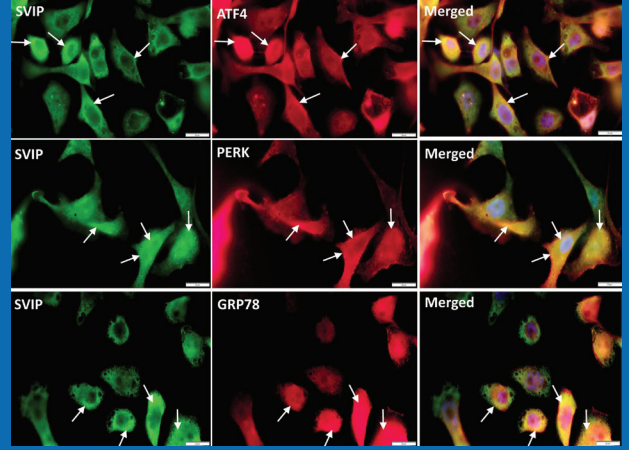


TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

Cilt / Volume 50 Sayı / Issue 2 Yıl / Year 2024



Bu Sayıda;

Beyin Tümörlerinde Sodyum Floresan Kullanımı

FMS'de SII ve Laboratuvar Bulguları

Okült Malignite

Bağımsızlığı Baskılanmış Hastalarda Gelişen Pnömoni

T.C. Vatandaşları ve Mültecilerde COVID-19

Genotyping APOE isoforms with SSP-PCR in EOAD

Health Literacy of Contraceptive Methods

Uterusta Diyabet Etkileri

Additional Intramuscular Progesterone in Luteal Phase Support

Fournier Gangreni'nde Prognoz

Depremzede Yara Kültürü

COPD and Pituitary Gonadal Axis

Management of Poseidon Group 3-4

Sjögren Sendromunda Ekstra-glandüler Bulgular

Stem Cells and Melatonin on Testicular Torsion

Adölesanlarda İşitsel İşleme ve Akademik Beceriler

Acilde Akut Koroner Sendrom Hastaları

Treatment Strategies for Terminal Ventricle

Kalp Yetmezliği ve Uyku

Fiberoptik Bronkoskopi ve Preoperatif Anksiyete

Pandemide Serebrovasküler Hastalık

Dermatomyozit ve Polimiyozit: Tek Merkez Deneyimi

Annelerin Emzirme Tutumu ve Obezite Önyargısı

Akran Zorbalığı ve Algılanan Sosyal Destek

Use of Neuronavigation in Brain Tumours

SVIP and UPR in OVCAR-3

Karalahana ve Et Tüketiminde Mide ve Kan Parametreleri

Capgras Syndrome Accompanying Schizophrenia

RNA Terapötikler

Cinsel İstismar ve Anogenital Bulgular

Tanımlayıcı Epidemiyoloji

Mesafe Koşuları ve Performans

Otoimmün Hastalıklarda Piperin

Tıp Fakültesi Adına Sahibi

Owner on behalf of the Medical
Faculty

Prof. Dr. Necmiye Funda COŞKUN

Baş Editör / Editor in Chief

Dr. Özhan EYİĞÖR

Editör / Editor

Dr. Özen ÖZ GÜL

Yayın Kurulu / Editorial Board

Dr. Güven ÖZKAYA

Dr. Aylin BİCAN DEMİR

Dr. Alper VATANSEVER

Dr. Belkıs Nihan COŞKUN

Dr. Gamze UÇAN GÜNDÜZ

Dr. Mustafa ASLIER

Dil Editörü / Language Editor

Dr. Amanda YEŞİLBURSA

Biyoistatistik Editörü /

Biostatistics Editor

Dr. Güven ÖZKAYA

İÇİNDEKİLER TABLE OF CONTENTS

| | |
|---|-----|
| ÖZĞÜN ARAŞTIRMA / RESEARCH ARTICLE | |
| Beyin Tümörlerinin Sodyum Floresan Kılavuzluğunda Rezeksiyonu: 237 Hastadan Oluşan Bir Serinin Retrospektif Analizi ve Histopatolojik Taniya Göre Yararlılığının Değerlendirilmesi <i>Sodium Fluorescence-Guided Resection of Brain Tumors: Retrospective Analysis of a Series of 237 Patients and Evaluation of its Usefulness According to Histopathologic Diagnosis</i> Alper TÜRKKAN, Ahmet BEKAR..... | 121 |
| Fibromiyalji Sendromunda Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi ve Hematolojik Laboratuvar Bulgularına Genel Bakış <i>An Overview of Systemic Immune-Inflammation Index and Hematological Laboratory Findings in Fibromyalgia Syndrome</i> Pınar ELLERGEZEN, Alev ALP, Sinan ÇAVUN, Gülce SEVDAR ÇEÇEN..... | 131 |
| Benign Endikasyonlarla Histerektomi Uygulanan Hastalarda Okült Malignensi Prevalansı: 3. Basamak Bir Hastanede 5 Yıllık Deneyim <i>Prevalence of Occult Malignancy in Patients Undergoing Hysterectomy for Benign Indications: 5-year Experience in a Tertiary Center</i> Neşet GÜMÜŞBURUN, Ulya ÜSKENT..... | 137 |
| Bağışıklığı Baskılanmış Hastalarda Gelişen Pnömonide Prognozun ve Etiyolojik Ajanların Değerlendirilmesi <i>Prognosis and Evaluation of Etiological Agents of Pneumonia in Immunocompromised Patients</i> Nilüfer Aylin ACET ÖZTÜRK, Özge AYDIN GÜÇLÜ, Orkun Eray TERZİ, Ezgi DEMİRDÖĞEN, Aslı GÖREK DİLEKTAŞLI, Esra KAZAK, Ahmet URSAVAŞ, Mehmet KARADAĞ..... | 145 |
| Acil Servise Başvuran COVID-19 Pozitif Olan Türkiye Cumhuriyeti Vatandaşları ile Mültecilerin Karşılaştırılması <i>Comparison of COVID-19 Positive Turkish Citizens and Refugees Presenting to the Emergency Department</i> Adem Samet ERBİR, Yeşim İŞLER, Halil KAYA, Melih YÜKSEL, Mehmet Oğuzhan AY, İsmail AYAN..... | 151 |
| Genotyping Apolipoprotein E (APOE) Isoforms with Sequence-Specific-Primer (SSP)-PCR in Early-Onset Alzheimer's Disease Patients: A Rapid and Revised Methodology <i>Erken Başlangıçlı Alzheimer Hastalarında Sekans-Spesifik-Primer (SSP)-PCR ile Apolipoprotein E (APOE) İzoformlarının Genotiplenmesi: Hızlı ve Revize Bir Metodoloji</i> İşıl Ezgi ERYILMAZ, Mustafa BAKAR, Ünal EGELİ, Gülşah ÇEÇENER..... | 157 |
| Relationship between Health Literacy Level and Contraceptive Method Preferences: Intrauterine Device vs. Elective Curettage <i>Sağlık Okuryazarlığı Düzeyi ile Kontraseptif Yöntem Tercihleri Arasındaki İlişki: Rahim İçi Araç ve Elektif Küretaj</i> Sakine RAHİMLİ OCAKOĞLU, Zeliha ATAĞ, Gökhan OCAKOĞLU, Hakan DEMİR..... | 165 |
| Diyabetin Uterus Dokusu Üzerinde Morfolojik Etkilerinin ve Mucin-1 Ekspresyonunun Değerlendirilmesi <i>Evaluation of the Morphological Effects of Diabetes on Uterine Tissue and Mucin-1 Expression</i> Berna ÖZDENÖĞLU KUTLU, Serpil ÜNVER SARAYDIN, Özlem DELİBAŞ..... | 171 |
| Additional Daily Intramuscular Progesterone for Luteal Phase Support does not Improve Live Birth Rates of Programmed Frozen-Thawed Embryo Transfer Cycles <i>Luteal Faz Desteğinde Günlük İntramusküler Progesteron İlavesi Donma-Çözme Embriyo Transferi Sikluslarında Canlı Doğum Oranlarını Artırmaz</i> Kiper ASLAN, İsil KASAPOĞLU, Tuğba AKKOK, Cihan ÇAKIR, Berrin AVCI, Gurkan UNCÜ..... | 177 |
| Uludağ Fournier Gangreni Şiddet İndeksi'nin Fournier Gangreni'nde Prognozu Değerlendirmedeki Katkısı <i>Contribution of Uludağ Fournier Gangrene Severity Index to Evaluating Prognosis in Fournier Gangrene</i> Mehmet Sait BERHUNİ, Hüseyin YÖNDER, Hasan ELKAN, Faik TATLI, Ali UZUNKÖY..... | 185 |
| Crush Sendromu İlişkili Enfeksiyonlar: 2023 Türkiye Depremi Sonrasında Bir Üniversite Hastanesinde Görülen Yara Enfeksiyonlarının Retrospektif Analizi <i>Crush Syndrome Related Infections: A Retrospective Analysis of Wound Infections in a University Hospital After the 2023 Earthquake in Turkey</i> İpek KOÇER, Hadiye DEMİRBAKAN, Demet ARI, Aydın BÜDEYİR..... | 191 |
| The Effect of the Severity of Chronic Obstructive Pulmonary Disease on the Pituitary Gonadal Axis <i>Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığının Şiddetinin Hipofizer Gonadal Aks Üzerine Etkisi</i> İmren MUTLU HAYAT, Halil Ferit ÖNCEL..... | 197 |
| The Effect of the Gonadotropin Dose Increment During Controlled Ovarian Hyperstimulation on Live Birth Rates of POSEIDON Group 3-4 Patients <i>Kontrollü Ovaryan Hiperstimülasyon Sırasında Gonadotropin Dazunun Artışının POSEIDON Grubu 3-4 Hastalarının Canlı Doğum Oranlarına Etkisi</i> Kiper ASLAN, İsil KASAPOĞLU, Gagayta MESUT, Tansu Bahar GURBUZ, Cihan ÇAKIR, Berrin AVCI, Gurkan UNCÜ..... | 203 |
| Primer Sjögren Sendromunda Ekstra-glandüler Bulguların Oto-antikorlarla İlişkisi <i>Relationship between Extra-glandular Manifestations and Auto-antibodies in Primary Sjögren's Syndrome</i> Nurdan YILDIRIM, Hasan YARDIMCI..... | 209 |
| Protective Effect of Mesenchymal Stem Cells and Melatonin on Testicular Torsion-Induced Infertility <i>Testiküler Torsiyonun İndüklediği Kısırlığa Mezenkimal Kök Hücrenin ve Melatoninin Korumaya Etkisi</i> Gül NEŞET, Nazlı ÇİL, Gülçin ABBAN METE..... | 215 |
| Adölesanlarda İşitsel İşleme Becerileri ile Akademik Başarı Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi <i>Evaluation of the Relationship between Auditory Processing Skills and Academic Achievement in Adolescents</i> Nuriye YILDIRIM GÖKAY, Gürbet İpek ŞAHİN KAMIŞLI..... | 223 |
| Acil Serviste Covid-19 Salgını Öncesi ve Covid-19 Salgını Döneminde Akut Koroner Sendrom Tanısı Alan Hastaların Epidemiyolojik İncelenmesi <i>Epidemiological Investigation of Patients Diagnosed with Acute Coronary Syndrome in the Emergency Department Before and After the COVID-19 Outbreak</i> Ayşe ARMAĞAN AYDOĞAN, Göksel AYDOĞAN, Şule AKKÖSE AYDIN, Vahide Aslıhan DURAK..... | 231 |
| Treatment Strategies for Unknown Anatomic Pathology Ventriculus Terminalis Case Series: Single Center Experience <i>Bilinmeyen Anatamik Patoloji Terminal Ventrikül Tedavi Stratejileri: Tek Merkez Deneyimi</i> Ali İmran ÖZMARASALI, Fakhraddin YAGUBOV, Pınar ESER, Şeref DOĞAN..... | 237 |
| Kronik Kalp Yetmezliği Hastalarında Uyku Yapısının Polisomnografik Verilerle Değerlendirilmesi <i>Assessment of Sleep Structure in Patients with Chronic Heart Failure Using Polysomnographic</i> Ebru YAŞAR, Furkan SARIDAŞ, Bilnur YAŞAR, Aylin BİCAN DEMİR..... | 243 |
| Fiberoptik Bronkoskopi İşlemi Uygulanan Hastalarda Preoperatif Anksiyete Düzeyini Etkileyen Etmenler <i>Factors Affecting Preoperative Anxiety Level in Patients Undergoing Fiberoptic Bronchoscopy</i> Özge AYDIN GÜÇLÜ, Nilüfer Aylin ACET ÖZTÜRK, Ezgi DEMİRDÖĞEN, Samira SÜLEYMANOVA, Aslı GÖREK DİLEKTAŞLI, Ahmet URSAVAŞ, Çiğdem KUŞKU, Mehmet KARADAĞ..... | 251 |
| COVID-19 Pandemi Sürecinde Serebrovasküler Hastalık Tanısı ile Acil Servise Başvuran Hastaların Analizi <i>Analysis of Patients in the Emergency Department With a Diagnosis of Cerebrovascular Disease During the COVID-19 Pandemic</i> Duygu KARAKAŞ USLUSOY, Vahide Aslıhan DURAK, İbrahim USLUSOY, Göksel AYDOĞAN, Halil İbrahim ÇIKRIKLAR..... | 257 |
| Dermatomyozit ve Polimiyozit Tanılarıyla İzlediğimiz Hastaların Klinik Özellikleri ve Tedavi Yönetimi: Tek Merkez Deneyimi <i>Clinical Characteristics And Treatment Management Of Patients With Dermatomyositis and Polymyositis: A Single Center Experience</i> Nagehan DİK KUTLU, Hakan GÜDDÜZ, Belkis Nihan COŞKUN, Burcu YAĞIZ, Hüseyin Ediz DALKILIÇ, Yavuz PEHLÜVAN..... | 263 |
| 0-24 Aylık Bebeği Olan Annelerin Emzirme Tutumları ve Obezite Ön Yargısı ile İlişkisi <i>Breastfeeding Attitudes of Mothers with 0-24 Month-old Infants and Their Relationship with Obesity Prejudice</i> Gülser UNCULAR, Arda BÖRLÜ..... | 273 |
| Klinik Bir Örnekte Ergenlerde Ergenler Zorbalığı Sıklığı, Zorbalık Özellikleri ve Zorbalığın Algılanan Sosyal Destekle İlişkisi <i>Frequency of Peer Bullying, Characteristics of Bullying, and Relationship of Bullying to Perceived Social Support in Adolescents in a Clinical Sample</i> Fatma COŞKUN, Ayşegül METİN EMRE, Ayşegül Tuğba HİRA SELEN..... | 281 |
| Evaluation of the Use of Intraoperative Neuronavigation in the Surgery of Brain Tumors: Single Center Experience and Retrospective Analysis of 172 Cases <i>Beyin Tümörlerinin Cerrahisinde İntraoperatif Nöronavigasyon Kullanımının Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi ve 172 Vakanın Retrospektif Analizi</i> Alper TÜRKKAN, Ahmet BEKAR..... | 289 |
| Investigation of the Immunoeexpression of SVIP and UPR Pathway Proteins in Ovarian Adenocarcinoma Cell Line OVCAr-3 <i>Ovcar-3 Ovarian Adenokarsinoma Hücre Hatında SVIP ve UPR Proteinlerinin İmmünoekspresyonunun Araştırılması</i> Ebru ALIMOĞULLARI, Bahar KARTAL..... | 299 |
| Doğu Karadeniz Bölgesi'nde Sık Tüketilen Brassica Oleracea Var. Acephala (Karalahana) Bitkisi ve Kırmızı Et Tüketiminin Mide ve Kan Parametreleri Üzerine Etkileri <i>The Effects of Brassica Oleracea Var. Acephala (Kale) Plant Consumption, which is Commonly Consumed in The Eastern Black Sea Region and Red Meat Consumption, On Stomach and Blood Parameters</i> Hüseyin Emre AYDIN, Muhammed AYDIN, Özge AYDIN, Ahmet Cumhur DÜLGER..... | 305 |
| OLGU BİLDİRİMİ / CASE REPORT | |
| Capgras Syndrome Accompanying Schizophrenia: An Adolescent Case Report <i>Şizofreni ile Birlikte Gösteren Capgras Sendromu: Bir Ergen Olgu Sunumu</i> Mehtap EROĞLU..... | 313 |
| DERLEME / REVIEW | |
| RNA Temelli Terapötik Yaklaşımlar <i>RNA-Based Therapeutic Approaches</i> İsmail KORKMAZ, Serdal ARSLAN..... | 317 |
| Çocuklarda Cinsel İstismar ile Karıştırılabilecek Anogenital Bulgular <i>Anogenital Findings That Can Be Confused with Sexual Abuse in Children</i> Mehmet ATILGAN, Okan KILINÇ, İrem Tuğçe TOKSOY, Tansu Benu TATAR..... | 331 |
| Tanımlayıcı Epidemiyoloji <i>Descriptive Epidemiology</i> Hanife UZAR, Eda KARADOĞAN, Banu ÇAKIR..... | 339 |
| Mesafe Koşularında Performansı Etkileyen Fizyolojik, Mekanik ve Genetik Farklılıklar <i>Physiological, Mechanical and Genetic Differences Affecting Performance in Distance Running</i> Selen YILDIZ, Selma Arzu VARDAR..... | 347 |
| Otoimmün Hastalıkların Tedavisi İçin Yeni Bir Umud: Piperin <i>A New Hope for the Treatment of Autoimmune Diseases: Piperine</i> Ali Eren İŞKIN, Abdurrahman ŞİMŞEK, Ferah BUDAK..... | 357 |

ISSN 1300-414X
e-ISSN 2645-9027



ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

Journal of Uludağ University Medical Faculty

Cilt 50 / Sayı 2 / 2024

Volume 50 / Issue 2 / 2024

Tıp Fakültesi Adına Sahibi
Owner on behalf of the Medical Faculty

Prof. Dr. Necmiye Funda COŞKUN
Dekan / Dean

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi / Bursa Uludağ University Faculty of Medicine

Baş Editör / Editor in Chief

Dr. Özhan EYİGÖR

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji AD.
Bursa Uludağ University Faculty of Medicine Department of Histology and Embryology

Editör / Editor

Dr. Özen ÖZ GÜL

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD.
Bursa Uludağ University Faculty of Medicine Department of Internal Diseases

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

Journal of Uludağ University Medical Faculty

Cilt / Volume: 50 / Sayı / Issue: 2 / 2024

Yayın Kurulu / Editorial Board

Dr. Güven ÖZKAYA

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik AD.
Bursa Uludağ University Faculty of Medicine Department of Biostatistics

Dr. Aylin BİCAN DEMİR

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD.
Bursa Uludağ University Faculty of Medicine Department of Neurology

Dr. Alper VATANSEVER

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi AD.
Bursa Uludağ University Faculty of Medicine Department of Anatomy

Dr. Belkıs Nihan COŞKUN

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD.
Bursa Uludağ University Faculty of Medicine Department of Internal Diseases

Dr. Gamze UÇAN GÜNDÜZ

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD.
Bursa Uludağ University Faculty of Medicine Department of Ophthalmology

Dr. Mustafa ASLIER

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD.
Bursa Uludağ University Faculty of Medicine Department of Otorhinolaryngology

Dil Editörü / Language Editor

Dr. Amanda YEŞİLBURSA

Bursa Uludağ Üniversitesi Eğitim Fakültesi Göz Hastalıkları AD.
Bursa Uludağ University Faculty of Education Department of Foreign Language Education

Biyoistatistik Editörü / Biostatistics Editor

Dr. Güven ÖZKAYA

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik AD.
Bursa Uludağ University Faculty of Medicine Department of Biostatistics

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

Journal of Uludağ University Medical Faculty

Cilt / Volume: 50 / Sayı / Issue: 2 / 2024

DANIŞMA KURULU / ADVISORY BOARD

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

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

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Organıdır. / Published by Bursa Uludağ University Faculty of Medicine

Yılda 3 kez Nisan / Ağustos ve Aralık aylarında çevrimiçi olarak yayınlanır. / Published online 3 times a year in April, August and December.

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

Tel / Phone: (0.224) 4428017 / Faks: (0.224) 4428047 e-posta: uludag.tip.dergisi@gmail.com

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

Dizgi-Baskı / Typesetting-Printing: Bursa Uludağ Üniversitesi Basımevi Bursa – 2024

İÇİNDEKİLER

TABLE OF CONTENTS

ÖZGÜN ARAŞTIRMA / RESEARCH ARTICLE

- Beyin Tümörlerinin Sodyum Floresan Kılavuzluğunda Rezeksiyonu: 237 Hastadan Oluşan Bir Serinin Retrospektif Analizi ve Histopatolojik Tanıya Göre Yararlılığının Değerlendirilmesi**
Sodium Fluorescence-Guided Resection of Brain Tumors: Retrospective Analysis of a Series of 237 Patients and Evaluation of its Usefulness According to Histopathologic Diagnosis
Alper TÜRKKAN, Ahmet BEKAR121
- Fibromiyalji Sendromunda Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi ve Hematolojik Laboratuvar Bulgularına Genel Bakış**
An Overview of Systemic Immune-Inflammation Index and Hematological Laboratory Findings in Fibromyalgia Syndrome
Pinar ELLERGEZEN, Alev ALP, Sinan ÇAVUN, Gülce SEVDAR ÇEÇEN131
- Benign Endikasyonlarla Histerektomi Uygulanan Hastalarda Okült Malignensi Prevalansı: 3. Basamak Bir Hastanede 5 Yıllık Deneyim**
Prevalence of Occult Malignancy in Patients Undergoing Hysterectomy for Benign Indications: 5-year Experience in a Tertiary Center
Neşet GÜMÜŞBURUN, Ulya ÜSKENT137
- Bağıışıklığı Baskılanmış Hastalarda Gelişen Pnömonide Prognozun ve Etiyolojik Ajanların Değerlendirilmesi**
Prognosis and Evaluation of Etiological Agents of Pneumonia in Immunocompromised Patients
Nilüfer Aylın ACET ÖZTÜRK, Özge AYDIN GÜÇLÜ, Orkun Eray TERZİ, Ezgi DEMİRDÖĞEN, Aslı GÖREK DİLEKTAŞLI, Esra KAZAK, Ahmet URSAVAŞ, Mehmet KARADAĞ145
- Acil Servise Başvuran COVID-19 Pozitif Olan Türkiye Cumhuriyeti Vatandaşları ile Mültecilerin Karşılaştırılması**
Comparison of COVID-19 Positive Turkish Citizens and Refugees Presenting to the Emergency Department
Adem Samet ERBİR, Yeşim İŞLER, Halil KAYA, Melih YÜKSEL, Mehmet Oğuzhan AY, İsmail AYAN151
- Genotyping Apolipoprotein E (APOE) Isoforms with Sequence-Specific-Primer (SSP)-PCR in Early-Onset Alzheimer's Disease Patients: A Rapid and Revised Methodology**
Erken Başlangıçlı Alzheimer Hastalarında Sekans-Spesifik-Primer (SSP)-PCR ile Apolipoprotein E (APOE) İzofomlarının Genotiplendirilmesi: Hızlı ve Revize Bir Metodoloji
Işıl Ezgi ERYILMAZ, Mustafa BAKAR, Ünal EGELİ, Gülşah ÇEÇENER157
- Relationship between Health Literacy Level and Contraceptive Method Preferences: Intrauterine Device vs. Elective Curettage**
Sağlık Okuryazarlığı Düzeyi ile Kontraseptif Yöntem Tercihleri Arasındaki İlişki: Rahim İçi Araç ve Elektif Küretaj
Sakine RAHIMLI OCAKOGLU, Zeliha ATAĞ, Gokhan OCAKOGLU, Hakan DEMIRCI165
- Diyabetin Uterus Dokusu Üzerinde Morfolojik Etkilerinin ve Mucin-1 Ekspresyonunun Değerlendirilmesi**
Evaluation of the Morphological Effects of Diabetes on Uterine Tissue and Mucin-1 Expression
Berna ÖZDENOĞLU KUTLU, Serpil ÜNVER SARAYDIN, Özlem DELİBAŞ171

| | |
|---|------------|
| Additional Daily Intramuscular Progesterone for Luteal Phase Support does not Improve Live Birth Rates of Programmed Frozen-Thawed Embryo Transfer Cycles <i>Luteal Faz Desteğinde Günlük Intramuskuler Progesteron İlavesi Donma-Çözme Embriyo Transferi Sikluslarında Canlı Doğum Oranlarını Artırmaz</i> Kiper ASLAN, Isil KASAPOGLU, Tugba AKKOK, Cihan CAKIR, Berrin AVCI, Gurkan UNCU..... | 177 |
| Uludağ Fournier Gangreni Şiddet İndeksi'nin Fournier Gangreni'nde Prognozu Değerlendirmedeki Katkısı <i>Contribution of Uludağ Fournier Gangrene Severity Index to Evaluating Prognosis in Fournier Gangrene</i> Mehmet Sait BERHUNİ, Hüseyin YÖNDER, Hasan ELKAN, Faik TATLI, Ali UZUNKÖY | 185 |
| Crush Sendromu İlişkili Enfeksiyonlar: 2023 Türkiye Depremi Sonrasında Bir Üniversite Hastanesinde Görülen Yara Enfeksiyonlarının Retrospektif Analizi <i>Crush Syndrome Related Infections: A Retrospective Analysis of Wound Infections in a University Hospital After the 2023 Earthquake in Turkey</i> İpek KOÇER, Hadiye DEMİRBAKAN, Demet ARI, Aydın BÜDEYRİ | 191 |
| The Effect of the Severity of Chronic Obstructive Pulmonary Disease on the Pituitary Gonadal Axis <i>Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığının Şiddetinin Hipofizer Gonadal Aks Üzerine Etkisi</i> İmren MUTLU HAYAT, Halil Ferat ÖNCEL..... | 197 |
| The Effect of the Gonadotropin Dose Increment During Controlled Ovarian Hyperstimulation on Live Birth Rates of POSEIDON Group 3-4 Patients <i>Kontrollü Ovaryan Hiperstimülasyon Sırasında Gonadotropin Dozunun Artışının POSEİDON Grubu 3-4 Hastalarının Canlı Doğum Oranlarına Etkisi</i> Kiper ASLAN, Isil KASAPOGLU, Cagatay MESUT, Tansu Bahar GURBUZ, Cihan CAKIR, Berrin AVCI, Gurkan UNCU..... | 203 |
| Primer Sjögren Sendromunda Ekstra-glandüler Bulguların Oto-antikorlarla İlişkisi <i>Relationship between Extra-glandular Manifestations and Auto-antibodies in Primary Sjögren's Syndrome</i> Nurdan YILDIRIM, Hasan YARDIMCI | 209 |
| Protective Effect of Mesenchymal Stem Cells and Melatonin on Testicular Torsion-Induced Infertility <i>Testiküler Torsiyonun İndüklediği Kısırlığa Mezenkimal Kök Hücrenin ve Melatoninin Koruyucu Etkisi</i> Gül NEŞET, Nazlı ÇİL, Gülçin ABBAN METE | 215 |
| Adölesanlarda İşitsel İşleme Becerileri ile Akademik Başarı Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi <i>Evaluation of the Relationship between Auditory Processing Skills and Academic Achievement in Adolescents</i> Nuriye YILDIRIM GÖKAY, Gurbet İpek ŞAHİN KAMIŞLI | 223 |
| Acil Serviste Covid-19 Salgını Öncesi ve Covid-19 Salgını Döneminde Akut Koroner Sendrom Tanısı Alan Hastaların Epidemiyolojik İncelenmesi <i>Epidemiological Investigation of Patients Diagnosed with Acute Coronary Syndrome in the Emergency Department Before and After the COVID-19 Outbreak</i> Ayşe ARMAĞAN AYDOĞAN, Göksele AYDOĞAN, Şule AKKÖSE AYDIN, Vahide Aslıhan DURAK..... | 231 |
| Treatment Strategies for Unknown Anatomic Pathology Ventriculus Terminalis Case Series: Single Center Experience <i>Bilinmeyen Anatomi Patoloji Terminal Ventrikül Tedavi Stratejileri: Tek Merkez Deneyimi</i> Ali İmran ÖZMARASALI, Fakhraddin YAGUBOV, Pınar ESER, Şeref DOĞAN..... | 237 |

| | |
|---|------------|
| Kronik Kalp Yetmezliği Hastalarında Uyku Yapısının Polisomnografik Verilerle Değerlendirilmesi <i>Assessment of Sleep Structure in Patients with Chronic Heart Failure Using Polysomnographic</i> Ebru YAŞAR, Furkan SARIDAŞ, Bilnur YAŞAR, Aylin BİCAN DEMİR | 243 |
| Fiberoptik Bronkoskopi İşlemi Uygulanan Hastalarda Preoperatif Anksiyete Düzeyini Etkileyen Etmenler <i>Factors Affecting Preoperative Anxiety Level in Patients Undergoing Fiberoptic Bronchoscopy</i> Özge AYDIN GÜÇLÜ, Nilüfer Aylın ACET ÖZTÜRK, Ezgi DEMİRDÖĞEN, Samira SÜLEYMANOVA, Aslı GÖREK DİLEKTAŞLI, Ahmet URSAVAŞ, Çiğdem KUŞKU, Mehmet KARADAĞ | 251 |
| COVID-19 Pandemi Sürecinde Serebrovasküler Hastalık Tanısı İle Acil Servise Başvuran Hastaların Analizi <i>Analysis of Patients in the Emergency Department With a Diagnosis of Cerebrovascular Disease During the COVID-19 Pandemic</i> Duygu KARAKAŞ USLUSOY, Vahide Aslıhan DURAK, İbrahim USLUSOY, Göksel AYDOĞAN, Halil İbrahim ÇIKRIKLAR..... | 257 |
| Dermatomyozit ve Polimiyozit Tanılarıyla İzlediğimiz Hastaların Klinik Özellikleri ve Tedavi Yönetimi: Tek Merkez Deneyimi <i>Clinical Characteristics And Treatment Management Of Patients With Dermatomyositis and Polymyositis: A Single Center Experience</i> Nagehan DİK KUTLU, Hakan GÜDÜCÜ, Belkis Nihan COŞKUN, Burcu YAĞIZ, Hüseyin Ediz DALKILIÇ, Yavuz PEHLİVAN..... | 263 |
| 0-24 Aylık Bebeği Olan Annelerin Emzirme Tutumları ve Obezite Ön Yargısı ile İlişkisi <i>Breastfeeding Attitudes of Mothers with 0-24 Month-old Infants and Their Relationship with Obesity Prejudice</i> Gülser UNCULAR, Arda BORLU | 273 |
| Klinik Bir Örneklemede Ergenlerde Akran Zorbalığı Sıklığı, Zorbalık Özellikleri ve Zorbalığın Algılanan Sosyal Destekle İlişkisi <i>Frequency of Peer Bullying, Characteristics of Bullying, and Relationship of Bullying to Perceived Social Support in Adolescents in a Clinical Sample</i> Fatma COŞKUN, Ayşegül METİN EMRE, Ayşegül Tuğba HİRA SELEN | 281 |
| Evaluation of the Use of Intraoperative Neuronavigation in the Surgery of Brain Tumors: Single Center Experience and Retrospective Analysis of 172 Cases <i>Beyin Tümörlerinin Cerrahisinde İnteroperatif Nöronavigasyon Kullanımının Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi ve 172 Vakanın Retrospektif Analizi</i> Alper TÜRKKAN, Ahmet BEKAR | 289 |
| Investigation of the Immunoexpression of SVIP and UPR Pathway Proteins in Ovarian Adenocarcinoma Cell Line OVCAR-3 <i>OvcAR-3 Ovarian Adenokarsinoma Hücre Hattında SVIP ve UPR Proteinlerinin İmmünoekspresyonunun Araştırılması</i> Ebru ALIMOĞULLARI, Bahar KARTAL..... | 299 |
| Doğu Karadeniz Bölgesi'nde Sık Tüketilen Brassica Oleracea Var. Acephala (Karalahana) Bitkisi ve Kırmızı Et Tüketiminin Mide ve Kan Parametreleri Üzerine Etkileri <i>The Effects of Brassica Oleracea Var. Acephala (Kale) Plant Consumption, which is Commonly Consumed in The Eastern Black Sea Region and Red Meat Consumption, On Stomach and Blood Parameters</i> Hüseyin Emre AYDIN, Muhammed AYDIN, Özge AYDIN, Ahmet Cumhur DÜLGER | 305 |

OLGU BİLDİRİMİ / CASE REPORT

Capgras Syndrome Accompanying Schizophrenia: An Adolescent Case Report

Şizofreni ile Birliktelik Gösteren Capgras Sendromu: Bir Ergen Olgu Sunumu

Mehtap EROGLU.....313

DERLEME / REVIEW

RNA Temelli Terapötik Yaklaşımlar

RNA-Based Therapeutic Approaches

İsmail KORKMAZ, Serdal ARSLAN.....317

Çocuklarda Cinsel İstismar ile Karıştırılabilecek Anogenital Bulgular

Anogenital Findings That Can Be Confused with Sexual Abuse in Children

Mehmet ATILGAN, Okan KILINÇ, İrem Tuğçe TOKSOY, Tansu Bensu TATAR331

Tanımlayıcı Epidemiyoloji

Descriptive Epidemiology

Hanife UZAR, Eda KARADOĞAN, Banu ÇAKIR339

Mesafe Koşularında Performansı Etkileyen Fizyolojik, Mekanik ve Genetik Farklılıklar

Physiological, Mechanical and Genetic Differences Affecting Performance in Distance Running

Selen YILDIZ, Selma Arzu VARDAR347

Otoimmün Hastalıkların Tedavisi İçin Yeni Bir Umut: Piperin

A New Hope for the Treatment of Autoimmune Diseases: Piperine

Ali Eren IŞKIN, Abdurrahman ŞİMŞEK, Ferah BUDAK.....357

Kapak Fotoğrafı: E. Alimoğulları ve B. Kartal "Ovcar-3 Ovarian Adenokarsinoma Hücre Hattında SVIP ve UPR Proteinlerinin İmmünoekspresyonunun Araştırılması" başlıklı makalesinden alınmıştır.

Cover Photograph: Adapted from E. Alimogulları and B. Kartal article titled "Investigation of the Immunoexpression of SVIP and UPR Pathway Proteins in Ovarian Adenocarcinoma Cell Line OVCAR-3"

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Beyin Tümörlerinin Sodyum Floresan Kılavuzluğunda Rezeksiyonu: 237 Hastadan Oluşan Bir Serinin Retrospektif Analizi ve Histopatolojik Tanıya Göre Yararlılığının Değerlendirilmesi

Alper TÜRKKAN¹, Ahmet BEKAR²

¹ Bursa Medica Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, Bursa, Türkiye.

² Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye.

ÖZET

Beyin tümörlü hastaların tedavisinde cerrahi rezeksiyon en önemli prognostik faktörlerden biridir. Sodyum floresan (NaFl), beyin tümörlerinde introperatif görselleştirme için kullanılan floresan bir maddedir. Özel filtre (FL 560 nm) ile donatılmış mikroskop ışığının altında tümöral dokuda yeşil floresan renk oluşmasını sağlar. Bununla birlikte intrakranial yerleşimli her tümörde aynı oranda floresan yoğunluğu sağlayamaz. Bu çalışmada farklı histopatolojik tanılarıdaki beyin tümörlerinin cerrahisinde NaFl'nin floresan etkisini ve güvenliğini araştırmak amaçlanmıştır. 2020-2023 yılları arasında beyin tümörü nedeniyle NaFl rehberliğinde opere edilen toplam 237 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, preoperatif ve postoperatif nörolojik muayenesi, tümör rezeksiyon derecesi, histopatolojik tanısı ve intraoperatif NaFl ile boyanma derecesi analiz edildi. Histopatolojik olarak 73 (%30.8) metastatik tümör, 68 (%28.7) glioblastoma multiforme, 41 (%17.3) menengioma, 21 (%8.9) anaplastik astrositoma, 10 (%4.2) oligodendroglioma, 6 (%2.5) pilositik astrositoma, 6 (%2.5) epidermoid tümör, 5 (%2.1) schwannoma, 3 (%1.3) lenfoma, 2 (%0.8) disembriyoplastik nöroektodermal tümör ve 2 (%0.8) ependimoma tanılı hasta mevcuttu. İntraoperatif olarak 211 (%89) hastada NaFl ile boyanma izlendi. Glioblastoma multiforme ve menengiomaların tamamında, metastatik tümörlerin %90.4'ünde NaFl boyanması gözlemlendi. Oligodendrogliomaların ve epidermoid tümörlerin hiçbirisinde boyanma saptanmadı ($p<0.001$). NaFL kullanımı, özellikle yüksek dereceli glial tümörlerde ve metastatik lezyonlarda intraoperatif olarak tümör sınırlarının belirlenmesine etkilidir. Bununla birlikte tümör histopatolojisine, uygulama dozu ve zamanına göre kullanımında sınırlamalar mevcuttur.

Anahtar Kelimeler: Sodyum floresan. Beyin tümörü. Floresans rehberliğinde cerrahi.

Sodium Fluorescence-Guided Resection of Brain Tumors: Retrospective Analysis of a Series of 237 Patients and Evaluation of its Usefulness According to Histopathologic Diagnosis

ABSTRACT

Surgical resection is one of the most important prognostic factors in the treatment of patients with brain tumors. Sodium fluorescein (NaFl) is a fluorescent agent used for intraoperative imaging in brain tumors. It produces a green fluorescent color in tumoral tissue under microscope light equipped with a special filter (FL 560 nm). However, it cannot provide the same fluorescence intensity in all intracranial tumors. In this study, we aimed to investigate the fluorescence effect of NaFl in the surgery of brain tumors with different histopathological diagnoses. Data of a total of 237 patients who underwent NaFl-guided surgery for brain tumors between 2020 and 2023 were retrospectively analyzed. Age, gender, preoperative and postoperative neurological examination, degree of tumor resection, histopathological diagnosis, and degree of intraoperative NaFl staining were analyzed. Histopathologically, 73 (30.8%) metastatic tumors, 68 (28.7%) glioblastoma multiforme, 41 (17.3%) meningioma, 21 (8.9%) anaplastic astrocytoma, 10 (4.2%) oligodendroglioma, 6 (2.5%) pilocytic astrocytoma, 6 (2.5%) epidermoid tumor, 5 (2.1%) schwannoma, 3 (1.3%) lymphoma, 2 (0.8%) dysembryoplastic neuroectodermal tumor and 2 (0.8%) ependymoma. Intraoperative NaFl staining was observed in 211 (89%) patients. NaFl staining was observed in all glioblastoma multiforme and meningiomas and in 90.4% of metastatic tumors. None of the oligodendrogliomas and epidermoid tumors showed NaFl staining ($p<0.001$). The use of NaFL is effective in determining tumor margins intraoperatively, especially in high-grade glial tumors and metastatic lesions. However, there are limitations in its use according to tumor histopathology, dose and time of application.

Keywords: Sodium fluorescein. Brain tumor. Fluorescence-guided surgery.

Geliş Tarihi: 14.Mart.2024
Kabul Tarihi: 13.Mayıs.2024

Dr. Alper TÜRKKAN
Bursa Medica Hastanesi,
Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği,
Bursa, Türkiye.
Tel: 0532 501 01 95
E-posta: alperturkkan@hotmail.com

Yazarların ORCID Bilgileri:
Alper TÜRKKAN: 0000-0002-1437-2396
Ahmet BEKAR: 0000-0002-2716-1985

Beyin tümörleri farklı biyoloji, prognoz ve tedaviye sahip heterojen bir hastalık grubunu içerir. Yıllık görülme sıklığı 100.000'de 24.7 olarak bildirilmiştir¹. Teknolojik ve bilimsel gelişmelere paralel olarak yeni onkolojik tedavi protokolleri geliştirilmiş olsa da, beyin tümörüne sahip hastaların multidisipliner tedavisinde cerrahi rezeksiyon hala temel ilkelerden biridir²⁻⁵. Literatürde birçok çalışma, düşük dereceli gliomalar (DDG), yüksek dereceli gliomalar (YDG), metastatik tümörler ve diğer patolojiler dahil olmak üzere çeşitli beyin tümörü tipleri için cerrahi rezeksiyonun kapsamının en önemli prognostik faktör olduğunu tanımlamıştır^{2,3,6-10}. Nöroşirurji pratiğinde cerrahinin amacı, önemli nörolojik fonksiyonları korurken tümör rezeksiyonunu maksimuma çıkarmak, semptomları, yaşam kalitesini ve sağ kalımı iyileştirmektir.

Bununla birlikte maksimal ve güvenli bir rezeksiyon için tümör sınırının çevredeki normal dokudan ayrılması önemlidir. Geleneksel bir cerrahi sırasında bu ancak doku palpasyonu veya görsel doku farklılıkları gibi subjektif değerlendirmeler ile mümkündür ve etkinliği büyük ölçüde cerrahin tecrübesi ve becerisine bağlıdır. Dolayısıyla potansiyel olarak yetersiz tümör rezeksiyonu veya normal beyin parankiminin kazara çıkarılmasıyla ilişkilidir. Özellikle infiltratif tümörlerinin normal beyin dokusundan ayırt edilmesi daha da zordur ve kanserli olmayan dokunun rezeksiyonu, ameliyattan sonra nörolojik bozukluklara neden olabilir. Sonuç olarak beyin tümörlerinin cerrahisinde, rezeksiyon miktarını maksimuma çıkartmanın yanı sıra postoperatif fonksiyonel eksiklikleri önlemek için rezeksiyonun nerede durdurulacağı da önemli bir sorun olarak ortaya çıkar.

Son yıllarda nöronkolojik cerrahideki çalışmaların çoğu, patolojik dokunun intraoperatif olarak ayrımını yapacak ideal yöntemleri geliştirmeye odaklanmıştır¹¹⁻¹⁵. Floresan rehberliğinde cerrahi (FRC) bu kapsamda yoğun bir araştırma alanıdır^{12,16-19}. FRC, cerrahi prosedürden önce veya sırasında hastaya floresan kontrast madde uygulanması, cerrahi alanın kontrast maddeyi gösteren bir ışık kaynağı ile aydınlatılması ve genellikle gerçek zamanlı olarak kontrast madde dağılımının görüntülerini üretmek için yayılan ışığın filtrelenmesinden oluşur^{5,17-20}. Sodyum floresan (NaFl), intraoperatif olarak kullanılan bir floresan boyadır ve kan-beyin bariyerinin (KBB) bozulduğu bölgelerde hücre dışı boşluklarda birikir²¹⁻²⁷. İlk olarak 1948'de Moore ve arkadaşları tarafından beyin tümörlerinin cerrahisinde kullanılmıştır²⁸. 2012 yılından sonra cerrahi mikroskoplar için özel bir filtre modunun (Yellow 560 nm filtre) geliştirilmesiyle birlikte kullanımı yaygınlaşmıştır^{5,26}. İntravenöz (iv) NaFl uygulaması, mikroskop ışığının filtresi altında tümöral dokuda yeşil floresan renk oluşmasını sağlar. Bu nedenle ameliyat öncesi bilgisayarlı tomografi

(BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kontrastlanma gösteren tüm tümör dokularının ameliyat sırasında görüntülenmesini kolaylaştırır^{5,11,12}. Dolayısıyla, güvenli total rezeksiyonu daha uygun hale getirir.

Bu çalışmamızda, NaFl rehberliğinde opere edilen farklı histopatolojik tanılardaki beyin tümörlerini içeren serimiz sunuyoruz. Çalışmamızın amacı beyin tümörlerinde NaFl kullanımının intraoperatif floresan etkisini ve güvenliğini ortaya koymaktır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamızda yerel etik kurul tarafından onaylandıktan sonra, 2020 ve 2023 yılları arasında merkezimizde intrakranial tümör lezyonlarına yönelik NaFl kullanılarak cerrahi girişim yapılan 237 olgu retrospektif olarak incelenmiştir. Bu çalışmada insan katılımcıları içeren tüm prosedürler, kurumsal veya ulusal araştırma komitesinin etik standartlarına ve 1964 Helsinki Deklarasyonu ve sonraki değişikliklerine veya benzer etik standartlara uygundur.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların kronik hastalıklar ve alınan ilaçlar da dahil olmak üzere ayrıntılı tıbbi geçmişi inceledi. Çalışmaya kranial BT veya MRG görüntüleri ve patolojik tanıları ile doğrulanmış intrakranial tümöral lezyonu olan hastalar dahil edildi. İntrakranial tümör dışındaki sebeplerle cerrahi girişim yapılan hastalar, biyopsi yapılan hastalar, NaFl kullanılmayan hastalar, bilinen karaciğer ve böbrek yetmezliği olan hastalar, NaFl'ye karşı bilinen alerjik reaksiyonu olan hastalar ve gebeler çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya alınan tüm hastaların dosyalarından standart prosedürler ve NaFl'in kullanımı için bilgilendirilmiş onamlarının alındığı teyit edildi. Ayrıca hastaların yaşı, cinsiyeti, semptomları, tümör rezeksiyon derecesi, histopatolojik tanısı ve NaFl ile boyanma derecesi not edildi ve analiz edildi. Nörolojik değerlendirme ve takip için Karnofsky performans skoru (KPS) kullanıldı (Tablo I).

Cerrahi Prosedür

İncelenen tüm hastalar genel anestezi altında, ay başlıkta veya Mayfield çivili başlıkta operasyona alınmıştır. NaFl, anestezi indüksiyonundan hemen sonra ve 5 mg/kg dozunda iv olarak uygulandı. Tüm hastalara tümör rezeksiyonu için yeterince büyük kraniyotomi uygulandı. Rezeksiyon sırasında tümörü görüntülemek için NaFl'e özgü filtre destekli bir nörocerrahi ameliyat mikroskobu kullanılmıştır (FL 560 nm filtresi ile donatılmış Leica M530 OHX, Leica Microsystems, Wetzlar, Almanya). Filtre modu aktif hale getirilerek tümör dokusu mikroskop ile görselleştirildi (Şekil 1). Boyalı tümör dokusunun tanımlanmasından sonra mikroskobun hem standart

Beyin Tümörlerinde Sodyum Floresan Kullanımı

beyaz ışığı, hem de floresan aydınlatması altında çalışıldı. Klasik mikrosürjikal yöntemlerle tümör rezeksiyonu yapıldı. Çalışmamızda hasta dosyasındaki ameliyat notları taranarak tümörün özel filtreli mikroskop altındaki görüntüsü floresan boyanma derecesine göre değerlendirildi: ("sarı-yeşil renk değişikliği/boyanma var" ve "renk değişimi yok /boyanma yok").

Tablo I. Hastaların genel demografik özellikleri ve klinik durumları

| Genel özellikler | (n=237) (%) |
|-------------------------------------|-------------|
| Cinsiyet | |
| Kadın | 116(49.9) |
| Erkek | 121(50.1) |
| Ortalama yaş ± SD, yıl | 54.3 ± 15.5 |
| Semptom | |
| Baş ağrısı | 172(72.6) |
| Bulantı-kusma | 68(28.7) |
| Nöbet geçirme | 57(24.1) |
| Kuvvetsizlik | 49(20.7) |
| Ataksi ve denge bozukluğu | 28 (11.8) |
| Kranial sinir etkilenmesi | 22 (9.2) |
| Konuşma bozukluğu | 21(8.9) |
| Kişilik bozukluğu | 16(6.8) |
| Histopatolojik tanı | |
| Metastaz | 73(30.8) |
| Glioblastoma multiforme | 68(28.7) |
| Menengioma | 41(17.3) |
| Anaplastik astrositoma | 21(8.9) |
| Oligodendroglioma | 10(4.2) |
| Pilositik astrositoma | 6(2.5) |
| Epidermoid tümör | 6(2.5) |
| Schwannoma | 5(2.1) |
| Lenfoma | 3(1.3) |
| DNET | 2(0.8) |
| Ependimoma | 2(0.8) |
| Ortalama KPS± SD | |
| Preoperatif KPS | 88.2±13.4 |
| Postoperatif KPS | 87.5±14.6 |
| Rezeksiyon oranı | |
| GTR | 191(80.6) |
| STR | 46 (19.4) |
| Komplikasyonlar | 2 (7.7) |
| Kuvvetsizlik | 15(6.3) |
| Yara yeri enfeksiyonu | 10 (4.2) |
| İntraserebral hematoma | 6 (2.5) |
| BOS fistülü | 6(2.5) |
| Ortalama takip süresi± SD,ay | 16.5±8.5 |

SD: Standard deviasyon

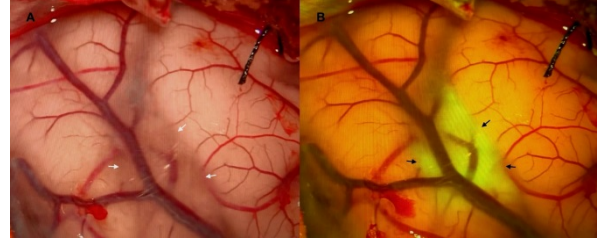
GTR: Gross total rezeksiyon

STR: Subtotal rezeksiyon

BOS: Beyin omurilik sıvısı

DNET: Disembrioblastik nöroepitelyal tümör

KPS: Karnofsky performans skoru



Şekil 1.

Supratentorial yüksek grade' li glial tümörlü bir hastanın NaFl verilmesinden sonra intraoperatif görüntüsü. (A) Standart mikroskop beyaz ışığı altında tümöral lezyonun görüntüsü (beyaz ok), (B) FL 560 nm filtre altında tümörün intraoperatif gerçek zamanlı görüntülenmesi (siyah ok)

Postoperatif değerlendirme

Retrospektif incelemelerde tüm hastaların ameliyat sonrası en az 24 saat boyunca yoğun bakım ünitesinde takip edildiği teyit edildi. Operasyon sonrası gelişen yeni nörolojik defisitler belirlendi ve "geçici" (ameliyattan sonraki 30 gün içinde azalmışsa) veya "kalıcı" (30 günlük takipten sonra mevcutsa) olarak tanımlandı.

Tüm hastalar ameliyat öncesi 1 mm kesit aralığında kontrastlı kranial MRG'sinin yanı sıra ameliyat sonrası erken dönemde (ilk 24 saat) kranial BT ve kontrastlı kranial MRG ile taranmıştır. Nörogörüntüler nöroradyologlar ve bu makalenin yazarları tarafından rezidüel kontrast tutan tümör dokusu açısından gözden geçirildi. Cerrahi sonuç iki gruba ayrıldı: rezidüel tümör dokusu yok = gross total rezeksiyon (GTR) ve rezidüel tümör dokusu var = subtotal rezeksiyon (STR).

Biyoistatistiksel Analiz

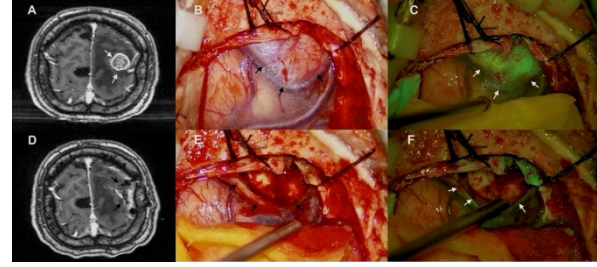
Araştırmada değerlendirilen vakaların demografik ve klinik özellikleri sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma gibi betimleyici istatistiksel analizlerle değerlendirildi. NaFl boyama yanıtı pozitif olan ve olmayan vakalar arasında tümör tiplerinin oranları Pearson Ki-Kare Analizi ile karşılaştırıldı. Analizler için anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edildi. Verilerin değerlendirilmesinde IBM SPSS 26.0 programı kullanıldı

Bulgular

Hastaların 121 (%50.1)'ini erkek, 116 (%49.9)'sını kadın hastalar oluşturuyordu. Ortalama yaş 54.3 ± 15.5 yıl (dağılım 2-82 yıl) idi. En sık görülen semptom baş ağrısıydı (%72.6) ve bunu bulantı-kusma (% 28.7) izledi. Hastaların %24.1'inde nöbet geçirme, %20.7'sinde bir veya daha fazla ekstremitede güçsüzlük, %11.8'inde ataksi ve serebellar bulgular, %9.2'sinde kranial sinir etkilenmesi, %8.9'unda

konuşma bozukluğu ve %6.8’inde kişilik bozukluğu ile ilgili semptomlar mevcuttu. Histopatolojik olarak 73 (%30.8) hastada metastatik tümör, 68 (%28.7) hastada glioblastoma multiforme, 41 (%17.3) hastada menengioma, 21 (%8.9) hastada anaplastik astrositoma, 10 (%4.2) hastada oligodendroglioma, 6 (%2.5) hastada pilositik astrositoma, 6 (%2.5) hastada epidermoid tümör, 5 (%2.1) hastada schwannoma, 3 (%1.3) hastada lenfoma, 2 (%0.8) hastada disembrioplastik nöroektodermal tümör (DNET) ve 2 (%0.8) hastada ependimoma mevcuttu. Ortalama preoperatif KPS 88.2±13.4 ve ortalama postoperatif KPS 87.5±14.6 idi (Tablo I).

Çalışmamızdaki preoperatif kranial MRG’de kontrastlanma gösteren tümöre sahip 211 (%89) hastada, mikroskopun floresan modunda tümör görünürlüğünü belirgin şekilde artıran sarı-yeşil floresan boyanma gözlemlendi (Şekil-2). Histopatolojik tanılarına göre glioblastoma multiforme (WHO grade IV) ve menenjiomaların tamamında yeterli derecede boyanma olduğu saptandı. Bu boyanma oranı istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.01$) (Tablo II). Metastatik tümörlerin 7 (%9.6)’sinde yetersiz NaFl boyanması gözlemlendi. Yapılan istatistiksel analize göre metastatik tümörlerde NaFl ile tümör tespiti anlamlı değildi ($p=0.560$) (Tablo II). Ancak retrospektif incelemede NaFl ile boyanma olmayan metastatik lezyona sahip hastaların hepsinin tanı anında tümör içerisine kanamış olduğu görüldü ve hematoma nedeniyle boyanma olmadığı düşünüldü. Boyanma olmayan 2 hastada renal hücreli karsinom metastazı, 2 hastada akciğer karsinomu metastazı ve 3 hastada malign melanom metastazı mevcuttu. DDG’dan oligodendrogliomaların (WHO grade II) ve epidermoid tümörlerin hiçbirinde boyanma saptanmadı ($p<0.001$) (Tablo II). Anaplastik astrositoma (WHO III) tanılı 3 hastada (%14.7) yeterli renk değişikliği yoktu. Bununla birlikte ameliyat notlarından tümör içerisinde dağınık olarak bazı alanlarda kısmi boyanmaların olduğu tespit edildi. Bu alanlardan alınan patolojik örneklerin tümör grade’inin yükselmesinde ve anaplastik özelliklerin saptanmasında etkili olduğu düşünülmüştür. Diğer tümörler ise homojen ve belirgin floresan renk gösterdi (Tablo III). Ortalama operasyon süresi 161.1±41.1 dakika olarak saptandı.



Şekil 2.

NaFl uygulanması sonrası intraoperatif tümör görselleştirmesinin ve tümör rezeksiyonun değerlendirilmesi. Ameliyat öncesi aksiyel (A) kontrastlı kranial MR görüntüleri 64 yaşında bir erkekte sol premotor bölgede metastatik tümöral lezyonu göstermektedir (beyaz ok). (B) Standart mikroskop beyaz ışığı altında tümöral lezyonun görüntüsü (siyah ok), (C) FL 560 nm filtre altında sodyum floresan ile tümörün intraoperatif yeşil floresan renk ile görüntülenmesi (beyaz ok), (D) Ameliyat sonrası kontrastlı kranial MR görüntülemesi ile tümör rezeksiyonunu doğrulamıştır (siyah ok). (E) Standart mikroskop beyaz ışığı altında tümör rezeksiyonu sonrası kavite görüntüsü (siyah ok) ve (F) FL 560 nm filtre altında tümör rezeksiyonu sonrası kavite görüntüsü (beyaz ok).

Tablo II. Beyin tümörlerinin histopatolojilerine göre sodyum floresan (NaFl) ile boyanma durumlarının karşılaştırılması.

| Histopatolojik tanı | | NaFl | | | | p |
|------------------------|-------------------|-------------|-------|-------------|-------|--------|
| | | Boyanma var | | Boyanma yok | | |
| | | n | % | n | % | |
| GBM | Evet | 68 | 32.4 | 0 | 0.0 | <0.001 |
| | Diğer patolojiler | 142 | 67.6 | 27 | 100.0 | |
| Metastaz | Evet | 66 | 31.4 | 7 | 25.9 | 0.560 |
| | Diğer patolojiler | 144 | 68.6 | 20 | 74.1 | |
| Anaplastik astrositoma | Evet | 18 | 8.6 | 3 | 11.1 | 0.662 |
| | Diğer patolojiler | 192 | 91.4 | 24 | 88.9 | |
| Oligodendroglioma | Evet | 0 | 0.0 | 10 | 37.0 | <0.001 |
| | Diğer patolojiler | 210 | 100.0 | 17 | 63.0 | |
| Menengioma | Evet | 41 | 19.5 | 0 | 0.0 | 0.012 |
| | Diğer patolojiler | 169 | 80.5 | 27 | 100.0 | |
| Epidermoid tümör | Evet | 0 | 0.0 | 6 | 22.2 | <0.001 |
| | Diğer patolojiler | 210 | 100.0 | 21 | 77.8 | |
| Pilositik astrositoma | Evet | 6 | 2.9 | 0 | 0.0 | 0.374 |
| | Diğer patolojiler | 204 | 97.1 | 27 | 100.0 | |
| Lenfoma | Evet | 3 | 1.4 | 0 | 0.0 | 0.532 |
| | Diğer patolojiler | 207 | 98.6 | 27 | 100.0 | |
| DNET | Evet | 2 | 1.0 | 0 | 0.0 | 0.611 |
| | Diğer patolojiler | 208 | 99.0 | 27 | 100.0 | |
| Ependimoma | Evet | 2 | 1.0 | 0 | 0.0 | 0.611 |
| | Diğer patolojiler | 208 | 99.0 | 27 | 100.0 | |
| Schwannoma | Evet | 4 | 1.9 | 1 | 3.7 | 0.540 |
| | Diğer patolojiler | 206 | 98.1 | 26 | 96.3 | |

NaFl: Sodyum floresan

GBM: Glioblastoma multiforme

DNET: Disembrioplastik nöroepitelyal tümör

Beyin Tümörlerinde Sodyum Floresan Kullanımı

Tablo III. Beyin tümörlerinin histopatolojilerine göre sodyum floresan (NaFl) ile boyanma ve gross total rezeksiyon oranları

| Histopatolojik tanı | Hasta sayısı (%) | NaFl ile boyanma (%) | GTR (%) |
|-------------------------|------------------|----------------------|----------|
| Metastaz | 73(30.8) | 66(90.4) | 71(97.2) |
| Glioblastoma multiforme | 68(28.7) | 68(100) | 49(72.1) |
| Menengioma | 41(17.3) | 41(100) | 39(95.1) |
| Anaplastik astrositoma | 21(8.9) | 18(85.7) | 14(66.6) |
| Oligodendroglioma | 10(4.2) | 0(0) | 7(70) |
| Pilositik astrositoma | 6(2.5) | 6(100) | 5(83.3) |
| Epidermoid tümör | 6(2.5) | 0(0) | 3(50) |
| Schwannoma | 5(2.1) | 5(100) | 3(60) |
| Lenfoma | 3(1.3) | 3(100) | 3(100) |
| DNET | 2(0.8) | 2(100) | 2(100) |
| Ependimoma | 2(0.8) | 2(100) | 2(100) |

NaFl: Sodyum fluorescein

GTR: Gross total rezeksiyon

DNET: Disembrioblastik nöroepitelyal tümör

Preoperatif ve postoperatif MRG değerlendirilmesinde tüm hastalar dikkate alındığında GTR oranı %80.6 (n=191) olarak saptandı. Histopatolojik tanılarına göre değerlendirmede en yüksek GTR oranı metastatik beyin tümörü olan hastalarda (%97.2, n=71) ve menengioma tanılı hastalarda (%95.1, n=39) idi. Glioblastome multiforme tanısı alan hastaların %72.1 (n=49)'inde, anaplastik asrositoma tanısı alan hastaların %66.6 (n=14)'sında, pilositik astrositoma tanılı hastaların %83.3 (n=5)'ünde ve oligodendroglioma tanılı hastaların %70 (n=7)'inde GTR sağlandı. Ayrıca schwannoma tanılı hastalarda %60 (n=3), epidermoid tümörlü hastalarda %50 (n=3) GTR oranı saptandı. Diğer histopatolojik tanıya sahip tümörlerin hepsinin gross total olarak çıkartıldığı belirlendi (Tablo III). Çalışmamızda GTR ve STR oranları belirtilmiş olmasına rağmen tümöral lezyonların farklı patolojilerde, farklı lokalizasyon ve boyutlarda olması nedeniyle NaFl kullanımı ile istatistiksel olarak ilişkilendirilmemiştir.

Postoperatif erken dönemde 6 hastada (%2.5) operasyon lojunda cerrahi gerektirecek boyutta hematoma gelişti. Bu hastaların hepsi tekrar opere edilerek hematoma boşaltılması yapıldı. 2 hasta nörolojik defisit olmaksızın evlerine taburcu edilebildi. Ancak 4 hastada kalıcı yeni başlangıçlı nörolojik defisit görüldü. Bunun dışında ameliyat sonrası nörolojik muayenede, hastaların 15'inde (%6.3) ameliyat öncesi nörolojik duruma kıyasla kötüleşme görüldü. Bir aylık takipte bu hastalardan 4 (%26.7) sinin nörolojik muayenesi düzelmiş ve ameliyat öncesi nörolojik muayene sırasındaki durumuna geri dönmüştür. 11 (%4.6) hastada ise kalıcı yeni nörolojik defisit gelişmiştir. 10 (%4.2) hastada yara yeri enfeksiyonu izlendi. Ayrıca postoperatif dönemde 6 (%2.5) hastada yara yerinden

BOS sızıntısına bağlı enfeksiyon (menenjit) saptandı ve medikal tedaviye yanıt alındı. Bu hastaların tümü medikal tedavi sonrası sorunsuz bir şekilde taburcu edilebildi. İstatistiksel analiz, hastaların hem yatış (85±10) hem de taburculuk (84.3±13.2) sırasındaki KPS skorlarının ortalama değerleri arasında anlamlı bir fark olmadığını göstermiştir. 6 aylık takipte, ortalama KPS değeri 89±10.8 idi. Hastaların KPS skorları, ameliyat öncesi başlangıç skorlarına kıyasla her iki grupta da 6 aylık takiplerde istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (p = 0374). Hastaların ortalama takip süresi 16.5±8.5 (6-36 ay) aydı. Ameliyat sonrası dönemde NaFl ile ilişkili herhangi bir yan etki veya komplikasyon görülmemiştir. Bu çalışmada cerrahiye bağlı mortalite görülmemiştir.

Tartışma ve Sonuç

Beyin tümörlerinin cerrahi tedavisinde güvenli maksimal rezeksiyon, prognoz ve daha düşük oranda nüks için temel bir belirleyicidir, ancak çoğu beyin tümörünün infiltratif karakteri nedeniyle sınırlarının belirlenebilmesi ve total olarak rezeksiyonu hala büyük bir sorun olmaya devam etmektedir^{6,7,9,11,16,29-31}. Bu çalışmada, NaFl rehberliğinde ameliyat edilen farklı histopatolojik tanıda intrakraniyal tümöre sahip 237 hastadan oluşan bir seri sunulmaktadır. Çalışmamızda cerrahi mikroskoptaki özel filtre (FL 560 nm) kullanılarak, vakalarımızın %89 (n=211)'unda tümör dokusunun kenarlarını net bir şekilde ayırt etmemizi sağlayan sarı-yeşil renk değişimi görüntülenebilmiştir. NaFl, beyin tümörlerinde intraoperatif görselleştirme için en yaygın kullanılan reaktiflerden biridir^{5,13,25,26,29} ve kullanımı da bazı avantajlar sunar. NaFl, diğer floresan maddelerden farklı olarak tümör hücrelerinde hücre içi birikirmez. Dahası, kan-beyin bariyerinin bozulduğu alanlarda spesifik olmayan bir şekilde hücre dışında dağılır ve birikir^{11,23}. Bu nedenle preoperatif BT ve MR'da kontrast tutulumu görülen tüm tümörlerde birikmektedir^{5,11,13}. Dolayısıyla NaFl, farklı histopatolojik tanıya sahip birçok tümör için yararlı ve kullanılabilir bir floresan maddedir^{25,32}. Literatürde glial tümörler, beyin metastazları, menenjiyomlar, lenfomalar ve omurilik tümörleri gibi birçok farklı tümörün cerrahisinde NaFl kullanımının potansiyel faydaları bildirilmiştir^{5,28,33-35}. Bununla birlikte intrakraniyal yerleşimli her tümörde aynı oranda floresan yoğunluğu sağlayamaz. NaFl'nin tümörü görselleştirmesini etkileyen faktörler; tümör derecesi, NaFl dozu ve uygulamadan sonra geçen süre ile ilişkilidir^{9,13,36,37}.

Glioblastome multiforme ve metastatik tümörler için NaFl ile tümörü görüntülemenin temel teorisi, floresanın bozulmuş kan-beyin bariyerini geçebilmesidir ve böylece NaFl'e özgü filtreli mikroskop altında yoğun renk değişimi belirgin şekilde görülebilir²³.

Bu çalışmada, NaFl kullanarak glioblastoma multiforme (WHO grade IV) ve menenjiomaların tümör dokularını intraoperatif olarak gerçek zamanlı görüntüleyebildik. Bu boyanma oranı istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.01$) (Tablo I). Beyin metastazı olan hastaların % 90.4'ünde NaFl kullanımı ile belirgin floresan renk elde edilebilmiştir. Ancak yapılan istatistiksel analize göre metastatik tümörlerde NaFl ile tümör tespiti anlamlı değildi ($p = 0.560$). Bununla birlikte, tanı anında tümör içerisinde kanama saptanan akciğer karsinomu metastazlı iki hastada, malign melanom metastazlı üç hastada ve renal hücreli karsinom metastazlı iki hastada floresan renk değişimi görülmedi. Bu hastalarda hematoma nedeniyle NaFl ile görselleştirmenin etkilendiğini ve dolayısıyla istatistiksel anlamlılığı değiştirdiğini düşünüyoruz. Ayrıca glionöronal tümörlerde, diğer astrositik tümörlerde, diğer nöroepitelyal tümör türlerinde ve lenfomalarda ameliyat öncesi MRI kontrastlanması ile ameliyat sırasında floresan tanımlaması arasında iyi bir uyum bulduk. Çalışmamızda, NaFl uygulanan glioblastoma multiforme tanılı hastaların %72.1'sinde ve beyin metastazlarının %97.2'sinde GTR elde edilmiştir ve bu oran literatürle uyumludur.

Çalışmamızdaki DDG (WHO grade II oligodendroglioma) ve epidermoid tümöre sahip hastaların tamamında yeterli renk değişikliği yoktu ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.001$). Bu durum, yayımlanan çalışmalarla uyumlu olarak düşük DDG'larda NaFl'nin kan-beyin bariyerini yeterince geçemediği teorisini doğrulayabilir^{5,12,27,36}. Bununla birlikte, dosyaların retrospektif incelenmesinde ameliyat notlarından intraoperatif gözlemlerde, düşük dereceli glial tümörlerin dağınık odaklar ve bazı bölgelerde lekelenme şeklinde floresan alanlar içerdiği belirlendi. Bu bulgunun önemli olduğunu düşünüyoruz. Çünkü aynı tümör içerisinde hem yüksek hem de düşük dereceli patolojik bileşenler olabileceği bilinmektedir ve bu alanların belirlenememesi klinik olarak düşük derecelendirilmeye ve yetersiz tedaviye neden olabilir. Bowden ve ark., floresans alanları ile patoloji arasındaki ilişkiyi analiz etmiş ve floresans alanlarından alınan örneklerin daha yüksek toplam sitolojik atipi ve daha yüksek Ki-67 gösterdiğini göstermiştir²⁷. DDG'de NaFl tümör sınırlarını net olarak belirlemede yardımcı olmasa da, dağınık floresan gösteren bölgelerden elde edilen doku örneklerinin değerlendirilmesi, tümör tanısı ve derecelendirmesinin doğru olarak yapılabilmesi olasıdır.

Intraoperatif NaFl uygulamasının kesin dozu ve zamanlaması konusunda çalışmalar farklılık göstermektedir^{9,11,27,29,30}. Genellikle 2012 yılından önceki çalışmalarda standart cerrahi mikroskopta beyaz ışık altında yapılan cerrahide özellikle YDG'in görselleştirilmesi için yüksek dozda (10-20 mg/kg, iv)

NaFl uygulaması yapılmıştır^{9,11,28}. 2012 yılından sonra mikroskoplarda kullanılan özel filtrelerin geliştirilmesi ile birlikte daha düşük dozlarda (3-5 mg/kg, iv) i NaFl uygulaması ile YDG dokusundaki renk değişikliği tespit edilebilir hale geldi^{5,15,29,30}. Çalışmamızda tüm hastalara kullanılan prosedür düşük dozda (5 mg/kg, iv) NaFl'in uygulanması ve FL 560 nm filtreye sahip cerrahi mikroskop ile tümörün görselleştirilmesidir. Bu doz, şu anda NaFl rehberliğinde YDG cerrahisinde en sık kullanılan prosedürdür ve mikroskop altında sarı-yeşil renk değişikliği elde etmek için yeterlidir. Ancak bu dozlarda DDG'de yeterli floresan görüntüleme elde edilememiştir. Literatürde DDG'de NaFl kullanımına ilişkin sonuçları bildiren, çoğunlukla az sayıda hasta içerikli birkaç çalışmada bulunmaktadırlar. Bunun sebebinin kan beyin bariyerinde bozulma olmaması nedeniyle NaFl'in yeterli görselleştirmeyi sağlayamaması, dolayısıyla kullanımının önerilmemesine bağlı olduğunu düşünüyoruz. Yine de sonuçlar NaFl dozuna ve ek filtre kullanımına veya konfokal mikroskopi kullanımına bağlı değişebilir. DDG'de yüksek doz NaFl (40 mg/kg) ile konfokal lazer endomikroskopinin eş zamanlı kullanımının geniş alanlı floresan görüntüleme üreterek tümör görselleştirmesini sağladığını bildiren çalışmalar mevcuttur³⁶.

