sonra penisilin kullanılmasıyla azalmıştır (2, 3). Ancak, son yıllarda HIV (Human Immunodeficiency Virus) seropozitifliği ile birlikte

Sorumlu yazar ve iletişim adresi /Corresponding author and contact address: Ç.H. / cicekh@gmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 21.06.2022 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 18.11.2022

ORCID IDs of the authors: Ş.G: 0000-0002-4846-1936; Ç.H: 0000-0001-6613-4317

görülme sıklığının hızla arttığı, gelişmekte olan ülkelerde ise HIV seropozitifliği olmaksızın cinsel yolla bulaşan hastalıklardan biri olarak önemini koruduğu belirtilmiştir (4-6). Sifilizin birincil, ikincil, latent ve üçüncül olmak üzere dört evresi vardır. Hastalık her döneminde santral sinir sistemi tutulumu yapabilir. Genellikle birincil enfeksiyondan 4-10 yıl sonra, tedavi edilmeyen veya yetersiz tedavi gören olgularda nörosifiliz riski artmıştır. İkincil dönemde tedavisiz kalan olguların 1/3'ünde granülomatöz (gom) lezyonlar, kardiyovasküler tutulum ve nörosifilizin sıklıkla gözleendiği üçüncül döneme ilerlemektedir (7). Nörosifiliz ile ilgili geriye dönük bir çalışmada en yaygın belirtilerin kişilik değişikliği ve bellek bozuklukları olduğu bildirilmiştir (8). Erken nörosifiliz meninks ve vasküler yapıları etkilerken; geç nörosifiliz ise psikiyatrik belirtiler ile en çok ilişkilendirilen parenkimatöz tutulumun olduğu genel parezi ve tabes dorsalis ile seyretmektedir. Her döneminde penisiline duyarlı olan spiroketin erken dönem nörosifilizde tedaviye verilen yanıtı geç döneme göre daha yüksektir (8). Bazı hastalarda erken ve yeterli tedaviye rağmen, nörosifiliz evresine hızlı ilerleme de görülebilmektedir (4). Antibiyotiklerin yaygın bir şekilde kullanımı hastalığın doğal seyrinde değişikliklere, özellikle geç dönem nörosifilizin birbirinden çok farklı nöropsikiyatrik görünümler şeklinde ortaya çıkmasına neden olmuştur. Bu yazıda geç başlangıçlı mani belirtileri ile başvuran nörosifiliz olgusu sunulmuştur.

Olgu Sunumu

Bayan E, 50 yaşında, evli, iki çocuk annesi, ev hanımı, ilkökul mezunu, ailesi ile yaşıyor.

Son iki haftadır aniden ortaya çıkan uykusuzluk, aşırı hareketlilik, çok konuşma, insanlardan şüphelenme, büyülenmeci tavırlar, saldırganlık, kendi kendine konuşmalarının olması üzerine ailesi tarafından acil servise getirildi.

İlk kez beş yıl önce baş ağrısı, kaygı yakınmaları ile psikiyatri polikliniğine başvuran ve kısa bir süre yaygın anksiyete bozukluğu tanısı ile tedavi gören hastanın son bir yıldır unutkanlık yakınmalarının olduğu öğrenildi. Son iki haftadır ise aniden ortaya çıkan davranış değişikliklerinin olduğu yüksek sesle çok konuşma, yerinde duramama, komşularının kendisine kötülük yapacağını düşünme, kendisini bir din büyüğü olarak görme, uygusuz saatlerde ev işleri yapma ve saldırganlık yakınmalarının olduğu belirtildi. Yakınmalarının artması üzerine hastanemiz acil servisine getirilen hasta psikiyatri konsültasyonu sonrası aynı gün ileri tetkik ve tedavi amacı ile servisimize yatırıldı.

Öz ve Soygeçmiş: Beş çocuklu bir ailenin 4. çocuğu olarak normal doğumla doğan hastanın büyüme ve gelişmesinde sorun yaşanmamış. Köydeki ilkokulu bitiren hastanın dersleri iyiymiş. Otuz iki yıl önce uzak-tan akraba olduğu eşi ile görücü usulü tanışıp, evlenmiş. Evliliğin ilk yıllarından bu yana eşi ve eşinin ailesi ile sorunlar yaşayan hastanın son bir yıldır eşinden ayrı yaşadığı, boşanma aşamasında olduğu öğrenildi. Ek tıbbi hastalığı olmayan hastanın, ailesinde nörolojik ve psikiyatrik hastalık öyküsü tanımlanmamıştır. Alkol, sigara ve psikoaktif madde kullanımının olmadığı belirtilen hastanın yakınlarından alınan bilgiye göre hastalanmadan önce dışa dönük, neşeli biriymiş.

Ruhsal Durum Muayenesi: Dış görünümünde yaşından büyük gösteren, öz bakımında yetersizlikleri olan hastanın giyimi sosyokültürel seviyesiyle uyumluydu. Göz teması kuran hasta ile iletişim kurulmakta zorlanıldı. Konuşma miktarında artış, fonasyonunda bozulmalar, ses tonu yüksek ve sıçrayıcıydı. Duygudurumu öforik, duygulanımı duygudurumuyla uyumluydu. Bilinç açık, oryante, koopere olan hastanın bilişsel yetilerinde distraktibilite, dikkati sürdürmemeye, kısa süreli bellekte ve yürütücü işlevlerde bozulmalar mevcuttu. Düşünce içeriğinde alınma, kötülük görme ve büyüklük sanrıları vardı. Düşünce miktarının arttığı, çağrışımların hızlandığı, fikir uçuşmaları, basınçlı konuşma, teğetsellik, ekolali gözleendi. Soyut düşünce yetisi, yargılama, muhakeme bozulmuştu. Algılamada görsel ve işitsel varsanılar mevcuttu. Dışa vuran davranışlarda psikomotor aktivite artışı ve stereotipik hareketler gözleendi.

Klinik seyir: Psikiyatrik değerlendirme sonrası DSM-5'e göre başka bir tıbbi duruma bağlı bipolar bozukluk mani dönemi tanısı düşünülen hastaya servise yatışında psikomotor eksitasyonu nedeniyle ilk iki gün haloperidol 10 mg/gün ve biperiden 5 mg/gün IM uygulandı. Daha sonra olanzapin 5mg/gün başlanıp, kademeli olarak ilaç dozu 10 mg/gün olarak artırıldı. Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (KPDÖ):23, Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ):33 ve Mini Mental Durum Test (MMDT):21/30 puan olarak değerlendirildi. Tedavisinin ilk günlerinde servis kurlarına uyumda zorlanan, diğer hasta ve sağlık çalışanları ile sık sık sorun yaşayan hastanın servis içinde zaman zaman odasını ve tuvaleti bulmakta zorlandığı, eşyalarını bulamadığı izlendi. Hastanın mevcut klinik görünümü dikkate alınarak, geç başlangıçlı psikiyatrik yakınmalarının etiolojisini araştırmak amacı ile tüm tıbbi incelemelerinin yapılması planlandı. Fizik muayenesi ve sistem muayeneleri ile tam kan sayımı, endokrinolojik belirteçlerin incelendiği biyokimyasal periferik kan, idrar tetkiklerinde patolojik bulgu saptanmadı. Nörolojik muayenesinde pupilleri izoko-

rik, ışık refleksi +/+, plantar yanıt bilateral fleksördü. Motor, duyu ve serebellar muayene normal olarak değerlendirildi. Konuşmasında ekolali ve afazi vardı. Hastanın elektroensefalografi (EEG)'sinde ve beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'sinde herhangi bir patolojik bulgu saptanmadı. Sedimentasyon, C-Reaktif Protein (CRP), Human Immunodeficiency Virus (AntiHIV), Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg), Hepatit B yüzey antikoru (antiHBs), Hepatit C Virüs (HCV), Treponema Pallidum Hemagglütinasyon Testi (TPHA), Rapid Plasma Reagin (RPR) ve Venereal Diseases Research Laboratory (VDRL) tetkikleri istendi. Serumda RPR 1/32 titrede ve TPHA pozitif gelmesi üzerine nörosifiliz ön tanısıyla enfeksiyon hastalıkları bölümüne konsülte edildi. Hastanın önce göz dibi muayenesin yapılması, sonrasında ise lomber ponksiyonu (LP) yapılarak kesin tanısının konması, ikincil sifiliz bulgularının (işitme, görme kaybı, kardiyak komponentlerin) araştırılması Viral Yük (HIV-RNA) istenmesi önerildi. Hastanın göz muayenesi normal olarak değerlendirildi ve papil ödem izlenmedi. HIV-RNA negatif saptandı. LP için kontrendikasyonu olmayan hastada beyin omurilik sıvısında (BOS) hücre sayımı ve biyokimya çalışıldı. BOS VDRL 1/8 titrede pozitif, FTA-ABS pozitif, hücre sayımında 20/mm³ lökosit (MNL), 110/mm³ eritrosit, 81 mg/dL protein saptandı. Mycobacterium tuberculosis kompleksi DNA'sı ve aside dirençli basiller (ARB) tespit edilemedi. Hastanın tanısı LP ile nörosifiliz olarak doğrulandı ve enfeksiyon hastalıkları servisine devredilerek, kristalize penisilin 24 milyon ünite/gün iv tedavisi başlandı. Hastanın psikiyatrik belirtileri için 10 mg/gün olanzapin tedavisine devam edilmesi önerildi. Tedavinin 14.gününde yapılan kontrol LP'de BOS protein 75mg/dL, 100 eritrosit/mm³, 0 lökosit, VDRL 1/4, RPR 1/32, TPHA pozitif saptandı. Hastanın uyku süresinin uzadığı, psikomotor aktivitesinde ve çağrışımlarında yavaşlama, enerjisinde azalma, duygudurumunun ötimik olduğu, varsanılarının kaybolduğu, gerçeği değerlendirme, soyut düşünce ve yargılamasının olağan hale döndüğü izlendi. Taburculuk öncesi KPDÖ:13, YMDÖ:10 ve MMDT:21/30 puan olarak değerlendirilmesi de bu bulguları destekler nitelikte idi. Hastanın tedavisi 21 güne tamamlandı ve poliklinik kontrollerine çağrıldı. Poliklinik takiplerinde taburculuk sonrası ilk iki hafta içinde hastanın konuşma miktarında ve hızındaki artışın halen devam etmesi üzerine olanzapin 10mg/gün tedavisine 600mg/gün lityum eklendi. Nörosifiliz tedavisinin üçüncü ayında kontrol BOS örneği alınarak VDRL, RPR, hücre sayımı, protein düzeyi tetkikleri yapılan hastanın BOS bulguları değerlendirilmiş olup, tedavinin tekrarlanması uygun bulunmamıştır. Nöroloji poliklinik takiplerinde sol periferik fasial paralizisi, inkontinas geliştiği öğrenilen hastanın halen ayakta izlem birimimizde tedavisine devam edilmektedir.

Uyum sağlayamadığı için hastaya nöropsikolojik testler uygulanamamıştır. Çalışma öncesi hasta ve hasta yakını olgu sunumunda yer alan bilgilerin akademik amaçlı kullanımını hakkında bilgilendirilerek, onamları alındı.

Tartışma

Nörosifiliz hastalarının erken tanınmasını ve tedavi almasını sağlamak için hastalığın sosyodemografik ve klinik özelliklerinin daha ayrıntılı olarak ortaya konulması gerekmektedir (4). Günümüzde nörosifilizin tek klinik belirtisi olarak psikiyatrik belirtilere nadiren rastlanmasına rağmen, bu olgu sunumu nörosifilizin mevcut psikiyatri pratiğinde, nöropsikiyatrik belirtilerin potansiyel bir ayırıcı tanısı olarak değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamaktadır. 1965'ten 2005'e kadar hastanede yatarak tedavi gören 81 nörosifiliz tanılı hastanın tıbbi kayıtlarının geriye dönük gözden geçirildiği bir çalışmada 1965-1984 döneminde olguların sadece % 27.4'ünde psikiyatrik belirtilerin bulunduğu, 1985-2005 döneminde ise, bu oranın %86 olduğu bildirilmiştir (9). Nörosifiliz kişilik değişiklikleri, deliryum, bellek bozuklukları, pupiller ışık refleksi ve bukkolingual çiğneme hareketlerinin olmaması gibi çok sayıda farklı nöropsikiyatrik belirti ve bulgulara neden olabilmektedir (8, 10). Ayrıca paranoya, psikotik bozukluk ve duygudurum bozukluğu olarak ortaya çıkan nörosifiliz olguları da bildirilmiştir (11-15). Nörosifiliz olgularında varsanılar ile şizofreni benzeri klinik görünümünün yanı sıra depresif ve mani gibi duygudurum dönemleri de gözlenmiştir. (12, 16-19). Literatürde nörosifilizin psikiyatrik görünümü ile ilgili bildirimler genellikle olgu sunumu şeklindedir (20). Çalışmamızda da mani belirtileri ile başvuran bir olgu sunulmuştur. Hastamızın öyküsünde birincil ve ikincil sifiliz dönemlerine ait herhangi bir klinik ve dermatolojik yakınma/belirti olmaksızın klinik tablonun ilk olarak latent sifiliz olarak ortaya çıkmış olması dikkat çekicidir. Benzer şekilde Acarel ve arkadaşlarının sunduğu HIV negatif nörosifiliz olgusu ile Özselek ve arkadaşlarının sunduğu demans tablosu ile gelen olgu da birincil ve ikincil sifiliz dönemlerine ait belirti ve bulgu olmadığı bildirilmiştir (21, 22). Bu durum antibiyotiklerin yaygın kullanımı sonucu hastalığın doğal seyri değişmesi, hastanın ve ailesinin geçmişe yönelik bilgileri tam olarak anımsayamaması ile açıklanabilir. Ayrıca günümüze kadar yapılan çalışmalarda sifilizin birincil döneminde hastalığa ait belirtiler görülmesine karşın, ikincil dönemde olguların sadece %1-2'sinde belirti izlenmektedir (23). İkincil dönemin sonunda hastalık belirtilerinin olmadığı sadece serolojik inceleme ile belirlenebilen üçüncül dönem gelmektedir. Tanı almamış, tedavi görmemiş olguların 1/3'ünden fazlasında nörosifiliz gelişmektedir (24). Nörosifilize özgü

herhangi bir beyin görüntüleme bulgusu tanımlanmamış olmasına rağmen, bazı çalışmalarda serebral atrofi ve T2 ağırlıklı görüntülerde intensite artışı dahil olmak üzere patolojik beyin MRG bulguları bildirilmiştir (21, 25, 26). Olgumuzun EEG ve beyin MRG'sinde ise, patolojik bir bulgu saptanmamıştır. Bugüne kadar bildirilen nörosifiliz olgularının önemli bir kısmının erkek olmasına karşın, çalışmamızdaki olgunun kadın olması da bir diğer dikkat çekici bulgudur. Bu nedenle nörosifilizin cinsiyetlere özgü klinik görünümüne ait farklılıklar yeterince bilinmemektedir. Kadın olgular ile ilgili sınırlı bilgilerin olması, nörosifiliz tanısının kadınlarda göz ardı edilmesine ya da geç tanı konulmasına yol açabilir.

Nörosifiliz hemen hemen her psikiyatrik belirti ile ortaya çıkabilse de, belirgin bilişsel ve nörolojik bulgu olmaksızın psikotik mani özellikleri gösteren az sayıda olgu bildirilmiştir (16, 17, 27). Psikiyatrik değerlendirmesinde bipolar bozukluk mani dönemi tanı ölçütlerini karşılanmasına rağmen, hastanın ve ailesinin geçmişinde herhangi bir duygudurum bozukluğu öyküsünün olmaması, olgumuzdaki ilk mani döneminin 50'li yaşların başında ortaya çıkmış olması gibi özellikler mevcut klinik görünümün tıbbi bir nedene bağlı gelişebileceğini düşündürdü. Çünkü bipolar bozukluk tanıli olguların ailelerinde de benzer türde psikiyatrik hastalık öyküsü sıktır ve hastalığın kadınlarda ortalama başlangıç yaşı 24.8 yıl olarak bildirilmiştir (28). Bütün bu özellikler dikkate alındığında olgumuzun geç başlangıçlı atipik mani dönemi belirtileri bizi başka bir hastalığa ait tanısız değerlendirmeye yöneltti. Nörosifilizin tanısı BOS incelemelerine (BOS VDRL, lökosit ve protein), treponemal (TPHA, FTAABS) ve nontreponemal (VDRL, RPR) serolojik testlere dayanmaktadır. Olgumuzda da sifilize özgü serolojik testler ile LP incelemesi sonrası nörosifiliz tanısı konulmuştur. Çalışmamıza benzer şekilde Barbosa ve arkadaşlarının çalışmasındaki 53 yaşındaki kadın olgu ile diğer iki çalışmada yer alan 40'lı yaşlarındaki iki erkek olguda da ilk mani dönemi geç başlangıçlı olup, serolojik testler sonucu nörosifiliz tanılarını almışlardır (16, 17, 27).

Treponema pallidum penisiline oldukça duyarlıdır ve her evre sifiliz tedavisinde yüksek doz penisilin etkin biçimde kullanılır. Bu nedenle penisilin, nörosifiliz için ilk sırada tercih edilen tedavi seçeneği olarak bilinmektedir (23). Nörosifiliz tedavisi için 18-24 milyon ünite/gün intravenöz kristalize penisilin (3-4 milyon ünite her dört saate bir) 10-14 günlük tedavi önerilmektedir (29,30). Olgumuzun tedavisinde de benzer şekilde 14 gün süre ile kristalize penisilin 24 milyon ünite/gün iv tedavisi uygulanmıştır. Psikiyatrik semptomatolojiyi ele alan özel bir kılavuz olmamasına rağmen, önceki vaka serilerinde nörosifilize ilişkili psikotik semptom-

ların, tipik (haloperidol) veya atipik antipsikotik (ketiapin, aripiprazol) ilaçlarla başarılı bir şekilde tedavi edildiği bildirilmiştir (13, 14, 16, 30). Bu çalışmalarda antipsikotik ilaçların penisilin ile eş zamanlı birlikte kullanılmış olması da dikkat çekicidir. Olgumuzda servise kabul edildiği ilk iki gün hastanın oral ilaç alımını kabul etmemesi ve eksitasyonu nedeni ile haloperidol 10mg/gün IM uygulanmış daha sonra tedavisi olanzapin 10 mg/gün olarak düzenlenmiştir. Penisilin tedavisi sırasında da antipsikotik tedavisine devam edilmiştir. Seo ve arkadaşları tarafından psikotik mani tanısı ile izledikleri bir olguda intravenöz kristalize penisilin tedavisi ile birlikte blonanserinin uygulandığı ve birkaç gün içinde psikiyatrik belirtilerin düzeldiği bildirilmiştir (18). Bugüne kadar nörosifiliz tedavisinde blonanserinin etkililiğine ilişkin herhangi bir bildirim yapılmamıştır. Ülkemizde henüz bulunmayan blonanserinin, Japonya ve Kore'de 8-24 mg / gün doz aralığında şizofreni tedavisi için onaylanmış yeni bir atipik antipsikotik ilaçtır (31). Dopamin D2 ve serotonin 5-HT2A reseptörlerinde güçlü antagonistik özelliklere sahip olduğu ve şizofreninin pozitif ve negatif belirtilerini hafifletmede etkili olduğu gösterilmiştir (32). Seo ve arkadaşları özellikle hastaneye yatmayı gerektiren ağır olguların tedavisinde blonanserinin ile penisilin kombinasyonunun penisilin monoterapisinden daha etkili olabileceğini, antipsikotik ilaçların nörosifilizin eşlik ettiği psikiyatrik belirtilerin tedavisinde potansiyel bir rol üstlenebileceğini ileri sürmüşlerdir (18). Ayrıca çalışmalarda antipsikotik ilaç dozlarının düşük dozlarda başlanması, ilaç yan etkileri açısından olguların izlenmesinin gerekliliği üzerinde de durulmuştur (33). Nörosifiliz tanıli olguların tedavisinde duygudurum dengeleyici ilaçların kullanımı ile ilgili bilgiler sınırlıdır. Olgumuzda taburculuk sonrası dönem mani dönemi belirtilerinin devam etmesi nedeni ile olanzapin tedavisinde lityum 600mg/gün eklenmiştir. Çoğu durumda penisilin ve psikotrop ilaçla tedavi etkilidir. Nörosifilizin psikiyatrik belirtileri için nadiren elektrokonvülsif tedavi (EKT) kullanılmaktadır. Bir çalışmada psikotik özellikli depresif bozukluk tanısı ile başvuran hastaneye yattığı sırada nörosifiliz tanısı almış 40 yaşındaki erkek hastaya antipsikotik tedaviye iyi yanıt vermediği ve yüksek tehlikeli davranış riski geliştirdiği için sekiz seans EKT uygulandığı ve psikotik belirtilerin düzeldiği bildirilmiştir (34).

Nörosifilizde erken dönem tanı ve tedavisi önemlidir. Ayrıca, olguların uzun dönemde yakın izlemi ile tedavi yanıtı ile hastalığın seyrini değerlendirmek de mümkün olabilir. Çünkü tedaviye yanıt nörolojik hasarın kronikleşmesi ile ilişkilidir. Nörosifilizin erken dönemdeki bilişsel ve psikiyatrik belirtileri tedavi ile düzelebilir. Ancak geç dönem olgularda tedavi yanıtı iyi değildir ve hastalık sekelleri kalıcıdır (35, 36).

Bu olgu sunumunun bazı sınırlılıkları vardır. Çünkü olgumuzdaki mani dönemi belirtileri nörosifiliz öncesi var olan bipolar bozukluk ile ilişkili olabilir. Başka bir deyişle olgumuzdaki mevcut durum tanı almamış bipolar bozukluğun mani dönemi belirtilerinden kaynaklanmış olabileceği göz ardı edilemez. Ayrıca olgumuzun bilişsel işlevlerinin yeterince değerlendirilmemiş olması da bir diğer kısıtlılıktır.

Sonuç olarak, nörosifiliz, çok farklı psikiyatrik semptomatolojisi nedeniyle klinik psikiyatri alanında bir sorun olmaya devam etmektedir. Ancak yine de nörosifilizin erken tanı ile tedavi edilebilir bir tıbbi durum olduğu unutulmamalıdır. Olgumuz, mani benzeri belirtileri nedeniyle nörosifilizin tanısındaki zorluğu göstermektedir. Bu nedenle özellikle ailesinde psikiyatrik hastalık öyküsü bulunmayan, ani başlangıçlı, atipik psikiyatrik belirtilerle başvuran hastalarda olası nörosifiliz tanısı ve kapsamlı laboratuvar araştırmasına olan ihtiyaç akılda tutulmalıdır. Ayrıca bu olgu sunumu antibiyotik tedavisi ile antipsikotik ilaç kombinasyonunun, nörosifiliz ile ilişkili mani benzeri belirtiler için etkili bir tedavi seçeneği olabileceğini düşündürmektedir.

Çıkar Çatışması Beyanı

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Bilgilendirilmiş Onam

Çalışmada yer alan bireyden bilgilendirilmiş onam ve verilerin yayınlaması için yazılı izin alınmıştır.

Finansman

Bu araştırma, kamu, ticari veya kar amacı gütmeyen sektörlerdeki finansman kuruluşlarından herhangi bir finansal destek almamıştır.

Yazar Katkıları

Ş.G: Çalışmanın planlanması; Literatür taranması; Makalenin yazımı

Ç.H: Çalışmanın planlanması; Makalenin yazımı; Makalenin düzenlenmesi

Kaynaklar

1. Ghanem KG. Neurosyphilis: a historical perspective and review. *CNS Neurosci Ther* 2010;16(5):157-68.
2. Timmermans M, Carr J. Neurosyphilis in the modern era. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75(12):1727-30.
3. Nguyen TV, Kompanje EJ, van Praag MC. A few milestones in the history of syphilis. *Ned Tijdschr Geneesk* 2013;157(12):A6024.
4. Gökengin D. Nörosifiliz. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006;2(28):94-9.
5. Karp G, Schlaeffer F, Jotkowitz A, Riesenber K. Syphilis and HIV co-infection. *Eur J Intern Med* 2009;20(1):9-13.
6. Stevenson J, Heath M. Syphilis and HIV infection: an update.

7. Domantay-Apostol GP, Handog EB, Gabriel MT. Syphilis: the international challenge of the great imitator. *Dermatol Clin* 2008;26(2):191-202.
8. Roberts MC, Emsley RA. Psychiatric manifestations of neurosyphilis. *S Afr Med J* 1992;82(5):335-7.
9. Mitsonis C, Kararizou E, Dimopoulos N, Triantafyllou N, Kapaki E, Mitropoulos P, et al. Incidence and clinical presentation of neurosyphilis: a retrospective study of 81 cases. *Int J Neurosci* 2008;118(9):1251-7.
10. Loseva OK, Zalevskaia OV, Bokhonovich DV, Matynkina NV, Maksimova IV. Late neurosyphilis in a psychiatric hospital. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova* 2018;118(10):19-24.
11. Mirsal H, Kalyoncu A, Pektaş O, Beyazyürek M. Neurosyphilis presenting as psychiatric symptoms: an unusual case report. *Acta Neuropsychiatr* 2007;19(4):251-3.
12. Friedrich F, Geusau A, Greisenegger S, Ossege M, Aigner M. Manifest psychosis in neurosyphilis. *Gen Hosp Psychiatry* 2009;31(4):379-81.
13. Akıncı E, Öncü F, Topçular B. Neurosyphilis in Psychiatric Settings: Three Case Reports. *Türk Psikiyatri Derg* 2017;28(1):61-66.
14. Toptan T, Ozdilek B, Kenangil G, Ulker M, Domac FM. Neurosyphilis: a case report. *North Clin Istanbul* 2015;24;2(1):66-8.
15. Wahab S, Md Rani SA, Sharis Othman S. Neurosyphilis and psychosis. *Asia Pac Psychiatry* 2013;5 Suppl 1:90-4.
16. Kinson RM, Chan LG. Psychiatric symptoms as the sole manifestation of neurosyphilis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2013;25(4):39-40.
17. Tulachan P, Chapagain M, Sharma V. Psychiatric manifestation of neuro syphilis. *J Psychiatr Assoc Nepal* 2014;1(1):26-7.
18. Seo EH, Yang HJ, Kim SH, Park JH, Yoon HJ. Psychotic mania as the solitary manifestation of neurosyphilis. *Ann Gen Psychiatry* 2018;6;17:24.
19. Bozdemir H, Tamam L, Özeren A, Zeren M, Sarıca Y. Neurosyphilis: Report of two patients. *Annals of Medical Sciences* 2000;9:27-30.
20. Skalnaya A, Fominykh V, Ivashchenko R, Averchenkov D, Grazhdantseva L, Frigo N, et al. Neurosyphilis in the modern era: Literature review and case series. *J Clin Neurosci* 2019;69:67-73.
21. Acarel EE, Aslan IK, Karagöz N, Altın Ü, Örnek İ, Kırbaş D. HIV negatif nörosifiliz olgu sunumu. *Demans Dergisi* 2002;2:27-31.
22. Özselek S, Erdem M, Uzun Ö, Ilıca TA, Özşahin A. A neurosyphilis case presenting with dementia. *Düşünen Adam: The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences* 2011;24:145-48.
23. Ropper AH. Neurosyphilis. *N Engl J Med* 2019;381(14):1358-63.
24. Gonzalez H, Koralnik IJ, Marra CM. Neurosyphilis. *Semin Neurol* 2019;39(4):448-5.
25. Russouw HG, Roberts MC, Emsley RA, Truter R. Psychiatric manifestations and magnetic resonance imaging in HIV-negative neurosyphilis. *Biol Psychiatry* 1997;41(4):467-73.
26. Jeong YM, Hwang HY, Kim HS. MRI of neurosyphilis presenting as mesiotemporal abnormalities: a case report. *Korean J Radiol* 2009;10(3):310-2.
27. Barbosa IG, Vale TC, de Macedo DL, Gomez RS, Teixeira AL. Neurosyphilis presenting as mania. *Bipolar Disord* 2012;14(3):309-12.
28. Yeloğlu Ç, Hocaoğlu Ç. Önemli bir ruh sağlığı sorunu: Bipolar Bozukluk. *Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi* 2017; 41-54.
29. Clement ME, Okeke NL, Hicks CB. Treatment of syphilis: a systematic review. *JAMA* 2014; 312(18):1905-17.
30. Buitrago-Garcia D, Martí-Carvajal AJ, Jimenez A, Conterno LO, Pardo R. Antibiotic therapy for adults with neurosyphilis. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 27;5(5):CD011399.
31. Andrade C, Harshe D, Tharayil HM, Tekkalaki B. Blonanserin patch for schizophrenia. *Schizophr Res* 2020;215:445.
32. Iwata N, Ishigooka J, Kim WH, Yoon BH, Lin SK, Sulaiman AH, et al. Efficacy and safety of blonanserin transdermal patch

- in patients with schizophrenia: A 6-week randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Schizophr Res* 2020;215:408-15.
33. Sanchez FM, Zisselman MH. Treatment of psychiatric symptoms associated with neurosyphilis. *Psychosomatics* 2007;48(5):440-5.
 34. Pecenak J, Janik P, Vaseckova B, Trebulova K. Electroconvulsive therapy treatment in a patient with neurosyphilis and psychotic disorder: Case report and literature review. *J ECT* 2015;31(4):268-70.
 35. Yanhua W, Haishan S, Le H, Xiaomei Z, Xinru C, Ling L, et al. Clinical and neuropsychological characteristics of general paresis misdiagnosed as primary psychiatric disease. *BMC Psychiatry* 2016;11:16:230.
 36. Crozatti LL, de Brito MH, Lopes BN, de Campos FP. Atypical behavioral and psychiatric symptoms: Neurosyphilis should always be considered. *Autops Case Rep* 2015;5(3):43-7.

KONJENİTAL DÜZELTİLMİŞ BÜYÜK ARTER TRANSPOZİSYONLU GEBEDE PERİKARDİYAL EFFÜZYON NEDENİ İLE ACİL SEZERYAN

EMERGENCY CESAREAN SECTION DUE TO PERICARDIAL EFFUSION IN PREGNANT WITH CONGENITAL CORRECTED GREATER ARTERY TRANSPOSITION

Filiz ALKAYA SOLMAZ¹, Zeliha DEDEBAĞI¹, Eyyüp Sabri ÖZDEN¹, Mustafa Soner ÖZCAN¹, Pakize KIRDEMİR¹
¹Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ana Bilim Dalı, Isparta, TÜRKİYE

Cite this article as: Alkaya Solmaz, Dedebağı, Özden, Özcan, Kırdemir. Konjenital Düzeltilmiş Büyük Arter Transpozisyonlu Gebede Perikardiyal Effüzyon Nedeni ile Acil Sezeryan. Med J SDU 2022; 29(4): 687-689.

Öz

Doğuştan kalp anomalisi olan hastalarda gebelikteki kardiyak fizyolojik değişiklikler riskli doğuma neden olabilir. Bu olgu ile c-TGA'lı gebede perikardiyal efüzyona bağlı kardiyak tamponad ve ani ölüm riski gelişebilecek hastada acil sezeryan sırasındaki anestezi yönetimini sunuyoruz.

Anahtar Kelimeler: Büyük Arter Transpozisyonu, Gebe, Konjenital, Perikardiyal Efüzyon

Abstract

Cardiac physiologic changes during pregnancy may cause risky delivery in patients with congenital cardiac anomalies. In this case, we present the anesthesia management during emergency cesarean section in a pregnant woman with c-TGA who may develop cardiac tamponade and sudden death risk due to pericardial effusion.

Keywords: Congenital, Great artery transposition, Pericardial effusion, Pregnant

Giriş

Büyük damarların konjenital düzeltilmiş transpozisyonu (c-TGA); ters bir atriyo-ventriküler bağlantı ve ters bir ventrikulo-arteriyel bağlantı birlikteliğidir. Morfolojik sağ ventrikül, morfolojik sol ventrikülün yerine geçmiştir. Morfolojik sağ ventrikül aortaya, morfolojik sol ventrikül ise pulmoner artere açılır ve bu çifte uyumsuzluk fizyolojik olarak düzeltilmiş kan akımını sağlar (1). c-TGA konjenital kalp hastalıkları içinde $0,1$ oranda görülür. İzole c-TGA görülebilir ancak çoğunlukla başka anomaliler eşlik eder (2, 3). En sık dekstrokalardi (%25) ile birliktedir. Ventriküler septal defekt %80, pulmoner stenoz %50 ve triküspid kapak anomalileri %14-56, AV tam blok eşlik edebilir. Ek pa-

toloji yoksa kan akımı fizyolojiktir ve ileri yaşa kadar bulgu vermez. Mortaliteyi belirleyen sağ ventrikül disfonksiyonu, AV blok ve ciddi triküspid yetersizliği gibi patolojilerin eşlik etmesidir. Gebelikte kan hacmi, kalp hızı, kalp debisi, sol ventrikül boyutu artar sistemik vasküler direnç düşer. Bu hastalarda sistemik dolaşıma maruz kalan sağ ventrikülde işlev bozukluğu meydana gelir buna bağlı olarak kalp yetmezliği, aritmi, inme kardiyak arrest ve ani ölüm gelişebilir (4).

Bu olgu ile c-TGA'lı gebede perikardiyal efüzyona bağlı kardiyak tamponad ve ani ölüm riski gelişebilecek hastada acil sezeryan sırasındaki anestezi yönetimine vurgu yapılacaktır.

Sorumlu yazar ve iletişim adresi /Corresponding author and contact address: F.A.S. / filizalkaya@hotmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 27.06.2022 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 28.10.2022

ORCID IDs of the authors: F.A.S: 0000-0001-5772-6708; Z.D: 0000-0001-9682-3447;

E.S.Ö: 0000-0002-8070-0159; M.S.Ö: 0000-0003-0385-2308; P.K: 0000-0001-7784-1818

Olgu Sunumu

34. gestasyonel haftadaki, 27 yaşında gebe, kontrol için Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine başvurdu. Hikayesinde aktif şikayeti olmayan, astım ve c-TGA mevcut olan hasta, hastalıklarına yönelik herhangi bir ilaç kullanmıyordu. Laboratuvar değerleri normaldi. Kan basıncı (165-100 mm/Hg) yüksekliği dışında, nabız, saturasyon, solunum sayısı normal değerlerde idi. Hastanın muayenesinde solunum ve kardiyak sesleri normaldi. Kalp yetmezliğine ait nefes darlığı, siyanoz gibi bulguları yoktu. Daha önce yapılan anjiyo ve ekokardiyografisi (EKO) normal olmasına karşın preoperatif değerlendirme sırasında kardiyo-lojiye danışılan hastanın yeni EKO'sunda 13 mm'ye ulaşan perikardiyal effüzyon ve pulmoner arter basıncı (PAB) 50mmHg saptandı. Elektrokardiyografisinde (EKG) sağ dal bloğu dışında patoloji gözlenmedi. Gebelik devamında gelişebilecek masif perikardiyal effüzyon, kardiyak tamponad, ani ölüm riskinin artması nedeniyle tüm riskler anlatılarak hastadan cerrahi ve anesteziye ait aydınlatılmış hasta onamı alındı ve acil sezeryan operasyonu gerçekleştirildi. Enfektif endokardit profilaksisi için serviste amikasin+ampisilin+sulbaktam uygulanan hastaya ek antibiyoterapi yapılmadı. Mallampati skoru 2, ağız açıklığı ve boyun hareketleri normal, ASA skoru III-E olarak değerlendirildi. Rutin monitorizasyona ek olarak invaziv kan basıncı monitörizasyonu yapıldı. Hastada indüksiyon sırasında ve sonrasında kollaps gelişirse diye kardiyo-loji perikardiyosentez yapmak için steril olarak hazır bulundu. SpO₂: %99 kalp hızı:105/dk kan basıncı:165/100 mmHg. Kan gazında PH: 7,46 HCO₃: 16,4 mmol/m BE:-5,4 mmol/L SpO₂: % 98,7 PO₂: 141,4 mmHg PCO₂: 23,1 mmHg. Hastaya rejonel anestezi planlandı ancak hastanın istememesi üzerine hastaya entübasyon ile ilgili riskler anlatıldı ve hasta bu riskleri kabul etti. Preoksijenasyonu takiben hızlı seri indüksiyon (propofol 140 mg, rokuronyum 80mg) uygulandı, entübe edildi. Anestezi idamesi 4 L/dk %50 O₂-hava, desfluran karışımı ile sağlandı. Entübasyon sonrası SpO₂: %98 kalp hızı:112/dk kan basıncı:145/85 mmHg, kan gazında ise PH: 7,42 HCO₃: 23,5 mmol/m BE:-1,2 mmol/L SpO₂: % 98,7 PO₂: 157,7 mmHg PCO₂: 35,4 mmHg idi. Doğum olayı gerçekleştikten sonra 100µg+100µg fentanil, 20 µg remifentanil, 30 mg esmolol yükleme sonrası, 24cc/h infüzyon uygulandı. Esmolol uygulaması sonrası kalp hızı:85-96/dk, kan basıncı 130/68- 142/90 mmHg arasında seyretti. Plesanta çıkarıldıktan sonra 25 IU oksitosin infüzyonu başlandı. Antiemetik amaçlı 4 mg ondansetron, 8mg deksametazon ve analjezi amaçlı 1gr parasetamol infüzyon ve 50mg tramadol uygulandı. Operasyon sırasında hemodinamik dengesizlik ve kollaps gelişmedi. İntraoperatif yapılan EKO' da değişiklik saptanmadı.

Perioperatif dönemde toplam 400 ml kristaloid sıvı verildi idrar çıkışı olmaması nedeniyle 40 mg furosemid uygulandı. Roküronyumun etkisini sonlandırmak için iv 200 mg sugammadeks uygulandıktan sonra hasta ekstübe edildi. Cerrahi süresi 60 dakika, anestezi süresi 70 dk sürdü. Postoperatif analjezi amacıyla iv tramadol + parasetamol hasta kontrollü analjezi cihazı ile uygulandı. Postoperatif dönemde yoğun bakım ünitesinde 1 gün takip edildi. Hasta serviste de 2 gün yakın takibin ardından şifa ile taburcu edildi.

Tartışma

Olgumuzda cTGA 'ya eşlik eden ek anomaliler olmadığı için gebelik iyi tolere edilmiş fakat gebelik sonu gelişen perikardiyal efüzyona bağlı kardiyak tamponad ve ani ölüm riski olmasından dolayı acil sezeryan operasyonu iyi ve kontrollü anestezi yönetimi sağlanarak sağlıklı bir bebek doğurtulmuştur.

c-TGA'lı hastaların yaşam beklentisi, büyük ölçüde ek anomalilerin varlığına ve ciddiyetine bağlıdır. Aslında, ek intrakardiyak lezyonu olmayan hastalar genellikle normal bir yaşam süresine ulaşırlar (5,6). Gebelikte sistemik vasküler dirençteki (SVR) azalma, sistemik (morfolojik sağ) ventrikülün iş yükünü ve (triküspit) AV kapak yetersizliğini azaltır. Bu da kadınların hamilelik ve doğumu çoğunlukla sorunsuz geçirmelerini açıklar. Aynı şekilde, c-TGA'lı hastalar, nöraksiyel anestezi ile ilişkili SVR'deki düşüşleri tolere edebilirler. Sistemik ventriküler fonksiyon c-TGA'lı gebelerin doğum riskini belirler. Normal ventriküler fonksiyon başarılı bir gebelik ve doğum için önemlidir. Ejeksiyon fraksiyonu <%40 olan c-TGA hastalarına genellikle gebelikten kaçınmaları tavsiye edilir (7).

Arendt ve ark. cTGA olan kadınların gebelik ve doğum süreçlerinin uygun anestezi yaklaşım ve takiple sorunsuz seyredebileceğini ifade etmişlerdir (8). Ancak hamilelik sırasında kardiyak output önemli ölçüde arttığından, c-TGA gebelerinde sistemik (morfolojik sağ) ventrikül genişleyebilir ve işlevide azalabilir. Sistemik ventrikülün genişlemesiyle gebelik sırasında ilerleyici triküspit yetersizliği gelişebilir ve bu gebelikten sonra düzelmez (9).

cTGA'li gebelerin doğum sürecinde anestezi seçimi önemlidir. Hastalarda ağrı nedeniyle gelişen sempatik deşarj, aritmiye ve ventrikül yükünün artmasına neden olur. Bu nedenle ağrının kesilmesi önemlidir. Kontrendike bir durum yoksa vajinal yolla doğum uygulanabilir. Sezaryen ile doğum için genellikle nöraksiyel anestezi tercih edilmektedir (10). Bizim olguda hastanın rejonel anesteziyi istememesi nedeni ile genel anestezi başarılı bir şekilde yönetilmiştir.

Hastamızda gebelikte meydana gelen perikardiyal efüzyon ilerleyerek kardiyak tamponada ve ani ölüme neden olabileceği için acil sezeryana alınmıştır. İntraoperatif ve postoperatif dönemde dengeli hemodinami multidisipliner yaklaşımla sağlanmış, fazla sıvıdan kaçınılmış, idrar çıkışı sağlanmıştır.

Sonuç

C-TGA'lı gebelerde gebelik, doğum ve doğumun uzun vadeli kardiyak sekelleri bilinmemektedir. C-TGA'lı gebelere, anne ve bebek için mümkün olan en güvenli doğumu teşvik etmek için anesteziyolog, kardiyolog ve jinekolog tarafından multidisipliner peripartum yönetim planı oluşturulmalıdır.

Çıkar Çatışması Beyanı

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Bilgilendirilmiş Onam

Çalışmada yer alan bireyden bilgilendirilmiş onam ve verilerin yayınlaması için yazılı izin alınmıştır.

Finansman

Bu araştırma, kamu, ticari veya kar amacı gütmeyen sektörlerdeki finansman kuruluşlarından herhangi bir finansal destek almamıştır.

Yazar Katkıları

FAS: Çalışmanın planlanması; Araştırma; Metodoloji; Görselleştirme; Makalenin Yazımı.

ZD: Çalışmanın planlanması; Araştırma; Makalenin düzenlenmesi.

ESÖ: Araştırma; Makalenin Yazımı.

MSÖ: Araştırma; Makalenin Yazımı.

PK: Denetim; Makalenin düzenlenmesi.