Beyin tümörlerinin FRC'de NaFl'nin iv uygulanmasından sonra geçen zaman oldukça önemlidir. Çünkü NaFl'nin patolojik dokuda birikme süresi değişkenlik gösterir. NaFl ilk önce damarlarda ve perfüze edilen dokularda yoğunlaşır. Daha sonra kan-beyin bariyerinin bozulduğu bölgelerde birikir, ancak kısa süre sonra tümör hücrelerine herhangi bir spesifik afinitesinin olmaması nedeniyle perifokal ödemle tümör sınırlarının dışına yayılır^{37,38}. Molina ve ark. düşük doz NaFl uygulanmasından sonraki 2 ila 4 saat arasında tümör dokusunda en iyi tutulumun olduğunu bildirmiştir³⁸. Bu süreden sonra, tümör dokusunun normal dokudan görsel olarak ayrımı, peritümöral alanda NaFl yayılımı nedeniyle kafa karıştırıcı olabilir. Ayrıca beyin dokusunun cerrahi manipülasyonu kan beyin bariyerini bozar, bu da ameliyat sırasında iatrojenik olarak hasarlanan dokularda NaFl birikimine neden olur^{37,38}. Özellikle uzun süren vakalarda tümör ve normal dokunun güvenilir şekilde tanımlanması etkilenebilir. Bu nedenle tüm boyalı alanları çıkartma çabası fonksiyonel alanların hasar görme ihtimalini artabilir ve yeni nörolojik defisitlere sebep olabilir. Dolayısıyla uygulama ve görselleştirmenin zamanlaması önemlidir. Çalışmamızda tüm hastalara anestezi indüksiyonundan sonra NaFl (5mg/kg, iv) uygulanmıştır ve ortalama ameliyat süresi 161.1 ± 41.1 dakika olarak saptanmıştır. Bununla birlikte bu çalışmanın retrospektif tasarımı nedeniyle NaFl uygulamasından ne kadar zaman sonra tümör boyanmasının olduğu ve ne kadar süre boyanmanın

Beyin Tümörlerinde Sodyum Floresan Kullanımı

devam ettiği hasta dosyalarından elde edilemedi. Yine de operasyon süresi 2 saatten kısa olan hastalarda bile NaFl uygulaması ile yeterli floresan boyanma elde edilebilmiştir ve operasyon süresi 4 saatten uzun süren hastalarda ek doz NaFl ihtiyacı olmamıştır. Ancak ameliyat notlarından cerrahi sırasında tümör etrafındaki ödemli dokunun tümör dokusu kadar olmayan ama normal dokuya göre daha parlak bir sarı renk aldığı belirlenmiştir. Ayrıca vasküler yapılar, koroid pleksus, beyin omurilik sıvısı, dura, falks ve iatrojenik olarak hasar gören parankimal yapıların (örn: kraniotomi sırasında kortikal yaralanma) mikroskop altında normal dokuya göre farklı renkte görüldüğü saptandı. Bu renk değişimi dura ve falksta belirgindi ve neredeyse tümör dokusu kadar boyanma mevcuttu. Menengioma cerrahisi sırasında dura ve falks gibi yapıları NaFl ile boyanması nedeniyle tümöral infiltrasyon ayrımı yapılamamıştır. İntraventriküler yerleşimli tümörlerde ve ekstraaksial yerleşimli tümörlerde çevre dokunun da NaFl ile renk değişimine uğraması nedeniyle cerrahi sırasında hem standart beyaz ışık hem de floresan aydınlatma altında aralıklı çalışmak gerekti. İatrojenik yaralanmalarda erken dönemde sarı renkte değişim görüldüğü belirlendi. Ancak kısa bir süre sonra tümöral tutulumu benzer şekilde yeşil floresan renk halini aldı. Bu bulgularımızın NaFl kullanımındaki dezavantajları oluşturduğunu düşünüyoruz. Ayrıca NaFl'nin her ne kadar düşük riskli ve kolayca uygulanabilir olduğu gösterilirse de uygulama sonrasında hayatı tehdit eden anafilaktik reaksiyonlar ve yan etkiler literatürde bildirilmiştir^{39,40}. En yaygın ve zararsız yan etki bulantı ve kusmadır. Ancak miyokard enfarktüsü, asistol, anafilaksi ve ölüm gibi daha ciddi komplikasyonlar da görülebilir³⁹. Çalışmamızda dahil edilen hastaların hepsinden NaFl kullanımı için ayrıntılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır ve yan etkilerden kaçınmak için düşük dozda NaFl uygulaması yapılmıştır. Hiçbir hasta floresan maddeye bağlı sistemik veya lokal yan etkilerden yakınmadı. Herhangi bir anafilaktik bozukluk gözlenmedi.

Beyin tümör cerrahisinde intraoperatif olarak tümör sınırlarını belirlemek ve maksimum güvenli cerrahiye sağlamak için gerçek zamanlı bilgilerin kullanımı gereklidir. Günümüzde floresan maddeler, nöronavigasyon, intraoperatif MRI ve intraoperatif ultrasonografi (USG) gibi birçok teknolojik yöntem intraoperatif gerçek zamanlı görüntülemeyi elde etmeyi amaçlar. Düşüncemize göre bu açıdan NaFl kullanımı avantajlıdır. Tümör dokusunda birikerek intraoperatif floresan özelliği gösterir ve tümör dokusunun sınırlarını net olarak ayırt etmemizi sağlar. Böylece normal doku manüplasyonu en aza indirilerek çevre dokudan mikrocerrahi diseksiyonu kolaylaştırır. Ayrıca NaFl, diğer floresan maddelere göre ucuzdur ve iv uygulama yapıldığı için doz ayarlaması kolaydır. Bununla birlikte her ne kadar cerrahi sırasında NaFl kullanımının faydaları olsa da bu prosedürün

uygulanabilmesi bazı zorlukları içerir. NaFl kullanımında yan etkilerden kaçınmak ve düşük dozlarda görüntüleme sağlayabilmek için standart bir ameliyat mikroskobunda bulunmayan özel bir filtre donanımı gerektirir. Bu ekstra donanıma sahip mikroskoplar pahalıdır ve her merkezde bulunmamaktadır. Dolayısıyla beyin cerrahisi prosedürleri içerisinde rutin bir uygulama olarak kullanılmamaktadır. Ayrıca NaFl tümöre özgü bir floresan madde olmadığından için her lezyonda aynı oranda floresan birikimi olmaz. Ayrıca tümör dışı parankimal dokularda da bir miktar renk değişikliğine sebep olur. Bu ayrımı yapabilmek cerrahin tecrübesi ile ilişkilidir ve bir öğrenme süreci gerektirir.

Sonuç olarak beyin tümörlerin cerrahi tedavisinde NaFl kullanımının uygulanabilir, güvenli ve cerraha yardımcı bir prosedür olduğunu düşünüyoruz. Özellikle ameliyat öncesi MR'larda kontrast tutulumu olan lezyonlarda, NaFl sayesinde açık ve görülebilir bir şekilde tümör sınırları belirlenebilir. Bu sayede cerrahi daha güvenli uygulanabilir. Bununla birlikte tümör histopatolojisine, uygulama dozu ve zamanına göre kullanımında sınırlamalar mevcuttur. NaFl rehberliğinde cerrahinin gerçek etkinliğini karşılaştırmak ve doğruluğunu arttırmak için daha geniş serili, prospektif, randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sınırlamalar

Çalışmamızın bazı sınırlamaları vardır. Öncelikle bu çalışma tek merkezli, retrospektif bir çalışmadır. Çalışmamızda GTR ve STR oranları, ortalama sağ kalım süresi ve hastaların KPS'leri NaFl kullanımı ile ilişkilendirilmemiştir. Bu, başka bir çalışmanın konusudur ve daha objektif kriterlere dayalı, benzer lokalizasyon ve boyutlarda, aynı patolojiye sahip tümörlerin seçildiği hasta gruplarındaki kohortlarda değerlendirilmesinin uygun olacağını düşünüyoruz. Ayrıca NaFl kullanımında tümör sınırlarının belirlenmesi ve floresan yoğunluğu operasyonu yapan cerrah tarafından değerlendirilmiştir. Bu subjektif değerlendirmenin doğrulanamaması, çalışmanın dış geçerliliğini etkileyebilir. Bu nedenle, kesin cevaplar sağlamak için daha objektif kriterlere sahip daha büyük, randomize çalışmalar gerekli olacaktır.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Medica Bursa Hastanesi Akademik ve Etik Kurul

Onay Tarihi: 27.12.2023

Karar No: 2023/05

Araştırmacı Katkı Beyanı:

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

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Bu çalışmada finansal destek kullanılmamıştır.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

- Ostrom QT, Price M, Neff C et al. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2015-2019. *Neuro Oncol* 2022;24:1-95. doi: 10.1093/NEUONC/NOAC202
- Byun J, Kim JH. Revisiting the role of surgical resection for brain metastasis. *Brain Tumor Res Treat* 2023;11:1-7 doi: 10.14791/BTRT.2022.0028
- Duffau H. Long-term outcomes after supratotal resection of diffuse low-grade gliomas: a consecutive series with 11-year follow-up. *Acta Neurochir (Wien)* 2016;158:51-8. doi: 10.1007/S00701-015-2621-3
- Weller M, Van den Bent M, Tonn JC et al. European association for neuro-oncology (EANO) guideline on the diagnosis and treatment of adult astrocytic and oligodendroglial gliomas. *Lancet Oncol* 2017;18:e315-e329. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30194-8
- Falco J, Cavallo C, Vetrano IG et al. Fluorescein application in cranial and spinal tumors enhancing at preoperative MRI and operated with a dedicated filter on the surgical microscope: Preliminary results in 279 patients enrolled in the FLUOCERTUM prospective study. *Front Surg* 2019;6:49. doi: 10.3389/FSURG.2019.00049
- Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg* 2001;95:190-8. doi: 10.3171/JNS.2001.95.2.0190
- Li YM, Suki D, Hess K, Sawaya R. The influence of maximum safe resection of glioblastoma on survival in 1229 patients: Can we do better than gross-total resection? *J Neurosurg* 2016;124:977-88. doi: 10.3171/2015.5.JNS142087
- Grabowski MM, Recinos PF, Nowacki AS et al. Residual tumor volume versus extent of resection: Predictors of survival after surgery for glioblastoma. *J Neurosurg* 2014;121:1115-23. doi: 10.3171/2014.7.JNS132449
- Shinoda J, Yano H, Yoshimura SI et al. Fluorescence-guided resection of glioblastoma multiforme by using high-dose fluorescein sodium. Technical note. *J Neurosurg* 2003;99:597-603. doi: 10.3171/JNS.2003.99.3.0597
- Katsevman GA, Turner RC, Urhie O, Voelker JL, Bhatia S. Utility of sodium fluorescein for achieving resection targets in glioblastoma: Increased gross- or near-total resections and prolonged survival. *J Neurosurg* 2019;132:914-20. doi: 10.3171/2018.10.JNS181174
- Schebesch KM, Brawanski A, Hohenberger C, Höhne J. Fluorescein sodium-guided surgery of malignant brain tumors: History, current concepts, and future projects. *Turk Neurosurg* 2016;26:185-94. doi: 10.5137/1019-5149.JTN.16952-16.0
- Belykh E, Bardonova L, Abramov I et al. 5-aminolevulinic acid, fluorescein sodium, and indocyanine green for glioma margin detection: Analysis of operating wide-field and confocal microscopy in glioma models of various grades. *Front Oncol* 2023;13:1156812. doi: 10.3389/fonc.2023.1156812
- Xue Z, Kong L, Hao S et al. Combined application of sodium fluorescein and neuronavigation techniques in the resection of brain gliomas. *Front Neurol* 2021;12:747072. doi: 10.3389/FNEUR.2021.747072
- Kurimoto M, Hayashi N, Kamiyama H et al. Impact of neuronavigation and image-guided extensive resection for adult patients with supratentorial malignant astrocytomas: A single-institution retrospective study. *Minim Invasive Neurosurg* 2004;47:278-83. doi: 10.1055/S-2004-830093
- Schebesch KM, Höhne J, Rosengarth K et al. Fluorescein-guided resection of newly diagnosed high-grade glioma: Impact on extent of resection and outcome. *Brain & spine* 2022;2:101690. doi: 10.1016/J.BAS.2022.101690
- Mazurek M, Kulesza B, Stoma F et al. Characteristics of fluorescent intraoperative dyes helpful in gross total resection of high-grade gliomas-a systematic review. *Diagnostics (Basel)* 2020;10:1100. doi: 10.3390/DIAGNOSTICS10121100
- Li Y, Rey-Dios R, Roberts DW, Valdés PA, Cohen-Gadol AA. Intraoperative fluorescence-guided resection of high-grade gliomas: a comparison of the present techniques and evolution of future strategies. *World Neurosurg* 2014;82:175-85. doi: 10.1016/j.wneu.2013.06.014.
- Zhang DY, Singhal S, Lee JYK. Optical principles of fluorescence-guided brain tumor surgery: a practical primer for the neurosurgeon. *Neurosurgery* 2019;85:312-24. doi: 10.1093/NEUROS/NYY31
- Barone DG, Lawrie TA, Hart MG. Image guided surgery for the resection of brain tumours. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014;2014:CD009685 doi: 10.1002/14651858.CD009685.pub2
- Rey-Dios R, Cohen-Gadol AA. Technical principles and neurosurgical applications of fluorescein fluorescence using a microscope-integrated fluorescence module. *Acta Neurochir (Wien)* 2013;155:701-6. doi: 10.1007/S00701-013-1635-Y
- Xue Z, Kong L, Hao S et al. Combined application of sodium fluorescein and neuronavigation techniques in the resection of brain gliomas. *Front Neurol* 2021;12:747072 doi: 10.3389/FNEUR.2021.747072
- Schebesch KM, Brawanski A, Hohenberger C, Höhne J. Fluorescein sodium-guided surgery of malignant brain tumors: History, current concepts, and future projects. *Turk Neurosurg* 2016;26:185-94. doi: 10.5137/1019-5149.JTN.16952-16.0
- Xiang Y, Zhu XP, Zhao JN et al. Blood-brain barrier disruption, sodium fluorescein, and fluorescence-guided surgery of gliomas. *Br J Neurosurg* 2018;32:141-8. doi: 10.1080/02688697.2018.1428731
- Zhang DY, Singhal S, Lee JYK. Optical principles of fluorescence-guided brain tumor surgery: a practical primer for the neurosurgeon. *Neurosurgery* 2019;85:312-24. doi: 10.1093/NEUROS/NYY315
- Manoharan R, Parkinson J. Sodium fluorescein in brain tumor surgery: Assessing relative fluorescence intensity at tumor margins. *Asian J Neurosurg* 2020;15:88-93. doi: 10.4103/AJNS.AJNS_221_19
- Acerbi F, Broggi M, Schebesch KM et al. Fluorescein-guided surgery for resection of high-grade gliomas: A multicentric prospective phase II study (FLUOGLIO). *Clin Cancer Res* 2018;24:52-61. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-1184
- Bowden SG, Neira JA, Gill BJA et al. Sodium fluorescein facilitates guided sampling of diagnostic tumor tissue in nonenhancing gliomas. *Neurosurgery* 2018;82:719-27. doi: 10.1093/NEUROS/NYX27
- Moore GE, Peyton WT. The clinical use of fluorescein in neurosurgery; The localization of brain tumors. *J Neurosurg* 1948;5:392-8. doi: 10.3171/JNS.1948.5.4.0392
- Acerbi F, Cavallo C, Broggi M et al. Fluorescein-guided surgery for malignant gliomas: a review. *Neurosurg Rev* 2014;37:547-57. doi: 10.1007/S10143-014-0546-6
- Hong J, Chen B, Yao X, Yang Y. Outcome comparisons of high-grade glioma resection with or without fluorescein sodium-guidance. *Curr Probl Cancer* 2019;43:236-44. doi: 10.1016/J.CURRPROBLCANCER.2018.07.007
- Bloch O, Han SJ, Cha S et al. Impact of extent of resection for recurrent glioblastoma on overall survival: Clinical article. *J Neurosurg*. 2012;117:1032-8. doi: 10.3171/2012.9.JNS12504
- Cramer AL, Green KM, Würzler HR et al. Effect of 5-aminolevulinic acid and sodium fluorescein on the extent of resection in high-grade gliomas and brain metastasis. *Cancers (Basel)* 2022;14:617. doi: 10.3390/CANCERS14030617
- Schebesch KM, Hoehne J, Hohenberger C et al. Fluorescein sodium-guided surgery in cerebral lymphoma. *Clin Neurol*

Beyin Tümörlerinde Sodyum Floresan Kullanımı

- Neurosurg 2015;139:125-8. doi: 10.1016/J.CLINEURO.2015.09.015
34. Da Silv CE, Da Silva VD, Da Silva JLB. Convexity meningiomas enhanced by sodium fluorescein. *Surg Neurol Int* 2014;5:3. doi: 10.4103/2152-7806.124978
35. Cheng X, Chen J, Tang R, et al. Sodium fluorescein-guided surgery for resection of brain metastases from lung cancer: A consecutive case series study and literature review. *Cancers (Basel)* 2023;15:882. doi: 10.3390/cancers15030882
36. Belykh E, Onaka NR, Zhao X et al. High-dose fluorescein reveals unusual confocal endomicroscope imaging of low-grade glioma. *Front Neurol* 2021;12:668656. doi: 10.3389/FNEUR.2021.668656
37. Schupper AJ, Rao M, Mohammadi N et al. Fluorescence-guided surgery: A review on timing and use in brain tumor surgery. *Front Neurol* 2021;12: 682151. doi: 10.3389/FNEUR.2021.682151
38. Molina ES, Stummer W. Where and when to cut? Fluorescein guidance for brain stem and spinal cord tumor surgery-technical note. *Operative Neurosurgery*. 2018;15:325-31. doi: 10.1093/ons/oxz269
39. Xu K, Tzankova V, Li C, Sharma S. Intravenous fluorescein angiography-associated adverse reactions. *Can J Ophthalmol* 2016;51:321-5. doi: 10.1016/J.JCJO.2016.03.015
40. Dilek O, Ihsan A, Tulay H. Anaphylactic reaction after fluorescein sodium administration during intracranial surgery. *J Clin Neurosci* 2011;18:430-1. doi: 10.1016/J.JOCN.2010.06.012

Fibromiyalji Sendromunda Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi ve Hematolojik Laboratuvar Bulgularına Genel Bakış

Pınar ELLERGEZEN¹, Alev ALP², Sinan ÇAVUN¹, Gülce SEVDAR ÇEÇEN¹

¹ Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye.

² Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye.

ÖZET

Bu çalışmada fibromiyalji sendromunda (FMS) Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi (SII) ile kan parametreleri arasındaki ilişki değerlendirilerek hastalık aktivitesinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya Ocak 2021 ve Ocak 2022 tarihleri arasında Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniğine başvuran 109 FMS hastası ve 82 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Yaş, cinsiyet, C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), beyaz kan hücresi (WBC), hemoglobin (HGB), ortalama korpusküler hacim (MCV), ortalama korpusküler hemoglobin (MCH), ortalama korpusküler hemoglobin konsantrasyonu (MCHC), kırmızı hücre dağılımı (RDW), trombosit dağılım genişliği (PDW), ortalama trombosit hacmi (MPV), trombosit (PLT), trombosit kriteri (PCT), lenfosit (LYM), monosit (MONO), nötrofil (NEU) düzeyleri hastane bilgi sisteminden retrospektif olarak taranmıştır. Trombosit-lenfosit oranı (PLR), nötrofil-lenfosit oranı (NLR), monosit-lenfosit oranı (MLR) ve sistemik immün-inflamasyon indeksi (SII) hesaplanmıştır. CRP ve ESR düzeyleri FMS hastalarında sağlıklı kontrollere göre daha yüksekti ancak değer aralığının dışında değildi ($p<0,001$). PDW ($p<0,001$), HGB ($p<0,001$), MCV ($p<0,001$), MCH ($p<0,001$) ve MCHC ($p=0,02$) düzeyleri hastalarda sağlıklı gruba göre daha düşüktü. Hasta ve kontrol grupları arasında yaş, WBC, NEU, LYM, MONO, RDW, MPV, PLT, PCT, SII, PLR, NLR ve MLR değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. FMS hastalarında WBC düzeyleri ile SSS değerleri arasında ($r=0,2$; $p=0,005$) ve lenfosit düzeyleri ile WPI değerleri arasında ($r=0,2$; $p=0,01$) anlamlı pozitif korelasyon bulunmuştur. Çalışma sonuçlarına göre, SII'nin FMS'de belirleyici bir rolü yoktur, ancak hastalığın tanıda yararlı olabilecek bazı inflamatuvar bileşenleri vardır ve daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Fibromiyalji sendromu. İnflamatuvar belirteç. Sistemik immün inflamasyon indeksi.

An Overview of Systemic Immune-Inflammation Index and Hematological Laboratory Findings in Fibromyalgia Syndrome

ABSTRACT

This study aimed to determine disease activity by evaluating the relationship between the Systemic Immune-Inflammation Index (SII) and blood parameters in fibromyalgia syndrome (FMS). 109 FMS patients and 82 healthy controls were included in this retrospective study. Age, gender, C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR), white blood cell (WBC), hemoglobin (HGB), mean corpuscular volume (MCV), mean corpuscular hemoglobin (MCH), mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC), red cell distribution (RDW), platelet distribution width (PDW), mean platelet volume (MPV), platelet (PLT), platelet crit (PCT), lymphocyte (LYM), monocyte (MONO), neutrophil (NEU) levels were scanned retrospectively from the hospital information system. Platelet-lymphocyte ratio (PLR), neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), monocyte-lymphocyte ratio (MLR), and SII were calculated. CRP and ESR levels were elevated in fibromyalgia (FMS) patients compared to healthy controls, although they remained within the standard value range ($p<0.001$). PDW ($p<0.001$), HGB ($p<0.001$), MCV ($p<0.001$), MCH ($p<0.001$), and MCHC ($p=0.02$) levels were lower in patients than in the healthy group. There was no discernable age difference between the patient and control groups, WBC, NEU, LYM, MONO, RDW, MPV, PLT, PCT, SII, PLR, NLR, and MLR values. A significant positive correlation was detected between WBC levels and SSS values ($r=0.2$; $p=0.005$) and lymphocyte levels and WPI values ($r=0.2$; $p=0.01$) in FMS patients. According to the results of this study, SII has no decisive role in FMS, but the disease exhibits distinct inflammatory factors that could be valuable for diagnostic purposes, so more detailed studies are needed.

Keywords: Fibromyalgia syndrome. Inflammatory marker. Systemic immune inflammation index.

Geliş Tarihi: 20.Şubat.2024
Kabul Tarihi: 21.Mayıs.2024

Dr. Pınar ELLERGEZEN
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı,
Bursa, Türkiye.
Tel: 0554 127 83 40
E-posta: pınarhiz@gmail.com

Yazarların ORCID Bilgileri:

Pınar ELLERGEZEN: 0000-0003-3419-1995
Alev ALP: 0000-0002-3904-5463
Sinan ÇAVUN: 0000-0003-0764-6376
Gülce SEVDAR ÇEÇEN: 0000-0003-0307-3486

FMS eklem sertliği, ağrılı hassas noktalar ve yaygın ağrı ile karakterize kronik sistemik bir hastalıktır. Diğer yaygın semptomlar uyku bozukluğu, yorgunluk, bilişsel işlev bozukluğu, parestezi ve anksiyetedir¹. FMS prevalansının dünya genelinde %0,2-6,6 olduğu ve hastalığın %2,4-6,8 gibi yüksek bir prevalansla kadınları daha sık etkilediği gösterilmiştir². Fibromiyaljinin etiyolojisi ve patogenezi hala tam olarak anlaşılamamıştır. FMS gelişimine çeşitli faktörlerin katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Hastalıkta rol oynadığı düşünülen merkezi ve otonom sinir sistemi, bağışıklık sistemi, sitokinler, nörotransmitterler ve hormonların işlev bozukluğuna dair çok sayıda kanıt bulunmuştur³. FMS tanısında ve hastalık aktivitesinin belirlenmesinde hastanın klinik bulguları değerlendirilir. Hastalığa özgü herhangi bir laboratuvar parametresi bulunmamaktadır. Ancak inflamatuvar oliguların belirlenmesini destekleyen laboratuvar testleri arasında tam kan sayımı ucuz ve kolay ulaşılabilir olması nedeniyle çok tercih edilmektedir. Ek olarak, bu belirteçler nüks, hastalık aktivitesi şiddeti ve tedavi yanıtını tahmin etmeye yardımcı olabilir.

Birçok tıbbi durum inflamatuvar süreçlerle bağlantılıdır ve genellikle kan testlerinin sonuçlarına dayanarak kısmi bir tanı konulabilir^{4,5}. Çok sayıda araştırma nötrofil-lenfosit oranı (NLR), trombosit-lenfosit oranı (PLR), ortalama trombosit değeri (MPV), kırmızı hücre dağılım genişliği (RDW) ve C-reaktif protein (CRP) gibi faktörlerin inflamatuvar süreçlerle ilişkili olduğunu göstermiştir^{6,7}.

Tam kan sayımının parametreleri olan lenfosit, nötrofil, trombosit sayıları sistemik inflamasyonun güçlü göstergeleridir ve sistemik immün inflamasyon indeksi (SII) bu üç parametre ile hesaplanmaktadır. Sistemik immün inflamasyon indeksi onkolojik hastalıklar, romatizmal hastalıklar ve diğer bazı hastalıklarda prognozu ve hastalık aktivasyonunu göstermek için kullanılan indekslerden biri olmaya başlamıştır. Yapılan çalışmalarda SII değerinin yüksek olduğu hastaların artmış inflamatuvar yanıtının olduğu ve prognozunun kötü olduğunu saptanmıştır⁸⁻¹¹.

Bu bilgiler ışığında, subklinik inflamasyon belirteçleri olarak bilinen hematolojik parametreler arasında hastalığın şiddetini etkileyebilecek bir ilişki olabilir. Literatürde SII ve diğer kan parametrelerinin FMS hastalarının teşhisinde inflamasyon belirteci olarak etkinliğini gösteren bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışma, FMS hastalarının ve hastalık aktivitesinin teşhisinde SII ve laboratuvar bulgularının kullanılabilirliğini belirlemeyi amaçlamaktadır.

başvuran fibromiyalji hastaları ve sağlıklı kontroller dahil edildi. Çalışmaya başlamadan önce Üniversite Etik Kurulundan onay alınmıştır (İzin Numarası: 2023-19/27).

Çalışmaya üniversite hastanesinde dosya taraması ile American College of Rheumatology (ACR) 2010 tanı kriterlerine göre fibromiyalji tanısı konulan 109 hasta ve 82 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Endokrinolojik, romatolojik, enfeksiyöz, nörolojik ve psikiyatrik hastalığı olan hastalar ile malignite ve travma öyküsü olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca kandaki parametreleri etkileyebilecek durumları olan hastalar (hematolojik rahatsızlığı olanlar, antikoagülan kullananlar vb.) de çalışmaya dahil edilmedi. Sağlıklı kontrol grubu, fizik tedavi ve rehabilitasyon polikliniğine başvuran, fibromiyalji tanısı almayıp rutin laboratuvar incelemeleri olan, yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş bireylerdi. Hastaların demografik ve rutin laboratuvar bilgileri dosya taraması ile retrospektif olarak elde edildi. Yaş, cinsiyet, SII, CRP, ESR, WBC, HGB, MCV, MCH, MCHC, RDW, PDW, PLT, PCT, NEU, LYM, MONO düzeyleri ve P/L, N/L, M/L oranları kaydedildi (Tablo I). Takipte kullanılan Fibromiyalji Etki Anketi (FIQ) hastaların fonksiyonel durumunu ve progresyonunu değerlendirmek için kullanılmıştır. FIQ, aktif durum, genel durum ve semptomlar olmak üzere üç bölümden oluşan toplam 21 soru ile hastaların kısıtlamalarını ve fonksiyonel yetersizliklerini değerlendiren bir ankettir. Tüm sorular 0-10 arasında sayısal bir ölçek ile değerlendirilmektedir. FIQ için maksimum puan 100'dür ve daha yüksek puanlar daha yüksek hastalık şiddetini ancak düşük işlevsellik düzeyini gösterir. Toplam FIQ skorunun 0- < 39 olması düşük etkiyi, ≥ 39 < 59 olması orta etkiyi ve ≥ 59-100 olması şiddetli etkiyi gösterir.

İstatistiksel analiz

Değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi kullanılarak değerlendirilmiştir. Sürekli değişkenler medyan ve ortalama ± standart sapma değerleri olarak ifade edilmiştir. FMS hastaları ile sağlıklı kontroller arasındaki karşılaştırma Mann-Whitney U testi ile yapılmıştır. Spearman korelasyon testi değişkenler arasındaki korelasyonları değerlendirmiştir. ROC analiz tekniği hastalığın teşhisi için öngörülen değerleri değerlendirmiştir. İstatistiksel analiz SPSS (IBM Corp. 2012'de yayınlanmıştır. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0, Armonk, NY: IBM Corp.) kullanılarak yapılmıştır ve p-değerinin <0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğunu göstermiştir.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmaya Ocak 2021 ve Ocak 2022 tarihleri arasında Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniğine

Bulgular

Çalışmaya 109 FMS hastası (97 kadın, 12 erkek) ve 82 sağlıklı kontrol (62 kadın, 20 erkek) dahil

FMS'de SII ve Laboratuvar Bulguları

edilmiştir. Hasta ($47,84 \pm 9,55$) ve kontrol ($48,17 \pm 10,57$) grupları arasında yaş açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo I).

Tablo I. FMS ve kontrol gruplarının demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri

| | Sağlıklı Kontrol (n:82) | FMS Hastaları (n:109) | p-değeri |
|-----------------|-------------------------|-----------------------|---------------------|
| Yaş | 48.17 ± 10.57 | 47.84 ± 9.55 | 0.8 |
| Cinsiyet | | | |
| Kadın (n) | 62 | 97 | |
| Erkek (n) | 20 | 12 | |
| FIQ | - | 47.33 | |
| CRP (mg/L) | 1.19 ± 0.41 | 2.22 ± 2.19 | <0.001 ^ψ |
| ESR (mm/saat) | 8.86 ± 6.22 | 10.79 ± 6.26 | 0.01* |
| WBC (K/μL) | 7.33 ± 1.63 | 7.5 ± 1.74 | 0.59 |
| NEU (K/μL) | 3.96 ± 1.02 | 4.11 ± 1.22 | 0.67 |
| LYM (K/μL) | 2.56 ± 0.61 | 2.58 ± 0.66 | 1.00 |
| MONO (K/μL) | 0.54 ± 0.16 | 0.54 ± 0.18 | 0.81 |
| HGB (g/dL) | 13.61 ± 1.22 | 12.73 ± 1.39 | <0.001 ^ψ |
| MCV (fL) | 86.26 ± 4.91 | 83.08 ± 6.6 | <0.001 ^ψ |
| MCH (pg) | 28.73 ± 1.72 | 27.43 ± 2.39 | <0.001 ^ψ |
| MCHC (g/dL) | 33.31 ± 1.13 | 32.95 ± 1.03 | 0.02* |
| RDW (%) | 13.15 ± 2.34 | 13.31 ± 2.66 | 0.56 |
| PDW (%) | 13.15 ± 2.36 | 17.02 ± 3.15 | <0.001 ^ψ |
| MPV (fL) | 8.18 ± 1.33 | 7.99 ± 1.26 | 0.27 |
| PLT (K/μL) | 281.35 ± 247.51 | 272.12 ± 66.32 | 0.07 |
| PCT (%) | 0.21 ± 0.04 | 0.21 ± 0.05 | 0.65 |
| II | 393.89 ± 127.3 | 449.76 ± 193.13 | 0.31 |
| PLR | 116.04 ± 116.54 | 109.94 ± 32.59 | 0.37 |
| NLR | 1.57 ± 0.35 | 1.64 ± 0.52 | 0.87 |
| MLR | 0.21 ± 0.05 | 0.22 ± 0.07 | 0.8 |

*:p<0.05, ψ: p<0.001

Gruplar arasında WBC, NEU, LYM, MONO, RDW, MPV, PLT, PCT, SII, NLR, MLR ve PLR değerleri açısından kayda değer bir fark gözlenmemiştir. Ayrıca, CRP, ESR ve PDW düzeyleri FMS hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksekti (sırasıyla p<0,001, p=0,01). FMS hastalarının HGB, MCV, MCH ve MCHC düzeyleri sağlıklı bireylerden daha düşüktü (sırasıyla p<0,001, p<0,001, p<0,001, p=0,02) (Tablo I).

FMS hastalarının WBC düzeyleri ile semptom şiddeti skoru (SSS) değerleri arasında anlamlı bir korelasyon bulunmuştur ($r_s=0,2$, $p=0,005$). Ayrıca, LYM düzeyleri ile yaygın ağrı indeksi (WPI) değerleri arasında da belirgin bir ilişki vardı ($r_s=0,2$, $p=0,01$). Diğer laboratuvar parametreleri ile klinik bulgular arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo II).

Tablo II. FMS'li hastalarda klinik ve laboratuvar parametreleri arasındaki ilişki

| | | WPI | SSS | FIQ | |
|-----------------------|----------|-------|-------|--------|-------|
| FMS Hastaları (n=109) | II | r_s | -0.01 | 0 | -0.05 |
| | | p | 0.9 | 0.9 | 0.5 |
| | CRP | r_s | 0.1 | 0.1 | 0.09 |
| | | p | 0.2 | 0.2 | 0.3 |
| | ESR | r_s | 0.1 | 0.1 | 0.1 |
| | | p | 0.05 | 0.1 | 0.2 |
| | WBC | r_s | 0.1 | 0.2 | 0.09 |
| | | p | 0.1 | 0.005* | 0.3 |
| | Nötrofil | r_s | 0.09 | 0.1 | 0.04 |
| | | p | 0.3 | 0.07 | 0.6 |
| | Lenfosit | r_s | 0.2 | 0.2 | 0.1 |
| | | p | 0.01* | 0.008 | 0.06 |
| | Monosit | r_s | 0.08 | 0.1 | -0.02 |
| | | p | 0.3 | 0.2 | 0.8 |
| | RDW | r_s | -0.08 | -0.03 | -0.1 |
| | | p | 0.3 | 0.7 | 0.06 |
| | PCT | r_s | 0.01 | 0 | 0.06 |
| | | p | 0.8 | 0.9 | 0.5 |
| | PLT | r_s | 0.07 | 0.1 | 0.06 |
| | | p | 0.4 | 0.1 | 0.4 |
| | HGB | r_s | -0.08 | 0.04 | 0.04 |
| | | p | 0.3 | 0.6 | 0.6 |
| | MCV | r_s | -0.1 | -0.09 | -0.05 |
| | | p | 0.06 | 0.3 | 0.5 |
| MCH | r_s | -0.1 | -0.06 | -0.03 | |
| | p | 0.1 | 0.5 | 0.6 | |
| MCHC | r_s | 0.05 | 0.06 | 0.1 | |
| | p | 0.5 | 0.5 | 0.2 | |
| MPV | r_s | 0 | 0.03 | -0.01 | |
| | p | 0.9 | 0.6 | 0.8 | |
| PDW | r_s | 0.1 | 0.1 | 0.1 | |
| | p | 0.05 | 0.05 | 0.08 | |

*:p<0.05

CRP, ESR, PDW, HGB, MCV, MCH ve MCHC'nin FMS varlığını öngörmedeki duyarlılığı ve özgüllüğünü değerlendirmek için ROC eğrisi analizi yapılmıştır. CRP için kesme noktası $\leq 1,86$ mg/L (AUC: 0,84, duyarlılık: %20,18, özgüllük: %100), ESR $\leq 9,21$ mm/saat (AUC: 0,60, duyarlılık: %36,7, özgüllük: %75,61), PDW $\leq 15,64$ (AUC: 0,84, duyarlılık: %54,13, özgüllük: %75,61), HGB $\leq 12,89$ g/dL (AUC: 0,67, duyarlılık: %51,38, özgüllük: %71,95), MCV $\leq 84,13$ fL (AUC: 0,63, duyarlılık: %66,06, özgüllük: %53,66), MCH $\leq 27,06$ pg (AUC: 0,65, duyarlılık: %84,4, özgüllük: %37,8), MCHC $\leq 32,14$ g/dL (AUC: 0,59, duyarlılık: %64,22, özgüllük: %48,78) (Tablo III).

Tablo III. ROC analizi sonuçları ROC analizinin sonuçları

| | AUC | p-değeri | Kesme değeri | Hassasiyet | Özgüllük |
|------|------|---------------------|--------------|------------|----------|
| CRP | 0.84 | <0.001 ^ψ | ≤1.86 | 20.18 | 100 |
| ESR | 0.60 | 0.01* | ≤9.21 | 36.7 | 75.61 |
| PDW | 0.84 | <0.001 ^ψ | ≤15.64 | 54.13 | 75.61 |
| HGB | 0.67 | <0.001 ^ψ | ≤12.89 | 51.38 | 71.95 |
| MCV | 0.63 | <0.001 ^ψ | ≤84.13 | 66.06 | 53.66 |
| MCH | 0.65 | <0.001 ^ψ | ≤27.06 | 84.4 | 37.8 |
| MCHC | 0.59 | 0.02* | ≤32.14 | 64.22 | 48.78 |

*:p<0.05, ψ: p<0.001

Tartışma ve Sonuç

Bu çalışmada, FMS patogenezi ile ilişkili kan parametrelerinin durumunu değerlendirmeyi ve hastalık aktivitesini tespit etmek için SII değerleri ile değerlendirmeyi amaçladık. Sonuçlar, CRP, ESR, PDW düzeylerinin hasta grupta daha yüksek olduğunu, HGB, MCV, MCH ve MCHC düzeylerinin ise daha düşük bulunduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, WBC, SSS, LYM ve WPI gibi bazı parametreler klinik bulgularla korelasyon göstermiştir. Bu çalışma, FMS hastalarında SII ve kan parametrelerinin rolünü tanımlayan ilk çalışmadır.

İnflamatuvar bir hastalık olarak sınıflandırılmamasına rağmen, fibromiyalji ikincil sistemik semptomları açıklamada zorluklar ortaya koymaktadır. Fibromiyalji hastalık aktivitesini veya şiddetini ölçmek için güvenilir laboratuvar göstergeleri bulunmamakla birlikte, son çalışmalar patogenezinde inflamatuvar mekanizmaların önemli rol oynadığını ortaya koymuştur. Fibromiyalji hastaları, inflamasyonun biyokimyasal araçları olarak hareket eden sitokinlerde ve nörotransmitterlerde anormallikler sergilemektedir¹². Klinik uygulamada, bu belirteçler tanısal araçlar olarak hizmet edemez. Sonuç olarak, fibromiyalji sendromu (FMS) araştırmaları, maliyet etkinliği ve kolay erişilebilirliği nedeniyle odağını tam kan sayımlarından elde edilen inflamasyon belirteçlerine kaydırmıştır. Çalışmalar, birincil hematolojik belirteçlerin farklı tıbbi durumlarda inflamatuvar yükü ve hastalık aktivitesini gösterdiğini ortaya koymuştur^{13,14}.

Fibromiyaljisi (FMS) olan belirli bireylerde, artan semptomlar sistemik inflamasyonla bağlantılı olabilir. İnterlökin-6'ya (IL-6) yanıt olarak öncelikle karaciğer hepatositleri tarafından üretilen C-reaktif protein (CRP), akut faz sırasında inflamasyonun spesifik olmayan bir göstergesi olarak hizmet eder. FMS'de yaygın inflamasyon belirteçleri olan CRP ve ESR düzeylerindeki artış çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Groven ve arkadaşları, FMS ve kronik yorgunluk sendromu (KYS) hasta gruplarında CRP değerlerinin sağlıklı bireylere kıyasla arttığını bildirmiştir¹⁵. Bir

başka çalışmada, hsCRP değeri ile semptom şiddetinin FMS hastalarında korelasyon içinde arttığı ve sağlıklı bireylere göre anlamlı bir fark olduğu bulunmuştur¹⁶. Feinberg ve arkadaşlarının çalışmasında, FMS ile CRP arasında pozitif bir korelasyon olduğu ve bunun (vücut kitle indeksi) BMI ve komorbidite ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir¹⁷. CRP'ye benzer şekilde, ESR de inflamasyonun önemli bir göstergesidir. FMS'de inflamatuvar belirteçlerin değerlendirildiği bir çalışmada, FMS hastalarının ESR düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuş ve bunun FMS patogenezi ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Aynı çalışmada CRP ve MPV değerlerinin de yükseldiği bildirilmiştir¹⁸. Ayrıca CRP ile inflamatuvar sitokinler arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada FMS hastalarında CRP düzeyinin arttığı bildirilmiştir. Ayrıca, FMS hastalarında CRP düzeyleri BMI, ESR, IL-8 ve IL-6 ile korele bulunmuştur¹⁹. Bizim çalışmamızda da CRP ve ESR düzeyleri FMS hastalarında sağlıklı kontrollere göre daha yüksek bulunmuştur.

Tam kan sayımı parametrelerinden inflamasyonun varlığını açıkça gösteren hemogram değerleri FMS hastalarında incelendiğinde farklı sonuçlar elde edilmiştir. Haliloğlu ve arkadaşları, FMS hastalarında WBC düzeylerinde sağlıklı bireylere göre anlamlı bir fark olmadığını belirtmişlerdir²⁰. D vitamini düzeylerinin hastalık şiddeti ve inflamatuvar belirteçlerle ilişkisini araştıran bir başka çalışmada ise nötrofil ve lenfosit düzeylerinde anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir²¹. Tezel ve Gültuna'nın FMS ve kan parametreleri üzerine yaptıkları araştırmada monosit düzeylerinin hasta ve sağlıklı grupta benzer olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirtilmiştir²². Bahsedilen çalışmalara benzer şekilde bizim çalışmamızda da FMS hastaları ile sağlıklı bireyler arasında WBC, NEU, LYM ve MONO düzeyleri açısından fark bulunmamıştır.

Fibromiyalji tanısında inflamatuvar belirteçlerin kullanılabilirliğini araştıran bir çalışmada, RDW ve MPV değerlerinin hasta ve sağlıklı gruplarda benzer olduğu, ancak belirgin bir fark olmadığı kaydedilmiştir. Ayrıca NLR değeri için bir anlamlılık bulunmazken, PLT ve PLR değerleri FMS hastalarında daha yüksek bulunmuştur²³. FMS hastalarıyla yapılan bir başka çalışmada NLR ve PLR düzeylerinde belirgin bir fark bulunmazken, MPV değerinin FMS hastalarında makul ölçüde daha düşük olduğu bildirilmiştir²⁴. Kan belirteçlerinin daha kapsamlı olarak araştırıldığı bir çalışmada, FMS hastaları ile sağlıklı bireyler arasında HGB, MCV, RDW, PLT, MPV, NLR ve PLR değerlerinde fark bulunmamıştır. Buna karşın, PDW değeri sağlıklı kontrol grubunda daha yüksek bulunmuştur²⁵. Ancak Karlibel ve arkadaşları FMS hastalarında PLT ve PCT değerlerinde belirgin bir fark bulunmazken, PDW değerinin sağlıklı kontrol grubuna göre arttığını

FMS'de SII ve Laboratuvar Bulguları

belirtmişlerdir²⁶. Ayrıca Zatterman ve arkadaşlarının FMS'de artmış hs-CRP düzeyi ile semptom şiddeti arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmada HGB, MCV, MCH ve MCHC düzeyleri sağlıklı bireylerde ve hastalarda farklılık göstermemiştir²⁷. Tüm bu belirteçlerin değerlendirildiği çalışmamızda literatürdekilere benzer ya da farklı sonuçlar elde edilmiştir. RDW, MPV, PLT ve PCT değerlerinde herhangi bir farklılık bulunmazken, PDW değerini literatüre benzer şekilde FMS hastalarında daha yüksek bulduk. Öte yandan, HGB, MCV, MCH ve MCHC değerlerini sağlıklı grupta hasta grubuna göre daha yüksek bulduk.

Son çalışmalar SII'nin inflamatuvar hastalıkların değerlendirilmesinde önemli bir belirteç olabileceğini göstermiştir. SII'nin RA'da belirleyici bir faktör olup olmadığını araştıran bir çalışmada, RA hastalarında SII değerlerinin sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğu ve aktif ve remisyondaki RA hastaları arasında da anlamlı farklılıklar olduğu bulunmuştur²⁸. Bununla birlikte, psoriatik artritin prognozu için belirleyici olduğu sonucuna varılmıştır²⁹. Benzer şekilde, osteoporoz ve osteoporotik kırık için bir biyobelirteç olduğu vurgulanmıştır (30). Öte yandan, NLR, PLR ve MLR'nin inflamasyon tedavisindeki önemi son yıllarda vurgulanmaktadır. Yang ve arkadaşları, NLR ve MLR düzeylerinin inflamatuvar romatizmal hastalıkta anlamlı derecede yüksek olduğunu bulmuşlardır³¹. Qin ve arkadaşları SLE hastalarında NLR ve PLR'yi araştırmışlardır. Hasta grubunda oranlar anlamlı derecede yüksek bulunmuştur³². Ayrıca Tak ve arkadaşları FMS gibi santral sensitizasyon sendromlarından biri olan istirahat bacak sendromunda NLR ve PLR'yi araştırmışlardır. Bizim çalışmamıza benzer bir fark bulunamamıştır³³. Karataş ve arkadaşları NLR, PLR ve MLR düzeylerinde sağlıklı kontroller ile FMS hastaları arasında fark bulunamamıştır. FMS'nin inflamatuvar bir hastalık olmadığını öne sürmüşlerdir³⁴. Ayrıca, literatürde FMS hastalarında SII değerini araştıran bir çalışma yoktur ve çalışmamız bu açıdan bir ilktir. FMS hastalarında SII değeri önemsiz bulunurken, diğer kan parametreleri ile arasında bir ilişki bulunmamıştır. Ayrıca NLR, PLR ve MLR değerleri incelendiğinde gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Çalışmalar, FMS hastalarının klinik bulguları ile laboratuvar parametreleri arasındaki ilişkiyi kısmen değerlendirmekle birlikte, bu konuda ayrıntılı bir analiz yapılmalıdır. Çalışmamızda WBC değerleri ile SSS arasında pozitif bir korelasyon bulunurken, LYM düzeyi ile WPI arasında anlamlı bir korelasyon bulunmuştur. Literatürde benzer bir bulguya rastlanmamıştır; bu sonuç bir ilktir.

Bu bulgular FMS'nin patofizyolojisini anlamamıza yardımcı olsa da, FMS hastalarını tanımlamada bir tanı aracı olarak hizmet etmeleri için daha spesifik

olmaları gerekir. Bununla birlikte, uygun klinik tabloya ve yüksek CRP, ESR ve PDW seviyelerine sahip hastalar, belirgin bir enflamasyon kaynağı olmaksızın FMS tanısı için göz önünde bulundurulmalıdır. FMS teşhisi ve taraması için daha kesin bir yaklaşım geliştirmek amacıyla, gelecekteki çalışmalar FMS olduğundan şüphelenilen hastalarda sitokinler ve otoantikörler gibi inflamatuvar süreçlerle açıkça ilişkili belirteçleri incelemeye öncelik vermelidir.

Çalışmamız FMS'nin inflamatuvar bir hastalığın bazı özelliklerini sergilediğini göstermiştir. Bulgular kesin bir tanı aracı için gereken özgüllükten yoksun olsa da, rutin bir kan testi yoluyla elde edilen inflamatuvar belirteçlerin, ilgili klinik tabloları olan ve belirgin bir enflamasyon kaynağı olmayan hastalar için bir tarama aracı olarak potansiyel kullanımını düşündürmektedir. Fibromiyalji gelişiminde inflamasyona bağlı yolların rolünü destekleyen önemli kanıtlar bulunmaktadır.

Çalışmamızda bazı kısıtlamalar bulunmaktadır. Bu retrospektif kesitsel bir çalışmadır. FMS ve hematolojik parametreler arasındaki ilişkileri ve hastalıklar üzerindeki patolojik mekanizmalarını anlamak için prospektif kontrollü ve uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

FMS artan insidansı ve karmaşık patogenezi ile önemini korumaktadır. Hematolojik parametrelerdeki bu sonuçlar, FMS'nin patogenezi ve inflamatuvar aktivitesinin belirlenmesine katkıda bulunabilir. Bu mekanizmaları anlamak için metabolik yollar üzerinde çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Onay Tarihi: 10.10.2023
Karar No: 2023-19/27

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: P.E., A.A.; Veri toplama ve işleme: P.E., A.A.; Analiz ve verilerin yorumlanması: P.E., A.A., S.Ç., G.S.Ç.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: P.E., A.A., S.Ç., G.S.Ç.

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Bu çalışmada finansal destek kullanılmamıştır.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Clauw DJ. Fibromyalgia: a clinical review. JAMA 2014; 311(15):1547-55.
2. Marques AP, Santo ASDE, Berssaneti AA, Matsutani LA, Yuan SLK. Prevalence of fibromyalgia: literature review update. Rev Bras Reumatol Engl Ed 2017; 57(4):356-363.
3. Russell IJ, Larson AA. Neurophysiopathogenesis of fibromyalgia syndrome: a unified hypothesis. Rheum Dis Clin N Am 2009; 35:421-435.
4. Al-Nimer MSM, Mohammad TAM. Correlation of hematological indices and ratios derived from them with FIQR scores in fibromyalgia. Pak J Med Sci 2018; 34(5):1219-24.

5. Benlidayi C. Role of inflammation in the pathogenesis and treatment of fibromyalgia. *Rheumatol Int* 2019; 39(5):781-91.
6. Çetin MS, Özcan Çetin EH, Akdı A, et al. Platelet distribution width and plateletcrit: novel biomarkers of ST elevation myocardial infarction in young patients. *Kardiol Pol* 2017; 75(10):1005-12.
7. Çintesun E, Akar S, Gul A, et al. Subclinical inflammation markers in hyperemesis gravidarum and ketonuria: A case-control study. *J Lab Physicians* 2019; 11(2):149-53.
8. Tanacan E, Dincer D, Erdogan FG, Gurler A. A cutoff value for the Systemic Immune-Inflammation Index in determining the activity of Behçet disease. *Clin Exp Dermatol* 2021;46(2):286-91.
9. Erdogan T. Role of systemic immune-inflammation index in asthma and NSAID-exacerbated respiratory disease. *Clin Respir J* 2021;15(4):400-5.
10. Sun, Y., et al., Increased systemic immune-inflammation index independently predicts poor survival for hormone receptor-negative, HER2-positive breast cancer patients. *Cancer Man Res* 2019; 11:3153.
11. Ustundag, Y., et al., Relationship between C-reactive protein, systemic immune-inflammation index, and routine hemogram-related inflammatory markers in low-grade inflammation. *Int J Med Biochem* 2018; 1(1):24-8.
12. Metyas SK, Solyman JS, Arkfeld DG. Inflammatory fibromyalgia: is it real? *Curr Rheumatol Rev* 2015;11(1):15-17.
13. Balın ŞÖ, Sağmak Tartar A, Akbulut A. The predictive role of hematological parameters in the diagnosis of osteoarticular brucellosis. *Afr Health Sci* 2018; 18(4): 988–994.
14. Targońska-Stępnik B, Zwolak R, Piotrowski M, Grzechnik K, Majdan M. The Relationship between Hematological Markers of Systemic Inflammation (Neutrophil-To-Lymphocyte, Platelet-To-Lymphocyte, Lymphocyte-To-Monocyte Ratios) and Ultrasound Disease Activity Parameters in Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Clin Med* 2020; 9(9):2760.
15. Groven N, Fors EA, Reitan SK. Patients with Fibromyalgia and Chronic Fatigue Syndrome show increased hsCRP compared to healthy controls. *Brain Behav Immun* 2019; 81:172-177.
16. Beiner E, Miguel SB, Friederich HC, Tesarz J, PerPAIN Consortium. She elevated highly sensitive C-reactive protein in fibromyalgia. *Front Psychiatry* 2023; 14: 1237518.
17. Feinberg T, Sambamoorthi U, Lilly C, Innes KK. Potential Mediators between Fibromyalgia and C-Reactive protein: Results from a Large U.S. Community Survey. *BMC Musculoskelet Disord* 2017; 18: 294.
18. Korkmaz MD, Medin Ceylan C. Evaluation of Inflammatory Markers in Fibromyalgia Syndrome. *İKSSTD* 2022;14(3):251-254.
19. Xiao Y, Haynes WL, Michalek JE, Russell IJ. Elevated serum high-sensitivity C-reactive protein levels in fibromyalgia syndrome patients correlate with body mass index, interleukin-6, interleukin-8, and erythrocyte sedimentation rate. *Rheumatol Int* 2013; 33:1259–1264.
20. Haliloğlu S, Carlioglu A, Sahiner E, Karaaslan Y, Kosar A. Mean platelet volume in patients with fibromyalgia. *Z Rheumatol* 2014;73(8):742-5.
21. Turgay T, Günel Karadeniz P. Fibromiyaljili Hastalarda D Vitamini Düzeyi Hastalık Şiddeti ve Enflamatuvar Göstergeler ile İlişkili midir? *Uludağ Üni Tıp Fak Der* 2019; 45(3):317-321.
22. Tezel N, Gultuna S. Comparisons of neutrophil, monocyte, eosinophil, basophil, and lymphocyte ratios among the fibromyalgia syndrome and healthy individuals. *Med Sci Disc* 2020; 7(4):455-458.
23. Khamisy-Farah R, Fund E, Raibman-Spector S, Adawi M. Inflammatory Markers in the Diagnosis of Fibromyalgia. *Isr Med Assoc J* 2021; 23(12):801-804.
24. Jayakrishnan AKR, Easwar SV, Thattil J et al. Studying the Relation Between Fibromyalgia Severity and Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, Platelet-to-Lymphocyte Ratio, and Mean Platelet Volume. *Cureus* 2022; 14(5): e24847.
25. Ata E, Düzenli T. Fibromiyalji Tanısında İnflamatuvar Birbelirteç: Platelet Dağılım Genişliği. *Bozok Tıp Derg* 2019; 9(4):73-7.
26. Aykurt Karlıbel İ, Demirci H, Kasapoğlu Aksoy M, Azkan Türe D, Altan L. The relationship between vitamin 25(OH)D level and hematological parameters in newly diagnosed women with fibromyalgia syndrome. *J Surg Med* 2021; 5(1):61-65.
27. Zetterman T, Markkula R, Kalso E. Elevated, highly sensitive C-reactive protein in fibromyalgia is associated with symptom severity. *Rheumatol Adv Pract* 2022; 6(2):53.
28. Satis S. New Inflammatory Marker Associated with Disease Activity in Rheumatoid Arthritis: The Systemic Immune-Inflammation Index. *Curr Health Sci J* 2021; 47(4): 553–557.
29. Yorulmaz A, Hayran Y, Akpınar U, Yalcin B. Systemic Immune-Inflammation Index (SII) Predicts Increased Severity in Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Curr Health Sci J* 2020; 46(4):352-357.
30. Fang H, Zhang H, Wang Z, Zhou Z, Li Y, Lu L. The systemic immune-inflammation index acts as a novel diagnostic biomarker for postmenopausal osteoporosis and could predict the risk of osteoporotic fracture. *J Clin Lab Anal* 2020; 34(1): e23016.
31. Yang Z, Zhang Z, Lin F, et al. Comparisons of neutrophil-, monocyte-, eosinophil-, and basophil- lymphocyte ratios among various systemic autoimmune rheumatic diseases. *APMIS* 2017;125(10):863-871.
32. Qin B, Ma N, Tang Q, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and platelet to lymphocyte ratio (PLR) were useful markers in the assessment of inflammatory response and disease activity in SLE patients. *Mod Rheumatol* 2016; 26:372–376.
33. Tak AZA, Şengül Y. Evaluation of Inflammation with Neutrophil-to-lymphocyte Ratio and Platelet-to-lymphocyte Ratio in Restless Legs Syndrome. *Turk J Neurol* 2018; 24(3): 259-263.
34. Karataş G, Gündüz R. Significance of inflammation markers in complete blood count in patients with fibromyalgia. *Med Sci Disc* 2020;7(1):364-7.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Benign Endikasyonlarla Histerektomi Uygulanan Hastalarda Okült Malignensi Prevalansı: 3. Basamak Bir Hastanede 5 Yıllık Deneyim

Neşet GÜMÜŞBURUN¹, Ulya ÜSKENT²

¹ Medicalpark Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Tokat, Türkiye.

² Florence Nightingale Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul, Türkiye.

ÖZET

Histerektomi, tüm dünyada sezaryen sonrası en sık uygulanan jinekolojik cerrahi prosedürdür. Histerektomi için en yaygın endikasyon myoma uteri'dir ancak nihai patoloji sonuçlarında okült maligniteler bulunabilir. Bu makalede, benign endikasyonla histerektomi yapılan hastaların patoloji sonuçlarını analiz etmeyi, histerektomi spesimenlerinde okült malignite saptanan hastaları gözden geçirmeyi ve preoperatif değerlendirmede dikkat edilmesi gereken konuları literatür ışığında tartışmayı amaçladık. Gaziosmanpaşa Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda 2017 - 2021 yılları arasında histerektomi yapılan 593 hastanın verileri toplandı. Preoperatif malignite ve postpartum histerektomi dışlama kriterleriydi. Histerektomi endikasyonları ve okült malignite prevalansları incelendi. Uterin myom en sık(%40) histerektomi endikasyonuydu. Okült malignite 593 hastanın 7'sinde(%1,2) tespit edildi. Okült malignitesi olan 7 hastanın 3'ünde sarkom, 1'inde servikal, 2'sinde over ve 1'inde tubal kanser vardı. Leiomyom ve anormal uterin kanama nedeniyle histerektomi yapılan hastaların preoperatif endometriyal biyopsileri normaldi. Hiçbir hastada endometriyal kansere rastlanmadı. Uterin sarkom ve over kanseri için preoperatif tarama kılavuzları olmamasına rağmen, çalışmamız özellikle yaşlı hastalarda benign endikasyonlarda dahil olmak üzere dikkatli preoperatif değerlendirme yapılması gerektiğini vurguladı.

Anahtar Kelimeler: Histerektomi. Menometroraji. Myoma uteri. Okült malignite.

Prevalence of Occult Malignancy in Patients Undergoing Hysterectomy for Benign Indications: 5-year Experience in a Tertiary Center

ABSTRACT

Hysterectomy is the most common gynecologic surgical procedure after cesarean section worldwide. The most common indication for hysterectomy is myoma uteri, but occult malignancies may be found in the final pathology results. In this article, we aimed to analyse the pathology results of patients who underwent hysterectomy with benign indication, to review the patients with occult malignancy in hysterectomy specimens and to discuss the issues to be considered in preoperative evaluation in the light of the literature. Data of 593 patients who underwent hysterectomy between 2017 - 2021 at Gaziosmanpaşa University, Department of Obstetrics and Gynecology were collected. Preoperative malignancy and postpartum hysterectomy were exclusion criteria. Indications for hysterectomy and the prevalence of occult malignancy were examined. Uterine myoma was the most common(40%) hysterectomy indication. Occult malignancy was detected in 7(1.2%) of 593 patients. Of the 7 patients with occult malignancy, 3 had sarcoma, 1 had cervical, 2 had ovarian and 1 had tubal cancer. Preoperative endometrial biopsies of patients who underwent hysterectomy due to leiomyoma and abnormal uterine bleeding were normal. Endometrial cancer was not encountered. Although there are no preoperative screening guidelines for uterine sarcoma and ovarian cancer, our study emphasized the need for careful preoperative evaluation especially for elderly patients even with benign indications. Developing sensitive methods for preoperative screening and diagnosis to reduce the incidence of occult cancer is required.

Keywords: Hysterectomy. Menometrorrhagia. Myoma uteri. Occult malignancy.

Geliş Tarihi: 27.Ocak.2024
Kabul Tarihi: 23.Mayıs.2024

Neşet GÜMÜŞBURUN
Medicalpark Hastanesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği,
Tokat, Türkiye.
Tel: 546 817 27 27
E-posta: gumusburun@outlook.com

Yazarların ORCID Bilgileri:
Neşet GÜMÜŞBURUN: 0000-0003-4746-5414
Ulya ÜSKENT: 0000-0002-6618-6528

Tüm dünyada jinekologların en sık uyguladığı ikinci cerrahi histerektomidir¹. Prosedür vajinal veya abdominal(laparotomi(L/A), laparoskopik(L/S) ve robotik) yaklaşımlarla gerçekleştirilebilir. Tekniğe karar vermek için; histerektomi endikasyonu, cerrahın deneyimi ve hastanın tercihi göz önünde bulundurulur. Erken mobilizasyon, daha az kanama ve daha kısa hastanede kalış süresi, vajinal yaklaşımı diğer yöntemlere göre avantajlı kılmaktadır. Abdominal yaklaşımla karşılaştırıldığında, L/S histerektomi daha

az morbidite ve daha kısa hastanede kalış süresi ile ilişkilidir². Minimal invaziv cerrahideki ilerlemeler, iyi huylu jinekolojik patolojilerin hızlı ve güvenli tedavisine olanak sağlamaktadır³.

American College of Obstetricians and Gynecologists'e(ACOG) göre histerektomilerin %70'i endikasyonsuz yapılmaktadır⁴. Endikasyon dahilinde uygulanan operasyonlarda ise en sık neden benign(%90) olmasına rağmen, histerektomi örneklerinde okült malignitelere rastlanabilmektedir². Benign endikasyonlarla yapılan histerektomilerden sonra beklenmeyen jinekolojik malignite insidansı değişkenlik göstermekle birlikte endometriyal karsinom için %0,19-1,02, uterin sarkom için %0,11-0,25, servikal karsinom için %0,17, over ve tubal karsinom içinse %0,19-1,08 olarak bildirilmiştir^{2,5-9}. Pratikte cerrahi öncesi olası bir maligniteyi gözden kaçırmamak için jinekolojik muayene(spekulum ve bimanuel muayene) ve transvajinal ultrason(TVUSG) yapılır¹⁰. Servikal displaziyi dışlamak içinse papsmear alınmalıdır¹¹. Endometriyal biyopsi(EC), endometriyal kanser tanısında dünya çapında en yaygın kullanılan yöntemdir fakat endometriyal kavitenin yarısından daha azını örneklediğinden preoperatif gerekliliği tartışmalıdır¹². Ayrıca operasyon öncesi, over kanseri ve uterin myomdan ayırımı zor olan sarkomlar içinde bazı tanı kılavuzları geliştirilmiş ancak hala kabul görmemiştir. Bu nedenle preoperatif muayenede gösterilen büyük çabalara rağmen, postoperatif beklenmedik malignite tanısı tamamen dışlanamamaktadır ve bu durum prognoz açısından hastaları, uygun tedavi açısından jinekologları zor durumda bırakmaktadır^{5,13}. Çünkü cerrahi sırasında okült tümör hücrelerinin yayılması, hastalığın evresini yükselterek nüks riskini arttırabilir. Çalışmamızın amacı; güncel literatür ışığında, benign endikasyonlar nedeniyle histerektomi yapılan hasta grubunda okült malignitenin gözden kaçırılmaması için gerekli önlemleri tartışmak ve değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda 2017 - 2021 yılları arasında benign endikasyonlar nedeniyle histerektomi yapılan hastaların tıbbi kayıtlarını içeren tanımlayıcı retrospektif bir çalışmadır. Çalışma öncesinde üniversitemizden etik kurul onayı alındı.

Bu 5 yıllık süreçte toplam 876 hastaya histerektomi uygulandı. Hastaların 164'ü malign endikasyon nedeniyle, 18'i ise postpartum nedenlerle operasyona alındı. 47 hastanın bazı verilerine ulaşılamadı. Sonuçta 593 hasta çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalar için preoperatif hemogram, koagülasyon zamanı, biyokimya, tümör ve hepatit marker testleri, elektrokardiyografi, akciğer grafileri ve anestezi kliniğinin preoperatif önerileri mevcuttu. Son 6 aya ait endometriyal biyopsi sonuçları dosyalardan alındı. Over patolojisi nedeniyle histerektomi ve cinsiyet

değiştirme ameliyatı geçiren hastaların ameliyat öncesi EC sonuçları mevcut değildi. Hastalar 40 yaşın üzerindeydi. Yaş, gravida, vücut kitle indeksi(VKI), endometriyal kalınlık, patoloji sonuçları, histerektomi endikasyonları, histerektomi teknikleri, operasyon süresi, hastanede kalış süresi, ameliyat öncesi ve sonrası hemogram değerleri, kan transfüzyonu öyküsü, sosyodemografik özellikler ve diğer hasta verileri tıbbi kayıtlardan elde edildi ve retrospektif olarak incelendi. Atipik hiperplazi, CIN 2 ve/veya üzeri servikal premalign lezyonu olan, postpartum histerektomi yapılan ve frozen patoloji sonucu malignite saptanan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Verilerin normal dağılıp dağılmadığını değerlendirmek için Shapiro-Wilk testi kullanılmıştır. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler için ortalama ve standart sapmalar raporlanmıştır. Kategorik değişkenler için frekanslar ve yüzdeler hesaplanmıştır. Tüm değişkenlerin analizi R Studio 2022.07.2 Build 576 ile yapılmıştır.

Bulgular

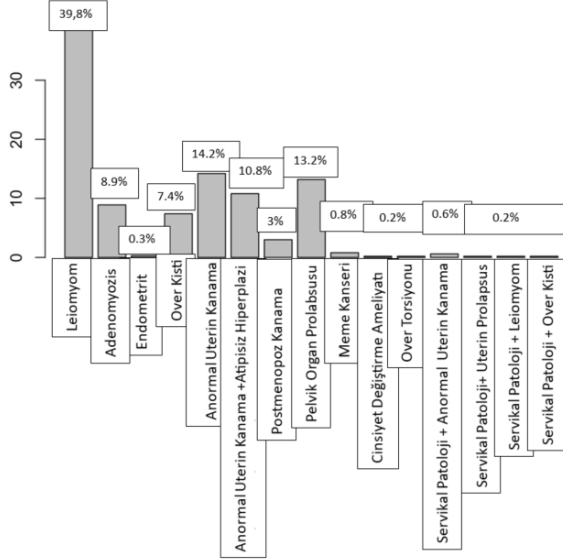
Benign endikasyonlar nedeniyle histerektomi yapılan 593 hastanın verilerini retrospektif olarak analiz ettik. Bu çalışmada; 68 hastaya vajinal histerektomi, 142 hastaya L/S histerektomi ve 383 hastaya abdominal histerektomi uygulandı. Hastaların ortalama yaşı 52 ve ortalama vücut kitle indeksi 27.3(kg/m²) idi. L/A, L/S ve vajinal yaklaşımla histerektomi uygulanan hastaların yaş ortalaması sırasıyla; 50.5, 50.6 ve 60.7 olarak hesaplandı. Histerektomi; hastaların 237'sine(%40) myoma uteri, 1'ine(%0,2) cinsiyet değiştirme, 79'una(%13,3) pelvik organ prolapsusu, 2'sine(%0,3) endometrit, 45'ine(%7,6) ovaryan kist, 53'üne(%8,9) adenomyozis, 1'ine(%0,2) over torsiyonu, 64'üne(%10,8) atipisiz hiperplazi, 18'ine(%3) postmenopozal kanama, 5'ine(%0,8) meme kanseri ve 88'ine ise(%14,8) tıbbi tedaviye dirençli anormal uterin kanama nedeniyle yapıldı. Hastaların 7'sinde eşlik eden servikal patoloji vardı. Uterin myom histerektomi için en yaygın endikasyon olarak bulundu (Tablo I).

Okült malignite 593 hastanın 7'sinde(%1,2) tespit edildi. Bu hastaların yaş ortalaması 60.1 idi. Anormal uterin kanama ve myoma uteri nedeniyle opere edilen tüm hastaların ameliyat öncesi endometriyal örneklemeleri normal olarak raporlandı. Okült malignitesi olan hastaların 3'ünde(%0,5) sarkom, 1'inde(%0,2) serviks kanseri, 2'sinde(%0,3) over kanseri ve 1'inde(%0,2) tubal kanser saptandı. Hiçbir hastada endometriyum kanseri tespit edilmedi. Uterin myom nedeniyle histerektomi yapılan 3 hastanın nihai patoloji raporu leiomyosarkom olarak raporlandı. Hastaların postoperatif değerlendirilmesinde 2'sinin evre 1A(<5cm), 1'nin ise evre 1B(5cm<) olduğu tespit edildi. Bu hastaların yaş itibarıyla ilk cerrahisinde total histerektomi ve bilateral salpingooferektomi yapıldı. Operasyonda tümör fragmente edilmeden ve

Okült Malignite

serviks bırakılmadan çıkarıldığı için ekstra bir cerrahi müdahale düşünülmedi. Bu hastalar medikal onkolojiye yönlendirildi ve 3 hastadan 2'si adjuvan kemoterapi(KT) aldı.