Editöryal

Makalenin yazarlarından PK derginin bölüm editörlerinden biri olarak görev almakla birlikte bu makalenin yayım süreçlerinin hiç bir aşamasında görev almamıştır.

Kaynaklar

1. Warnes C. Congenitally corrected transposition: the uncorrected misnomer. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27(5):1244-5
2. Warnes C A. Transposition of the great arteries. *Circ J* 2006; 114: 2699-709.
3. Gungor B, Gurkan U, Yılmaz H, Bolca O. Late diagnosis of corrected transposition of the great arteries in an elderly patient with coronary artery disease. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2012; 40(1): 66-8.

4. Jain VD, Moghbeli N, Webb G, Srinivas SK, Elovitz MA, Paré E. Pregnancy in women with congenital heart disease: the impact of a systemic right ventricle. *Congenit Heart Dis.* 2011 Mar-Apr;6(2):147-56.
5. Presbitero P, Somerville J, Rabajoli F, Stone S, Conte MR. Corrected transposition of the great arteries without associated defects in adult patients: clinical profile and follow up. *Br Heart J.* 1995; 74(1): 57-59.
6. Roffi M, de Marchi SF, Seiler C. Congenitally corrected transposition of the great arteries in an 80 year old woman. *Heart* 1998;79: 622-3.
7. Connolly HM. Pregnancy in women with congenital heart disease. *Curr Cardiol Rep.* 2005; 7(4): 305-9
8. Arendt KW, Connolly HM, Warnes CA, Watson WJ, Hebl JR, Craigo PA. Anesthetic management of parturients with congenitally corrected transposition of the great arteries: Three cases and a review of the literature. *Anesth Analg* 2008; 107: 1973-7.
9. Guedes A, Mercier LA, Leduc L, Berube L, Marcotte F, Dore A. Impact of pregnancy on the systemic right ventricle after a Mustard operation for transposition of the great arteries. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 433-7
10. Weiss BM, Atanassoff PG. Cyanotic congenital heart disease and pregnancy: natural selection, pulmonary hypertension, and anesthesia. *J Clin Anesth* 1993; 5: 332-41.

PLURİPOTENT KÖK HÜCRELERDEN SİNİR HÜCRELERİNE FARKLILAŞTIRMA YÖNTEMLERİ

METHODS OF DIFFERENTIATION FROM PLURIPOTENT STEM CELLS TO NEURAL CELLS

Meltem KURUŞ¹, Kemal ERGİN^{2,3}, Rahmi ÇETİNKAYA³

¹ İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Ana Bilim Dalı, İzmir, TÜRKİYE

² Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Ana Bilim Dalı, Aydın, TÜRKİYE

³ Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Temel Onkoloji Ana Bilim Dalı, Aydın, TÜRKİYE

Cite this article as: Kuruş M, Ergin K, Çetinkaya R. Pluripotent Kök Hücrelerden Sinir Hücrelerine Farklılaştırma Yöntemleri. Med J SDU 2022; 29(4): 691-696.

Öz

İnsan embriyonik kök hücreleri, embriyoların erken blastokist evresindeki iç hücre kütesinden türetilen hücrelerdir. Pluripotent özellikte olan bu hücreler, uygun koşullar altında fonksiyonel nöronlara ve farklı tipte sinir hücrelerine farklılaştırılabilir. Ancak bu alandaki en büyük zorluklardan biri, yenilenebilir, kültürü kolay, nöral soylara bağlı nöral prekürsör hücre popülasyonu oluşturmaktır. Bu nedenle, insan embriyonik kök hücrelerini prekürsör hücrelere uygun şekilde farklılaştırmak, bunların kendi kendini yenileyen bir popülasyon olarak devam etmesi ve farklı bölgelerdeki sinir hücre tiplerini saf bir popülasyon şeklinde üretmek için kritik öneme sahiptir. Hücre sinyalleri ve bunlarla ilişkili moleküller de bu olaylarda önemli bir rol oynamaktadır. Nöral prekürsör hücrelerinin üretilmesi için kök hücre biyolojisinin ve nöral hücrelere farklılaşmada rol oynayan önemli yolların daha iyi anlaşılması gerekmektedir. Bu derlemede kök hücrelerden nöral hücrelere farklılaştırma yöntemlerine ve bu süreçte önemli olan sinyal yollarına ve moleküllere odaklanılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Nöronal farklılaşma, Pluripotent kök hücre, Sinyal yolları

Abstract

Human embryonic stem cells are derived from inner cell mass of early stage blastocyst embryos. These cells are pluripotent and can differentiate into functional neurons and various nerve cells under appropriate conditions. However, one of the biggest challenges in this area is to establish a renewable, easy-to-culture, neural lineage-linked neural precursor cell population. Therefore, it is crucial to conveniently differentiate human embryonic stem cells into precursor cells, maintain them as a self-renewing population, and achieve nerve cell types from different regions as a pure population. Cell signals and their associated molecules also play an important role in these events. For the generation of neural precursor cells, a better understanding of stem cell biology and the important pathways involved in differentiation into neural cells is required. This review focuses on the differentiation methods from stem cells to neural cells and the important signaling pathways and molecules in this process.

Keywords: Neuronal Differentiation, Pluripotent Stem Cell, Signaling pathways

Sorumlu yazar ve iletişim adresi /Corresponding author and contact address: M.K. / meltem.kurus@gmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 15.04.2022 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 25.07.2022

ORCID IDs of the authors: M.K: 0000-0002-2455-9605; K.E: 0000-0002-0222-2710;

R.Ç: 0000-0003-0955-3413

Giriş

Blastosistin iç hücre kütesinden elde edilen embriyonik kök hücreleri (EKH) pluripotent özelliğe sahiptir ve her türlü embriyonik dokuya teorik olarak farklılaşabilmektedirler. *In vitro* EKH'lerden farklılaşan hücreler ve nöronlar *in vivo*'dakine benzer bir patern gösterdiğinden dolayı kök hücre çalışmaları tıbbi uygulamalar açısından umut verici bir alan haline gelmiştir. Günümüzde özellikle üç boyutlu hücre teknolojileri ve yazıcıları kullanılarak tedaviler denenmektedir [1].

Embriyonik kök hücrelerde pluripotent durumun sürdürülmesi, diğer hücre türlerine farklılaşmayı önlerken, kendilerinin kültürde sürekli olarak çoğalmasına olanak sağlamaktadır. Pluripotensinin herhangi bir şekilde bozulması (temel faktörlerin ortamdaki çekilmesi veya EKH'lerin süspansiyonda büyümeye zorlanması vb. gibi) ile bu hücreler üç germ yaprağına ait başka birçok hücre tipine spontan olarak farklılaşabilmektedir. Ancak bu tip bir farklılaşma süreci, spesifik olarak nöral hücrelerinin üretilmesi için etkili bir yöntem değildir. Özgüllüğü sağlamak için embriyonik kök hücrelerden nöral gruplara farklılaşmasına yönlendiren özellikle bazı faktörlerin veya kimyasal maddelerin kullanılması gerekmektedir. İnsan EKH'leri, nöronal prekürsör/progenitör (NP) hücrelerine farklılaştığında, hücreler Sox-2, Pax-6, Tuj ve Nestin gibi nöroepitelial markerleri ekspres ederken Oct-4 gibi pluripotensi belirteçleri azalmaya başlamaktadır [2]. 'Nöral rozet'lerin oluşması, insan EKH'nin nöral hücrelere farklılaşmasının gösteren bir morfolojik belirteç olup bu aşama için Notch ve Sonic Hedgehog (SHH) sinyal yolları önemli rol oynamaktadır. Nöroektodermal kolumnar hücreler, kendilerine has belirteçleri de ekspres etmekte ve gelişen nöral tüpün *in vivo* yapısal oluşumunu hatırlatan rozet benzeri bir yapı oluşturmak için radyal olarak düzenlenmektedir [3]. Oluşan bu nöral rozet hücreleri, laboratuvar ortamında uzun süre boyunca çoğalabilmektedirler ve farklı bölgelere özgü nöronal ve glial hücre tiplerine farklılaşma yeteneğine sahiptirler [3].

Merkezi sinir sistemi hastalıkları (Örneğin Parkinson, Alzheimer, Huntington, inme vs.), bir hastanın yaşamını doğrudan tehdit etmenin yanı sıra, duyu kaybına, motor fonksiyon kaybına ve hafıza kaybına neden olabilen kronik ve tedavisi zor hastalıklardır. Günümüzde, bu hastalıkların bazılarında rol oynayan patojenik faktörler ve ilişkili patogenezi henüz belirsizdir. Tıbbi ilaç tedavileri daha çok hastalığın ilerlemesini geciktirmek için kullanılmakta, ancak kaybedilen işlevi geri getirememekte veya dokuları rejenere edememektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar, sinir sistemi ile bağlantılı hastalıklarda kök hücrelerden türetilmiş

veya saf haldeki nöral hücrelerinin nakledilmesinin, bu bölgelerdeki hücrelerin veya ortamın yenilenmesi için umut verici bir tedavi yöntemi olduğunu göstermiştir [1,4]. Bu nedenle farklılaştırılması düşünülen nöral hücreler için uygun maddelerin kullanılması ve elverişli koşulların sağlanması gerekmektedir. Bu derlemede de insan EKH ve indüklenebilir pluripotent kök hücreler (iPKH) gibi pluripotent özelliğe sahip hücrelerden nöral hücrelerin farklılaştırılmasında kullanılan metodlarına ve bu süreçte önemli olan sinyal yolları ve moleküllere odaklanılmaktadır.

Nöral ve Glial Progenitörlerden Spesifik Nöral Hücrelere Farklılaştırma

Dopaminerjik Nöronlara Farklılaştırma

Parkinson hastalığı Alzheimer hastalığı ile birlikte görülen en yaygın kronik nörodejeneratif hastalıklardan biridir. Bu hastalık için genel nüfus yaşlandıkça prevalansının artması beklenen bir durumdur. Günümüzde Parkinson hastalığında denenen hücre tedavileri, klinik öncesi ve klinik çalışmalarda umut verici sonuçlar göstermiştir [4]. İnsan pluripotent kök hücreleri (EKH ve iPKH), dopaminerjik nöronlar da (DA) dahil olmak üzere vücudumuzdaki çoğu hücre tipine *in vitro* olarak farklılaştırılabilir. *In vitro* DA nöronal farklılaşma protokollerinde stromal hücrelerle (PA6 ve MS5 hücreleri) insan EKH'lerin hücre-hücre temaslı kökültürü kullanılmıştır [5, 6]. Bu kökültürlerde özellikle çok etkili bir şekilde nöral rozet yapısı oluşmuştur. Kökültüre fibroblast büyüme faktörü (FGF-8), SHH, kemik morfojenik protein (BMP) ve beyin kökenli nörotrofik faktör (BDNF) gibi faktörlerin eklenmesi genellikle stabil DA nöron popülasyonları vermiştir [5, 6]. Roy ve ark. insan EKH'leri orta beyin astrositleri ile birlikte kökültürleyerek DA nöronlarına farklılaştırmayı sağlayan bir protokol de bildirmiştir. Sonrasında sıçanlara uyguladıkları dopaminerjik implantlar ile motor işlevinde önemli ve uzun süreli bir geri dönüş raporlamışlardır [7]. Yine başka bir çalışmada insan EKH'den türetilen dopaminerjik nöronların lezyonlu striatuma transplant edildiğinde sağlıklı kaldıkları ve lokomotif fonksiyon gösterebildikleri bildirilmiştir. Ek olarak, farklılaştırma yöntemleri ile orta beyin veya substantia nigradaki dopamin nöronlarına ait fenotip gösterdiklerinden ortabeyindeki dopamin nöronlarının tamirde önemli olduğu düşünülmüştür [8].

Astrositlere Farklılaştırma

Astrositler beyinde en çok görülen nöral hücre tiplerinden biridir. Bu hücrelerin biyolojisi ve işlevselliği konusundaki bilgilerin artması ile nörolojik hastalıklardaki rolü daha iyi anlaşılacaktır [9]. Astrositler merkezi sinir sistemi savunmasının temel unsurları olup bu hücrelerin homeostatik işlevi nöroprotektif yetenek-

leriyle bağlantılıdır. Astrositler tipik olarak yıldızlı bir morfolojiye sahip olup S100 β ve glial fibriler asidik protein (GFAP) eksprese etmektedirler [10]. Astroglial işlevlerin kaybı sonrası amyotrofik lateral skleroz, toksik ensefalopati veya Alzheimer hastalığı gibi çeşitli hastalıklar ilerlemekte veya şiddetlenmektedir [9]. İnsan pluripotent kök hücrelerden astrositlere doğrudan farklılaşma için ilk ve etkin protokollerden biri Krencik ve ark. tarafından geliştirilmiştir. Progenitörler oluştuktan sonraki fazda mediumda epitelial büyüme faktörü (EGF) ve FGF-2 kullanılmış ve yaklaşık 90 gün sonra astroglial progenitörleri veya astrositler şekillenmiştir [10]. Nöral indüksiyon ortamları genellikle nörobazal ortamdan veya DMEM/F12 ortamından veya her ikisinin kombinasyonundan oluşmaktadır. Ayrıca çoğu nöral indüksiyon protokolleri embriyoid cisimcikler (EB) oluşumuna neden olup besleyici katman kullanılmasını gerektirmektedir. Günümüzde EKH ve iPKH'den nöronal progenitörleri geliştirmek için BMP yolunu inhibe eden noggin ve TGF- β yolunu inhibe eden SB431542 gibi antagonistlerle nöral dönüşüm hızı artmakta ve EB protokolleri veya stromal layer gereksinimi azalmaktadır [11]. Primitif nöroektodermal agregatlar veya nöroepitelial tabakalar nöroektoderm oluşumunu teşvik etmekte ve ardından nöral kök hücreler, nöral rozet adı verilen polarize yapılar halinde düzenlenmektedir [12]. Bu nöral rozetler birkaç pasajda kültürlenmekte ve daha sonra tanımlanmış kültür ortamında çeşitli faktörler ile astroglial progenitörlere yönlendirilmektedir. Zhang ve arkadaşlarının; nöronları, astrositleri ve oligodendrositleri izole etmek ve kültürlenmek için kullandıkları teknikte hücreler FGF-2 içeren kimyasal ortamda kültürlenmiş, farklılaşma başlatılmış ve sonrasında gelişen EB'ler kültürde büyütülerek nöral rozet oluşumu hedeflenmiştir. Embriyoid cisimciklerden gelişen bu nöral progenitör hücreler ve nöral hücreler Nestin, Musashi-1 ve polisizyalize nöral hücre yapışma molekülü (PSA-NCAM) ve astrositler de yaklaşık 45 gün sonra GFAP ve NF200 eksprese etmişlerdir [12].

İnsan iPKH'den türetilen nöral hücrelerin astrositlere farklılaşması için de astrosit progenitör hücrelerin S100 β pozitif (4. haftadan sonra) ve GFAP pozitif (yaklaşık 3. ay civarında) olduğu rapor edilmiştir [13]. Bu yöntemde glial farklılaşmayı daha da geliştirmek için progenitörler, ek faktörler (N1 supplement ve cAMP) ile de inkübe edilmiştir; ayrıca oligodendrosit oluşumu için de T3, trombosit kökenli büyüme faktörü (PDGF), insülin benzeri büyüme faktörleri (IGF'ler) ve nörotrofin-3 (NT-3) içeren ortamda kültüre edilmiştir [13].

Lafaille ve arkadaşları ise HSV-1 ensefaliti patogenezine yönelik yaptıkları çalışmada nöral farklılaşmayı geliştirmek için daha önce açıklanan protokollerden

uyarlayarak yüksek verimlilikte astroglial hücrelerin oluşumunu (10 hafta içinde) sağlamışlardır. İnsan PKH'lerden elde edilen nöral progenitör hücreler, 40-60 gün boyunca EGF ve FGF-2 ile desteklenmiş ve ardından 15-20 gün boyunca %5 FBS'li N2 mediumunda tutularak GFAP+ hücreleri üretilmiştir [14].

Mormone ve arkadaşları ise insan EKH ve iPKH'ye FGF-2, EGF'ye ek olarak silier nörotrofik faktör (CNTF) ile de destekleyerek nöral rozet oluşturmuşlar ve sonrasında Noggin ve SB431542 ekleyerek astrositleri üretmişlerdir. Çalışmada fizyolojik belirteç olarak Aldolaz c (ALDOC) ve glutamat taşıyıcı-1 (GLT1) kullanılmıştır. Bu iki belirteç sadece tam fonksiyon gören astrositlerde bulunmakta olup sinaptik aralıktan salınan glutamati uzaklaştırmakta (GLT1) ve glikoliz gerçekleştirebilmektedir (ALDOC) [15].

Mevcut astrosit farklılaşma protokollerinde, *in vivo* gelişim ile uyumlu büyüme faktörleri kullanılmaktadır. Buna karşın farklılaşma periyotları, protokoller arasında büyük ölçüde değişiklik göstermekte ve bu durum ilgili deneyler için üretilen astrositlerin fenotipi hakkındaki belirsizliğe yol açmaktadır.

Gamma-Aminobütirik Asiterjik İnternöronlara Farklılaştırma

Gamma-aminobütirik asit (GABA)'erjik internöronlar beyin ve omurilikteki ana inhibitör nöronal sistemi oluşturmaktadır. Morfolojilerine, moleküler belirteçlerine, köken aldıkları yere, intrensek fizyolojik özelliklerine ve fonksiyonlarına bağlı olarak insan serebral korteksinde bu hücrelerin çok sayıda alt tipi vardır. GABA internöronlarının prenatal ve postnatal gelişimde gerçekleşen sinaptik entegrasyon, sinir ağ faaliyetleri ve plastisitenin düzenlenmesinde önemli rolleri vardır [16]. Serebral kortekste GABA internöronlarının işlev bozukluğu, şizofreni, otizm ve epilepsiye kadar çeşitli gelişimsel ve psikiyatrik bozukluklara neden olmaktadır [16, 17].

Transkripsiyon faktörleri olan ASCL ve DLX2'nin EKH'den GABAerjik nöron oluşturmak için gerekli olduğu gösterilmiştir [18]. Gonzalez-Ramos ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, insan EKH'dan türeyen GABAerjik internöronlarının insan konak nöron ağının aktivitesini entegre ve modüle edebildiği düşünülmüştür. Bu çalışmada uzun süreli (yaklaşık 49 gün) bir farklılaşma protokolü uygulanarak MAP pozitif ve fonksiyonel GABAerjik internöronlar elde edilmiştir [19].

Başka bir protokolde, insan PKH'leri önce primitif nöroepitelial hücrelere doğru indüklenmekte (10 günden fazla) ve daha sonraki 2 hafta boyunca SHH veya onun agonisti olan purmorfamin uygulanarak NKX2.1

eksprese eden medial ganglionik progenitörlere modellenmiştir. Bu progenitörler de altıncı haftada neredeyse saf bir ön beyin GABA internöron popülasyonu oluşturmuştur [20]. Önceki protokollere dayanarak Sun ve arkadaşları da insan PKH'lerini etkili bir şekilde GABAerjik nöronlara yüksek verimlilikle indükleyecek tek basamaklı bir protokol belirlemişlerdir. İnsan EKH'leri doğrudan GABAerjik nöronlara dönüştürebilen dört adet transkripsiyon faktörü kullanmışlar (ASCL1, DLX2, NKX2.1 ve LIM homeobox6-LHX6) ve sonucunda FOXG1, GAD1 ve VGAT eksprese eden GABAerjik internöronlar elde etmişlerdir [21].

Oligodendrosit Farklılaştırma

Oligodendrositler, merkezi sinir sistemindeki nöronların aksonları aracılığı ile miyelin kılıfını oluşturmakta ve bu sayede verimli aksiyon potansiyeli iletimini sağlamaktadırlar [22-24]. Oligodendrosit progenitörleri (OPC'ler), erken gelişim sırasında SHH'nin indüksiyonu altında ön beyin bölgesinden ve omurilikten ortaya çıkmaktadır. OPC'ler, NKX2.1 ve GSH2 etkisi ile beyinin çeşitli bölgelerine göç etmektedirler [22]. Sonrasında da çevresel etki ve ayrıca nöronal aktiviteler tarafından sıkı düzenleme altında oligodendrositlere ve miyelinli aksonlara olgunlaşmaktadır [23].

iPKH'lerden oligodendrosit farklılaşma yöntemlerinde nöral epitel hücrelerinin RA ve FGF tarafından sırasıyla indüklenmesi, SHH kullanılarak ventralizasyon ve OPC genişlemesini iyileştirmek amacıyla PDGF uygulanmaktadır [24]. Ehrlich ve ark. yaklaşık 28 günde iPKH'den nöral progenitör hücre türetilmesini sağlayan hızlı ve etkili bir yöntem saptamışlardır [25]. Bu çalışmada iPKH'nin SOX10, OLIG2 ve NKX6.2 gibi transkripsiyon faktörleri ile indüklenmesi sonrası %70'e kadar O4⁺ verecek şekilde OPC farklılaşmasını iyileştirebildiğini göstermişlerdir. Ayrıca, iPSC'den türetilen O4⁺ oligodendrositlerin %30'unun ek 7 gün içinde de miyelin bazik protein pozitif (MBP+) olgun oligodendrosite farklılaştığını belirlemişlerdir [25].