Tablo I. Histerektomi endikasyonlarının dağılımı



Okült malignensi bulunan hastalardan birinde son patoloji serviks kanserini ortaya çıkardı. Bu hastaya ASC-US ve HPV18 pozitifliği nedeniyle kolposkopi eşliğinde biyopsi yapıldı. Patoloji sonucu CIN 1 olarak değerlendirilen hasta, AUK nedeniyle ameliyat edildi ve patoloji sonucu servikal skuamöz hücreli karsinom(SCC) olarak belirlendi (Tablo II). Hastanın postop dönemde evre1A2 büyük hücreli non-keratinize skuamöz hücreli karsinom olduğu tespit edildi. Karaciğer ve renal fonksiyon testleri normal olan hastaya daha sonra tamamlayıcı cerrahi uygulandı ve lenf nodu tutulumu olmaması üzerine gözlem altına alındı.

Tablo II. Okült malignitesi olan olguların özellikleri

| Endikasyon | Smear | BMI (kg/m ²) | Preoperatif Patoloji | Postoperatif patoloji | Operasyon Şekli |
|--------------------------|-----------------------|--------------------------|---------------------------|----------------------------------|-----------------|
| Leiomyoma | Normal | 27 | Kronik Endometrit | Uterin Sarkom | TAH-BSO |
| Leiomyoma | Normal | 35 | Endometriyal Atrofi | Uterin Sarkom | TAH-BSO |
| Leiomyoma | Normal | 33 | Proliferatif Endometriyum | Uterin Sarkom | TAH-BSO |
| Overiyan kist | Normal | 34 | - | Overiyan Seröz Adenokarsinom | TAH-BSO |
| Overiyan kist | Normal | 24 | - | Burkitt Lenfoma | TAH-BSO |
| Overiyan kist | Normal | 25 | - | STIC | TAH-BSO |
| Servikal patoloji ve AUK | ASCUS, HPV18, (CIN 1) | 26 | Endometriyal Polip | Serviks Squamöz Hücreli Karsinom | TAH-BSO |

AUK: Anormal Uterin Kanama; TAH: Total Abdominal Histerektomi; BSO: Bilateral Salpingo-Ooferektomi; SCC: Skuamöz Hücreli Karsinom; STIC: Seröz Tubal Intraepitelyal Karsinom.

Over kanseri ile karşılaşılan iki olgudan birinde manyetik rezonansda(MR) 2 cm'lik iyi sınırlı sol over kisti ve 2 cm'lik myom saptandı; CA-125 düzeyi normaldi. Bu hastaya kronik pelvik ağrı ve sol over kisti nedeniyle histerektomi uygulandı. Nihai patoloji overin Burkitt lenfoması idi. Raporda tümörün sol overde sınırlı olduğu ve fallop tüpünü etkilemediği görüldü. Bunun üzerine hasta ileri inceleme için hematoloji kliniğine yönlendirildi ve yapılan tetkiklerde sonuçlar malignite ve atipik kromozomlar açısından negatif olarak tespit edildi. Histolojik özellikler ve immunohistokimyasal sonuçlar birleştirildiğinde tanı primer over Burkitt lenfoması olarak belirlendi. Sonuçta ek cerrahi işlem yapılmayan hasta KT için tıbbi onkoloji kliniğine yönlendirildi.

Over kanseri olan ikinci vakada CA-125 seviyesi normaldi. MR'da 10 cm'lik sağ unilokuler over kisti saptandı. İntraoperatif frozen-section için patoloji konsültasyonu yapıldı. Sonuç benign over kistini düşündürse de nihai patoloji high grade seröz over adenokarsinomu olarak raporlandı. Son patoloji raporunda sağ over yüzeyinde sınırlı tümör saptanması üzerine hastaya evreleme cerrahisi yapıldı. Hasta evre1c2 yüksek dereceli erken evre seröz adenokarsinom olarak belirlendi ve tıbbi onkoloji kliniğine KT için yönlendirildi.

Ameliyat öncesi over kisti olan son olguda CA-125 düzeyi normaldi. Pelvik MR'da sol overde 5 cm'lik kist nedeniyle histerektomi yapılan hastanın kesin patoloji sonucu seröz tubal intraepitelyal karsinom(STIC) olarak rapor edildi. Nihai patoloji sonrası hastanın kontrol tümör markerlarında yükseklik saptanmadı ve bilgisayarlı tomografi(BT) taramasında metastaz ya da büyük lenf nodu izlenmedi. Genetik incelemede BRCA-2 mutasyonu tespit edildi. Hastaya evreleme cerrahisi yapıldı. Hasta 3A1(i) fallop tüpü kanseri olarak evrelendi ve postop medikal onkoloğa yönlendirilerek adjuvan kemoterapisini aldı.

Tartışma ve Sonuç

Histerektomi, geniş bir endikasyon yelpazesi içinde uygulanan yaygın cerrahi prosedürdür. Ameliyat tekniği; histerektomi endikasyonlarına, cerrahın deneyimine ve hastanın tercihinine göre belirlenebilir. Histerektomi için en yaygın endikasyonlar leiomyom ve tedaviye dirençli menometrorajidir². Wilcox ve ark.'larının 1,7 milyon vakayı incelediği retrospektif bir çalışmada endikasyonların %30'unu myoma uteri, %20'sini endometriozis, %17,5'ini uterin prolapsus, %18,2'sini endometriyal kanser ve endometriyal hiperplazi oluşturmaktadır¹⁴. Türkiye'de yapılan bir başka çalışmada ise en sık endikasyon %41,9 oranında leiomyom ve %18,8 oranında jinekolojik maligniteler olarak belirlendi¹⁵. Çalışmamızda, literatürle uyumlu olarak en sık histerektomi endikasyonu leiomyomdu.

Histerektomi yapılan kadınların yaş ortalaması bir çalışmada 44.7¹⁶ iken, başka bir çalışmada 46.5¹⁷ olarak bildirildi. Vajinal histerektomi için ortalama yaş daha yüksektir¹⁸ ve buda çalışmamızla uyumludur. Bunun makul bir açıklaması, uterus prolapsusunun ileri yaşlarda ortaya çıkma eğilimi olabilir.

Küresel Kanser Gözlemevi, 2040 yılına kadar dünya genelinde over, endometriyum ve serviks kanserleri de dâhil olmak üzere 5 milyondan fazla yeni kadın kanseri vakası görüleceğini ve bunun da 1,9 milyon hastada ölüme yol açacağını tahmin etmektedir¹⁹. Malignite riski taşıyan hastaların operasyon öncesinde ayrıntılı olarak endometriyal örnekleme, rahim ağzı taraması, pelvik ultrason ve MR ile değerlendirilmesi, ameliyatın tipinin belirlenmesine ve vakaların yönetilmesine yardımcı olabilir.

Çalışmalarda benign nedenlerle histerektomi yapılan hastalarda okült kanser prevalansı %0,19 ile %1 arasında bulundu^{7,11,20}. Bizim raporumuzda da sonuçlar literatüre yakın tespit edildi. Benign nedenlerle histerektomi planlanan hastalarda endometriyal örnekleme(pipelle biyopsi, fraksiyone küretaj, dilatasyon küretaj, probe küretaj) tanısal etkinliği son yıllarda sıkça tartışılmaktadır. EC, endometriyal kanser tanısında önemli bir role sahip olsa da; kanama, enfeksiyon ve perforasyon gibi istenmeyen komplikasyonlar ile karşımıza çıkabilir. Ayrıca, Lidor ve ark.'ları EC'nin endometriyal kanserin sadece %10'unu yakaladığını belirtti²¹. Yine başka bir çalışmada, uterin maligniteleri dışlamak için EC örneklemesinin vakaların %60'ında yetersiz olduğunu gösterdi²². Yüksek riskli hastalarda histeroskopi eşliğinde endometriyal biyopsi alınması daha güvenilir olarak kabul edilmektedir²³. Yüksek ve düşük riskli hastalar, preoperatif TVUSG ile endometriyal duvar kalınlığı ölçülerek belirlenebilir. Bir çalışma, 5 mm < endometriyumu yüksek risk olarak bildirdi(24) ve bunu endometriyal kalınlığın <5 mm olması durumunda endometriyal kanser insidansının %0-6,5 arasında olmasıyla açıkladı²⁵. Alshdaifat ve ark.'ları²² çalışmasında 35 yaş üzerindeki ve postmenopozal dönemdeki anormal uterin kanamalarda operasyon öncesi endometriyal biyopsilerin gerekliliğini vurguladı. Bunun aksine Bakour ve ark.'ları²⁶ raporunda benign nedenli histerektomi planlanan hastalarda operasyon öncesi endometriyal biyopsi alınmasının gerekli olmadığını bildirdi. Çalışmamızda endometriyal kanserli hastaların preoperatif olarak dışlandığı ve gizli endometriyal malignite ile karşılaşmadığımız göz önüne alındığında, sadece yüksek riskli hastalarda EC yapılması gerektiğini düşünüyoruz.

Serviks kanseri, gelişmekte olan ülkeler arasında en sık görülen malign jinekolojik patolojidir. HPV16 ve HPV18 servikal kanser vakalarının %70'ini oluşturmaktadır²⁷. Serviks kanseri ve öncüllerinin tanısında servikal sitoloji testi (Pap smear testi),

Human Papilloma Virüs (HPV) testi veya her iki testin kombinasyonu (Co-test) oldukça önem arz eder. Erken evre serviks kanseri vakalarının çoğunlukla asemptomatik olduğu ve evre-1 serviks kanserinde pap smear testlerinin vakaların yalnızca %30 ila %50'sinde pozitif sonuç verdiği akıld tutulmalıdır²⁸. Yapılan bir çalışmada okült serviks kanseri olan hastaların pap-smear sonuçlarının %27'si normal bulundu ve 5 yıllık sağkalım oranı %89 olarak bildirildi²⁹. Çalışmamızda, servikal patolojinin eşlik ettiği histerektomilerden sadece birinde kanser tespit edildi. Bu durumun kliniğimizde pap smear testlerinin ve HPV tarama programlarının etkin bir şekilde kullanılmasına atfedilebileceğini düşünüyoruz. Servikal kanserin saptanması için iyi belirlenmiş kılavuzlar olmasına rağmen, okült servikal malignite ile nadirde olsa hala karşılaşılmaktadır. Bu durum ise lezyonun endoservikal kanal veya servikal marjin gibi tarama testi tarafından örneklenmeyen bir alanda bulunması ya da örneğin yetersiz veya kontamine olması ile açıklanabilir.

Over kanseri gelişmiş ülkelerde birinci, dünya genelinde ise serviks kanserinden sonra ikinci en ölümcül jinekolojik kanserdir. Bu durumun, hastalığın sessiz doğası, rutin tarama eksikliği ve erken tanıdaki zorluklardan kaynaklandığı bilinmektedir³⁰. Adneksiyal kitlelerin ayırıcı tanısında pelvik ultrasonografi en sık kullanılan görüntüleme yöntemidir. Geçmişteki bir meta-analizde, preoperatif dönemde yapılan ultrasonografinin benign adneksiyal kitleleri malign olanlardan ayırt etmedeki sensitivitesi %93, spesifitesi ise %81 olarak bildirildi³¹. Over kanserlerinin tanısında en sık kullanılan tümör belirteci olan serum CA-125'in duyarlılığı erken evrede, premenopozal dönemde ve non-epitelyal over kanserlerinde düşüktür³². Bundan dolayı adneksiyal kitlesi veya over kisti olan hastaların malignite riskini ölçmek ve uygun cerrahi operasyonu planlamak için IOTA(International Ovarian Tumour Analysis), O-RADS(Ovarian-Adnexal Reporting and Data System), RMI(Risk of Malignancy Index) ve ROMA(Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) gibi çeşitli sınıflandırmalar ve kılavuzlar geliştirildi³³. Bu yöntemler serum biyobelirteçlerine(CA-125, CA-19-9 vb.) ve ultrason özelliklerine dayanır. Pratikte kullanılan sınıflandırmaların kendine özgü avantajları ve dezavantajları vardır³⁴. Üstelik performansları, uygulanabilirlikleri ve kabulü farklı bölgelerde değişkenlik gösterir. Ayrıca ameliyat öncesi tanı amacıyla yapılan biyopsiler, tümör yerleşimi ve tümör rüptürü riski nedeniyle zordur. Dolayısıyla, overyan malignensileri değerlendirmek için en uygun yöntem konusunda bir fikir birliği veya standardizasyon yoktur. Ek olarak bazı kılavuzlar BRCA 1/2 gen mutasyonu olmayan hastaların taranmasında önermemektedir³⁵. Bu bağlamda çalışmamızda gizli over ve tubal malignitelerin de saptandığı dikkate alındığında serum CA-125 düzeyleri ve TVUSG, over

Okült Malignite

kanserinin erken tanısı için yetersiz kalan güncel tarama yöntemleri olduğunu söyleyebiliriz. Ayrıyeten STIC'nin yüksek dereceli seröz over kanserinin bir öncüsü olduğu göz önüne alındığında, profilaktik salpenjektominin over kanseri riskini azaltmak için bir seçenek olduğu düşünülebilir^{36,37}.

Son çalışmalar myomun okült kanserle ilişkisini yüksek buldu ve leiomyosarkomların sadece %30'unun ameliyat öncesi endometriyal biyopsi ile teşhis edildiğini bildirdi³⁸. Günümüzde hala vakaların çoğunda uterin sarkom tanısı operasyon sonrası histopatolojik olarak konulmaktadır. Bu durum sadece hastaların prognozu açısından değil uygun cerrahi planlayan jinekologlar içinde önemlidir. Çünkü myom gibi iyi huylu olduğu düşünülen lezyonlarda morsellasyon kullanımı hastalığın nüksünü arttırabileceği gibi uygun tedavi için gerekli olan evreleme ve derecelendirme açısından da patolojileri zor durumda bırakabilir³⁹. Bu nedenle nadir görülen sarkomların ameliyat öncesi tanısı büyük önem arz eder. Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi'nin(FDA) 2017 yılı güncellemesine göre, benign endikasyonlu uterus ameliyatlarından sonra beklenmedik uterus sarkomu insidansı %0,17-0,45 aralığında belirlendi⁷. Ancak bu çalışmada, raporumuzdan farklı olarak, uterus sarkomu insidansının sadece histerektomi sonrası değil, aynı zamanda myomektomi sonrası da değerlendirildi. Bu yüzden çalışmamızda, okült uterin sarkom insidansı literatürün üst sınırına yakın olarak bulundu. Önceki çalışmalara bakıldığında preoperatif uterin sarkom tanısı için çeşitli biyobelirteçler(CA125, LDH, HE4, D-dimer ve CRP) kullanıldı ve ölçekler oluşturuldu fakat bu parametrelerin düşük sensitivite ve yüksek spesifite sağladığı tespit edildi^{40,41}. Skorstad ve ark.'larının çalışmasında ise CA-125 seviyesi ile sarkom evresi arasında korelasyonu tanımlansada⁴², Yılmaz ve ark.'ları böyle bir korelasyon olmadığını belirtti⁴³. Leiomyosarkom ve leiomyomun ultrasonografik görünümü birbirine çok benzediği için, bu patolojileri bu şekilde ayırt etmek zordur. Ultrason ve BT'ye kıyasla MR, yumuşak doku yoğunluğunu daha iyi gösterme yeteneğine sahip olduğundan, preoperatif sarkom tanısı için en doğru metot gibi görünmektedir. Daha önce bu yöntemin etkinliği birçok yazar tarafından vurgulandı⁴⁴⁻⁴⁶. Ancak, MR'ın maliyeti ve bazı hastalara uygulanamama riski göz önüne alındığında, bu prosedürün sınırlı olduğu kabul edilebilir. Preoperatif dönemde uterin sarkom tanısı için endometriyal örneklemenin etkinliğini araştıran çalışmalar kısıtlı ve tartışmalıdır⁴⁷. Bansal ve ark.'nın⁴⁸ çalışmasında endometriyal örnekleme ile uterin sarkom tanısının %62 doğrulukta konulduğu belirtilirken, Leibsohn ve ark.'nın⁴⁹ çalışmasında bu oran %32'dir. Bu durum, sarkomun uterusun erişilmesi zor olan daha derin miyometrial kas tabakasında lokalize olmasıyla açıklanabilir. Sonuçta EC'nin tanıdaki etkinliği

değişkenlik(%51,5-%64) gösterir^{48,50,51}. Ayrıca intraoperatif frozen-section incelemesinin leiomyosarkoma tanısındaki doğruluğu oldukça düşüktür ve literatüre göre %11-38 arasında olduğu bildirilmektedir⁵². Çalışmamızda beklenmedik uterin sarkom tespit edilen hastaların hiçbirinde morsellatör kullanılmadığı göz önüne alındığında, 3 hasta dışındaki tüm hastalara morsellatör kullanılması minimal invaziv girişimler açısından fayda sağlamaktadır⁵³. Bu nedenle, morsellatörü tamamen reddetmek yerine uygun şekilde seçilmiş bir hasta grubunda kullanmak mantıklı olacaktır. Preoperatif sarkom tanısı koyabilmek için birden fazla parametreyi içeren, hem ekonomik hem de kolay ulaşılabilir yöntemler üzerinde çalışmalar yapılsada konsensüs sağlanamadı. Ancak ilerleyen teknolojiyle birlikte bu parametreler ve algoritmalar kullanılarak oluşturulan veri tabanlarına dayalı yapay zeka uygulamaları okült sarkomların tespitinde büyük bir potansiyel sunmaktadır⁵⁴. Fakat malign miyometriyal lezyonların az görülmesi ve çalışmaların retrospektif tasarımı nedeniyle veri tabanı oluşturmak zorlaşmaktadır. Geçmiş çalışmalar, okült kanserli hastaların ortalama yaşını 55 olarak gösterdi ve insidansının yaşla birlikte arttığını belirtti¹¹. Raporumuzdaki sonuçlarda bu durumu doğrular niteliktedir.

Mevcut literatür gözden geçirildiğinde uterin sarkom ve over kanserine yönelik tarama kılavuzları bulunmamakla birlikte, malignite riski taşıyan hastaların değerlendirilmesinde servikal tarama ve EC yaygın olarak kullanılmaktadır. Çalışmamızdaki EC sonuçları normaldi ve histerektomi örnekleriyle uyumluydu. Ancak EC'nin okült endometriyal kanser prevalansını azalttığını söylemek için, endometriyal kanserle herhangi bir karşılaşma durumunda olaylar dizisinin nasıl gelişeceğini görmemiz gerekir. Bu nedenle, endometriyum kanseri olgusunun olmaması çalışmamızda bir kısıtlılık olarak değerlendirilebilir.

Sonuç olarak bu çalışma, benign endikasyonlar da dahi, özellikle yaşlı hastalarda ameliyat öncesi dikkatli değerlendirmenin gerekliliğini vurguladı. Okült kanser insidansını azaltmak için ameliyat öncesi tarama ve tanıya yönelik hassas yöntemlerin geliştirilmesi gerekmektedir.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi
Onay Tarihi: 09.06.2022
Karar No: 22-KAEK-123

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: N.G., U.Ü.; Veri toplama ve işleme: N.G.; Analiz ve verilerin yorumlanması: U.Ü., N.G.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: N.G., U.Ü.

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Bu makale herhangi bir kurum tarafından desteklenmemiştir. Doç. Dr. Selim Gültücü'ye yazım aşamasında verdiği destek için teşekkür ederiz

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

- Annan JJ, Konney TO, Asubonteng GO, Awortwi WS. Two-year surgical review of elective hysterectomy for non-oncological indications: experience from a tertiary centre. *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*. 2019;9(11):4404.
- Yılmaz EPT, Senocak GNC, Topdagi YE, Yıldız GA, Kumtepe Y. Incidence of occult malignancies identified during hysterectomies performed for benign indications. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*. 2020;49(3):101620.
- Buderath P, Kimmig R, Dominowski L, Mach P. Hysterectomy in benign conditions: a 20-year single-center retrospective on the development of surgical techniques. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2023;307(3):807-812.
- Learman LA, Kuppermann M, Gates E, Gregorich SE, Lewis J, Washington AE. Predictors of hysterectomy in women with common pelvic problems: a uterine survival analysis. *Journal of the American College of Surgeons*. 2007;204(4):633-641.
- Mahnert N, Morgan D, Campbell D, Johnston C, As-Sanie S. Unexpected gynecologic malignancy diagnosed after hysterectomy performed for benign indications. *Obstetrics & Gynecology*. 2015;125(2):397-405.
- Yuk J-S, Kim LY, Kim S-H, Lee JH. The incidence of unexpected uterine malignancy in women undergoing hysterectomy for a benign condition: a national population-Based study. *Annals of surgical oncology*. 2016;23:4029-4034.
- Desai VB, Wright JD, Gross CP, et al. Prevalence, characteristics, and risk factors of occult uterine cancer in presumed benign hysterectomy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2019;221(1):39. e31-39. e14.
- van den Haak L, de Kroon CD, Warmerdam MI, et al. Incidence and groups at risk for unexpected uterine leiomyosarcoma: a Dutch nationwide cohort study. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2019;299:159-165.
- Wagner P, Kommos F, Kommos S, et al. Unexpected malignant uterine pathology: Incidence, characteristics and outcome in a large single-center series of hysterectomies for presumed benign uterine disease. *Gynecologic oncology*. 2019;153(1):49-54.
- Sandberg EM, Hehenkamp WJ, Geomini PM, Janssen PF, Jansen FW, Twijnstra AR. Laparoscopic hysterectomy for benign indications: clinical practice guideline. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2017;296:597-606.
- Nurullayeva M. Benign endikasyonlarla histerektomi yapılan hastalarda preoperatif endometriyum örneklemesinin postoperatif premalign/malign patoloji sonuçlarla karşılaştırılması. 2020.
- Stock RJ, Kanbour A. Prehysterectomy curettage. *Obstet Gynecol*. May 1975;45(5):537-541.
- GotSoGa O. Indication and technics of hysterectomy for benign diseases. AWMF Registry No 015/077, March 2015. 2015.
- Wilcox LS, Koonin LM, Pokras R, Strauss LT, Xia Z, Peterson HB. Hysterectomy in the united states, 1988-1990. *Obstetrics & Gynecology*. 1994;83(4):549-555.
- Tazegül A. EvalAtIOn Of The ClInIcal And DemographIc CharacterIstIcs Of The Hysterectomy Cases Performed In Our ClInIc. *Selçuk Medical Journal*. 2010;26(1):19-22.
- Parker WH, Fu YS, Berek JSJO, Gynecology. Uterine sarcoma in patients operated on for presumed leiomyoma and rapidly growing leiomyoma. 1994;83(3):414-418.
- Nurullayeva M. Benign endikasyonlarla histerektomi yapılan hastalarda preoperatif endometriyum örneklemesinin postoperatif premalign/malign patoloji sonuçlarla karşılaştırılması, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2020.
- Gambone JC, Reiter RCJCO, Gynecology. Nonsurgical management of chronic pelvic pain: a multidisciplinary approach. 1990;33(1):205-211.
- Marcolin JC, Lichtenfels M, da Silva CA, de Farias CB. Gynecologic and breast cancers: what's new in chemoresistance and chemosensitivity tests? *Current Problems in Cancer*. 2023:100996.
- Parsons LHP, Pedersen R, Richardson DL, Kho KA. The prevalence of occult endometrial cancer in women undergoing hysterectomy for benign indications. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2018;223:108-112.
- Lidor A, Ismajovich B, Confino E, David M. Histopathological findings in 226 women with post-menopausal uterine bleeding. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 1986;65(1):41-43.
- Alshdaifat EH, El-Deen Al-Horani SS, Al-Sous MM, Al-Horani S, Sahawneh FE, Sindiani AM. Histopathological pattern of endometrial biopsies in patients with abnormal uterine bleeding in a tertiary referral hospital in Jordan. *Annals of Saudi Medicine*. 2022;42(3):204-213.
- Ouldamer L, Rossard L, Arbion F, Marret H, Body G. Risk of incidental finding of endometrial cancer at the time of hysterectomy for benign condition. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. 2014;21(1):131-135.
- Belal S, Al-Sayed MA-W, Abd El Hamid HM, Hamed HM. Doppler Study of Uterine Artery and Ultrasonography of Endometrial Thickness in Perimenopausal and Postmenopausal Bleeding. *Open Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2022;12(4):309-322.
- Lo KW, Yuen P. The role of outpatient diagnostic hysteroscopy in identifying anatomic pathology and histopathology in the endometrial cavity. *The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists*. 2000;7(3):381-385.
- Bakour SH, Khan KS, Gupta JK. Controlled analysis of factors associated with insufficient sample on outpatient endometrial biopsy. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2000;107(10):1312-1314.
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2018;68(6):394-424.
- Benoit AG, Krepart GV, Lotocki RJ. Results of prior cytologic screening in patients with a diagnosis of Stage I carcinoma of the cervix. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1984;148(5):690-694.
- Chapman JA, Mannel RS, DiSaia PJ, Walker JL, Berman ML. Surgical treatment of unexpected invasive cervical cancer found at total hysterectomy. *Obstetrics and gynecology*. 1992;80(6):931-934.
- González-Martín A, Harter P, Leary A, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up☆. *Annals of Oncology*. 2023;34(10):833-848.
- Dodge JE, Covens AL, Lacchetti C, et al. Preoperative identification of a suspicious adnexal mass: a systematic review and meta-analysis. *Gynecologic oncology*. 2012;126(1):157-166.
- Van Calster B, Timmerman D, Bourne T, et al. Discrimination between benign and malignant adnexal masses by specialist ultrasound examination versus serum CA-125. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2007;99(22):1706-1714.
- Poonyakanok V, Tanmahasamut P, Jaishuen A. Prospective comparative trial comparing O-RADS, IOTA ADNEX model,

Okült Malignite

- and RMI score for preoperative evaluation of adnexal masses for prediction of ovarian cancer. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2023;49(5):1412-1417.
34. Yang Y, Ju H, Huang Y. Diagnostic performance of IOTA SR and O-RADS combined with CA125, HE4, and risk of malignancy algorithm to distinguish benign and malignant adnexal masses. *European Journal of Radiology*. 2023;165:110926.
 35. Forbes C, Fayter D, de Kock S, Quek RG. A systematic review of international guidelines and recommendations for the genetic screening, diagnosis, genetic counseling, and treatment of BRCA-mutated breast cancer. *Cancer management and research*. 2019;2321-2337.
 36. Byun JM, Cho HJ, Lee DS, et al. Frequency of serous tubal intraepithelial carcinoma (STIC) in patients with high grade serous ovarian cancer. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2023;62(1):107-111.
 37. Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, et al. Screening for ovarian cancer: US preventive services task force recommendation statement. *Jama*. 2018;319(6):588-594.
 38. Bostanci E, Ayas S, Gurbuz T, Gurbuz A, Karateke A. Retrospective analysis of 29 cases with uterine sarcoma: A single center experience. *Dicle Medical Journal*. 2015;42:175-180.
 39. George S, Barysaukas C, Serrano C, et al. Retrospective cohort study evaluating the impact of intraperitoneal morcellation on outcomes of localized uterine leiomyosarcoma. *Cancer*. 2014;120(20):3154-3158.
 40. Nishigaya Y, Kobayashi Y, Matsuzawa Y, et al. Diagnostic value of combination serum assay of lactate dehydrogenase, D-dimer, and C-reactive protein for uterine leiomyosarcoma. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2019;45(1):189-194.
 41. Zhang F, Liu Y, Quan Q, Meng Y, Mu X. Diagnostic value of preoperative CA125, LDH and HE4 for leiomyosarcoma of the female reproductive system. *Cancer Management and Research*. 2021:4657-4664.
 42. Skorstad M, Kent A, Lieng M. Uterine leiomyosarcoma—incidence, treatment, and the impact of morcellation. A nationwide cohort study. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2016;95(9):984-990.
 43. Yilmaz N, Sahin I, Kilic S, Ozgu E, Gungor T, Bilge U. Assessment of the predictivity of preoperative serum CA 125 in the differential diagnosis of uterine leiomyoma and uterine sarcoma in the Turkish female population. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2009;30(4):412-414.
 44. Tasaki A, Asatani MO, Umezue H, et al. Differential diagnosis of uterine smooth muscle tumors using diffusion-weighted imaging: correlations with the apparent diffusion coefficient and cell density. *Abdominal imaging*. 2015;40:1742-1752.
 45. Li HM, Liu J, Qiang JW, Zhang H, Zhang GF, Ma F. Diffusion-weighted imaging for differentiating uterine leiomyosarcoma from degenerated leiomyoma. *Journal of computer assisted tomography*. 2017;41(4):599-606.
 46. Namimoto T, Yamashita Y, Awai K, et al. Combined use of T2-weighted and diffusion-weighted 3-T MR imaging for differentiating uterine sarcomas from benign leiomyomas. *European radiology*. 2009;19:2756-2764.
 47. Havrilesky LJ, Maxwell GL, Myers ER. Cost-effectiveness analysis of annual screening strategies for endometrial cancer. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2009;200(6):640. e641-640. e648.
 48. Bansal N, Herzog TJ, Burke W, Cohen CJ, Wright JD. The utility of preoperative endometrial sampling for the detection of uterine sarcomas. *Gynecologic oncology*. 2008;110(1):43-48.
 49. Leibsohn S, d'Ablaing G, Mishell Jr DR, Schlaerth JB. Leiomyosarcoma in a series of hysterectomies performed for presumed uterine leiomyomas. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1990;162(4):968-976.
 50. Hinchcliff EM, Esselen KM, Watkins JC, et al. The role of endometrial biopsy in the preoperative detection of uterine leiomyosarcoma. *Journal of minimally invasive gynecology*. 2016;23(4):567-572.
 51. Skorstad M, Kent A, Lieng M. Preoperative evaluation in women with uterine leiomyosarcoma. A nationwide cohort study. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2016;95(11):1228-1234.
 52. Stovall T, Photopulos G, Poston W, Ling F, Sandles L. Pipelle endometrial sampling in patients with known endometrial carcinoma. *International journal of gynecology & obstetrics*. 1992;38(2):147-148.
 53. Desai VB, Wright JD, Schwartz PE, et al. Occult gynecologic cancer in women undergoing hysterectomy or myomectomy for benign indications. *Obstetrics & Gynecology*. 2018;131(4):642-651.
 54. Žak K, Zaremba B, Rajtak A, Kotarski J, Amant F, Bobiński M. Preoperative differentiation of uterine leiomyomas and leiomyosarcomas: current possibilities and future directions. *Cancers*. 2022;14(8):1966.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Bağışıklığı Baskılanmış Hastalarda Gelişen Pnömonide Prognozun ve Etiyolojik Ajanların Değerlendirilmesi

Nilüfer Aylin ACET ÖZTÜRK¹, Özge AYDIN GÜÇLÜ¹, Orkun Eray TERZİ¹,
Ezgi DEMİRDÖĞEN¹, Aslı GÖREK DİLEKTAŞLI¹, Esra KAZAK²,
Ahmet URSAVAŞ¹, Mehmet KARADAĞ¹

¹ Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye.

² Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye.

ÖZET

Bağışıklığı baskılanmış hastaların sayısı uygulanan tedavilerinde izlenen gelişimler sonucunda artış göstermekte ve bu olgularda akciğer komplikasyonları önemli morbidite ve mortalite ile sonuçlanmaktadır. Çalışmamızda birincil amacımız COVID-19 pandemisi öncesinde kliniğimizde takip edilen bağışıklığı baskılanmış hastalarda gelişen pnömoni olgularının klinik özellikleri ve prognozla ilişkili faktörlerin değerlendirilmesidir. 1 Ocak 2019 – 31 Aralık 2019 tarihleri arasında pnömoni tanısı ile tetkikleri veya tedavisi düzenlenen immünsuprese olgular retrospektif olarak taranarak çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen 104 hastanın ortanca yaşı 59,0 ve %56,7'si erkekti. Hastane-içi mortalite oranı %27,8 ve mortalite ile seyreden grupta kan prokalsitonin düzeyi daha yüksek ve solunum yetmezliği daha sıkı. Çok değişkenli analizlerde ise mortalite ile fungal enfeksiyon belirteçleri yakın ilişkiliydi. Solunum yolu örneklerinde en sık üreyen bakteriyel patojenler sırasıyla; *Klebsiella spp.*, *P. aeruginosa* ve *Acinetobacter spp.* idi. Solunum yolu örneklerinde genişletilmiş beta laktamaz direnci %33,3 olarak izlenirken karbapenem direnci %39,3 ve kinolon direnci %38,8 sıklıkla saptandı. Güncel literatür ile karşılaştırıldığında çalışmamızda izlenen mortalite oranı diğer çalışmalar ile benzerlik gösterirken saptanan patojen bakterilerin dağılımı oldukça farklılık göstermektedir. Bu farklılıklar çalışma tasarımlarının farklılığının yanı sıra farklı bölgelerde immünsuprese olguların dağılımının farkından, antibiyotik kullanım politikalarının farklılığından kaynaklanabilmektedir. Çalışmamızın sonuçları bağışıklığı baskılanmış bireylerde toplum kökenli pnömoni ampirik tedavisinin düzenlenmesinde yol gösterici olabilir.

Anahtar Kelimeler: İmmünsupresyon. Pnömoni. Mortalite. Antibiyotik direnci.

Prognosis and Evaluation of Etiological Agents of Pneumonia in Immunocompromised Patients

ABSTRACT

Population of patients with impaired immunity is growing due to new medical treatment modalities. Respiratory complications are important causes of mortality and morbidity. The primary aim of our study is to evaluate immunocompromised patients with pneumonia before COVID-19 pandemic era and define clinical characteristics and risk factors related with outcomes. Immunocompromised patients diagnosed and treated with pneumonia between 1 January 2019 and 31 December 2019 were included retrospectively. Study population consisted 104 patients with median age of 59,0 and %56,7 male gender. In-hospital mortality rate was %27,8 and patients resulting in mortality presented higher blood procalcitonin levels and more frequent respiratory failure. Multivariate analyses indicated fungal infection to be related with mortality. Most frequent bacterial pathogens from respiratory samples were as follows; *Klebsiella spp.*, *P. Aeruginosa* and *Acinetobacter spp.* antimicrobial treatment resistance in respiratory samples were %33,3 for extended-spectrum beta-lactamase, %39,3 for carbapenem and %38,8 for quinolons. While mortality rates are similar with recent literature bacterial pathogens are significantly different. This differences can be due to different study designs, different immunosuppression subtypes and different antibiotic use policies. Our study can be used as a guide for empirical treatment for pneumonia in an immunocompromised host.

Keywords: Immunosuppression. Pneumonia. Mortality. Resistance to antimicrobial therapy.

Geliş Tarihi: 17.Nisan.2024

Kabul Tarihi: 13.Haziran.2024

Dr. Nilüfer Aylin ACET ÖZTÜRK
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı,
Bursa, Türkiye.
Tel: 0537 300 96 17
E-posta: niluferacet@gmail.com, nacet@uludag.edu.tr

Yazarların ORCID Bilgileri:

Nilüfer Aylin ACET ÖZTÜRK: 0000-0002-6375-1472

Özge AYDIN GÜÇLÜ: 0000-0003-1005-3205

Orkun Eray TERZİ: 0000-0003-3398-3878

Ezgi DEMİRDÖĞEN: 0000-0002-7400-9089

Aslı GÖREK DİLEKTAŞLI: 0000-0001-7099-9647

Esra KAZAK: 0000-0002-7380-2501

Ahmet URSAVAŞ: 0000-0003-4482-5904

Mehmet KARADAĞ: 0000-0002-9027-1132

Bağıışıklığı baskılanmış hastaların sayısı organ nakilleri, edinsel HIV enfeksiyonu ve immunsupresyon tedavilerinde artış, solid organ tümörü veya hematolojik maligniteler için uygulanan tedavilerinde izlenen gelişimler sonucunda artış göstermektedir. Bağıışıklığı baskılanmış olgularda akciğer komplikasyonları önemli morbidite ve mortalite nedenlerindedir¹⁻³. İmmunsuprese olgularda etyolojide immunsuprese olmayan olgularda olduğu gibi *S. pneumoniae*, *H. influenzae* ve viral pnömoni etkenleri ön sırada izlenir^{4,5}. Konakta izlenen savunma defektine uygun olarak hastalarda immunkompetan olgulardan farklı olarak düşük virülansı olan veya fırsatçı olarak nitelendirilen patojenlerin de enfeksiyona yol açtığı görülmektedir^{1,6}.

Yatış gerektiren toplum kökenli pnömoni olgularının %10-18'inde immunsupresyon varlığı izlenmekte olmasına rağmen^{7,8} bu grup hastalar için epidemiyolojik ve klinik özellikler net olarak tanımlanmamıştır⁷. Hastaların klinik özelliklerinin yanı sıra takip edildikleri merkezin lokal patojen özelliklerinin tedaviyi yönlendirmede önemli olduğu vurgulanmaktadır³. Bu çalışmada birincil amacımız COVID-19 pandemisi öncesinde kliniğimizde takip edilen bağıışıklığı baskılanmış hastalarda gelişen pnömoni olgularının klinik özellikleri ve prognozla ilişkili faktörlerin değerlendirilmesidir. Çalışmamızın ikincil amacı ise elde edilen bakteriyolojik örneklerde direnç oranlarının belirlenmesidir.

Gereç ve Yöntem

Olguların dahil edilmesi

1 Ocak 2019 – 31 Aralık 2019 tarihleri arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Göğüs Hastalıkları tarafından pnömoni tanısı ile tetkikleri veya tedavisi düzenlenen 18 yaş üzeri immunsuprese olgular retrospektif olarak taranarak çalışmaya dahil edildi. Dahil edilen olguların immunsupresyon durumu CDC tarafından yapılan tanıma göre şekillendirilmiştir. Primer immün yetmezlik, CD4+ T lenfosit sayısı <200 hücre/mL veya <%14 olan HIV pozitifliği, solid organ nakli, hematolojik malignite, evde 3 veya evre 4 solid organ malignitesi, aktif kemoterapi kullanımı, biyolojik immün-modülatör tedaviler, hastalık düzeltici romatolojik ilaçlar ve 14 günden uzun süre ile ≥ 20 mg prednison veya eşdeğeri sistemik steroid kullanımı varlığı immunsupresyon olarak belirlenmiştir⁹. Spontan veya indükte balgam çıkartamayan veya fiberoptik bronkoskopi işlemi için kontrendikasyon varlığı nedeniyle mikrobiyolojik inceleme için solunum yolu örneği elde edilemeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Belirlenen takip parametrelerinde eksikleri olan veya takip süresi 24 saatten kısa olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Örnekler ve Ölçümler

Hastaların klinik özellikleri hazırlanan hasta takip formuna kaydedildi. Mikrobiyolojik örnekler standart hasta bakımı esnasında alınan örnekleri içermektedir. Ateş yüksekliği esnasında alınan kan kültürüne ek olarak yatış anında alınan balgam örnekleri ile yatış süresince alınan bronkoalveoler lavaj örnekleri ön tanımlara uygun olarak bakteriyolojik ve mikolojik kültürlerle ekildi. Balgam kültürünün değerlendirmeye uygunluğu 10x büyütmede görülen yassı epitel hücre sayısının 10'dan az olması olarak belirlenmiştir¹. Çalışmamızda nötropenik olguların varlığı göz önünde bulundurularak polimorfonükleer lökosit sayısı için sınırlama getirilmemiştir. Bronkoalveoler lavajda bakteri kültüründe üreme için anlamlılık için eşik değeri $\geq 10^6$ CFU/ml, balgam için ise bu eşik değeri $\geq 10^4$ CFU/ml olarak belirlenmiştir¹. Yoğun bakım ihtiyacı kriterleri ulusal rehber doğrultusunda değerlendirilmiş; majör kriterler hastanın mekanik ventilasyon desteği ihtiyacı ve septik şok nedeniyle inotrop desteği ihtiyacı oluşması olarak belirlenmiştir. Minör risk faktörleri olan solunum sayısında artış, derin hipoksemi, konfüzyon, üremi, lökopeni, trombositopeni, hipotermi ve yoğun sıvı replasmanı gerektiren hipotansiyon varlığı kriterlerinden en az üç tanesinin varlığı da yoğun bakım ihtiyacı gereksinimi olarak belirlenmiştir. Hastaların yatış süresince çekilen akciğer grafileri ve toraks bilgisayarlı tomografi görüntüleri retrospektif olarak çalışmaya dahil olan göğüs hastalıkları uzmanlarınca değerlendirildi. Hastane yatış süresi acile yapılan başvuru günü ile taburculuk veya mortaliteye kadar geçen süre (gün) olarak hesaplandı. Laboratuvar ölçümlerinde CRP ölçümü için normal aralık 0,0 – 5,0 olup, prokalsitonin için normal aralık 0,00 – 0,08 olarak belirtilmiştir.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analiz için Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 23.0 versiyonu kullanıldı. Sayısal verilerin normal dağılıma uyumu histogram ile Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uyan sayısal ölçümler ortalama \pm standart deviasyon ile belirtilirken normal dağılıma uymayan ölçümler ortanca²⁵⁻⁷⁵ olarak belirtildi. İki grup arasında karşılaştırma normal dağılım sayısal veriler için student T test ile normal dağılmayan sayısal veriler için ise Mann-Whitney U test ile yapılırken kategorik değişkenler ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Mortalite ilişkili bağımsız risk faktörleri lojistik regresyon analizi kullanılarak incelendi. Model uyumu için Hosmer-Lemeshow testi kullanıldı. Tip-1 hata düzeyinin %5 altında olduğu durumlar istatistiksel anlamlı olarak yorumlandı.

Bağışıklığı Baskılanmış Hastalarda Gelişen Pnömoni

Bulgular

Göğüs Hastalıkları tarafından pnömoni tanısı ile takip edilen ve fiberoptik bronkoskopi uygulanarak solunum yolu örnekleri alınan 104 immunsuprese olgu retrospektif olarak çalışmaya dahil edildi. Çalışma popülasyonunun ortanca yaşı 59,0 [40,0 – 65,0] ve 59'u (%56,7) erkekti. İmmunsupresyon etyolojileri değerlendirildiğinde; en sık hematolojik malignite (%51,0), otoimmün hastalıklar (%21,1), böbrek nakli (%10,6), kollajen doku hastalıkları (%8,7) olarak sıralandı (Tablo I).

Tablo I. Çalışma popülasyonunun klinik özellikleri (n=104)

| | |
|---------------------------------------|--------------------|
| Yaş, yıl | 59.0 [40.0 – 65.0] |
| Erkek cinsiyet, n(%) | 59 (56.7) |
| İmmunsupresyon etyolojisi, n(%) | |
| Hematolojik malignite | 53 (50.9) |
| Solid organ malignitesi | 4 (3.8) |
| Otoimmün hastalıklar | 22 (21.1) |
| Kollajen doku hastalıkları | 9 (8.7) |
| Solid organ nakli | 16 (15.3) |
| Komorbiditeler, n(%) | |
| DM | 18 (17.3) |
| HT | 29 (27.8) |
| Koroner arter hastalığı | 12 (11.5) |
| Kronik böbrek yetmezliği | 8 (7.6) |
| KOAH | 4 (3.8) |
| Radyolojik bulgular, n(%) | |
| Bilateral tutulum | 84 (80.8) |
| Konsolidasyon | 67 (64.4) |
| Buzlu cam opasitesi | 82 (78.8) |
| Asiner örnek | 23 (22.1) |
| Nodül | 32 (30.8) |
| Solunum yolu örneklerinde üreme, n(%) | |
| Balgam bakteri kültüründe üreme | 31 (41.3) |
| BAL bakteri kültüründe üreme | 17 (20.9) |
| BAL fungal kültürde üreme | 12 (14.8) |
| BAL PCP pozitifliği | 4 (14.2) |
| Plevral efüzyon, n(%) | 36 (34.6) |
| Hastane yatış süresi, gün | 28 [15 - 42] |
| Hastane-İçİ mortalite, n(%) | 29 (27.8) |

*Kısaltmalar: DM: diabetes mellitus, HT:hipertansiyon, KOAH: kronik obstrüktif akciğer hastalığı, BAL: bronkoalveoler lavaj, PCP: Pneumocystis jirovecii

Hastane-İçİ tüm sebeplere bağlı ölüm 29 (%27,8) olguda gerçekleşti. Mortalite ile sonuçlanan olguların prokalsitonin düzeyinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu ancak diğer radyolojik özelliklerin ve laboratuvar bulgularının benzer olduğu gözlemlendi (Tablo II).

Tablo II. Olguların klinik özelliklerinin sağkalıma göre karşılaştırılması

| | Hastane-İçİ mortalite grubu (n=29) | Sağkalım grubu (n=75) | p değeri |
|--|------------------------------------|------------------------|-------------|
| Yaş, yıl | 61 [39 - 65] | 55 [40 - 64] | 0.37 |
| Erkek cinsiyet, n(%) | 17 (58.6) | 42 (56.7) | 1 |
| İmmunsupresyon etyolojisi, n(%) | | | |
| Hematolojik malignite | 18 (62.0) | 35 (47.2) | 0.19 |
| Komorbiditeler, n(%) | | | |
| DM | 6 (20.6) | 12 (16.0) | |
| HT | 7 (24.1) | 22 (29.3) | |
| Koroner arter hastalığı | 5 (17.2) | 7 (9.3) | |
| Kronik böbrek yetmezliği | 1 (3.4) | 9 (12.0) | |
| KOAH | 0 (0.0) | 4 (5.3) | |
| Radyolojik bulgular, n(%) | | | |
| Bilateral tutulum | 26 (89.6) | 58 (77.3) | 0.31 |
| Konsolidasyon | 21 (75.0) | 21 (75.0) | 0.97 |
| Buzlu cam opasitesi | 22 (78.5) | 22 (78.5) | 0.78 |
| Asiner örnek | 3 (10.7) | 3 (10.7) | 0.11 |
| Nodül | 9 (32.1) | 9 (32.1) | 0.99 |
| Laboratuvar ölçümleri | | | |
| Lökosit sayısı, 10 ⁹ /L | 9.450 [3.135 – 21.200] | 8.500 [5.140 – 14.430] | 0.55 |
| Nötrofil sayısı, 10 ⁹ /L | 5.502 [1.644 – 8.614] | 5.330 [3.030 - 8.578] | 0.81 |
| CRP, mg/L | 12.2 [5.2 – 23.4] | 6.9 [2.8 – 16.2] | 0.059 |
| Prokalsitonin, µg/L | 0.43 [0.16 – 1.92] | 0.17 [0.07 – 0.69] | 0.03 |
| Solunum yolu örneklerinde üreme, n(%) | | | |
| Balgam bakteri kültüründe üreme | 10 (50) | 21 (38.1) | 0.43 |
| Herhangi bir antibiyotik direnci, n(%) | 8 (80.0) | 8 (80.0) | 0.59 |
| BAL bakteri kültüründe üreme | 6 (26.0) | 11 (18.9) | 0.54 |
| Herhangi bir antibiyotik direnci, n(%) | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 0.50 |
| BAL fungal kültürde üreme | 5 (21.7) | 7 (12.0) | 0.44 |
| BAL GM, ODI | 0.0 [0.0 – 6.6] | 0.0 [0.0 – 1.6] | 0.10 |
| BAL PCP pozitifliği, n(%) | 0 (0.0) | 4 (5.3) | 0.56 |
| Plevral efüzyon, n(%) | 12 (41.3) | 24 (32.0) | 0.72 |
| Yoğun bakım ihtiyacı, n(%) | 28 (96.5) | 3 (4.0) | <0.001 |
| Hastane yatış süresi, gün | 33.0 [16.0 – 47.0] | 25.5 [15.0 – 42.0] | 0.29 |

* Kısaltmalar: DM: diabetes mellitus, HT:hipertansiyon, KOAH: kronik obstrüktif akciğer hastalığı, CRP: C reaktif protein, BAL: bronkoalveoler lavaj, PCP: Pneumocystis jirovecii, GM: galaktomannan

Hastane-İçİ mortalite ile ilişkili risk faktörlerinin çoklu değişkenli regresyon analizi ile değerlendirilmesi sonucunda ise BAL galaktomannan düzeyinin mortalite ile ilişkili olduğu saptandı (Tablo III).

Tablo III. Hastane-içi mortalite ile ilişkili risk faktörlerinin çoklu değişkenli regresyon analizi ile değerlendirilmesi

| | OR | 95% CI | p değeri |
|-------------------------------|------|-------------|----------|
| Hematolojik malignite varlığı | 1.40 | 0.48 – 4.12 | 0.53 |
| BT'de asiner örnek varlığı | 0.34 | 0.08 – 1.37 | 0.13 |
| Prokalsitonin | 1.00 | 0.99 – 1.02 | 0.33 |
| BAL galactomannan (ODI) | 1.17 | 0.99 – 1.38 | 0.053 |

Hastalardan alınan bakteriyolojik kültür örnekleri ve patojen dağılımı incelendiğinde; kan kültürü alınan 78 (%75,0) olgu olduğu ve elde edilen pozitif kültürlerin (n=30) içinde %23,3 sıklıkla *Klebsiella spp* ve %20,0 sıklıkla *Escherichia coli* varlığı gözlemlendi. Balgam örneği alınan 75 olgunun 31 (%41,3)'inde bakteriyel patojen üremesi izlendi ve sıklık olarak *Klebsiella spp* (%38), *P. aeruginosa* (%22,5) ve *Acinetobacter* (%29) türlerinin ön sırada olduğu gözlemlendi. Balgam örneği alınan olgular içinde 11 (%14,6) olguda birden fazla bakteri türü izole edildi. Bronkoalveoler lavaj örnekleme yapılan 81 olgunun ise ancak 17 (%20,9)'sinde bakteriyel patojen üremesi izlenmiş olup en sık olarak *Acinetobacter* türlerinin izole edildiği görüldü. Tüm solunum solu örnekleri içinde %85,3'ünün gram negatif bakteriler olduğu gözlemlendi. Balgam örneklerinde bakteriyel patojen üremesi olmayan 33 olgu arasında sadece 1 olguda BAL örneğinde *Acinetobacter* izolasyonu saptandı. Öte yandan BAL örnekleme sırasında bakteriyel patojen üremesi olmayan 47 olgu arasında 15 (%31,9) olguda balgam örneğinde bakteriyel patojen saptandı. BAL örneklerinin 12 (%14,8)'sinde *Aspergillus spp.* izlenirken, 4 örnekte *Pneumocystis jiroveci* saptandı.

Solunum yolu örneklerinde elde edilen bakteriyel patojenlerin direnç profilleri incelendiğinde; beta laktam direnci %68,8, beta laktamaz direnci %42,6 ve genişletilmiş beta laktamaz direnci %33,3 olarak izlenirken karbapenem direnci %39,3 ve kinolon direnci %38,8 olarak hesaplandı. Bakteriyel örneklerde herhangi bir antibiyotiğe direnç varlığı mortalite grupları arasında istatistiksel anlamlı farklılık göstermedi (Tablo II).

Tartışma ve Sonuç

Bu çalışmamızda bağışıklığı baskılanmış pnömoni olgularında mikrobiyolojik etkenleri ve hastalık prognozunu değerlendirdik. Çalışmamızda balgam örneklerinde patojen saptanması sıklığı %41 iken bronkoalveoler lavaj örneklerinde %21 olarak saptandı. Çalışmamızda solunum yolu örneklerinde *Klebsiella spp*, *P. aeruginosa* ve *Acinetobacter* en sık izole edilen türler iken %14,6 olguda birden fazla bakteri türü izole edildi. Ramirez ve ark.'nın 761 immunkompromize olguyu dahil ettikleri çalışmalarında mikrobiyolojik etken tespiti %24

olarak gösterilmiştir⁷. Patojenlerin dağılımına bakıldığında çalışmamızdan farklı olarak en sık izole edilen patojenler *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* ve *Pseudomonas aeruginosa* olarak belirtilmiştir⁷. Uluslararası ve çok merkezli olarak dizayn edilen Di Plasquale ve ark.'nın çalışmasında immunsuprese olguların %40'ında etken patojen izole edilebilmiş ve bakteriyel patojenler sıklık sırasına göre *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Klebsiella pneumoniae* olarak belirtilmiştir⁸. Şiddetli pnömoni ile takip edilen hastalar değerlendirmeye alındığında ise immunsuprese olgularda polimikrobiyal enfeksiyon oranının %56,6'ya ulaştığı, *Pneumocystis jiroveci*, fungal etkenler ve sitomegalovirus enfeksiyonunun sıklığında belirgin artış olduğu gözlenmiştir¹⁰. Toplum kökenli pnömoni ile yatışı yapılan ve etyolojik ajan olarak *Streptococcus pneumoniae* saptanan 93 immunkompromize hastalanın değerlendirilmesinde %15 hastada ko-enfeksiyon olduğu vurgulanmıştır⁴. Güncel literatür ile karşılaştırıldığında etken izolasyonu oranının benzer olduğu ancak mikrobiyolojik etken dağılımını farklılık gösterdiği göze çarpmaktadır.

Çalışmamızda değerlendirilen bağışıklığı baskılanmış popülasyonda hastane-içi mortalite sıklığı %27,8 olarak hesaplandı. Ramirez ev ark.'nın olgularının farklı klinik özellikleri ve mikrobiyolojik dağılımına rağmen, hastane-içi mortalite oranı kendi merkezimizin verilerine benzer olarak %24 olarak saptanmıştır⁷. Wu ve ark.'nın kohort olgularında da çalışmamıza benzer olarak erken dönem mortalite oranı %26,1 iken yoğun bakım ihtiyacı olan olgularda mortalite %49,6 olarak bildirilmiştir. Mortalite ile ilişkili bağımsız faktör ise artan oksijen ihtiyacı olarak saptanmıştır¹⁰. Solunum yetmezliği ile prezente olan pnömoni tanılı 1481 hastanın takiplerinde hastane-içi mortalite %43,6 oranında bildirilmiştir. Mortalite ile ilişkili faktörler propensity-score ile eşleştirildiğinde ise nötrojeni varlığı mortalite ile ilişkilendirilmemiştir¹¹. Otoimmün hastalıklar nedeniyle immunsupresif tedavi kullanan hastalarda gelişen pnömoni değerlendirildiğinde; hastane-içi mortalite ile ilişkili risk faktörleri nötrofil lenfosit oranı, kan laktat dehidrogenaz düzeyi ve kreatinin düzeyi olarak belirtilmiştir¹². Pnömokoksik pnömoni ile takip edilen immunsuprese olguların %26'sında yoğun bakım ihtiyacı ve %5 olguda da hasta-içi mortalite kayıt altına alınmıştır⁴. *Klebsiella pneumoniae* pnömonisi ile takip edilen altta yatan romatolojik otoimmün hastalıkları olan olgular değerlendirildiğinde hastane-içi mortalite sıklığı %28,3 olarak belirtilmiş ve mortalite ilişkili faktörler genişletilmiş beta laktamaz direnci varlığı, prokalsitonin düzeyi ve başvuru anında solunum yetmezliği olarak belirtilmiştir¹³.

Bağışıklığı Baskılanmış Hastalarda Gelişen Pnömoni

Bakteriler için direnç profilinin coğrafi farklılıklar gösterdiği bilinmektedir. Türkiye’de kan ve beyin omurilik sıvısı (BOS) örneklerinin kültürlerinden elde olunan patojenlerin direnç profillerinin değerlendirildiği 2019 yılına ait CAESAR Report bünyesinde yapılan değerlendirmede *Klebsiella pneumoniae* için kinolon direnci %63, karbapenem direnci %50 ve beta laktamaz direnci %60 olarak bildirilmiştir. *E. coli* suşları için ise kinolon direnci %52, karbapenem direnci %7 ve beta-laktamaz direnci %62 iken *Pseudomonas aeruginosa* suşları için kinolon direnci %33, karbapenem direnci %38 ve beta laktamaz direnci %34 olarak belirtilmiştir¹⁴. Kendi ünitemize ait direnç oranlarının ulusal veriler ile paralellik gösterdiği görülmüştür.

İmmunsupresyon yaratan risk faktörlerinin ve mikrobiyolojik etkenlerin dağılımı güncel literatür içinde çalışmalar arasında belirgin farklılık göstermektedir. Bu farklılıklar çalışma tasarımlarının farklılığının yanı sıra farklı bölgelerde immunsuprese olguların dağılımının farkından, antibiyotik kullanım politikalarının farklılığından kaynaklanabilir^{7,8}.

Çalışmamızın temel kısıtlılığı farklı etyolojilere sahip immunsuprese olguları içeriyor olmasıdır. Farklı immunsupresyon etyolojilerinin çeşitli mikrobiyolojik etkenlere karşı yarattığı duyarlılığın farklı olduğu bilinmektedir. Buna ek olarak, örnek sayısı nedeniyle, dahil edilen mikrobiyolojik örneklerin antibiyotik duyarlılıklarının tür özgü olarak verilememiş olması bir limitasyondur.

Çalışmamızda COVID-19 pandemisi öncesinde takip edilen bağışıklığı baskılanmış bireylerde gelişen pnömoni olguları değerlendirilmiş, prokalsitonin düzeyi ve galaktomannan düzeyi mortalite ile ilişkili bulunmuştur. İmmunsuprese olgularda izole edilen bakterilerin antibiyotik direnç profillerinin ulusal verilerle paralellik gösterdiği de saptanmıştır. Çalışmamızın sonuçları bağışıklığı baskılanmış bireylerde toplum kökenli pnömoni ampirik tedavisinin düzenlenmesinde yol gösterici olabilir.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Onay Tarihi: 11/05/2022
Karar No: 2022-10/14

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: N.A.A.Ö., Ö.A.G., O.E.T., E.D., A.G.D., E.K., A.U., M.K.; Veri toplama ve işleme: N.A.A.Ö., Ö.A.G., O.E.T., E.D., A.G.D.; Analiz ve verilerin yorumlanması: N.A.A.Ö., Ö.A.G., O.E.T., E.K., A.U., M.K.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: N.A.A.Ö., Ö.A.G., O.E.T., E.D., A.G.D., E.K., A.U., M.K.

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Bu makalede yer alan çalışmalar için maddi destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Kumbasar ÖÖ, Akçay Ş, Akova M ve ark. TÜRK TORAKS DERNEĞİ BAĞIŞIKLIĞI BASKILANMIŞ ERİŞKİNLERDE GELİŞEN PNÖMONİ TANI VE TEDAVİ UZLAŞI RAPORU, Cilt 10, Ek 5, Haziran 2009
2. Ramirez JA, Musher DM, Evans SE, et al. Treatment of Community-Acquired Pneumonia in Immunocompromised Adults: A Consensus Statement Regarding Initial Strategies. *Chest*;158(5):1896-1911. doi: 10.1016/j.chest.2020.05.598.
3. Van de Louw A, Mirouse A, Peyrony O, Lemiale V, Azoulay E. Bacterial Pneumonias in Immunocompromised Patients. *Semin Respir Crit Care Med*. 2019;40(4):498-507. doi: 10.1055/s-0039-1696961.
4. Ramirez J, Chandler T, Furmanek S, Arnold F, Bordon J. Clinical Outcomes of Immunocompromised Adults Hospitalized with Pneumococcal Pneumonia: A Case-Control Study. *Microorganisms*. 2021;9(8):1746. doi: 10.3390/microorganisms9081746.
5. Vigil KJ, Adachi JA, Chemaly RF. Viral pneumonias in immunocompromised adult hosts. *J Intensive Care Med*. 2010;25(6):307-26. doi: 10.1177/0885066610377969..
6. Azoulay E, Russell L, Van de Louw A, et al.; Nine-i Investigators. Diagnosis of severe respiratory infections in immunocompromised patients. *Intensive Care Med*. 2020;46(2):298-314. doi: 10.1007/s00134-019-05906-5.
7. Ramirez JA, Chandler TR, Furmanek SP, et al.; Louisville CAP in the Immunocompromised Study Group. Community-Acquired Pneumonia in the Immunocompromised Host: Epidemiology and Outcomes. *Open Forum Infect Dis*. 2023;10(11):ofad565. doi: 10.1093/ofid/ofad565.
8. Di Pasquale MF, Sotgiu G, Gramegna A, et al.; GLIMP Investigators. Prevalence and Etiology of Community-acquired Pneumonia in Immunocompromised Patients. *Clin Infect Dis*. 2019;68(9):1482-1493. doi: 10.1093/cid/ciy723.
9. Centers for Disease Control and Prevention . People who are immunocompromised. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-who-are-immunocompromised.html>. Accessed 20 March 2024.
10. Wu X, Sun T, Cai Y, et al. Clinical characteristics and outcomes of immunocompromised patients with severe community-acquired pneumonia: A single-center retrospective cohort study. *Front Public Health*. 2023;11:1070581. doi: 10.3389/fpubh.2023.1070581.
11. Mokart D, Darmon M, Schellongowski P, et al, Efrain investigators and the Nine-I study group. Acute respiratory failure in immunocompromised patients: outcome and clinical features according to neutropenia status. *Ann Intensive Care*. 2020;10(1):146. doi: 10.1186/s13613-020-00764-7.
12. Kuang ZS, Yang YL, Wei W, et al. Clinical characteristics and prognosis of community-acquired pneumonia in autoimmune disease-induced immunocompromised host: A retrospective observational study. *World J Emerg Med*. 2020;11(3):145-151. doi: 10.5847/wjem.j.1920-8642.2020.03.003
13. Liu Y, Liu Y, Dai J, et al. *Klebsiella pneumoniae* pneumonia in patients with rheumatic autoimmune diseases: clinical characteristics, antimicrobial resistance and factors associated with extended-spectrum β -lactamase production. *BMC Infect Dis*. 2021;21(1):366. doi: 10.1186/s12879-021-06055-1.
14. WHO Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance (CAESAR) network. Annual report 2019 available at https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/mikrobiyoloji-referans-laboratuvarlari-ve-biyolojik-urunler-db/Dokumanlar/Raporlar/CAESAR_Annual_Report_2019.pdf Accessed 20 March 2024

Acil Servise Başvuran COVID-19 Pozitif Olan Türkiye Cumhuriyeti Vatandaşları ile Mültecilerin Karşılaştırılması

Adem Samet ERBİR¹, Yeşim İŞLER², Halil KAYA², Melih YÜKSEL²,
Mehmet Oğuzhan AY², İsmail AYAN²

¹ Sağlık Bakanlığı Bozüyük Devlet Hastanesi, Acil Servis, Bozüyük, Bilecik, Türkiye.

² Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Servis, Bursa, Türkiye.

ÖZET

Acil servise başvuran koronavirus hastalığı (Covid-19) pozitif tespit edilen Türkiye Cumhuriyeti (T.C.) vatandaşları ile mültecilerin sosyo-ekonomik durumu, özgeçmiş, klinik seyir, tedavi ve sonuçlarının karşılaştırılması ve bulduğumuz veriler ışığında alınabilecek yeni kararlarla olası yeni pandemilerde sağlık hizmetlerine yol göstermeyi amaçladık. Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Servisine başvuran hastaların 3 aylık süredeki retrospektif verilerine hasta dosyaları ve hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden ulaşılmıştır. Hastaların yaş, cinsiyet, acil servise başvuru tarihi, ek hastalık varlığı, favipiravir, asetilsalisilik asit (ASA), heparin, antibiyotik, steroid, hidroksiklorokin kullanımları, acil servis başvuru fatura değerleri ve laboratuvar (nötrofil, lenfosit, ferritin, platelet, D-dimer, fibrinojen, C-reaktif protein (CRP)) bulguları, acil servisten sonlanışları ve ilk 6 ay içindeki mortaliteleri karşılaştırılmıştır. Çalışmaya 4733 hasta dahil edildi. Bu hastaların %78,7'si T.C. vatandaşıydı. Hastaların %54,3'ü erkek ve %12,9'u da hipertansif olarak saptandı. Acil servis sonlanımı sonrası % 76,5'i ev karantinası önerilerek taburcu edildi. Hastaların cinsiyet, ek hastalıklar ile uyrukları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı. Yaş ve fibrinojen değerleri yabancı uyruklularda anlamlı olarak düşük iken ($p<0,001$), fatura miktarı ve ferritin düzeylerinin ise T.C. vatandaşlarında anlamlı derecede düşük olduğu görüldü ($p<0,001$). Hastaların klinik sonlanım, yatış ve taburculukları arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir. Yabancı uyruklularda kronik hastalıklar daha az iken çoklu ilaç tedavisi ile takip edildikleri görülmektedir. Mevcut dil bariyerinin ise hekimleri polifarmasiye yöneltmiş olabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: TC vatandaşı. Suriyeli mülteciler. COVID-19. Maliyet. Ek hastalık.

Comparison of COVID-19 Positive Turkish Citizens and Refugees Presenting to the Emergency Department

ABSTRACT

We aimed to compare the socio-economic status, background, clinical course, treatment, and outcomes of Republic of Turkey citizens and refugees who were found to be positive for coronavirus disease (COVID-19) and admitted to the emergency department and to guide health services in possible new pandemics with new decisions that can be taken in the light of the data we found aimed to show. Retrospective data of patients admitted to the Emergency Department of Bursa Yüksek İhtisas Training and Research Hospital for four months were obtained through patient files and the hospital information management system. Age, gender, date of presentation to the emergency department, presence of comorbidities, use of favipiravir, acetylsalicylic acid, heparin, antibiotics, steroids, hydroxychloroquine, emergency department admission bill values and laboratory findings, emergency department discharge and mortality in the first six months were compared. The study included 4733 patients. Of these patients, 78.7% were Turkish citizens. 54.3% of the patients were male, and 12.9% were hypertensive. After the emergency department outcome, 76.5% were discharged with the recommendation of home quarantine. There was a statistically significant relationship between gender, comorbidities, and nationality of the patients. While age and fibrinogen levels were significantly lower in foreign nationals ($p<0.001$), invoice amount and ferritin levels were significantly lower in Turkish citizens ($p<0.001$). No significant difference was found between the patient's clinical outcome, hospitalization, and discharge. Foreign patients had fewer chronic diseases and were followed up with polypharmacy. We think that the existing language barrier may have led physicians to polypharmacy.

Keywords: Turkish citizens. Syrian refugees. COVID-19. Cost. Co-morbidity.

Geliş Tarihi: 01.Mart.2024

Kabul Tarihi: 13.Haziran.2024

Dr. Yeşim İŞLER
Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Acil Servis,
Bursa, Türkiye.

Yazarların ORCID Bilgileri:

Adem Samet ERBİR: 0009-0009-0949-6667

Yeşim İŞLER: 0000-0002-6389-5361

Halil KAYA: 0000-0003-2005-6100

Melih YÜKSEL: 0000-0002-0793-3693

Mehmet Oğuzhan AY: 0000-0003-1061-5327

İsmail AYAN: 0000-0003-3115-6641

Şiddetli akut solunum sendromu; koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) enfeksiyonunun bir hastalığı olarak tanımlanan Koronavirüs Hastalığı 2019 (Covid-19) insanların ön planda solunum sistemini etkileyen bulaşıcı bir hastalık olarak tanımlanmıştır¹. Türkiye’de ilk vaka 11 Mart 2020 tarihinde tanımlanmıştır².

SARS-CoV-2 de temel olarak bulaş için üç yol olduğu kabul edilmekte olup bunlar; havada bir miktar asılı kalabilen aerosollar-mikrodamlarıklar, diğer bir yol ise büyük damlacıklar halinde çıktığı kaynaktan daha yakın yere düşen damlacıklar, son olarak ise kontamine olmuş yüzeyler ile temastır³.

SARS-CoV-2 tüm yaş gruplarını enfekte edebilir. Yaşlı insanlar ve ek hastalığı olanların hastalığı şiddetli geçirme riski daha fazladır. Kanser hastaları ve immünsupresif tedavi alan hastalarla beslenme bozukluğu olanların da yüksek riske sahip oldukları görülmektedir⁴.

Bulaş yolu ve etkileri düşünüldüğünde toplumun sosyo-ekonomik düzeyine ve ülkelerin sosyo-ekonomik planlarına etkisi kaçınılmazdır.

Türkiye Cumhuriyeti İçişleri Bakanlığı Göç İdaresi Genel Müdürlüğü verilerine göre ülkemizde yaklaşık 6 milyon mülteci ve uluslararası göçmenler, bu kapsamda 3,6 milyon ‘geçici koruma kapsamı’ altında Suriyeli mülteci bulunmaktadır. Suriyeli misafirlerin %2’si mülteci kamplarında yaşamaktadır. Kalan nüfus ise geçici koruma kapsamında vilayetlerimizde, toplum içinde yaşamaktadırlar. Resmi kayıtlara göre hastanemizin bulunduğu Bursa ili geçici koruma kapsamında 180 bine yakın Suriyeli mülteci ile en çok mülteci bulunduran 21. vilayettir⁵.

Pandemi döneminde COVID hastaları için karantina uygulandı, herkes için maske ve aşılama zorunluluğu getirildi. Öyle ki bu kurallara uymayan kişilerin seyahat ve kalabalık ortamlara girişi yasaklandı. Ülkemiz, komşu ülkelerdeki savaş nedeniyle yoğun göçe maruz kalmıştır. COVID-19 gibi solunum yoluyla ve çok hızlı yayılan hastalıklarda uygulanan izolasyon yöntemlerinin göçmenlerde ne kadar uygulanabildiği belirsizdir. Göçmenlerin barınma problemleri nedeniyle karantina uygulanmasındaki zorluklar nedeniyle COVID-19’a yakalanma oranının daha yüksek olabileceğini düşünüyoruz. Ancak Sağlık Bakanlığı’nın verilerinde pandemi döneminde açıklanan ölüm ve vaka sayıları ülke vatandaşları ile göçmenler arasında herhangi bir ayırım yapılmaksızın toplam sayı olarak bildirilmiştir. Bu yüzden dolayı da mültecilerin Covid-19’a yakalanma oranı hakkında net bir değerlendirmede bulunamadık. Kayıtlara göre Türkiye’de 102.174 ölüm ve 17.232.066 vaka kaydedilmiştir⁶.