Yakın zamanda SOX10 ekspresyonu yapan bir insan pluripotent kök hücre hattından yararlanarak oluşturulan nöroektoderm türevli organoidler 42 günlük bir protokol ile büyüme faktörleri ve küçük moleküllere maruz kalmış ve bu sayede oligodendrositlerin spesifikasyonunu ve hayatta kalmasının desteklendiği gösterilmiştir [26].

Motor Nöronlara Farklılaştırma

Motor nöron (MN), omurilikte bulunan ve aksonları ile kasların aktivitelerini kontrol eden özelleşmiş bir nöron tipi olup, hasarlarında spinal müsküler atrofi ve amyotrofik lateral skleroz (ALS) gibi hastalıklar görülmektedir. Pluripotent kök hücrelerin MN'lere ve-

rimli bir şekilde farklılaştırılması, sinir hastalıklarının modellenmesi ve hücre tedavilerinin geliştirilmesi için kritik bir öneme sahiptir [27]. İnsan PKH'lerin hücrelerinin MN'lere farklılaştırılmasında son yıllarda önemli ilerleme kaydedilmiştir. Mevcut insan iPKH MN farklılaşma protokolleri zaman ve verimlilik açısından farklılık göstermektedirler. Genelde matrijel üzerinde embriyonik kök hücrelerden önce nöral progenitörlere farklılaştırılmakta sonrasında da nörotrofik faktörler kullanılarak motor nöronlar oluşturulmaktadır. Çalışmalarda farklı faktörler (C-compound gibi) de denemekte ve belirteç olarak homeobox9 (HB9) antikorunu/ geni kullanılmaktadır [27]. Protokollerde, iPKH'ler EB oluşumu veya ikili SMAD inhibisyonu aracılığıyla nöral progenitör hücrelere indüklenmektedir. Pluripotensiyi destekleyen faktörlerin geri çekilmesi üzerine süspanse hücrelerin üç boyutlu kümeler halinde kendiliğinden düzenlenip büyüerek EB oluşturması, nöralizasyon yöntemi için en sık kullanılan yoldur. Buna karşın, EB oluşumu genellikle hayvan serumu da dahil olmak üzere tanımlanmamış kültür koşulları kullanılmakta ve uzun süren protokoller gerektirmektedir [28]. Bianchi ve ark.'nın yaptıkları çalışmada insan iPKH'lerinin fonksiyonel spinal MN'lere farklılaşması için basit, hızlı bir protokol geliştirilmiş ve doğrudan farklılaşma için küçük moleküller (CHIR-99021, compound-E, RA, SHH, SAG) kullanılarak elektrofizyolojik olarak fonksiyonel hücrelerin elde edilebildiği gösterilmiştir [28]. İndüklenmiş PKH'den doğrudan motor nöronlara farklılaştırma yöntemleri ile ALS gibi hastalıklar da modellenir hale gelmiştir [29]. Ayrıca son yıllarda ALS'li hastaların iPKH'lerinden türetilen nöral kök hücreler ve motor nöronlar çip teknolojisi üzerinde kültüre edilmekte ve ilaç araştırmaları için kullanılabilirliktedir [30].

SMAD İnhibitörleri ve Küçük Moleküller

Chambers ve ark.'nın geliştirdiği yöntemde SMAD inhibitörleri olan Noggin ve TGF- β reseptör inhibitörü (SB431542)'nin sinerjistik etki ile adherent kültür koşulları altında insan EKH'lerinin hızlı ve tam nöral dönüşümünü indüklemek için yeterli olduğu rapor edilmiştir [31]. Günümüzde ikili SMAD inhibisyonu tekniği, hem insan EKH'lerinden hem de iPKH'lerden nöral progenitör hücreleri üretmek için çokça kullanılan bir yöntem haline gelmiştir. Bu yöntem stromal besleyici tabakası veya EB bazlı protokollerin önüne geçmiş ve gereksinimlerini azaltmıştır. Noggin bir BMP inhibitörü olarak görev yaparken, SB431542, ALK4, ALK5 ve ALK7 reseptörlerinin fosforilasyonunu bloke ederek Lefty/Activin/TGF- β yollarını inhibe etmektedir [31]. Ayrıca SB431542 uygulamasının hızlı bir Nanog ekspresyonu kaybına (pluripotensi kaybı) ve CDX2 ekspresyonunda büyük bir artışa neden olduğu, Noggin/SB431542 ikili uygulamasının ise belirgin bir SOX1

indüksiyonuna neden olarak nöroektodermal soya doğru güçlü bir eğilime yol açtığı saptanmıştır [31].

Li ve arkadaşları, küçük moleküller kullanarak GSK-3, TGFβ ve Notch sinyal yollarını sinerjistik olarak inhibe ederek oluşturdukları kimyasal koşullarda bir hafta içerisinde insan EKH'larının primitif nöroepitele farklılaştığını rapor etmişlerdir [32]. Lösemi inhibitör faktör, GSK3 inhibitörü (CHIR99021) ve SB431542 varlığında bu nöroepitel kararlı bir şekilde kendini yenileyebilmiştir [32]. CHIR99021, GSK3'ün küçük bir molekül inhibitörü olup embriyonik kök hücrelerinin kendi kendini yenilemesinde görev alan kanonik Wnt sinyalini aktive edebilmekte, SB431542 ise TGF-β ve Activin reseptörlerinin küçük molekülü inhibitörü olup mezenkimal-epitelyal geçiş ve yeniden programlamada rol oynamaktadır [32]. Sinyal mekanizmalarının farklılaşma sürecindeki etkilerinin daha iyi anlaşılmasıyla birlikte burada görev alan moleküllerin protokollerdeki kombinasyonları farklılık gösterebilecektir.

Sonuç

Beyin veya omurilikteki nöronal veya glial hücre defektleri nörodejeneratif hastalıklara neden olmaktadır. Bu durumlar sonrası gelişen hafıza kayıpları, bilişsel bozukluklar, demans veya vücut hareket bozuklukları ile birlikte esas olarak Parkinson, Huntington hastalığı, Alzheimer hastalığı ve Amyotrofik lateral skleroz gibi hastalıklara neden olmaktadır. Son yıllarda pluripotent hücrelerin nöral hücrelere farklılaştırılması ile ilgili çalışmalar ve çeşitli hastalık modelleri geliştirilmiştir. Bu çalışmaların sonuçları ümit vericidir ve gelecekteki tedavi stratejileri için değerli bilgiler sağlayacaktır. Bu nedenle randomize, çift kör çalışmaların sayısının artması ve merkezi sinir sistemi hastalıklarının tedavisi için hücre terapilerinin etkinliğinin kanıtlanması gerekmektedir.

Önceki yıllarda, nöral kök hücreleri sadece embriyonik beyinlerden elde edilebilmiştir. Ayrıca teknik sorunlar (sınırlı kaynak, izolasyon sorunları ve düşük saflık) nedeniyle hücre terapileri istenilen düzeylere ulaşamamış ve bu sorunlara etik kaygılar da eşlik etmiştir. Yeni ortaya çıkan teknolojiler, pluripotent kök hücrelerden (iEKH ve iPKH) çok sayıda sinir hücrelerinin (progenitör, olgun nöron, glia ve nöral kök hücre) elde edilmesini kolaylaştırmakta ve temel-klinik araştırmaların teşvik edilmesini sağlamaktadır. Buna karşın, pluripotent kök hücrelerin yüksek saflıktaki sinir hücreleri veya glia hücrelerine farklılaşması genellikle uzun zaman gerektirmektedir. Bu durum bu prosedürlerin klinik bir tedavide kullanılmasını kısıtlamakta veya zorlaştırmaktadır.

Her ne kadar nöron ve glia tedavileri çeşitli hayvan hastalığı modellerinde bir miktar başarı göstermiş olsa da insanlarda klinik uygulamalarda birçok sorun görülmeye devam etmektedir. Bu sorunların başında klinik tedavi protokollerinin standardizasyonu gelmektedir. Bu amaç doğrultusunda kök hücre tipleri, transplantasyon zamanı ve hücre miktarı dahil olmak üzere terapötik rutinler için detaylı ve etkin standartlar oluşturulmalıdır. Sinir hücrelerinin, glia hücrelerinin gelişiminde nöral kök hücrelerin saflığı öncelikli olduğundan ve diğer hücrelerin kontaminasyonu beklenmeyen yan etkilere neden olabileceğinden, saflık düzeyleri çok sayıda yöntemle gösterilerek konfirme edilmelidir. Ayrıca bu hücreler için optimal nakil zamanı, her akut veya kronik hastalık türü için ayrı ayrı değerlendirilmelidir. Sinir hücreleri ve ilişkili kök hücre tedavisinin sonuçları ve gelişebilecek sorunlar halen belirsizdir ve bu nedenle çok sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

Teşekkür

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi BAP birimine 2016-ÖNP-TIPF-0028 numaralı proje desteği için teşekkür ederiz.

Çıkar Çatışması Beyanı

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Finansman

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi BAP biriminin 2016-ÖNP-TIPF-0028 numaralı projesi çerçevesince desteklemiştir.

Yazar Katkıları

MK: Çalışmanın planlanması; Araştırma; Metodoloji; Denetim; Finansman Eldesi; Kavramsallaştırma; Makalenin Yazımı.

KE: Çalışmanın planlanması; Araştırma; Metodoloji; Makalenin düzenlenmesi; Makalenin Yazımı.

RÇ: Araştırma; Makalenin Yazımı. Makalenin düzenlenmesi.

Kaynaklar

1. Liu G, David BT, Trawczynski M, Fessler RG. Advances in Pluripotent Stem Cells: History, Mechanisms, Technologies, and Applications. *Stem Cell Rev Rep.* 2020;16(1):3-32.
2. Zhang S, Bell E, Zhi H, Brown S, Imran SAM, Azuara V, Cui W. OCT4 and PAX6 determine the dual function of SOX2 in human ESCs as a key pluripotent or neural factor. *Stem Cell Res Ther.* 2019;10(1):122.
3. Elkabetz Y, Panagiotakos G, Al Shamy G, Socci ND, Tabar V, Studer L. Human ES cell-derived neural rosettes reveal a functionally distinct early neural stem cell stage. *Genes Dev.* 2008;22(2):152-65.

4. Selvaraj V, Jiang P, Chechneva O, Lo UG, Deng W. Differentiating human stem cells into neurons and glial cells for neural repair. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2012;17:65-89.
5. Perrier AL, Tabar V, Barberi T, et al. Derivation of midbrain dopamine neurons from human embryonic stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101(34):12543-8.
6. Mizuseki K, Sakamoto T, Watanabe K, Muguruma K, Ikeya M, Nishiyama A, Arakawa A, Suemori H, Nakatsuji N, Kawasaki H, Murakami F, Sasai Y. Generation of neural crest-derived peripheral neurons and floor plate cells from mouse and primate embryonic stem cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(10):5828-33.
7. Roy NS, Cleren C, Singh SK, Yang L, Beal MF, Goldman SA. (2006) Functional engraftment of human ES cell-derived dopaminergic neurons enriched by coculture with telomerase-immortalized midbrain astrocytes *Nat Med* 12, 1259–68.
8. Yang D, Zhang ZJ, Oldenburg M, Ayala M, Zhang SC. Human embryonic stem cell-derived dopaminergic neurons reverse functional deficit in parkinsonian rats. *Stem Cells*. 2008;26(1):55-63.
9. Pekny M, Pekna M, Messing A, et al. Astrocytes: a central element in neurological diseases. *Acta Neuropathol*. 2016;131(3):323-345.
10. Krencik R, Zhang SC. Directed differentiation of functional astroglial subtypes from human pluripotent stem cells. *Nat Protoc*. 2011;6(11):1710-1717.
11. Chambers SM, Fasano CA, Papapetrou EP, Tomishima M, Sadelain M, Studer L. Highly efficient neural conversion of human ES and iPSC cells by dual inhibition of SMAD signaling [published correction appears in *Nat Biotechnol*. 2009 May;27(5):485]. *Nat Biotechnol*. 2009;27(3):275-280.
12. Zhang SC, Wernig M, Duncan ID, Brüstle O, Thomson JA. In vitro differentiation of transplantable neural precursors from human embryonic stem cells. *Nat Biotechnol*. 2001;19(12):1129-1133.
13. Hu BY, Weick JP, Yu J, et al. Neural differentiation of human induced pluripotent stem cells follows developmental principles but with variable potency. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(9):4335-4340.
14. Lafaille FG, Pessach IM, Zhang SY, et al. Impaired intrinsic immunity to HSV-1 in human iPSC-derived TLR3-deficient CNS cells. *Nature*. 2012;491(7426):769-773.
15. Mormone E, D'Sousa S, Alexeeva V, Bederson MM, Germano IM. "Footprint-free" human induced pluripotent stem cell-derived astrocytes for in vivo cell-based therapy. *Stem Cells Dev*. 2014;23(21):2626-2636.
16. Le magueresse C, Monyer H. GABAergic interneurons shape the functional maturation of the cortex. *Neuron*. 2013;77(3):388-405.
17. Goulburn AL, Stanley EG, Elefanty AG, Anderson SA. Generating GABAergic cerebral cortical interneurons from mouse and human embryonic stem cells. *Stem Cell Res*. 2012;8(3):416-26.
18. Yang N, Chanda S, Marro S, et al. Generation of pure GABAergic neurons by transcription factor programming. *Nat Methods*. 2017;14(6):621-628.
19. Gonzalez-Ramos A, Waloschková E, Mikroulis A, Kokaia Z, Bengzon J, Ledri M, Andersson M, Kokaia M. Human stem cell-derived GABAergic neurons functionally integrate into human neuronal networks. *Sci Rep*. 2021;11(1):22050.
20. Liu Y, Liu H, Sauvey C, Yao L, Zarnowska ED, Zhang SC. Directed differentiation of forebrain GABA interneurons from human pluripotent stem cells. *Nat Protoc*. 2013;8(9):1670-9.
21. Sun AX, Yuan Q, Tan S, Xiao Y, Wang D, Khoo AT, Sani L, Tran HD, Kim P, Chiew YS, Lee KJ, Yen YC, Ng HH, Lim B, Je HS. Direct Induction and Functional Maturation of Forebrain GABAergic Neurons from Human Pluripotent Stem Cells. *Cell Rep*. 2016;16(7):1942-53.
22. Goldman SA, Kuypers NJ. How to make an oligodendrocyte. *Development*. 2015;142(23):3983-3995.
23. Bradl M, Lassmann H. Oligodendrocytes: biology and pathology. *Acta Neuropathol*. 2010;119(1):37-53.
24. Li L, Chao J, Shi Y. Modeling neurological diseases using iPSC-derived neural cells : iPSC modeling of neurological diseases. *Cell Tissue Res*. 2018;371(1):143-151.
25. Ehrlich M, Mozafari S, Glatza M, Starost L, Velychko S, Hallmann AL, Cui QL, Schambach A, Kim KP, Bachelin C, Marteyn A, Hargus G, Johnson RM, Antel J, Sternecker J, Zaehres H, Schöler HR, Baron-Van Evercooren A, Kuhlmann T. Rapid and efficient generation of oligodendrocytes from human induced pluripotent stem cells using transcription factors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017;114(11):E2243-E2252.
26. Shaker MR, Pietrogrande G, Martin S, Lee JH, Sun W, Wolvetang EJ. Rapid and Efficient Generation of Myelinating Human Oligodendrocytes in Organoids. *Front Cell Neurosci*. 2021;15:631548.
27. Qu Q, Li D, Louis KR, et al. High-efficiency motor neuron differentiation from human pluripotent stem cells and the function of Islet-1. *Nat Commun*. 2014;5:3449.
28. Bianchi F, Malboubi M, Li Y, et al. Rapid and efficient differentiation of functional motor neurons from human iPSC for neural injury modelling. *Stem Cell Res*. 2018;32:126-134.
29. Sances S, Bruijn LI, Chandran S, Eggan K, Ho R, Klim JR, Livesey MR, Lowry E, Macklis JD, Rushton D, Sadegh C, Sareen D, Wichterle H, Zhang SC, Svendsen CN. Modeling ALS with motor neurons derived from human induced pluripotent stem cells. *Nat Neurosci*. 2016;19(4):542-53.
30. Osaki T, Uzel SGM, Kamm RD. Microphysiological 3D model of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) from human iPSC-derived muscle cells and optogenetic motor neurons. *Sci Adv*. 2018;4(10):eaat5847.
31. Chambers SM, Fasano CA, Papapetrou EP, Tomishima M, Sadelain M, Studer L. Highly efficient neural conversion of human ES and iPSC cells by dual inhibition of SMAD signaling. *Nat Biotechnol*. 2009;27(3):275-80.
32. Li W, Sun W, Zhang Y, et al. Rapid induction and long-term self-renewal of primitive neural precursors from human embryonic stem cells by small molecule inhibitors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(20):8299–8304.

PROSTAT KANSERİ MOLEKÜLER PATOGENEZİ

MOLECULAR PATHOGENESIS OF PROSTATE CANCER

Onur ERTUNÇ^{1,3}, Emine Burçin TUNA^{2,3}

¹ Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, Isparta, TÜRKİYE

² Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, İzmir, TÜRKİYE

³ Dokuz Eylül Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Patoloji Ana Bilim Dalı, İzmir, TÜRKİYE

Cite this article as: Ertunç O, Tuna EB. Prostat Kanseri Moleküler Patogenezi. Med J SDU 2022; 29(4): 697-706.

Öz

Prostat kanseri dünya genelinde erkeklerde akciğer karsinomundan sonra 2. en sık ölüme yol açan kanserlerdir. Her ne kadar erken tedavi ve koruyucu hekimlik uygulamalarının PSA takibi şeklinde ön plana çıkmasıyla, devamında iğne biyopsilerle hastaların tümör gelişiminin saptanması kolaylaşmış olsa da tümörün özellikle tedavi öncesinde, sırasında ve sonrasındaki davranışlarının belirlenmesi anlamında elimizde risk skorlama şemaları dışında pek bir şansımız yoktu. Günümüzde kişiye özgü tedavi modellerini belirlemede ve hastalığın ileri evre olmadan prognozunu tahmin etmede kullanabileceğimiz moleküler imzası ve moleküler biyolojisi önem arz etmektedir. Tüm bu nedenlerle prostat kanserinin moleküler patogenezi ve biyolojik davranışının medikal profesyoneller tarafından bilinmesi hastalığı ve seyrini anlamada bize yardımcı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: ETS pozitif ve negatif PCa, İleri evre hastalık, Moleküler patogenezi, Prostat biyolojisi, Prostat kanseri

Abstract

Prostate cancer is the second most common cause of death in men worldwide, after lung carcinoma. Although early treatment and preventive medicine practices came to the fore in the era of PSA follow-up, and subsequent needle biopsies made it easier to detect the tumor development of the patients, but we did not have much chance in terms of determining the behavior of the tumor especially before, during and after the treatment, except for risk scoring schemes. Today, the molecular signature and molecular biology of the disease, which we can use to determine individual treatment models and to predict the prognosis of the disease, are important. For all these reasons, medical professional's knowledge of the molecular pathogenesis and biological attitude of prostate cancer will help to understand the disease and its course.

Keywords: Advanced disease, Biology of prostate, ETS positive and negative PCa, Molecular pathogenesis, Prostate cancer

Giriş

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) GLOBOCAN verilerine göre prostat karsinomu dünya genelinde erkeklerde 2. en sık görülen kanser türü olup, akciğer kanserinden sonra kanserden ölümlere 2. sıklıkta neden olmaktadır. Hayat boyu görülme riski 8 kişide 1 ve prostat kanserinden ölüm riski de 37 kişide 1 olarak bildirilmektedir (1). Batıda prostat kanseri insidansı yüz bin kişide 70-100 kişi iken Türkiye'de her yüz bin kişiden 35'i şeklinde izlenmiş olup, bu yüz bin kişiden sadece biri 40 yaşından önce prostat kanserine yakalanmaktadır (2). Prostat kanseri risk faktörlerinden bilinen en önemlileri yaş, etnik köken, genetik faktörler ve diyet faktörleridir.

Sorumlu yazar ve iletişim adresi /Corresponding author and contact address: E.T. / onurertunc@sdu.edu.tr

Müracaat tarihi/Application Date: 24.05.2022 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 19.09.2022

ORCID IDs of the authors: O.E: 0000-0002-4159-1711; E.B.T: 0000-0002-4195-5167

Prostat kanseri bilinen diğer kanser türlerinden daha kuvvetli olarak yaş ile ilişki göstermektedir. 40 yaş öncesi prostat kanseri görülmesi son derece nadir ve bir takım etnik, genetik faktörlerle ilişki göstermektedir. "Ulusal Kanser Enstitüsü Gözetim, Epidemiyoloji ve Sonuç" (NCI, SEER) programı verilerine göre 65 - 74 yaşları arasında pik yapmaktadır (3, 4).

Prostat tümöründe diğer kanserlerde olduğu gibi prognostik parametrelere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu anlamda serumda prostat-spesifik antijen (PSA) 1990'ların başında test olarak yapılmaya başlanmış ve Amerika Birleşik Devletleri'nde lokalize prostat kanserli vakalarda ölümlerin primer tedaviyle birlikte %40 oranında azalmasına neden olmuştur (5).

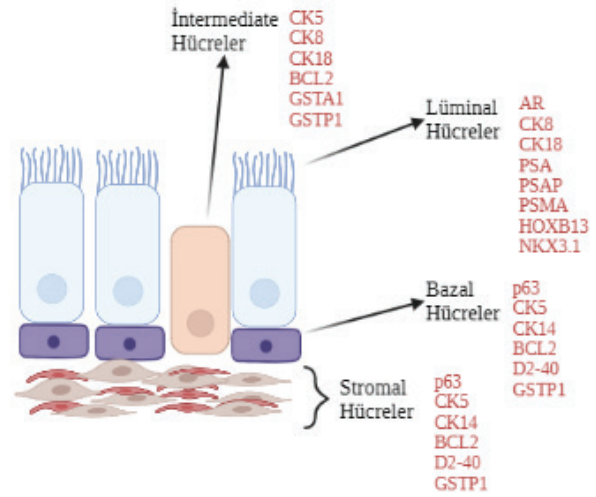
Prostat adenokarsinomu heterojen bir grup hastalık olup, bazı hastalarda sessiz seyir gösterirken bazılarında da agresif seyir gösterebilmektedir. Tümör ile ilgili bilinen en iyi prognostik faktörler preoperatif PSA skoru, Gleason skoru (histolojik derece), tümör volümü, cerrahi sınır durumu ve patolojik evredir. Tüm bu veriler ışığında Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği ve Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN) risk dağılım şeması lokalize prostat kanserinin tedavisi açısından kullanılmaktadır (6). Bununla birlikte hormon refrakter prostat kanserleri kötü prognoz göstermektedir. Ortalama beklenen yaşam bu grup hastalarda 1 yıldır. Tedaviye yanıtları farklı olan heterojen grup tümörler olması nedeniyle, yüksek riskli lokalize hastalıklı hastalarda tedavi yaklaşımının belirsizliğini sürdürmesi, prostat kanserinin Afrikan-Amerikan'larda erken yaşta ve kötü prognozlu seyretmesi (7) son dönemde tümörün moleküler karsinogenez ile olan ilişkisini daha fazla öne çıkartmakta ve moleküler yolaklardaki değişikliklerin prognozla ilişkisinin önemini arttırmaktadır. Bu nedenle doku bazlı moleküler testler (Tablo-2; Oncotype DX, Prolaris, ConfirmMDx, Decipher gibi) ve germline testler (BRCA1, BRCA2, ATM, CHEK2 gibi) farklı uzman gruplarca (NCCN, ASCO, ASTRO, SUO, AUA, CAPRA gibi) önerilmektedir (6).

Ayrıca vakaların %9 kadarı ailesel olup, birinci derece akrabalarında 60 yaşından önce prostat kanseri olanlarda 2-2,5 kat oranında prostat kanserine yakalanma riskinin arttığı görülmektedir. Bunun yanı sıra germline mutasyon varlığında da kanser gelişiminin daha erken olduğu ve agresif seyrettiği bilinmektedir (8, 9).

Patogenez

Prostat kanserinin oluşumu ve progresyonu boyunca normal prostat bezi epitelinde (Şekil-1) luminal hücrelerde artış, bazal hücrelerde kayıp olmaktadır. Prostat tümörünün oluşumunda ortaya konulan 3 evre vardır. Bunlar: a) intraepitelyal neoplazi (prekanseröz dönem)

bu dönem luminal hücrelerde hiperplazi ve bazal hücrelerde devam eden bazal hücre kaybı ile karakterizedir, androjen azaltımı tedavisine yanıt verir; b) androjen bağımlı adenokarsinom gelişimi bu dönemde bazal hücrelerde tamamen kayıp ve kuvvetli luminal hücre fenotipi hakimiyeti görülür; c) androjen bağımsız adenokarsinom gelişimi (kastrasyon dirençli). Geç evrede metastaz kabiliyeti kazanan kastrasyon dirençli prostat kanseri farklı olarak bazal hücre genleri ve kök hücre genleri açısından zenginleşir (10).



Şekil 1

Normal prostat bezi epiteli immünohistokimyasal protein ekspresyonu (16, 21)

Prostatik intraepitelyal neoplazi (PIN) ilk kez 1969 yılında (11) prostat epitel hücrelerinin neoplastik proliferasyonu olarak tanımlanmış olup 1989'da da terminolojik olarak kabul görmüştür (12). Prostat kanserinin en iyi bilinen prekürsör lezyonu olup, histolojik olarak epitelde psödostratifikasyonun izlendiği; nükleomegali, hiperkromazi ve belirgin nükleol gibi sitolojik atipi gösteren, invaziv prostat kanseri hücrelerine benzer özellikte bir lezyondur. Yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi (HGPN) dışında prekanseröz özellik gösterebilecek diğer lezyonlar atipik adenomatöz hiperplazi (AAH), post atrofik hiperplazi (PAH, PIA: proliferatif inflamatuvar atrofi) yanı sıra intraduktal prostat karsinomunun (IDC) ve atipik intraduktal proliferasyonların prekürsör potansiyellerinin olduğuna literatürde bahsedilmektedir (13–15).

Testosterondan daha güçlü bir androjen olan dihidrotestosteron (DHT) hücre içi androjen reseptörlerine (AR) bağlanarak androjen reseptör konformasyonunu şaperon proteinler aracılığıyla değiştirir, hücre nükleusunda androjen reseptör dimerizasyonunu ve nükleusa girişi açar. Böylece hedef genlerin ekspresyonunu

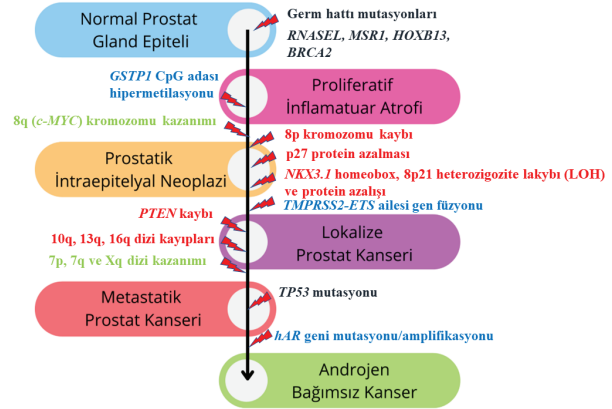
transkripsiyonel düzenleyici bölgeler marifetiyle androjen reseptörü tarafından aktive edilir. Androjen ile aktive edilen KLK3 (PSA kodlayan) geninde olduğu gibi prostat hücrelerine seçici olarak prostata özgü ekspresyon artırıcı bölgeler ile transkripsiyon regülatör bölgelerinin de aktivasyonunu artırır. Neoplastik hücreler androjen reseptör sinyalini bu nedenle sadece proliferasyon için değil diferansiyasyon için de kullanmış olur. Kromozom 21q22 lokusu üzerinde androjen ile düzenlenen bir bölge olan TMPRSS2 ile ETS transkripsiyon faktörleri ailesinin üyelerini kodlayan genler üzerinden prostat kanserinde yaygın görülen somatik füzyonlar olur. ETS füzyonu pozitif tümörlerde, AR-splice variant7 değişikliği içeren tümörlerde, SPOP geni ve FOXA1 geni mutasyonu pozitif tümörlerde AR ile kontrol edilen transkripsiyonel aktivite değişiklik göstermektedir. AR sinyali gerek lokal gerekse ileri evre metastatik hastalıkta prostat kanseri gelişimi için gereklidir (16). Yine büyüme faktörü reseptörü aracılı tirozin kinaz aktivasyonu gösteren sinyal iletimleri androjen bağımsız olarak transkripsiyonel aktiviteyi prostat kanserinde arttırmaktadır (17). Bu da AR ile düzenlenen transkripsiyonel aktivitenin sürekliliğinin düşük seviyelerde androjen varlığında ya da reseptörden bağımsız otonom olarak sürekli transkripsiyonel aktivitenin oluşu ile ileri evre metastatik hastalık gelişimi bu hastalarda androjen eksiltme tedavilerine (ADT) bir müddet sonra yanıt-sızlığı açıklamaktadır. Bunun yanında MYC onkogeni aktivasyonu, telomer kısalması ve GSTP1 geninin hipermetilasyonla inaktivasyonunun karsinogenezi başlattığı, TMPRSS2 ve ETS ailesi transkripsiyon faktörü genlerini içeren gen füzyonlarının prostat kanserinde androjen bağımlılığının ve tümör gelişimine katkıda bulunduğuna düşünülmemektedir (16, 18, 19).

ADT bir müddet sonra yanıt-sızlık gösteren lokalize-metastatik hastalıktan kastrasyona dirençli prostat kanserine (CRPC) geçişte ADT'ye direnç moleküler mekanizmalar ile tümörün moleküler biyolojik alt sınıfları (Şekil-3,4,5), intertümöral ve intratümöral heterojenite ile ilişkilidir (10). Yine özellikle metastatik hastalarda androjen supresyonu ile birlikte tümör hücrelerinde meydana geldiği düşünülen nöroendokrin diferansiyasyon MAPK/ERK yolağının aktifleşmesiyle spesifik bir takım transkripsiyonel faktörlerin ve gen ekspresyonlarının artışıyla birlikte kötü prognozla ilişkilendirilmektedir (20).

Sporadik Prostat Kanseri İlişkili Somatik Genetik Alterasyonlar

Prostat karsinogenezinde DNA kopya sayısı değişiklikleri (CNV) olur. Tümör baskılayıcı genlerin inaktivasyonu, spesifik genomik dizilerin kaybı ve onkogenlerin aktivasyonu ile bağlantılı diğer genlerin kazanılması da dahil olmak üzere çoklu genetik değişiklikler ger-

çekleşir (Tablo-1). Başlıca tümör baskılayıcı genlerde meydana gelen ve iki alelde fonksiyon kaybıyla ilgili değişiklikler karsinogenez için gerekli olup; 6q, 7q, 8p, 10q, 12q, 13q, 16q, 17p, 17q ve 18q kromozomlarında somatik genetik materyal kaybı değişiklikleri şeklinde görülmektedir. Yine onkogenlerin amplifikasyonu ile sonuçlanan 7p ve 8q kromozomlarında somatik değişiklikler söz konusu olup, genetik predispozisyon oluşturan 1q kromozomunda delesyon izlenebilmektedir (Şekil-2) (23,24).



Şekil 2

Prostat kanseri moleküler patogenezi (16, 22)

Prostat kanserinde sıklıkla tespit edilen kromozomal alterasyon 8. kromozomun "p" kolunda kayıp ve "q" kolunda artış şeklindedir. 8p22 lokusu primer tümörde genellikle %65'lere kadar çıkan oranlarda, metastatik tümörlerde ise %100'e varan oranlarda delesyona uğrar. 8p üzerinde birçok tümör supresör gen bölgesini içeren iki ya da üç bölgede bu delesyonlardan etkilenir. Bir diğer etkilenen tümör supresör gen bölgesi de 8p21'de lokalize homeobox geni NKX3.1'dir. NKX3.1 tek bir alelinin kaybıyla prostat dokusunda hiperplazi ve PIN oluşumu tetiklenir. NKX3.1 protein seviyesi erken prostat kanseri ve PIN lezyonlarında düşüken, CRPC ve metastatik prostat kanserinde görece retansiyona uğrar. AR aktivitesi ve FOXA1 transkripsiyon faktörü ile koregülasyonu vardır. Bu özelliği nedeniyle günlük pratikte NKX3.1 immünohistokimyasal bir belirteç olarak kullanılır (16,24).

8q kromozomu bazen tümüyle kazanımı şeklinde, izokromozom 8q şeklinde karşımıza çıkabilir. Bu ileri evre prostat kanserinde sıklıkla görülen bir anomalidir. Bu kromozomda 8q24 lokusunda yer alan MYC protoonkogeninde de kazanım söz konusudur. Ayrıca fare çalışmaları MYC'in PIN gelişiminden ve invaziv adenokarsinom gelişiminden sorumlu olduğunu göstermektedir (25). Yine MYC genindeki amplifikasyo-

Tablo 1 Sporadik prostat kanserinde rol alan onkogenler ve tümör supresör genler [34]

Gen	Kromozom/lokus	Fonksiyonu	
<i>PCA3 (DD3)</i>	9q21–22	bilinmeyen işlevli ncRNA	Onkogen
<i>EZH2</i>	7q35	Histon modifikasyonu ile gen susturma	Onkogen
<i>NKX3-1 (NKX3.1)</i>	8p21	Homeobox geni, epitelyal büyüme ve diferansiasyonu kontrol eder	Tümör supresör
<i>PTEN</i>	10q23	Dual spesifik protein/3-lipid fosfataz	Tümör supresör
<i>CDKN1B (p27)</i>	12p11–13	Sikline bağımlı kinaz inhibitörü	Tümör supresör
<i>KLF6</i>	10p15	Zn parmak transkripsiyon faktörü	Tümör supresör
<i>ERG/ETV1 (ETS family TMPRSS2-ERG)</i>	21q22.3/7p21.2	Androjene duyarlı füzyon proteini	Füzyon onkogen
<i>RB1 (RB)</i>	13q14–1-14–2	Hücre bölünmesini durdurur	Tümör supresör
<i>TP53 (p53)</i>	17p13	hücre döngüsü kontrolü	Tümör supresör
<i>CSMD1</i>	8p23 kaybı	CUB ve Sushi multipl domainleri 1	Tümör supresör
<i>MAP4K2</i>	11q13.1 kazanımı	Mitojen aktive protein kinaz 2	Onkogen
<i>MEN1</i>	11q13.1 kazanımı	Multipl endokrin neoplazi	Onkogen
<i>SF1</i>	11q13.1 kazanımı	Splicing faktör 1	Onkogen
<i>PPP2R5B</i>	11q13.1 kazanımı	Protein fosfataz 2, düzenleyici unit B izoform	Onkogen
<i>NAALADASEL</i>	11q13.1 kazanımı	N -asetillenmiş α -bağlı asidik dipeptidaz benzeri	Onkogen
<i>EHD1</i>	11q13.1 kazanımı	EH-domain içeren 1	Onkogen
<i>MYC (c-myc, n-myc)</i>	8q24.21 kazanımı	hücre proliferasyonunda regülatur gen, transkripsiyon faktörü	Proto-Onkogen

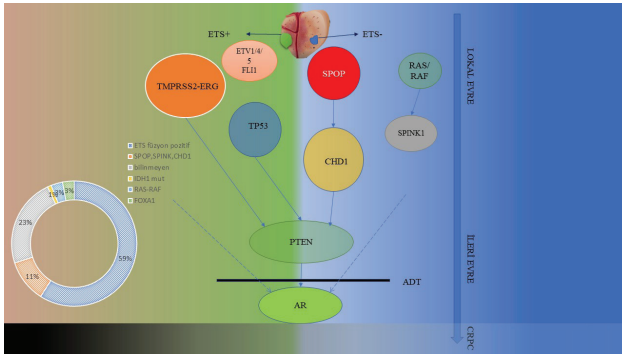
nun çok büyük serilerde gösterilmemekle birlikte kötü prognozla ilişkili olduğu bildirilmiştir. 8q24 bölgesine yakın TRPS1, EIF3S3, RAD21, KIAA0916 ve PSCA gibi genlerinde prostat kanserinde amplifiye olduğu izlenmektedir (26).

Kromozom 7 anormallikleri de oldukça sık olarak karşımıza çıkmaktadır. Anozomi (trizomi 7) PIN ve prostat kanserinde izlenebilmekte ve kötü prognozla ilişkilendirilmektedir. 7q31.1 bölgesi tümör supresör bölge olarak bilinmekte olup, bu bölgede EZH2 geninde yüksek ekspresyon metastatik prostat kanseri ve biyokimyasal rekürrens ile ilişkili olarak literatürde bahsedilmektedir (27,28).

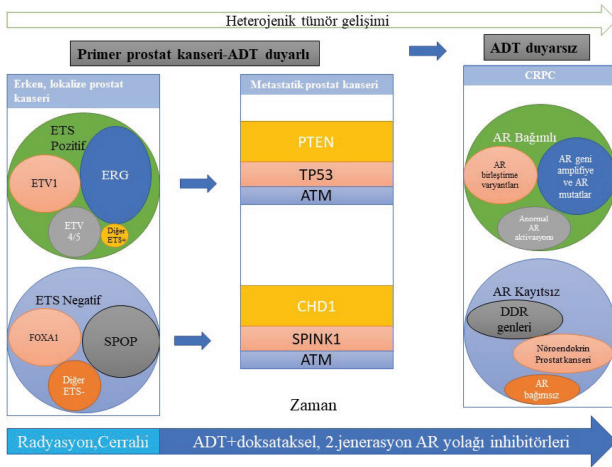
Kromozom 10 bir başka alterasyonun olduğu kromozom olup, 10p11.2 ve 10q23-q24 bölgelerinde kayıplar izlenmektedir. 10q23 bölgesinde PTEN iki alelini ya da alellerden birini kaybedebilir (LOH: heterozigote

kayıbı), mutasyona uğrayabilir ve promotor bölgesi hipermetile olabilir. PTEN özellikle ileri hastalıkta %60, hatta %100 oranlarda alterasyona uğrayabilir. PTEN, PI3K/AKT sinyal yolağını negatif regüle eder (antogonize eder). PTEN'in kaybı apoptozu inhibe eden ve hücre proliferasyonunu indükleyen PI3K/AKT yolağının tüm alt basamaklarda aktivasyonu ve fosforilasyonu ile sonuçlanır (17,29). PTEN kaybı PIN lezyonlarından invaziv karsinoma ve metastaz kazanımına yol açmaktadır (30). PTEN kaybı ayrıca ERG geni yeniden düzenlenmesi (füzyonu) sonrası en çok karşımıza çıkan genetik anormalliktir ve sinerjistik olarak prostat kanser gelişimini ve progresyonunu uyarmaktadır (Şeki-3,4,5) (31,32).

Ayrıca 13. kromozom uzun kolunda (q) tariflenen LOH prostat kanserinde %50'lere varan oranda bildirimi yapılmaktadır. Potansiyel kanser genleri olan BRCA2, RB1, EDNRB ve KLF5 buradaki kayıp bölgelere

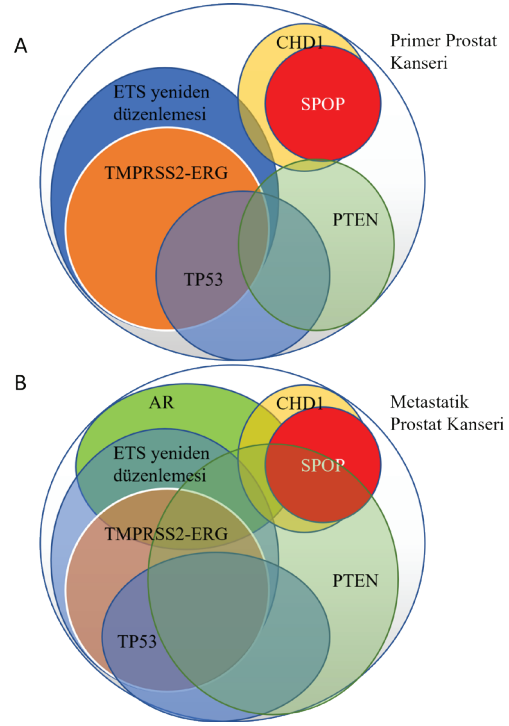


Şekil 3
Primer Prostat Kanseri, lokalize hastalıkta TCGA'ya göre moleküler alt tipler (18, 45)



Şekil 4
Prostatın klinik evreleri, zamanla gelişen kanser ve mevcut tedavi seçenekleri aşamalarına karşılık gelen moleküler değişiklikler (19)

denk gelen genlerden bazılarıdır. Özellikle RB1 kaybı %80'lere varan oranda bildirilmekle birlikte retinoblastom geni mutasyonu oranı nisbeten daha düşüktür. Bununla birlikte RB1 geni ekspresyonu gen dozajı ve hastalık durumuyla tam korele değildir. Literatürde düşük retinoblastom pretein ekspresyonunun düşük survi ile korele olduğundan bahsedilmektedir. 16q kaybı da yaklaşık %30-60 oranlarında görülmekte olup, bu bölgede 16q22-q24 kaybı, 16q22.1'de bulunan CDH1 genin (E-cadherin hücre adezyon proteininin kodlayan gen) kaybı ile sonuçlanabilir. Bu genin kaybından da da metastatik prostat kanseri gelişimiyle ilişkili olarak literatürde bahsedilmektedir (Şekil 4,5). 17. kromozomun kısa kolunda (p) TP53 geninde metastatik prostat kanserinde daha sık izlenen primer tümörde sıklığı değişen kayıplar bildirilmiştir. TP53 geni kaybı dışında yine özellikle metastatik tümörde ~%40'lar seviyesinde izlenen TP53 mutasyonları bildirilmiştir. Sikline ba-



Şekil 5
Prostat kanseri primer ve metastatik arasındaki gen alterasyonu farklılıkları şematik gösterimi (41)

ğımlı kinaz inhibitörü p16'yı kodlayan 9p21 bölgesindeki hücre döngüsü düzenleyici CDKN2A'nın kaybının primer prostat kanserlerinin %20'sinde ve ilerlemiş hastalıkta iki katı sıklıkta olduğu bildirilmiştir. p27 proteinini kodlayan 12p13.1-p12 üzerindeki CDKN1B'nin LOH ve azalmış ekspresyonunun prostat kanserinde ileri hastalıkla ilişkisi bilinmektedir (24).