Bu bilgiler ışığında hastanemize başvuran popülasyondan, pandeminin toplum üzerine etkisi, toplum içinde yayılma hızı, gösterdiği klinik etkileri de düşünerek yaptığımız çalışma ile geçici koruma

kapsamındaki ve mülteciler ile vatandaşlarımız arasında ek hastalık varlığı ve çeşitleri, laboratuvar parametreleri (nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, ferritin, d-dimer, platelet, fibrinojen, CRP) 6 aylık mortalite ile fatura değeri gibi mali disiplinler değerleri araştırmayı amaçladık. Yapılan değerlendirmelere göre biz de ilimizdeki hastane verileri ile literatüre katkıda bulunmaya çalıştık.

Gereç ve Yöntem

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi yetişkin acil servisine 15.03.2020 ile 15.06.2020 tarihleri arasında COVID-19 semptomları ile başvurup COVID-19 RT-PCR testi pozitif olan, 18 yaş ve üzeri, her iki cinsiyetten T.C. vatandaşları ile mülteci/sığınmacı statüsündeki çalışma verilerine eksiksiz ulaşılabilen Suriyeli tüm hastalar dahil edildi.

Çalışma verileri eksik olan, 18 yaş altı, RT-PCR testi negatif olan, ve gebe olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Retrospektif bir çalışma olduğu için hastalardan yazılı ya da sözlü onam alınmadı.

Hastaların acil servimizde değerlendirilmesi, tanısı, semptomatik tedavisi yapılmış, yoğun bakım hastaları için yer temin edilene dek yoğun bakım hizmeti verilmiştir. Bu bağlamda bekleme süreleri göz önüne alındığında hastaların acil servis başvurusu ve faturalandırma değerlendirmesi önem kazanmıştır.

Elektronik ortamda standart çalışma formu oluşturuldu. Hastaların dosyalarından elde edilen demografik bilgiler (yaş, cinsiyet, uyruk), ek hastalık varlığı (hipertansiyon, diyabetes mellitus, koroner arter hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, serebrovasküler hastalık), 6 aylık mortalite durumu, laboratuvar parametrelerinden nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, d-dimer, ferritin, fibrinojen, platelet, CRP değerleri, hastanın klinik tanısı ile acilden sonlanım durumu kaydedildi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. (IBM Corp. Armonk, NY: USA. Released 2012) paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; nicel değişkenler için ortanca çeyrekler arası aralık (IQR: interquartile range) biçiminde ifade edilirken nitel değişkenler frekansı ve yüzde (%) şeklinde gösterildi. Verilerin normallik dağılımı için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Gruplar arasında normal dağılım göstermeyen değişkenler Mann Whitney U testiyle karşılaştırıldı. Kategorik değişkenlerin analizinde Pearson Ki-kare ve Fisher’in kesin ki-kare testi kullanıldı. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya toplam 4733 hasta dahil edildi. Bu hastaların 3724'ü (%78,7) T.C. vatandaşı idi. Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama yaşı 41 yıl (IQR: 30-54) olarak saptandı. T.C. vatandaşlarının ortalama yaşları 42 yıl (IQR: 31-55) iken, yabancı uyruklu hastaların ortalama yaşları ise 37 yıl (IQR: 27-52) olarak saptandı. Hastaların 2568'i (%54,3) erkek olarak saptandı. Erkek hastaların oranı T.C. vatandaşlarında %49,9 iken, yabancı uyruklularda ise %70,5 olarak saptandı. Hastaların 1067'sinde (%22,5) ek hastalık öyküsü vardı. En fazla görülen ek hastalık ise hipertansiyon olarak saptandı (n=612, %12,5).

Hastaların uyruklarına göre cinsiyet ve ek hastalık varlığı açısından farklılık olup olmadığı incelendiğinde cinsiyet (p<0,001), ek hastalık öyküsü (p<0,001), mevcut ek hastalıklarından hipertansiyon (HT) (p=0,017), diyabetes mellitus (DM) (p=0,004), Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAHA)/Astım (p<0,001), ve diğer ek hastalıklar (p<0,001) ile hastaların uyrukları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı. Erkek cinsiyet yabancı uyruklularda daha fazla görülürken, T.C. vatandaşlarında ek hastalık öyküsü, HT, DM, KOAH/Astım ve diğer ek hastalıkların daha fazla olduğu saptandı (Tablo I).

Tablo I. Katılımcıların uyruk durumuna göre hastalık durumlarının karşılaştırılması

| | T.C. Vatandaşı (n=3724) | | Yabancı Uyruklu (n=1009) | | Toplam (n=4733) | | p |
|------------------|-------------------------|------|--------------------------|------|-----------------|------|--------|
| | n | % | n | % | n | % | |
| Cinsiyet (Kadın) | 1867 | 50,1 | 298 | 29,5 | 2165 | 45,7 | <0,001 |
| Ek Hastalık | 916 | 24,6 | 151 | 15,0 | 1067 | 22,5 | <0,001 |
| Hipertansiyon | 504 | 13,5 | 108 | 10,7 | 612 | 12,9 | 0,017 |
| DM | 317 | 8,5 | 58 | 5,7 | 375 | 7,9 | 0,004 |
| KAH | 196 | 5,3 | 45 | 4,5 | 241 | 5,1 | 0,303 |
| KOAHA-Astım | 115 | 3,1 | 10 | 1,0 | 125 | 2,6 | <0,001 |
| KBY | 46 | 1,2 | 16 | 1,6 | 62 | 1,3 | 0,385 |
| SVH | 30 | 0,8 | 7 | 0,7 | 37 | 0,8 | 0,721 |
| Diğer | 260 | 7,0 | 36 | 3,6 | 296 | 6,3 | <0,001 |

T.C: Türkiye Cumhuriyeti DM: Diyabetes Mellitus, KAH: Koroner Arter Hastalığı KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği SVH: Serebrovasküler Hastalık, Diğer: Sık görülmeyen hastalıklar

Hastaların 2600'ü (%54,9) COVID-19 tedavisi için favipiravir kullanırken, favipiravir kullanımının oranı T.C. vatandaşlarında %54,1 (n=2015) iken, yabancı uyruklularda ise %58,0 (n=585) olarak saptandı Hastaların COVID-19 tedavisinde kullandıkları ajanlar ile uyrukları arasında bir ilişki olup olmadığı

incelendiğinde Favipiravir (p=0,028), heparin (p<0,001), asetil salisilik asit (ASA) (p=0,002) ve antibiyotik kullanımı (p=0,012) ile hastaların uyrukları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı. Favipiravir, heparin, ASA ve antibiyotik kullanımının yabancı uyruklularda daha fazla olduğu görüldü (Tablo II).

Tablo II. Katılımcıların uyruk durumuna göre kullanılan ilaçların karşılaştırılması

| | T.C. Vatandaşı (n=3724) | | Yabancı Uyruklu (n=1009) | | Toplam (n=4733) | | p |
|---------------------------------|-------------------------|------|--------------------------|------|-----------------|------|--------|
| | n | % | n | % | n | % | |
| Favipiravir Kullanımı | 2015 | 54,1 | 585 | 58 | 2600 | 54,9 | 0,028 |
| Hidroksiklorokin Kullanımı | 2559 | 68,7 | 691 | 68,5 | 3250 | 68,7 | 0,888 |
| Steroid Kullanımı | 171 | 4,6 | 49 | 4,9 | 220 | 4,6 | 0,723 |
| Heparin Kullanımı | 1098 | 29,5 | 511 | 50,6 | 1609 | 34 | <0,001 |
| Asetil Salisilik Asit Kullanımı | 66 | 1,8 | 34 | 3,4 | 100 | 2,1 | 0,002 |
| Antibiyotik Kullanımı | 1031 | 27,7 | 320 | 31,7 | 1351 | 28,5 | 0,012 |

Hastaların 183'ü (%3,9) COVID-19 sonrası yeni hastalık tanısı alırken, yeni hastalık oranı T.C. vatandaşlarında %3,6 (n=135), yabancı uyruklularda ise %4,8 (n=48) olarak saptandı. (Tablo III).

Tablo III. Katılımcıların uyruk durumuna göre klinik tanıları ve mortalite durumunun karşılaştırılması

| | T.C. Vatandaşı (n=3724) | | Yabancı Uyruklu (n=1009) | | Toplam (n=4733) | |
|--|-------------------------|-----|--------------------------|-----|-----------------|-----|
| | n | % | n | % | n | % |
| COVID-19 Tanı başvuru sonrası hastane yatışı | 229 | 6,1 | 65 | 6,4 | 294 | 6,2 |
| COVID-19 sonrası yeni hastalık tanısı | 135 | 3,6 | 48 | 4,8 | 183 | 3,9 |
| COVID-19 sonrası yeni AKS tanısı | 29 | 0,8 | 12 | 1,2 | 41 | 0,9 |
| COVID-19 sonrası yeni SVH tanısı | 12 | 0,3 | 4 | 0,4 | 16 | 0,3 |
| COVID-19 sonrası yeni PTE tanısı | 6 | 0,2 | 3 | 0,3 | 9 | 0,2 |
| COVID-19 sonrası yeni diğer hastalık tanısı | 103 | 2,8 | 37 | 3,7 | 140 | 3 |
| COVID-19 sonrası 6 ay içinde mortalite | 66 | 1,8 | 28 | 2,8 | 94 | 2 |

AKS; Akut Koroner Sendrom, SVH; Serebrovasküler Hastalık, PTE; Pulmoner Tromboemboli

Hastaların, yaş, fatura değerleri ve bazı laboratuvar değerleri (Nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, D-dimer, ferritin, fibrinojen, platelet sayısı ve CRP) ile uyukları arasında bir farklılık olup olmadığını incelendiğinde, yaş ($p<0,001$), ve fibrinojen ($p<0,001$) değerlerinin yabancı uyruklularda, fatura değeri ($p=0,001$) ve ferritin ($p<0,001$) düzeylerinin ise T.C. vatandaşlarında anlamlı derecede düşük olduğu görüldü (Tablo IV).

Tablo IV. Katılımcıların uyruk durumuna göre yaş ve laboratuvar ölçümlerinin karşılaştırılması

| | T.C. Vatandaşı (n=3724) | Yabancı Uyruklu (n=1009) | Toplam (n=4733) | p |
|----------------------------|----------------------------|-----------------------------|---------------------|--------|
| Yaş, (yıl) | 42 (31-55) | 37 (27-52) | 41 (30-54) | <0,001 |
| Acil Servis Başvuru sayısı | 0 (0-1) | 0 (0-1) | 0 (0-1) | 0,015 |
| Fatura Değeri (USD) | 27,41 (18,39-36,44) | 28,00 (20,43-36,44) | 27,88 (18,89-36,44) | 0,001 |
| Nötrofil sayısı | 3,76 (2,81-5,02) | 3,87 (2,77-5,07) | 3,78 (2,80-5,02) | 0,541 |
| Lenfosit sayısı | 1,61 (1,14-2,18) | 1,60 (1,16-2,12) | 1,60 (1,14-2,17) | 0,698 |
| Platelet sayısı | 223 (182-271) | 222(182-274,25) | 223(182-271) | 0,988 |
| D-dimer (ng/mL) | 0,35 (0,20-0,64) | 0,35 (0,19-0,64) | 0,35 (0,19-0,64) | 0,575 |
| Ferritin (ml/ng) | 114,55 (45,41-257) | 144 (59-309) | 120 (49-277) | <0,001 |
| Fibrinojen (mg/dL) | 339 (276-412) | 324 (239-418) | 338 (270-413) | <0,001 |
| CRP (mg/dL) | 6,39 (3,13-19,4) | 7,20 (3,11-28,35) | 6,53 (3,11-20,7) | 0,930 |

Tanımlayıcı istatistikler ortanca(IQR) şeklinde belirtilmiştir. CRP: C-Reaktif Protein

Hastaların 3619'u (%76,5) ev karantinası önerilerek taburcu edilirken, ev karantinası oranı T.C. vatandaşlarında %76,8 (n=2861) iken, yabancı uyruklularda ise %75,1 (n=758) olarak saptandı. Hastaların acil servis sonlanımı ile uyukları arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmak için yapılan analiz sonucunda istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,726$) (Tablo V).

Tablo V. Uyruklara göre klinik sonlanımın karşılaştırılması

| Klinik sonlanım | T.C. Vatandaşı (n=3724) | | Yabancı Uyruklu (n=1009) | | Toplam (n=4733) | | p |
|--------------------|----------------------------|------|-----------------------------|-----|--------------------|-----|-------|
| | n | % | n | % | n | % | |
| Ev Karantinası | 2861 | 76,8 | 758 | 75 | 3619 | 77 | 0,726 |
| Servis Yatışı | 729 | 19,6 | 211 | 2,9 | 940 | 20 | |
| Yoğun Bakım Yatışı | 48 | 1,3 | 14 | 1,4 | 62 | 1,3 | |
| Diğer | 86 | 2,3 | 26 | 2,6 | 112 | 2,4 | |

Diğer: Kliniği izinsiz olarak terk eden veya tedaviyi reddeden hastalar

Tartışma ve Sonuç

Suriye'de 2011 yılında meydana gelen çatışma ortamları ülkeyi iç savaşa doğru sürüklemiştir. Normal yaşamına devam edemeyen halk çareyi ülkeyi terk etmekte bulmuştur. Bu durum Türkiye'yi de etkilemiş ve Türkiye'ye gelen Suriyeli sayısı artmıştır⁷.

Çalışmamızda Covid-19 pozitif tespit edilen mülteciler ile T.C. vatandaşlarının sosyo-ekonomik durumu, özgeçmiş, klinik ilerleyiş, tedavi ve sonuçlarının karşılaştırılmasını amaçladık.

Çalışmamızda erkek cinsiyet anlamlı olarak yabancı uyruklularda daha fazla görüldü. Yapılan bir çalışmada acil servise travmatik nedenlerle başvuran Suriyeli hastaların %64,8'inin erkek, %35,2'sinin ise kadın cinsiyette olduğu tespit edilmiştir⁸. Bunun nedeninin Covid-19 pandemi sürecinde erkeklerin aktif olarak çalışma hayatında ve daha fazla sosyal alanda bulunmuş olmasından dolayı enfeksiyona daha sık yakalanmış olduklarını düşünüyoruz.

Çalışmamızda hastaneye başvuranların yaş ortalaması 41 olup en sık görülen ek hastalık olarak HT saptandı. Mülteciler üzerinde yapılan bir çalışmada ise yaş ortalaması 34,6 olup HT en sık görülen kronik hastalık olmuştur⁹. Hipertansiyonu olan mülteciler COVID-19 komplikasyonları açısından daha yüksek risk altına girmektedir. Pandemi, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki birçok yetişkin arasında kan basıncı kontrolünü şiddetlendirmiş, etnik ve ırksal azınlıklar arasında hipertansiyon yönetimi konusunda eşitsizlikler ortaya çıkmıştır^{10,11}. Ancak özellikle mültecilerin pandemi sırasında kan basıncı kontrolüne ilişkin çok az literatür var veya hiç yok. Çalışmamızda da HT olan hastaların oranı yüksekti. T.C. vatandaşlarında ise ek hastalık öyküsü, HT, DM, KOAH/Astım ve diğer ek hastalıkların daha fazla olduğu saptandı. Bu durumun nedenleri arasında genetik yatkınlık ve/veya göçmen nüfusun daha genç olması sayılabilir.

Sümer ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ilaç kullanımları araştırılmış toplam antibiyotik kullanım oranı benzer olmasına rağmen favipiravir kullanımını çalışmamızda daha yüksek olarak tespit edilmiştir¹². Ancak alınan favipiraviri hastaların ne kadar kullanmaya devam ettiği veya gerçekten kullanmaya başlayıp başlamadığı ile ilgili verimiz kısıtlıdır. Bizim verimiz hastaların %45,1'nin ilacı kullanmayı kabul edip aldığını göstermektedir.

Çalışmamızda favipiravir, heparin, asetil salisilik asit (ASA) ve antibiyotik kullanımının yabancı uyruklularda daha fazla olduğu görülmüştür. Bu bulgunun sebeplerinden biri olarak dil bariyerini görmekteyiz ki ilacı yazan hekimlerin şikayet ve bulguları tam anlayamamış olması ihtimali hekimi polifarmasiye yönlendirdiğini düşünüyoruz.

T.C. Vatandaşları ve Mültecilerde COVID-19

COVID-19 sıklıkla ölümlerle güçlü bir şekilde ilişkilendirilen hiperkoagulabilite durumuyla sonuçlanır¹³. PE ve derin ven trombozu, COVID-19'da en sık kaydedilen trombotik olaylardır; raporlar, kritik hastalarda %20 ila %30 oranında bir insidansla işaret etmektedir¹⁴. Yoğun bakım ünitesinde bulunan 184 COVID-19 hastasından oluşan bir çalışmada, büyük damar trombotik olaylarının kümülatif insidansı %49 idi; bunların çoğunluğu segmental ve subsegmental pulmoner emboli idi¹⁵. Bizim çalışmamızda COVID-19 tanısı alan hastalarda literatürden farklı olarak emboli insidansı düşüktü. Bunun nedeninin çalışmaya dahil olan hastaların yaş ortalamasının düşük olmasından kaynaklandığını düşünüyoruz.

Zhou ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hastaların %40'ında lenfopeniye rastlanmış ve ölümlerle sonuçlanan vakalarda bu değer anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Yine bu grupta d-dimer yüksekliği, ferritin yüksekliği ve trombositopeni anlamlı olarak yüksek bulunmuştur¹⁶.

Guan ve arkadaşları, 1099 hastayı değerlendirdikleri yayınlarında %33,7 oranında lökopeni, %83,2 oranında lenfopeni ve %36,2 oranında trombositopeni varlığını bildirmişlerdir¹⁷. Yapılan bir çalışmada CRP: 86,76, D-dimer: 4,15, Platelet: 224,76, Lym: 1,28, Neu: 7,39 olarak bulunmuştur¹⁸. Çalışmamızda ise ortalama değerler; CRP: 6,53, D-dimer: 0,35, Platelet: 223, Lym: 1,60, Neu: 3,78 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda yaş ve fibrinojen değerlerinin yabancı uyruklularda anlamlı derecede yüksek olduğu; fatura değerleri ve ferritin düzeylerinin ise T.C. vatandaşlarında anlamlı derecede düşük olduğu görüldü.

Çalışmamızda ortalama maliyet yabancı uyruklularda anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. COVID-19 hastalarında yapılan benzer bir çalışmada servis ve yoğun bakım kişi başı ortalama değer 1460,96 USD olarak hesaplanmış ve çalışmamıza göre yüksek tespit edilmiştir. Ayaktan sonlanan hastaların ortalama maliyeti ise bu çalışmada 62,99 ± 37,4 USD olarak bulunmuştur¹⁸.

Li ve ark. yaptığı bir çalışmada toplam 70 COVID-19 hastası incelemiştir. Genel ortalama maliyet, tedavi edilen vaka başına 6827 USD olarak çalışmamıza göre yüksek bulunmuştur. Yine bu çalışmada yatan hastaların yoğun bakım harcamalarının dahil edilmesi kişi başı düşen maliyeti artırmaktadır.

Yapılan diğer bir araştırmada cinsiyet ve fatura değerleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır; ancak 50 yaş üzeri hastalarda anlamlı fark saptanmıştır¹⁹. Çalışmamıza göre yüksek değerler içerme sebebi olarak, hastaların Sağlık uygulama tebliğine (SUT) göre yapılan ödemelerin de fatura değerlerine dahil edilmesi gösterilebilir ve bu hastaların fatura değerleri, servis ve yoğun bakım yatış harcamalarını da kapsamaktadır.

Yapılan bir çalışmada hastaların %19,1'inin servis yatışı, %7,5'inin yoğun bakım yatışı olduğu görülmüştür²⁰. Çalışmamızda servis yatışları %19,9 ile benzer iken yoğun bakım yatış oranları %1,3 ile farklılık göstermiştir. Bu farklılığa hastane içi alınan kararlar ve yoğun bakım doluluk oranlarındaki farklılıkların sebep olduğunu düşünüyoruz.

Şahin ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada ise COVID-19 nedeniyle yoğun bakıma yatan hastaların % 0,6'sının yabancı uyruklulardan olduğu tespit edilmiş olup anlamlı fark tespit edilmemiştir²¹. Başka bir çalışmada COVID-19 tanısı konan TC vatandaşı hastaların % 33,5'ine evde izolasyon kararı, %33,5'ine servis yatış kararı, %33,1'ine yoğun bakım yatış kararı verilmiştir¹⁸. Bizim çalışmamızda ise yoğun bakıma yatan hastalarda yabancı uyruklulardan hastaların oranı %1,4, evde izolasyon oranı %76,5 bulunmuştur. T.C. vatandaşları ve Suriye uyruklular ile yapılan karşılaştırmada ise anlamlı fark yoktu.

Hastaların 6 ay içindeki mortalite oranları arasında uyruk bakımından fark saptanmadı. Hem T.C.vatandaşları ve hem de mültecilerin yaş ortalamasının düşük olması nedeniyle mortalite oranlarının birbirine benzer çıktığını düşünüyoruz.

Sonuç olarak hastaların sonlanışları, yatış ve taburculukları arasında anlamlı fark tespit edilmemiş olup tedavi bakımından favipiravir, heparin, ASA ve antibiyotik kullanımının yabancı uyruklularda daha fazla olduğu tespit edildi. Bunun nedeninin de dil bariyeri olduğunu düşünmekle birlikte sığınmacıların entegrasyonunda dil eğitimi ve hastanelerin ise daha aktif tercüman desteği sağlamanın bu durumu değiştirebileceğini düşünmekteyiz. Yabancı uyruklularda hastalarda kronik hastalıklar daha az iken çoklu ilaç tedavisi ile takip edildikleri görülmektedir. Maliyet anlamında da TC vatandaşları ile yabancı uyruklular arasında belirgin fark olmaması da tedavinin standart olduğunu göstermektedir. Daha ileri yaş gruplarını da içeren çok merkezli detaylı çalışmaların yapılması bu konuda daha fazla fikir verecektir. Laboratuvar farklılıklarının ve maddi harcamaların uyruksal bir temele dayanabildiğini göstermek için daha kapsamlı ve daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Kısıtlılıklar

Bu çalışmada kısıtlılıklar adına en önemli parametre, çalışmanın tek merkezli retrospektif olması nedeniyle taramaların dosyalar üzerinden yapılmasıydı. Hastaların dosyalarındaki eksiklikler nedeniyle bazı veriler çalışma dışı bırakıldı. Bu verilerin sonucu değiştirip değiştirmeyeceği noktasında herhangi bir fikre sahip değiliz. Hastaların maliyet analizleri acil servis başvurusunda sistem üzerinden düşülen ödemelerden alındığı için eksik düşüm yapılmış olabilir.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Bursa Yüksek İhtisas Sağlık Bilimleri Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Onay Tarihi: 24.06.2020

Karar No: 2011-KAEK-25 2020/06-06

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: A.S.E., H.K., Y.İ.; Veri toplama ve işleme: M.O.A., M.Y., A.S.E.; Analiz ve verilerin yorumlanması: M.O.A., M.Y.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: A.S.E., H.K., Y.İ.

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Bu makalede finansal destek sağlanmamıştır. Retrospektif bir çalışmadır.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Islam KU, Iqbal J. An Update on Molecular Diagnostics for COVID-19. *Frontiers in cellular and infection microbiology*. 2020;10:560616.
2. Budak F, Korkmaz Ş. COVID-19 pandemisi sürecine yönelik genel bir değerlendirme: Türkiye örneği. *Sosyal Araştırmalar ve Yönetim Dergisi*. 2020(1):62-79.
3. Morawska L, Tang JW, Bahnfleth W, Bluysen PM, Boerstra A, Buonanno G, et al. How can airborne transmission of COVID-19 indoors be minimised? *Environment international*. 2020;142:105832.
4. Wang B, Li R, Lu Z, Huang Y. Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis. *Aging*. 2020;12(7):6049-57.
5. T.C. İçişleri Bakanlığı Göç İdaresi Genel Müdürlüğü [Available from: <https://www.goc.gov.tr/gecici-koruma5638>].
6. Worldometer, (Erişim Tarihi: 20.05.2024), <https://www.worldometers.info/coronavirus/>
7. Ayşe T. Mülteci davranışı ve toplumsal etkileri: Türkiye'deki Suriyelilere ilişkin bir değerlendirme. *Tesam akademi dergisi*. 2015;2(2):29-63.
8. Cander PDB. Acil Servise Travmatik Nedenlerle Başvuran Suriyeli Mülteci Hastaların Özellikleri Ve Maliyet Analizi. *Yök Tez Merkezi*. 2021.
9. Gulacti U, Lok U, Polat H. Emergency department visits of Syrian refugees and the cost of their healthcare. *Pathogens and global health*. 2017;111(5):219-24.
10. Laffin, LJ, Kaufman, HW, Chen, Z, Niles, JK, Arellano, AR, Bare, LA, et al. Rise in Blood Pressure Observed Among Us Adults during the Covid-19 Pandemic. *Circulation* 2022; 145(3):235-7.
11. Diaz, CL, and Watson, KE. Racial/ethnic Health Disparities in Cardiovascular Disease during the COVID-19 Pandemic: Revisiting a Long-Lasting Problem. *Cardiovasc Res* 2022;118(1):e8-e10.
12. Sümer Ş, Ural O, Aktuğ-Demir N, Çifci Ş, Türkseven B, Kılınçer A, et al. Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde İzlenen COVID-19 Olgularının Klinik ve Laboratuvar Özellikleri. *Klinik Journal/Klinik Dergisi*. 2020;33(2).
13. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020;18:844-847.
14. Middeldorp S, Coppens M, Haaps TF van, Foppen M, Vlaar AP, Müller MCA, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020;jth.14888.
15. Klok FA, Kruip MJHA, Meer NJM Van Der, Arbous MS, Gommers D, Kant KM, et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis. *Thromb Res* 2020:1-3.
16. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The lancet*. 2020;395(10229):1054-62.
17. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *New England journal of medicine*. 2020;382(18):1708-20.
18. Cander PDB. Acil Servise Başvuran Covid- 19 Tanılı Hastalarda Maliyet Analizi. 2021.
19. Aslan H, Şimşir İ, Köse E, Topaktaş G. COVID-19 Maliyetleri; Türkiye'de Bir İl Örneği. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*. 79(2):187-98.
20. Özek S. Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi acil tıp kliniğine covid-19 ön tanısıyla başvuran hastaların klinik, demografik, radyografik ve laboratuvar özelliklerinin değerlendirilmesi: Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2021.
21. Şahin D, Alramazanoğlu Bo. Covid-19 Nedeniyle Bir Pandemi Hastanesine Başvuran Hastaların Sosyo Demografik Özelliklerinin Yatış Ve Ölüm Oranlarının İncelenmesi. *Uluslararası İşletme Bilimi ve Uygulamaları Dergisi*. 1(2):67-77.

Genotyping Apolipoprotein E (APOE) Isoforms with Sequence-Specific-Primer (SSP)-PCR in Early-Onset Alzheimer's Disease Patients: A Rapid and Revised Methodology

Işıl Ezgi ERYILMAZ¹, Mustafa BAKAR², Ünal EGELİ¹, Gülşah ÇEÇENER¹

¹ Bursa Uludağ University Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Bursa, Türkiye.

² Bursa Uludağ University Faculty of Medicine, Department of Neurology, Bursa, Türkiye.

ABSTRACT

Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disorder that causes progressive damage to brain cells, leading to impairment in cognitive functions. The Apolipoprotein E (APOE) variants play a significant role in the genetic basis of AD, especially late-onset AD (LOAD), and increase the disease risk at an earlier age. Although controversial, some studies reveal the association between *APOE* genotype and early-onset AD (EOAD) regardless of family history. Therefore, diagnostic laboratories widely perform routine tests to determine the *APOE* genotype. In the present study, we implemented a revised methodology for the Sequence-Specific-Primer-PCR (SSP-PCR) test for rapid *APOE* genotyping in 67 EOAD patients. Then, the findings were validated using automatic sequencing with newly designed primers for the related region of the *APOE*. We state clearly that the applicability of the SSP-PCR method was improved when the primer concentrations of control genes were increased 2-fold, as we reported. All data obtained from SSP-PCR were consistent with Sanger sequencing confirmations. Based on the genotyping results, the four different *APOE* genotypes were detected: E2/E4, E3/E3, E3/E4, and E4/E4. The frequencies were 1.5% (n=1) for E2/E4, 76.1% (n=51) for E3/E3, 16.4% (n=11) for E3/E4, and 6% (n=4) for E4/E4. In the study group, 23.9% (n=16) of the patients had homozygous or heterozygous APOE E4. However, we detected no significant association between the clinical features and the *APOE* genotype. As a result, this method is reliable, cost-effective, and rapid for performing genotyping analysis of the *APOE* for routine tests and research studies with larger EOAD cohorts.

Keywords: APOE. Early-onset Alzheimer's disease. SSP-PCR. Sanger sequencing.

Erken Başlangıçlı Alzheimer Hastalarında Sekans-Spesifik-Primer (SSP)-PCR ile Apolipoprotein E (APOE) İzoforamlarının Genotiplendirilmesi: Hızlı ve Revize Bir Metodoloji

ÖZET

Alzheimer hastalığı (AD), beyin hücrelerinde ilerleyici hasara neden olan ve bilişsel işlevlerde bozulmaya yol açan nörodejeneratif bir hastalıktır. Apolipoprotein E (APOE) varyantları, özellikle geç başlangıçlı AD (LOAD) olmak üzere AD'nin genetik temelinde önemli bir rol oynar ve hastalık riskini daha erken yaşta artırır. Tartışmalı olmasına rağmen, bazı çalışmalar *APOE* genotipi ile erken başlangıçlı AD (EOAD) arasındaki ilişkiyi aile geçmişinden bağımsız olarak ortaya koymaktadır. Bu nedenle, tanı laboratuvarları *APOE* genotipini belirlemek için yaygın olarak rutin testler yapmaktadır. Mevcut çalışmada, 67 EOAD hastasında hızlı *APOE* genotiplenmesi için Sekans-Spesifik-Primer-PCR (SSP-PCR) testi için revize edilmiş bir metodoloji uyguladık. Ardından, bulgular *APOE*'nin ilgili bölgesi için yeni tasarlanmış primerlerle otomatik sekanslama kullanılarak doğrulandı. Bildirdiğimiz gibi, kontrol genlerinin primer konsantrasyonları 2 kat artırıldığında SSP-PCR yönteminin uygulanabilirliğinin arttığını açıkça belirtiyoruz. SSP-PCR'den elde edilen tüm veriler Sanger dizileme doğrulamalarıyla tutarlıydı. Genotiplenme sonuçlarına dayanarak dört farklı *APOE* genotipi tespit edildi: E2/E4, E3/E3, E3/E4 ve E4/E4. Sıklıklar E2/E4 için %1.5 (n=1), E3/E3 için %76.1 (n=51), E3/E4 için %16.4 (n=11) ve E4/E4 için %6 (n=4) idi. Çalışma grubunda hastaların %23.9'unda (n=16) homozigot veya heterozigot APOE E4 vardı. Ancak klinik özellikler ile *APOE* genotipi arasında anlamlı bir ilişki tespit etmedik. Sonuç olarak bu yöntem, rutin testler ve daha büyük EOAD kohortlarıyla yapılan araştırma çalışmaları için *APOE*'nin genotiplenme analizini gerçekleştirmek için güvenilir, uygun maliyetli ve hızlıdır.

Anahtar Kelimeler: APOE. Erken başlangıçlı Alzheimer hastalığı. SSP-PCR. Sanger dizileme.

Date Received: April 15, 2024

Date Accepted: June 03, 2024

Dr. Işıl Ezgi ERYILMAZ
Bursa Uludağ University Faculty of Medicine,
Department of Medical Biology,
Bursa, Türkiye.
Phone: 0554 945 23 06
E-mail: ezgieryilmaz@uludag.edu.tr

Authors' ORCID Information:

Işıl Ezgi ERYILMAZ: 0000-0002-3316-316X

Mustafa BAKAR: 0000-0001-5229-0001

Ünal EGELİ: 0000-0001-7904-883X

Gülşah ÇEÇENER: 0000-0002-3820-424X

Alzheimer's disease (AD), the most common neurodegenerative disorder in older adults, is characterized by severe memory loss, deterioration in learning, language, and comprehension, and a decline in cognitive functions such as reasoning and decision-making^{1,2}. The primary risk factor for AD is age. The disease is classified as early- (EOAD) or late- (LOAD) onset based on the age 65 at which patients are diagnosed with AD³. Clinical symptom heterogeneity is frequently observed in both groups^{4,5}. In addition to age, some environmental and genetic risk factors are the other significant contributors to the pathogenesis of AD. Among the genetic factors identified to date, the most reliable one is Apolipoprotein E (APOE)⁶.

APOE, a lipid metabolism glycoprotein expressed by many tissues, including the brain, is encoded by the *APOE* gene (19q13.2), which is highly polymorphic at the two nucleotide residues, rs429358 (2059T/C) and rs7412 (2197C/T). The polymorphisms result in three *APOE* alleles as ϵ_2 , ϵ_3 , and ϵ_4 comprised of six genotypes as ϵ_2/ϵ_2 , ϵ_2/ϵ_3 , ϵ_2/ϵ_4 , ϵ_3/ϵ_3 , ϵ_3/ϵ_4 and ϵ_4/ϵ_4 . The protein isoforms of these variants, which differ at the amino acid residues 112 and 158, are APOE 2 (cysteine 112 & cysteine 158), APOE 3 (cysteine 112 & arginine 158), and APOE 4 (arginine 112 & arginine 158)^{7,8}. The frequencies of these variants vary population-based⁹. Individuals who carry homozygous APOE 4 have a substantial risk, up to 15-fold, for LOAD at an earlier age and also EOAD risk regardless of family history. In contrast, APOE 2 can potentially delay the age of onset¹⁰⁻¹³. Moreover, some studies have reported that the APOE genotype is associated with a faster or slower cognitive decline¹⁴. In an EOAD cohort, the lack of APOE 4 correlated with more rapid cognitive decline in non-memory domains¹⁵. Therefore, determining the APOE genotype is clinically important, considering that it contributes to disease progression and AD risk related to age of onset in both EOAD and LOAD.

There are currently many methods in the literature, some frequently used for routine *APOE* genotyping. However, among these methods, the most practical and cost-effective ones are fewer in number. The best-known techniques for *APOE* genotyping are Polymerase Chain Reaction-Restriction Fragment Length Polymorphism (PCR-RFLP), automatic DNA sequencing, Amplification Refractory Mutation System-PCR (ARMS-PCR), Real Time-PCR (RT-PCR), allele-specific RT-PCR with or without TaqMan probes, etc.¹⁶⁻¹⁸. All of them are one or two-step DNA-based tests with possible practical use in routine diagnostics. However, cost-effectiveness and accurate results with less equipment prevent the limitations that strain the laboratory's workforce and technical infrastructure. In this respect, one of the most advantageous tests is Sequence-Specific-Primer-

PCR (SSP-PCR), introduced by Pantelidis et al.¹⁹. The steps of this method include amplification and agarose gel electrophoresis for the three APOE alleles in each patient's DNA sample, providing accurate results within a few hours at a lower cost and allowing to work with multiple patients simultaneously. In our study, we revised the allele-specific primer concentration and ensured a brief, detailed calculation, making it easier for the method to work in a highly optimized way. Then, to validate the results obtained, we performed automatic DNA sequence analysis by capillary electrophoresis using a single primer pair that we designed specifically for the relevant region, exon 4 of the *APOE* gene.

In the present study, we genotyped APOE isoforms using a revised and detailed Sequence-Specific-Primer (SSP)-PCR method confirmed by Sanger DNA sequence analysis. Thus, this study aims to test the usability of the modified method in our laboratory for the EOAD study group and to compare genotypic findings with clinicopathological features in a Turkish EOAD cohort.

Material and Method

Patient group

A total of 67 EOAD patients were enrolled in the study. All patients were diagnosed with EOAD by the neurologist MB, as previously reported²⁰. The same neurologist carried out clinical examinations and neuropsychological assessments of the patients. All patients were screened with the Mini-Mental State Examination as a neuropsychological test (NPT). Then, the results were grouped as normal (25-30), mild (20-24), moderate (13-20), and severe (12 and below) based on the total test score of 30²¹. There was no association between the age of onset and sex in the study group. Family history was considered positive if a patient had at least one relative previously diagnosed with dementia. A signed voluntary consent form was obtained from all patients. This study was also approved by the Medical Ethics Committee (2023-19/37) and complied with the ethical standards of the Helsinki Declaration.

DNA isolation and sequence-specific-primer SSP-PCR analysis

DNA isolation was obtained from the peripheral blood samples of the patients according to the E.Z.N.A. Blood DNA Mini Kit (Omega Bio-Tek, Norcross, GA) instructions. Then, the SSP-PCR protocol was performed as the following. For each patient, the three PCR tubes were prepared, comprising primer mix 1 for *APOE* 2 (P1-P3), primer mix 2 for *APOE* 3 (P1-P2), and primer mix for 3 *APOE* 4 (P2-P4). The primers P1, P2, P3, and P4 were synthesized with the same sequence reported in the previous study¹⁹.

Genotyping APOE isoforms with SSP-PCR in EOAD

However, we revised and briefly reported the primer stock concentrations and serial dilutions for each primer (Table I). All details, including revisions regarding the primers, are indicated in bold in Table I. Then, the touchdown-PCR method was applied to all PCR mixes with these primer pairs. The touchdown-PCR components used, including 5 U/ μ l Hot-Start AmpliTaq Gold (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) DNA Polymerase, were mixed for each *APOE* allele, as shown in Table II. The PCR

conditions were as follows: 96°C for 1 min to denature DNA samples initially; subsequently by 5

Table I. The primers used in the SSP-PCR and Sanger sequence validation analysis for *APOE* genotyping

| Primers | Region | Analysis | Sequence (5'→3') | Orientation | Stock concentration | First dilution w/dH ₂ O | Second dilution w/dH ₂ O | Final volume for PCR | Final concentration for PCR |
|------------|--------------------------------------|-------------------|----------------------|-------------|--------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|---|-----------------------------|
| DSYM1 (F1) | <i>APOE</i> , exon 4 region | Sanger sequencing | CGGCTGTCCAAGGAGCTG | Forward | 100 μ M, 125 μ g | 1:10 | None | 1.25 μ l in 25 μ l reaction mix | 0.625 μ g |
| DSYM2 (R1) | <i>APOE</i> , exon 4 region | Sanger sequencing | CCTGTTCCACCAGGGGC | Reverse | 100 μ M, 117 μ g | 1:10 | None | 1.25 μ l in 25 μ l reaction mix | 0.625 μ g |
| DSYM3 (F2) | Internal control (<i>HLA-DRB1</i>) | SSP-PCR | TGCCAAGTGGAGCACCCAA | Forward | 100 μ M, 133 μ g | 1:10 | 1:10 | 0.98 μ l in 13 μ l reaction mix | 13 ng |
| DSYM4 (R2) | Internal control (<i>HLA-DRB1</i>) | SSP-PCR | GCATCTTGCTCTGTGCAGAT | Reverse | 100 μ M, 180 μ g | 1:10 | 1:10 | 0.72 μ l in 13 μ l reaction mix | 13 ng |
| DSYM5 (P1) | <i>APOE</i> , 112 cysteine site | SSP-PCR | CGGACATGGAGCACGTGT | Forward | 100 μ M, 90 μ g | 1:10 | None | 1.1 μ l in 13 μ l reaction mix | 50 ng |
| DSYM6 (P2) | <i>APOE</i> , 158 arginine site | SSP-PCR | CTGGTACACTGCCAGGGC | Reverse | 100 μ M, 143 μ g | 1:10 | None | 0.70 μ l in 13 μ l reaction mix | 50 ng |
| DSYM7 (P4) | <i>APOE</i> , 158 cysteine site | SSP-PCR | CTGGTACACTGCCAGGCA | Forward | 100 μ M, 88 μ g | 1:10 | None | 1.14 μ l in 13 μ l reaction mix | 50 ng |
| DSYM8 (P3) | <i>APOE</i> , 112 arginine site | SSP-PCR | CGGACATGGAGCACGTGC | Reverse | 100 μ M, 131 μ g | 1:10 | None | 0.76 μ l in 13 μ l reaction mix | 50 ng |

Table II. The PCR components used for determining *APOE* alleles

| Components | E2 | E3 | E4 |
|-------------------------------------|--------------------------------|--------------|--------------|
| Control primer F | 0.98 μ l | 0.98 μ l | 0.98 μ l |
| Control primer R | 0.72 μ l | 0.72 μ l | 0.72 μ l |
| P1 (Forward) | 1.1 μ l | 1.1 μ l | |
| P2 (Reverse) | | 0.70 μ l | 0.70 μ l |
| P3 (Reverse) | 0.76 μ l | | |
| P4 (Forward) | | | 1.14 μ l |
| Primer total | ~ 3.5 μl | | |
| 1X PCR Buffer (10X) | 1.3 μ l | | |
| 2 mM MgCl ₂ (25mM) | 1.5 μ l | | |
| 150 μ M dNTPs | 1.25 μ l | | |
| 0.5 U Taq polymerase (5 U/ μ l) | 0.1 μ l | | |
| 0.15 μ g DNA | 3 μ l | | |
| dH ₂ O | 2.35 μ l | | |
| Total PCR reaction | 13 μl | | |

cycles of 96°C for 20 s, 70°C for 45 s, and 72°C for 25 s; 21 cycles of 96°C for 25 s, 65°C for 50 s, and 72°C for 30 s; 4 cycles of 96°C for 30 s, 55°C for 60 s, and 72°C for 2 min. After PCR, we carried out a 2% Tris-boric acid-EDTA agarose gel electrophoresis with 2 μ l ethidium bromide for the three alleles in each patient and a simultaneous control amplification for the *HLA-DRB1* gene. Based on the band profile, the patients were defined as homozygous or heterozygous carriers of *APOE* 2, *APOE* 3, or *APOE* 4. Suppose the band was visualized and obtained from primer 1 mix alone; in that case, the patient was defined as homozygous E2/E2, or if the bands were detected obtained from primer 1 and primer 3, the patient was categorized as heterozygous E2/E4, etc. This analysis was repeated for samples for which no band was obtained from the control amplification of the *HLA-DRB1* gene.

Capillary electrophoresis

After obtaining SSP-PCR results, genotyping data were confirmed by Sanger sequencing. The region covering both rs429358 and rs7412 in the exon 4 of the *APOE* gene was amplified by the specific primer pair that was first designed by the tool at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/tools/primer-blast/>. The primer pairs (5'→3') were synthesized as F: CGGCTGTCCAAGGAGCTG and R: CCTGTTCCACCAGGGGC and used to amplify the 289 base pairs *APOE* exon 4 products at the annealing temperature of 66°C with a classical PCR condition of 35 cycles. Then, conventional Sanger sequencing was performed with the purified samples using a PCR-

product sequencing kit in CEQ-8000 Automated DNA Sequencing System (Beckman Coulter Inc., Fullerton, CA), as previously reported²⁰. All genomic data was compared to detect sequence variations of the transcript, APOE-001 ENST00000252486. The results were compared to the findings from SSP-PCR analysis.

Statistics

For statistics, the IBM SPSS Statistics 25.0 (SPSS Inc., USA) program was used. While the frequency was reported for categorical variables, the mean ± SD was reported for continuous ones. The χ^2 test was used to compare all categorical variables. One-way ANOVA and *t*-test were used to compare the age of onset and genotyping results. A *p*-value less than <0.05 was considered statistically significant.

Results

A total of 67 unrelated EOAD patients were enrolled in the study. While 58.2% (n=39) of the patients were female, 41.8% (n=28) were male. Family history was positive for 43.3% (n=29) of the patients. The age of onset of EOAD was 52.10 ± 8.10 in the study group. The NPT results were grouped as normal, mild, moderate, and severe based on the total test score. Thus, 9% (n=6) of the patients had normal, 23.9% (n=16) had mild, 47.8% had moderate, and 19.4% (n=13) had severe dementia findings. Among the patients, the folic acid levels were low in 19.4% (n=13), the TSH levels were low in 7.5% (n=5), and the B12 levels were low in 13.4% (n=9). Atrophy was detected on MRI in 70.1% (n=47) of the patients.

We first analyzed the band profile of each patient after the SSP-PCR step. We showed that the bands associated with amplifying the control *HLA-DRBI* gene were visibly obtained from all reactions with the primer concentration of 13 ng. Among the study group, four different band profiles were detected from primer mix 1 and primer mix 3 (heterozygous E2/E4), primer mix 2 (homozygous E3/E3), primer mix 2 and primer mix 3 (heterozygous E3/E4), and primer mix 3 (homozygous E4/E4), as indicated in Figure 1A. All results were confirmed by Sanger sequencing with automatic capillary electrophoresis (Figure 1B). No mismatch was detected in any of the findings, and we obtained 100% concordance between the SSP-PCR method and Sanger sequencing analysis for *APOE* genotyping.

Based on the genotyping results, the four different *APOE* genotypes were detected in the study group: E2/E4, E3/E3, E3/E4, and E4/E4. The frequencies were 1.5% (n=1) for E2/E4, 76.1% (n=51) for E3/E3, 16.4% (n=11) for E3/E4, and 6% (n=4) for E4/E4. In the study group, 23.9% (n=16) of the patients had homozygous or heterozygous APOE 4 allele.

However, when the clinical parameters and the genotyping results were compared, we did not find any statistically significant association for any group, specifically regarding family history and age of onset. Moreover, since the APOE 4 allele is considered a risk factor for AD, a comparison was made between APOE 4 carriers and other patients; no statistically significant result was detected for E4 carriers, as shown in Table III.

Table III. Comparison of the clinical features and *APOE* genotyping results in the study group

| Feature | <i>APOE</i> genotype (%), n | | | | <i>P</i> -value | <i>APOE</i> alleles (%), n | | <i>P</i> -value |
|---------------------------------|-----------------------------|-------------|--------------|-----------|-----------------|----------------------------|--------------|-----------------|
| | E2/E4 | E3/E3 | E3/E4 | E4/E4 | | E3 (+) | E4 (+) | |
| Sex | | | | | | | | |
| Female | 1 (2.6%) | 31 (79.5%) | 5 (12.7%) | 2 (5.2%) | 0.636 | 31 (79.5%) | 8 (20.5%) | 0.637 |
| Male | - | 20 (71.4%) | 6 (21.5%) | 2 (7.1%) | | 20 (71.4%) | 8 (28.6%) | |
| Age of onset (mean ± SD) | 50.2 ± 9.1 | 52.5 ± 8.06 | 50.25 ± 6.94 | 58 | 0.633 | 52.54 ± 8.06 | 50.68 ± 8.39 | 0.622 |
| Family history | | | | | | | | |
| Positive | 1 (3.4%) | 22 (75.8%) | 3 (10.4%) | 3 (10.4%) | 0.251 | 22 (75.8%) | 7 (24.2%) | 1.00 |
| Negative | - | 29 (76.3%) | 8 (21.1%) | 1 (2.6%) | | 29 (76.3%) | 9 (23.7%) | |
| NPT Results | | | | | | | | |
| Normal | - | 6 (100%) | - | - | 0.415 | 6 (100%) | - | 0.127 |
| Mild | - | 12 (75.0%) | 4 (25.0%) | - | | 12 (75.0%) | 4 (25.0%) | |
| Moderate | 1 (3.2%) | 21 (65.6%) | 6 (18.7%) | 4 (12.5%) | | 21 (65.6%) | 11 (34.4%) | |
| Severe | - | 12 (92.3%) | 1 (7.7%) | - | | 12 (92.3%) | 1 (7.7%) | |
| Folic acid | | | | | | | | |
| Normal | 1 (1.9%) | 42 (77.8%) | 7 (12.9%) | 4 (7.4%) | 0.344 | 42 (77.8%) | 12 (22.2%) | 0.493 |
| Low | - | 9 (69.2%) | 4 (30.8%) | - | | 9 (69.2%) | 4 (30.8%) | |
| TSH | | | | | | | | |
| Normal | 1 (1.6%) | 48 (77.4%) | 9 (14.5%) | 4 (6.5%) | 0.49 | 48 (77.4%) | 14 (22.6%) | 0.586 |
| Low | - | 3 (60.0%) | 2 (40.0%) | - | | 3 (60.0%) | 2 (40.0%) | |
| B12 | | | | | | | | |
| Normal | 1 (1.8%) | 44 (75.8%) | 10 (17.2%) | 3 (5.2%) | 0.85 | 44 (75.8%) | 14 (24.2%) | 1.00 |
| Low | - | 7 (77.8%) | 1 (11.1%) | 1 (11.1%) | | 7 (77.8%) | 2 (22.2%) | |
| Atrophy on MRI | | | | | | | | |
| Positive | 1 (2.1%) | 35 (74.5%) | 9 (19.1%) | 2 (4.3%) | 0.578 | 35 (74.5%) | 12 (25.5%) | 0.76 |
| Negative | - | 16 (80.0%) | 2 (10.0%) | 2 (10.0%) | | 16 (80.0%) | 4 (20.0%) | |

Genotyping APOE isoforms with SSP-PCR in EOAD

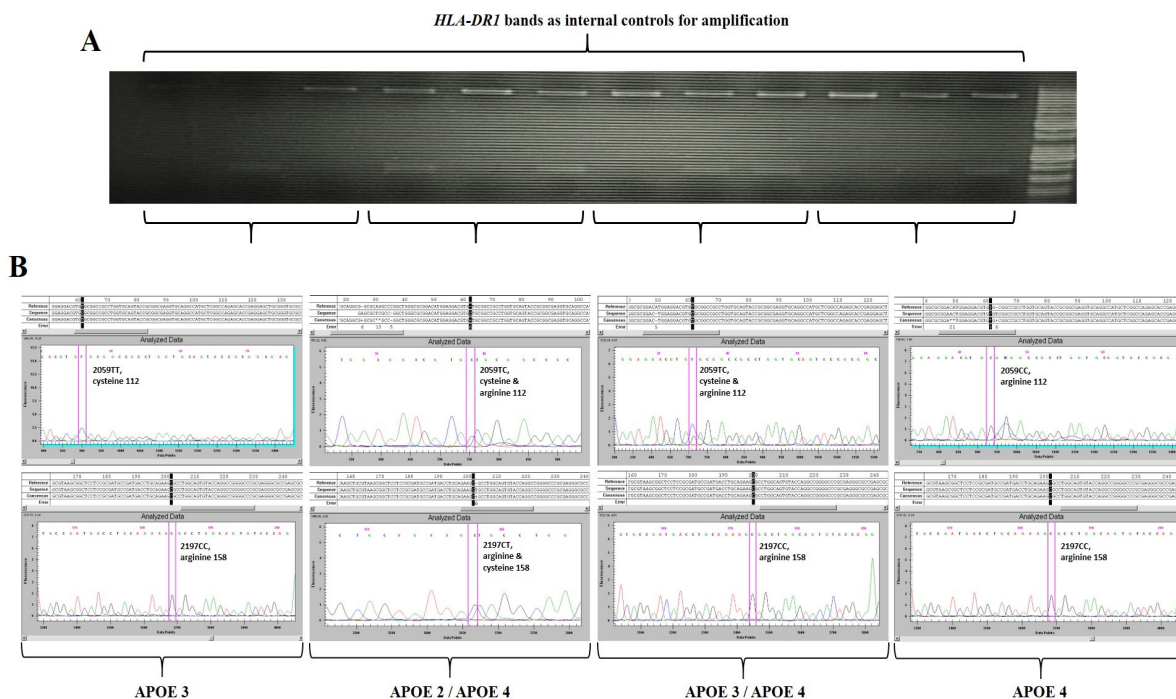


Figure 1.

(A) The SSP-PCR analysis results for the different APOE genotypes detected in the study cohort. The bands of 785 bp indicate HLA-DR1 control gene amplification in each reaction tube. The 173-bp bands are obtained from the amplification positive tubes based on the patients' APOE alleles. (B) Sanger sequencing validates the detected genotypes for APOE 3, APOE 2 / APOE 4, APOE 3 / APOE 4, and APOE 4.

Discussion and Conclusion

In the present study, we aimed to optimize the laboratory implementation of SSP-PCR analysis and evaluate the effectiveness of the test for routine APOE genotyping. We also compared the genotyping results with the clinical parameters in Turkish EOAD patients.

Currently, many methods are frequently used in the literature for routine APOE genotyping, such as Polymerase Chain Reaction-Restriction Fragment Length Polymorphism (PCR-RFLP), automatic DNA sequencing, Amplification Refractory Mutation System-PCR (ARMS-PCR), Real Time-PCR (RT-PCR), allele-specific RT-PCR with or without TaqMan probes, etc.¹⁶⁻¹⁹. All of these methods have their advantages and disadvantages, which increase or limit the usability rate of tests. However, the reliability of the genotyping test, its speed, affordability, and the requirement for minimal laboratory equipment and workforce are among the features that can transform the test into a gold standard. One of the cost-effective ones, strip assay, has been routinely used in laboratories for APOE genotyping based on PCR and reverse-hybridization. Despite being commercialized, this test requires many solutions and specific materials for the occurrence of enzymatic reactions, rendering the test unusable with not resistant solutions to long-

term storage conditions^{22,23}. Fluorescence-based methods, on the other hand, can be faster but may be more expensive, hindering the accessibility of the test for laboratories¹⁷. An anti-apoE4 monoclonal antibody-based method has been introduced by Calero et al. as an alternative technique to APOE genotyping for patient screening. However, they reported that their method cannot discriminate homozygous APOE E4/E4 from heterozygous E3/E4 and E2/E4²⁴. Therefore, fast, cost-effective, long-term usability, and reliable tests are preferred.

One of the most practical and cost-effective tests is SSP-PCR¹⁹, introduced by Pantelidis et al. We have made this test available with some modifications in our laboratory for APOE genotyping in the present study. Then, the results were compared using the Sanger method, the gold standard for DNA sequencing. First, we could not achieve successful results in the SSP-PCR with 6 ng control gene primers, as previously reported¹⁹. Thus, we increased the control gene primer concentration in each PCR mix to 13 ng rather than 6 ng for APOE alleles, enhancing the detection of control bands; it ensured that the test was more reliable and functioning correctly. Second, in this study, we experienced that Hot-Start Taq polymerase provided more efficient bands than those without a non-hot start feature. Moreover, with this Taq polymerase, we did not use

mineral oil for reactions, as recommended¹⁹. Finally, we demonstrated that a newly synthesized one primer pair could target the related region of the *APOE* gene exon 4, containing both residues of rs429358 and rs7412, indicating that the region can be analyzed by Sanger sequencing even after a single conventional PCR. However, when we compared the cost and labor per sample between Sanger sequencing and SSP-PCR, it is clear that SSP-PCR has a distinct advantage over Sanger sequencing for routine *APOE* genotyping. Furthermore, no additional findings were encountered when the results obtained from the SSP-PCR for each patient were confirmed by Sanger sequencing. Thus, *APOE* genotyping with the SSP-PCR test is reliable, practical, and cost-effective for routine applications in diagnostic laboratories.

APOE 4 allele is a strong and reliable risk factor for LOAD pathogenesis. Moreover, in recent years, some studies have reported the *APOE* genotype associated with a faster or slower cognitive decline. Moreover, in an EOAD cohort, the lack of *APOE* 4 correlated with more rapid cognitive decline in non-memory domains^{14,15}. In our study, the genotype frequencies were detected as 1.5% (n=1) for E2/E4, 76.1% (n=51) for E3/E3, 16.4% (n=11) for E3/E4, and 6% (n=4) for E4/E4. The *APOE* genotype frequencies show variation based on ethnicity, as previously indicated. The genotype frequencies were reported as 1% for E2/E4, 58.3% for E3/E3, 25.8% for E3/E4, and 5.6% for E4/E4 in a study from the Turkish population with AD patients between 45-90 years²⁴. We did not detect *APOE* E2/E2 or E2/E3 genotypes in our study group with EOAD patients alone. Despite this, E3 and E4 allele frequencies were consistent with the previous report²⁴. However, since we did not show any association with the clinical disease parameters of the EOAD patients in our study, we propose the need for broader comparative studies with the larger study groups of Turkish EOAD patients to determine the contribution of the *APOE* gene to the disease symptoms.

Consequently, our study suggests that SSP-PCR is reliable, cost-effective, and rapid for performing genotyping analysis of the *APOE* in AD patients. Genotyping analysis can also be performed with the specific primer pair in a Sanger sequencing reaction. However, the SSP-PCR technique is faster and has fewer steps than the Sanger sequencing method, and it can be easily optimized and readily usable in many diagnostic laboratories.

Ethics Committee Approval Information:

Approving Committee: Bursa Uludag University Faculty of Medicine Clinical Research Ethics Committee
Approval Date: 10.10.2023
Decision No: 2023-19/37

Researcher Contribution Statement:

Idea and design: I.E.E., Ü.E.; Data collection and processing: I.E.E., M.B.; Analysis and interpretation of data: I.E.E., Ü.E., G.Ç.; Writing of significant parts of the article: I.E.E., M.B.

Support and Acknowledgement Statement:

This study received no financial support.

Conflict of Interest Statement:

The authors of the article have no conflict of interest declarations.

References

- McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging- Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011;7:263-9.
- Cacace R, Slegers K, Van Broeckhoven C. Molecular genetics of early-onset Alzheimer's disease revisited. *Alzheimers Dement* 2016;12:733-48.
- Reitz C, Brayne C, Mayeux R. Epidemiology of Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol* 2011;7:137-52.
- Licht EA, McMurtray AM, Saul RE, Mendez MF. Cognitive differences between early- and late-onset Alzheimer's disease. *Am J Alzheimer's Dis Other Dement* 2007;22:218-222.
- Warren JD, Fletcher PD, Golden HL. The paradox of syndromic diversity in Alzheimer's disease. *Nat Rev Neurol* 2012;8:451-464.
- Strittmatter WJ. Apolipoprotein E: high-avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:1977-1981.
- Mahley RW, Nathan BP, Pitas RE. Apolipoprotein E. Structure, function, and possible roles in Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci* 1996;777:139-45.
- Mahley RW, Rall Jr SC. Apolipoprotein E: far more than a lipid transport protein. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2000;1:507-37.
- Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, et al. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between Apolipoprotein E genotype and Alzheimer's disease. A meta-analysis. *APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium. JAMA* 1997;278:1349-56.
- Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel D, et al. Association of apolipoprotein E allele epsilon 4 with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease. *Neurology* 1993;43:1467-72.
- Zhong L, Xie YZ, Cao TT, et al. A rapid and cost-effective method for genotyping apolipoprotein E gene polymorphism. *Mol Neurodegener* 2016;11:2.
- Corder EH, Saunders AM, Risch NJ, et al. Protective effect of apolipoprotein E type 2 allele for late onset Alzheimer disease. *Nat Genet* 1994;7:180-4.
- Bertram L, Tanzi RE. Thirty years of Alzheimer's disease genetics: the implications of systematic meta-analyses. *Nat Rev Neurosci* 2008;9:768-78.
- van der Vlies AE, Pijnenburg YA, Koene T, et al. Cognitive impairment in Alzheimer's disease is modified by *APOE* genotype. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007;24:98-103.
- Smits LL, Pijnenburg YA, van der Vlies AE, et al. Early onset *APOE* E4-negative Alzheimer's disease patients show faster cognitive decline on non-memory domains. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015;25:1010-7.
- Hixson JE, Vernier DT. Restriction isotyping of human apolipoprotein E by gene amplification and cleavage with HhaI. *J Lipid Res* 1990;31:545-548.
- Somsen GW, Welten HT, Mulder FP, Swart CW, Kema IP, de Jong GJ. Capillary electrophoresis with laser-induced

Genotyping APOE isoforms with SSP-PCR in EOAD

- fluorescence detection for fast and reliable apolipoprotein E genotyping. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2002;775:17-26.
18. Wenham PR, Newton CR, Price WH. Analysis of apolipoprotein E genotypes by the Amplification Refractory Mutation System. *Clin Chem* 1991;37:241-4.
 19. Pantelidis P, Lambert-Hamill M, Wierzbicki AS. Simple sequence-specific-primer-PCR method to identify the three main apolipoprotein E haplotypes. *Clin Chem* 2003;49:1945-8.
 20. Eryilmaz IE, Bakar M, Egeli U, et al. Evaluation of the Clinical Features Accompanied by the Gene Mutations: The 2 Novel PSEN1 Variants in a Turkish Early-onset Alzheimer Disease Cohort. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2021;35:214-222.
 21. Yang L, Yan J, Jin X, et al. Estimation of diagnostic performance of dementia screening tests: Mini-Mental State Examination, Mini-Cog, Clock Drawing test and Ascertain Dementia 8 questionnaire. *Aging Ment Health* 2018;22:942-946.
 22. Younis M, Ali MAM, Ghareeb DA, Youssef R, Fathy SA. Maternal Thrombophilic and Hypofibrinolytic Genetic Variants in Idiopathic Recurrent Pregnancy Loss: a Continuing Mystery. *Reprod Sci* 2023;30:656-666.
 23. Al Harthi F, Huraib GB, Zouman A, Arfin M, Tariq M, Al-Asmari A. Apolipoprotein E gene polymorphism and serum lipid profile in Saudi patients with psoriasis. *Dis Markers* 2014;2014:239645.
 24. Calero O, García-Albert L, Rodríguez-Martín A, Veiga S, Calero M. A fast and cost-effective method for apolipoprotein E isotyping as an alternative to APOE genotyping for patient screening and stratification. *Sci Rep* 2018;8:5969.
 25. Cilingir O, Ozbabalik Adapinar BD, Durak Aras B, et al. Association Between Alzheimer Disease and APOE Gene Polymorphisms in Turkish Population, *Osmangazi Journal of Medicine* 2020;42:222-230.

Relationship between Health Literacy Level and Contraceptive Method Preferences: Intrauterine Device vs. Elective Curettage

Sakine RAHIMLI OCAKOGLU¹, Zeliha ATAK¹, Gokhan OCAKOGLU²,
Hakan DEMIRCI³

¹ Department of Obstetrics and Gynecology, Bursa City Hospital, Bursa, Türkiye

² Department of Biostatistics, Faculty of Medicine, Bursa Uludağ University, Bursa, Türkiye.

³ Department of Family Medicine, Bursa Yuksek Ihtisas Training and Research Hospital, University of Health Sciences, Bursa, Türkiye.

ABSTRACT

Providing reproductive health services is essential to a healthcare system. Reproductive health is an important component of the World Health Organization, indicating that women and men have the right to information and access to safe and effective contraceptive methods. Unfortunately, not all individuals are aware of the reliable contraceptive methods currently available today; this is the main factor leading to unwanted pregnancy, which is terminated with Elective Curettage. The present study aims to compare the Health Literacy (HL) levels of patients who use intrauterine devices (IUD) for contraception with those who underwent Elective Curettage (E&C) to terminate unwanted pregnancies. This cross-sectional study was conducted with 467 participants who applied to the Family Planning Department to terminate unintended pregnancy with E&C (n=59) and those who used an IUD for contraception (n=408). The study shows no differences between the groups according to the HL level determined for the overall HL scale. However, the "Health Promotion" subscale's median score was higher in the E&C group (p=0.002). The logistic regression analysis showed that the tendency of unemployed women to prefer E&C was 11.15 times more than that of employed women. Moreover, those with a history of curettage were 4.95 times more likely to prefer the E&C method. In conclusion, "Health Promotion" is related to the ability to evaluate the health warnings of the environment. It can be interpreted that the environment influences women's E&C preferences. The frequent occurrence of E&C in unemployed women must also be examined in a sociocultural context.

Keywords: Health literacy. Health promotion. Family planning department. Intrauterine device. Elective curettage.

Sağlık Okuryazarlığı Düzeyi ile Kontraseptif Yöntem Tercihleri Arasındaki İlişki: Rahim İçi Araç ve Elektif Küretaj

ÖZET

Üreme sağlığı hizmetlerinin sağlanması sağlık sistemi için esastır. Üreme sağlığı, Dünya Sağlık Örgütü'nün önemli bir bileşeni olup, kadınların ve erkeklerin güvenli ve etkili kontraseptif yöntemler hakkında bilgi edinme ve bunlara erişim haklarının olduğunu belirtir. Ne yazık ki, günümüzde mevcut olan güvenilir kontraseptif yöntemlerden tüm bireyler haberdar değildir; bu durum, istenmeyen gebeliklere yol açan ve bu gebeliklerin elektif küretaj ile sonlandırılmasında ana faktördür. Bu çalışma, doğum kontrolü için rahim içi araç (RİA) kullanan hastalar ile istenmeyen gebelikleri sonlandırmak için elektif küretaj (E&C) uygulanan hastaların Sağlık Okuryazarlığı (SOY) düzeylerini karşılaştırmayı amaçlamaktadır. Bu kesitsel çalışma, istenmeyen gebeliklerini E&C ile sonlandırmak üzere Aile Planlaması Departmanı'na başvuran (n=59) ve doğum kontrolü için RİA kullanan (n=408) toplam 467 kişi ile gerçekleştirilmiştir. Çalışma, SOY ölçeği için belirlenen genel ölçek puanına göre gruplar arasında bir farklılık olmadığını göstermektedir. Ancak, "Sağlığın Geliştirilmesi" alt ölçeği üzerinden elde edilen medyan puanı E&C grubunda daha yüksektir (p=0,002). Lojistik regresyon analizi, çalışmayan kadınların E&C'yi tercih etme eğiliminin, çalışan kadınlara göre 11,15 kat daha fazla olduğunu göstermiştir. Ayrıca, küretaj öyküsü olan kadınların E&C yöntemini tercih etme riski 4,95 kat daha yüksektir. Sonuç olarak, bildiğimiz üzere "Sağlığın Geliştirilmesi", çevrenin sağlık uyarılarını değerlendirme yeteneği ile ilgili olup bu durum, çevrenin, kadınların E&C tercihlerini etkilemiş olabileceği şeklinde yorumlanabilir. Çalışmayan kadınlarda E&C'ye sık başvurulması sosyokültürel bir bağlamda incelenmelidir.

Anahtar Kelimeler: Sağlık okuryazarlığı. Sağlık geliştirilmesi. Aile planlaması polikliniği. Rahim içi araç. Elektif küretaj.

Date Received: April 28, 2024

Date Accepted: June 20, 2024

Dr. Sakine RAHIMLI OCAKOGLU
Department of Obstetrics and Gynecology,
Bursa City Hospital, Bursa, Türkiye.
Tel: 0224 975 00 00
E-posta: dr.sakineocakoglu@gmail.com

Authors' ORCID Information:

Sakine RAHIMLI OCAKOGLU: 0000-0001-8159-9489

Zeliha ATAK: 0000-0002-4876-0573

Gökhan OCAKOĞLU: 0000-0002-1114-6051

Hakan DEMIRCI: 0000-0003-0434-4807

The provision of reproductive health services is an essential part of a healthcare system. Reproductive health is an essential component of the World Health Organization (WHO), indicating that women and men have the right to information and access to safe and effective contraceptive methods.¹

Contraception aims to prevent unwanted pregnancies. A wide range of reliable contraceptive options is available nowadays, which can be classified as reversible, barrier, or permanent methods.² Couples who are not well-informed about contraception or those who do not visit the Family Planning Department (FPD) often use emergency contraception methods or elective curettage (E&C). Those last two are among the most undesirable methods. These methods are more expensive, and E&C is an invasive surgical procedure. The risk of E&C depends on how safely this procedure is performed. The most frequent complications may be uterine perforation, infections, and placental retention.³ The E&C rate was reported as 35% worldwide between 2010 and 2014. In contrast, this rate was reported as 27 % in developed countries and 37 % in developing countries.^{4,5} The rate of E&C has decreased by only 4% since 1999.⁶ Despite a slight decrease in E&C rates globally, there remains a need for improved access to and understanding of safer contraceptive methods. The IUD is one of the most reliable and widely used modern long-acting reversible contraceptive (LARC) methods worldwide and can reduce the overall number of unwanted pregnancies more than any other method of contraception.⁷ IUD use is common among couples due to the long contraceptive effectiveness after a single application. This feature currently makes IUD the most preferred method of contraception. These attributes and the easy acceptance of this method in patient counseling services referred us to the idea to compare the Health Literacy of IUD users and the individuals who undergo E&C procedure.

Health Literacy (HL) is defined as "the degree to which individuals have the capacity to obtain, process, and understand basic health information and to use services needed to make appropriate health decisions".^{6,8,9} Health literacy (HL) significantly shapes individuals' ability to access and comprehend health information, make informed decisions, and utilize healthcare services. According to Morris et al.¹⁰, an improvement in health outcomes parallel to increased health literacy can be achieved.

The National Assessment of Adult Literacy (NAAL) found that 36% of participants scored "basic" or "below basic" in terms of HL.¹¹ Studies have shown that low HL is associated with poor participation in preventive health services, such as immunization and cancer screening.¹² Promoting HL is an important part of modern medicine.¹³ HL also plays an essential role in increasing social welfare and decreasing health

inequalities. The essential role of health literacy has been re-emphasized during the COVID-19 pandemic, highlighting its critical importance.¹⁴

In a study conducted by Woldegiorgis et al., the authors observed a strong relationship between women's literacy rate and contraception prevalence.¹⁵ Parker et al.¹⁶ hypothesized that functional HL affected contraceptive knowledge, attitudes, and behaviors and suggested that future research should focus on functional HL and the use of contraceptives.

The present study aims to compare the health literacy level of patients who use an IUD for contraception with those who do not use any birth-control methods and subsequently undergo E&C, which is a non-preventive and non-permanent method.