Diğer karakteristik somatik alterasyon ise 21q22 bölgesindeki androjen tarafından regüle edilen TMPRSS2 geninin ETS transkripsiyon faktör ailesi genleriyle füzyon yapmasıdır. ~%20 oranında PIN lezyonlarda ve yine %60'a yakın oranlarda prostat kanserinde izlenir. TMPRSS2-ERG füzyonunun PIN lezyonlarında özellikle invaziv kansere meyil varsa ve intraduktal yayılım gösteren tümörlerde yükseldiği bildirilmektedir (16).

Kromozom amplifikasyonunun MYC gen lokusu (8q24) dışında gerçekleştiği bir diğer kromozom da Xq12 (Xq11-q13 arası bölgede) bölgesi olup, özellikle ileri hastalık ilişkili vakalarda bu bölgedeki AR geni amplifikasyonu %30'a kadar çıkan oranlarda gözlemlenmektedir. Hormon tedavisi (ADT) almayan vakalarda bu amplifikasyonun oluşmadığı dikkat çekicidir (33).

Kallikrein ailesine ait genler androjen sinyali etkisi ile özellikle prostat glandüler epitelinde yüksek düzeyde eksprese olurlar. Bu ekspresyondan KLK3 (PSA) ve

insan kallikrein 2 (KLK2 geni) sorumludur. Normal kişilerde total PSA çoğunlukla düşük, serum serbest PSA ona oranla daha yüksektir (%10-30 gibi) ve intakt PSA tipik olarak düşüktür. Prostat kanserinde ise total PSA yüksek, serbest PSA görece düşük, intakt PSA'da proPSA formu olduğu için o da sıklıkla yüksek olarak saptanır (34).

Sporadik prostat kanserinde en çok somatik mutasyon görülen genler TP53, PTEN ve AR'dır. Son prostat kanseri genom dizileme çalışmaları kopya sayısı kaybindan en çok etkilenen genlerin CHD1, PTEN, RB1, APC, ZFH3, MLL2, CDK12, OR5L1 ve TP53 olduğunu ve en çok kazanılan genlerin ise AR, MYC, PIK3CA ve HOXA3 kümesi olduğunu göstermektedir. Bu anormallikler, lokalize hastalığa kıyasla kastrasyona dirençli prostat kanserinde daha belirgindir. Çoğunlukla genetik alterasyonlarla etkilenen sinyal yolları ise WNT/ β -catenin sinyal yolağı (TP53, APC, CTNNB1, MYC ve SMAD4) ile PTEN interaksiyonunun olduğu genler (PTEN, MAGI3 ve HDAC11) ve PI3K/AKT sinyal yolağıdır (35–37).

Prostat kanseri ile ilişkili aday lokusların birden fazla çalışmayla doğrulanan 3, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 15, 16, 17, 19 ve 22 nolu kromozomlarla bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Prostat kanserini genom çapında ilişkilendirme çalışmaları ile belirlenmiş bu genetik değişiklikler tek başına klinik anlamlı bir etki oluşturmazken milyonlarca tek nükleotid polimorfizmi (SNP) ve riskli alellerin varlığında kanser gelişimi için yaklaşık 3 ila 6 kat kümülatif risk artışı söz konusudur (18).

Ailesel Germ Hattı, SNP ve DNA Tamir Genleri İlişkili Genetik Alterasyonlar

%9-10 oranında ailesel, kalıtsal prostat kanseri görülmektedir ve yaklaşık %8 oranında metastatik prostat kanseri vakasında germ hattı alterasyonları bildirilmektedir. Özellikle metastatik tümörlerde lokal hastalığa göre daha yüksek oranlarda yaklaşık %20 civarında BRCA2, BRCA1 ve ATM tümör supresör genlerinde alterasyonlar izlenmiştir (8,38,39).

Birinci derece akrabalarında prostat kanseri görülen vakalarda yaşam boyu riskin 2-3 kat arttığı ikiden fazla birinci derece akrabasında prostat kanseri görülen vakalarda ise bu artışın 5-11 kat olduğu bildirilmiştir. Sporadik forma göre 6-7 yıl daha erken geliştiği görülmektedir (40).

GWAS (genom çapında ilişkilendirme çalışmaları) ile prostat kanseri için 100'den fazla duyarlılık lokusu tanımlanmış ve bu lokuslarla ilgili değişiklikler ailesel prostat kanseri gelişimi riski olanların yaklaşık %30'unda izlenmektedir. Birçok varyant bu anlamda

yüksek prevalans gösterse de sessiz prostat kanserinden agresif prostat kanserine geçişte risk açısından düşük penetrans göstermektedir. Özellikle HOXB13 G84E ve BRCA2 germ hattı mutasyonları olası patojenik varyantlar olarak düşük prevalanslı prostat kanseri riskini arttıran duyarlılık lokusları olarak karşımıza çıkmaktadır. Kanser Genom Atlası (TCGA) verilerine göre metastatik prostat kanseri vakalarında germ hattı mutasyonunun yaklaşık %13 civarında olduğu izlenmiştir. Bu oran lokalize prostat kanseri olgularında yaklaşık olarak %5'tir (38). Yine HOXB13 G84E erken dönem prostat kanseri gelişimiyle anlamlı olarak ilişkilidir. Şaşırtıcı bir şekilde bu mutasyonu içeren tümörlerde ERG gen yeniden düzenlenmesi düşük olup, SPINK1 yüksek ekspresyonu izlenmektedir (34).

Germ hattı polimorfizmi ve mutasyonları erken başlangıçlı artmış prostat kanseri riskiyle ve agresif gelişle birlikte olup, sıklıkla mutasyona uğrayan genler DNA tamir genlerinden olan BRCA1, BRCA2, ATM, CHEK2, PALB2, FANCA, RAD51D, CDK12 ve fankoni anemi genleri yanı sıra HPC1 (1q24.25) lokusu üzerindeki RNASEL geni ile diğerleri MSR1 ve HOXB13 genleridir. Tek nükleotid polimorfizmi (SNP) genellikle germ hattı genlerini içeren lokuslarda ve 8q24 kromozom bölgesinde tespit edilmektedir. Yanlış eşleşme onarımı ve mikrosatellit instabilite (MMR, MSI) ilişkili genlerde somatik ve germline mutasyonlar izlenmekte olup, bunlar genellikle CRPC ile birlikte yüksek prevalans göstermektedir. Her ne kadar prostat kanseri Lynch sendromuyla (MMR genlerinde kalıtsal defekt: MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) tanımlanan geleneksel bir kanser olmasa da DNA yanlış eşleşme onarımı genleri (MMR) ile ilgili literatürde artan sayıda bildirilen artmış prostat kanseri riskiyle ve %10' a kadar artan oranda CRPC ile ilişkili olduğu söylenmektedir. Aynı şekilde %20-25 gibi yüksek oranlarda DNA tamir genlerinde somatik mutasyonların da izlendiğine literatürde bahsedilmektedir (16, 19, 22, 24, 29, 38, 39).

Prostat Kanserinin Moleküler Klasifikasyonu

Primer prostat kanserinde büyük bir çoğunlukla ETS gen yeniden düzenlenmesi ve çoğunda TMPRSS2-ERG füzyonu gerçekleşmekte olup (~%50-60) (Şekil-3), buna PTEN ve TP53 tümör supresör genlerinde delesyon ve mutasyon ~ %20-40 oranında eşlik etmektedir. SPOP mutasyonu ki ETS geni yeniden düzenlenmesi ile birlikte olmayan bir mutasyon olup ~%10-15 sıklıkla görülmektedir. Eşlik eden CHD1 delesyonu izlenmekle birlikte PTEN geninde genellikle delesyon yoktur. Özellikle Metastatik tümörlerde PTEN ve diğer PI3K yolağı componentlerinde artmış genomik anormallikler söz konusudur. Yine AR geninde mutasyon ve amplifikasyon özellikle ADT almış

Tablo 2 Hastalık riski hesaplayan biomarkerler [36,38,42]

Test	Decipher	Oncotype DX	PorMark	Polaris	AR-V7	Liquid CDx
Şirket	GenomeDx	Genomic Health	Metamark	Myriad Genetics	Johns Hopkins Molecular Diagnostic Lab	FoundationOne
Tahmin için kullanılan skor	Genomik klasifikasyon skoru	Genomik prostat skoru	—	hücre siklus progresyon skoru	AR-V7 (+/-) ekspresyonu	—
Test kullanımı	Radikal Prostatektomi (RP) sonrası metastaz riski	RP'de olumsuz patoloji riski	RP'de iyi ve kötü patoloji riski	RP sonrası biyokimyasal rekürrens	RP sonrası CRPC gelişimi tedavi yanıtı ve kötü prognoz için, metastatik kanser	metastatik hastalık ve CRPC tahmini için
Örnek tipi	formalin fikse parafine gömülü (FFPE) RP	FFPE biyopsi	FFPE biyopsi	FFPE biyopsi	periferik kanda dolaşan tümör hücreleri (CTC) Abiraterone acetate veya Enzalutamide tedavisi alanlarda	cell-free DNA
Test	Affymetrix Human Exon 1.0 ST Microarray	preamplifikasyonlu RT-PCR	Kantitatif multipleks proteomik imajlama	preamplifikasyonlu RT-PCR	mRNA ekspresyonu	NGS platformu
Hedefler	22 hedef gen	12 hedef gen, 5 housekeeping geni	8 protein	31 hedef gen, 15 housekeeping gen	AR-V7 ve PSA transkriptleri	BRCA1 ve BRCA2 gibi DNA tamir yolu genleri
Hedef tipi	Çoklu yollar	Çoklu yollar	Çoklu proteinler	Hücre siklus ve proliferasyonu	AR splice varyantları	DNA tamir genleri
Skor genişliği	0-1	0-100	0-1	yaklaşık, 2 ve 3	AR-V7 transkripsiyon seviyesi	—

kanser hastalarında karşımıza çıkmaktadır (Şekil-5) (40,41).

Telomerler de moleküler olarak HGPIN ve tümörde kısalırlar. PIN alanlarında luminal hücrelerde özellikle kısalmanın gözleniyor oluşu neoplastik süreçlerin bu alandan başladığını düşündürmektedir. Yine mikroRNAler potansiyel değeri olan hastalık gidişi ile ilgili olarak tahminde bulunmamızı sağlayabilecek biomarker olarak kullanılabilir. Disregülasyonlarının hastalık ilerlemesi ile yüksek ilişki gösterdikleri bilinmektedir. Tüm

bu genetik değişikliklere ait gen ürünlerinin bir biomarker olarak kullanılma potansiyelleri vardır. Günümüzde bazıları protein bazlı, bazıları multigenik, bazıları kan ve idrardan olmak üzere testler ve biomarker panelleri geliştirilmiş olup, bunların hastaliksız sağkallım ve prognozla ilişkili skorlamalarına dönük olarak kişiselleştirilmiş tedavi modelleri uygulanabilmektedir (Tablo-2) (42).

Ayrıca SPINK1 geninde SPOP mutasyonu ile çoğunlukla birlikte izlenen, ETS füzyonlarıyla birlikte olma-

yan, ~%10 civarında izlenen overekspresyon dikkat çekmektedir (Şekil-4). Yine FLI1, FOXA1 ve IDH1 genlerinde meydana gelen mutasyonlar da ETS füzyonlarıyla birliktelik göstermeme eğilimindedirler. Bunların dışında GSTP1 geninde genin regülatör kısmında meydana gelen hipermetilasyon ile genin sessizleştirilmesi prostat kanserine özgü bir erken somatik gen değişikliği olarak karşımıza çıkmaktadır. Literatürde özellikle hipermetilasyonun SPOP mutant ve CHD1 gen delesyonu olan prostat kanserlerinde genel olarak daha fazla izlendiği bildirilmektedir (Tablo-3) (16). SPINK1 overekspresyonu prostatektomi sonrası agresif gidiş ve rekürrens ile ilişkili olup, tümörde epitelyal-mezenkiyal değişime (EMT) öncülük etmektedir (19).

C-MYC amplifikasyonu HGPIN lezyonlarında %50 oranında, primer prostat kanserinde ise %70'ler oranında olabilmektedir. Prostat kanserinde lokal ileri hastalıkta artmış derece, evre ve kötü prognoz C-M-

YC amplifikasyonu ile korelasyon göstermektedir (43). Her ne kadar ETS pozitif tümörler literatürde fazla olarak bildirilse de Afrikan-Amerikalılarda tam tersi olarak ETS negatif, PTEN mutasyonu az görülen prostat tümörleri daha çok karşımıza çıkmaktadır (44).

Sonuç

Son yıllarda prostat kanseri ile ilişkili genler karakterize edilmiş, bu genlerin protein ürünleri gerek immünohistokimyasal, gerek tedavi ve prognoza dönük olarak klinik evreleme amacıyla (moleküler evreleme) incelenmektedir. Bu çabalarla birlikte prostat kanserinde izlenen heterojenite, analitik ve postanalitik veri değişiklikleri tedavi için uygun modellerin gelişimi önünde engeller oluştursa da; kanserden korunma ve sağkılıma fayda sağlayan biyolojik, genetik ve moleküler patolojik verilerin klinik olarak kullanımı gün geçtikçe artarak devam etmektedir.

Tablo 3

Prostat kanserinde görülen epigenetik değişimler [34]

Gen	Fonksiyonu
Hipermetilasyon	
<i>GSTP1</i>	Glutasyon S transferaz ile glutasyonu indirgeyerek detoksifikasyon yapar
<i>RASSF1</i>	RAS proteini benzeri etki
<i>AR</i>	Androjenin efekte ettiği
<i>ESR1, ESR2</i>	Östrojenin efekte ettiği
<i>CCND2, CDKN2A, CDKN1A, SFN</i>	Siklin D ve diğer siklin bağımlı kinazları inhibe eder
<i>CD44, CDH1, LAMA3, LAMB3</i>	Hücre mimarisi
<i>MGMT</i>	DNA hata onarım geni
<i>DAB2IP, EDNRB, RASSF1</i>	Sinyal iletimi
<i>PTGS2</i>	inflamasyon cevabı
Hipometilasyon	
<i>CAGE</i>	Yeni testis antijeni
<i>HPSE</i>	Heparinaz
<i>PLAU</i>	Ürokinaz plazminojen aktivatörü
<i>MAGE11</i>	Melanom antijeni gen proteini-A11
Histon modifikasyonu	
<i>VDR</i>	Vitamin D reseptörü
<i>CPA3</i>	Karboksipeptidaz A3
<i>RARB</i>	Retinoik asit reseptör β
<i>KLK3</i>	Prostat-spesifik antijen
<i>DAB2IP</i>	Tümör supresör

Çıkar Çatışması Beyanı

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Finansman

Bu araştırma, kamu, ticari veya kar amacı gütmeyen sektörlerdeki finansman kuruluşlarından herhangi bir finansal destek almamıştır.

Yazar Katkıları

OE: Verilerin işlenmesi; Görselleştirme; Derlemenin Yazımı

EBT: Gözden geçirme; Derlemenin Yazımı

Kaynaklar

- Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin.* 2022;72: 7–33.
- Zorlu F, Zorlu R, Divrik RT, Eser S, Yorukoglu K. Prostate cancer incidence in Turkey: an epidemiological study. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15: 9125–9130.
- Hoffman RM. Screening for prostate cancer [Internet]. UpToDate Waltham, MA 2021 [cited 2022 Dec 25]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/screening-for-prostate-cancer?search=Screening%20for%20prostate%20cancer&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
- Oliver SA. Risk factors for prostate cancer [Internet]. UpToDate Waltham, MA 2022 [cited 2022 Dec 25]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/risk-factors-for-prostate-cancer?search=Risk%20factors%20for%20prostate%20cancer.&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
- Etzioni R, Gulati R, Tsodikov A, Wever EM, Penson DF, Heijnsdijk EAM, et al. The prostate cancer conundrum revisited. *Cancer.* 2012;23: 5955–63.
- Klein EA. Localized prostate cancer: Risk stratification and choice of initial treatment [Internet]. UpToDate Waltham, MA 2022. [cited 2022 Dec 25]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/localized-prostate-cancer-risk-stratification-and-choice-of-initial-treatment?search=Klein%20EA.%20Localized%20prostate%20cancer:%20Risk%20stratification%20and%20choice%20of%20initial%20treatment.%20&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
- Powell IJ. Epidemiology and pathophysiology of prostate cancer in African-American men. *J Urol.* 2007;177: 444–449.
- Stanford JL, Ostrander EA. Familial prostate cancer. *Epidemiol Rev.* 2001;23: 19–23.
- Grummet J, Eggen S. Re: NCCN Prostate Cancer Guidelines Version 1.2022 – September 10, 2021. *European Urology.* 2022. p. 218.
- Testa U, Castelli G, Pelosi E. Cellular and Molecular Mechanisms Underlying Prostate Cancer Development: Therapeutic Implications. *Medicines.* 2019;6(3):82
- McNeal JE. Origin and development of carcinoma in the prostate. *Cancer.* 1969;23: 24–34.
- Jr D. Introductory remarks and workshop summary. *Urology.* 1989;34: 2–3.
- Varma M, Delahunt B, Egevad L, Samaratunga H, Kristiansen G. Intraductal carcinoma of the prostate: a critical re-appraisal. *Virchows Arch.* 2019;474: 525–534.
- Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, Ulbright TM, Reuter VE. The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs—part B: Prostate and bladder tumours. *Eur Urol.* 2016;70: 106–119.
- Chrisofos M, Papatsoris AG, Lazaris A, Deliveliotis C. Precursor lesions of prostate cancer. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2007;44(3):243–70.
- Nelson WG, Antonarakis ES, Carter HB, De Marzo AM, DeWeese TL. Prostate Cancer. In: Niederhuber JE, Armitage JO, Kastan MB, Doroshow JH, Tepper JE. *Abeloff's Clinical Oncology (Sixth Edition).* Philadelphia: Elsevier; 2020; 1401–1432.
- Erzurumlu Y. Prostat Kanseri: Androjen Reseptörü Sinyal Mekanizması. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi.* 2021;28(1):187–98.
- Andrew J. Stephenson, Klein EA. Epidemiology, Etiology, and Prevention of Prostate Cancer. In: Alan WP, Roger RD, Louis RK, Craig AP. *Campbell Walsh Wein Urology (Twelfth Edition).* Philadelphia: Elsevier; 2021; 3457–3477.
- Arora K, Barbieri CE. Molecular Subtypes of Prostate Cancer. *Curr Oncol Rep.* 2018;20: 58.
- Yuan T-C, Veeramani S, Lin F-F, Kondrikou D, Zelivianski S, Igawa T, et al. Androgen deprivation induces human prostate epithelial neuroendocrine differentiation of androgen-sensitive LNCaP cells. *Endocr Relat Cancer.* 2006;13: 151–167.
- Kuroda N, Katto K, Tamura M, Shiotsu T, Nakamura S, Ohtsuki Y, et al. Immunohistochemical application of D2-40 as basal cell marker in evaluating atypical small acinar proliferation of initial routine prostatic needle biopsy materials. *Med Mol Morphol.* 2010;43: 165–169.
- Netto GJ, Cheng L. Emerging critical role of molecular testing in diagnostic genitourinary pathology. *Arch Pathol Lab Med.* 2012;136: 372–390.
- Griend DV. Molecular biology of prostate cancer [Internet]. UpToDate Waltham, MA 2021 [cited 2022 Dec 25] Available from: https://www.uptodate.com/contents/molecular-biology-of-prostate-cancer?source=mostViewed_widget
- Sfanos KS, Gonzalgo ML. Molecular Genetics and Cancer Biology. In: Alan WP, Roger RD, Louis RK, Craig AP. *Campbell Walsh Wein Urology (Twelfth Edition).* Philadelphia: Elsevier; 2021; 1346–1369.
- Ellwood-Yen K, Graeber TG, Wongvipat J, Iruela-Arispe ML, Zhang J, Matusik R, et al. Myc-driven murine prostate cancer shares molecular features with human prostate tumors. *Cancer Cell.* 2003;4: 223–238.
- Gurel B, Iwata T, Koh CM, Jenkins RB, Lan F, Van Dang C, et al. Nuclear MYC protein overexpression is an early alteration in human prostate carcinogenesis. *Mod Pathol.* 2008;21: 1156–1167.
- Varambally S, Dhanasekaran SM, Zhou M, Barrette TR, Kumar-Sinha C, Sanda MG, et al. The polycomb group protein EZH2 is involved in progression of prostate cancer. *Nature.* 2002;419: 624–629.
- Varambally S, Yu J, Laxman B, Rhodes DR, Mehra R, Tomlins SA, et al. Integrative genomic and proteomic analysis of prostate cancer reveals signatures of metastatic progression. *Cancer Cell.* 2005;8: 393–406.
- Coleman WB. Molecular Pathogenesis of Prostate Cancer. In: Coleman WB, Tsongalis GJ. *Molecular Pathology (Second Edition).* Academic Press; 2018; 555–568.
- Ratnacaram CK, Teletin M, Jiang M, Meng X, Chambon P, Metzger D. Temporally controlled ablation of PTEN in adult mouse prostate epithelium generates a model of invasive prostatic adenocarcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105: 2521–2526.
- Gumuskaya B, Gurel B, Fedor H, Tan H-L, Weier CA, Hicks JL, et al. Assessing the order of critical alterations in prostate cancer development and progression by IHC: further evidence that PTEN loss occurs subsequent to ERG gene fusion. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2013;16: 209–215.
- Krohn A, Freudenthaler F, Harasimowicz S, Kluth M, Fuchs S, Burkhardt L, et al. Heterogeneity and chronology of PTEN deletion and ERG fusion in prostate cancer. *Mod Pathol.* 2014;27: 1612–1620.
- Mellado B, Codony J, Ribal MJ, Visa L, Gascón P. Molecular biology of androgen-independent prostate cancer: the role of the