Material and Method

This study was conducted with 467 patients who agreed to participate in the current study. Participants who applied to Bursa City Hospital Family Planning Department (FPD) were divided into two groups: patients who do not use any contraceptive methods and terminate unintended pregnancy with E&C (n=59), and a second group who reported that they use IUDs to prevent unwanted pregnancies (n=408). The study inclusion criteria were all participants who could speak and understand Turkish and had no cognitive diseases. The study's exclusion criteria were conditions or diseases that prevent filling questionnaires: loss of vision, hearing or sensory, and motor and cognitive (dementia, psychosis) skills. All participants were informed about the subject of this study. The socio-demographic form, obstetric data form, and the Turkish version of the European Health Literacy Survey Questionnaire (HLS-EU-Q16) scale were performed when they applied for outpatient examinations. Demographic characteristics, history of smoking and alcohol usage, education level, employment status, and comorbid diseases were recorded for each patient. Obstetric data: number of gravida, parity, abortion, and curettage history was recorded for each participant.

A European Health Literacy Survey Questionnaire was used to evaluate participants' HL and carried out through face-to-face interviews between patients and clinicians. The HLS-EU-Q16 scale, which consists of 16 questions, was used to assess HL. The scale includes three sub-domains: "Health Care (HC)," "Disease Prevention (DP)," and "Health Promotion (HP)".¹⁷ The first sub-domain includes 1st to 7th, the second sub-domain 8th to 12th, and the last contains 13th to 16th questions. The completion time of each questionnaire was five to ten minutes. The ethics committee of Bursa Uludag University approved the study with reference number 2019-16/9.

Health Literacy of Contraceptive Methods

Statistical Analysis

A Shapiro–Wilk test was used to assess whether the variables followed a normal distribution. Variables were reported as mean \pm standard deviation or median (minimum: maximum) values. According to the normality test results, the Mann-Whitney U test was used to compare the groups. The Chi-square test compared categorical variables. Logistic regression analysis was performed to determine independent risk factors affecting the preferred E&C procedure. SPSS (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows. Version 20.0.Armonk. NY: IBM Corp.) software was used for statistical analysis. Type I error rate was set as 5%.

Results

There was no difference between groups according to age distribution. Median BMI was higher in the group using IUD for contraception (Table I). The groups differed according to financial status ($p<0.001$). In subgroup analyses, it was determined that the proportion of participants with low economic status was higher in the E&C group ($p<0.001$). In comparison, the proportion of middle-income participants was higher in the group that preferred IUDs ($p<0.001$). There was no difference between the groups according to the distribution of high-income participants ($p=0.215$). There is no difference between the groups according to the level of education ($p=0.075$). The rate of those who have a profession is higher in the group using IUD ($p=0.013$). The number

of family members was higher in the E&C group ($p=0.033$) (Table I).

The number of gravida, parity, and abortion was higher in the E&C group. The number of participants with a history of E&C was higher in the E&C group than in the group using the IUD ($p<0.05$) (Table II).

Study groups had no differences according to the literacy level determined for the scale in overall HL, "Health Care," and "Disease Prevention" subscales ($p>0.05$). However, the "Health Promotion" subscale's median score was higher in the E&C group ($p=0.002$). When the reliability coefficients of the scale and its sub-dimensions are examined, the reliability is excellent for the overall scale and suitable for the sub-dimensions (Table III).

Table II. Obstetrics outcomes of the participants

| | n | IUD | n | Curettage | p-value |
|--------------------------|-----|----------------------------|----|---------------------------|---------------------|
| Gravida | 408 | 3(1:15) 2.75 \pm 1.37 | 59 | 4(2:7) 4 \pm 1.17 | <0.001 ^a |
| Parity | 408 | 2(0:6) 2.18 \pm 0.91 | 59 | 2(1:4) 2.49 \pm 0.84 | 0.003 ^a |
| Abortion | 402 | 0(0:12) 0.37 \pm 0.91 | 58 | 0(0:3) 0.62 \pm 0.77 | <0.001 ^a |
| Curettage History | 407 | 71(78%) | 59 | 20(22%) | |
| <i>Present</i> | | 71(17.40%) | | 20(33.90%) | |
| <i>Absent</i> | 407 | 336(82.60%) | 59 | 39(66.10%) | 0.003 ^b |

IUD: Intrauterine device. Data presented as mean \pm st. deviation, median(minimum : maximum) and n(%). a: Mann Whitney U Test, b: Pearson Chi-Square Test

Table I. Demographic characteristics of the participants

| | n | IUD | n | Curettage | p-value |
|------------------------------|-----|--|----|--|---------------------|
| Age(years) | 408 | 34.50(18:58) 34.03 \pm 7.89 | 59 | 35(23:43) 34.30 \pm 5.64 | 0.710 ^a |
| BMI(kg/m²) | 405 | 26.37(16.53:44.62) 26.68 \pm 4.53 | 59 | 24.61(17.30:36.26) 25.26 \pm 4.70 | 0.020 ^a |
| Financial Status | | | | | |
| <i>Poor</i> | | 33(8.10%) | | 14(23.70%) | |
| <i>Medium</i> | 406 | 327(80.50%) | 59 | 35(59.30%) | <0.001 ^b |
| <i>Good</i> | | 46(11.30%) | | 10(16.90%) | |
| Education Level | | | | | |
| <i>Below high school</i> | | 239(58.60%) | | 41(69.50%) | |
| <i>High school</i> | 408 | 104(25.50%) | 59 | 15(25.40%) | 0.075 ^b |
| <i>Above high school</i> | | 65(15.90%) | | 3(5.10%) | |
| Smoking | 408 | 112(27.50%) | 59 | 22(37.30%) | 0.118 ^b |
| Profession | | | | | |
| <i>Employed</i> | 345 | 119(34.50%) | 48 | 8(16.70%) | 0.013 ^b |
| <i>Unemployed</i> | | 226(65.50%) | | 40(83.30%) | |
| Chronic disease* | 407 | 54(75%) | 59 | 18(25%) | 0.001 ^b |
| Family Member | 408 | 4(1:12) 4.36 \pm 1.29 | 59 | 5(3:7) 4.54 \pm 0.88 | 0.033 ^a |

IUD: Intrauterine device. Data presented as mean \pm st. deviation, median(minimum : maximum) and n(%).

a: Mann Whitney U Test, b: Pearson Chi-Square Test, BMI: Body Mass Index

*: Percentile values were calculated over the group (n=72) with chronic disease.

Table III. Health literacy level of the participants

| | Health Literacy (HL) | IUD (n=408) | Curettage (n=59) | TOTAL (n=467) | Cronbach Alpha |
|--------------------|----------------------|-------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|----------------|
| Overall | Adequate | 247(60.50%) | 39(66.10%) | 286(61.20%) | 0.900 |
| | Inadequate | 161(39.50%) | 20(33.90%) | 181(38.80%) | |
| | p-value | | 0.412 ^b | | |
| | HL Score | 33.33(1.04:50) 32.72±9.42 | 33.33(8.33:48.96) 33.14±9.58 | 33.33(1.04:50) 32.78±9.43 | |
| Health Care | Adequate | 266(65.20%) | 37(62.70%) | 303(64.90%) | 0.803 |
| | Inadequate | 142(34.80%) | 22(37.30%) | 164(35.10%) | |
| | p-value | | 0.709 ^b | | |
| | HL Score | 33.33(4.76:50) 33.15±9.04 | 33.33(4.76:47.62) 32.20±9.25 | 33.33(4.76:50) 33.03±9.06 | |
| Disease Prevention | Adequate | 266(65.20%) | 40(67.80%) | 306(65.50%) | 0.758 |
| | Inadequate | 142(34.80%) | 19(32.20%) | 161(34.50%) | |
| | p-value | | 0.694 ^b | | |
| | HL Score | 33.33(3.33:50) 32.40±10.63 | 33.33(3.33:50) 32.69±10.90 | 33.33(3.33:50) 32.43±10.65 | |
| Health Promotion | Insufficient | 316(77.50%) | 50(84.70%) | 366(78.40%) | 0.805 |
| | Excellent | 92(22.50%) | 9(15.30%) | 101(21.60%) | |
| | p-value | | 0.203 ^b | | |
| | HL Score | 33.33(4.17:50) 34.51±9.88 | 37.50(8.33:50) 38.91±10.21 | 33.33(4.17:50) 35.05±10.02 | |
| | p-value | | 0.002 ^a | | |

IUD: Intrauterine device. Data presented as mean±st. deviation, median(minimum : maximum) and n(%).

a: Mann Whitney U Test, b: Pearson Chi-Square Test

Univariate logistic regression analysis was performed for each variable reported within the univariate analysis to determine the factors affecting E&C preference. The variables that met the criteria $p < 0.25$ were included in the multivariate logistic regression analysis. Since the overall and subscales points for health literacy could not meet the $p < 0.25$ criteria for univariate logistic regression analysis, these points could not be the candidates for the multivariable logistic regression model. As a result of univariate logistic regression analysis, body mass index, financial status, education level, profession, chronic disease, smoking, curettage history, gravida, parity, and the number of abortions were included in the multivariate analysis, and the results of the relevant analysis are given in (Table IV).

The logistic regression analysis showed that the data set is compatible with the regression model ($p = 0.740$), and the obtained regression model was significant ($p < 0.001$). Through the analysis results, a one-unit increase in the BMI level reduced the use of the E&C by 12%, and as a result of the increase in BMI, the tendency to IUD was realized. For the financial status variable, it was seen that middle-income participants prefer using IUDs over low-income participants. It was observed that the level of education did not affect the preference of E&C in general. Smokers are 2.34 times more likely to prefer the E&C. Being employed was found to be a determinant of the contraception method chosen. The tendency of unemployed women to prefer E&C was

11.15 times more than employed ones. The preference for E&C was 2.96 times more in those with no chronic disease. While the increase in gravida tended towards E&C, the one-unit change observed in the number of parity and abortions indicated that the participants preferred the IUD. Finally, those with a history of curettage were 4.95 times more likely to prefer the E&C procedure.

Table IV. Independent risk factors that affect the choice of curettage

| | Wald | p-value | OR | 95% CI | |
|---|-------|------------------|-------|--------|-------|
| | | | | Lower | Upper |
| BMI | 7.25 | 0.006 | 0.88 | 0.80 | 0.96 |
| Financial Status | | | | | |
| Poor (Ref.cat.) | - | - | 1 | - | - |
| Medium | 4.98 | 0.026 | 0.32 | 0.12 | 0.87 |
| Good | 1.72 | 0.189 | 2.85 | 0.60 | 13.59 |
| Education Level | | | | | |
| Above high school (Ref.cat.) | - | - | 1 | - | - |
| Below high school | 0.08 | 0.775 | 0.77 | 0.13 | 4.52 |
| High school | 0.01 | 0.956 | 1.05 | 0.18 | 6.09 |
| Smoking | | | | | |
| Non-smoker (Ref.cat.) | - | - | 1 | - | - |
| Smoker | 4.22 | 0.040 | 2.34 | 1.04 | 5.28 |
| Profession | | | | | |
| Employed(Ref.cat.) | - | - | 1 | - | - |
| Unemployed | 10.32 | 0.001 | 11.15 | 2.56 | 48.58 |
| Chronic Disease | | | | | |
| Present(Ref.cat.) | - | - | 1 | - | - |
| Absent | 6.07 | 0.014 | 2.96 | 1.25 | 7.01 |
| Gravida | 30.20 | <0.001 | 7.62 | 3.69 | 15.71 |
| Parity | 14.48 | <0.001 | 0.25 | 0.12 | 0.51 |
| Number of Abortion | 18.49 | <0.001 | 0.18 | 0.08 | 0.39 |
| Curettage History | | | | | |
| Present(Ref.cat.) | - | - | 1 | - | - |
| Absent | 6.10 | 0.013 | 4.95 | 1.39 | 17.54 |
| Model $\chi^2=94.21$; $p < 0.001$ | | | | | |
| Hosmer and Lemeshow Test: $p=0.740$ | | | | | |
| $n=467$ | | | | | |

BMI: Body Mass Index, OR: Odds ratio, CI: Confidence Interval, Ref. Cat.: Reference category

Discussion and Conclusion

There were no differences between the IUD and E/C groups according to the literacy level determined for the overall HL scale and "Health Care" HL "Disease Prevention" HL subscales. However, the "Health Promotion" HL subscale's median score was higher in the E&C group. "Health Promotion" HL topics include the impact of the environment, media, and family on human health. Women's ability to evaluate environmental impacts comes to the fore among E&C users. Perhaps the E&C decision-makers for the expectant mother are their partners or family members. Recent studies on this issue reveal a gap in the involvement of partners in the counseling services of FPD; unfortunately, women covertly use

Health Literacy of Contraceptive Methods

contraceptives. This irresponsibility in partners' behavior leads to unwanted pregnancy, resulting in the termination of pregnancy by E&C.¹⁸ Another study highlighted the need for partners' involvement in the interventions to enhance IUD utilization.¹⁹ Moreover, the results of this study indicate that IUD use was strongly associated with husband/partner support for IUD use.¹⁹

Obesity has risen sharply over the past three decades.²⁰ The National Survey of Family Growth (NSFG) found that nearly one in two American women of reproductive age is overweight or obese.²¹ As we know, the increased incidence of obesity in pregnancy is associated with adverse maternal and neonate outcomes and increased healthcare, economic, and social costs.²² Moreover, a suboptimal maternal metabolic environment has long-term adverse effects on the offspring's health through the concept of 'fetal programming.' Because pregnancy for overweight and obese women presents additional risks, an important issue is using FPD to prevent unplanned pregnancies in this population. Preconceptual counseling for obese women is an important topic that can reduce the rate of unwanted pregnancies with a high rate of complications.²³

In their research, Chuang et al. found that obese women were more likely to report contraceptive nonuse than normal-weight women.²⁴ Our study shows the opposite result: according to logistic regression analysis, our data shows that a one-unit increase in the BMI level reduced the use of the E&C method by 12%, and as a result of the increase in BMI, the tendency to IUD was realized. In the present study, women with a higher median BMI were in the group using the IUD for contraception. Over the past two decades, overweight women have gained awareness about pregnancies in that unfavorable condition.

On the other hand, logistic regression analysis shows that being employed was a determinant of the contraception method. The tendency of unemployed women to prefer E&C was 11.15 times more than employed women. Employment was found to be inversely related to E&C preferences. E&C users were more common among low-income and unemployed women. Low family income can be seen as an obstacle to adding new members to the family. Unemployment may have led women to neglect knowledge about contraception. E&C is not considered an adequate method of contraception and was observed more frequently in non-working candidate mothers. Employed women may be more conscious of contraception due to fear that it may remove them from their careers.

Moreover, logistic regression analysis shows that those individuals with a history of curettage were 4.95 times more likely to opt for the E&C method. A

woman with a previous history of E&C has an increased rate of repetitive E&C. Although E&C is considered a low-risk surgical procedure, it is an invasive method of contraception. Long-acting reversible contraceptives should be preferred as first-line methods because of their effectiveness and durability. Recurrent E&C has also been reported in previous studies.⁵ The inadequacy of family planning education can explain repetitive E&C.²⁵ A negative impact is that family planning education clinics remain in the background in most settlements. Turkey is also a country that encourages childbearing. Obstetricians, family physicians, and family health workers should work more actively in family planning education.

The heterogeneity in the number of participants in the groups can be considered a limitation in the present study. We explain the heterogeneity in the number of patients between the two study groups in the present study by the frequency of choice of contraceptive methods among couples. Since this research is a cross-sectional study, it reflects the proportion and number of patients in the current time frame. In addition, the fact that the study was conducted in a single center is another limitation. Multicenter qualitative studies are needed to evaluate the factors that affect women's E&C decisions.

Results of the study showed that the "Health Promotion" HL score was higher in women who preferred E&C. "Health Promotion" HL is related to the ability to evaluate the health warnings of the environment. It can be interpreted that the environment influences women's decisions for E&C. Another essential suggestion is that health providers should invite partners to participate jointly in FPD, which can avoid the use of inappropriate contraceptive methods. The frequent occurrence of E&C in unemployed women also needs to be examined in a sociocultural context. If women are affected by the environment regarding E&C, the obstetricians, family physicians, and midwives should accurately provide information about the most appropriate contraception method.

Ethics Committee Approval Information:

Approving Committee: Bursa Uludag University Faculty of Medicine Clinical Research Ethics Committee
Approval Date: 10.10.2023
Decision No: 2023-19/37

Researcher Contribution Statement:

Idea and design: S.R.O., H.D.; Data collection and processing: S.R.O., Z.A.; Analysis and interpretation of data: G.O., Z.A.; Writing of significant parts of the article: S.R.O., G.O., H.D.

Support and Acknowledgement Statement:

The authors of the article have no statement.

Conflict of Interest Statement:

The authors of the article have no conflict of interest declarations.

References

1. Organization W H, Achieving reproductive health for all. 1995, World Health Organization.
2. Mansour D, Inki P, Gemzell-Danielsson K. Efficacy of contraceptive methods: a review of the literature. *The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care*. 2010; 15(1): 4-16.
3. Westfall J M, Sophocles A, Burggraf H, Ellis S. Manual vacuum aspiration for first-trimester abortion. *Archives of family medicine*. 1998; 7(6): 559.
4. Sedgh G, Singh S, Hussain R. Intended and unintended pregnancies worldwide in 2012 and recent trends. *Studies in family planning*. 2014; 45(3): 301-314.
5. Sedgh G, Bearak J, Singh S, et al. Abortion incidence between 1990 and 2014: global, regional, and subregional levels and trends. *The Lancet*. 2016; 388(10041): 258-267.
6. Pazol K, Creanga A A, Zane S B, Burley K D, Jamieson D J. Abortion surveillance—United States, 2009. *Morbidity and Mortality Weekly Report: Surveillance Summaries*. 2012; 61(8): 1-44.
7. Khan A, Shaikh B T. An all time low utilization of intrauterine contraceptive device as a birth spacing method—a qualitative descriptive study in district Rawalpindi, Pakistan. *Reproductive health*. 2013; 10: 1-5.
8. Sørensen K, Van den Broucke S, Fullam J, et al. Health literacy and public health: a systematic review and integration of definitions and models. *BMC public health*. 2012. 12, 1-13 DOI: 10.1186/1471-2458-12-80.
9. Hernandez L, Roundtable on health literacy, Board on Population Health and Public Health Practice, and Institute of Medicine. *Measures of Health Literacy: Workshop Summary*. 2009. 2016.
10. Morris N S, MacLean C D, Littenberg B. Literacy and health outcomes: a cross-sectional study in 1002 adults with diabetes. *BMC family practice*. 2006; 7(1): 1-8.
11. Kutner M, Greenburg E, Jin Y, Paulsen C. *The Health Literacy of America's Adults: Results from the 2003 National Assessment of Adult Literacy*. NCES 2006-483. National Center for Education Statistics. 2006
12. Guclu O A, Demirci H, Ocaoglu G, et al. Relationship of pneumococcal and influenza vaccination frequency with health literacy in the rural population in Turkey. *Vaccine*. 2019; 37(44): 6617-6623.
13. McCray A T. Promoting health literacy. *Journal of the American Medical Informatics Association*. 2005; 12(2): 152-163.
14. Paakkari L, Okan O. COVID-19: health literacy is an underestimated problem. *The lancet public health*. 2020; 5(5): e249-e250.
15. Woldegiorgis M A, Meyer D, Hiller J E, Mekonnen W, Bhowmik J. Inter-relationships among key reproductive health indicators in sub-Saharan Africa focusing on the central role of maternal literacy. *International health*. 2020
16. Parker R M, Williams M V, Baker D W, Nurss J R. Literacy and contraception: exploring the link. *Obstetrics & gynecology*. 1996; 88(3): 72S-77S.
17. Emiral G, Aygar H, Isiktekin B, et al. Health literacy scale-European union-Q16: a validity and reliability study in turkey. *Int. Res. J. Med. Sci*. 2018; 6: 1-7.
18. Akoth C, Oguta J O, Gatimu S M. Prevalence and factors associated with covert contraceptive use in Kenya: a cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2021; 21(1): 1-8.
19. Dereje N, Engida B, Holland R P. Factors associated with intrauterine contraceptive device use among women of reproductive age group in Addis Ababa, Ethiopia: A case control study. *PloS one*. 2020; 15(2): e0229071.
20. Twells L K, Gregory D M, Reddigan J, Midodzi W K. Current and predicted prevalence of obesity in Canada: a trend analysis. *Canadian Medical Association Open Access Journal*. 2014; 2(1): E18-E26.
21. Vahratian A. Prevalence of overweight and obesity among women of childbearing age: results from the 2002 National Survey of Family Growth. *Maternal and child health journal*. 2009; 13(2): 268-273.
22. Yu C, Teoh T, Robinson S. Obesity in pregnancy. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2006; 113(10): 1117-1125.
23. Chen K K. Obesity and Reproductive Health. *Obstetric Medicine*. 2009; 2(1): 43.
24. Chuang C H, Chase G A, Bensyl D M, Weisman C S. Contraceptive use by diabetic and obese women. *Women's Health Issues*. 2005; 15(4): 167-173.
25. Vayssière C, Gaudineau A, Attali L, et al. Elective abortion: Clinical practice guidelines from the French College of Gynecologists and Obstetricians (CNGOF). *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2018; 222: 95-101.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Diyabetin Uterus Dokusu Üzerinde Morfolojik Etkilerinin ve Mucin-1 Ekspresyonunun Değerlendirilmesi*

Berna ÖZDENOĞLU KUTLU, Serpil ÜNVER SARAYDIN, Özlem DELİBAŞ

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye.

ÖZET

Diyabet günümüz dünyasında en önemli sağlık sorunlarından birisi olarak kabul edilmektedir. Diyabette serbest radikallerin ortaya çıkması oksidatif strese neden olur. Çalışmamızda, ratlar üzerinde streptozotosin (STZ) ile deneysel diyabet modeli oluşturulması sonrasında, diyabetin, hayvanların uterus dokusu üzerinde herhangi bir etkisinin olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmada ağırlıkları yaklaşık 250-300 gram ağırlığında 8-10 haftalık Wistar Albino cinsi erişkin dişi rat kullanıldı. Kontrol ve diyabet olmak üzere iki gruba ayrıldı. Hayvanlar östrus siklusuna göre; östrüs dönemleri belirlenerek bu dönemde uterus dokuları alındı. Sıçanlara 60 mg/kg derişimlerde hazırlanan STZ, intraperitoneal (IP) yoldan enjekte edildi. STZ verildikten iki gün sonra kuyruk veninden kan glukoz seviyesine bakıldı. Değeri 200-300 mg/dL'den büyük olan sıçanlar diyabet kabul edildi. 30 gün sonra uterus dokuları çıkarıldı. Doku örneklerinden 3 µm kalınlığında kesitler alındı. Alınan uterus dokusunda, morfoloji için (H&E), kollajen lifleri gösterebilmek için ise Picro-sirius red boyama yöntemleri kullanıldı. İmmünofloresan boyama için ise Mucin-1 (MUC1) antikoruna kullanıldı. Diyabet grubunda yer alan uterus dokusunun endometrium bölgesindeki histopatolojik ve morfolojik değişiklikler izlendi. Yapılan çalışmada, diyabetin uterus endometrium kollajen lif yoğunluğunu azalttığı ve bezler üzerinde de olumsuz etkilerinin olduğu belirlendi. Sonuç olarak diyabetin doku yoğunlaşmasına yol açabileceği ve bez yapıları üzerinde olumsuz etkilerinin olabileceği düşünülebilir.

Anahtar Kelimeler: STZ. Uterus. Endometriyum. Kollajen. MUC1.

Evaluation of the Morphological Effects of Diabetes on Uterine Tissue and Mucin-1 Expression

ABSTRACT

Diabetes mellitus (DM), is considered one of the most important health problems in today's world. The emergence of free radicals in DM causes oxidative stress. In our study, after creating an experimental DM model with streptozotocin (STZ) on rats, we aimed to determine whether DM has any effect on the uterine tissue of the animals. An 8-10 week old Wistar Albino adult female rat weighing approximately 250-300 grams was used in the study. They were divided into two groups: control and diabetic. According to the estrous cycle of animals; Estrus periods were determined and uterine tissues were taken during this period. STZ applied to rats at concentrations of 60 mg/kg showed that intraperitoneal (IP) were erased. Two days after STZ administration, blood glucose characteristics were examined from the tail vein. Rats with a value greater than 200-300 mg/dL were considered diabetic. After 30 days, the uterine tissues were removed. 3 µm thick sections were taken from tissue samples. In the uterine tissue taken, hematoxylin and eosin (H&E) staining methods were used for morphology, and Picro-sirius red staining methods were used to show collagen fibers. Mucin-1 (MUC1) antibody was used for immunofluorescence staining. Histopathological and morphometric changes in the endometrium region of the uterine tissue in the diabetic were observed. In our study, it was determined that DM reduces the uterine endometrium collagen fiber density and has negative effects on the glands. As a result, diabetes can lead to tissue concentration and the negative effects on gland structures will continue.

Keywords: STZ. Uterus. Endometrium. Collagen. MUC1.

Geliş Tarihi: 24.Nisan.2024

Kabul Tarihi: 01.Temmuz.2024

* "7th International Conference On Medical & Health Sciences" kongresinde (06-08 Temmuz 2023, Ordu) Tam Metin Bildiri olarak sunulmuştur.

Dr. Berna ÖZDENOĞLU KUTLU
Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye.
Tel: 0554 354 6845
E-posta: bernaozenoglu@gmail.com

Yazarların ORCID Bilgileri:

Berna ÖZDENOĞLU KUTLU: 0000-0002-0345-3940
Serpil ÜNVER SARAYDIN: 0000-0001-7639-7487
Özlem DELİBAŞ: 0000-0002-1764-6807

Diyabet, günümüz dünyasında en önemli sağlık problemlerinden birisi olarak kabul edilmektedir¹. Ülkemizle beraber dünya genelinde de her geçen gün görülme sıklığı artış göstermektedir². Yaşam kalitesine olan olumsuz etkilerinin yanı sıra, yüksek morbidite ve mortaliteye sahip diyabet hastalığı ve bu hastalığın komplikasyonlarının patogenezi araştırmak için yapılan çalışmalarda hayvan modelleri yaygın olarak kullanılmaktadır^{3,4}. STZ, neoplastik, antineoplastik ve diyabetojenik özellikleri olan geniş spektrumlu bir antibiyotik olup pankreas β-hücre tahribatına yol açmaktadır ve pankreatik beta hücrelerine GLUT2 aracılığı ile alınmaktadır⁴. Uterus

endometriyumu, miyometriyuma yakın kısımlarda yer yer dallanmalar yapan basit tübüler bezlerden ve yapısal olarak stratum bazale ve stratum fonksiyonale şeklinde iki bölümden oluşmaktadır⁵. Müsinler, mukus salgısında bulunan glikoprotein molekülleridir. Üreme sisteminde sperm hareketliliği, bakteriyel hasarın giderilmesi ve implantasyonun kolaylaştırılması gibi önemli işlevleri vardır⁶. Dişi üreme sisteminde uterus epitelinde MUC1 ifade edilir⁷. Çalışmamızda, ratlar üzerinde STZ ile deneysel diyabet modeli oluşturulması sonrasında, diyabetin, hayvanların uterus dokusunda MUC1, kollajen lif, endometrial bezlerin çapı üzerindeki etkilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Ayrıca çalışmamız da, deneysel diyabet modeli oluşturulduktan sonra, daha öncesinde ayrı ayrı çalışılmış fakat bir arada çalışılmayan uterus bez çapı, MUC1 ve kollajen liflerin bir bütün halinde değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Deney Hayvanları

Araştırma Cumhuriyet Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 65202830-050.04.04-51' numaralı izni ile yapılmıştır.

Çalışmada ağırlıkları yaklaşık 250-300 gram ağırlığında 8-10 haftalık Wistar Albino cinsi erişkin dişi rat kullanıldı. Hayvanlar standart pellet yem ve çeşme suyu ile beslendi ve kontrol ve diyabetik olmak üzere iki gruba ayrıldı. Hayvanlar, östrüs döngüsünün durumu yani, proöstrüs, östrüs, metaöstrüs ve diöstrüs aşamaları sıçanlarda vajinal smear yöntemi ile belirlenerek⁸, hayvanların östrüs döneminde uterus dokuları alındı. Sıçanlardan, kontrol grubuna serum fizyolojik (%0.9 NaCl), diyabet grubuna ise 60 mg/kg derişimlerde hazırlanan STZ, IP yoldan enjekte edildi. STZ verildikten iki gün sonra kuyruk veninden kan glukoz seviyesine bakıldı. Değeri 200-300 mg/dL'den büyük olan sıçanlar diyabet kabul edildi⁹.

Histopatolojik İnceleme

30 gün sonra uterus dokuları çıkarıldı. Doku örnekleri %10 tamponlanmış nötral formalin çözeltisinde tespit edildikten sonra farklı konsantrasyonlarda alkoller ile dehidrasyon ve ksilol ile şeffaflandırma işlemi yapılarak sonrasında parafin bloklara gömüldü. Devamında parafin bloklardan 3 µm kalınlığında kesitler alındı. Daha sonra uterusta, genel morfoloji için (H&E), kollajen lifleri gösterebilmek için ise Picro-sirius red boyama yöntemleri yapıldı. Ayrıca alınan doku örneklerine immünofloresan boyama yöntemi uygulandı. Bu yöntem için, MUC1 (Santa Cruz, sc-53381) antikorunu kullanıldı. Doku örneklerinin endometrium bölgesinde yer alan bezlerin çap değerleri de ölçülerek karşılıklı değerlendirme yapıldı. Her iki grubun uterusundan alınan seri kesitler

morfolojik analiz için kullanıldı. Kollajen lif yoğunluğu ve bez çap ölçüm değerleri için, Picro-sirius red boyama görüntüleri incelendi. Her gruptan x40 büyütmede 5 uterus görüntüsü alındı ve endometriyal kollajen Image J^{10,11} yazılımı kullanılarak ölçüldü.

Hematoksilen-eozin boyama

Parafin bloklardan alınan doku örneklerinden, 3-4 µm'lik seri kesitler 1 gece etüvde bekletildikten sonra aşağıda belirtilen işlem basamakları uygulandı.

Ksilolde deparafinizasyon için 60 dk bekletildi. Sonrasında sırasıyla %100-%95-%80-%70-%50 alkol ve distile suda 2 kez çalkalama işlemi yapıldı. Hematoksilen ile 8 dk boyandı. Fazla boyanın akması için akarsuda çalkalandı. Devamında, asit alkole daldırıp çıkarma, amonyakta 30 sn ve akarsuda çalkalama işlemi yapıldıktan sonra eozin ile 5 dk boyandı. Sonrasında sırasıyla, %30-%50-%70-%80-%95-%100 alkol çalkalandı. Ksilolde 1 gece şeffaflandırma için ksilolde 1 gece bekletildi ve entellan ile kapatıldı.

Picro-sirius red boyama

Parafin bloklardan alınan doku örneklerinden, 3-4 µm'lik seri kesitler 1 gece etüvde bekletildikten sonra aşağıda belirtilen işlem basamakları uygulandı.

Örnekler distile suda çalkalandıktan sonra picro-sirius red boyası 60 dk süresince boyandı. Boyama sonrası asetik asit solüsyonu ve %100'lük alkolde çalkalama işlemi yapıldıktan sonra entellan ile kapatıldı.

İmmünofloresan boyama bulguları

Parafin bloklardan alınan doku örneklerinden, 3-4 µm'lik seri kesitler 1 gece etüvde bekletildikten sonra aşağıda belirtilen işlem basamakları uygulandı.

Ksilolde deparafinizasyon, %100'lük alkol 2' dk, %100'lük alkol 2' dk, %95'lik alkol 2' dk, %80'lik alkol 2' dk, %70'lik alkol 2' dk, distile su 5 dk yıkandı. Mikrodalga fırında 2 defa 5'er dakika sırasıyla maksimum güçte ve 550W'da 10 mM sodyum sitrat tamponu (pH=6) içerisinde epitoplara açığa çıkarılması gerçekleştirildi. Pappen (Daido Sangyo Co., Ltd. Tokyo, Japan) ile örneklerin etrafı çizildi. Kesitler yıkama çözeltisinde (PBS-Triton X-100) 2 kez 3'dk yıkandı. Kesitlerin immünoglobulinin nonspesifik taşınmasını engellemek için SuperBlock (Sky Tech Lab, USA) çözeltisinde oda ısısında 30 dakika inkübe edildi. Kesitler primer antikorlarla 4 °C'de nemli karanlık ortamda gece boyu inkübe edildi. Bu çalışmada kullanılan primer antikor ve kullandıkları seyreltme oranları; MUC1 (1:100). Primer antikor pH=7.4 olan antibody diluent reagent (Invitrogen, USA) çözeltisi ile sulandırıldı. Yıkama çözeltisinde (PBS-Triton X-100) 4 kez 3'er dakika yıkandı. Sekonder antikor; Goat Anti-Mouse IgG H&L (Alexa Flour 568): (ab175473) abcam ve oda

Uterusta Diyabet Etkileri

ısısında 1 saat nemli ortamda inkübe edildi. Yıkama çözeltisinde (PBS-Triton X-100) 4 kez 3'er dakika yıkandı. 0.5 µg/ml DAPI (Sigma, USA) ile oda ısısında 5 dk çekirdek boyaması yapıldı. Yıkama çözeltisinde (PBS-Triton X-100) 5 dakika yıkandı. Kapatma mediumu ile kapatma yapıldı.

İstatistiksel Analiz

Bezler ve MUC1'in immüno Floresan yoğunluğunun karşılaştırılması beş farklı hayvandan analiz yapılarak değerlendirildi. İstatistiksel analizler için GraphPad Prism 8 yazılımı kullanıldı. İki grup arasındaki farkı analiz etmek için t - test kullanıldı. $P < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

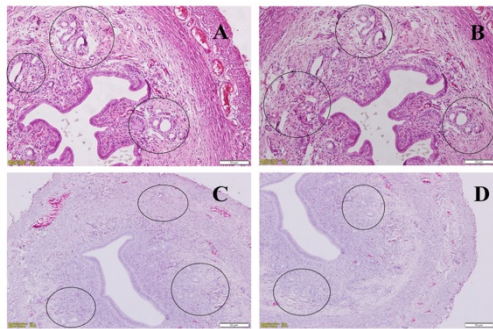
İstatistiksel Bulgular

Kontrol grubu bez çapı ortalama değeri: 244,439, SD değeri: 109,573, diyabet grupları için ortalama çap değeri: 60, 255, SD değeri: 22,894. Kontrol grubu MUC1 ekspresyon ortalama değeri: 14,400, SD değeri: 2,556, diyabet grupları için ortalama çap değeri: 31,129, SD değeri: 4,817.

Morfolojik Bulgular

Hematoksilen-eozin boyama

Kontrol ve diyabet grupları arası bez çapları karşılaştırıldığında bez çapları arasında farklılıklar belirlendi. Diyabet grubunun bez çaplarının kontrol grubuna oranla lümenlerinin daralmış olduğu gözlemlendi (Şekil 1).



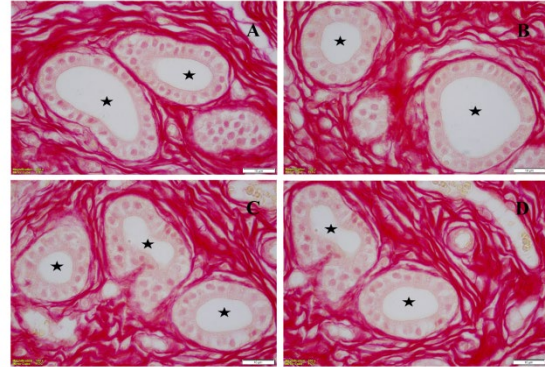
Şekil 1.

Kontrol (A, B) ve diyabet (C, D) grubu endometrial bez gösterimi, endometrial bezler (daire). (H&E x20).

Picro-sirius red boyama

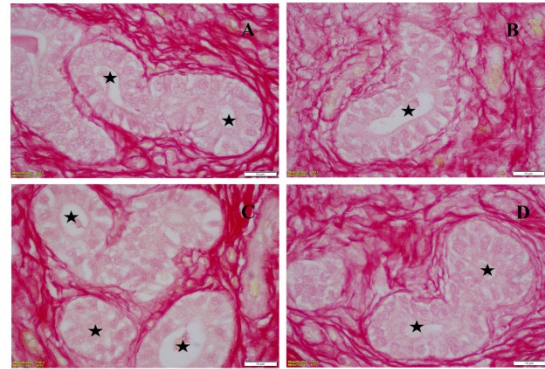
Kontrol grubu ile diyabet grubu uterus doku örnekleri karşılaştırıldığında çeşitli farklılıklar gözlemlendi. Uterus örneklerinin endometriyum bölgesinde yer alan tübüler bezlerin iki grup arası oldukça farklı olduğu dikkat çekti. Kontrol (Şekil 2) ve diyabet (Şekil 3)

gruplarında tübüler bez lümenleri arasında farklılık çarpıcı idi. Diyabet grubunda yer alan bezlerin lümen çaplarının oldukça daralmış olduğu gözlemlendi.



Şekil 2.

Kontrol grubu endometrial bez gösterimi, endometrial bez lümeni (yıldız). (Picro-sirius red x100).



Şekil 3.

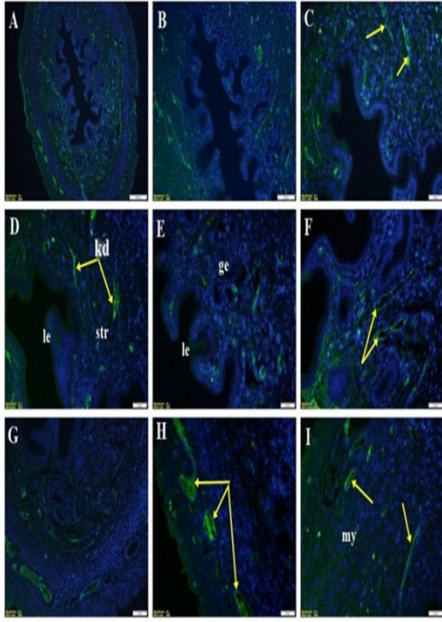
Diyabet grubu endometrial bez gösterimi, endometrial bez lümeni (yıldız). (Picro-sirius red x100).

İmmüno Floresan boyama bulguları

Kontrol ve deney gruplarına ait kontrol grubunda stromada ve miyometriyumda yer alan kan damarlarında MUC1 ekspresyonu tespit edildi (Şekil 4 A-I).

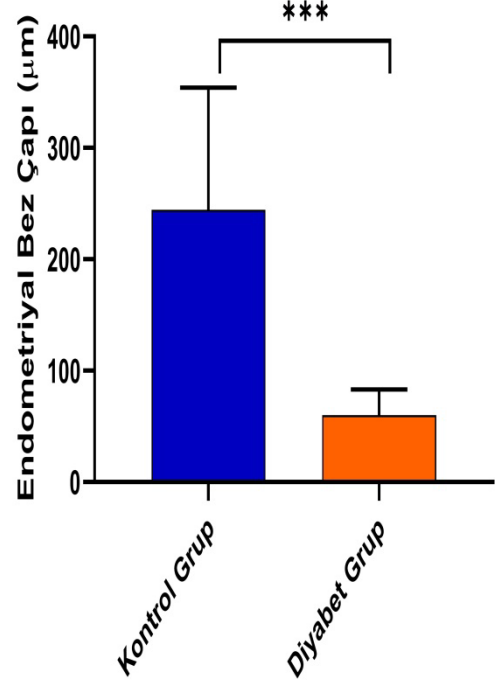
Diyabet grubunda ise, kontrol grubuna benzer şekilde stromada ve miyometriyumdaki kan damarlarında MUC1 ekspresyonu izlendi (Şekil 5 A-I). Fakat diyabet grubunda hem stromada hem de miyometriyumda yer alan kan damarları sayısında bir artış gözlemlendi. Diyabet grubunda endometriyumdaki uterus bezlerinin lümeninde MUC1 ekspresyonu gözlemlendi (Şekil 5 E). Stromal hücrelerin bazılarında MUC1 daha güçlü bir şekilde eksprese edildi (Şekil 5 F, I). Kontrol ve diyabet grupları arasında endometrial bez çapları karşılaştırıldığında diyabet grubunda azalma belirlendi (** $P < 0,0001$) (Şekil 6). MUC1'in immüno Floresan yoğunluğu kontrol ve diyabet grupları arasında belirlendi (** $P < 0,0001$) (Şekil 7).

Kontrol Grubu



Şekil 4.

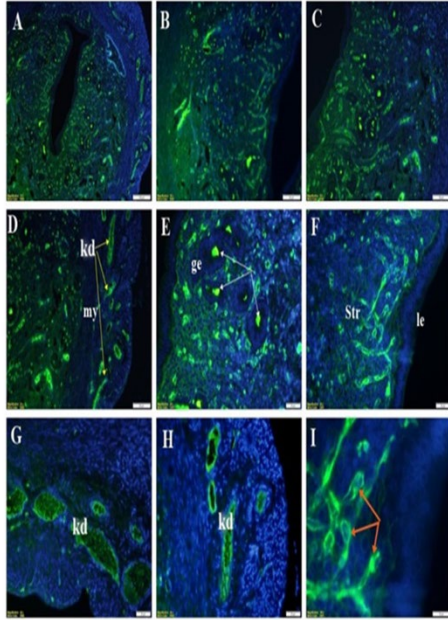
Kontrol grubunda MUC1 ekspresyonu. Kan damarları (sarı ok). Luminal epitel (le), glandüler epitel (ge), kan damarı (kd), stroma (str), miyometriyum (my).



Şekil 6.

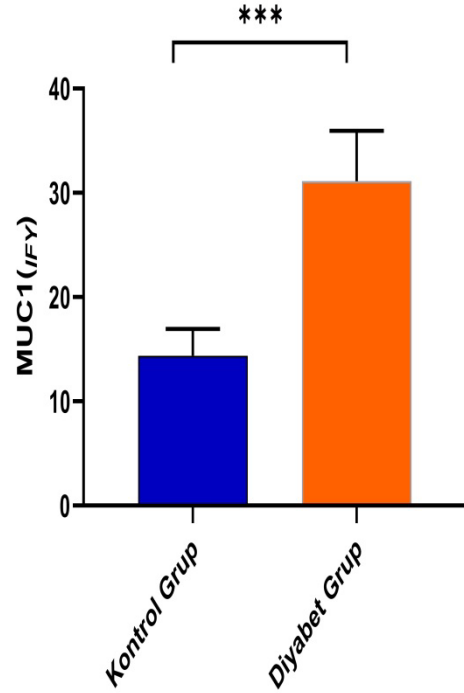
Kontrol ve diyabet grupları arasında endometriyal bez çaplarının karşılaştırılması. *** P < 0.0001.

Diyabet Grubu



Şekil 5.

Diyabet grubunda MUC1 ekspresyonu. Kan damarları (sarı ok), uterus bezlerinin lümeni (beyaz ok) ve yoğun MUC1 ekspresyonuna sahip stromal hücreler (turuncu ok). Luminal epitel (le), glandüler epitel (ge), kan damarı (kd), stroma (str), miyometriyum (my).



Şekil 7.

Kontrol ve diyabet grupları arası MUC1'in immünofloresan yoğunluğunun karşılaştırılması. *** P < 0.0001.

Tartışma ve Sonuç

Diyabet, hiperglisemi veya insülin eksikliğinden kaynaklanan metabolik bozukluklar nedeniyle dişi genital sisteminde değişikliklere neden olur. DM, östrus döngüsünün zamanlamasını değiştirebilir, ovarian fonksiyonu değiştirebilir ve dişi sıçanlarda ovulasyonu azaltabilir veya ortadan kaldırabilir. Aynı zamanda, insüline bağımlı DM sıçan ve farelerde embriyonik rezorpsiyonu, konjenital anomalileri ve perinatal mortaliteyi artırarak doğurganlığı etkileyebilir¹². Önceki çalışmamızda, uterus endometriyumda kollajen lif yoğunluğu üzerinde diyabetin oldukça etkili olduğu belirlendi¹³. Kontrol grubu uterus bölgesi kollajen lif yoğun izlendi. STZ uyguladığımız diyabet grubu uterus örneklerinde, kollajen lif yoğunluğu kontrol grubuna oranla oldukça azalmış şekilde belirlendi. Kollajen lif yoğunluğunun gruplar arası değişkenlik gösterdiği uterus bölgesi endometriyum olarak işaretlendi. Grupların endometriyum bölgeleri arasındaki farklılıkları morfolometrik analiz yapılarak gösterildi. Hayvanların kilo ve kan değerleri belirlendi. Diyabet grubu hayvanların kilo ve kan glikoz değerlerinin kontrol grubuna oranla anlamlı şekilde azaldığı gözlemlendi¹³. Gruplar arası karşılaştırma yapıldığında, diyabet grubunda yer alan uterus endometriyumunda kollajen lif yoğunluğunun azalmasında diyabetin etkili olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca, kollajen liflerin azalmasına yönelik etkinin, beraberinde doku bozulmalarına yol açabileceği ve bez yapıları üzerinde olumsuz etkilerinin olabileceği de söylenebilir. Literatürde, diyabetin uterus bez çaplarına olan etkisi ve MUC1 ekspresyonunu beraber gösteren bir çalışma bulunamamıştır. Diyabet ve kontrol grubu arası endometrial bez yapıları karşılaştırılıp değerlendirildiğinde ise, diyabetin uterusun endometrial bezleri üzerinde olumsuz etkileri dikkat çekmektedir. Diyabet grubunda yer alan bezlerin lümen çaplarının kontrol grubuna oranla oldukça daralmış olmasında, diyabetin etkili olduğu fikri akla gelmektedir. Ayrıca, diyabet üzerinde oksidatif stresin etkileri bilindiğinden^{14,15}, bu durumun gerçekleşmesinde oksidatif stresin de rolünün olabileceği düşünülebilir. Yapılan çalışmalarda diyabette görülen mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarda oksidatif stres araştırılmıştır. Hiperglisemi, hiperinsülinemi ve dislipidemi oksidatif stresi indüklediği¹⁶ ve oksidatif stresin de beta ve endotel hücrelerin fonksiyon bozukluğuna yol açan patojenik bir faktör olduğu ortaya konulmuştur. Ayrıca oksidatif stresin mitokondride hasar meydana getirebildiği ve insülin salınımının azalması yönünde de etkili olduğu bilinmektedir. STZ uygulaması sonucu oluşan deneysel diyabet ile katalaz, glutatyon peroksidaz ve süperoksit dismutaz gibi antioksidan enzimlerin miktarını azaltırken, malondialdehit miktarını artırmaktadır. Böylece oksidatif stresin artmasına yol açmaktadır¹⁷.

Yapılan bir çalışmada, DM'nin miyometriyumun sirküler ve longitudinal kasları arasındaki bağ dokusunun azalmasına, kan damarlarının genişlemesine, hücreler arası boşlukların artmasına, kollajen birikiminin artmasına ve miyometriyumun incelmesine neden olduğu bildirilmiştir¹⁸. Çalışmamızda da diyabet grubunda stromada yer alan kan damarlarının sayısında bir artış olduğu görülmüştür ve ayrıca miyometriyumda yer alan kan damarlarının sayıca arttığı ve çaplarının genişlediği gözlenmiştir. Diğer bir çalışmada ise endometriyal epitel hücrelerinin bazal kısımlarında lipid birikimi olduğu bildirmiştir¹⁹. DM, ovaryumda ve endometriyumda anormalliklere neden olarak doğurganlığı azaltır ve kötü üreme sonuçlarına neden olmaktadır²⁰. DM'de lipid birikimi, hücre yapısında değişiklikler, normal doku devamlılığının bozulması ve kadın infertilitesiyle ilişkili endometriyum fonksiyonu gözlenmiştir²¹. Uterusun epitelyal, hücresel yapısı bozulur ve sitoplazmik lipid birikimi, organel disintegrasyonu ve apikal membran silyer gerilemesiyle karakterize olmaktadır¹⁹. MUC1'in uterus epiteline kayganlık, bakteriyel ve proteolitik saldırılara karşı koruma sağladığına inanılmaktadır. Daha da önemlisi, MUC1'in insan ve murin blastosist implantasyonunun tutunma aşamasında kritik rol oynayan integrinler ve selektinler gibi hücre adezyon moleküllerinin ekspresyonunu maskeleyen bir sterik engele neden olduğu düşünülmektedir²²⁻²⁴. Farelerde ve kadınlarda, implantasyon sırasında, apikal epitelde MUC1 ekspresyonunun azalmasında rol oynayan mekanizmalardaki düzensizliğin, implantasyonu ve erken gebeliğin oluşumunu engellediği bilinmektedir²²⁻²⁵. Aşırı eksprese edilen MUC1, E-kaderin ve beta-katenin bağımlı bir mekanizmayla lateral plazma membranındaki bağlantı komplekslerinin bütünlüğünü de zayıflatmaktadır²⁶. Çalışmamızda diyabet grubunda subliminal stromada artış gösteren MUC1 ekspresyonunun diyabetin etkisi ile ortaya çıktığı düşünülmektedir. Bu çalışma, diyabetin uterus üzerinde etkilerinin anlaşılabilmesine yönelik bir katkı sağlayabilir. Diyabet ve ona yönelik tedavi süreçlerinin belirlenmesi ve yeni metotların geliştirilebilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu
Onay Tarihi: 16.02.2024
Karar No: 76

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: Ö.K.B., Ü.S.S.; Veri toplama ve işleme: Ö.K.B., Ü.S.S., D.Ö.; Analiz ve verilerin yorumlanması: Ö.K.B., Ü.S.S., D.Ö.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: Ö.K.B.

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Bu çalışmada finansal destek kullanılmamıştır.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Satman I, Omer B, Tutuncu Y et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol* 2013; 28:169-80.
2. Sinzato YK, Gelaleti RB, Volpato GT et al. Streptozotocin-induced leukocyte DNA damage in rats. *Drug And Chemical Toxicology* 2020;43(2):165–8.
3. Özdenoğlu B, Ünver Saraydın S. Does diabetes alter immunolocalization of galectin-1 and galectin-3 in the rat ovary? *Int. J. Morphol* 2016; 34(2):742-51.
4. Ünver Saraydın S, Özdenoğlu Kutlu B, Saraydın D. Influence of diabetes on morphometric index of ovarian follicles in streptozotocin-induced rats. *Med Lab Technol* 2022; 8(1):1.
5. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I et al. Global cancer statistics 2018: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68(6):394–424.
6. Dhanisha SS, Guruvayoorappan C, Drishya S, Apeesh P. Mucins: Structural diversity, biosynthesis, its role in pathogenesis and as possible therapeutic targets. *Crit Rev Oncol Hematol* 2018; 122:98-122.
7. Zhan XX, Zhao B, Diao C, Cao Y, Cheng R. Expression of Muc1 and cd176 (thomsen - friedenreich antigen) in papillary thyroid carcinomas. *Endocr Pathol* 2015; 26(1):21-6.
8. Hamutoğlu R, Bulut HE, Kaloğlu C et al. The regulation of trophoblast invasion and decidual reaction by matrix metalloproteinase-2, metalloproteinase-7, and metalloproteinase-9 expressions in the rat endometrium. *Reprod Med Biol* 2020; 6;19(4):385-397.
9. Ünver Saraydın S, Özdenoğlu Kutlu B, Saraydın D. Effects of diabetes on apoptosis and mitosis in rat hippocampus. *Biotech Histochem* 2021; 96(6):460-467.
10. Chadchan, SB, Kumar V, Maurya VK, Soni UK, Jha RK. Endoglin (CD105) coordinates the process of endometrial receptivity for embryo implantation. *Molecular and cellular endocrinology* 2016; 425,69–83.
11. Venegas B, De León Gordillo LY, Rosas G et al. In rats with estradiol valerate-induced polycystic ovary syndrome, the acute blockade of ovarian β -adrenoreceptors improve ovulation. *Reprod Biol Endocrinol* 2019; 17(1),95.
12. Ballester J, Muñoz MC, Domínguez J et al. Tungstate administration improves the sexual and reproductive function in female rats with streptozotocin-induced diabetes. *Human reproduction* 2007; 22(8),2128–35.
13. Özdenoğlu Kutlu B, Ünver Saraydın S, Delibaş Ö. Effect of diabetes on uterus collagen fiber distribution. 7th International Conference On Medical & Health Sciences 2023; 1420-1426.
14. Johansen JS, Harris AK, Rychly DJ, Ergul A. Oxidative stress and the use of antioxidants in diabetes: linking basic science to clinical practice. *Cardiovasc Diabetol* 2005; 4:5.
15. Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, Grodsky GM. Oxidative stress and stress-activated signaling pathways: a unifying hypothesis of type 2 diabetes. *Endocr Rev.* 2002; 23(5):599–622.
16. Khodaeian M, Tabatabaei-Malazy O, Qorbani M, Farzadfar F, Amini P, Larijani B. Effect of vitamins C and E on insulin resistance in diabetes: a meta-analysis study. *Eur J Clin Invest* 2015; 45(11):1161-74.
17. Singh A, Kukreti R, Saso L, Kukreti S. Mechanistic Insight into Oxidative Stress-Triggered Signaling Pathways and Type 2 Diabetes, *Molecules* 2022; 27(3):950.
18. Favaro RR, Salgado RM, Raspantini PR, Fortes ZB, Zorn TM. Effects of long-term diabetes on the structure and cell proliferation of the myometrium in the early pregnancy of mice. *International journal of experimental pathology* 2010; 91(5),426–35.
19. Garris DR, Garris BL. Diabetes-induced, progressive endometrial involution characterization of perluminal epithelial lipoatrophy *Diabetes* 2003; 52(1),51–8.
20. Cardozo E, Pavone ME, Hirshfeld Cytron JE. Metabolic syndrome and oocyte quality. *Trends in endocrinology and metabolism* 2011; 22(3),103–9.
21. Garris DR. Ultrastructural analysis of progressive endometrial hypercytolipidemia induced by obese (ob/ob) and diabetes (db/db) genotype mutations: structural basis of female reproductive tract involution. *Tissue & cell* 2004; 36(1),19–28.
22. Singh H, Nardo L, Kimber SJ, Aplin JD. Early stages of implantation as revealed by an in vitro model. *Reproduction* 2010; 139(5), 905–14.
23. Brayman M, Thathiah A, Carson DD. MUC1: a multifunctional cell surface component of reproductive tissue epithelia. *Reproductive biology and endocrinology* 2004; 2,4.
24. Wu F, Chen X, Liu Y et al. Decreased MUC1 in endometrium is an independent receptivity marker in recurrent implantation failure during implantation window. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2018; 16:60.
25. Horne AW, Lalani EN, Margara RA, Ryder TA, Mobberley MA, White JO. The expression pattern of MUC1 glycoforms and other biomarkers of endometrial receptivity in fertile and infertile women. *Molecular reproduction and development* 2005; 72(2),216–29.
26. Albaghdadi AJ, Kan FW. Endometrial receptivity defects and impaired implantation in diabetic NOD mice. *Biology of reproduction* 2012; 87(2),30.

Additional Daily Intramuscular Progesterone for Luteal Phase Support does not Improve Live Birth Rates of Programmed Frozen-Thawed Embryo Transfer Cycles*

Kiper ASLAN¹, Isil KASAPOĞLU¹, Tugba AKKOK¹, Cihan ÇAKIR²,
Berrin AVCI², Gurkan UNCU¹

¹ Bursa Uludag University Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynaecology, Bursa, Türkiye.

² Bursa Uludag University Faculty of Medicine, Department of Histology and Embryology, Bursa, Türkiye.

ABSTRACT

This retrospective cohort study aims to investigate whether additional daily intramuscular progesterone (IMP) for luteal phase support improves live birth rates of programmed frozen-thawed embryo transfer (FET) cycles. The study was conducted at a tertiary level university hospital assisted reproductive technology (ART) center between January 2014 and Jan 2021. Six hundred four infertile patients with single-day 5-6 frozen-thawed blastocyst embryo transfer were enrolled in the study. All patients received either 8% micronized vaginal gel or vaginal progesterone capsules for luteal phase support. Intramuscular progesterone was added to vaginal progesterone depending on the in vitro fertilization (IVF) specialist's choice. Luteal phase support (LPS) was started 6 days before transfer in frozen-thawed cycles and continued until the end of the first trimester. Cycles were compared depending on vaginal progesterone types (8% gel vs. capsule) and the presence of intramuscular progesterone. The primary outcome was the live birth rate. A total of 604 FET cycles were enrolled. Using 8% micronized progesterone or progesterone capsules did not change the live birth rates (24% vs. 25.9%). As the main result, intramuscular progesterone support with vaginal progesterone compared with only vaginal progesterone did not improve the live birth results (22% vs. 24%). In conclusion, this study demonstrated that routine IMP progesterone given in combination with vaginal progesterone does not improve ART outcomes. This combination may be beneficial in a selective population with a monitored luteal phase. Using any form of vaginal progesterone alone is adequate for LPS.

Keywords: Luteal Phase Support. Intramuscular progesterone. Infertility. Vaginal progesterone. Intra-cytoplasmic sperm injection.

Luteal Faz Desteğinde Günlük İntramuskuler Progesteron İlavesi Donma-Çözme Embriyo Transferi Sikluslarında Canlı Doğum Oranlarını Artırır mı?

ÖZET

Bu retrospektif kohort çalışması, programlanmış dondurulmuş-çözünmüş embriyo transfer (FET) döngülerinde luteal faz desteğinde intramuskuler progesteron eklenmesinin canlı doğum oranlarını artırıp artırmadığını araştırmayı amaçlar. Çalışma, Ocak 2014 ile Ocak 2021 arasında üçüncü basamak bir üniversite hastanesinde yardımcı üreme teknolojisi (ART) merkezinde yapıldı. Çalışmaya, teki 5.-6. gün dondurulmuş-çözünmüş blastokist embriyo transferi yapılan 604 infertil hasta dahil edildi. Tüm hastalara luteal faz desteği için ya %8 mikronize vajinal jel ya da vajinal progesteron kapsülleri verildi. İntramuskuler progesteron, tüp bebek uzmanının tercihine bağlı olarak vajinal progesterona eklendi. Luteal faz desteği (LPS), dondurulmuş-çözünmüş döngülerde transferden 6 gün önce başlatıldı ve birinci trimesterin sonuna kadar devam etti. Sikluslar, vajinal progesteron tiplerine (8% jel vs. kapsül) ve intramuskuler progesteronun varlığına bağlı olarak karşılaştırıldı. Birincil sonuç canlı doğum oranıydı. %8 mikronize progesteron veya progesteron kapsülleri kullanımı canlı doğum oranlarını değiştirmedi (sırasıyla %24 ve %25,9). Ana sonuç olarak, sadece vajinal progesteron yerine vajinal progesteronla birlikte intramuskuler progesteron desteği, canlı doğum sonuçlarını iyileştirmedi (%22'ye karşılık %24). Sonuç olarak, bu çalışma rutin olarak verilen intra muskuler progesteronun, vajinal progesteronla birlikte verilmesinin ART sonuçlarını iyileştirmediğini göstermektedir. Bu kombinasyon, luteal fazı monitorize edilmiş olan seçili bir popülasyonda faydalı olabilir. Herhangi bir vajinal progesteron formunun tek başına LPS için yeterli olduğu sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Luteal Faz Desteği. İnfertilite. İntramuskuler Progesteron. Vajinal Progesteron. İntrasitoplazmik Sperm İnjesiyonu.

Date Received: May 03, 2024
Date Accepted: July 01, 2024

Dr. Gürkan UNCU
Bursa Uludag University Faculty of Medicine,
Department of Obstetrics and Gynaecology,
Bursa, Türkiye.
Phone: +90224 295 25 41
E-mail: guncu@gurkanuncu.org

* Presented as an oral presentation at the "Reproductive Health and Infertility Association Congress" (November 2021, Antalya).

Authors' ORCID Information:
Kiper ASLAN: 0000-0002-9277-7735
İşıl KASAPOĞLU: 0000-0002-1953-2475
Tugba AKKOK: 0000-0001-6128-8317
Cihan ÇAKIR: 0000-0002-8332-7353
Berrin AVCI: 0000-0001-8135-5468
Gürkan UNCU: 0000-0001-7660-8344

Progesterone plays a vital role in the implantation of the embryo and the maintenance of early pregnancy. It is well established that while optimal progesterone supply is easily provided by the corpus luteum in natural pregnancies, this physiological process becomes a complex problem to solve in ART (assisted reproductive technologies) pregnancies¹. Using excessive dosages of gonadotropins and high estradiol levels, pituitary suppression in fresh embryo transfer cycles, and artificial endometrial preparation in frozen-thawed embryo transfer (FET) cycles negatively affect the functions of the corpus luteum^{2,3}. Consequently, dysfunctional corpus luteum may result in inadequate progesterone production, negatively impacting embryo implantation. Advances in cryopreservation techniques, genetic screening capabilities, and the avoidance of ovarian hyperstimulation and multifetal pregnancies, along with the detrimental effects of supraphysiologic gonadotropin levels on the endometrium, have led to an increase in FET cycles^{4,5}. Therefore, the management of luteal phase progesterone support has become a popular research topic, especially in FET cycles.

With the increasing number of FET cycles, various luteal phase progesterone support routes have been developed. Progesterone support can be administered orally, intramuscularly, vaginally, or rectally⁶⁻⁹. Each route has different bioavailability, metabolism, and specific adverse effects. Oral progesterone has low bioavailability and is rarely used alone by IVF specialists¹⁰. Most recent studies on oral progesterone have investigated dydrogesterone due to its agonistic effect on progesterone receptors¹¹⁻¹⁴. There are few studies on the rectal form, and it has not been well investigated¹⁵⁻¹⁷. The vaginal and intramuscular routes are the most commonly used for LPS. Intramuscular progesterone (IMP) may cause local pain, patient discomfort, inflammatory response, and local abscesses^{6,18}, while the vaginal route can cause local irritation and vaginal discharge¹⁹. Despite these drawbacks, the vaginal route is the most preferred due to its ease of application, direct uterine effect without bioelimination, and similar implantation rates compared with IMP²⁰⁻²¹.

Numerous studies and meta-analyses have been published on the use of these progesterone forms for LPS. There are conflicting results on which form of progesterone yields the best pregnancy outcomes in frozen-thawed ET cycles. It remains unclear which route, form, and dosage are optimal. This retrospective study aimed to determine the optimum luteal phase progesterone support model by analyzing our ART center database, considering the different LPS strategies employed by various ART specialists.

Material and Method

Study Protocol, Ethical Approval

This retrospective cohort study was conducted at the ART Center of a tertiary level university hospital between January 2014 and January 2021. The Clinical Trials Ethical Committee of the University approved the study protocol with the number 2021-10/15. Patients were selected from the electronic database of the ART Center.

Patient Selection

Patients who underwent frozen-thawed embryo transfer with any infertility etiology were screened from the electronic database. Women who underwent single-day 5-6 good-quality (Gardner A-B) frozen-thawed blastocyst transfer were selected. Women aged over 40 years, body mass index (BMI) >40 kg/m², and with uterine pathology were excluded from the study. Each woman was included only once to avoid bias.

Infertility Examination and COH Protocols

Couples that were admitted to the ART unit were enrolled in a standard initial infertility workup. Medical history, demographic parameters, ovarian reserve testing, hysterosalpingography, sperm analysis, and transvaginal ultrasound were routinely performed. Patients who completed routine assessments for infertility and had an indication for ICSI treatment were involved in the ICSI program.

All women underwent a baseline scan on the second/third day of menstruation. Following exclusion of endometrial pathology and the presence of ovarian cysts, controlled ovarian stimulation (COH) was started through daily gonadotropin injections. The daily gonadotropin dosage varied according to patient age, BMI, and ovarian reserve. Recombinant follicle-stimulating hormone (FSH) or human menopausal gonadotropin (hMG) was given, and microdose flare-up, antagonist or long protocol was started depending on the physician's choice. The trigger was administered as a gonadotropin-releasing hormone (GnRH) analog or human chorionic gonadotropin (hCG) depending on the etiology or cycle characteristics. Oocyte pick up was performed after 34-36 hours of trigger. ART etiology, number of collected oocytes, estradiol levels on the trigger day, and the patient or laboratory schedule were factors that determined the fresh or frozen-thawed embryo transfer. Day 5 or 6, good-quality (Gardner classification Grade A or B) blastocysts and single embryos were transferred to all patients.

Endometrial Preparation and Luteal Phase Support Modalities

Patients were examined on the second or third day of the menstruation, and oral 2 mg Estradiol valerate

Additional Intramuscular Progesterone in Luteal Phase Support

(Estrofem, NovoNordisk, Denmark) three times a day (6 mg) was started in the absence of intrauterine pathology or a >10-mm follicle in transvaginal ultrasound. A second ultrasound examination was performed one week later. After 12-13 days of Estrogen replacement, if the endometrium had a trilaminar pattern with at least 6-7 mm thickness, the embryo transfer was scheduled, and progesterone treatment was commenced, and the blastocysts were warmed and transferred on the 6th day of progesterone administration.

Luteal phase support was programmed by two senior IVF specialists. The clinical approaches of the two seniors were different. I.K. routinely prescribed intramuscular progesterone to vaginal progesterone for LPS, whereas G.U. gave only vaginal progesterone. The preferred vaginal progesterone types were the 8% micronized progesterone gel and progesterone 200 mg vaginal capsules. The vaginal progesterone dosage was twice a day for the gel and three times a day for the capsule, starting six days before the frozen-thawed transfers. Vaginal support was continued until a negative pregnancy test or the detection of fetal cardiac activity. IMP was prescribed 25 mg once a day, starting on embryo transfer day, and continuing until the pregnancy test. The serum progesterone levels were not monitored.

A positive pregnancy test was defined as serum beta-hCG levels of 10 IU/L on the 9-10th day after embryo transfer. A decline in serum b-hCG levels before ultrasound verification of a gestational sac was termed as biochemical abortus. Miscarriage was termed as the spontaneous loss of a pregnancy before the 20th week. Birth after the 24th week of pregnancy was defined as live birth.

Patients were divided into groups depending on the LPS strategy used (vaginal progesterone type, presence of IMP use). Demographic parameters, cycle parameters, and pregnancy outcomes were compared between the groups. The live birth rate was the primary outcome. Each patient was enrolled in the groups only once to avoid bias.

Statistical Analysis

Depending on the distribution, continuous variables are defined as mean \pm standard deviation (SD) or median (25th-75th percentile). Categorical variables are defined as percentages. Continuous variables were compared between the groups using the independent samples t-test or the Mann-Whitney U test, as appropriate. Categorical variables were compared using the Chi-square test and its derivatives. A two-sided p-value of 0.05 was considered statistically significant. Due to the retrospective nature of the study, a power analysis could not be performed to calculate the required sample size.

Results

A total of 604 cycles with single day 5 or 6 good quality frozen-thawed blast transfers were enrolled into the study.

The first analysis was regarding the type of vaginal progesterone. The vaginal progesterone type was micronized 8% gel in 527 cycles and micronized 200 mg capsule in 77 cycles. All demographic parameters (age, BMI, etiology, infertility duration, previous cycle number), ovarian reserve tests [anti-mullerian hormone (AMH), antral follicle count (AFC)], stimulation protocols, number of picked up oocytes, metaphase-2 oocytes, and two-pronuclei embryos were comparable (Table I).

Table I. Patient Characteristics and Cycle Parameters, Depending on Vaginal Progesterone Type

| Frozen Embryo Transferred Cycles N=604 | | | |
|---|----------------------|-------------------------|-------|
| | Vaginal Gel N=527 | Vaginal Capsule N=77 | p |
| Demographics | | | |
| Age | 31.2 \pm 4.4 | 31.2 \pm 4.4 | 0.97 |
| BMI | 25.6 \pm 5.1 | 26.7 \pm 5.7 | 0.1 |
| Infertility Duration | 6 (4-8) | 6 (4-8) | 0.9 |
| Etiology | | | 0.78 |
| Unexplained | 23% | 31.2% | |
| Male | 23.2% | 20.8% | |
| Tubal | 6.1% | 4% | |
| PCOS | 14% | 11% | |
| DOR | 18.3% | 23.4% | |
| Both(F&M) | 6.7% | 4% | |
| Other | 8.7% | 5.6% | |
| Previous Cycle No. | 2 (2-4) | 2 (2-3) | 0.64 |
| Ovarian Reserve | | | |
| AMH | 3.08 (1.3-5.6) | 2.3 (1-4.7) | 0.216 |
| AFC | 12 (8-17) | 12 (8-18) | 0.85 |
| COH Parameters | | | |
| Stimulation Protocol | | | 0.5 |
| Antagonist | 86% | 88% | |
| Long | 3% | 2% | |
| Micro-Dose | 6% | 3% | |
| Other | 5% | 7% | |
| Daily Dosage | 277 (206-300) | 300 (225-318) | 0.05 |
| Estradiol on the day of trigger | 2260 (1285-3663) | 2195 (1296-3211) | 0.45 |
| OPU & Embryology | | | |
| Follicle Count on the day of trigger | 12 (8-17) | 11 (9-16) | 0.7 |
| No. of Oocyte | 15 (9-21) | 16 (8-24) | 0.9 |
| No. of MII | 11 (7-17) | 11 (6-17) | 0.5 |
| No. of 2PN | 7 (4-11) | 7 (4-11) | 0.6 |
| I.M Progesteron | %87.3 | 93.5% | 0.12 |

•Values with median (25-75 Percentiles) or mean (Standard Deviation)

When we analyzed the pregnancy outcomes, we found that there was no difference between the groups in terms of both positive b-hCG rates, miscarriage rates, and live birth rates according to the use of vaginal gel.

The pregnancy test was positive in 36% of the vaginal gel group and 38.9% of the vaginal capsule group (p=0.78). Live birth rates were 24% in the vaginal gel group and 25.9% in the vaginal capsule group (p=0.82). The median fetal birth weight, gestational age at birth, and delivery type were similar in both groups (Table II).

Table II. Pregnancy and Neonatal Outcomes, Depending on Vaginal Progesterone Type

| Frozen Embryo Transferred Cycles N=604 | | | |
|--|----------------------|-------------------------|------|
| | Vaginal Gel N=527 | Vaginal Capsule N=77 | p |
| Pregnancy Results | | | |
| Positive b-hCG | 36% (190/527) | 38.9% (30/77) | 0.78 |
| Biochemical Abort. | 5.1% (27/527) | 5% (4/77) | 0.9 |
| Ectopic Pregnancy | 0.3% (2/527) | 1.2% (1/77) | 0.3 |
| Miscarriage | 6.6% (35/527) | 6.5% (5/77) | 0.9 |
| Livebirth | 24% (126/527) | 25.9% (20/77) | 0.82 |
| Gest. Age at birth | 38 (37-39) | 37 (36-38) | 0.52 |
| Fetal Weight | 3300 (2855-3635) | 3110 (2800-3500) | 0.45 |
| Delivery type | | | 0.7 |
| C/S | 81% | 86% | |
| Vaginal | 19% | 14% | |

•Values with median (25-75 Percentiles)

Table III. Patient Characteristics and Cycle Parameters, Depending on IMP Usage

| Frozen Embryo Transferred Cycles N=604 | | | |
|--|-------------------------|--------------------------|-------------|
| | Intramuscular (-) 72 | Intramuscular (+) 532 | p |
| Demographics | | | |
| Age | 31.3 + 4.4 | 31.2 + 4.4 | 0.7 |
| BMI | 25.2 + 4.2 | 25.8 + 5.2 | 0.6 |
| Infertility Duration | 6 (3-8) | 6 (4-8) | 0.3 |
| Etiology | | | 0.5 |
| Unexplained | 25.4% | 23.9% | |
| Male | 22.5% | 22.9% | |
| Tubal | 5.6% | 5.8% | |
| PCOS | 9% | 15% | |
| DOR | 23.9% | 18.2% | |
| Both(F&M) | 5% | 7% | |
| Other | 8.6% | 7.2% | |
| Previous Cycle No. | 2 (1-3) | 2 (1-4) | 0.8 |
| Ovarian Reserve | | | |
| AMH | 4.4 (1.9-7.8) | 2.9 (1.3-5.5) | 0.13 |
| AFC | 10 (8-20) | 12 (8-17) | 0.9 |
| COH Parameters | | | |
| Stimulation Protocol | | | 0.06 |
| Antagonist | 82% | 85% | |
| Long | 2.8% | 2.8% | |
| Micro-Dose | 5.6% | 5.5% | |
| Other | 10% | 6% | |
| Daily Dosage | 225 (200-300) | 300 (225-300) | 0.04 |
| Estradiol on the day of trigger | 2279 (999-4014) | 2251 (1316-3400) | 0.8 |
| OPU & Embryology | | | |
| Follicle Count on the day of trigger | 11 (8-13) | 12 (8-17) | 0.55 |
| No. of Oocyte | 16 (10-22) | 15 (9-21) | 0.59 |
| No. of MII | 12 (7-16) | 11 (7-17) | 0.59 |
| No. of 2PN | 8 (5-12) | 7 (4-11) | 0.12 |

* Values with median (25-75 Percentiles) or mean (Standard Deviation)

The second analysis was regarding IMP use. The number of frozen-thawed cycles with or without IMP was 532 vs. 72. Groups were comparable for all parameters (Table III). The positive b-hCG rates, miscarriage rates, and live birth rates were similar except for ectopic pregnancy rates (ectopic pregnancy rates: 2.7% (2/72) IMP (-) group and 0.2% (1/532) in IMP (+) group, p<0.01). Live birth rates were 22% in IMP (-) group and 24% in IMP (+) group, p=0.61 (Table IV).

Table IV. Pregnancy and Neonatal Outcomes, Depending on IMP Usage

| Frozen Embryo Transferred Cycles N=604 | | | |
|--|-------------------------|--------------------------|-------------|
| | Intramuscular (-) 72 | Intramuscular (+) 532 | p |
| Pregnancy Results | | | |
| Positive b-hCG | 40% (29/72) | 36% (191/532) | 0.56 |
| Biochemical Abort. | 5.5% (4/72) | 5% (27/532) | 0.8 |
| Ectopic Pregnancy | 2.7% (2/72) | 0.2% (1/532) | 0.01 |
| Miscarriage | 9.7% (7/72) | 6.2% (33/532) | 0.28 |
| Livebirth | 22% (16/72) | 24% (130/532) | 0.61 |
| Gest. Age at birth | 37 (35-39) | 38 (37-39) | 0.6 |
| Fetal Weight | 3300 (2915-3762) | 3250 (2840-3600) | 0.8 |
| Delivery type | | | 0.6 |
| C/S | 75% | 82% | |
| Vaginal | 25% | 18% | |

•Values with median (25-75 Percentiles)

Discussion and Conclusion

In our study, we found that the use of progesterone vaginal gel or capsules, and the addition of extra progesterone supplementation beyond standard luteal phase progesterone treatment without determining serum progesterone levels, did not increase the live birth rates in frozen-thawed embryo transfer cycles.

Prior studies have provided mixed results on this topic. Until recently, the luteal phase was not evaluated or discussed in detail regarding the success of IVF cycles. However, its importance has become better understood. Progesterone supply is essential, and there is ongoing debate on whether vaginal progesterone alone provides sufficient progesterone to achieve implantation due to the lack of corpus luteum function in hormone-replacement frozen embryo transfer cycles. Today, the necessity of strict monitoring of the luteal phase, akin to the stimulation phase, is under discussion, with serum and tissue concentrations of progesterone being the main focus.

Intramuscular progesterone administration, used since the early years of IVF, is being replaced by oral, vaginal, rectal, and even subcutaneous routes due to the inability for self-administration and adverse effects such as local pain and sterile abscess formation. The high progesterone concentration achieved in uterine

Additional Intramuscular Progesterone in Luteal Phase Support

tissue through vaginal use is leading the way as a preferred option²⁰⁻²⁴. A survey study of 21 ART centers in Europe showed that physicians mostly preferred vaginal progesterone for LPS²⁵. A recent meta-analysis comparing vaginal versus intramuscular forms in fresh and frozen cycles, encompassing 15 randomized controlled trials (RCTs) and 5656 patients, indicated no significant differences between vaginal progesterone and intramuscular progesterone regarding ongoing pregnancies (RR=0.90, 95% CI: [0.76-1.06]; p=0.21). Moreover, vaginal progesterone was significantly associated with greater satisfaction compared with intramuscular progesterone²⁶. Van der Linden published a meta-analysis in 2015 comparing all routes of progesterone administration²⁷. This analysis included 45 RCTs with over thirteen thousand patients, finding no conclusive evidence between all routes (intramuscular, vaginal, oral, subcutaneous, rectal). However, none of the comparisons had high-quality evidence. The vaginal form was again the most preferred route in all RCTs.

One of the secondary results of our study was the comparable pregnancy outcomes between different types of vaginal progesterone, either gel or capsule. Numerous studies in the literature have shown similar results. It is known that optimal dosage vaginal progesterone does not change pregnancy outcomes. A systematic review and meta-analysis of 18 RCTs compared different vaginal progesterone types and concluded that all types were equally safe and effective for LPS in ART cycles²⁸.

Recent literature has suggested that low or very high supraphysiologic progesterone levels in the luteal phase may contribute to IVF failure. Labarta et al. recently showed that nearly one-third of patients receiving micronized vaginal progesterone had inadequate serum progesterone levels, with levels lower than 8.8 ng/dL negatively impacting ART results²⁹. They advised monitoring progesterone levels in the mid-luteal phase when using vaginal progesterone and adjusting doses accordingly. They also showed similar results in their previous study with oocyte donation cycles, finding the threshold to be 9.2 ng/dL³⁰. A retrospective analysis dividing patients into five groups based on mid-luteal progesterone levels suggested that additional luteal support might improve IVF outcomes in patients with low serum P4 levels (<10 ng/dL) in the mid-luteal phase³¹.

In contrast, Alyasin et al. found that serum progesterone levels higher than 32.5 ng/mL on the day of embryo transfer were associated with lower live birth rates in frozen-thawed cycles. Thomsen et al. reported that mid-luteal progesterone levels above 250 nmol/L (approximately 78 ng/mL) consistently reduced pregnancy chances^{32,33}. Boynukalin et al. investigated the threshold progesterone level

predicting ongoing pregnancy success in frozen-thawed euploid embryo transfer, finding an optimal cut-off value of 20.6 ng/mL³⁴.

A recent systematic review and meta-analysis by Melo et al. investigated the association between luteal serum progesterone levels and FET outcomes³⁵. This meta-analysis of 21 cohort studies showed that for thresholds <10 ng/mL, participants with higher progesterone levels experienced more ongoing pregnancies or live births, more clinical pregnancies, and fewer miscarriages than those with lower serum progesterone levels. However, there was uncertainty about whether supraphysiologic progesterone levels were associated with better treatment outcomes. As discussed, progesterone levels lower than 10 ng/mL are linked with lower live birth rates, and higher levels from uncontrolled progesterone administration may negatively impact pregnancy outcomes. Although these studies provide important thresholds for progesterone, the significant heterogeneity in publications, different measurement methods, and days limit the generalizability of these values. Additionally, serum progesterone levels may not correlate with uterine tissue levels. While local endometrial progesterone measurement is optimal, it is not routinely practical. Therefore, plasma progesterone levels may not accurately reflect uterine progesterone effects. Progesterone receptor activity may also vary among women. Moreover, plasma progesterone fluctuations and variability in monitoring days (early or mid-luteal phase) are confounding factors. These issues limit the use of a standard cut-off value. Consequently, we retrospectively analyzed our data to examine the results of empiric extra progesterone support without luteal phase monitoring.

There is limited data on the effect of empirically adding extra progesterone supplementation to standard vaginal treatment on IVF success. Devine et al. published an interim analysis of a three-arm RCT comparing vaginal progesterone, daily intramuscular progesterone (IMP), and vaginal progesterone plus every third day IMP. The interim analysis concluded that using only vaginal progesterone resulted in decreased ongoing pregnancies due to increased miscarriage, leading to the discontinuation of the vaginal progesterone arm³⁶. Contrary to Devine's findings, miscarriage rates did not increase in the vaginal progesterone-only group in our study. The final version of Devine's research reported that the live birth rate was significantly lower in women receiving only vaginal progesterone (27%) compared to those receiving IMP (44%) or combination treatment (46%)³⁷. The authors recommended using vaginal progesterone supplemented with IMP every third day.

Polat et al. conducted a retrospective study on the same topic, investigating every third day IMP supplementation to vaginal progesterone in frozen-

thawed cycles and found that IMP did not enhance ongoing pregnancy rates compared to vaginal progesterone alone³⁸.

Our retrospective analysis of cycles with different luteal phase supplementation approaches by two senior IVF specialists—vaginal progesterone alone and vaginal plus IM progesterone—revealed no differences in IVF success. This could be due to insufficient progesterone levels with vaginal supplementation and supraphysiologic levels in IM progesterone-added cycles.

Our study has strengths and limitations. We compared different LPS approaches used by two senior IVF specialists at the same ART center. G.U. never used IMP, while I.K. routinely used IMP in all FET cycles. Vaginal progesterone was administered based on pharmacy availability, providing spontaneous randomization of patients in groups. We also reported miscarriage rates, live birth rates, and neonatal outcomes along with positive pregnancy rates. Despite the retrospective design, these factors strengthen our results. However, the lack of mid-luteal progesterone levels complicates result interpretation. Transferring all embryos, including day 5 and day 6 embryos, on the same day (6th day of progesterone) might introduce a bias. However, it has been shown that transferring embryos on the same day does not significantly alter pregnancy outcomes³⁹.

In conclusion, routine IMP progesterone combined with vaginal progesterone does not improve ART outcomes. This combination may benefit a selective population with monitored luteal phases. More RCTs are needed to clarify luteal phase progesterone monitoring and management in ART cycles.

Ethics Committee Approval Information:

Approving Committee: Bursa Uludag University Faculty of Medicine Clinical Research Ethics Committee
Approval Date: 28.07.2021
Decision No: 2021-10/15

Researcher Contribution Statement:

Idea and design: G.U., I.K., B.A.; Data collection and processing: T.A., C.Ç.; Analysis and interpretation of data: K.A., I.K.; Writing of significant parts of the article: K.A.

Support and Acknowledgement Statement:

The authors of the article have no statement.

Conflict of Interest Statement:

The authors of the article have no conflict of interest declarations.

References

- Fatemi HM, Popovic-Todorovic B, Papanikolaou E, Donoso P, Devroey P. An update of luteal phase support in stimulated IVF cycles. *Hum Reprod Update*. 2007 Nov-Dec;13(6):581-90.
- Bergquist C, Nillius SJ, Wide L. Human gonadotropin therapy. II. Serum estradiol and progesterone patterns during nonconceptual cycles. *Fertil Steril*. 1983 Jun;39(6):766-71.
- Howles CM, Macnamee MC, Edwards RG. Follicular development and early luteal function of conception and non-conceptual cycles after human in-vitro fertilization: endocrine correlates. *Hum Reprod*. 1987 Jan;2(1):17-21.
- Roque M, Haahr T, Geber S, Esteves SC, Humaidan P. Fresh versus elective frozen embryo transfer in IVF/ICSI cycles: a systematic review and meta-analysis of reproductive outcomes. *Hum Reprod Update*. 2019 Jan 1;25(1):2-14.
- Blockeel C, Drakopoulos P, Santos-Ribeiro S, Polyzos NP, Tournaye H. A fresh look at the freeze-all protocol: a SWOT analysis. *Hum Reprod*. 2016 Mar;31(3):491-7.
- Tavaniotou A, Smits J, Bourgain C, Devroey P. Comparison between different routes of progesterone administration as luteal phase support in infertility treatments. *Hum Reprod Update*. 2000 Mar-Apr;6(2):139-48.
- Salehpour S, Saharkhiz N, Nazari L, Sobhaneian A, Hosseini S. Comparison of Subcutaneous and Vaginal Progesterone Used for Luteal Phase Support in Patients Undergoing Intracytoplasmic Sperm Injection Cycles. *JBRA Assist Reprod*. 2021 Apr 27;25(2):242-245.
- Griesinger G, Blockeel C, Kahler E, et al. Dydrogesterone as an oral alternative to vaginal progesterone for IVF luteal phase support: A systematic review and individual participant data meta-analysis. *PLoS One*. 2020 Nov 4;15(11):e0241044.
- Khrouf M, Slimani S, Khrouf MR, et al. Progesterone for Luteal Phase Support in In Vitro Fertilization: Comparison of Vaginal and Rectal Pessaries to Vaginal Capsules: A Randomized Controlled Study. *Clin Med Insights Womens Health*. 2017 Jan 5;9:43-47.
- Nahoul K, Dehennin L, Jondet M, Roger M. Profiles of plasma estrogens, progesterone and their metabolites after oral or vaginal administration of estradiol or progesterone. *Maturitas*. 1993 May;16(3):185-202.
- Vuong LN, Pham TD, Le KTQ, et al. Micronized progesterone plus dydrogesterone versus micronized progesterone alone for luteal phase support in frozen-thawed cycles (MIDRONE): a prospective cohort study. *Hum Reprod*. 2021 Jun 18;36(7):1821-1831.
- Griesinger G, Blockeel C, Tournaye H. Oral dydrogesterone for luteal phase support in fresh in vitro fertilization cycles: a new standard? *Fertil Steril*. 2018 May;109(5):756-762.
- Barbosa MW, Silva LR, Navarro PA, Ferriani RA, Nastri CO, Martins WP. Dydrogesterone vs progesterone for luteal-phase support: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016 Aug;48(2):161-70.
- Griesinger G, Tournaye H, Macklon N, et al. Dydrogesterone: pharmacological profile and mechanism of action as luteal phase support in assisted reproduction. *Reprod Biomed Online*. 2019 Feb;38(2):249-259.
- Aghsa MM, Rahmanpour H, Bagheri M, Davari-Tanha F, Nasr R. A randomized comparison of the efficacy, side effects and patient convenience between vaginal and rectal administration of Cyclogest(®) when used for luteal phase support in ICSI treatment. *Arch Gynecol Obstet*. 2012 Oct;286(4):1049-54.
- Serour, A. Luteal Phase Support In Fresh IVF/ICSI Cycles. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2012; 119: S533-S533.
- Tay PY, Lenton EA. The impact of luteal supplement on pregnancy outcome following stimulated IVF cycles. *Med J Malaysia*. 2005 Jun;60(2):151-7.
- Lightman A, Kol S, Itskovitz-Eldor J. A prospective randomized study comparing intramuscular with intravaginal natural progesterone in programmed thaw cycles. *Hum Reprod*. 1999 Oct;14(10):2596-9.
- Tomic V, Tomic J, Klaic DZ, Kasum M, Kuna K. Oral dydrogesterone versus vaginal progesterone gel in the luteal phase support: randomized controlled trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2015 Mar;186:49-53.

Additional Intramuscular Progesterone in Luteal Phase Support

20. Cicinelli E, de Ziegler D. Transvaginal progesterone: evidence for a new functional 'portal system' flowing from the vagina to the uterus. *Hum Reprod Update*. 1999 Jul-Aug;5(4):365-72.
21. Yanushpolsky E, Hurwitz S, Greenberg L, Racowsky C, Hornstein M. Crinone vaginal gel is equally effective and better tolerated than intramuscular progesterone for luteal phase support in in vitro fertilization-embryo transfer cycles: a prospective randomized study. *Fertil Steril*. 2010 Dec;94(7):2596-9.
22. Abate A, Brigandi A, Abate FG, Manti F, Unfer V, Perino M. Luteal phase support with 17alpha-hydroxyprogesterone versus unsupported cycles in in vitro fertilization: a comparative randomized study. *Gynecol Obstet Invest*. 1999;48(2):78-80.
23. Nawroth F, Ludwig M. What is the 'ideal' duration of progesterone supplementation before the transfer of cryopreserved-thawed embryos in estrogen/progesterone replacement protocols? *Hum Reprod*. 2005 May;20(5):1127-34.
24. Miles RA, Paulson RJ, Lobo RA, Press MF, Dahmouh L, Sauer MV. Pharmacokinetics and endometrial tissue levels of progesterone after administration by intramuscular and vaginal routes: a comparative study. *Fertil Steril*. 1994 Sep;62(3):485-90.
25. Aboulghar MA, Amin YM, Al-Inany HG, et al. Prospective randomized study comparing luteal phase support for ICSI patients up to the first ultrasound compared with an additional three weeks. *Hum Reprod*. 2008 Apr;23(4):857-62.
26. Abdelhakim AM, Abd-El Gawad M, Hussein RS, Abbas AM. Vaginal versus intramuscular progesterone for luteal phase support in assisted reproductive techniques: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Gynecol Endocrinol*. 2020 May;36(5):389-397.
27. Van der Linden M, Buckingham K, Farquhar C, Kremer JA, Metwally M. Luteal phase support for assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jul 7;2015(7):CD009154.
28. Child T, Leonard SA, Evans JS, Lass A. Systematic review of the clinical efficacy of vaginal progesterone for luteal phase support in assisted reproductive technology cycles. *Reprod Biomed Online*. 2018 Jun;36(6):630-645.
29. Labarta E, Mariani G, Paoletti S, et al. Impact of low serum progesterone levels on the day of embryo transfer on pregnancy outcome: a prospective cohort study in artificial cycles with vaginal progesterone. *Hum Reprod*. 2021 Feb 18;36(3):683-692.
30. Labarta E, Mariani G, Holtmann N, Celada P, Remohí J, Bosch E. Low serum progesterone on the day of embryo transfer is associated with a diminished ongoing pregnancy rate in oocyte donation cycles after artificial endometrial preparation: a prospective study. *Hum Reprod*. 2017 Dec 1;32(12):2437-2442.
31. Tu J, Lin G, Gong F. Additional luteal support might improve IVF outcomes in patients with low progesterone level in middle luteal phase following a GnRH agonist protocol. *Gynecol Endocrinol*. 2021 Feb;37(2):132-136.
32. Alyasin A, Agha-Hosseini M, Kabirinasab M, Saeidi H, Nashtaei MS. Serum progesterone levels greater than 32.5 ng/ml on the day of embryo transfer are associated with lower live birth rate after artificial endometrial preparation: a prospective study. *Reprod Biol Endocrinol*. 2021 Feb 18;19(1):24.
33. Thomsen LH, Kesmodel US, Erb K, et al. The impact of luteal serum progesterone levels on live birth rates—a prospective study of 602 IVF/ICSI cycles. *Hum Reprod*. 2018 Aug 1;33(8):1506-1516.
34. Boynukalin FK, Gultomruk M, Turgut E, et al. Measuring the serum progesterone level on the day of transfer can be an additional tool to maximize ongoing pregnancies in single euploid frozen blastocyst transfers. *Reprod Biol Endocrinol*. 2019 Nov 29;17(1):102.
35. Melo P, Chung Y, Pickering O, et al. Serum luteal phase progesterone in women undergoing frozen embryo transfer in assisted conception: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2021 Aug 10:S0015-0282(21)00577-X.
36. Devine K, Richter KS, Widra EA, McKeeby JL. Vitrified blastocyst transfer cycles with the use of only vaginal progesterone replacement with Endometrin have inferior ongoing pregnancy rates: results from the planned interim analysis of a three-arm randomized controlled noninferiority trial. *Fertil Steril*. 2018 Feb;109(2):266-275.
37. Devine K, Richter KS, Jahandideh S, Widra EA, McKeeby JL. Intramuscular progesterone optimizes live birth from programmed frozen embryo transfer: a randomized clinical trial. *Fertil Steril*. 2021 May 12:S0015-0282(21)00298-3.
38. Polat M, Mumusoglu S, Bozdogan G, Ozbek IY, Humaidan P, Yarali H. Addition of intramuscular progesterone to vaginal progesterone in hormone replacement therapy in vitrified-warmed blastocyst transfer cycles. *Reprod Biomed Online*. 2020 Jun;40(6):812-818.
39. Elgindy E, Elsedek MS. Day 5 expanded blastocysts transferred on same day have comparable outcome to those left for more extended culture and transferred on day 6. *J Assist Reprod Genet*. 2012 Oct;29(10):1111-5.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Uludağ Fournier Gangreni Şiddet İndeksi'nin Fournier Gangreni'nde Prognozu Değerlendirmedeki Katkısı

Mehmet Sait BERHUNİ, Hüseyin YÖNDER, Hasan ELKAN, Faik TATLI,
Ali UZUNKÖY

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye.

ÖZET

Fournier gangreni (FG), perineal, perianal ve ürogenital deri ve deri altı dokuların gangrenöz süpüratif bir hastalığıdır. Bu çalışmada kliniğimizde FG nedeniyle opere ettiğimiz hastalarımızda, Uludağ Fournier Gangreni Şiddet İndeksi (UFGSI)'ni kullanarak morbidite ve mortalitenin öngörülebilirliğini değerlendirmeyi amaçladık. Çalışmaya Ocak 2012 ile Aralık 2022 tarihleri arasında kliniğimizde FG nedeniyle ameliyat edilen ve çalışma kriterlerini karşılayan 35 hasta dahil edildi. Veriler retrospektif olarak hasta dosyaları incelenerek toplandı. 35 hastanın 10 tanesinde UFGSI skoru 9 ve üzerinde idi ve bu hastaların üçünde hastalık mortal seyretti. Skoru 9'un altında olan 25 hastadan sadece birinde mortalite görüldü. Tüm agresif tedavi seçeneklerine rağmen FG'nin mortalite oranı yüksektir. UFGSI skorlama sistemi mortalitenin güvenilir bir öngörücüsü gibi görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Fournier Gangreni. Fournier Gangreninde Mortalite. UFGSI Skoru.

Contribution of Uludağ Fournier Gangrene Severity Index to Evaluating Prognosis in Fournier Gangrene

ABSTRACT

Fournier's gangrene (FG) is a gangrenous, suppurative disease of the perineal, perianal, and urogenital skin and subcutaneous tissues. This study aimed to assess our patients who underwent FG surgery in our clinic using the Uludağ Fournier Gangrene Severity Index (UFGSI) to predict mortality and morbidity. The study included 35 patients who underwent surgery for FG in our clinic between January 2012 and December 2022 and met the study criteria. Data were collected retrospectively by reviewing patient files. The severity score was more than 9 in 10 of the 35 patients, and the disease was fatal in three of them. Only one of the 25 patients with scores below the threshold died. Despite all aggressive treatment options, FG has a high mortality rate. The UFGSI scoring system appears to be a reliable predictor of mortality.

Keywords: Fournier's Gangrene. Mortality in Fournier's Gangrene. UFGSI Score.

Fournier gangreni (FG), perianal ve genital bölgenin cilt-cilt altı dokularının polimikrobiyal kökenli nekrotizan fasiitidir. Etiyolojide sıklıkla bu bölgelerin enfeksiyonu ve lokal travmalar vardır. İlk olarak 1764 yılında tanımlanmıştır¹. Görülme insidansı yaklaşık 1,6/100000'dir. Hastalık diyabetik ve alkol kullanan kişilerde daha sık gözlenir. Her iki cinste ve her yaşta

görülebilir. Sıklıkla görüldüğü yaş aralığı 55-65 yaş aralığıdır ve erkeklerde on kat daha sık görülür²⁻⁴.

Tanı için her ne kadar fizik muayene yeterli olsa da özellikle hastalığın yayılımının tespiti için bilgisayarlı tomografi başvuru görüntüleme yöntemidir⁵. Tedavisinde genellikle septik tabloya bağlı hastalarda sıvı elektrolit dengesizliği mevcut olup agresif resüsitasyon uygulanır. Aynı zamanda tüm nekrotik dokuların rezeksiyonunu içeren geniş debridmanlar uygulanır². Antibiyoterapi tedavinin bir diğer önemli basamağıdır. Genellikle geniş spektrumlu ve ampirik başlanan antibiyotikler alınan kültür sonucuna göre revize edilir. Hasta başarılı bir şekilde tedavi edilmişse özellikle debridmanlara bağlı ciddi doku kaybının olduğu olgularda, restoratif cerrahi ile tedavi tamamlanır. Tüm agresif tedavilere rağmen literatürde mortaliteyi %60 ve üzeri gösteren çalışmalar mevcuttur³.

Mortalite üzerine etkili faktörler; hastalıkla, hastayla ve hekimle ilişkili parametrelerden kaynaklanabilir. Uygun antibiyoterapiler ve agresif cerrahi

Geliş Tarihi: 08.Şubat.2024

Kabul Tarihi: 04.Temmuz.2024

Dr. Mehmet Sait BERHUNİ
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Genel Cerrahi Anabilim Dalı,
Şanlıurfa, Türkiye.
Tel: 0505 272 68 93
E-posta: drmsaitberhuni@hotmail.com

Yazarların ORCID Bilgileri:

Mehmet Sait BERHUNİ: 0000-0003-4617-069X
Hüseyin YÖNDER: 0000-0001-6349-1773
Hasan ELKAN: 0000-0003-3781-7527
Faik TATLI: 0000-0002-7488-1854
Ali UZUNKÖY: 0000-0002-1857-4681

debridmanlar hekim ile ilişkili faktörlerdir⁶⁻⁷. Hastanın fizyolojik durumu (elektrolit imbalansı, taşikardi, anemi, lökositoz, takipne, asit – baz dengesi) ve yaş hasta ile ilgili faktörleri belirler⁸⁻¹⁰. Hastalığın yayılım derecesi ise hastalığa neden olan mikroorganizmanın agresifliği veya konakçının immün sisteminin baskılanma düzeyi hakkında fikir verir¹¹⁻¹².

Hastalığın mortalitesi için prediktif skorlama sistemleri mevcuttur. Bu şiddet skorlarından en çok kullanılanlarından biri Yılmazlar ve arkadaşları tarafından 2010 yılında tanımlanan Uludağ Fournier Gangreni Şiddet İndeksi (UFGSI)'dir¹³. Bu şiddet skoru çok değişkenli analizlerle belirlenen önemli faktörlerin Fournier Gangreni Şiddet İndeksi (FGSI)'ne⁶ eklenmesiyle oluşturulmuştur (Tablo I). Bu şiddet indeksine göre 9 ve üzeri skorlarda hastaların mortalite ve morbidite riski anlamlı şekilde artmaktadır.

Biz bu çalışmamızda kliniğimizde FG nedeniyle opere ettiğimiz hastalarımızın verilerini UFGSI'ni kullanarak değerlendirmeyi amaçladık.

antibiyoterapileri başlandı ve cerrahiye alınıp sağlıklı dokulara ulaşana kadar debridmanlar uygulandı.

Çalışmada verileri eksik olan ve ilk debridmanları dış merkezde yapıp tarafımıza refere edilen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastalar, yaş, cinsiyet, yandaş hastalık, debridman sayısı, yatış süresi, mortalite bilgileri ve UFGSI skorlama sistemindeki parametreler açısından değerlendirildi.

Bulgular

Çalışmaya kriterleri karşılayan toplamda 35 hasta dahil edildi. Hastaların 17 (%48,6) tanesi kadın, 18 (%51,4) tanesi erkekti. Ortalama yaş $\pm 54,6$ idi (17-103 yaş). Hastaların 28 (%80) tanesinde eşlik eden yandaş hastalığı mevcuttu. Yandaş hastalık olarak en sık 23 (%65,7) hastada diyabet eşlik etmekteydi. Hastalara ortalama $\pm 3,1$ (1-6) debridman uygulandı (Resim-1). Mortalite gözlenen 4 hastamızın ortalama debridman sayısı $\pm 4,25$ (3-6) iken, mortalite gözlenmeyen 31 hastamızın ortalama debridman sayısı $\pm 2,86$ (1-8) olarak tespit edildi.

Gereç ve Yöntem

Çalışma için; Harran Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 30.10.2023 tarih ve 20 numaralı oturumundan, HRÜ/23.20.02 karar numaralı onayı alınmıştır.

Kliniğimizde Ocak 2015- Aralık 2022 tarihleri arasında FG nedeniyle opere edilen hastaların dosyaları geriye dönük incelendi. Hastalarda tanı fizik muayene odaklı konmuş olup genital ve perianal bölgede hassasiyet, endurasyon, siyanoz, gangren ve cilt altı krepatasyon saptanan olgular FG olarak kabul edildi. Hastalar hızlıca sıvı ve elektrolit imbalansı açısından resüsite edildi. Geniş spektrumlu



Şekil 1.
Fournier Gangrenli Hasta Debridman Öncesi ve Sonrası

Tablo I. Uludağ Fournier Gangreni Şiddet İndeksi (UFGSI)

| A- Fizyolojik Parametreler | | | | | | | | | |
|---|------|---------|---------|-----------|---------|---------|---------|---------|-------|
| Ateş(°C) | >41 | 39-40,9 | - | 38,5-38,9 | 36-38,4 | 34-35,9 | 32-33,9 | 30-31,9 | <29,9 |
| Kalp Atış Hızı(dakika) | >180 | 140-179 | 110-139 | - | 70-109 | - | 55-69 | 40-54 | <39 |
| Solunum Hızı (dakika) | >50 | 35-49 | - | 25-34 | 12-24 | 10-11 | 6-9 | - | <5 |
| Serum potasyum (mmol/L) | >7 | 6-6,9 | - | 5,5-5,9 | 3,5-5,4 | 3-3,4 | 2,5-2,9 | - | <2,5 |
| Serum sodyum (mmol/L) | >180 | 160-179 | 155-159 | 150-154 | 130-149 | - | 120-129 | 110-119 | <110 |
| Serum kreatinin (mg/100ml) (x2 akut renal yetmezlik için) | >3,5 | 2-3,4 | 1,5-1,9 | - | 0,6-1,4 | - | <0,6 | - | - |
| Hematokrit (%) | >60 | - | 50-59 | 46-49 | 30-45 | - | 20-29 | - | <20 |
| Lökosit sayısı (x1000/mm ³) | >40 | - | 20-39,9 | 15-19,9 | 3-14,9 | - | 1-2,9 | - | <1 |
| Serum bikarbonat (venöz, mmol/L) | >52 | 41-51 | - | 32-40 | 22-31 | - | 18-21 | 15-17 | <15 |
| B- Yayılım Skoru | | | | | | | | | |
| Fournier gangreni ürogenital ve/veya anorektal bölgeye sınırlı, '1' ekleyin | | | | | | | | | |
| Fournier gangreni pelvik bölgeye sınırlı '2' ekleyin | | | | | | | | | |
| Fournier gangreni pelvik bölgenin dışına uzanıyor '6' ekleyin | | | | | | | | | |
| C- Yaş Skoru | | | | | | | | | |
| Yaş > 60 yaş, '1' ekleyin | | | | | | | | | |
| Yaş < 60 yaş, '0' ekleyin | | | | | | | | | |
| UFGSI = A+B+C | | | | | | | | | |

Fournier Gangreni'nde Prognoz

Hastaların ortalama yatış süresi $\pm 15,9$ (3-34 gün) gündü. Toplamda 4 hasta (%11,4) ex oldu. Mortalite gerçekleşen 4 hastamızın 3'ü kadın 1'i erkekti ve ortalama yaşları ± 72 (48-94) idi. Mortalite gelişen hastaların UFGSI skoru ortalama $\pm 16,2$ idi (8-22). Şifa ile taburcu edilen 31 hastanın UFGSI ise ortalama $\pm 6,8$ 'di (3-14). UFGSI skoru eşik değer üzerinde olan 10 hasta mevcuttu ve bunların 3'ünde (%30) hastalık mortal seyretti. Hastaların tamamında mortalite nedeni septik şoktu. Şiddet skoru eşik değer altında olan 25 hastanın sadece birinde (%4) mortalite gözlemlendi (Tablo II). Bu hasta klinikte takip edilen bir hastaydı ve mortalite nedeni akut miyokard infarktüsüydü.

Tablo II. Fournier Olgularının Bulguları

| | Hasta Sayısı | Yüzde (%) |
|----------------------------|--------------|-----------|
| Cinsiyet | | |
| Kadın | 17 | 48,6 |
| Erkek | 18 | 51,4 |
| Yandaş Hastalık | | |
| Var | 28 | 80 |
| Yok | 7 | 20 |
| UFGSI | | |
| < 9 | 25 | 71,4 |
| 9 ve üstü | 10 | 28,6 |
| Mortalite | | |
| Toplam | 4 | 11,4 |
| UFGSI < 9 (25 hasta) | 1 | 4 |
| UFGSI 9 ve üstü (10 hasta) | 3 | 30 |

Tartışma ve Sonuç

Fournier gangreni süperatif polimikrobiyal bir bakteriyel enfeksiyondur. Perineal, perianal ve ürogenital bölgenin nekrotizan fasiitidir³. Diabet, alkol bağımlılığı, HIV, lösemi, kemoterapi, karaciğer kronik hastalıkları, ateroskleroz gibi yandaş hastalıklar hastalık için risk faktörü oluştururlar. Anal ve üriner bölgenin lokal enfeksiyöz hastalıkları ve bu bölgelere yapılan invaziv girişimler diğer risk faktörleri olarak karşımıza çıkmaktadır¹⁴.

Bu risk faktörleri hastanın bağışıklık sistemini baskılayarak FG'nin ortaya çıkması ve ilerlemesi için uygun bir ortam yaratır. İmmün sistemi düşük konakçılarda perinede bulunan simbiyotik bakteriler de FG gelişiminde rol oynarlar¹⁴. Her yaş grubunda görülebilse de ortalama görülme yaşı literatür bilgileri ışığında 50-70 yaş aralığında belirtilmektedir. FG erkeklerde on kat daha fazla görülür⁴. Hastalık her ne kadar erkeklerde daha çok gözlemlense de kadınlarda daha yaygın bir tutulum gösterme eğilimindedir. Bu durum kadın pelvisin anatomik yapısıyla ilişkili gibi görünmektedir. Sarkut ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada kadın cinsiyetin istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmış debridman sayısı ve

uzamış yoğun bakım yatışı ile ilişkili olduğu ortaya konmuş olsa dahi, mortalite üzerinde cinsiyetin etkili bir faktör olmadığı gözlemlenmiştir¹⁵. Bizim çalışmamızdaki toplam 35 hastanın 18' erkekti, mortalite görülen 4 hastanın 3'ü kadındı.

Klinikte lokal enfeksiyon bulgularından sistemik sepsis veya septik şok bulgularına kadar değişkenlik gösterebilen bir tablo ile hastalık karşımıza çıkabilir. Gaz üreten bakterilerin varlığını en iyi gösteren muayene bulgusu olan cilt altı krepitasyon, tüm hastalarda saptanamadığı için; tanıda esas yöntem fizik muayene olmakla beraber, genellikle bilgisayarlı tomografi (BT) ile tanı verifiye edilir⁵. BT'nin FG tanısında duyarlılığı %88,5, özgüllüğü ise %93,3'tür. Kontrastlı BT ile fasya tutulumunun derecesi ve hastalığın rektal kaynaklı olup olmadığı tespit edilebilir¹⁶⁻¹⁸. MR'ın uzun çekim süresi ameliyatı geciktirebileceğinden bu görüntüleme yönteminin postoperatif değerlendirmede kullanılmasının daha uygun olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur¹⁹. Ultrason ise hem sınırlı görüş alanı hem de basıya bağlı ortaya çıkan şiddetli ağrı nedeniyle FG'de sınırlı kullanım alanına sahiptir²⁰. Çalışmamızdaki hastaların tamamının tanısı fizik muayene ile konuldu.

Agresif cerrahi ve medikal tedavi modalitelerine rağmen günümüzde FG mortalitesi halen yüksek seyretmektedir. Literatürde merkezlerin deneyim ve ekipman açısından donanımından kaynaklanan geniş bir yelpazede (% 6-60) mortalite bildiren çalışmalar mevcuttur²¹⁻²². Diyabet, alkolizm, kazanılmış immün yetmezlik, travma, genitoüriner enfeksiyonlar ve immünsüpresyon nedeniyle ölüm oranları artmaktadır. Hastalıkla ilişkili ölüm nedenlerinin çoğu arasında sepsis, böbrek yetmezliği, koagülopati, diyabetik ketoasidozun neden olduğu koma ve çoklu organ yetmezliği yer alır. İleri yaş ve enfeksiyonun yayılma skoru hastanın sağkalımını olumsuz etkileyen temel prognostik faktörlerdir. Tedavide gecikme, hastaneye başvuruda septik şok, pozitif kan kültürü, üre düzeyinde artış, anorektal enfeksiyon kaynağı, diyabet ve immünsüpresif bozukluklar birçok çalışmada bahsedilen diğer olumsuz faktörlerdir²².

FG tedavisi sıklıkla multidisipliner yaklaşım gerektirir. Hastalığın tedavisinin esası; sıvı resüsitasyonu, geniş spektrumlu antibiyoterapiler ve tüm enfekte dokuları içeren geniş debridmanlardan oluşur⁵. Bunların içerisinde en önemli basamak şüphesiz erken ve tam cerrahi debridmandır²³⁻²⁴. Hastanın başvuru anından itibaren ilk altı saat içerisinde ameliyata alınması ile mortalitenin anlamlı azaldığını gösteren çalışmalar mevcuttur²⁵. Yara kontrollerinde sıklıkla bu debridmanlar defalarca tekrarlanabilir. Seçilmiş hastalarda fekal bulaşı engellemek amacıyla fekal diversiyon düşünülebilir.

FG'li hastalar sıklıkla tekrarlayan cerrahi debridmanlara ihtiyaç duyarlar. Bir çalışma bu debridman sayısını hayatta kalanlar için 2,3 ve ölen

hastalar için 5,2 olmak üzere ortalama 3,5 olarak tespit etmiştir²⁶. Bizim çalışmamızdaki hastalarda debridman sayısı ortalama 3,1 olarak tespit edildi.

Yara takibi konvansiyonel yöntemlerle yapılabileceği gibi vakum yardımcı yara örtüleri (VAC) de kullanılabilir. Hiperbarik oksijen tedavisi tedavinin bir diğer ayağını oluşturur²⁷. Tedavi sonrası oluşan doku defektleri mümkünse primer kapatılır. Doku kaybı çok fazla ise rekonstrüksiyon için kısmi kalınlıkta deri grefti veya flepler önerilmektedir²⁸. Çalışmamızın ana hedefleri arasında incelenmesi de, 35 hastamızın 23 tanesinde VAC kullanıldığı ve mortalite gözlenmeyen 31 hastanın 17'sinde primer yara kapatılması uygulandığı, 14'nün geniş doku defektleri nedeniyle rekonstrüksiyon amaçlı plastik cerrahiye konsülte edildiği tespit edildi.

FG'de hastalığın şiddetinin tayini ve mortalitenin tahmin edilmesinde kullanılan şiddet skorları mevcuttur. 1995 yılında Laor ve arkadaşları tarafından FGSI skorlama sistemi tanımlanmıştır. Bu skorlama sistemi; hemostazis'in FG'nin ciddiyetinden etkilendiğini göz önünde bulundurarak, yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların mortalite beklentilerini ölçmeye yönelik kullanılan APACHE II skorunun modifikasyonu ile elde edilmiştir. FGSI skoru, FG'li hastalarda mortaliteyi %75 olasılıkla, sağkalımı ise %78 olasılıkla tahmin edebilir⁶.

2010 yılında Yılmazlar ve arkadaşları tarafından FGSI'e çok değişkenli analizlerle belirlenen faktörlerin eklenmesi ile UFGSI elde edilmiştir. Bu yeni skorlama sisteminin getirdiği yeni faktörler; disseminasyon skoru ve yaş skorudur. UFGSI skorlama sistemi ile FG'li hastaların mortalitesi %94 olasılıkla, sağkalımı ise %81 olasılıkla tahmin edilebilir¹³.

Bu skorlama sistemleri sayesinde hastalığın seyri ve mortalite riskinin doğru tahmin edilmesi; hekimlere hem tedaviyi yönlendirme hem de hastaların beklentilerini yönetmesinde yardımcı olabilir²⁹. Örneğin UFGSI skorlama sistemine göre 60 yaş üzeri, yaygın hastalığı olan ve yüksek skorlu hastalar, mortalite riski yüksek olan hastalar olup yoğun bakım ünitesinde deneyimli bir ekip tarafından tedavi edilmelidir. UFGSI skoru 9'un altında olanlar ise yaşam şansı yüksek olan ve nadiren yoğun bakım ihtiyacı olan hastalardır. Bu hastaları klinikte takip etmek, yoğun bakım ünitesinden kaynaklanabilecek morbiditelerden ve gereksiz maliyetlerden kaçınmak amacıyla daha uygun olacaktır.

Biz çalışmamızda 2010 yılında Yılmazlar ve arkadaşları tarafından tariflenen ve FG'de mortalite ve morbiditenin öngörülebilirliğini sağlayan UFGSI skoruyla hastalarımızı değerlendirdik. Yılmazlar ve arkadaşları tarafından hazırlanan UFGSI skoruna göre 9 ve üzerinde skor alan hastalarda mortalite anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Bizim çalışmamızda eşik değer olan 9 ve üstünde olan toplamda 10 hastamız

mevcuttu ve bunların üçünde mortalite görüldü. Bulgularımıza göre toplamda hastalığın mortal seyrettiği 4 hastamız mevcuttu ve bunların ortalama UFGSI skoru 16.2 idi. Bu hastaların birinde şiddet skoru 8 idi ve skorlama sisteminin eşik değer olarak kabul ettiği 9 skorunun altındaydı. Mortalite gözlenmeyen 31 hastanın ortalama UFGSI skoru 6,8 olarak tespit edildi. Şiddet skoru eşik değer ve üzerinde olan 10 hastanın üçünde (%30) mortalite saptandı. Şiddet skoru 9 ve aşağısında olan 25 hastanın sadece birinde (%4) hastalık mortal seyretti.

Çalışmamızın bazı sınırlamaları bulunmaktadır. İlk olarak, çalışma örneklem büyüklüğü nispeten küçüktür ve bu durum, sonuçların genelleştirilebilirliğini sınırlayabilir. Daha büyük örneklem gruplarıyla yapılacak çalışmalar, bulguların doğruluğunu ve güvenilirliğini artıracaktır. İkinci olarak çalışmanın retrospektif olması bir diğer sınırlayıcı etken olarak değerlendirilebilir.

Sonuç olarak FG, yüksek mortalite oranları nedeniyle erken tanı ve agresif tedavi açısından önem arz etmektedir. Bu yıkıcı klinik tabloda bir diğer önemli nokta, klinisyenlerin hasta beklentilerini yönetmek ve tedavinin doğru planlanmasını sağlamak için doğru mortalite tahmininde bulunan şiddet skorlarına ihtiyaç duymasıdır. Çalışmamızdaki bulgularla UFGSI eşik değerinden yüksek skorlu hastalarda mortalitenin %30, eşik değerden düşük skorlu hastalarda ise mortalitenin %4 olması UFGSI skorlama sisteminin güvenilir bir skorlama sistemi olduğu konusunda kanaat oluşturmuştur. Yıkıcı olan bu hastalıkta en büyük sorun mortalite olduğundan yüksek risk grubundaki hastaların yönetiminde ekstra dikkat gerekmektedir. Bu verilerin prospektif ve daha geniş volumlü olgu içeren çalışmalarla desteklenmesi uygun olacaktır.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Harran Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Onay Tarihi: 30.10.2023

Karar No: HRÜ/23.20.02

Araştırmacı Katkı Beyanı:

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

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Bu çalışmada finansal destek kullanılmamıştır.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Baurienne H. Sur une plaie contuse qui s' est terminée par le sphacele de le scrotum. J Med Chir Pharm. 1764;20:251-6.
2. Prohorov AV. Furnier's gangrene. Kazan Med J 2016;97:256-61.
3. Montrieff T, Long B, Koyfman A, Auerbach J. Fournier Gangrene: A Review for Emergency Clinicians. J Emerg Med. 2019 Oct;57(4):488-500.

Fourrier Gangreni'nde Prognoz

4. Chernyadyev SA, Ufimtseva MA, Vishnevskaya IF, et al. Fournier's Gangrene: literature review and clinical cases. *Urol Int* 2018;101:91-97.
5. Mallikarjuna MN, Vijayakumar A, Patil VS et al. Fournier's gangrene: Current Practices. *ISRN Surg* 2012: 937-42.
6. Laor E, Palmer LS, Tolia BM, Reid RE, Winter HI. Outcome prediction in patients with Fournier's gangrene. *The Journal of urology* 1995; 154: 89-92.
7. Pessa ME, Howard RJ (1985) Necrotizing Fasciitis. *Surg Gynecol Obstet* 161:357-361.
8. Ersay A, Yilmaz G, Akgün Y et al. Factors affecting mortality of Fournier's gangrene: review of 70 patients. *ANZ J Surg* 2007; 77:43-48.
9. Dahm P, Roland FH, Vaslef SN et al. Outcome analysis in patients with primary necrotizing soft tissue infections of the male genitalia. *Urology* 2000; 56:31-36.
10. Tuncel A, Aydin O, Tekdogan U et al. Fournier's gangrene: three years of experience with 20 patients and validity of the Fournier's gangrene severity index score. *Eur Urol* 2006; 50:838-843.
11. Eke N. Fournier's gangrene: a review of 1726 cases. *Br J Surg* 2000; 87:718-728.
12. Yilmazlar T, Ozturk E, Alsoy A, Ozguc H. Necrotizing soft tissue infections: APACHE II score, dissemination, and survival. *World J Surg* 2007; 31:1858-1862.
13. Yilmazlar T, Ozturk E, Ozguc H, Ercan I, Vuruskan H, Oktay B. Fournier's gangrene: an analysis of 80 patients and a novel scoring system. *Tech Coloproctol*. 2010;14:217-23.
14. Sarkis P, Farran F, Khoury R, et al. Gangrène de Fournier : revue de la littérature récente[Fournier's gangrene: a review of the recent literature]. *Prog Urol*. 2009;19(2):75-84.
15. Sarkut P, Işık Ö, Öztürk E, Gülcü B, Ercan İ, Yılmazlar T. Gender does not affect the prognosis of Fournier's gangrene: a case-matched study. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2016;22:541-4.
16. Fernando SM, Tran A, Cheng W, et al. Necrotizing soft tissue infection: diagnostic accuracy of physical examination, imaging, and LRINEC score: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg*. 2019;269(1):58-65. 73.
17. Zacharias N, Velmahos GC, Salama A, et al. Diagnosis of necrotizing soft tissue infections by computed tomography. *Arch Surg*. 2010;145(5):452-455. 74.
18. Ballard DH, Mazaheri P, Raptis CA, et al. Fournier Gangrene in men and women: appearance on CT, Ultrasound, and MRI and what the surgeon wants to know. *Can Assoc Radiol J*. 2020;71(1):30-39.
19. Yoneda A, Fujita F, Tokai H, et al. MRI can determine the adequate area for debridement in the case of Fournier's gangrene. *Int Surg*. 2010;95(1):76-79.
20. Avery LL, Scheinfeld MH. Imaging of penile and scrotal emergencies. *Radiographics*. 2013;33(3):721-740.
21. Barupal SR, Soni ML, Barupal R. Factors Affecting Mortality Following Necrotizing Soft-Tissue Infections: Randomized Prospective Study. *J Emerg Trauma Shock*. 2019;12:108-16.
22. 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.
23. Zhang KF, Shi CX, Chen SY, Wei W. Progress in multidisciplinary treatment of Fournier's gangrene. *Infect Drug Resist*. 2022;15:6869-6880.
24. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: international Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit Care Med*. 2017;45(3):486-552.
25. Nawijn F, Smeeing DPJ, Houwert RM, et al. Time is of the essence when treating necrotizing soft tissue infections: a systematic review and meta-analysis. *World J Emerg Surg*. 2020;15:4.
26. Chawla SN, Gallop C, Mydlo JH. Fournier's Gangrene: an analysis of repeated surgical debridement. *Eur Urol*. 2003;43(5):572-575.
27. Pastore AL, Palleschi G, Ripoli A, et al. A multistep approach to manage Fournier's gangrene in a patient with unknown type II diabetes: surgery, hyperbaric oxygen, and vacuum-assisted closure therapy: a case report. *J Med Case Rep* 2013; 3; 7.
28. Karian LS, Chung SY, Lee ES. Reconstruction of defects after Fournier gangrene: a systematic review. *Eplasty*. 2015;15:e18.
29. Eğin S., Kamalı S., Hot S., Gökçek B., Yeşiltaş M., Duman M.G., Alemdar A. The importance of the scoring system in Fournier's gangrene. *Ulus. Travma Acil Cerrahi Derg*. 2023;29:109-115.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Crush Sendromu İlişkili Enfeksiyonlar: 2023 Türkiye Depremi Sonrasında Bir Üniversite Hastanesinde Görülen Yara Enfeksiyonlarının Retrospektif Analizi*

İpek KOÇER¹, Hadiye DEMİRBAKAN¹, Demet ARI², Aydın BÜDEYRİ³

¹ SANKO Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye.

² Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye.

³ SANKO Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye.

ÖZET

Depremzedelerde meydana gelen Crush sendromu sonrasında enfeksiyon morbidite ve mortaliteyi etkileyen komplikasyonlardan biridir. Çalışmamızın amacı, deprem sonrası travma ilişkili yaralanma ile hastanemize başvuran depremzedelerin yara kültürlerinde mikroorganizmaların sıklığını ve antibiyotik duyarlılık paternini belirlemektir. Yara kültürleri için yara yerlerinden alınan sürüntü ve doku örneklerinden izole edilen bakterilerin tanımlanma ve antibiyotik duyarlılıkları BD Phoenix (Becton Dickinson, ABD) ile yapıldı. Yara kültürlerinin değerlendirilmesinde Q skorlaması kullanıldı. Hastanemize deprem ilişkili yaralanma şikayetiyle toplam 552 hasta başvurdu. Bunlardan 186'sının yatışı yapıldı. Depremde 14 hastanın (11 kadın, 3 erkek) yaş ortalaması 36,5 (2-83), ortalama enkazda kalma süresi 23,5 saattir (8-120 saat). Hastaların 12'sine fasyotomi uygulanırken, 4'ünün çeşitli uzuvlarına amputasyon yapılmıştır. Üremesi olan 24 kültürden toplam 30 mikroorganizma izole edilirken; 6 kültürde üreme olmadı. Yara enfeksiyonlarının %30'u polimikrobiyal olup ilk sırada Gram negatif etkenler ikinci sırada ise Gram pozitif etkenlerin ürettiği saptanmıştır. En sık görülen etken *Acinetobacter baumannii* %56,7 (n:17) iken; diğerleri *Pseudomonas aureginosa* %10 (n:3), *Enterobacter cloace* %10 (n:3), *Enterococcus faecium* %10 (n:3), *Klebsiella pneumoniae* %6,7 (n:2) *Escherchia coli* %6,7 (n:2) olarak saptanmıştır. *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aureginosa* ve *Klebsiella pneumoniae* izolatlarında çoklu antibiyotik direnci olduğu izlenmiş olup hastane bakımı ilişkili enfeksiyon olduğu düşünülmüştür. Genellikle doğal afetlerden sonra çoklu ilaca dirençli mikroorganizmalar rapor edilmektedir. Crush sendromu hastane enfeksiyonları için risk oluştururken, erken ve uygun profilaktik antibiyotik tedavisi hastaların prognozunda önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Deprem. Crush Sendromu. Sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlar (SHİE). Gram negatif.

Crush Syndrome Related Infections: A Retrospective Analysis of Wound Infections in a University Hospital After the 2023 Earthquake in Turkey

ABSTRACT

Infection is one of the complications affecting morbidity and mortality after Crush syndrome in earthquake victims. The aim of our study was to determine the frequency and antibiotic susceptibility pattern of microorganisms in wound cultures of earthquake victims admitted to our hospital with post-earthquake trauma-related injuries. For wound cultures, identification and antibiotic susceptibility of bacteria isolated from wound swabs and tissue samples were performed with BD Phoenix (Becton Dickinson, USA). Q scoring was used for the evaluation of wound cultures. A total of 552 patients were admitted to our hospital with earthquake-related injuries. Of these, 186 were hospitalised. The mean age of 14 earthquake survivors (11 females, 3 males) was 36.5 years (2-83) and the mean duration of stay in the rubble was 23.5 hours (8-120 hours). Fasciotomies were performed in 12 of the patients and amputations were performed in 4 of them. A total of 30 microorganisms were isolated from 24 cultures, while 6 cultures were negative. It was found that 30% of the wound infections were polymicrobial and Gram-negative agents were isolated firstly and Gram-positive agents were isolated secondly. The most common agent was *Acinetobacter baumannii* 56.7% (n:17); the others were *Pseudomonas aureginosa* 10% (n:3), *Enterobacter cloace* 10% (n:3), *Enterococcus faecium* 10% (n:3), *Klebsiella pneumoniae* 6.7% (n:2), *Escherchia coli* 6.7% (n:2). Multiple antibiotic resistance was observed in *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aureginosa* and *Klebsiella pneumoniae* isolates and nosocomial infection was considered. Generally, multidrug resistant microorganisms are reported after natural disasters. Crush syndrome poses a risk for nosocomial infections and early and appropriate prophylactic antibiotic treatment is important in the prognosis of patients.

Keywords: Earthquakes. Crush syndrome. Healthcare-associated infections (HAI). Gram-negative.

Geliş Tarihi: 12.Mart.2024

Kabul Tarihi: 09.Temmuz.2024

Dr. İpek KOÇER
SANKO Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Gaziantep, Türkiye.
Tel: 0342 211 65 00-1489
E-posta: ipekkocer1@gmail.com

* 7. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji Kongresinde (1-5 Kasım 2023, Bodrum-Türkiye) Poster Bildiri olarak sunulmuştur.

Yazarların ORCID Bilgileri:
İpek KOÇER: 0000-0002-0631-6415
Hadiye DEMİRBAKAN: 0000-0003-4180-8201
Demet ARI: 0000-0001-8795-543X
Aydın BÜDEYRİ: 0000-0003-1894-5435

Türkiye'nin güneydoğusunda 6 Şubat 2023 tarihinde 11 büyük şehri ve komşu Suriye illerini etkileyen 7.7 ve 7.6 şiddetinde iki deprem meydana gelmiştir.¹ Bu depremlerde 50.000 kişinin üzerinde can kaybına yol açarken yüz binlerce kişi yaralanmıştır. Deprem sonrası travma ile ilişkili olarak Crush sendromu veya travmatik rabdomiyoliz, kas dokusunun uzun süreli ve sürekli basınca maruz kalması sonucu oluşmaktadır.² Crush sendromunun bir komplikasyonu olan kompartman sendromu, ekstremitelerde bulunan iskelet kaslarında basınç yükselmesine bağlı kapiller perfüzyon azalması, bunun sonucunda iskemi, fonksiyon bozukluğu ve dokuda nekroz ile ortaya çıkmaktadır. Çoğu cerrahi fasyotomi prosedürü, ameliyat bölgesinde kanama ve yara enfeksiyonlarını içeren ciddi komplikasyon riskleri getirdiğinden, yaralı ekstremitelerin tedavisi özellikle önemlidir.³ Çalışmamızın amacı, ezilme yaralanması ile başvuran depremedelerin yaralarının retrospektif olarak sonuçlarını incelemektir.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamızda 06.02.2023-21.03.2023 tarihleri arasında Sanko Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne deprem sonrası travma ilişkili yaralanma ile başvuran ve tedavi gören hastaların demografik özellikleri ve hastalardan gelen yara kültürlerinden elde edilen kültür sonuçları retrospektif olarak incelenmiştir. Ayrıca geçen yıl aynı dönem ortopedi ameliyatları sonrası alınan yara kültürü sonuçları da retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmaya yara debridmanı, amputasyon veya fasyotomi uygulanan hastalar dahil edilmiştir.

Mikrobiyolojik inceleme

Yara kültürleri için yara yerlerinden alınan sürüntü ve doku örneklerini Stuart taşıma besiyeri ile mikrobiyoloji laboratuvarına uygun koşullarda transfer edilmiştir. Örnekler %5 koyun kanlı agar, çikolata agar ve MacConkey agar besiyerlerine ekilmiştir ve 37° C'de 24- 48 saat inkübe edilmiştir. Üreyen kolonilerin tanımlanma ve antibiyotik duyarlılıkları tam otomatize sistem olan BD Phoenix (Becton Dickinson, ABD) ile yapılmıştır. Rutin laboratuvarıda üreyen mikroorganizmaların otomatize sistem ile tanımlama ve antibiyotik duyarlılıkları yapıldıktan sonra tüm Gram negatif suşların kolistin minimum inhibitör konsantrasyon değeri sıvı mikrodilüsyon temelli ticari sistem (*Diagnostics* I.n.c., *Slovakya*) ile çalışılmıştır. EUCAST klinik sınırlarına göre MİK değeri ≤ 2 µg/ml olan izolatlar kolistin duyarlı, >2 µg/ml olan izolatlar ise kolistin dirençli olarak değerlendirilmiştir.⁴

Örneklerin kalitesinin belirlenmesi ve izole edilen mikroorganizmanın gerçekte enfeksiyon etkeni olup olmadığını doğrulamak için Q skorlaması

kullanılmıştır.⁵ Bunun için örneklerden hazırlanan Gram boyama preparatlarının mikroskopik incelemesinde X10 ve X100 büyütmede görülen PNL ve epitel hücre sayıları kaydedilmiştir ve büyütme alanında görülen epitel hücre sayısı eksi puan olarak, nötrofil sayısı artı puan olacak şekilde eklenerek sayısal bir değer olarak 'Q skoru' oluşturulmuştur. Değerlendirme sonucunda Q skoru 1 ve üzerinde olan örneklerde üreyen mikroorganizmalar antibiyograma alınmıştır.

İstatiksel analiz

Tanımlayıcı istatistikler verinin uygunluğuna göre ortalama, standart sapma, ortanca, min-maks veya sayı ve yüzde olarak verilmiştir.

Bulgular

Hasta grubu

Hastanemize deprem ilişkili yaralanma şikayetiyle toplam 552 hasta başvurmuştur. Bunlardan 186'sının yatışı yapılarak tedavi edilmiştir. Depreme bağlı ezilme yaralanması olan, amputasyon veya fasyotomi uygulanan hastalardan 14'üne yara enfeksiyonu tanısı konulmuştur. Hastaların yaş aralığı 2 ile 83 (ort. 36,5) arasındaydı. Bunların 3'ü erkek 11'i ise kadınlardan oluşmaktaydı. Her hastanın kurtarılmadan önce enkaz altında kalma süresi 8 saat ile 120 saat arasında değişmekte olup ortalama süre 23,5 saattir. Tüm depremedelere hastaneye kabul edildiklerinde ampirik antibiyotik tedavisi başlanmış olup tetanoz aşılama yapılmıştır.

Yara yerlerinden alınan örneklerin 6 (%20)'sında üreme olmadı; 24 (%80)'ünde kültür pozitif saptanmıştır. Bu hastaların geçirmiş oldukları ortopedik operasyonlar Tablo 1'de verilmiştir. Hastaların 12'sine fasyotomi uygulanırken, 4'ünün çeşitli uzuvlarına amputasyon yapılmıştır.

Patojen bakterilerin mikrobiyolojik analizi

Yara enfeksiyonlarında üreyen toplam 32 mikroorganizmanın 29 (%89,7)'u Gram pozitif, 3 (%10,3)'ü Gram negatif bakterilerdi. Yara enfeksiyonların 7 (%21,9)'si polimikrobiyald; 17'sinde tek etken, 6'sında iki etken, birinde ise üç etken izole edildi. En sık görülen etken *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*) %55,9 (n:19) iken; diğerleri *Pseudomonas aureginosa* (*P. aureginosa*) %9,3 (n:3), *Enterobacter cloace* (*E. cloace*) %9,3 (n:3), *Enterococcus faecium* (*E. faecium*) %9,3 (n:3), *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) %6,2 (n:2) *Escherchia coli* (*E. coli*) %6,2 (n:2) olarak saptanmıştır. *A. baumannii*, *P. aureginosa* ve *K. pneumoniae* izolatlarında çoklu ilaca direnci olduğu izlenmiştir. *A. baumannii* izolatlarının tamamı (n=19) aşırı ilaç dirençli olarak (extensively drug resistant-XDR) tespit edilmiş olup, izolatlar sadece kolistin

Depremzede Yara Kültürü

duyarlı bulunmuştur. *K. pneumoniae* izolatlarının tamamı (n=3) tüm ilaçlara dirençli (pan drug resistan-PDR) olarak değerlendirilmiştir. *E. faecium*, tek izole edilen gram pozitif bakteri iken tüm izolatlar (n=3) vankomisine duyarlı olarak saptanmıştır.

Tablo I. Depremzedelerin demografik bilgileri, geçirdikleri operasyon ve girişimler

| Olgu | Yaş | Cinsiyet | Enkaz altında kalma süresi | Ezilen uzuv | Cerrahi prosedürler | Hemodiyaliz |
|------|-----|----------|----------------------------|----------------------|--------------------------------------|-------------|
| 1 | 35 | K | 15 saat | sol kol | Fasyotomi, debridman, amputasyon | yok |
| 2 | 46 | E | 12 saat | sol kol + sol kruris | Fasyotomi, debridman, amputasyon | var |
| 3 | 8 | K | 20 saat | kruris | Fasyotomi, debridman | yok |
| 4 | 2 | K | 12 saat | kruris | Fasyotomi, debridman | yok |
| 5 | 72 | K | 14 saat | kruris | Fasyotomi, amputasyon | var |
| 6 | 55 | K | 15 saat | ön kol | Fasyotomi, debridman | yok |
| 7 | 47 | K | 9 saat | kruris | Fasyotomi, debridman, cilt greftleme | yok |
| 8 | 24 | E | 8 saat | ayak bileği ve ayak | Fasyotomi, debridman | yok |
| 9 | 9 | K | 120 saat | sağ ve sol uyluk | Fasyotomi, debridman, amputasyon | var |
| 10 | 47 | E | 20 saat | uyluk | Ortopedik fiksasyon | yok |
| 11 | 83 | K | Arşivde bulunamadı | ? | Debridman | var |
| 12 | 20 | K | 12 saat | el | Fasyotomi, debridman | yok |
| 13 | 35 | K | 25 saat | her iki kruris | Fasyotomi, debridman | var |
| 14 | 28 | K | Arşivde bulunamadı | her iki kruris | Fasyotomi, debridman | var |

Tartışma ve Sonuç

Depremler şiddetlerine göre depremzedeler üzerinde farklı etkilere yol açan doğal afetlerdir. Deprem sonrası sık görülen komplikasyonlardan olan ezilme yaralanması veya travmatik rabdomiyozis, kas dokusunun uzun süreli ve sürekli basınca maruz kalması sonucu oluşmaktadır.⁶ Ezilme yaralanmasının bir komplikasyonu olan kompartman sendromu, ekstremitelerde bulunan iskelet kaslarında basınç yükselmesine bağlı kapiller perfüzyon azalması, bunun sonucunda iskemi, fonksiyon bozukluğu ve dokuda nekroz ile ortaya çıkmaktadır. Çoğu cerrahi fasyotomi prosedürü, ameliyat bölgesinde kanama ve yara enfeksiyonlarını içeren ciddi komplikasyon riskleri getirdiğinden, yaralı ekstremitelerin tedavisi

özellikle önemlidir.³ Deprem gibi doğal afetlerden sonra gelişen enfeksiyonlarda yaş, enkaz altında geçirilen süre, ezilen vücut alan yüzdesi ve amputasyon varlığı gibi çeşitli faktörler enfeksiyon etkenini etkilemektedir. Bu tür komplikasyonlar hastanede yatış süresinin uzamasına, dolayısıyla morbidite ve mortalite oranlarının artmasına neden olabilmektedir.⁷ Crush sendromu görülen hastalarda en sık gelişen komplikasyonlardan biri yara enfeksiyonudur. Depremzedelerde meydana gelen yaralanmalar da enfeksiyon daha kolay gelişmektedir. Uzun süre enkaz altında kalma ciddi ezilme yaralanmalarına neden olurken patojenlere maruz kalma riskini de artırır. Marmara depremi sonrası yapılan çalışmada Crush sendromlu hastalarda sepsisten sonra ikinci sırada yara enfeksiyonu (%8,3) geliştiği görülmüştür.⁸ Özellikle deprem ilişkili travma sonrası yaralar kontamine olarak kabul edilirken, deprem sonrası yaraların değerlendirildiği bir çalışmada kontamine yaralarda yara enfeksiyonu gelişimini %25 oranında artırdığı belirlenmiştir.⁹ Depremzedelerde multi organ yetmezliği nedeniyle bağışıklık sistemi zayıfladığından dolayı dirençli bakterilere bağlı hastane kaynaklı enfeksiyonlarda artış görülebilmektedir.¹⁰ Wenchuan depremi sonrası Crush sendromlu hastalarda enfeksiyonların %92,8'i hastane ilişkili enfeksiyonu olup %72,9'unda Gram negatif bakteriler etken olarak saptanmıştır.¹¹ Marmara depremi sonrası yapılan bir çalışmada depremzedelerin %18,6'sında nozokomiyal enfeksiyon geliştiği bunlarında büyük çoğunluğunu %46,5 ile yara yeri enfeksiyonu oluşturduğu belirlenmiştir.¹² Yine Marmara depremi sonrası yapılan çalışmada, Crush sendromu nozokomiyal enfeksiyonları artırırken; yara enfeksiyonlarında etken olarak en sık Gram negatif bakteriler saptanmıştır.¹³ Çalışmamızda ise en sık izole edilen bakteriler sırasıyla; *A. baumannii* (%55,9), *P. aureginosa* (%9,3), *E. cloace* (%9,3), *E. faecium* (%9,3), *K. pneumoniae* (%6,2) *E. coli* (%6,2) olarak belirlenmiştir. Geçen yıl aynı dönem ortopedi ameliyatları sonrasında alınan yara kültür sonuçları değerlendirildiğinde bir hastada koagülaz negatif stafilokok üremesi olduğu sekiz hastada ise üreme olmadığı saptanmıştır. Genellikle bu tür deprem ve diğer doğal afetlerden sonra çoklu ilaca dirençli mikroorganizmalar rapor edilmektedir. Hastane ilişkili enfeksiyonların bu hasta gruplarında artışı düşünüldüğünde; antibiyotik seçiminde lokal direnç verileri göz önünde bulundurulmalıdır. Çalışmamızda yara kültürlerinden izole edilen tüm *Acinetobacter* izolatları hastanemiz direnç profili ile uyumlu elde edilen ve çoklu ilaca dirençli yalnızca kolistine duyarlılardı. Yara kültürlerinden izole edilen *K. pneumoniae* ve *P. aureginosa* izolatlarının tümü karbapenem dirençliyken; *Pseudomonas* izolatlarının tümü amikasin ve seftolozan-tazobaktam duyarlıydı.