- androgen receptor pathway. Clin Transl Oncol. 2009;11: 5–10.
34. Udager AM, Smith SC, Tomlins SA. Molecular Pathology of Prostate Cancer. In: Coleman WB, Tsongalis GJ. Diagnostic Molecular Pathology. Academic Press; 2016; 271–286.
 35. Taylor BS, Schultz N, Hieronymus H, Gopalan A, Xiao Y, Carver BS, et al. Integrative genomic profiling of human prostate cancer. Cancer Cell. 2010;18: 11–22.
 36. Grasso CS, Wu Y-M, Robinson DR, Cao X, Dhanasekaran SM, Khan AP, et al. The mutational landscape of lethal castration-resistant prostate cancer. Nature. 2012;487: 239–243.
 37. Li L-C, Hsieh AC, Ruggiero D, Greene KL, Carroll PR. Molecular Basis of Prostate Cancer. In: Mendelsohn J, Gray JW, Howley PM, Israel MA, Thompson CB. The Molecular Basis of Cancer (Fourth Edition). Philadelphia: W.B. Saunders; 2015; 549–560.
 38. Sokolova AO, Cheng HH. Genetic Testing in Prostate Cancer. Curr Oncol Rep. 2020;22: 5.
 39. Vljajic T, Bubendorf L. Molecular pathology of prostate cancer: a practical approach. Pathology. 2021;53: 36–43.
 40. Konaç E, Sözen S. Molecular biology in diagnosis and treatment of prostate cancer. Üroonkoloji bül. 2014;13: 228–235.
 41. Barbieri CE, Bangma CH, Bjartell A, Catto JWF, Culig Z, Grönberg H, et al. The mutational landscape of prostate cancer. Eur Urol. 2013;64: 567–576.
 42. Warrick JI, Tomlins SA. Prostate Cancer Molecular Prognosis. In: Robinson BD, Mosquera JM, Ro JY, Divatia M. Precision Molecular Pathology of Prostate Cancer. Cham: Springer; 2018; 503–522.
 43. Quinn DI, Henshall SM, Sutherland RL. Molecular markers of prostate cancer outcome. Eur J Cancer. 2005;41: 858–887.
 44. Faisal FA, Sundi D, Tosoian JJ, Choeurng V, Alshalalfa M, Ross AE, et al. Racial Variations in Prostate Cancer Molecular Subtypes and Androgen Receptor Signaling Reflect Anatomic Tumor Location. Eur Urol. 2016;70: 14–17.
 45. Cancer Genome Atlas Research Network. The Molecular Taxonomy of Primary Prostate Cancer. Cell. 2015;163: 1011–1025.
 46. Cucchiara V, Cooperberg MR, Dall'Era M, Lin DW, Montorsi F, Schalken JA, et al. Genomic Markers in Prostate Cancer Decision Making. Eur Urol. 2018;73: 572–582.

Apendiks Kısaltmalar (Abbreviation)

AR: Androjen reseptörü	ERG: ETS ilişkili gen	RAS/RAF(MAPK): Mitojen aktif protein kinaz yolağı
CRPC: Kastrasyon dirençli prostat kanseri	MYC: MYC protoonkogeni	WNT: Hücre proliferasyon yolağı
DDR: DNA hasarı tamiri	PTEN: Fosfataz ve tensin homologu geni	RB1: Retinoblastom geni
MMR: Yanlış eşleşme tamiri	TP53: Tümör protein 53 geni	CDK12: Siklin bağımlı kinaz 12 geni
SNP: Tek nükleotid polimorfizmi	GSTP1: Glutasyon S transferaz pi gen	PALB2: BRCA2 geni partner ve lokalize edici gen
WHO: Dünya sağlık örgütü	BRCA1/2: Meme kanser geni 1/2	ZFH3: Çinko parmak ev kutusu 3 geni
NCI: Ulusal kanser enstitüsü	ATM: Ataksi telenjektazi mutasyonu geni	MLL2: Myeloid lenfoid lösemi protein 2 gen
GLOBOCAN: Global kanser gözlemevi	CHEK2: Kontrol noktası kinaz 2 geni	OR5L1: Olfaktör reseptör ailesi 5 altaile L üyesi 1 geni
SEER: Gözetim, epidemiyoloji ve sonuç programı	CDKN2A: Siklin bağımlı kinaz inhibitör 2A geni	PIK3CA: Fosfotidilinozitol-4,5-bifosfat 3-kinaz katalitik subünit alfa
NCCN: Ulusal kapsayıcı kanser ağı	NKX3.1: NK3 ev kutusu gen 1	MAG13: Membran ilişkili guanilat kinaz 3 geni
ASCO: Amerikan klinik onkoloji derneği	HOXB13: Ev kutusu gen B13	HDAC11: Histon deasetilaz 11 geni
ASTRO: Amerikan radyasyon onkoloji derneği	KLK3: Kallikrein-3 geni	FANCA: Fankoni anemi komplemantasyonu grup A geni
SUO: Ürolojik onkoloji derneği	EZH2: Zeste artırıcı homolog 2 geni	RAD51D: RAD51 paralog D geni
AUA: Amerikan üroloji derneği	SPOP: Benek tipi btb/poz proteini geni	HPC1: Herediter prostat kanseri 1 geni
CAPRA: Prostat kanseri risk değerlendirme skoru	SPINK1: Serin proteaz inhibitör kazal tip1 geni	MSR1: Makrofağ çöpçü reseptör 1 geni
HGPIN: Yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi	FOXA1: Çatalbaşı kutusu A1 geni	TRPS1: Transkripsiyonel represör GATA bağlayıcı 1 geni
PAH(PIA): Post atrofik hiperplazi	RNASEL: Ribonükleaz L geni	EIF3S3: Ökaryot translasyon başlatıcı faktör 3 alt grup 3 geni
PSA: Prostat spesifik antijen	PI3K/AKT: Fosfinozitol 3 kinaz/Akt serin treonin kinaz geni	RAD21: RAD21 kohezyon kompleksi bileşeni geni
LOH: Heterozigote kaybı	SMAD4: SMAD ailesi 4 geni	PSCA: Prostat kök hücre antijeni geni
IDC: İntraduktal karsinom	APC: Adenomatöz polipozis koli geni	EDNRB: Endotelial reseptör tip B geni
AAH: Atipik adenomatöz hiperplazi	CTNNB1: β-katenin 1 geni	KLF5: Kruppel benzeri faktör 5 geni
CNV: Kopya sayısı değişikliği	FLI1: Arkadaş lösemi entegrasyon 1 geni	
ETS: E26 transformasyon spesifik gen	IDH1: İzositrat dehidrojenaz 1 geni	
TMPRSS2: Transmembran proteaz serin 2 geni	CHD1: Kromodomain Helikaz DNA Bağlayıcı Protein 1 geni	

LOMBER DİSK HERNİSİ TEDAVİSİNDE OZON TERAPİNİN ETKİNLİĞİ: 1098 HASTANIN SONUÇLARININ SİSTEMATİK DERLEMESİ

EFFICACY OF OZONE THERAPY IN THE TREATMENT OF LUMBAR DISC HERNIATION: A SYSTEMATIC REVIEW OF 1098 PATIENTS' RESULTS

Zülfikare Işık SOLAK GÖRMÜŞ¹, Melda Pelin YARGIÇ², Murat Cenk ÇELEN³

¹ Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Fizyoloji Ana Bilim Dalı, Konya, TÜRKİYE

² Ankara Medipol Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Ana Bilim Dalı, Ankara, TÜRKİYE

³ Ankara Medipol Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyofizik Ana Bilim Dalı, Ankara, TÜRKİYE

Cite this article as: Solak Görmüş ZI, Yargıç MP, Çelen MC. Lomber Disk Hernisi Tedavisinde Ozon Terapinin Etkinliği: 1098 Hastanın Sonuçlarının Sistemik Derlemesi. Med J SDU 2022; 29(4): 707-713.

Öz

Ozon terapi, lomber disk hernisi tedavisinde, intradiskal enjeksiyon ve paravertebral kas içi enjeksiyon şeklinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu sistemik derlemenin amacı, lomber disk herniasyonu tedavisinde ozon tedavisinin etkinliğinin randomize kontrollü çalışma sonuçlarına göre değerlendirilmesidir. Pubmed, Google Akademik ve Science Direct veritabanlarında yapılan arama sonucunda elde edilen 105 makale incelenerek 9 adet randomize kontrollü araştırma sistemik derleme kapsamına alınmıştır. Araştırmalarda ozonun intradiskal ya da paravertebral yolla, 20 µg/ml ile 60 µg/ml arasında değişen konsantrasyonlarda kullanıldığı görülmüştür. Araştırmalarda sadece ozon uygulaması yapılabildiği gibi, bazı araştırmalar ozon enjeksiyonunun etkisini başka tedavi yöntemleriyle kombinasyon halinde kullandığı saptanmıştır. Araştırmalarda değerlendirme parametresi olarak genelde ağrının görsel analog skala (GAS) ile ölçüldüğü görülmüştür. Randomize kontrollü çalışma sonuçları, ozon terapinin lomber disk hernisi tedavisinde konvansiyonel ilaç tedavisine kıyasla daha etkili olduğu ve minimal invaziv tedavilere eklendiğinde ise tedavi etkinliğini artırdığı görülmüştür. Ayrıca cerrahi-

ye kıyasla daha az hastanede yatış süresine ve daha düşük tedavi maliyetine yol açmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Bel ağrısı, Lomber disk hernisi, Ozon

Abstract

Ozone therapy is widely used in the treatment of lumbar disc herniation with intradiscal injection and paravertebral intramuscular injection routes. This study aims to evaluate the efficacy of ozone therapy in the treatment of lumbar disc herniation according to the results of randomized controlled trials. 105 articles obtained as a result of a search in Pubmed, Google Scholar and Science Direct databases were examined, and 9 randomized controlled studies were included in the systematic review. In studies, it has been observed that ozone is used in concentrations ranging from 20 µg/ml to 60 µg/ml by intradiscal or paravertebral route. While only ozone application can be done in studies, it has been determined that some studies use the effect of ozone injection in combination with other treatment methods. It was seen that pain was measured with a visual analog scale as the

Sorumlu yazar ve iletişim adresi /Corresponding author and contact address: M.P.Y. / meldapelin@gmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 24.05.2022 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 01.12.2022

ORCID IDs of the authors: Z.I.Ş.G: 0000-0001-6762-6225; M.P.Y: 0000-0003-4487-5602;

M.C.C: 0000-0003-0727-0110

primary output criterion of the studies. The results of randomized controlled studies show that ozone therapy gives more effective results in the treatment of lumbar disc herniation compared to conventional drug therapy, and increases the effectiveness of treatment when added to other minimally invasive treatments. It

also leads to less hospital stay and lower treatment costs compared to surgery.

Keywords: Intervertebral disc herniation, Low back pain, Ozone

Giriş

Tıbbi ozon, üç oksijen atomundan oluşan bir oksijen allotropudur. Oksijenin en aktif halidir. Ozon, normal sıcaklık ve basınç altında yaklaşık 20 dakika içinde oksijene ve tek oksijen atomlarına ayrışabilir. Tek bir oksijenin güçlü bir aktivitesi vardır ve bakteriler, virüsler ve diğer mikroorganizmaların yanı sıra proteoglikanlar, lipidler üzerinde de güçlü bir oksitleyici etkiye sahiptir (1).

Tarihsel olarak ozonun ameliyathanelerde ve cerrahi aletlerin dezenfeksiyonunda antiseptik olarak uygulanmasını takiben, tüberküloz tedavisinde ve daha sonra Birinci Dünya Savaşı'nda askerlerin yaralarını tedavi etmede kullanıldığı bilinmektedir (2). Bugün ise tıbbi ozonun çok sayıda hastalıkta farklı uygulama yolları ile terapötik kullanımı mevcuttur. Bu uygulama yolları deri altı, kas içi, eklem içi, insuflatif (vajinal, anal, üretral vb.), topikal, majör/minör otohemoterapi şeklinde olabilmektedir (3).

Ozonun proteoglikanları parçalama ve sülfat yan zincirlerinin negatif yükünü nötralize etme yeteneği kullanılarak su retansiyonu azaltıldığında, fıtık hacminin azalmasına neden olur (4). Bu amaçla ozon-oksijen karışımı intradiskal olarak ya da paravertebral kaslara enjekte edilebilmektedir (5). Lomber disk hernisinde (LDH), ozon tedavisi (OT) ilk olarak 1980'lerde İtalya'da uygulanmaya başlamıştır. Şu anda birçok Avrupa, Asya ve Güney Amerika ülkesinde konservatif tedaviye dirençli LDH tedavisinde minimal invaziv bir yaklaşım olarak OT'den faydalanılmaktadır (6).

Literatürde bu alanda bulunan derlemeler, güncelliğini yitirmiş ya da bel ağrısının pek çok sebebini birlikte ele alan fazlasıyla geniş kapsamlı niteliktedir (7–10). Bu nedenle, kullanımı giderek yaygınlaşmakta olan OT'nin LDH tedavisindeki etkinliğini araştıran sadece randomize kontrollü klinik araştırmaların ele alındığı yüksek nitelikli ve güncel bir derlemeye ihtiyaç olduğu saptanmıştır.

Bu sistematik derlemenin amacı, LDH tedavisinde OT'nin etkinliğinin randomize kontrollü çalışma sonuçlarına göre değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem

Bu sistematik derlemede PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses - "Sistematik İncelemeler ve Meta-analizler için Tercih Edilen Raporlama Öğeleri") açıklamasına uygun şekilde gerçekleştirilmiştir (11). Bu çalışmada üç arama motoru kullanılmıştır: PubMed, ScienceDirect ve Google Akademik. Her üç arama motorunda da 2012-2022 yılları arasında yayınlanmış makaleler aratılmıştır. Aramalar İngilizce anahtar kelimeler kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Anahtar kelimeler olarak "ozone", "ozone therapy", "disc", "lumbar disc" kelimeleri kullanılmıştır. Google Akademik'te yapılan gelişmiş aramada başlıkta "review" kelimesinin olmaması koşul olarak işaretlenmiştir. Ayrıca PubMed aramasında Makale Tipi seçeneğinde "klinik araştırma" ve "randomize klinik araştırma" seçenekleri işaretlenmiştir. ScienceDirect aramasında ise Makale Tipi olarak "araştırma makalesi" seçilmiş, Konu Alanı olarak da "Tıp ve Dişhekimliği" alanı işaretlenmiştir.

Çalışmaya dahil edilme kriteri olarak şunlar belirlenmiştir: (1) LDH tedavisinde OT'nin etkisini tek başına ya da başka bir tedavi ajanı ile kombine olarak araştırılması, (2) İnsan çalışması olması, (3) Prospektif çalışma dizaynı, (4) Randomize kontrollü çalışma dizaynı, (5) Kontrol grubuna OT uygulanmamış olması, (5) Makalenin tam metninin İngilizce ya da Türkçe olması.

Makalelerin, dahil edilme koşullarını karşılayıp karşılamadığı iki yazar tarafından ayrı ayrı değerlendirilmiş, görüş ayrılığı olduğu durumlarda üçüncü yazarın görüşüne başvurulmuştur.

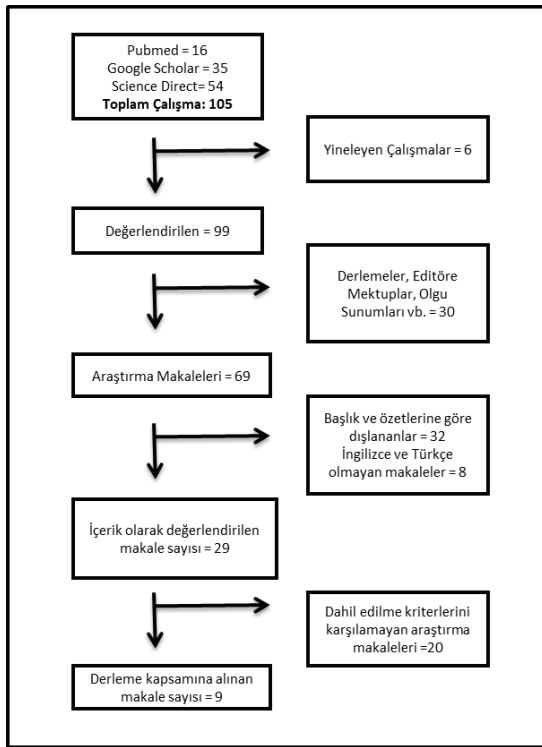
Bulgular

Makale Tarama ve Seçme Süreci

Anahtar kelimelerde üç arama motorunda yapılan araştırma sonucunda toplam 105 çalışma elde edilmiştir. Bunların 54 tanesi ScienceDirect kaynaklı, 35 tanesi Google Akademik kaynaklı, 16 tanesi de PubMed kaynaklıdır. Araştırmalar içinde farklı arama motorlarından gelen 6 adet yineleyen makale tespit edilmiş ve çıkarılmıştır. Değerlendirmeye alınan 99

makale içinde 30 tanesinin derleme, editöre mektup, yorum, ya da olgu sunumu niteliğinde olduğu görülmüştür. Kalan 69 makaleden 2 tanesi İngilizce olmadığı gerekçesiyle (7 Çince, 1 İspanyolca), 32 tanesi de başlık ve özet incelemesi sonrasında çıkarılmıştır. Bu eleme sonucunda, dahil edilme koşullarına uygunluk açısından tam metin incelemesine alınan makale sayısı 29 olmuştur. Bunlardan 9'u koşulları sağlamış ve derlemeye dahil edilmiştir, 20 tanesi ise koşulları sağlamadığı için elenmiştir. Bu süreci görselleştiren PRISMA akış tablosu Şekil 1'de verilmiştir.

Derleme kriterlerine uyan makaleler, Tablo 1'de özetlenmiştir.



Şekil 4
PRISMA akış şeması

Ozon Uygulaması

Ele alınan makalelerde, ozon paravertebral kaslara (12,13) (n=2), ya da intradiskal (1,14–19) (n=7) olarak uygulanmıştır. Uygulanan ozon konstantrasyonu 20 µg/ml ile 60 µg/ml arasında değişim göstermektedir. Uygulanan ozon hacmi ise 4ml ile 30ml arasında değişmektedir. Uygulamalar tek seans halinde ya da birkaç (en fazla 8) seansta gerçekleştirilmiştir. Bazı araştırmalarda sadece ozon uygulaması yapılırken (12,13,15,18) (n=4), bazı araştırmalar ozon enjeksiyonunun etkisini başka tedavi yöntemleriyle kombinasyon halinde araştırmıştır (1,14,16,17,19) (n=5).

Temel Sonuç Ölçütleri

Araştırmaların temel sonuç ölçütü sıklıkla Görsel Analog Skala ile ölçülen ağrı olmuş (12–17,19), bazı araştırmalar Roland Morris Özürlülük İndeksi ya da Oswestry Özürlülük İndeksi gibi indekslerden ve manyetik rezonans görüntüleme ile yapılan ölçüm ve niteliksel değerlendirmelerden de yararlanmışlardır.

Tartışma

Son 10 yıl içinde, Google Scholar, PubMed ve ScienceDirect'te yayınlanmış ve bu derlemenin dahil edilme kriterlerini karşılayan sadece dokuz adet randomize kontrollü klinik araştırma tespit edilebilmiştir. Bu araştırmaların toplam katılımcı sayısı 1098'dir. Bu sayı her ne kadar büyük görünse de, semptomatik LDH'nin toplumdaki yaygınlığının %1-3 olduğu göz önüne alındığında daha geniş kapsamlı klinik araştırmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir (20).

Intradiskal ozon enjeksiyonu araştırmalarda sık başvurulan bir uygulama yöntemi olmuştur. Ozonun direkt olarak nükleus pulposusa enjeksiyonu sonrasında, ozonun intradiskal sıvıda çözündüğü bilinmektedir. Çözünmüş haldeki ozon, nükleus pulposusun yapısında bulunan proteoglikanlar ve glikozaminoglikanlar gibi makromoleküllerle reaksiyona girer. Bu reaksiyonlar, galaktoz, glukuronik asit, glisin, 4-hidroksiprolin gibi makromoleküllerin oksidasyonu ve üç boyutlu konfigürasyonunun bozulması ile sonuçlanır. Yapının bu şekilde kollabe olması, içeride hapis halde olan sıvının serbest kalmasına ve sonra yeniden reabsorbe olmasına yol açar. Bu durum disk içi basıncı ve dolayısıyla sinir kökü üzerindeki basıncı düşürür, böylece sinir kökü üzerindeki basınç nedeniyle ortaya çıkan ağrı geriler (21).

Araştırma sonuçları, intradiskal ozon enjeksiyonunun, hastaların cerrahi operasyona ihtiyaç duyma sıklığını düşürdüğünü ortaya koymuştur (17,18). Clavo ve arkadaşlarının araştırmasında, disk içine oksijen enjeksiyonu yapılan sham grubunun %60'ı ilerleyen süreçte cerrahi operasyon geçirirken, disk içine ozon enjeksiyonu yapılan çalışma grubunda bu oran %20 olarak bulunmuştur (17). Bu bulgu ile uyumlu şekilde, Kelekis ve arkadaşlarının araştırmasında, hastalar cerrahi (diskektomi/mikrodiskektomi) ve OT grubuna ayrılmış, ozon tedavi grubundaki hastaların %71'i ilerleyen süreçte cerrahi tedavi ihtiyacı duymamıştır (18). Cerrahi operasyon olmaksızın şikayetlerde iyileşme sağlanabilmesi OT'nin büyük bir avantajı olarak görülmektedir. OT, hastaların hastanede geçirdikleri süre ve buna bağlı olarak tedavi masrafları, ameliyat olan kişilere göre daha düşük olmaktadır (17,18). Hem güvenlik (cerrahi komplikasyonlarından korun-

Tablo 1 Sistematik derlemeye dahil edilme kriterlerini karşılayan araştırmalar hakkında özet bilgi

Yazarlar ve Yıl	Yöntem	Ozon enjeksiyonu	Değerlendirilen Parametreler ve Değerlendirme Zamanları	Sonuçlar
Perri ve ark. 2016 ¹⁴	517 hasta Kontrol grubu: : 260 kişi (159 erkek, 101 kadın) İntraforaminal steroid ve lokal anestetik enjeksiyonu, Çalışma grubu: 257 kişi (163 erkek, 94 kadın) İntraforaminal steroid + lokal anestetik enjeksiyonu + O ₂ -O ₃ enjeksiyonu	Enjeksiyon yeri: İntradiskal Ozon Konsantrasyonu ve Dozu: 8-10 mL (28 µg/ml) Enjeksiyonlar BT rehberliğinde.	Görsel Analog Skala (VAS) ile ağrı Tedavi öncesinde ve tedavi sonrası 2, 4 ve 6. ayda	Tedavinin 2. ve 4. Ayında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir. Tedavinin 6. ayında çalışma grubunda VAS skoru 3'ün altına düşenlerin oranı %80,9 iken, kontrol grubunda bu oran %31,53 olmuştur.
Niu ve ark. 20018 ¹⁵	80 hasta (49 erkek, 31 kadın) Grup A (Kontrol): ilaç tedavisi Grup B,C,D: Ozon enjeksiyonu.	Enjeksiyon yeri: İntradiskal Ozon Konsantrasyonu ve Dozu: Grup B: 20 µg/ml Grup C: 40 µg/ml Grup D: 60 µg/ml Enjeksiyonlar BT rehberliğinde.	Serum IL-6, IgM, ve IgG düzeyi. Süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesi. Görsel Analog Skala (VAS) skoru Tedavi öncesi, tedavi sonrası 6. ve 12. aylarda	Tüm gruplarda IL-6, IgM, IgG, ve VAS düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı miktarda azalmış, SOD aktivitesi artmış. VAS skorunda en belirgin düşüş 40 µg/ml ozon enjeksiyonu grubunda. En yüksek tedavi etkinliği Grup C'de.
Perri ve ark. 2015 ¹⁶	154 hasta (89 erkek ve 65 kadın) Kontrol grubu: 77 hasta, intraforaminal steroid ve lokal anestetik enjeksiyonu Çalışma grubu: 77 hasta, intraforaminal steroid+ lokal anestetik + Ozon enjeksiyonu	Enjeksiyon yeri: Epidural ve intradiskal Ozon Konsantrasyonu ve Dozu: Toplam 10 mL (28 µg/ml) O ₂ -O ₃ 4 ml intraforaminal ve epidural alana, 6 ml intradiskal. Enjeksiyonlar BT rehberliğinde.	Görsel Analog Skala (VAS) ile ağrı değerlendirilmesi, Manyetik Rezonans Görüntüleme ile kalitatif ve kantitatif analiz Tedavi öncesi, tedavi sonrası 2., 4. ve 6. ayda	Tedavi sonrası 2. ve 4. ayda ağrı skorlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yok. 6. ayda çalışma grubunun %75,3'ünün, kontrol grubunun %38,9'unun VAS skoru 3'ün altına inmiş (p < 0,001).
Clavo ve ark. 2021 ¹⁷	19 hasta Cerrahi grubu: 9 hasta, Diskektomi/Mikrodiskektomi Ozon grubu: 5 hasta İntradiskal O ₂ -O ₃ infiltrasyonu + foraminal "O ₂ -O ₃ + steroid + anestetik" infiltrasyonu (Sham) Kontrol grubu: 5 hasta intradiskal O ₂ infiltrasyonu + foraminal "O ₂ + steroid + anestetik" infiltrasyonu	Enjeksiyon yeri: İntradiskal ve foraminal Ozon Konsantrasyonu: 27 µg/mL	Görsel Analog Skala (VAS), Hastanede yatış süresi, Tedavi masrafı, ilerleyen dönemde cerrahi operasyon geçirme oranı. Tedavi öncesi ve 5 yıl sonra	Ozon infiltrasyonu yapılan hastaların %20'si, sham kontrol grubunun ise %60'ı ilerleyen dönemde cerrahi operasyon geçirdi. Ozon grubunun, cerrahi grubuna kıyasla hastanede yatış süresi ve tedavi masrafları istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha düşük bulundu.

Tablo 1

Sistemantik derlemeye dahil edilme kriterlerini karşılayan araştırmalar hakkında özet bilgi-devamı

Yazarlar ve Yıl	Yöntem	Ozon enjeksiyonu	Değerlendirilen Parametreler ve Değerlendirme Zamanları	Sonuçlar
Kelekis ve ark. 2021 ¹⁸	49 hasta (32 erkek, 17 kadın) Ozon tedavi grubu: 25 kişi Cerrahi grubu: 24 kişi, mikrodiskektomi	Enjeksiyon yeri: İntradiskal Ozon Konsantrasyonu: 35±3 µg/mL	Bacak ağrısı, Numerik Orantılama Ölçeği, Roland Morris Özürlülük İndeksi, EQ-5D Yaşam Kalitesi Ölçeği Tedavi öncesi, Tedavi sonrası 1. hafta, 1., 3. ve 6. aylarda	Değerlendirilen parametreler açısından gruplar arası istatistiksel anlamlı fark izlenmedi. İntradiskal oksijen tedavisi uygulanan hastaların %71'i cerrahiye gitmedi. Ozon tedavi grubunda işlem süresi daha kısaydı ve taburculuk daha hızlı oldu.
Ankur ve ark. 2014 ¹⁹	90 hasta Ozon tedavi grubu: 30 hasta Termokoagülasyon grubu: İntradiskal radyofrekans termokoagülasyon (80°C, 360 saniye) uygulandı. Kombine grup: Ozon enjeksiyonu + intradiskal radyofrekans termokoagülasyon (80°C, 360 saniye)	Enjeksiyon yeri: İntradiskal Ozon Dozu ve Konsantrasyonu: 4- 7 mL, 30 µg/mL Enjeksiyonlar floroskopi rehberliğinde.	Görsel Analog Skala (VAS) ve Oswestry Özürlülük İndeksi (OÖİ) Tedavi öncesi, tedavi sonrası 2. hafta, 1., 3. ve 6. aylar ve 1. yılda	Tüm grupların VAS ve OÖİ değerleri başlangıca göre anlamlı derecede azalmış. Kombine tedavi grubunun VAS ve OÖİ değerleri diğer gruba göre istatistiksel anlamlı miktarda daha düşük bulunmuş.
Zhang ve ark.2020 ¹	113 hasta Tedavi grubu: 73 hasta Radyofrekans + ozon enjeksiyonu + antiinflamatuvar analjezik (0.25% lidokain, 4 mg triamsinolon asetonid, 0.9% NaCL) enjeksiyonu geleneksel Çin tıbbi "kanca" operasyonu Kontrol grubu: 40 hasta lomber intervertebral disk radyofrekans tedavisi	Enjeksiyon yeri: İntradiskal Ozon Dozu ve Konsantrasyonu: 10ml 60 µg/mL Enjeksiyonlar floroskopi rehberliğinde.	Numerik Orantılama Ölçeği ile değerlendirilen ağrı Tedavi öncesi, tedavi sonrası 1., ve 3. ay ve 1. yılda	Tedavi sonrası her ölçüm zamanında tedavi grubunun ağrı miktarı, kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı miktarda daha az bulunmuştur.
Melchionda ve ark. 2012 ¹³	38 hasta Çalışma grubu: 20 hasta Ozon-oksijen enjeksiyonu Kontrol grubu: 18 hasta Konvansiyonel antiinflamatuvar-analjezik ilaç tedavisi	Enjeksiyon yeri: Paravertebral	Görsel Analog Skala (VAS), Manyetik rezonans görüntüleme (MR), Elektromyografi (EMG), Oswestry Özürlülük İndeksi (OÖİ) Tedavi öncesi, tedavi sonrası 1, 2 ve 4. Hafta ve 3 ve 6. aylarda	6. ayda çalışma grubunun %80'i, kontrol grubunun %50'si ağrısız. MR ve EMG sonuçlarında istatistiksel olarak anlamlı fark yok.
Sucuoglu ve ark. 2021 ¹²	38 hasta Çalışma grubu: 20 kişi, Kontrol grubu: 18 kişi Çalışma ve kontrol grubuna haftada 2 seans, toplam 8 seans enjeksiyon	Enjeksiyon yeri: Paravertebral Ozon Konsantrasyonu ve Dozu: 20-25 µg/ml (30 ml) Plasebo kontrol grubuna: 0,1 µg/ml (30 ml) ozon enjeksiyonu	Görsel Analog Skala (VAS), ve Oswestry Özürlülük İndeksi (OÖİ) Tedavi öncesi, tedavi başlangıcından 15 ve 30 gün sonra, tedavi bitiminden 1 ay sonra	VAS ve OÖİ her iki grupta da son değerlendirmede, başlangıca kıyasla anlamlı iyileşmiş. 15.gün, 30. Ay ve takipteki 1. Ayda ozon tedavi grubu'nun VAS ve OÖİ skorları istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük saptanmış. En belirgin fark tedavi bitiminden sonraki 1. ayda.

BT: Bilgisayarlı tomografi, VAS: Görsel Analog Skala, SOD: Süperoksit Dismutaz, OÖİ: Oswestry Özürlülük İndeksi, MR: Manyetik Rezonans Görüntüleme, EMG: Elektromyografi.

mak), hem de ekonomik etkileri OT'nin avantajları olarak öne çıkmaktadır.

Intradiskal OT, LDH tedavisinde tek başına kullanılabilir gibi, diğer tedavi seçenekleriyle kombine edilerek de kullanılabilir. Bu kombinasyonlar arasında, intradiskal ozon enjeksiyonuna ek olarak aynı seansta intraforaminal steroid ve lokal anestetik enjeksiyonu yapılması (14,16,17), veya bunlara ek olarak gerçekleştirilen radyofrekans termokoagülasyon uygulaması sayılabilir (19,22). Bu uygulamaların tamamında, OT olmaksızın yapılan tedaviden de bir miktar fayda görülmüştür ancak intradiskal ozon enjeksiyonunun tedaviye eklenmesi ile şikayetlerde daha belirgin azalma izlenmiştir. Örnek olarak, Perri ve arkadaşlarının çalışmasında sadece intraforaminal steroid ve lokal anestetik enjeksiyonu yapılan kontrol grubunun %31,53'ünde 6. ayda VAS skoru 3'ün altına düşmüştür. Ancak, bu tedavi protokolüne intradiskal ozon enjeksiyonu da eklendiğinde bu oran %80.9 olmuştur (14). Ankur ve arkadaşlarının çalışmasında ise, OT ve radyofrekans termokoagülasyon gruplara hem ayrı ayrı, hem de birlikte uygulanmıştır. En yüksek tedavi etkinliği iki modalite birlikte uygulandığında izlenmiştir (19).

Paravertebral kaslara ozon enjeksiyonu ise, LDH'ne bağlı ağrının tedavisinde indirekt bir metod olarak kullanılmaktadır. Ozon enjeksiyonu, paravertebral kaslarda 1-4 noktaya, 20 µg/ml konsantrasyonda yapılır. Birkaç tedavi seansı sonrasında ozon derişimi temkinli bir şekilde 25 µg/ml'ye kadar yükseltilebilir (21). Paravertebral kasa enjekte edilen ozonun büyük bölümü interstisyel sıvıda çözünür ve antioksidanlar ve çoklu doymamış yağ asitleri ile hemen reaksiyona girerek hidrojen peroksit ve lipid peroksidasyon ürünlerini oluşturur. Bu bileşikler lokal C nosiseptörlerini uyarır ve nihai terapötik etkinin elde edilmesi için temel bir gereklilik olan geçici ve genellikle tolere edilebilir bir ağrıya neden olur. Nosiseptörlerin uyarılması, desendan antinosiseptif sistem aracılığıyla ağrı eşliğinin yükselmesini ve antalgik bir yanıtı ortaya çıkmasına yol açar. Bu etki herhangi bir kutanöz stimülasyon veya akupunktur sırasında da çok daha düşük bir seviyede meydana gelir, ancak bu etki gazın ve üretilen kimyasalların basıncı ile birleştiğinde, daha uzun süreli ve güçlü bir nosiseptör uyarımına neden olur (21). Paravertebral enjeksiyon yönteminin kullanıldığı iki çalışmada da kontrol gruplarına kıyasla ağrıdaki azalma daha anlamlı olmuştur (12,13). Bunlardan Su-caoğlu ve arkadaşlarının araştırma dizaynında kontrol grubuna etkisi olmayacak kadar düşük derişimde (0,1 µg/ml) ozon enjeksiyonu yapılmış olması, hem plasebo etkisini, hem de akupunktur etkisini aşan bir ozon enjeksiyonu etkisi olduğunu ortaya koymaktadır (12).

Ayrıca bu çalışmada kas içine uygulanan düşük derişimli ozonun hacmi de çalışma grubundakine eşittir (30ml), yani gaz enjeksiyonunun yarattığı mekanik basınç etkisi de kontrol grubunda taklit edilmiştir. Bu bağlamda, paravertebral ozon enjeksiyonu yöntemini kullanan randomize kontrollü araştırma sayısı çok sınırlı olsa da (n=2), bu araştırmaların sonuçları umut verici görünmektedir.

Bu derlemenin bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Sistematik derlemeye dahil edilme kriterleri arasında yer alan "kontrol grubuna OT uygulanmamış olması" kriteri, zaten az olan çalışma sayısını daha da azaltmıştır. Bu da derleme sonuçlarının yorumlanmasını güçleştirmektedir.

Sonuç olarak, OT'nin hem intradiskal hem de paravertebral uygulanması, LDH tedavisinde konvansiyonel ilaç tedavisine kıyasla daha etkili olduğu ve minimal invaziv tedavilere eklendiğinde ise tedavi etkinliğini artırdığı görülmüştür. Ayrıca cerrahiye kıyasla daha az hastanede yatış süresine ve daha düşük tedavi maliyetine yol açmaktadır. Mevcut araştırma sonuçları OT'nin güvenli ve etkin olduğunu göstermektedir, ancak araştırma sayılarının yeterli olduğunu söylemek mümkün değildir ve yeni randomize kontrollü araştırmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar Çatışması Beyanı

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Finansman

Bu araştırma, kamu, ticari veya kar amacı gütmeyen sektörlerdeki finansman kuruluşlarından herhangi bir finansal destek almamıştır.

Verilerin Ulaşılabilirliği

Veriler yazarlardan talep edilebilir.

Yazar Katkıları

ZISG: Çalışmanın planlanması; Makalenin Yazımı.

MPY: Çalışmanın planlanması; Metodoloji; Makalenin Yazımı.

MCC: Metodoloji; Makalenin Yazımı

Kaynaklar

- Zhang W, Wang Z, Yin J, Bai Y, Qiu F, Zhang H, et al. Clinical Study of Radiofrequency Ozone and Injection of Anti-inflammatory Analgesic Solution into the Internal Orifice of Nerve Root Combined with Traditional Chinese Medicine Hook Operation in the Treatment of Lumbar Disc Herniation. Unpublished research (Research Square). 2021;DOI: 10.21203/rs.3.rs-138941/v1
- Elvis AM, Ekta JS. Ozone therapy: A clinical review. Journal of natural science, biology and medicine. 2011;2(1):66-70

3. Tirelli U, Cirrito C, Pavanello M, Piasentin C, Lleshi A, Taibi R. Ozone therapy in 65 patients with fibromyalgia: an effective therapy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019;23(4):1786–8.
4. Andreula CF, Simonetti L, De Santis F, Agati R, Ricci R, Leonardi M. Minimally invasive oxygen-ozone therapy for lumbar disk herniation. *Am J Neuroradiol.* 2003;24(5):996–1000.
5. Buric J, Rigobello L, Hooper D. Five and ten year follow-up on intradiscal ozone injection for disc herniation. *Int J spine Surg.* 2014;8:17. DOI: 10.14444/1017.
6. Bocci V, Borrelli E, Zanardi I, Travagli V. The usefulness of ozone treatment in spinal pain. *Drug Des Devel Ther.* 2015;9:2677.
7. de Andrade RR, de Oliveira-Neto OB, Barbosa LT, Santos IO, de Sousa-Rodrigues CF, Barbosa FT. Effectiveness of ozone therapy compared to other therapies for low back pain: a systematic review with meta-analysis of randomized clinical trials. *Rev Bras Anesthesiol.* 2019;69:493–501.
8. Rimeika G, Saba L, Arthimulam G, Della Gatta L, Davidovic K, Bonetti M, et al. Metanalysis on the effectiveness of low back pain treatment with oxygen-ozone mixture: Comparison between image-guided and non-image-guided injection techniques. *Eur J Radiol open.* 2021;8:100389.
9. Seyam O, Smith NL, Reid I, Gandhi J, Jiang W, Khan SA. Clinical utility of ozone therapy for musculoskeletal disorders. *Med Gas Res.* 2018;8(3):103.
10. Muto M, Giurazza F, Silva RP, Guarnieri G. Rational approach, technique and selection criteria treating lumbar disk herniations by oxygen–ozone therapy. *Interv Neuroradiol.* 2016;22(6):736–40.
11. Hutton B, Salanti G, Caldwell DM, Chaimani A, Schmid CH, Cameron C, et al. The PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews incorporating network meta-analyses of health care interventions: checklist and explanations. *Ann Intern Med.* 2015;162(11):777–84.
12. Sucuoğlu H, Soydaş N. Does paravertebral ozone injection have efficacy as an additional treatment for acute lumbar disc herniation? A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Back Musculoskelet Rehabil.* 2021;34(5):725–33.
13. Melchionda D, Milillo P, Manente G, Stoppino L, Macarini L. Treatment of radiculopathies: a study of efficacy and tolerability of paravertebral oxygen-ozone injections compared with pharmacological anti-inflammatory treatment. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2012;26(3):467–74.
14. Perri M, Marsecano C, Varrassi M, Giordano AV, Splendiani A, di Cesare E, et al. Indications and efficacy of O2-O3 intradiscal versus steroid intraforaminal injection in different types of disc vertebral pathologies: a prospective randomized double-blind trial with 517 patients. *Radiol Med.* 2016;121(6):463–71.
15. Niu T, Lv C, Yi G, Tang H, Gong C, Niu S. Therapeutic Effect of Medical Ozone on Lumbar Disc Herniation. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res.* 2018;24:1962–9.
16. Perri M, Grattacaso G, di Tunno V, Marsecano C, Gennarelli A, Michelini G, et al. T2 shine-through phenomena in diffusion-weighted MR imaging of lumbar discs after oxygen-ozone discolysis: a randomized, double-blind trial with steroid and O2-O3 discolysis versus steroid only. *Radiol Med.* 2015;120(10):941–50.
17. Clavo B, Robaina F, Urrutia G, Bisshopp S, Ramallo Y, Szolna A, et al. Ozone therapy versus surgery for lumbar disc herniation: A randomized double-blind controlled trial. *Complement Ther Med.* 2021;59:102724.
18. Kelekis A, Bonaldi G, Cianfoni A, Filippiadis D, Scarone P, Bernucci C, et al. Intradiscal oxygen-ozone chemonucleolysis versus microdiscectomy for lumbar disc herniation radiculopathy: a non-inferiority randomized control trial. *The spine journal.* 2022;22(6):895-909.
19. Ankur J, Rastogi V, Sujeet G, Ganesh S. Comparative study of oxygen ozone therapy, percutaneous radiofrequency thermocoagulation and their combined effects for the treatment of lumbar disc herniation. *J Adv Res Biol Sci.* 2014;6(2):153–8.
20. Jordan J, Konstantinou K, O'Dowd J. Herniated lumbar disc. *BMJ clinical evidence.* 2009;2009:1118
21. Borrelli E. Mechanism of action of oxygen ozone therapy in the treatment of disc herniation and low back pain. In: *Advances in Minimally Invasive Surgery and Therapy for Spine and Nerves.* Springer; 2011. p. 123–5.
22. Zhang Y, Ma Y, Jiang J, Ding T, Wang J. Treatment of the lumbar disc herniation with intradiscal and intraforaminal injection of oxygen-ozone. *J Back Musculoskelet Rehabil.* 2013;26(3):317–22.