Wenchuan (2008), Haiti (2010) ve Van (2011) depremleri sonrası yapılan çalışmalarda yara

enfeksiyonlarında Gram negatif bakteriler ve bunların içerisinde hastane enfeksiyonu ile ilişkili olarak *A. baumannii* izolatları en sık saptanan mikroorganizmalar olmuştur.^{10,14,15} Travmaya bağlı cilt bütünlüğü ve iskemik doku hasarının artması hastalarda özellikle *A. baumannii*'nin kolonizasyonunu kolaylaştırmaktadır. *A. baumannii*, kuruluğa toleransı, cansız yüzeyler, ısı ve pH koşullarına dayanıklılığı, salgıladıkları enzimler ile çoklu ilaç direnci nedeniyle hastane ortamında diğer birçok Gram-negatif patojenden daha uzun süre hayatta kalma kapasitesine sahiptir. Ülkemizde Kahramanmaraş depremi sonrasında yapılan çalışmada yara enfeksiyonlarında *A. baumannii* salgını görülürken, ortopedi servisinde kullanılan makas ve pansuman arabası kaynak olarak saptanmıştır. Özellikle nozokomiyal enfeksiyon riski yüksek gruplarda hasta bakım hizmeti verilirken enfeksiyon kontrol önlemlerinin alınması ve cihazların temizliğine dikkat edilmesi gerekmektedir.¹⁶ Kahramanmaraş depremi sonrası üçüncü basamak hastaneye başvuran travma hastalarını inceleyen çalışmada, enfeksiyon oranı %15,48 (n=68); etkenlerde ise Gram negatif (%58,8) mikroorganizmaların baskın olduğu görülmüştür.¹⁷

Crush sendromunda fasyotominin tedavi endikasyonu konusunda halen tartışmalar devam etmektedir.¹⁸ Fasyotomi sonrası kompartman sendromu gelişen hastalarda basınç azaltılırken enfeksiyon gelişim riski artmaktadır. Çalışmamızda vakaların 12 (%85,7)'sine fasyotomi uygulanmış olup, bir hastaya sadece fiksator değişimi bir hastaya da debritleme uygulanarak takip edilmişti.

Wenchuan (Çin) depremi sonrası Crush sendromu gelişenlerde fasyotomi veya amputasyon uygulamaları sonrasında uygulanmayanlara göre sepsis ve yara enfeksiyonu daha yaygın bulunmuştur.¹⁹ Marmara depremi sonrası yapılan çalışmada fasyotomi uygulanan hastalarda (%15), fasyotomi uygulanmayanlara (%1,9) göre daha fazla yara enfeksiyonu meydana geldiği görülmüştür (p = 0,0001).⁸ Kahramanmaraş depremi sonrası yapılan çalışmada ise fasyotomi uygulanan 116 hastanın 58'inde (%50) yara enfeksiyonu geliştiği ve amputasyon riskini de artırdığı görülmüştür.²⁰ Deprem yaralanması ile deri bütünlüğünün bozulması gibi predispozan faktörlere ek olarak uygulanan fasyotomiler açık yara oluşmasına neden olmakta ve enfeksiyon gelişimini artırmaktadır.

Bu çalışma, bölgemizde deprem sonrası yapılan hastane enfeksiyonlarını inceleyen az çalışmadan biri olmasına rağmen tek bir merkezde retrospektif olarak yapılması çalışmanın kısıtlılığını oluşturmaktadır.

Sonuç olarak depremedelerde enfeksiyon riskinin yüksek olması nedeniyle merkezlerin direnç profilleri göz önünde bulundurularak doğru ve uygun antibiyotiklerin seçimi, ampirik tedavilerin etkinliğini büyük ölçüde artırabilir ve hastaların prognozunu iyileştirilebilir.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: SANKO Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu
Onay Tarihi: 28.12.2023
Karar No: 2023/15

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: İ.K, H.D, D.A; Veri toplama ve işleme: İ.K, A.B; Analiz ve verilerin yorumlanması: İ.K, H.D.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: İ.K

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Makale yazarlarının destek ve teşekkür beyanı yoktur.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Yılmaz S, Karakayali O, Yılmaz S, Çetin M, Eroglu SE, Dikme O, et al. Emergency Medicine Association of Turkey Disaster Committee Summary of Field Observations of February 6th Kahramanmaraş Earthquakes. Prehospital and disaster medicine. 2023;38(3):415-8.
2. Kuwagata Y, Oda J, Tanaka H, Iwai A, Matsuoka T, Takaoka M, et al. Analysis of 2,702 traumatized patients in the 1995 Hanshin-Awaji earthquake. J Trauma. 1997;43(3):427-32.
3. Michaelson M. Crush injury and crush syndrome. World J Surg. 1992;16(5):899-903.
4. Testing TECoAS. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters Version 12.0, 2022 [Available from: https://www.eucast.org/clinical_breakpoints].
5. Matkoski C, Sharp SE, Kiska DL. Evaluation of the Q Score and Q234 Systems for Cost-Effective and Clinically Relevant Interpretation of Wound Cultures. Journal of Clinical Microbiology. 2006;44(5):1869-72.
6. Kuwagata Y, Oda J, Tanaka H, Iwai A, Matsuoka T, Takaoka M, et al. Analysis of 2,702 Traumatized Patients in the 1995 Hanshin-Awaji Earthquake. Journal of Trauma and Acute Care Surgery. 1997;43(3):427-32.
7. Bartels SA, VanRooyen MJ. Medical complications associated with earthquakes. Lancet. 2012;379(9817):748-57.
8. Keven K, Ates K, Sever MS, Yenicesu M, Canbakan B, Arinsoy T, et al. Infectious Complications after Mass Disasters: The Marmara Earthquake Experience. Scandinavian Journal of Infectious Diseases. 2003;35(2):110-3.
9. Weigelt JA. Risk of wound infections in trauma patients. Am J Surg. 1985;150(6):782-4.
10. Ran Y-C, Ao X-X, Liu L, Fu Y-L, Tuo H, Xu F. Microbiological study of pathogenic bacteria isolated from paediatric wound infections following the 2008 Wenchuan earthquake. Scandinavian Journal of Infectious Diseases. 2010;42(5):347-50.
11. Wang T, Li D, Xie Y, Kang M, Chen Z, Chen H, et al. The microbiological characteristics of patients with crush syndrome after the Wenchuan earthquake. Scandinavian Journal of Infectious Diseases. 2010;42(6-7):479-83.
12. Öncül O, Keskin O, Acar HV, Küçükardalı Y, Evrenkaya R, Atasoy EM, et al. Hospital-acquired infections following the 1999 Marmara earthquake. J Hosp Infect. 2002;51(1):47-51.
13. Kazancıoğlu R, Çagatay A, Calangu S, Korular D, Turkmen A, Aysuna N, et al. The characteristics of infections in crush syndrome. Clin Microbiol Infect. 2002;8(4):202-6.
14. Bekçibaşı M, Hoşoğlu S, Deveci Ö, Dayan S. Therapy for wound infections after earthquakes requires inclusion of drugs targeting Gram-negative bacteria. Infectious Diseases. 2017;49(11-12):862-4.
15. Miskin IN, Nir-Paz R, Block C, Merin O, Burshtein S, Pirogovsky S, et al. Antimicrobial therapy for wound infections

Depremzede Yara Kùltürü

- after catastrophic earthquakes. *N Engl J Med.* 2010;363(26):2571-3.
16. Eryilmaz-Eren E, Yalcin S, Ozan F, Saatci E, Suzuk-Yildiz S, Ture Z, et al. An outbreak analysis of wound infection due to *Acinetobacter baumannii* in earthquake-trauma patients. *Am J Infect Control.* 2023.
 17. Özdemir G, Karlıdağ T, Bingöl O, Sarıkaya B, Çağlar C, Bozkurt İ, et al. Systematic triage and treatment of earthquake victims: Our experience in a tertiary hospital after the 2023 Kahramanmaraş earthquake. *Jt Dis Relat Surg.* 2023;34(2):480-7.
 18. Özkaya U, Yalçın MB. Deprem yaralanmalı hastada kompartman sendromu ve ezilme (crush) sendromu ayrımı: Fasyotomi kime ve ne zaman. *TOTBİD Dergisi.* 2022;21(3):312-5.
 19. Chen X, Zhong H, Fu P, Hu Z, Qin W, Tao Y. Infections in crush syndrome: a retrospective observational study after the Wenchuan earthquake. *Emerg Med J.* 2011;28(1):14-7.
 20. Akgun E, Emet A, Sibar K, Çatma FM, Kocyigit IA, Şahin A, et al. Risk Factors for Surgical Site Infections Following Fasciotomy in Patients With Acute Compartment Syndrome: A Study on the February 2023 Kahramanmaraş Earthquake. *Cureus.* 2023;15(10):e46880.

The Effect of the Severity of Chronic Obstructive Pulmonary Disease on the Pituitary Gonadal Axis

İmren MUTLU HAYAT¹, Halil Ferat ÖNCEL²

¹ Department of Chest Diseases, University of Health Sciences Mehmet Akif İnan Training and Research Hospital, Şanlıurfa, Türkiye.

² Department of Urology, University of Health Sciences Mehmet Akif İnan Training and Research Hospital, Şanlıurfa, Türkiye.

ABSTRACT

This study aims to investigate the levels of anabolic hormone implicated in specific clinical symptoms of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in relation to disease severity. Sixty-four male patients with COPD for at least two years were included. COPD diagnosed was based on pulmonary function tests, with severity classified using the CAT score and mMRC breathlessness scale. Levels of various hormones including TSH T3 T4, FSH, LH, testosterone, prolactin, progesterone and CRP were measured. Arterial blood gases were also analyzed. Patients were categorized according to GOLD stages. LH, FSH levels decreased during exacerbation, with a significant positive correlation between LH and low arterial oxygen levels. Lower testosterone levels were statistically significant in severe COPD patients with FEV₁ < 50%. A decrease in LH, testosterone FSH, TSH, progesterone and prolactin was observed with low blood oxygen levels, indicating dysfunction in the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. However, statistical significance varied. In conclusion, hormonal changes occur in male COPD patients, particularly related to disease severity. Testosterone levels correlate significantly with COPD severity. LH decrease during pronounced hypoxemia period was notable. Further research is necessary to evaluate the safety and efficacy of testosterone supplementation in COPD patients.

Keywords: Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Hormones. Pulmonary Function Test.

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığının Şiddetinin Hipofizer Gonadal Aks Üzerine Etkisi

ÖZET

Bu çalışmanın amacı, kronik obstrüktif akciğer hastalığının (KOA) spesifik klinik semptomlarında rol oynayan anabolik hormon düzeylerinin hastalığın şiddeti ile olan ilişkiyi araştırmaktır. En az iki yıldır KOAH'lı altmış dört erkek hasta çalışmaya dahil edildi. KOAH, akciğer fonksiyon testlerine dayanarak teşhis edildi ve şiddeti CAT skoru ve mMRC nefes darlığı ölçeği nefes darlığı ölçeği kullanılarak sınıflandırıldı. TSH T3 T4, FSH, LH, testosteron, prolaktin, progesteron ve CRP dahil olmak üzere çeşitli hormonların seviyeleri ölçüldü. Ayrıca arteriyel kan gazları analiz edildi. Hastalar GOLD evrelerine göre kategorize edildi. LH, FSH seviyeleri alevlenme sırasında azaldı ve LH ile düşük arteriyel oksijen seviyeleri arasında anlamlı pozitif bir korelasyon vardı. FEV₁ < %50 olan şiddetli KOAH hastalarında daha düşük testosteron seviyeleri istatistiksel olarak anlamlıydı. LH, testosteron FSH, TSH, progesteron ve prolaktinde bir azalma gözlemlendi ve düşük kan oksijen seviyeleri gözlemlendi ve bu hipotalamus-hipofiz-gonadal ekseninde disfonksiyona işaret ediyordu. Ancak istatistiksel anlamlılık bulunmadı. Sonuç olarak, erkek KOAH hastalarında hormonal değişiklikler meydana gelir, özellikle hastalığın şiddetiyle ilişkilidir. Testosteron seviyesi KOAH şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edildi. Hipokseminin daha belirgin olduğu dönemde LH azalması dikkat çekiciydi. KOAH hastalarında testosteron takviyesinin güvenliğini ve etkinliğini değerlendirmek için daha fazla araştırma gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Hormonlar. Akciğer Fonksiyon Testi.

Date Received: May 05, 2024

Date Accepted: July 09, 2024

Dr. İmren MUTLU HAYAT
Department of Chest Diseases,
University of Health Sciences
Mehmet Akif İnan Training and Research Hospital,
Şanlıurfa, Türkiye.
Phone: 0505 224 49 62
E-Mail: imrendr21@gmail.com

Authors' ORCID Information:

İmren MUTLU HAYAT: 0009-0005-4772-2507
Halil Ferat ÖNCEL: 0000-0003-4043-5597

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a prevalent and treatable condition characterized by chronic inflammation in the airways (bronchitis, bronchiolitis) and and/or alveoli (emphysema), often leading to progressive permanent airflow obstruction¹. This inflammation leads to progressive airway narrowing and lung tissue damage. Studies suggest that COPD is projected to become the fourth leading cause of death by 2030. The presence of comorbidities exacerbates the severity of COPD, necessitating increased healthcare interventions^{2,3}.

COPD not only affects the respiratory system but also influences various systemic functions, including endocrine organs. thyroid function alterations may occur in COPD patients due to factors such as hypoxia and airway obstruction.⁴

Some researchers have suggested dysfunction in the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in COPD patients. However, it is essential to note that these changes cannot be solely attributed to COPD, as factors like hypoxia, disease severity, smoking habits, corticosteroid use, and underlying inflammatory conditions can also contribute to decreased testosterone levels.⁵

The current study aimed to explore the correlation between pituitary and gonadal hormonal levels and the severity of COPD in patients attending a chest diseases outpatient clinic.

Material and Method

Place and Time of the Study

The research was conducted at the Chest Diseases Polyclinic of the University of Health Sciences, Mehmet Akif İnan Training and Research Hospital between November 2022 and June 2023.

Study Population and Sample

The study population consisted of patients diagnosed with COPD who visited the Mehmet Akif İnan Training and Research, Hospital Chest Diseases Outpatient Clinic during the specified period. Approval was obtained from the ethics committee (no. HRU/22.21.12) on October 31, 2022. Inclusion criteria encompassed patients diagnosed with COPD for a minimum of two years who provided informed consent. Our research is a prospective study. Exclusion criteria consisted of patients with respiratory diseases other than COPD and those taking medications affecting the endocrine system, metabolism, renal, hepatic, rheumatic, and hormonal metabolism. Demographic data including age, disease duration, body mass index (BMI), clinical information, home oxygen use, comorbidities, and smoking history, were collected through face-to-face interviews and medical records review. Chest X-rays, pulmonary function test (PFT) and arterial blood gas analyses were conducted. COPD severity was determined based on FEV₁ values.

Diagnosis of COPD was confirmed through chest radiography and pulmonary function tests with COPD defined as a FEV₁/FVC ratio below 70% s COPD severity was stratified into Very Severe (FEV₁ < 30%). Severe (FEV₁ 50-30%) Moderate (FEV₁ 50-80 %) and Mild (FEV₁>%80) stages. Disease severity was assessed using the COPD Assessment Test (CAT) score, and the Modified Medical Research Council

(mMRC) dyspnea scale and pulmonary function test (PFT). Blood tests were taken from the patients in the morning.

Levels of serum TSH, T3, T4, FSH, LH, progesterone, prolactin, CRP, and testosterone were measured via radioimmunoassay.

The relationship between COPD severity classified according to the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) classification, and levels of luteinizing hormone (LH), triiodothyronine (T3), thyroxine (T4), follicle stimulating hormone (FSH), and testosterone was analyzed using appropriate statistical methods. Hormonal and biochemical markers, including prolactin, FSH, LH, testosterone, progesterone, TSH, T3, T4, and C-reactive protein (CRP), were determined using radioimmunoassay techniques. Arterial blood gas analyses were performed after a 30- minute rest in ambient air to measure partial oxygen (oxygen (PaO₂ mmHg) and partial carbon dioxide (PaCO₂ mmHg) levels as well as PH values

Statistical Analysis

Statistical analysis was conducted using SPSS 22.0 (IBM, Chicago, USA). Normality of data distribution was assessed through visual and analytical methods. Descriptive statistics were presented as mean standard deviation for normally distributed continuous variables, median(minimum-maximum) for non-normally distributed variables, and numbers with percentages for categorical data. The relationship between FEF 25-75 and testosterone in COPD patients has changed in Pearson correlation test. A comparison was made between the stages of COPD patients and their hormonal values. The Mann-Whitney u test and Wilcoxon signed Rank test were employed for non-normally distributed variables, with statistical significance set at p < 0.05.

Results

The study included 64 patients with a mean age of 65.45 ± 79 years Whose severity of COPD were categorized according to the GOLD classification.

A significant negative correlation was observed between smoking history (pack/year) and serum testosterone levels, indicating a decline in testosterone levels with increasing COPD severity. However, no statistically significant association was found between age and COPD severity. While a relationship was noted between serum FSH levels and COPD severity, it was not statistically significant.

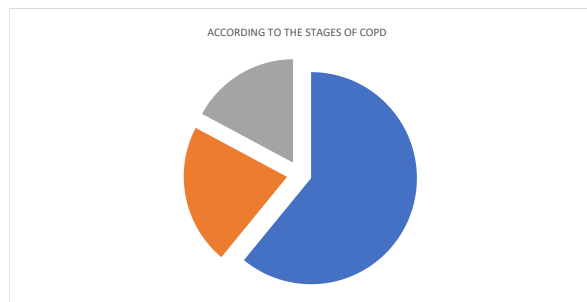
The study found no statistically significant association between COPD severity and serum T3 or T4 levels. Although a trend of decreasing T3 and T4 levels with increasing COPD severity was observed, it was not

COPD and Pituitary Gonadal Axis

statistically significant. Although an increase in serum CRP levels correlated with COPD severity, this association did not reach statistical significance. Serum LH and prolactin levels showed a positive correlation with COPD severity, although statistical significance was not reached (Table I). According to GOLD stages, the majority of patients were classified as GOLD stage 2 (60,09%) (Figure 1).

Table I. Stage of COPD severity

| Parameter | MEDIUM (50-79) | SEVERE (30-49) | Very severe<30 | P Value |
|----------------------|----------------|----------------|----------------|---------|
| Patient distribution | 19 (30.58) | 34 (30.90) | 10 (41.90) | 0.428 |
| BMI (kg/ m2) | 19 (36.66) | 34 (30.66) | 10 (32.30) | 0.597 |
| SMOKER (%) | 33.68 | 32 | 32 | 0.016 |
| AGE OF DISEASE (%) | 33.63 | 31.15 | 32.30 | 0.484 |
| ADDITIONAL DISEASE | 36.89 | 31.94 | 24.6 | 0.063 |
| LH (mIU/ml) | 8.2±4.9 | 8.6±4.43 | 10.56±5.1 | 0.114 |
| FSH | 9.53±7.33 | 9.38±7.11 | 7.95±4.23 | 0.709 |
| PROLACTIN (ng/ml) | 9.46±4.43 | 11.88±7.94 | 14.95±7.71 | 0.324 |
| PROGESTERON | 0.20±0.177 | 0.15±0.07 | 0.16±0.11 | 0.513 |
| TESTESTERONE (ng/ml) | 4.36±2.07 | 4.23±1.77 | 3.83±1.47 | 0.018 |
| TSH | 1.87±0.58 | 2.03±2.11 | 2.21±1.39 | 0.153 |
| T3 | 5.06±0.77 | 4.80±0.71 | 4.38±0.60 | 0.140 |
| T4 | 16.59±2.75 | 15.76±3.18 | 15.70±2.21 | 0.642 |
| CRP | 8.80±16.79 | 12.89±22.20 | 13.94±19.98 | 0.074 |



GOLD Stage 2 %60,09, GOLD Stage 3 % 21,87%, GOLD Stage 4 %17,18

Figure 1.

Distribution according to COPD GOLD Stages

No statistical difference was found between FEF 25-75 and testosterone (p 0= .511).

Arterial blood gas analysis revealed a statistically significant association between low PaO₂ levels (55 < 55mmHg) and decreased LH levels. However, no statistically significant association were found between PaO₂ levels and other hormonal markers such as testosterone, FSH, TSH, progesterone, prolactin, and CRP, nor with T3 or T4 levels (Table II)

Table II. Arterial blood gas oxygen ratios of COPD patients

| Parameter | PaO ₂ above 55mmHg | PaO ₂ below 55 mmHg | P Value |
|--------------|-------------------------------|--------------------------------|---------|
| LH | 10.78 ±5.64 | 7.77±3.75 | 0.610 |
| FSH | 10.25±8.25 | 8.65±5.77 | 0.936 |
| Testosterone | 4.32±1.80 | 4.18±.1.81 | 0.042 |
| Progesteron | 0.18±0.09 | 0.16±0.12 | 0.455 |
| Prolactin | 13.18±7.15 | 10.86±7.07 | 0.266 |
| TSH | 2.03±1.37 | 1.99±1.81 | 0.903 |
| T3 | 4.58±0.71 | 4.92±0.72 | 0.127 |
| T4 | 15.81±2.87 | 16.23±3.06 | 0.159 |
| CRP | 10.59±14.33 | 12.22±22.68 | 0.867 |
| Mean Age | 67.29±7.67 | 64.57±7.86 | 0.327 |

According to the arterial blood gas studies of the patients, it was found statistically significant that LH was found to be low in patients with a low PaO₂ value of 55 mmHg. Although testosterone, FSH, TSH, progesterone, prolactin and progesterone levels were found to be low and CRP, T3, T4 levels were found to be high in patients with arterial blood gases with PaO₂ lower than 55mmHg, it was not statistically significant (Table II).

Discussion and Conclusion

COPD is know to exert systemic effects beyond the respiratory system, affecting various endocrine organs including the pituitary gland, thyroid, gonads adrenals, and pancreas. While the precise mechanisms underlying the impact of COPD on the endocrine system remain incompletely understood, factors such as hypoxemia, hypercapnia, system inflammation, and glucocorticoid therapy are believed to contribute to these alterations.^{5,6}

Dysfunction of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis has been frequently reported in COPD patients. Several studies investigating sex hormone status in COPD patients have implicated hypoxia, disease severity, smoking, corticosteroid therapy, and underlying these changes remain to be fully elucidated.⁵

Our study cohort predominantly consisted of COPD patients who had been using inhaled corticosteroids with β₂ agonist as bronchodilators for at least two years. Previous research has indicated that both intravenous and inhaled steroid administration during exacerbations may contribute to decreased testosterone levels. Chronic wasting syndrome observed in COPD patients has also been associated with reduced levels of anabolic hormones. While numerous studies have reported decreased levels of anabolic hormones in COPD patients the underlying causes remain unclear.⁷

Some investigations have suggested that hypogonadism in chronic diseases is associated with body mass index (BMI), systemic inflammation and oxidative stress, all of which contribute to muscle atrophy and malnutrition in COPD.^{8,9} In our study, we found that there was a negative correlation between BMI and severity of the disease in COPD patients included in the study. It was however not statistically significant ($p \geq 0.5$).

Thyroid function in COPD patients has been the subject of limited research, yielding conflicting results. Some studies have reported normal thyroid hormone levels in COPD patients, while others have noted correlations between thyroid hormone levels and markers of disease severity such as PaO₂.^{4,10-14} Our study found decrease in T3 and T4 levels and increase TSH levels as COPD severity increased, although these associations were not statistically significant.

Casaburi et al. reported that gonadal axis was the commonly examined system in COPD patients and the patients in their study were predominantly male.¹⁵ The patients in our study were male COPD patients and all of them were smokers.

Similarly, alterations in gonadal hormone levels have been observed in COPD patients, with testosterone levels decreasing as disease severity increases. While the precise mechanisms underlying hypogonadism in COPD remain unclear, factors such as hypoxemia, hypercapnia and steroid use have been implicated.^{5,15-20}

Akbaş et al. found PRL is the first hormone reported to increase in response to acute physical and psychological stress. In a study conducted in COPD patients, PRL levels of patients were found to be higher than controls¹⁷.

In our study, prolactin level was negatively correlated with FEV1. Low oxygen levels in the blood caused a decrease in LH, testosterone, FSH, TSH, progesterone and prolactin hormones. Although this lowness of level was not statistically significant, it suggests a dysfunction of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis.

They showed that the prevalence of hypogonadism increased with COPD severity in men with stable COPD is higher and that COPD severity and testosterone levels were inversely related, with lower free testosterone levels in more severe COPD patients.²¹

They found a higher prevalence of hypogonadism with increasing severity of COPD in men with stable COPD and an inverse correlation between COPD severity and testosterone levels in different studies. They found lower free testosterone levels in patients with more severe COPD.²¹⁻²³

We found in our study that there was an inverse relationship between the progression of COPD stage

and the decrease in testosterone levels in 64 male patients and this relationship between COPD stages and testosterone levels was found statistically significant ($p < 0.5$).

Similar studies, the relationship between COPD severity and CRP has been evaluated. CRP is an acute phase protein synthesized primarily from liver cells in response to inflammation and tissue damage. They showed that the increase in CRP level in COPD attack and stable period is directly related to COPD and systemic inflammation accompanying COPD and also secondary to smoking.²⁴⁻²⁸ In our patients, CRP level was with severity of COPD. CRP was level high in COPD patients with oxygen pressure lower than 55mmHg. The values were not significant. ($p \geq 0.5$).

In our study, we noted a decline in testosterone levels correlating with the escalating severity of COPD. We found a positive correlation between the patient's FEV₁. This relationship was statistically significant ($p < 0.5$). We observed that our research coincided with the study in the literature.

In conclusion our study provides further evidence of alterations in pituitary hormone levels in male COPD patients, particularly in relation to disease severity and markers such as FEV1 and hypoxemia. These hormonal changes likely result from a complex interplay of factors, including hypoxemia, systemic inflammation, and corticosteroid therapy. According to GOLD stages, stage 2 was 60.09%, stage 3 was 21.87%, stage 4 was 17.18%.

The distribution of COPD severity by group in our study was predominantly GOLD stage 2 (Figure 1).

We observed significant variations in hormone levels according to FEV1 levels, suggesting a direct association between COPD severity and hormone alterations. Our findings align with previous studies in the literature, highlighting the importance of assessing hormonal status in COPD patients.

Given the observed decline in testosterone levels in severe COPD patients, testosterone supplementation may represent a potential therapeutic avenue. However, further studies are warranted to evaluate the safety, optimal duration, and dosage of testosterone replacement therapy in COPD patients.

In summary, our study underscores the importance of understanding the endocrine alterations in COPD patients and suggests the need for comprehensive hormonal assessments as part of COPD management strategies.

Ethics Committee Approval Information:

Approving Committee: Harran University Clinical Research Ethics Committee

Approval Date: 31.10.2022

Decision No: HRÜ/22.21.12

COPD and Pituitary Gonadal Axis

Researcher Contribution Statement:

Idea and design: İ.M.H.; Data collection and processing: İ.M.H, H.F.Ö.; Analysis and interpretation of data: İ.M.H, H.F.Ö.; Writing of significant parts of the article: İ.M.H.

Support and Acknowledgement Statement:

The costs of this article were covered by the research team.

Conflict of Interest Statement:

The authors of the article have no conflict of interest declarations.

References

1. Venkatesan, P. (2024). GOLD COPD report: 2024 update. *The Lancet Respiratory Medicine*, 12(1), 15-16 /doi.org/10.1016/S2213-2600(23)00461-7
2. Mathers CD, Loncar D, Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006; 3: 442 https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030442
3. Ansari, S., Hosseinzadeh, H., Dennis, S et al Activating primary care COPD patients with multi-morbidity through tailored self-management support. *npj Primary Care Respiratory Medicine*, 2020: 30(1),https://dx.doi.org/10.1038/s41533-020-0171-5
4. Shoukry, A., Said, N. S., Abd-Elrahman, et al, S. Thyroid dysfunction and inflammatory biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease: Relation to severity and exacerbation. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*, 2013 62(4), 567-574. https://doi.org/10.1016/j.ejcdt.2013.08.011
5. F.,Karadag, F., Ozcan, H., Karul, et al, O. Sex hormone alterations and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *International journal of clinical practice*, 2009: 63.2: 275-281.https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2007.01501.
6. Laghi,F. Adigüzel,N. Tobin,MJ Endocrinological derangements in COPD.*EurRespirJ*,2009,34: 975-96 PMID: 1979:7671 . https://doi.org/10.1183/09031936.00103708
7. Creutzberg EC, Casaburi R. Endocrinological disturbances in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 22 (Ek 46): 76-80. https://doi.org/10.1183/09031936.03.00004610. PMID:14621109
8. Wouters EFM, Creutzberg EC, Schols AMWJ. Systemic effects in COPD. *Chest* 2002; 121: 127- 30. doi: 10.1378/chest.121.5_suppl.127s.PMID: 12010840
9. Eid AA, Jonescu AA, Nixon L. S., et all Inflammatory response and body composition in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164: 1414-8 doi: 10.1164/ajrccm.164.8.2008109.PMID: 11704588
10. Gumus A, Ozcelik N, Yilmaz Kara B, et al Thyroid Gland Disease as a Comorbid Condition in COPD *Pulm Med*. Oct 29;2021:7479992. doi: 10.1155/2021/7479992. eCollection 2021: https://doi.org/10.1155/2021/7479992 PMID: 34745661 PMID: PMC 8570902
11. Dimopoulou I, Ilias I, Mastorakos G., et al. Effects of severity of chronic obstructive pulmonary disease on thyroid function. *Metabolism* 2001;50:1397-401. https://doi.org/10.1053/meta.28157
12. Huang D., Wu D., He J., et al B. Association between thyroid function and acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*,2021:333339.PMID:33628017PMCID:PMC7898213ht tps://doi.org/10.2147/COPD.S291807
13. Banks WA., Cooper JA. Hypoxia and hypercarbia of chronic lung disease: minimal effects on anterior pituitary function, *South Med J* ,83 1990:290-293 https://doi.org/10.1097/00007611-199003000-00009 PMID: 2107579
14. Karadag, F., Ozcan, H., Karul, A. et al., & Cildag, O. Correlates of non-thyroidal illness syndrome in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory medicine*, 2007: 101(7), 1439-1446. https://doi.org/10.1016/j.rmed.2007.01.016
15. Casaburi R., Bhasin S., Cosentino L., et al, Effects of testosterone and resistance training in men with chronic obstructive pulmonary disease *American journal of respiratory and critical care medicine*, 170(8),870-878. *Am J Respir Crit Care Med* 2004: 170: 870 – 878 https://doi.org/10.1164/rccm.200305-617OC PubMed:15271690
16. Akbaş, T. Yoğun bakım hastalarında Hipofizer-Gonadal Aks Ve Klinik Seyir. 2007: PhD Thesis. Marmara Universitesi(Turkey).
17. Akbaş, T., Karakurt, S., Ünlügüzel, G., et al The endocrinologic changes in critically ill chronic obstructive pulmonary disease patients. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 7(4), 240-247.https://doi.org/10.3109/15412555.2010.496815
18. Makarevich AE., Makarevich AE., (2003). Disorders of sex hormone status in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Wiadomosci Lekarskie Warsaw, Poland: 1960: 56(3-4), 140-146. PMID:12923960*
19. Kawshty, H., Makki, M. A., Elmonsry, et al Is chronic obstructive pulmonary disease a risk factor for erectile dysfunction? Across-sectional, comparative study. *Al-Azhar Assiut Medical Journal*, 2019: 17(1), 79-85 https://doi.org/10.4103/AZMJ.AZMJ_26_19
20. Mousavi, S. A. J., Kouchari, M. R., Samdani-Fard, et al Relationship between serum levels of testosterone and the severity of chronic obstructive pulmonary disease. *Tanaffos*, 2012: 11(3), 32. PMID: PMC4153207 PMID: 25191426
21. Castro, H. M., Furcada, J. M., Knoblovits, P., et al. Testosterone levels and their association with COPD severity: A cross sectional study *Eur Respiratory Soc* 2018; 2:PA3624 https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2018PA3624
22. Daabis, RG, Rehem, RNA, Hassan, MM et al. Hypogonadism in patients with chronic obstructive pulmonary disease: relationship with airflow limitation, muscle weakness and systemic inflammation. *AlexandriaJournalofMedicine*, 2016 :52(1),27-33. https://doi.org/10.1016/j.ajme.2015.01.002
23. SemplePd'A, Beastall GH, Watson WS, et al Serum testosterone depression associated with hypoxia in respiratory failure. *Clinical science (London, England)*, 1980: 58(1), 105-106. https://doi.org/10.1042/cs0580105
24. John M, Lange A, Hoernig S, et al. Prevalence of anemia in chronic obstructive pulmonary disease: comparison to other chronic diseases. *Int J Cardiol*2006: 111: 365-370. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2005.07.043
25. Gan, W. Q., Man, S. F. P., Senthilselvan, A., et al. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and meta-analysis. *Thorax*.2004: 59: 574-580.http://dx.doi.org/10.1136/thx.2003.019588
26. Piehl-Aulin, K., Jones, I., Lindvall, B., et al. Increased serum inflammatory markers in the absence of clinical and skeletal muscle inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*, (78)2009: 191-196. PMID: 19270439 https://doi.org/10.1159/000207793
27. De Torres, J. P., Cordoba-Lanus, E., & Lopez-Aguilar, C. C-reactive protein levels and clinically important predictive outcomes in stable COPD patients. *Eur. Resp.J.* 827)2006: S 902-907 https://doi.org/ 10.1183/09031936.06.00109605.
28. Shaker, A., El-Shora, A., El-Gammal, et al. Endocrinal disturbances and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*, 2012: 61.3: 81-88https://doi.org/10.1016/j.ejcdt.2012.10.011

The Effect of the Gonadotropin Dose Increment During Controlled Ovarian Hyperstimulation on Live Birth Rates of POSEIDON Group 3-4 Patients

Kiper ASLAN¹, Isil KASAPOĞLU¹, Cagatay MESUT¹, Tansu Bahar GURBUZ¹,
Cihan ÇAKIR², Berrin AVCI², Gurkan UNCU¹

¹ Bursa Uludağ University Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynaecology, Bursa, Türkiye.

² Bursa Uludağ University Faculty of Medicine, Department of Histology and Embryology, Bursa, Türkiye.

ABSTRACT

This retrospective study seeks to explore whether modifying the gonadotropin dose in cases of poor ovarian response during controlled ovarian hyperstimulation contributes to improved live birth rates in Poseidon Group 3-4 patients. The study took place at a tertiary level university. The electronic database spanning 2012-2021 was scrutinized to identify patients with diminished ovarian reserve (DOR) who underwent intra-cytoplasmic sperm injection – embryo transfer (ICSI-ET). Diminished ovarian reserve was determined using the POSEIDON criteria. Patients were categorized into two groups based on whether dose adjustment was implemented during the initial ultrasound assessment in controlled ovarian hyperstimulation (COH). There were 188 patients in the dose adjustment (DA) group and 310 patients in the fixed-dose (FD) group. The demographic parameters were similar between the groups. The started gonadotropin dose was similar in both groups (300 IU). The median dose adjustment on the first control was +75 IU in the DA group. The follicle output rates, follicle to oocyte indexes, and the embryology parameters were comparable between the groups. The positive pregnancy rate was 19.7% (36/188) in the DA group vs. 19.1% (61/310) in the FD Group ($p=0.4$). The primary outcome of the study; live birth rates were 12% in the DA group vs. 9% in the FD group, and the results were statistically similar ($p=0.3$). Our research revealed that adjusting the gonadotropin dose in cases of inadequate ovarian response during COH results in comparable live birth rates to those observed in the fixed-dose group. For patients exhibiting an inadequate response, dose adjustment may be deemed necessary.

Key Words: Poor Ovarian Response. Diminished Ovarian Reserve. Gonadotropin Dosage. In vitro fertilization. Infertility.

Kontrollü Ovaryan Hiperstimülasyon Sırasında Gonadotropin Dozunun Artışının POSEİDON Grubu 3-4 Hastalarının Canlı Doğum Oranlarına Etkisi

ÖZET

Bu retrospektif çalışma, kontrollü ovaryan hiperstimülasyon sırasında düşük over yanıtı gösteren Poseidon Grubu 3-4 hastalarında gonadotropin dozunu değiştirmenin, canlı doğum oranlarını artırıp artırmadığını araştırmayı amaçlamaktadır. Çalışma üçüncü basamak bir üniversite hastanesinde gerçekleştirilmiştir. 2012-2021 yıllarını kapsayan elektronik veritabanı, düşük over rezervi (DOR) olan ve intra-sitoplazmik sperm enjeksiyonu - embriyo transferi (ICSI-ET) geçiren hastaları belirlemek için incelenmiştir. Düşük over rezervi, Poseidon kriterlerine göre belirlenmiştir. Hastalar, kontrollü over hiperstimülasyonu (COH) sırasındaki ilk ultrason değerlendirmesi sırasında doz ayarlamasının uygulanıp uygulanmadığına göre iki gruba ayrılmıştır. Doz ayarlaması (DA) grubunda 188 hasta ve sabit doz (FD) grubunda 310 hasta bulunmaktadır. Demografik parametreler gruplar arasında benzerlik göstermektedir. Başlangıç gonadotropin dozu her iki grupta da benzerdi (300 IU). İlk kontroldeki median doz ayarlaması DA grubunda +75 IU idi. FORT (follicle-output rate) oranları, folikül-oosit indeksleri ve embriyoloji parametreleri gruplar arasında karşılaştırılabilir düzeydeydi. Pozitif gebelik oranı DA grubunda %19,7 (36/188) iken, FD grubunda %19,1 (61/310) idi ($p=0,4$). Çalışmanın birincil sonucu; canlı doğum oranları DA grubunda %12 iken, FD grubunda %9 olarak bulundu ve sonuçlar istatistiksel olarak benzerdi ($p=0,3$). Araştırmamız, kontrollü over hiperstimülasyonu sırasında yetersiz over yanıtı olan vakalarda gonadotropin dozunun ayarlanmasının, sabit doz grubunda gözlenen canlı doğum oranlarına benzer sonuçlar verdiğini ortaya koymuştur. Yetersiz yanıt gösteren hastalar için doz ayarlaması gerekli olabilir.

Anahtar Kelimeler: Düşük over rezervi. Kötü over yanıtı. Gonadotropin, in-vitro fertilizasyon. İnfertilite.

Date Received: May 10, 2024

Date Accepted: July 12, 2024

Dr. Gurkan UNCU
Bursa Uludağ University
Faculty of Medicine,
Department of Obstetrics and Gynaecology,
Bursa, Türkiye.
Phone: 0224 295 25 41
E-mail: guncu@uludag.edu.tr

Authors' ORCID Information:

Kiper ASLAN: 0000-0002-9277-7735

Işıl KASAPOĞLU: 0000-0002-1953-2475

Cagatay MESUT: 0000-0002-4947-2071

Tansu Bahar GURBUZ: 0000-0002-8315-1044

Cihan ÇAKIR: 0000-0002-8332-7353

Berrin AVCI: 0000-0001-8135-5468

Gürkan UNCU: 0000-0001-7660-8344

Determining the optimal daily gonadotropin dosage for individuals undergoing controlled ovarian hyperstimulation (COH) in in vitro fertilization and intra-cytoplasmic sperm injection (IVF-ICSI) cycles poses a complex challenge for IVF practitioners. Various stimulation strategies have been developed, and numerous studies have explored the optimal daily gonadotropin dose for patients. Current data indicates that calculating the daily gonadotropin dose depends on factors such as age, ovarian reserve, body mass index (BMI), and previous stimulation outcomes¹.

For normo-responder patients, it is established that an adequate daily gonadotropin dosage falls within the range of 150-200 IU per day²⁻⁴. While this range typically suffices for optimal oocyte production, it may prove ineffective for poor responders. Clinicians often find it necessary to increase the daily gonadotropin dose in order to achieve the desired number of oocytes in poor responder patients. Despite some studies suggesting that a daily dose of 300 IU gonadotropin may be optimal for these patients, conflicting publications raise concerns about excessive stimulation (> 450 IU/day)^{5,6}.

Despite commencing with an optimal gonadotropin dose, the ovarian response may still be inadequate, necessitating intracycle dose adjustments in certain patients, as outlined by the recent POSEIDON classification⁷. The POSEIDON 3-4 subgroup, characterized by low anti-mullerian hormone (AMH) (< 1.2 ng/ml) and low antral follicle count (AFC) (< 5), particularly requires careful decision-making during COH.

Nevertheless, existing literature offers conflicting results on whether dose adjustments during COH improve pregnancy outcomes for POSEIDON 3-4 patients. In particular, there is a lack of data on dose increases for this group, including questions about how to increase, the amount of increase, the choice of gonadotropin, and the timing of the increase. Moreover, it remains unclear whether increasing the gonadotropin dose during COH, in the presence of an inadequate ovarian response, enhances live birth rates.

This study aims to investigate whether adjusting the gonadotropin dose in cases of inadequate ovarian response during COH improves live birth rates for POSEIDON Group 3-4 patients.

Material and Method

Study Design & Ethical Approval

This retrospective cohort study was conducted at a tertiary university hospital's Assisted Reproductive Technologies (ART) center. The study protocol received approval from the university's clinical trials ethical committee (Approval ID: 2023-13/31).

Patient Selection

Patients with diminished ovarian reserve (DOR) who underwent controlled ovarian hyperstimulation (COH) for intracytoplasmic sperm injection (ICSI) were identified from the electronic database of the ART center spanning the years 2012-2021. The POSEIDON criteria were utilized to identify DOR patients (those with low anti-mullerian hormone (AMH) <1.2 ng/ml and antral follicle count (AFC) <5)⁷. Inclusion criteria comprised women aged between 18-40 years, undergoing single-fresh good-quality blastocyst transfer (Gardner Class A or B)⁸, without male factor infertility and endometrial pathology. To avoid bias, only one ICSI-ET cycle per patient was enrolled.

COH-ICSI-ET Protocol

All patients underwent routine infertility work-up. COH commenced on the 2nd or 3rd day of the menstrual cycle following a basal transvaginal ultrasound check. Daily gonadotropin dosage adjustments were made based on the patient's age, BMI, ovarian reserve, and previous COH history. Recombinant Follicle Stimulating Hormone (rFSH) or Human Menopausal Gonadotropin (HMG) was chosen based on clinician preference. The standard COH protocol employed a flexible antagonist protocol with hCG trigger. Triggering occurred when at least three follicles reached 17-18 mm. ICSI was performed for fertilization, and all patients underwent fresh single-day-5, good-quality blastocyst transfer. Vaginal micronized progesterone capsules (3x200 mg) were prescribed for luteal phase support post-oocyte retrieval, continued until a negative pregnancy test or the presence of fetal cardiac activity. A positive pregnancy test was defined as serum beta-hCG levels of 10 IU/L on the 9-10th day after embryo transfer, and live birth rate was determined as the singleton live birth after 24 weeks of pregnancy.

Interventions

Patients were categorized into two groups: Group A (Fixed Dose - FD Group) included patients without dose adjustments during the COH cycle, while Group B (Dose Adjustment Group - DA) comprised patients whose ovarian response was suboptimal at the first ultrasound check (at the 5th day of stimulation), leading to gonadotropin dose adjustments. Suboptimal ovarian response was defined as the presence of non-growing follicles during the initial ultrasound check. Recorded parameters included demographic factors (age, BMI, ovarian reserve tests (AMH-AFC)), COH cycle parameters, FORT (follicle output rate), FOI (follicle to oocyte index) scores, embryology parameters, and pregnancy outcomes (positive b-hCG (implantation) rate, miscarriage rate, live birth rate).

Management of Poseidon Group 3-4

Statistical Analysis

Continuous variables were presented as mean \pm standard deviation (SD) or median (with 25th-75th percentiles), depending on the distribution. Categorical variables were expressed as percentages. Group comparisons utilized the independent samples t-test or Mann-Whitney U test for continuous variables and the Chi-square test for categorical variables. A two-sided p-value of 0.05 was considered statistically significant.

Results

A total 498 patients were enrolled in. There were 310 patients in the fixed-dose (FD) group and 188 patients in the dose adjustment (DA) group. The demographic parameters were similar between the groups (Age, Body Mass Index, Ovarian Reserve Parameters). The mean women age was 33.6 + 4.1 in the FD group and 33.8 + 4 in the DA group (p=0.6) (Table I). The started gonadotropin dose was similar in both groups (300 IU). The type of gonadotropin was mostly HMG in the DA group (48% in the FD vs. 67% in DA group, p=0.01). The median dose adjustment on the first control was +75 IU in the DA group, and the total gonadotropin consumption was significantly higher in the DA group, as expected (Median values; 3000 vs. 3900 IU, p<0.01). The follicle output rates, follicle to oocyte indexes, and the embryology parameters were comparable between the groups (number of picked up oocytes, metaphase-2 oocytes, and 2PN embryos). The positive pregnancy rate was 19.1% (61/310) in the FD Group vs. 19.7% (36/188) in the DA group (p=0.4). The primary outcome of the study; live birth rates were 9% in the FD group vs. 12% in the DA group and the results were statistically similar (p=0.3). (Table I)

We further analyzed the COH outcomes and the pregnancy results depending on the chosen gonadotropin type. There were 273 patients stimulated with HMG (147 in FD group vs. 126 in DA group) and 265 patients with rFSH (163 in FD group vs. 62 in DA group). The collected oocyte, metaphase 2 oocyte and two-pronuclei embryo numbers were comparable between the groups. (Table II) The pregnancy results did not change depending on gonadotropin type (Figure 1)

Table I. Demographic Parameters, COH and Pregnancy Outcomes of Study Groups.

| | Fixed Dose Group (FD) n=310 | Dose Adjustment Group (DA) n=188 | p |
|---------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------|-------|
| Age (years) | 33.6 + 4.1 | 33.8 + 4 | 0.6 |
| BMI (kg/m ²) | 24.7 + 4.7 | 26.3 + 4.7 | 0.06 |
| AMH (ng/ml) | 0.76 (0.37 - 1.17) | 0.76 (0.41-1.2) | 0.6 |
| AFC | 5 (3-7) | 5 (3-7) | 0.8 |
| AFC on hCG day | 5 (4-8) | 6 (4-8) | 0.6 |
| E2 on hCG day | 679 (352-1278) | 709 (416-1291) | 0.4 |
| Total Gonadotropin Dosage (units) | 3000 (2400-3750) | 3900 (3150-4575) | <0.01 |
| Start Gonadotropin Dosage (units) | 300 | 300 | 0.2 |
| Increased Gonadotropin Dosage (units) | - | 75 | |
| Gonadotropin Type | | | |
| FSH | 52.6% - 163 | 33% - 62 | <0.01 |
| HMG | 47.4% - 147 | 67% - 122 | |
| Increased Gonadotropin | | | |
| FSH | - | 20.7% - 39 | N/A |
| HMG | - | 69.8% - 129 | |
| LH | - | 10.5% -20 | |
| Duration of Stimulation (days) | 10 (8-11) | 11 (10-13) | <0.01 |
| Increment Day | - | 4 (5-9) | N/A |
| Duration after increment (days) | - | 7 (5-9) | N/A |
| Oocyte | 5 (2-8) | 4 (2-7) | 0.2 |
| M2 | 3 (1-6) | 3 (1-5) | 0.6 |
| 2PN | 2 (1-3) | 2 (1-3) | 0.5 |
| FORT | 114 (100-166) | 100 (85-142) | 0.1 |
| FOI | 80 (50-100) | 79 (45-100) | 0.1 |
| Presence of cryo-preserved embryo | 21.9% (68/310) | 27.1% (51/188) | 0.6 |
| Positive b-hcG Rate | 19.7% (61/310) | 19.1% (36/188) | 0.4 |
| Miscarriage Rate | 9.6% (30/310) | 7% (13/188) | 0.4 |
| Ectopic Pregnancy Rate | 1% (3/310) | - | N/A |
| Live Birth Rate | 9% (28/310) | 12% (23/188) | 0.3 |

*BMI (body mass index), AMH (Anti-mullerian hormone), AFC (Antral Follicle Count), E2(Estradiol), FSH (Follicle Stimulating Hormone), HMG (Human Menopausal Gonadotropin), LH (Luteinizing Hormone), M2 (Metaphase Two Oocyte), 2PN (Two-Pronuclei Embryo), FORT (Follicle Output Rate), FOI (Follicle to Oocyte Index), N/A (Not Applicable)

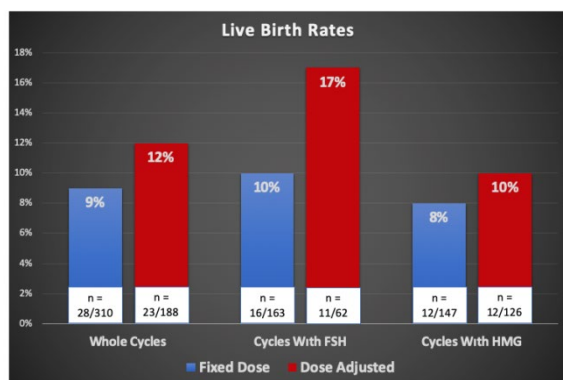
*Values are demonstrated with standard deviations, 25-75 percentiles or percentages

Table II. Comparison of COH outcomes depending on the used Gonadotropin Type

| Gonadotropin Type | Fixed Dose Group (FD) | Dose Adjustment Group (DA) | p |
|-------------------|-----------------------|----------------------------|------|
| FSH (n=225) | n=163 | n=62 | |
| No. of oocyte | 5 (2-8) | 6 (3-9) | 0.1 |
| No. of MII Oocyte | 3 (1-6) | 4 (2-7) | 0.07 |
| No. of 2PN | 2 (1-4) | 2 (1-4) | 0.08 |
| HMG (n=273) | n=147 | n=126 | |
| No. of oocyte | 4 (2-8) | 4 (2-6) | 0.1 |
| No. of MII Oocyte | 3 (1-5) | 2 (1-4) | 0.15 |
| No. of 2PN | 2 (1-3) | 1 (1-2) | 0.08 |

* COH (Controlled Ovarian Hyperstimulation) FSH (Follicle Stimulating Hormone), HMG (Human Menopausal Gonadotropin), LH (Luteinizing Hormone), MII (Metaphase Two Oocyte), 2PN (Two-Pronuclei Embryo),

*Values are demonstrated with standard deviations, 25-75 percentiles or percentages



*p values between the groups are not significant

Figure 1.
*Live Birth Rates Depending on the
Gonadotropin Type*

Discussion and Conclusion

Encountering an unexpected poor ovarian response during controlled ovarian hyperstimulation (COH) poses challenges for both clinicians and patients. The available options are limited, with the potential course of cancelling the COH cycle, which, while preventing potential disappointment for the patient, may not be the most favorable outcome. Consequently, clinicians often find themselves compelled to consider increasing the daily gonadotropin dose. A large observational study involving 33,962 cycles in the USA reported that dose adjustment occurred in 41% of cycles, with 57.4% of these adjustments involving an increment in dose⁹. However, despite reports of dose adjustment occurring in up to 41% of cases, there remains insufficient evidence to recommend its routine application in clinical practice, and the current European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) guideline remains inconclusive regarding its impact on live birth rates¹⁰. With this knowledge gap in mind, we conducted this study, revealing that intracycle gonadotropin dose increments, in the presence of a poor ovarian response, yield similar live birth rates compared to cycles with an expected ovarian response in patients with diminished ovarian reserve.

Our study primarily focused on the POSEIDON Group 3-4 population (AMH <1.2 ng/dl and AFC < 5), a challenging subgroup that constitutes nearly half of the infertile population^{11,12}. These patients present a considerable management challenge during COH, given their initial slow response to gonadotropin stimulation, as indicated by estradiol levels and follicle growth^{13,14}. In this specific patient group, increasing the gonadotropin dose in response to a poor ovarian response at the initial ultrasound check may enhance the number of retrieved oocytes. While some studies, such as that of Drakopoulos et al., focused on

intercycle dose adjustments, reporting that a 50 IU dose increment resulted in one more oocyte than the previous cycle¹⁵, the significance of intracycle dose increments in improving live birth rates in patients with diminished ovarian reserve remains unclear.

Several studies, including a systematic review by Fatemi et al., have explored the impact of dose adjustments during ovarian stimulation, revealing an overall incidence of 45%, with a median day for dose increment permitted on Day 6 after the start of treatment¹⁷. However, no conclusive evidence supports the notion that dose adjustment is beneficial in cases of poor ovarian response. The randomized controlled study by Klinkert et al., focusing on poor responders, compared standard 150 IU gonadotropin dose to a fixed dose of 300 IU, concluding that higher gonadotropin doses or dose adjustments during COH did not improve pregnancy outcomes in this population¹⁸. Similarly, Aboulgar et al.'s randomized controlled trial in normoresponder patients with daily 300 IU gonadotropin dose reported that increasing the dose by 75 IU on antagonist day did not enhance pregnancy outcomes¹⁹. A retrospective analysis by Martin et al., encompassing all patients undergoing oocyte retrieval and fresh embryo transfer, found no apparent improvement in implantation rates or pregnancy outcomes when the daily dose of gonadotropins was increased during COH²⁰.

Our study contributes to this body of knowledge, indicating that whether recombinant FSH or human menopausal gonadotropin was used, the outcomes of COH did not significantly differ, supporting the current ESHRE guideline that both options are equally recommended in poor responders. Notably, both study groups demonstrated similar live birth rates (9% vs. 12%), suggesting that gonadotropin dose increments in the presence of a poor ovarian response result in comparable live birth rates to cycles with optimal ovarian responses. Without such dose increases, live birth rates might not have been equivalent. While the lack of a third study group without any dose increase, due to the retrospective nature of our study, limits the power of our results, a prospective randomized controlled study may provide additional strength. However, ethical considerations may hinder the design of a study involving a group without any intervention in inadequate ovarian response during stimulation. A limitation of our study is the lack of cumulative live birth rates, which would demonstrate the long-term effects of dose arrangements during the COH cycle. Our results indicated that the rate of cryopreserved embryos was slightly higher in the DA group compared to the FD group; however, this difference was not statistically significant (21.9% vs. 27.1%, p=0.6).

An alternative treatment option for POSEIDON 3-4 patients is mild stimulation, a cost-effective approach

Management of Poseidon Group 3-4

supported by numerous studies²¹⁻²⁴. The American Society of Reproductive Medicine (ASRM) advised the use of mild stimulation (150 IU/day) in poor responder patients due to similar pregnancy outcomes compared to conventional doses²⁵. A recent meta-analysis suggested that mild stimulation might be cost-effective, providing comparable live birth rates (12%)²⁶. Even in mild stimulation, the possibility of dose increment remains an option in cases of inadequate ovarian response during stimulation.

While our study boasts a relatively high number of patients, homogenous distribution, and similar demographic parameters between study groups, its retrospective design imposes limitations on the robustness of our results. The absence of a third study group without any dose increase makes interpretation of the results challenging.

In conclusion, managing an unexpected poor ovarian response remains challenging, and despite current literature not advocating dose adjustments during COH cycles, our results suggest that intracycle gonadotropin dose increments may be beneficial in rescuing the cycle, particularly in cases of diminished ovarian reserve.

Ethics Committee Approval Information:

Approving Committee: Bursa Uludag University Faculty of Medicine Clinical Research Ethics Committee
Approval Date: 13.06.2023
Decision No: 2023-13/31

Researcher Contribution Statement:

Idea and design: G.U., I.K., K.A.; Data collection and processing: C.Ç, T.B.G, C.M. C.Ç, T.B.G, C.M.; Analysis and interpretation of data: K.A., I.K., B.A., G.U.; Writing of significant parts of the article: K.A.

Support and Acknowledgement Statement:

The authors of the article have no statement.

Conflict of Interest Statement:

The authors of the article have no conflict of interest declarations.

References

1. Broer SL, van Disseldorp J, Broeze KA, et al. IMPORT study group. Added value of ovarian reserve testing on patient characteristics in the prediction of ovarian response and ongoing pregnancy: an individual patient data approach. *Hum Reprod Update*. 2013 Jan-Feb;19(1):26-36.
2. Blockeel C, Sterrenburg MD, Broekmans FJ, et al. Follicular phase endocrine characteristics during ovarian stimulation and GnRH antagonist cotreatment for IVF: RCT comparing recFSH initiated on cycle day 2 or 5. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Apr;96(4):1122-8.
3. Hohmann FP, Macklon NS, Fauser BC. A randomized comparison of two ovarian stimulation protocols with gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist cotreatment for in vitro fertilization commencing recombinant follicle-stimulating hormone on cycle day 2 or 5 with the standard long GnRH agonist protocol. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Jan;88(1):166-73.
4. Sterrenburg MD, Veltman-Verhulst SM, Eijkemans MJ, et al. Clinical outcomes in relation to the daily dose of recombinant follicle-stimulating hormone for ovarian stimulation in vitro fertilization in presumed normal responders younger than 39 years: a meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2011 Mar-Apr;17(2):184-96.
5. Lensen SF, Wilkinson J, Leijdekkers JA, et al. Individualised gonadotropin dose selection using markers of ovarian reserve for women undergoing in vitro fertilisation plus intracytoplasmic sperm injection (IVF/ICSI). *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Feb 1;2(2):CD012693.
6. Lefebvre J, Antaki R, Kadoch IJ, et al. 450 IU versus 600 IU gonadotropin for controlled ovarian stimulation in poor responders: a randomized controlled trial. *Fertil Steril*. 2015 Dec;104(6):1419-25.
7. POSEIDON Group (Patient-Oriented Strategies Encompassing Individualize D Oocyte Number), Alviggi C, Andersen CY, Buehler K, et al. A new more detailed stratification of low responders to ovarian stimulation: from a poor ovarian response to a low prognosis concept. *Fertil Steril*. 2016; 105(6):1452-1453.
8. Gardner, D.K. and Schoolcraft, W.B. In Vitro Culture of Human Blastocyst. In: Jansen, R. and Mortimer, D., Eds., *Towards Reproductive Certainty: Infertility and Genetics Beyond*, Parthenon Press, Carnforth, 1999, 377-388.
9. Mahony MH, B. Richter, K. D'Hooghe, T. Abstracts of the 34th Annual Meeting of the European Society of Human Reproduction and Embryology (P-659); Occurrence and characteristics of recombinant human folliclestimulating hormone (r-hFSH) dose adjustments during ovarian stimulation in a real-world US database study of 33,962 IVF patient cycles. *Hum Reprod*. 2018;33(suppl_1):i444.
10. Ovarian Stimulation TEGGO, Bosch E, Broer S, Griesinger G, et al. ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI[†]. *Hum Reprod Open*. 2020 May 1;2020(2):hoaa009.
11. Humaidan P, Alviggi C, Fischer R, Esteves Sc. The novel POSEIDON stratification of 'Low prognosis patients in Assisted Reproductive Technology' and its proposed marker of successful outcome. *F1000Res*. 2016 Dec 23;5:2911.
12. Conforti A, Esteves SC, Picarelli S, et al. Novel approaches for diagnosis and management of low prognosis patients in assisted reproductive technology: the POSEIDON concept. *Panminerva Med*. 2019 Mar;61(1):24-29.
13. Haahr T, Dosouto C, Alviggi C, Esteves SC, Humaidan P. Management Strategies for POSEIDON Groups 3 and 4. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Sep 11;10:614.
14. Alviggi C, Conforti A, Esteves SC, et al. Understanding Ovarian Hypo-Response to Exogenous Gonadotropin in Ovarian Stimulation and Its New Proposed Marker-The Follicle-To-Oocyte (FOI) Index. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018 Oct 17;9:589.
15. Drakopoulos P, Santos-Ribeiro S, Bosch E, et al. The Effect of Dose Adjustments in a Subsequent Cycle of Women With Suboptimal Response Following Conventional Ovarian Stimulation. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018 Jul 23;9:361.
16. Sunkara SK, Rittenberg V, Raine-Fenning N, et al. Association between the number of eggs and live birth in IVF treatment: an analysis of 400 135 treatment cycles. *Hum Reprod*. 2011 Jul;26(7):1768-74.
17. Fatemi H, Bilger W, Denis D, et al. Dose adjustment of follicle-stimulating hormone (FSH) during ovarian stimulation as part of medically-assisted reproduction in clinical studies: a systematic review covering 10 years (2007-2017). *Reprod Biol Endocrinol*. 2021 May 11;19(1):68.
18. Klinkert ER, Broekmans FJ, Looman CW, Habbema JD, te Velde ER. Expected poor responders on the basis of an antral follicle count do not benefit from a higher starting dose of gonadotrophins in IVF treatment: a randomized controlled trial. *Hum Reprod*. 2005 Mar;20(3):611-5.
19. Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI, Al-Inany HG, Amin YM, Aboulghar MM. Increasing the dose of human

- menopausal gonadotrophins on day of GnRH antagonist administration: randomized controlled trial. *Reprod Biomed Online*. 2004 May;8(5):524-7.
20. Martin JR, Mahutte NG, Arici A, Sakkas D. Impact of duration and dose of gonadotrophins on IVF outcomes. *Reprod Biomed Online*. 2006 Nov;13(5):645-50.
 21. Kim CH, Kim SR, Cheon YP, Kim SH, Chae HD, Kang BM. Minimal stimulation using gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist and recombinant human follicle-stimulating hormone versus GnRH antagonist multiple-dose protocol in low responders undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril*. 2009 Dec;92(6):2082-4.
 22. Liu X, Li T, Wang B, et al. Mild stimulation protocol vs conventional controlled ovarian stimulation protocol in poor ovarian response patients: a prospective randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet*. 2020 May;301(5):1331-1339.
 23. Ragni G, Levi-Setti PE, Fadini R, et al. Clomiphene citrate versus high doses of gonadotropins for in vitro fertilisation in women with compromised ovarian reserve: a randomised controlled non-inferiority trial. *Reprod Biol Endocrinol*. 2012 Dec 18;10:114.
 24. Yu R, Jin H, Huang X, Lin J, Wang P. Comparison of modified agonist, mild-stimulation and antagonist protocols for in vitro fertilization in patients with diminished ovarian reserve. *J Int Med Res*. 2018 Jun;46(6):2327-2337.
 25. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Comparison of pregnancy rates for poor responders using IVF with mild ovarian stimulation versus conventional IVF: a guideline. *Fertil Steril*. 2018 Jun;109(6):993-999.
 26. Datta AK, Maheshwari A, Felix N, Campbell S, Nargund G. Mild versus conventional ovarian stimulation for IVF in poor, normal and hyper-responders: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2021 Feb 19;27(2):229-253.

Primer Sjögren Sendromunda Ekstra-glandüler Bulguların Oto-antikörlerle İlişkisi

Nurdan YILDIRIM¹, Hasan YARDIMCI²

¹ Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Mersin, Türkiye.

² Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye.

ÖZET

Primer Sjögren sendromunda (pSS) serumdaki oto-antikörlerin varlığı hem daha şiddetli glandüler tutulum hem de daha fazla ekstra-glandüler bulgu prevalansı ile ilişkilendirilmektedir. Bu çalışmanın amacı pSS hastalarındaki ekstra-glandüler bulguların sıklığının saptanması ve oto-antikörlerin varlığı ve sayısı ile ilişkisinin belirlenmesidir. Bu retrospektif kesitsel çalışmaya 2018-2023 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Romatoloji polikliniğinde pSS tanısı ile takip edilmiş olan 209 hasta dahil edildi. Hastaların demografik ve klinik verileri, ekstra-glandüler bulguları ve serum oto-antikör profili analiz edildi. Hastaların 92'sinde (%44) ekstra-glandüler bulgu mevcuttu. En sık olarak artrit görülürken, bunu interstisyel akciğer hastalığı takip etmekteydi. Erkeklerde ekstra-glandüler tutulum sıklığı kadınlardan daha fazla bulundu ($p=0.050$). Anti-SSB pozitifliği olanlarda interstisyel akciğer hastalığı (İAH) ve polinöropati (PNP) daha sık saptanmıştır (sırasıyla $p=0.002$, $p=0.050$). RF pozitifliği olanlarda ise artrit ve lenfomanın daha sık görüldüğü gözlenmiştir (sırasıyla $p=0.031$, $p=0.011$). Tüm oto-antikörleri negatif hastalarda ekstra-glandüler tutulum daha az saptandı ($p=0.005$). Anti-SSA ve SSB'nin birlikte pozitif olduğu hastalarda İAH ve PNP daha sıkı ($p=0.004$ ve $p=0.043$, sırasıyla). pSS'unda hastaların yaklaşık yarısında ekstra-glandüler bulgular eşlik etmekte olup, otoantikör oluşumu ve bunların birlikte pozitifliği daha fazla sistemik tutulumu neden olmaktadır. Anti-SSB antikör pozitifliği PNP ve İAH gelişimi riski ile ilişkili iken RF pozitifliği ise artrit ve lenfoma riski ile ilişkilidir.

Anahtar Kelimeler: Anti-SSA. Anti-SSB. Ekstra-glandüler bulgular. Otoantikör. Primer Sjögren sendromu.

Relationship between Extra-glandular Manifestations and Auto-antibodies in Primary Sjögren's Syndrome

ABSTRACT

The presence of serum autoantibodies in primary Sjögren's syndrome (pSS) is associated with more severe glandular disease and a higher incidence of extra-glandular manifestations. This study aims to establish the prevalence of extra glandular symptoms in patients with pSS and their relationship to the existence and number of autoantibodies. This retrospective cross-sectional study comprised 209 patients diagnosed with pSS in the Rheumatology outpatient clinic at Mersin University Faculty of Medicine Hospital between 2018 and 2023. The patient's demographic and clinical data, extra glandular manifestations, and serum autoantibody profiles were analyzed. Extra glandular symptoms were identified in 92 patients (44%). The most common manifestation was arthritis, followed by interstitial lung disease (ILD). Extra-glandular involvement was found to be more common in men than in women ($p=0.050$). Extra glandular involvement was less prevalent in patients who were negative for all autoantibodies ($p=0.005$). Patients who were positive for Anti-SSB had higher frequencies of interstitial lung disease (ILD) and polyneuropathy (PNP) ($p=0.002$ and $p=0.050$, respectively). Additionally, those who were positive for rheumatoid factor (RF) showed a higher prevalence of arthritis and lymphoma ($p=0.031$ and $p=0.011$, respectively). Patients who were seropositive for both anti-SSA and anti-SSB also had a greater risk of interstitial lung disease (ILD) and polyneuropathy (PNP) ($p=0.004$ and $p=0.043$, respectively). Approximately half of pSS patients have extra glandular symptoms, and the production of autoantibodies and their concomitant positivity result in increasing systemic involvement. Anti-SSB antibody positivity increases the likelihood of developing PNP and ILD, whereas RF positivity increases the risk of developing arthritis and lymphoma.

Keywords: Anti-SSA. Anti-SSB. Extra-glandular manifestations. Autoantibody. Primary Sjögren.

Geliş Tarihi: 25.Haziran.2024

Kabul Tarihi: 14.Temmuz.2024

Dr. Nurdan YILDIRIM
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Romatoloji Bilim Dalı, Mersin, Türkiye.
Tel: 0505 454 10 81
E-posta: nurdanorucoglu@yahoo.com

Yazarların ORCID Bilgileri:

Nurdan YILDIRIM: 0000-0002-8613-5373

Hasan YARDIMCI: 0000-0001-9166-706X

Sjögren Sendromu (SS), primer olarak ekzokrin bezleri etkileyen sistemik otoimmün bir hastalıktır. Klinik olarak en sık keratokonjonktivitis sikka ve kserostomi ile karakterizedir, ancak vaskülit, Raynaud fenomeni, artrit, hepatobilier, pulmoner, renal ve periferik sinir tutulumu gibi oldukça geniş spektrumda ekstra-glandüler bulgular (EGB) da eşlik edebilmektedir¹. EGB'nin varlığı artmış komorbidite yükü ve mortalite ile ilişkili olup, ciddi sistemik tutulum olan hastalarda mortaliteyi %20'ye kadar arttırabildiği bildirilmiştir².

SS, bazı dokuya özgü oto-antikörlerin yanı sıra hastalığa spesifik olmayan çeşitli oto-antikörlerle da karakterizedir. Anti-SSA/Ro ve Anti-SSB/La antikörleri bunların arasında tipik olarak kabul edilir ve Amerika-Avrupa Konsensus Grubu sınıflandırma kriterlerine dahil edilmiştir³. SS hastalarında karşılaşılan diğer oto-antikörler arasında anti nükleer antikörler (ANA), romatoid faktör (RF), kriyoglobulinler yer alır. SS hastalarında bulunan çeşitli oto-antikörlerin her biri için farklı klinik ilişkiler tanımlanmıştır⁴. Ro/La ribonükleoprotein komplekslerine karşı yönlendirilen antikörler, daha genç yaş, ekzokrin bezlerinin daha şiddetli disfonksiyonu ve EGB'nin daha yüksek prevalansı ile ilişkilendirilmiştir. Anti-nükleer antikörler ve RF de yine daha fazla EGB ve daha sık hastalık aktivasyonu ile ilişkilendirilmiştir⁵. SS'da sistemik oto-antikörlerin sayısı ile toplam EGB'nin sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu ve Anti-SSA antikörünün, ekstra-glandüler bulguların varlığının en güçlü belirleyicisi olduğu bildirilmiştir⁶.

Ekstra-glandüler tutulumun varlığı klinik pratikte hastalığı daha kompleks hale getirerek mortalite ve morbiditeyi de etkilemekte, tedaviyi güçleştirebilmektedir⁷. Birçok antikör SS'deki farklı hasta alt gruplarını tahmin etmede yararlı olabilir, SS'de karşılaşılan farklı oto-antikörlerin klinik tutulumlarla ilişkisinin belirlenmesi hastalığa ilişkin anlayışımızı ilerletebilir ve hasta yönetimini iyileştirebilir. Bu nedenle, çalışmamızın amacı kliniğimizde takipli primer Sjögren sendromu (pSS) olan hastalarda EGB sıklığı ve çeşitliliğinin belirlenmesi ve ekstra-glandüler tutulumun oto-antikörlerle ilişkisinin değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem

Bu retrospektif çalışmaya 2018-2023 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Romatoloji polikliniğinde primer Sjögren sendromu tanısı ile takip edilmiş olan hastalar dahil edildi. Çalışma için Mersin Üniversitesi Klinik Çalışmalar Etik kurulundan onay (Onay No: 2024/409, Onay tarihi: 08/05/2024) alındı. Çalışmanın tüm aşamalarında Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uyuldu. Dahil edilme ve dışlama kriterlerine uyan ve 2012 Amerikan Romatoloji Derneği (American College of Rheumatology-ACR)⁸ veya 2016 ACR/Romatizma Karşıtı Avrupa Birliği (European Alliance of Associations for Rheumatology -EULAR) sınıflama kriterlerine göre pSS tanısı almış 18 yaş üstü 209 hasta alındı⁹. SS dışında romatoid artrit ve sistemik lupus eritematozus, sistemik skleroz, inflamatuvar miyozit, miks bağ doku hastalığı gibi ek başka bir romatizmal hastalığa sahip olanlar, otoimmün tiroitit, hepatit gibi ek bir otoimmün hastalığa sahip olanlar, malignitesi olanlar ve RF,

ANA pozitifliği yapabilecek ilaçların kullanımı, enfeksiyonlar gibi sekonder nedenlere sahip olan ve medikal kayıtlarına tam olarak ulaşılabilen kişiler çalışmadan dışlandı.

Hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik verileri ile hastalık süresi, subjektif ağız ve göz kuruluğu semptomlarının varlığı, parotis şişliği, Schirmer testi veya oküler boyanma skoru pozitifliği, ekstra-glandüler tutulum varlığı ve ilişkili organ tutulumları gibi klinik veriler ile oto-antikör pozitiflik durumları kayıt edildi.

Laboratuvar Veriler

ANA, HEp-2 hücreleri kullanılarak gerçekleştirilen indirekt immünofloresan yöntemi ile test edildi. Anti-SSA ve Anti-SSB antikörleri enzime bağlı immünosorbent testi (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay-ELISA) ile analiz edildi ve immunoblot yöntemi ile doğrulandı. IgM-RF nefelometrik yöntemle ölçüldü (>20 pozitif olarak kabul edildi).

Ekstra-glandüler Bulgular

EGB'nin varlığı SS ile ilişkilendirilen ve SS dışı diğer nedenlere bağlı tutulumların dışlandığı durumlar olarak belirlendi.

Non-eroziv artrit, elektromiyografi (EMG) ile doğrulanmış miyozit, Raynaud fenomeni, biyopsi ile doğrulanmış lökositoklastik vaskülit ve piyoderma gangrenozum, göz hekimince tanı konulmuş üveit, biyopsi ile doğrulanmış glomerülonefrit, renal tübüler asidoz (normal anyon açıklı metabolik asidoz varlığı), interstisyel akciğer hastalığı (bilgisayarlı tomografi ve/veya akciğer biyopsisi ile doğrulanmış), sitopeni (otoimmün hemolitik anemi, lökopeni, trombositopeni), lenfoma (biyopsi ile doğrulanmış), serozit (plevral veya perikardiyal-radyografi/bilgisayarlı tomografi/ekokardiyografi ile tanı almış), bronşiyolit (bilgisayarlı tomografi ile tanı almış), EMG ile tanı konulmuş polinöropati, transvers miyelit (manyetik rezonans görüntüleme ile tanı almış) ve nörojenik mesane (ürodinami ile tanı almış), neonatal lupus sendromu (ekokardiyografi ile doğrulanmış fetal bradikardi ve kalp bloğu) varlığı hastaların medikal kayıtlardan elde edildi.

Biyostatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler IBM SPSS 23.0 (Statistical Package for the Social Sciences-23.0, Armonk, NY: IBM Corp) programı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin dağılımının normalliği Kolmogorov-Smirnov testi ile analiz edildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verilirken, sürekli değişkenler normal dağılıma uyuyorsa ortalama ve standart sapma olarak, uymuyorsa median ve çeyrekler arası genişlik (Interquartile range-IQR) olarak verilmiştir. İki grup ortalamaları arasındaki farkın değerlendirilmesinde normal dağılımlı veriler için Student-t testi, normal

Sjögren Sendromunda Ekstra-glandüler Bulgular

olmayan dağılımlı veriler için ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Oto-antikör pozitifliği (Anti-SSA, Anti-SSB, ANA, RF ve oto-antikörlerin birlikte pozitiflikleri) ve ekstra-glandüler bulguların varlığı ve farklı ekstra-glandüler organ tutulumları gibi kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırılması için Ki-Kare testi veya Fischer'in kesin testi kullanıldı. $p \leq 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan 209 pSS hastasının 187'si (%89.5) kadın, 22'si (%10.5) erkekti, Yaş ortalaması 58.06 ± 12.74 idi. Median (IQR) hastalık süresi 7 (5-10) yıldır. Hastaların 92'sinde (%44) ekstra-glandüler tutulum mevcuttu. En sık olarak artrit görülürken, bunu interstisyel akciğer hastalığı takip etmekteydi. pSS hastalarının demografik, klinik ve serolojik özellikleri Tablo I'de sunulmuştur.

EGB'ı olan ve olmayan hastalar arasında yaş ortalamaları ve hastalık süresi açısından istatistiksel fark saptanmadı (sırasıyla $p=0.319$, $p=0.280$). Erkeklerde EGB sıklığı kadınlardan daha fazla bulunmuştur (X²: 3.804, $p=0.050$). EGB'ler cinsiyetlere göre karşılaştırıldığında Polinöropatinin (PNP) erkeklerde kadınlara göre daha fazla görüldüğü saptandı (X²: 10.22, $p=0.017$), (Tablo II).

EGB'ler, ANA, Anti-SSA, Anti-SSB antikörlerin varlığı ile ilişkili bulunmuştur (sırasıyla $p=0.036$, $p=0.011$, $p=0.042$). Total ekstra-glandüler tutulum varlığı ile RF arasında ise ilişki saptanamamakla beraber ($p=0.091$), RF pozitifliği olanlarda artrit ve lenfomanın daha sık görüldüğü saptanmıştır (sırasıyla $p=0.031$, $p=0.011$). Ayrıca lenfomanın yalnızca lökositoklastik vaskülit ile ilişkili olduğu saptanmış ($p=0.028$), parotis şişliği ve nöropati ile ilişkisi saptanamamıştır ($p=0.280$, $p=0.838$, sırasıyla). Anti-SSB pozitifliği ile interstisyel akciğer hastalığı ve PNP arasında da anlamlı ilişki saptanmıştır (sırasıyla $p=0.002$, $p=0.050$), (Tablo III).

Hastalar oto-antikör durumuna göre kategorize edildi (Tablo IV). İkili pozitiflik: Anti-SSA ve SSB'nin birlikte pozitifliği; üçlü pozitiflik: ANA, Anti-SSA ve SSB'nin birlikte pozitifliği, dördü pozitiflik: RF, ANA, Anti-SSA ve SSB'nin birlikte pozitifliği olarak tanımlandı. Tüm oto-antikörleri negatif ve hem Anti-SSA hem de Anti-SSB antikörleri negatif olan pSS'li hastalarda ekstra-glandüler tutulum daha az saptandı ($p=0.015$, $p=0.005$, sırasıyla). Anti-SSA veya SSB pozitif olanlarda ise ekstra-glandüler tutulum daha sıkı ($p=0.005$). ANA, Anti-SSA ve SSB'nin üçlü pozitifliğinde de ekstra-glandüler tutulum daha sıkı ($p=0.032$). Anti-SSA ve SSB'nin birlikte pozitifliği ile ANA, SSA ve SSB'nin birlikte (üçlü pozitiflik) pozitifliği durumunda İAH daha sıkı ($p=0.001$ ve $p=0.004$, sırasıyla). Anti-SSA veya SSB'den herhangi birinin varlığında ve hem ikili hem de üçlü pozitiflik

durumunda PNP de daha sıkı ($p=0.050$, $p=0.048$, $p=0.043$, sırasıyla).

Tablo I. Primer Sjögren sendromlu hastaların demografik, klinik ve serolojik özellikleri

| | Primer Sjögren Sendromu olan Total Hasta (n=209) |
|--|--|
| Kadın cinsiyet, n (%) | 187 (89.5) |
| Yaş, ortalama \pm SS, (min-max) | 58.06 \pm 12.74 (20-92) |
| Hastalık süresi, median (IQR), (min-max) | 7 (5-10 IQR), (1-24) |
| Subjektif kuru göz, n (%) | 175 (83.7) |
| Subjektif kuru ağız, n (%) | 178 (85.2) |
| Schirmer/Oküler boyanma skoru pozitifliği, n (%) | 169 (80.9) |
| Pozitif minör tükürük bezi biopsisi, n (%) | 77 (36.8) |
| Parotis şişliği, n (%) | 11 (5.3) |
| ANA, n (%) | 158 (75.6) |
| RF, n (%) | 71 (34) |
| Anti-SSA, n (%) | 152 (72.7) |
| Anti-SSB, n (%) | 60 (28.7) |
| Anti-SSA ve/veya Anti-SSB pozitif, n (%) | 155 (74.2) |
| ANA ve/veya Anti-SSA ve/veya SSB pozitif, n (%) | 184 (88) |
| ANA ve Anti-SSA ve Anti-SSB pozitif, n (%) | 55 (26.3) |
| Anti-SSA ve Anti-SSB pozitif, n (%) | 57 (27.3) |
| Ro-52 pozitifliği, n (%) | 28 (13.4) |
| Ekstra-glandüler tutulum varlığı, n (%) | 92 (44.0) |
| Kas-iskelet tutulumu, n (%) | 35 (16.7) |
| Artrit | 34 (16.3) |
| Miyozit | 1 (0.5) |
| Mukokutanöz tutulum, n (%) | 13 (6.2) |
| Subakut kutanöz lupus lezyonu | 1 (0.5) |
| Lökositoklastik vaskülit | 10 (4.8) |
| Pyoderma gangrenozum | 1 (0.5) |
| Raynaud fenomeni | 1 (0.5) |
| Göz tutulumu, n (%) | 1 (0.5) |
| Üveit | 1 (0.5) |
| Hematolojik tutulum, n (%) | 19 (9.1) |
| Sitopeni | 14 (6.7) |
| Lenfoma | 6 (2.9) |
| Renal, n (%) | 2 (1) |
| Glomerülo nefrit | 1 (0.5) |
| Tubulo-interstisyel nefrit | 1 (0.5) |
| Pulmoner tutulum, n (%) | 25 (12) |
| İnterstisyel akciğer hastalığı | 21 (10) |
| Serozit | 3 (1.4) |
| Bronşiyolit | 1 (0.5) |
| Nörolojik tutulum, n (%) | 8 (3.8) |
| Polinöropati | 6 (2.9) |
| Transvers miyelit | 1 (0.5) |
| Otonom disfonksiyon-nörojenik mesane ve hipotansiyon birlikteliği, n (%) | 1 (0.5) |
| Neonatal Lupus, n (%) | 1 (0.5) |

SS: Standart sapma; IQR: Interquartile range (çeyrekler arası dilim); ANA: Anti-nükleer antikör; RF: Romatoid Faktör.

Tablo II. Ekstra-glandüler tutulumlara göre hastaların demografik ve klinik özellikleri

| | EGB olanlar (n=92) | EGB olmayanlar (n=117) | p |
|--|------------------------|---------------------------|--------------|
| Erkek cinsiyet, n (%) | 14 (15.2) | 8 (6.8) | 0.050 |
| Yaş, ortalama±SS, (min-max) | 56.39±12.37 | 57.35±13.03 | 0.319 |
| Hastalık süresi, median (IQR), (min-max) | 6 (4.5-12 IQR), (1-24) | 7 (5-8 IQR), (1-14) | 0.280 |
| Subjektif kuru göz, n (%) | 73 (79.3) | 102 (87.2) | 0.128 |
| Subjektif kuru ağız, n (%) | 74 (80.4) | 104 (88.9) | 0.088 |
| Schirmer/Oküler boyanma skoru pozitifliği, n (%) | 83 (90.2) | 86 (73.5) | 0.002 |
| Pozitif minör tükürük bezi biopsisi, n (%) | 31 (33.7) | 46 (39.3) | 0.613 |
| Parotis şişliği, n (%) | 1 (1.1) | 10 (8.5) | 0.025 |

SS. Standart sapma; IQR: Interquartile range (çeyrekler arası dilim); $p \leq 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, Önemli p değerleri **kalı**n gösterilmiştir

Tablo III. Ekstra-glandüler tutulumların oto-antikorlarla ilişkisi

| | ANA n=158 | Anti-SSA n=152 | Anti-SSB n=60 | RF n=71 |
|--------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------------|--------------------------|
| Ekstra-glandüler tutulum, n, % | 76 (82.6) | 75 (81.5) | 33 (35.9) | 37 (40.2) |
| p | 0.036 | 0.011 | 0.042 | 0.091 |
| Kas-iskelet, n, % | 28 (80) | 29 (82.9) | 12 (34.3) | 18 (51.4) |
| p | 0.506 | 0.140 | 0.424 | 0.017 |
| Artrit, n, % | | | | 17 (50) |
| p | | | | 0.031 |
| Mukokutanöz, n, % | 9 (69.2) | 11 (84.6) | 4 (30.8) | 4 (30.8) |
| p | 0.590 | 0.294 [†] | 0.866 [†] | 0.800 |
| Hematolojik, n, % | 15 (78.9) | 16 (84.2) | 6 (31.6) | 7 (36.8) |
| p | 0.717 | 0.238 | 0.772 | 0.782 |
| Lenfoma, n, % | | | | 5 (83.3) |
| p | | | | 0.011[†] |
| Pulmoner, n, % | 20 (80) | 21 (84) | 12 (48) | 7 (28) |
| p | 0.585 | 0.177 | 0.023 | 0.502 |
| İAH, n, % | 17 (81) | 18 (85.7) | 12 (57.1) | 6 (28.6) |
| p | 0.547 | 0.135 | 0.002 | 0.582 |
| Nörolojik, n, % | 7 (87.5) | 7 (87.5) | 5 (62.5) | 1 (12.5) |
| p | 0.392 | 0.302 [†] | 0.043[†] | 0.157 |
| PNP, n, % | | | 4 (66.7) | |
| p | | | 0.050 | |
| Renal, n, % | 2 (100) | 2 (100) | 0 (0) | 1 (50) |
| p | 0.289 | 0.258 [†] | 0.243 | 0.640 |
| Göz tutulumu, n, % | 1 (100) | 1 (100) | 0 (0) | 1 (100) |
| p | 0.454 [†] | 0.424 | 0.410 [†] | 0.141 |
| Neo-natal lupus, n, % | 1 (100) | 1 (100) | 1 (100) | 0 (0) |
| p | 0.454 | 0.424 | 0.113 [†] | 0.362 [†] |

ANA: Anti-nükleer antikor; RF: Romatoid Faktör; İAH: interstisyel akciğer hastalığı, PNP: Polinöropati, [†]Fischer'in kesin testi, $p \leq 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, Önemli p değerleri **kalı**n gösterilmiştir

Tablo IV. Ekstra-glandüler bulguların oto-antikor sayısı ile ilişkisi

| | Tümü negatif n=24 | SSA ve SSB negatif n=54 | SSA veya SSB pozitif n=155 | SSA ve SSB pozitif n=57 | ANA, SSA ve SSB pozitif n=55 | ANA, RF, SSA ve SSB pozitif n=25 |
|--------------------------------|----------------------|----------------------------|-------------------------------|----------------------------|---------------------------------|-------------------------------------|
| Ekstra-glandüler tutulum, n, % | 5 (20.8) | 15 (27.8) | 77 (49.7) | 31 (54.4) | 31 (56.4) | 12 (48) |
| p | 0.015 | 0.005 | 0.005 | 0.044 | 0.032 | 0.669 |
| Kas-iskelet, n, % | 1 (4.2) | 4 (7.4) | 31 (20) | 10 (17.5) | 10 (18.2) | 5 (20) |
| p | 0.088 | 0.033 | 0.033[†] | 0.850 | 0.740 | 0.579 [†] |
| Mukokutanöz, n, % | 2 (8.3) | 2 (3.7) | 11 (7.1) | 4 (7) | 4 (7.3) | 1 (4) |
| p | 0.649 [†] | 0.522 [†] | 0.522 [†] | 0.494 [†] | 0.747 | 0.523 [†] |
| Hematolojik, n, % | 1 (4.2) | (5.6) | 16 (10.3) | 6 (10.5) | 6 (10.9) | 2 (8) |
| p | 0.704 [†] | 0.413 [†] | 0.413 [†] | 0.658 | 0.585 | 0.597 [†] |
| Pulmoner, n, % | 1 (4.2) | 3 (5.6) | 21 (13.5) | 12 (21.1) | 11 (20) | 5 (20) |
| p | 0.322 [†] | 0.231 [†] | 0.231 | 0.013 | 0.032 | 0.193 [†] |
| İAH, n, % | 1 (0.5) | 3 (5.6) | 18 (11.6) | 12 (21.1) | 11 (20) | 5 (20) |
| p | 0.480 [†] | 0.202 [†] | 0.202 | 0.001 | 0.004 | 0.146 [†] |
| Nörolojik, n, % | 0 (0) | 1 (1.9) | 7 (4.5) | 5 (8.8) | 5 (9.1) | 1 (4) |
| p | 0.601 [†] | 0.683 [†] | 0.068 [†] | 0.036[†] | 0.031 | 0.646 [†] |
| PNP, n, % | | | 4 (7) | 4 (7) | 4 (7.3) | |
| p | | | 0.050 | 0.048[†] | 0.043 | |
| Renal, n, % | 0 (0) | 0 (0) | 2 (1.3) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| p | 0.783 [†] | 0.549 [†] | 0.549 | 0.528 [†] | 0.542 | 0.775 [†] |
| Göz, n, % | 0 (0) | 0 (0) | 1 (0.6) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| p | 0.885 [†] | 0.742 [†] | 0.742 [†] | 0.727 [†] | 0.737 | 0.880 [†] |
| Neo-natal lupus, n, % | 0 (0) | 0 (0) | 1 (0.6) | 1 (1.8) | 1 (0.5) | 0 (0) |
| p | 0.885 [†] | 0.742 [†] | 0.742 [†] | 0.273 [†] | 0.263 | 0.880 [†] |

ANA: Anti-nükleer antikor; RF: Romatoid Faktör; İAH: interstisyel akciğer hastalığı, PNP: Polinöropati, [†]Fischer'in kesin testi, $p \leq 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, Önemli p değerleri **kalı**n gösterilmiştir

Tartışma ve Sonuç

Bu çalışmada, pSS'u olan hastalarda EGB'nin prevalansı ve bunların oto-antikorlarla olan ilişkisi incelenmiştir. Elde edilen veriler, pSS hastalarının %44'ünde ekstra-glandüler tutulumun mevcut olduğunu göstermiştir. Bu bulgu, pSS'de ekstra-glandüler tutulumun önemli bir klinik özellik olduğunu ve hastalığın geniş bir klinik spektrum sergilediğini göstermektedir.

Hastaların oto-antikor profiline göre kategorize edilmesi, oto-antikorların klinik belirti ve tutulum üzerindeki etkilerini daha net ortaya koymuştur. Tüm oto-antikorları negatif olanlarda EGB'nin daha az görüldüğü saptandı. Anti-SSA, Anti-SSB, RF antikorlarından herhangi birinin pozitif olması veya aynı hastada birden çok antikorun eş zamanlı olarak pozitif olması genel anlamda EGB'nin daha sık görülmesine neden olmakta, bu sonuç da SS'de oto-antikorların hastalık seyri açısından prognostik değerini vurgulamaktadır.

Çalışmamızdaki EGB prevalansı literatür ile uyumlu olup Jorkjend ve arkadaşlarının çalışmasında da benzer şekilde EGB prevalansı %42.1 olarak

Sjögren Sendromunda Ekstra-glandüler Bulgular

bildirilmiştir¹⁰. Çok merkezli yapılan 4087 pSS hastasının dahil edildiği bir çalışmada da EGB hastaların %38'inde saptanmış olup, hastalarda en sık İAH (%13.6), artrit (%10.6), lökopeni (%8.4) ve trombositopeni (%5.3) görüldüğü bildirilmiştir¹¹. Bizim çalışmamızda da en sık görülen EGB'ler, sıralaması farklı olmakla beraber, benzer şekilde en sık artrit (%16.3), İAH (%10), ve sitopeni (%6.7) olarak bulunmuştur.

Çalışmamız, ANA, Anti-SSA ve Anti-SSB antikorlarının ekstra-glandüler tutulumla ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu da oto-antikorların gelişimine neden olan otoimmün süreçlerin ekstra-glandüler tutulumdaki rolünü desteklemektedir. Bunun yanı sıra belirli oto-antikorların sistemik belirti potansiyeli olan hastaları öngörebilmesi açısından prognostik değere sahip olduğunu göstermektedir. Anti-SSA veya Anti-SSB'den herhangi birinin varlığı ekstra-glandüler tutulum için risk faktörü iken hem Anti-SSA hem de Anti-SSB oto-antikoru birlikte bulunması ise İAH ve PNP gelişimi için risk faktörü olarak bulunmuştur. SS'da Anti-SSA ve SSB antikorların aynı anda bulunmasının, Anti-SSA'nın tek başına bulunmasına göre Sjögren sendromu için daha spesifik olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte Sjögren sendromunda aynı anda hem anti-SSA hem de anti-SSB'nin pozitifliğinin daha şiddetli hastalık ile ilişkili olduğu da bildirilmiş olup bizim sonuçlarımız da bunu desteklemektedir¹².

Anti-SS-A antikoru, romatoid artrit ve sistemik lupus eritematozus gibi birçok bağ dokusu hastalığında görülebilmeye rağmen, anti-SS-B antikoru SS için daha spesifiktir¹³. Avrupa'da yürütülen ve pSS'de SSA ve SS-B antikorlarının epitop haritalamasının yapıldığı çok merkezli bir çalışmada SS-B/La epitopu p349-364aa'ya yönelik oto-antikorların varlığının, daha uzun hastalık süresi, tekrarlayan parotis bezi büyümesi ve daha yüksek oranda EGB'ler ile önemli ölçüde ilişkili olduğu gösterilmiştir¹⁴. Bizim çalışmamızda da Anti-SSA ve Anti-SSB antikor varlığı genel EGB varlığı ile ilişkili olmakla beraber Anti-SSA antikor pozitif olanlarda herhangi bir sistem tutulumu ile direkt ilişkili bulunmamıştır. Anti-SSB pozitif olan hastalarda ise interstisyel akciğer hastalığı ve PNP daha sık saptanmıştır. Bu bulgu anti-SSB antikorlarının daha spesifik olmasına bağlı olabilir¹⁵. Ayrıca bu bulgumuz Anti-SSB'nin bazı spesifik EGB'lerin patogenezinde rol oynadığını ve daha şiddetli tutulumla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Sonuçlarımız RF pozitifliği ile lenfoma arasında ilişki bulunduğunu ortaya koymaktadır. Bu bulgu hedef organda kronik uyarım yoluyla B hücreleri tarafından salgılanan monoklonal RF'nin lenfomagenez süreciyle ilişkili olduğu görüşünü desteklemektedir¹⁶. Ancak çalışmamızda Anti-SSA ve Anti-SSB'ye karşı antikor gelişimi ile lenfoma arasında herhangi bir ilişki

saptanmamıştır. Bu durum çalışmamızdaki ortalama hastalık süresinin göreceli olarak kısa olmasına bağlı olabilir. Sjögren sendromunda lenfoma gelişimi ile serolojik testler arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalar gözden geçirildiğinde de bu konuda farklı sonuçlar bulunduğu gözlenmiştir. Papageorgiou ve arkadaşlarının¹⁷ derlemesinde SS'de lenfoma için risk faktörü olan serolojik testler arasında anti-Ro/La antikorların olmadığına işaret ederken bir başka çalışmada lenfoma riskinin anti-Ro ve/veya anti-La antikoru ile birlikte RF, hipokomplementemi, monoklonal gamopati varlığı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir¹⁸. Yine aynı çalışmada klinik özelliklerden parotis şişliği, palpable purpura, periferik nöropati ile lenfoma arasında ilişki olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise lenfomanın yalnızca lökositoklastik vaskülit ile ilişkili olduğu saptanmış, parotis şişliği ve nöropati ile ilişkisi saptanamamıştır. Bu bulgumuz lenfomalı hastalardaki sekonder vaskülitte bağlı olabilir.

Çalışmamızda, erkek pSS hastalarının kadınlara kıyasla daha fazla ekstra-glandüler tutulum oranına sahip olduğu belirlendi. Bu bulgu, pSS'nin kadınlarda daha yaygın görülmesine rağmen, erkeklerde daha fazla immün aktivasyona yol açarak hastalığın daha şiddetli seyredildiğini ve kadın ve erkeklerde daha farklı patofizyolojik süreçlerin olduğunu düşündürmektedir. Literatürde de erkek pSS hastalarının daha ciddi klinik belirtilere ve daha kötü prognoza sahip olduğu bildirilmiştir. Yapılan bir çalışma pSS'li erkek hastalarda hem EGB varlığı hem de aynı hastada birden fazla EGB görülme sıklığının kadınlardan daha fazla olduğunu göstermektedir¹⁹. Yine bu çalışmada spesifik EGB'ler bağlamında analiz edildiğinde İAH ve kutanöz vaskülitin erkeklerde daha sık saptandığı bildirilmiştir. Bir başka çalışmada da lenfoma-ilişkili EGB'nin erkeklerde daha sık görüldüğü bildirilmiştir²⁰. Bizim çalışmamızda ise spesifik EGB'ler değerlendirildiğinde yalnızca PNP erkeklerde kadınlardan daha sık saptanmıştır.

Bu çalışmanın kısıtlılıkları çalışmanın retrospektif ve kesitsel metodudur. Ayrıca yalnızca üçüncü basamak bir merkezde takipli hastaların dahil edilmesi, daha şiddetli hastalık ve sistemik organ tutulumu olan hastaların çalışmaya alınmasına bağlı yanlılığa sebep olmuş olabilir.

Sonuç olarak, bu çalışma pSS hastalarında yaklaşık yarısında EGB bulunduğunu göstermekte ve ayrıca birden fazla oto-antikoru birlikte pozitifliğinin ekstra-glandüler tutulum üzerindeki artmış etkisini vurgulamaktadır. Akciğer hastalığı ve PNP'nin Anti-SSB antikoru ve lenfomanın RF ile ilişkili olması, bu oto-antikorları taşıyan hastaların organ tutulumlarının taranmasında daha dikkatli davranılmasını ve bunların prognostik ve terapötik değerinin daha ayrıntılı olarak incelenmesi gerektiğini göstermektedir. Gelecekteki

araştırmalar, oto-antikorların patojenik mekanizmalarının daha iyi anlaşılmasını sağlayarak, pSS'nin tedavisinde yeni yaklaşımların geliştirilmesine katkıda bulunabilir.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Onay Tarihi: 08/05/2024
Karar No: 2024/409

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: N.Y.; Veri toplama ve işleme: N.Y., H.Y.; Analiz ve verilerin yorumlanması: N.Y.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: N.Y., H. Y.

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Bu çalışmada finansal destek kullanılmamıştır.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Mavragani CP, Moutsopoulos HM. The geoepidemiology of Sjögren's syndrome. *Autoimmun Rev* 2010;9(5):A305-10.
2. Flores-Chávez A, Kostov B, Solans R, et al. Severe, life-threatening phenotype of primary Sjögren's syndrome: clinical characterization and outcomes in 1580 patients (GEAS-SS Registry). *Clin Exp Rheumatol* 2018;36 Suppl 112(3):121-9.
3. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002;61(6):554-8.
4. Routsias JG, Tzioufas AG. Sjogren's syndrome study of autoantigens and autoantibodies. *Clin Rev Allergy Immunol* 2007;32(3):238-51.
5. Bourmia VK, Vlachoyiannopoulos PG. Subgroups of Sjögren syndrome patients according to serological profiles. *J Autoimmun* 2012;39(1-2):15-26.
6. ter Borg EJ, Risselada AP, Kelder JC. Relation of systemic autoantibodies to the number of extra glandular manifestations in primary Sjögren's Syndrome: a retrospective analysis of 65 patients in the Netherlands. *Semin Arthritis Rheum* 2011;40(6):547-51.
7. Singh AG, Singh S, Matteson EL. Rate, risk factors and causes of mortality in patients with Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55(3):450-60.
8. Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell L, et al. American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome:

- a data-driven, expert consensus approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64(4):475-87.
9. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren's syndrome: A consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts. *Ann Rheum Dis* 2017;76(1):9-16.
 10. Jorkjend L, Johansson A, Johansson AK. Prevalence of Extraglandular Manifestations in Patients With Primary Sjögren's Syndrome in Southern Norway: A Comparison to the Literature. *Arch Rheumatol* 2015;30(3):263-70.
 11. Zhang Y, Li M, Zhang L, et al. Association between comorbidities and extra glandular manifestations in primary Sjögren's syndrome: a multicenter cross-sectional study. *Clin Rheumatol* 2020;39(9):2677-88.
 12. Scofield RH, Fayyaz A, Kurien BT, Koelsch KA. Prognostic value of Sjögren's syndrome autoantibodies. *J Lab Precis Med* 2018;3:10.21037/jlpm.2018.08.05.
 13. Nakamura H, Kawakami A, Eguchi K. Mechanisms of autoantibody production and the relationship between autoantibodies and the clinical manifestations in Sjögren's syndrome. *Transl Res* 2006;148(6):281-8.
 14. Tzioufas AG, Wassmuth R, Dafni UG, et al. Clinical, immunological, and immunogenetic aspects of autoantibody production against Ro/SSA, La/SSB and their linear epitopes in primary Sjögren's syndrome (pSS): a European multicentre study. *Ann Rheum Dis* 2002;61(5):398-404.
 15. Toker E, Yavuz S, Direskeneli H. Anti-Ro/SSA and anti-La/SSB autoantibodies in the tear fluid of patients with Sjögren's syndrome. *Br J Ophthalmol* 2004;88(3):384-7.
 16. Routsias JG, Tzioufas AG. Sjögren's syndrome—study of autoantigens and autoantibodies. *Clin Rev Allergy Immunol* 2007;32:238–51.
 17. Papageorgiou A, Voulgarelis M, Tzioufas AG. Clinical picture, outcome and predictive factors of lymphoma in Sjogren syndrome. *Autoimmun Rev* 2015;14:641–9.
 18. Fragkioudaki S, Mavragani CP, Moutsopoulos HM. Predicting the risk for lymphoma development in Sjogren syndrome: An easy tool for clinical use. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e3766.
 19. Ramírez Sepúlveda JI, Kvarnström M, Brauner S, Baldini C, Wahren-Herlenius M. Difference in clinical presentation between women and men in incident primary Sjögren's syndrome. *Biol Sex Differ* 2017;8:16.
 20. Ramírez Sepúlveda JI, Kvarnström M, Eriksson P, et al. Long-term follow-up in primary Sjögren's syndrome reveals differences in clinical presentation between female and male patients. *Biol Sex Differ* 2017;8(1):25.

Protective Effect of Mesenchymal Stem Cells and Melatonin on Testicular Torsion-Induced Infertility*

Gül NEŞET, Nazlı ÇİL, Gülçin ABBAN METE

Pamukkale University Faculty of Medicine, Department of Histology and Embryology, Pamukkale, Denizli, Türkiye.

ABSTRACT

We aimed to explore the effects of systemic melatonin and intratesticular Adipose tissue-derived mesenchymal stem cells (AdMSCs) administration on rats with acute unilateral testicular torsion. Rats were randomized into Sham group (S) (n=8), torsion/detorsion group (T/D by torsion of right testis with rotated 720° counter clockwise for 3 h, then detorsion) (n=8), Melatonin group given 25 mg/kg after torsion/detorsion (M) (n=8), Adipose tissue-derived mesenchymal stem cell-treated group after torsion/detorsion (MSC) (n=8), Adipose tissue-derived mesenchymal stem cell-treated group with melatonin after torsion/detorsion (MSC+M) (n=8). We measured MDA, Testosterone, FSH and LH levels, performed histopathological analyses in testicles, and identified SOX, VASA and Caspas-3 reactions immunohistochemically. Testosterone, FSH, LH values did not yield any significant difference between the groups. While the Johnson score in the right testis remained the lowest in T/D, the highest score was noted in the S. The T/D manifested some degenerative seminiferous tubules, abnormal spermatogenesis and maturation arrest. The degenerative appearance monitored in M, MSC and MSC+M groups persisted in some tubules, while markedly reduced degeneration was observed in some other tubules. The highest Caspase-3 expression in T/D, whereas SOX-9 expression remained significantly higher in the treatment groups. Another aspect deserving attention is that MSC were characterized by low VASA expression. Our experimental trial suggests that the torsion-induced degeneration in testicular tissue was ameliorated in all the treatment groups. Although MSC, MSC+M and M administrations decreased the torsion-induced degeneration in the testicular tissue, these treatments did not prove to be superior to each other.

Keywords: Testicular Torsion-Detorsion. Stem cell. Melatonin. Apoptosis.

Testiküler Torsiyonun İndüklediği Kısırlığa Mezenkimal Kök Hücrenin ve Melatoninin Koruyucu Etkisi

ÖZET

Sistemik melatonin ve intratestiküler adipoz doku kaynaklı mezenkimal kök hücrelerin (AdMSCs) uygulamasının akut tek taraflı testis torsiyonu olan sıçanlar üzerindeki etkilerini araştırmayı amaçladık. Sıçanlar, Sham grubu (S) (n=8), torsiyon/detorsiyon grubu (sağ testisin 3 saat boyunca saat yönünün tersine 720° döndürülerek torsiyonu ve ardından detorsiyonu ile T/D) (n=8), torsiyon/detorsiyon sonrası 25 mg/kg melatonin verilen grup (M) (n=8), torsiyon/detorsiyon sonrası adipoz doku kaynaklı mezenkimal kök hücre ile tedavi edilen grup (MSC) (n=8), torsiyon /detorsiyon sonrası melatonin ile adipoz dokusu kaynaklı mezenkimal kök hücre ile tedavi edilen grup (MSC+M) (n=8) olarak randomize edildi. MDA, Testosteron, FSH ve LH düzeyleri ölçüldü. Testislerde histopatolojik analizler yapıldı ve SOX, VASA ve Caspas-3 reaksiyonları immünohistokimyasal olarak incelendi. Testosteron, FSH, LH değerleri gruplar arasında anlamlı bir fark göstermedi. Sağ testiste Johnson skoru T/D'de en düşük seviyede kalırken, en yüksek skor S grubunda kaydedildi. T/D grubunda bazı dejeneratif seminifer tübüller, anormal spermatogenez ve olgunlaşma durması görüldü. M, MSC ve MSC+M gruplarında izlenen dejeneratif görünüm bazı tübüllerde devam ederken, diğer bazı tübüllerde belirgin şekilde azalmış olduğu gözlemlendi. En yüksek Kaspaz-3 ekspresyonu T/D'de görülürken, SOX-9 ekspresyonu tedavi gruplarında anlamlı derecede yüksek kalmıştır. Dikkat edilmesi gereken bir diğer husus da MSC'nin düşük VASA ekspresyonu ile karakterize olmasıdır. Deneysel çalışmamız, testis dokusunda torsiyona bağlı dejenerasyonun tüm tedavi gruplarında iyileştiğini göstermektedir. MSC, MSC+M ve M uygulamaları testis dokusunda torsiyona bağlı dejenerasyonu azaltmış olsa da, bu tedavilerin birbirlerine üstünlüğü kanıtlanmamıştır.

Anahtar Kelimeler: Testiküler Torsiyon-Detorsiyon. Kök hücre. Melatonin. Apoptoz.

Date Received: April 22, 2024

Date Accepted: July 25, 2024

Dr. Nazlı ÇİL
Pamukkale University Faculty of Medicine,
Department of Histology and Embryology,
Pamukkale, Denizli, Türkiye
Phone: 0530 882 71 36
E-mail: ncil@pau.edu.tr

* Presented as an oral presentation at the 4th International Health Sciences and Life Congress (IHSL, Burdur, 08-10 April 2021)

Authors' ORCID Information:
Gül NEŞET: 0000-0001-8184-5117
Nazlı ÇİL: 0000-0002-2164-8688
Gülçin ABBAN METE: 0000-0001-6794-3685

Testicular torsion is defined as the reduction or complete absence of blood flow to the testis and related structures owing to the twisting of the spermatic cord around its own axis¹. Testicular torsion decreases the total amount of antioxidants while increasing the volume of oxidants and the oxidative stress index². Free oxygen radicals induced by ischemia-reperfusion (I/R) injury contribute to testicular damage³. Since spermatozoa harbor high levels of unsaturated fatty acids in their plasma membranes, they are highly susceptible to oxidative stress and to lipid peroxidation in particular⁴.

Stem cells refer to undifferentiated cells which potentially generate similar cells and transform into various somatic cells⁵. Adipose tissue-derived mesenchymal stem cells (AdMSCs) can reportedly prevent testicular torsion-induced germ cell damage and trigger spermatogenesis in the seminiferous tubules⁶. There is mounting clinical evidence that the AdMSCs transplanted locally may inhibit I/R-induced intrinsic apoptosis, alleviate the oxidative stress of damaged testicular tissue, and transdifferentiate into spermatogenic cells⁷.

Melatonin is an endogenous antioxidant synthesized from tissues such as the pineal gland, retina, gastrointestinal tract, and testis⁸. It has the potential to repair testicular injury and stimulate spermatogenesis in T/D rats by means of the inhibition of oxidative stress, restoration of sexual hormone homeostasis, expression of growth factors⁹. Many studies have shown that the protective effects of melatonin on testicular T/D rat models^{3,10-12}. Melatonin is capable of reducing the release of inflammatory cytokines, enhancing the proliferation capacity of mesenchymal stem cells, blocking the *in vitro* and *in vivo* apoptosis of MSCs. In addition, it promotes the protective and anti-apoptotic mechanisms of MSCs through regulating the expression of ROS-generating factors and antioxidant genes¹³.

One of the main causes of infertility is ischaemic damage resulting from testicular torsion. To date, the effects of melatonin and stem cells on testicular torsion have been studied in separate contexts. Several lines of evidence suggest that melatonin promotes the proliferation of mesenchymal stem cells and inhibits their apoptosis. Against this background, this study aims to investigate and compare the effects of melatonin and stem cell therapy on rats with acute unilateral testicular torsion.

Material and Method

Experimental design

Ethical approval was granted by the Pamukkale University Ethical Commission for Animal Experiments (PAUHADYK-2019/03). Male Wistar-Albino rats which were 8 weeks old and weighed 350-

400 g were randomized into five groups. For general anaesthesia, xylazine hydrochloride (10 mg/kg) and ketamine hydrochloride (90 mg/kg) were given intraperitoneally. In the Sham group (S), only surgical incision was performed (n=8). In the torsion/detorsion group (T/D), after the right testis was delivered from the scrotum, it was rotated 720° in a clockwise direction and fixed with bulldog clamp and maintained in this position. At the end of 3 h, it was detorsioned and replaced into the scrotum, and the gubernaculum was closed up by a silk suture (n= 8). The Melatonin Group (M), as soon as detorsion was performed 3 h after the testicular torsion, a single-dose (25mg/kg) melatonin was administered intraperitoneally (n=8)¹⁴. The MSC Group (MSC), AdMSCs were injected locally multiple sites to the right testis at a dose of 3×10^5 cells, following the T/D procedure (n=8)⁶. The MSC+M Group (MSC+M), the 25 mg/kg melatonin and 3×10^5 AdMSCs after the T/D procedure (n=8) (Figure 1).

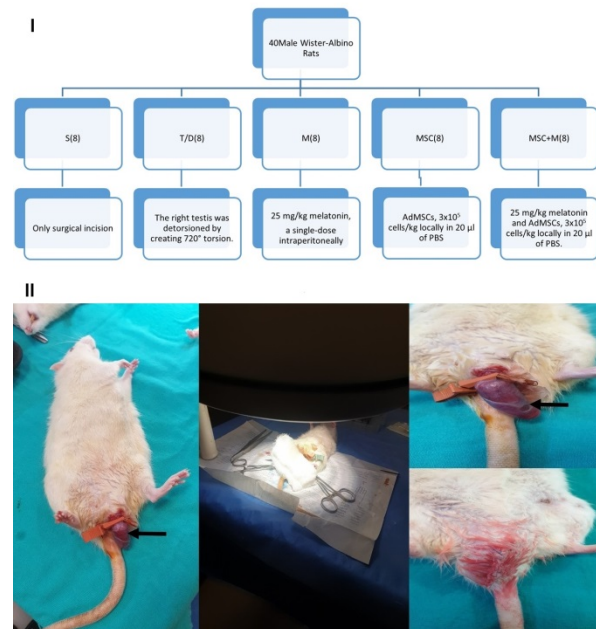


Figure 1. I. Flowchart of testicular torsion-detorsion and study design. S; Sham group, T/D; torsion/detorsion group, M; Melatonin group given 25 mg/kg after torsion/detorsion, MSC; Adipose tissue-derived mesenchymal stem cell-treated group after torsion/detorsion, MSC+M; Adipose tissue-derived mesenchymal stem cell-treated group with melatonin after torsion/detorsion. **II.** The torsion/detorsion group, following the opening of the scrotum, the right testis was rotated 720° in a clockwise direction and maintained in this position. At the end of 3 h, it was detorsioned and placed into the scrotum. (Arrow: Torsion of right testis)

Stem Cells and Melatonin on Testicular Torsion

AdMSCs Transplantation

We used the AdMSCs obtained and frozen in the project numbered 2016BSP001. In this project, MSCs were isolated from the perirenal adipose tissue of male rat. Adipose tissue was transferred to the laboratory in phosphate-buffered saline (PBS) and quickly minced into small pieces. After washing with PBS, the tissue was incubated with 0.1% collagenase enzyme. The high-glucose Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM), 10% fetal bovine serum (FBS) and 1% penicillin-streptomycin were then left in the incubator (5% CO₂, 37°C). After thawing, cells were monitored for proliferation. Cells that reached 70% confluence were removed with 0.25% trypsin and cell counts were performed with trypan blue. For the MSC and MSC+M groups, viable 3×10^5 AdMSCs were then injected locally into the right testis.

ELISA Method

Seven days after the AdMSCs injection, blood was taken by a cardiac puncture. The serum specimens of the groups were analyzed using a commercial kit (BT Laboratory-Shanghai, China). FSH (mIU/mL), LH (mIU/mL), Testosterone (ng/mL) and MDA (nmol/mL) levels were calculated using serum absorbance values.

Histopathology

The testicles dissected were punctured with an injector, immersed in Bouin's fixative. The tissues were hydrated under running water. They were fixed in 10% formaldehyde, and tissue follow-up was performed. Tissues were embedded in paraffin. Transverse sections (5 μ m) were processed for hematoxylin-eosin (H&E) staining.

Seminiferous tubular area, epithelial thickness and Modified Johnsen Score System (MJS)

H&E stained sections were visualized at 20X to calculate epithelial thickness(μ m) and tubular areas(μ m²). Ten randomly-selected fields and 4 seminiferous tubules per field were measured for groups¹⁵. MJS quantifies spermatogenesis along a scale ranging from 1 to 10. In this scoring system, 9 or 10 is assigned for normal histology, 8 for hypospermatogenesis, 3-7 for maturation arrest, 2 for germinal cell aplasia (Sertoli cells only), and 1 for tubular fibrosis. 30 tubule germinal epithelium was evaluated for each testis, and MJS was calculated for each testis¹⁶.

1. No seminiferous epithelium.
2. No germinal cells. Sertoli cells only.
3. Spermatogonia only.
4. No spermatids or spermatozoa, few spermatocytes.
5. No spermatids or spermatozoa, many spermatocytes.
6. No spermatozoa and late spermatids, few early spermatids.

7. No spermatozoa and late spermatids, many early spermatids.
8. Fewer than 5 spermatozoa per tubule, few late spermatids.
9. Slightly impaired spermatogenesis, many late spermatids, disorganized epithelium.
10. Full spermatogenesis.

Immunohistochemical Staining

The sections were deparaffinized and rehydrated. The endogenous peroxidase activity was eliminated after treatment with H₂O₂: Methanol mixture. The sections hydrated were blocked with serum blocking solution added. The primary antibodies were added for overnight incubation (SOX-9 (Bioss antibodies lot: AA12301405, dilution: 1:200, USA), VASA (Bioassaytechnology, lot:20190628dilution: 1:200, China), Caspase-3 (Elabscience, lot:EC5206, dilution:1:200, USA). The sections were treated with secondary antibodies (Thermo scientific lot: PHL5772). The chromogen dye was treated with 3,3'-Diaminobenzidine (DAB). Hematoxylin was performed for counterstaining. The expressions were evaluated by assigning a semi-quantitative H-score [$H\text{ SCORE} = \sum P_i (I+1)$], where I represents staining intensity (0=no expression, 1= mild, 2= moderate, 3= strong), and P_i expresses the percentage of cells stained for each intensity.

Terminal deoxynucleotidyl transferase dUTP Nick-End Labeling (TUNEL) staining

Using BioTnA Biotech kit, the sections passed through alcohol series. They were hydrated and immersed in 3% of H₂O₂. Triton X-100 was incubated with Tween-PBS Solution. Proteinase-K was added and allowed to stand at room temperature, it was equilibrated in pre-incubation buffer solution. TdT Reaction Mixture was incubated at 37°C in a humid environment. They were incubated in anti-mouse DIG solution at 37°C in a humidified atmosphere and was kept in HRP-labeled polymer solution. The sections were exposed to DAB. Hematoxylin was used for counterstaining. 200 spermatogenic cells were counted in five randomly-fields. Brown-stained cells were identified as TUNEL-positive. Apoptotic index (AI) was calculated as the percentage of TUNEL-positive cells divided by the total number of cells.

Statistical Analysis

The collected data were analyzed with SPSS v.25 (IBM SPSS Statistics 25 software) package program. Continuous variables were presented as mean \pm standard deviation, median (minimum-maximum values) and categorical variables as numbers and percentages. Shapiro Wilk test was used for testing normality of the data. Kruskal-Wallis Variance Analysis were carried out for independent groups. The significance level was established at $p < 0.05$.

Results

Characterization of MSCs

The high titer of CD29, CD90, CD54 (99.36%, 93.68%, 99.07%, respectively) surface markers and the low titer of CD45, CD71 (0.64% and 1.99%, respectively) counterparts reveal that we obtained MSCs (Figure 2I). As far as our differentiation experiments are concerned, stem cells are found to be capable of differentiating into adipogenic, chondrogenic and osteogenic cells (Figure 2II).

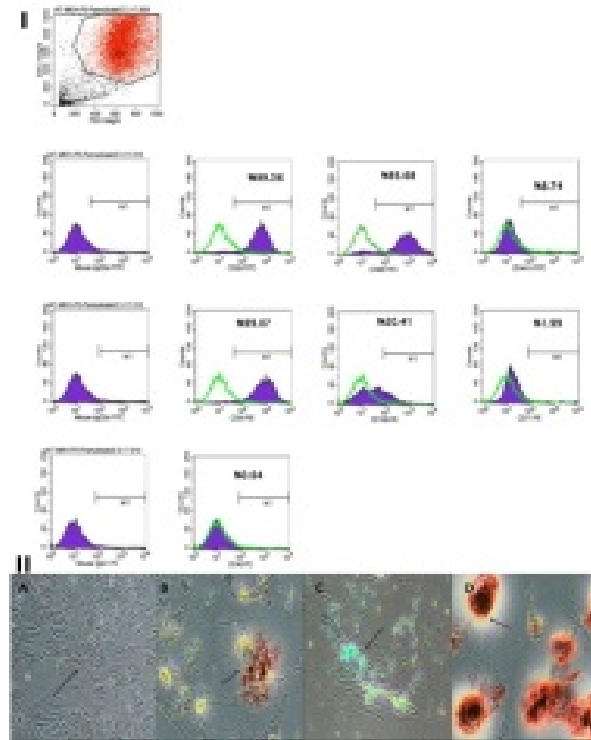


Figure 2.

I. Representative flow cytometry histograms of Adipose tissue-derived mesenchymal stem cells (AdMSCs) from rat. The cells showed high titer expression of CD29, CD90, CD54 (99.36%, 93.68%, 99.07%, respectively) surface markers, and low titer of expression of CD45, CD71 (0.64% and 1.99%, respectively) (FACS analysis). **II.** Characterization of rat AdMSCs. A, Attached large spindle shaped, fibroblast-like morphology in passage 3, (arrow: AdMSCs). B, AdMSCs rat cultivated in adipogenic medium that were stained with Oil Red O at day 21 after induction (arrow: adipogenic differentiation), C, AdMSCs of rat cultivated in chondrogenic medium and stained with archean blue (arrow: chondrogenic differentiation) D, AdMSCs of rat cultivated in osteogenic medium and stained with alizarin red (arrow: osteogenic differentiation) $\times 200$, inverted microscope.

Blood FSH, LH, Testosterone and MDA Levels

Between-group analysis did not yield a significant difference in relation to MDA levels. Although MDA levels turned out to be low in MSC and MSC+M groups, they were not statistically significant ($p > 0.05$). Significant difference was not noted between the Testosterone, FSH, LH values of the groups (Table I).

Table I. Blood levels of MDA, TESTOSTERONE, FSH, LH in different groups.

| | | S | T/D | M | MSC | MSC+M | p |
|----------------------|---------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|-------|
| MDA (nmol/ml) | Mean \pm SD | 1.9 \pm 0.38 | 2.03 \pm 0.1 | 2.15 \pm 0.1 | 1.63 \pm 0.5 | 1.63 \pm 0.4 | 0.103 |
| | Median | 2.03(1.16 | 5 | 8 | 9 | 5 | |
| | (Min-Max) | -2.22 | 2.03(1.87-2.18) | 2.15(1.81-2.39) | 1.61(0.8-2.44) | 1.67(1.06-2.14) | |
| TESTOSTERONE (ng/ml) | Mean \pm SD | 42.79 \pm 0.14 | 42.75 \pm 0.3 | 42.8 \pm 0.3 | 42.96 \pm 0.3 | 43.15 \pm 0.3 | 0.12 |
| | Median | 14 | 3 | 42.86(42.57-42.99) | 3 | 11 | |
| | (Min-Max) | 42.83(42.57-42.99) | 42.77(42.24-43.19) | 31-43.2 | 43.08(42.51-43.24) | 43.16(43.03-43.24) | |
| FSH (mIU/ml) | Mean \pm SD | 13.49 \pm 2.44 | 16.62 \pm 2.76 | 17.33 \pm 1.49 | 16.26 \pm 3.46 | 16.83 \pm 0.54 | 0.116 |
| | Median | 44 | 76 | 49 | 46 | 54 | |
| | (Min-Max) | 12.99(10.92-16.94) | 16.56(12.27-21.66) | 17.85(15.34-18.99) | 16.58(11.12-17.43) | 16.88(16.12-17.43) | |
| LH (mIU/ml) | Mean \pm SD | 85.98 \pm 1.74 | 94.7 \pm 10.18 | 81.05 \pm 1.89 | 91.68 \pm 1.26 | 87.88 \pm 7.72 | 0.674 |
| | Median | 7.49 | 18 | 8.92 | 2.16 | 72 | |
| | (Min-Max) | 94.29(53.12-97.93) | 93.42(83.24-112.6) | 76.78(53.56-103.6) | 88.58(75.67-110.2) | 86.43(80.42-98.22) | |

S; Sham group, T/D; torsion/detorsion group, M; Melatonin group given 25 mg/kg after torsion/detorsion, MSC; Adipose tissue derived mesenchymal stem cell-treated group after torsion/detorsion, MSC+M; Adipose tissue-derived mesenchymal stem cell-treated group with melatonin after torsion/detorsion, $p < 0.05$.

Tubule Area, Epithelial Thickness, MJS Findings

Considering the comparison of the right testicular tubule areas, the tubule area of the S group was significantly higher than that of the T/D group. The tubule areas were significantly higher in the S group than in the T/D group, the MSC group and the MSC+M group. Some increase was detected in the right testicular tubule area in the M group relative to the T/D group, though not statistically significant. The right and left testis MJS in groups were observed to be significantly higher in the S group (9.93 \pm 0.1) than the other groups. Another notable finding is that the right testis in the T/D group yielded the lowest MJS score (4.9 \pm 1.07). MJS scores proved to be the highest in the S group (9.93 \pm 0.1), followed by the M group (7.83 \pm 1.4), the MSC+M group (6.25 \pm 1.43), and the MSC group (5.97 \pm 1.11). (Figure 3).

Stem Cells and Melatonin on Testicular Torsion

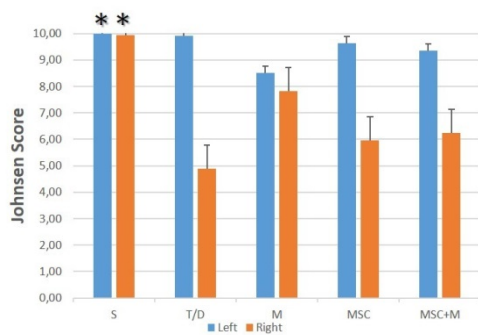


Figure 3.

Johnsen's score was determined in each group at each time period after surgery. Values are shown as mean±SD. Sign (*) is indicated as significance with the Sham and the other groups. (* $p < 0.05$)

H&E Staining Findings

The seminiferous tube epithelium revealed normal morphology and thickness in the S group. Normal spermatogenesis was apparent throughout the epithelium. In the T/D group, the diameter of the seminiferous tubule was found to be reduced, and abnormal spermatogenesis and maturation arrest were evident. T/D group manifested intercellular cystic changes, intercellular ruptures, vacuolization, and degenerative changes in the seminiferous tubule cells. The damaged tubules were characterized by low cell density, and we noted the thinning of epithelium, a large lumen formation, congestion in testicular vessels. In the M group was similar to the S group rather than the T/D group, yet multinucleated giant cells were detected in some tubules. In the MSC and MSC+M groups, even though poor cellular connections were established in some tubules, we also observed intact ones. The giant cells detected in the M group did not appear in the MSC and MSC+M groups (Figure 4A).

Immunohistochemical Findings

Caspase-3 expression was markedly strong in the T/D group. It was significantly enhanced in the T/D group in comparison to the other groups ($p < 0.05$). While Caspase-3 expression was significantly higher in MSC and MSC+M groups than the S group ($p < 0.05$). The presence of Caspase-3 expression was significantly reduced in the M group relative to the MSC and MSC+M groups ($p < 0.05$). SOX-9 expression was significantly lower in the S group than the treatment groups ($p < 0.05$). A significant difference did not yield between the treatment groups. Whereas the S, T/D and M groups, did not differ significantly between themselves, they featured a significantly higher level of VASA expression than the MSC and MSC+M groups ($p < 0.05$). The M group was characterized by the highest VASA expression. The M group yielded a

significantly higher level of VASA expression than MSC and MSC+M groups ($p < 0.05$) (Figure 4).

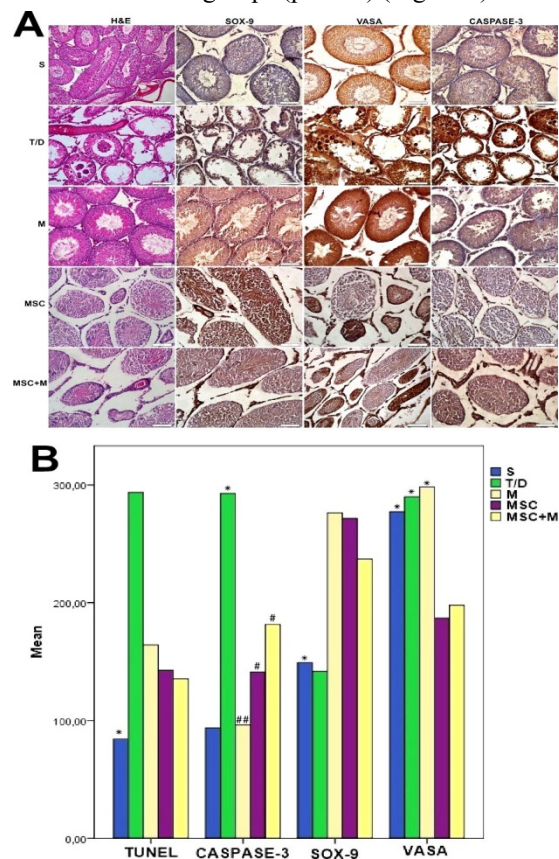


Figure 4.

A. Hematoxylin and eosin staining and immunohistochemical localization of SOX-9, VASA, CASPASE-3 in all groups. S; Sham group, T/D; torsion/detorsion group, M; Melatonin group given 25 mg/kg after torsion/detorsion, MSC; Adipose tissue-derived mesenchymal stem cell-treated group after torsion/detorsion, MSC+M; Adipose tissue-derived mesenchymal stem cell-treated group with melatonin after torsion/detorsion. H&E, hematoxylin and eosin, $\times 200$. **B.** Apoptotic index of TUNEL and HSCORE values of CASPASE-3, SOX-9, VASA immunoreactivity in groups. Data are expressed as means \pm SD, Statistical significance was determined by one-way ANOVA. S; Sham group, T/D; torsion/detorsion group, M; Melatonin group given 25 mg/kg after torsion/detorsion, MSC; Adipose tissue-derived mesenchymal stem cell-treated group after torsion/detorsion, MSC+M; Adipose tissue-derived mesenchymal stem cell-treated group with melatonin after torsion/detorsion. TUNEL: * $p < 0.05$ compared with the other groups. CASPASE-3: * $p < 0.05$ compared with the other groups. # $p < 0.05$ compared with the S group. ## $p < 0.05$ compared with MSC and MSC+M. SOX-9: * $p < 0.05$ compared with the treatment groups. VASA: * $p < 0.05$ compared with the MSC and MSC+M group

TUNEL Staining Findings

In the T/D group, seminiferous tubules, Leydig cells, blood vessels and connective tissue yielded a strong positive reaction. In M, MSC and MSC+M groups, had negative expression in seminiferous tubules, while Leydig cells, blood vessels and connective tissue in the interstitial area showed moderate positive reaction. In relation to the between-group comparisons, AI of the S group was significantly lower than the others ($p < 0.05$). Although the M, MSC, MSC+M groups yielded significantly higher AI than the S group, this value turned out to be significantly lower than the T/D group ($p < 0.05$). However, the between-group comparisons of the treatment groups revealed no significant difference ($p > 0.05$) (Figure 4-5).

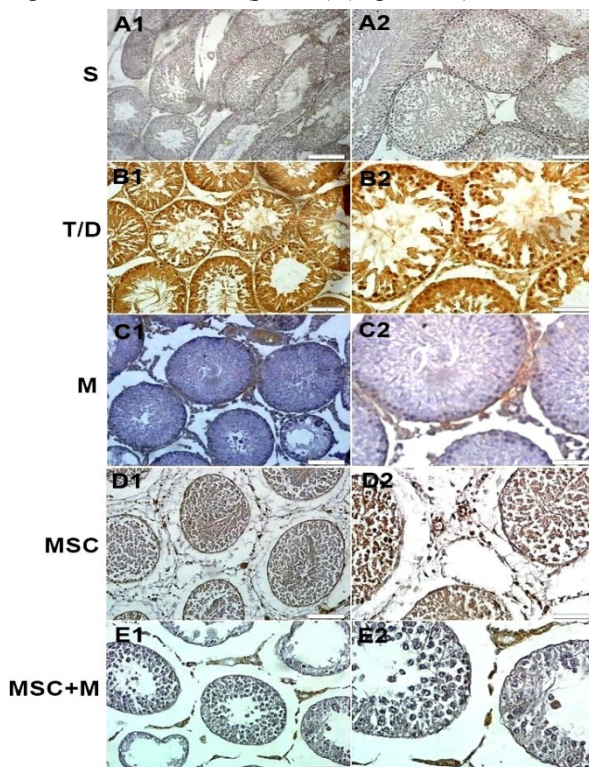


Figure 5.

Apoptotic cell labeling with TUNEL in the groups. Apoptotic cell was increased in T/D group S; Sham group, T/D; torsion/detorsion group, M; Melatonin group given 25 mg/kg after torsion/detorsion MSC; Adipose tissue-derived mesenchymal stem cell-treated group after torsion/detorsion, MSC+M; Adipose tissue-derived mesenchymal stem cell-treated group with melatonin after torsion/detorsion. (A, B1, C1, D1, E1-X200) (A2, B2, C2, D2, E2-X400)

Discussion and Conclusion

The treatments of M, MSC and MSC+M did not affect the hormonal functions of rats with T/D, at the end of 7 days. We observed that MDA decreased in treatment groups although it was not statistically significant.

Caspase-3 expression and the number of apoptotic cells caused by T/D significantly decreased in the treatment groups.

The MSCs derived from diverse tissues were administered to rats with testicular T/D, significantly inhibiting MDA concentration in the treatment groups^{9,17,18}. Consistent with these studies, the MDA levels were suppressed on the 7th day in the MSC group in our study, yet the level of this decrease was not statistically significant. Melatonin not only protects cell membrane but also the nucleus and organelles against free radical-mediated oxidative damage¹⁹. Infertile patients reportedly manifest lower serum and seminal plasma levels of melatonin²⁰. A study in which the rats with testicular T/D were subjected to zinc- and melatonin-supplemented administration reported that this treatment suppressed oxidative stress and decreased inhibin-B levels. Melatonin administered before testicular T/D procedure restored blood and tissue Glutathione and MDA levels²¹. An experimental trial which investigated the melatonin on testis in young and elderly rats indicated that the melatonin reduced MDA levels and elevated glutathione and testosterone levels in elderly rats. This trial also highlighted that melatonin treatment inhibited the formation of apoptotic cells and promoting sperm motility²². In another study, the histopathological investigations revealed no significant improvement in MDA levels¹⁴. Our study, the melatonin elevated the MDA levels to some extent, though not significantly, on the 7th day in rats with testicular T/D, rather than inhibiting them. The lower MDA levels in the MSC+M group compared to the T/D and M groups demonstrate that MSCs proved effective in suppressing oxidative damage, independently of melatonin.

Testicular T/D is responsible for reduced diameter of seminiferous tubules²¹. Melatonin exerts a protective effect in testicular torsion¹², Ischemia-Reperfusion²³ and cyclophosphamide-induced toxicity²⁴. It has been documented that the presence of melatonin promotes the establishment of spermatogenesis in testicular T/D damage¹⁴. Another study revealed that the administration of melatonin increased tubule diameter. Considering the mean tubule diameter and MJS in the melatonin-injected experimental group, the resulting values were close to those of the control group. In apoptotic cells, similar results to the control group were obtained in the melatonin-administered group in comparison to the group with damaged testicular tissue.¹⁹ An experimental trial reported that 25 µg/kg melatonin brought about some increase in the diameter of the tubules in rats, but this increase was not statistically significant¹⁴. In our study, the tubule area and epithelial thickness were the highest in the S group and the lowest in the T/D group. The treatment groups increased their tubule areas and epithelial

Stem Cells and Melatonin on Testicular Torsion

diameters, but no significant difference was established. Recently, there is accumulating clinical evidence that stem cell therapy leads to significantly higher MJS^{9,17,18}. Our findings revealed that, despite the unaffected hormone levels, melatonin contributed to the structural regulation of testis. As far as MJS results are concerned, pronounced improvement was observable in the right testis in the treatment groups compared to the T/D group, and the most apparent improvement was noted in the M group.

In an empirical study, the melatonin and colchicine repaired the apoptotic effects, the formation of giant cells was detected in the melatonin- and colchicine-administered groups³. Note that the presence of multinuclear giant cells was established only in the M group in our study, but one surprising finding to emerge from our analysis was that these giant cells were not available in the MSC+M group. AdMSCs are capable of integrating into interstitial and seminiferous tubule areas, including the testicular blood wall, where they synthesize various growth factors, inhibit oxidative stress, and help to maintain normal hormone levels¹⁸. The histological improvements occurring in the seminiferous tubules and interstitial areas in the experimental groups of our study broadly support the work of other relevant studies.

AdMSCs improved ischemia-related organ dysfunction, as well as they have anti-inflammatory and immunomodulatory capacity for ischemia-reperfusion induced organ dysfunction²⁵. MSCs are involved in immunosuppressive activities through paracrine interactions²⁶. In a comprehensive study, injected stromal vascular fraction (SVF) cells significantly integrated into the interstitial region and up-regulated the expression of fibroblast growth factor and stem cell factor in the seminiferous tubules. SVF cells also helped to minimize the damage in germ cells, yet Sox-9 expression did not differ significantly between the groups⁹. According to our dataset, although Sox-9 expression did not yield a significant difference between the S and T/D groups, significantly lower expression was observed in these two groups than the treatment groups. In the aforementioned study, although VASA and P450(+) cell expression were significantly higher in the treatment groups than their T/D counterpart, these expressions still remained lower than the S group⁹. In contrast, VASA expression in our study remained remarkably high in the S, T/D, and M groups, while this volume was low in the MSC-injected groups.

Melatonin rescued spermatogenesis by down-regulating the expression of apoptosis-related genes and raising the total antioxidant capacity in the testicular tissue²⁷. Melatonin suppressed the radioiodine-induced apoptotic effects and its activity of impairing sperm quality²⁸. The results of TUNEL, Caspase-3 and Bax of a study documented MSC-

mediated intrinsic apoptosis¹⁷. Another study showed that neutrophil infiltration, ROS and germ cell apoptosis were reduced in the MSC group. Germ cell apoptosis was induced by testicular torsion, notably on the 1st and 3rd days. However, the proportion of apoptotic cells in the MSC group on the 1st and 3rd days are close to the control group. The TUNEL-positive cells in the torsion group were similar to the MSC and control groups after the 7th day²⁶. Our study, the apoptotic cells in the spermatogenic series cells of the treatment groups showed a decreasing tendency in the tissues dissected on the 7th day. AI in the treatment groups remained significantly lower than the T/D group, though not as low as the S group. However, the efficacy of the treatment did not imply a significant superiority between the groups. Our Caspase-3 and TUNEL findings suggest that the underlying mechanisms of these treatments may prove effective in regulating the intrinsic apoptotic pathway. Chen *et al.*²⁵ investigated the effect of AdMSCs administered through the tail vein and melatonin given in repeated doses in ischemia reperfusion injury. According to this study, M and AdMSC is the most effective treatment²⁵. In our study, the treatment groups improved T/D damage. However, we did not find a significant difference between the groups.

Our study had some limitations. We could not label the presence of MSC in the testes to show that they were correctly placed. The long-term effect of AdMSC on prevention of infertility could not be examined, because we finished the study in seven days.

Our experimental trial suggests that the torsion-induced degeneration in testicular tissue was ameliorated in all the treatment groups. But the co-administration of melatonin and MSCs did not prove to be superior to the other treatment groups with respect to VASA, SOX-9, Caspase-3 expression, and apoptotic effects.

Ethics Committee Approval Information:

Approving Committee: Pamukkale University Animal Experiments Ethics Committee
Approval Date: 30/01/2019
Decision No: PAUHADYEK-2019/03

Researcher Contribution Statement:

Idea and design: N.Ç., G.N.; Data collection and processing: N.Ç., G.N.; Analysis and interpretation of data: N.Ç., G.N., G.A.M.; Writing of significant parts of the article: N.Ç., G.N., G.A.M.

Support and Acknowledgement Statement:

This study was supported by Pamukkale University, Scientific Research Projects Coordination Unit [grant number: 2019SABE008].

Conflict of Interest Statement:

The authors declare no conflict of interests.

References

- Gul SS, Gurgul S, Uysal M, Erdemir F. The Protective Effects of Pulsed Magnetic Field and Melatonin on Testis Torsion and Detorsion Induced Rats Indicated by Scintigraphy, Positron Emission Tomography/Computed Tomography and Histopathological Methods. *Urol J*. 2018;15(6):387-96.
- Abasiyanik A, Dağdönderen L. Beneficial effects of melatonin compared with allopurinol in experimental testicular torsion. *J Pediatr Surg*. 2004;39(8):1238-1241. h
- Sekmenli T, Gunduz M, Öztürk B, Karabağlı P, Ciftci I, Tekin G, et al. The effects of melatonin and colchicine on ischemia-reperfusion injury in experimental rat testicular torsion model. *J Pediatr Surg*. 2017;52(4):582-6.
- Morielli T, O'Flaherty C. Oxidative stress impairs function and increases redox protein modifications in human spermatozoa. *Reproduction* 2015;149(1):113-23.
- Karimaghai N, Tamadon A, Rahmanifar F, Mehrbani D, Raayat Jahromi A, Zare S, et al. Spermatogenesis after transplantation of adipose tissue-derived mesenchymal stem cells in busulfan-induced azoospermic hamster. *Iran J Basic Med Sci*. 2018;21(7):660-7.
- Hsiao CH, Ji AT, Chang CC, Cheng CJ, Lee LM, Ho JH. Local injection of mesenchymal stem cells protects testicular torsion-induced germ cell injury. *Stem Cell Res Ther*. 2015;6(1):113.
- Cakici C, Buyrukcu B, Duruksu G, Haliloglu AH, Aksoy A, Isik A, et al. Recovery of fertility in azoospermia rats after injection of adipose-tissue-derived mesenchymal stem cells: the sperm generation. *Biomed Res Int*. 2013;529589.
- Reiter RJ, Tan DX, Rosales-Corral S, Manchester LC. The universal nature, unequal distribution and antioxidant functions of melatonin and its derivatives. *Mini Rev Med Chem*. 2013;13(3):373-84.
- Zhou L, Song K, Xu L, Zhao F, Tian H, Zhou C, et al. Protective Effects of Uncultured Adipose-Derived Stromal Vascular Fraction on Testicular Injury Induced by Torsion-Detorsion in Rats. *Stem Cells Transl Med*. 2019;8(4):383-91.
- Yurtçu M, Abasiyanik A, Avunduk MC, Muhtaroglu S. Effects of melatonin on spermatogenesis and testicular ischemia-reperfusion injury after unilateral testicular torsion-detorsion. *Journal of pediatric surgery* 2008;43:1873–1878.
- Jeong SJ, Choi WS, Chung JS, Baek M, Hong SK, Choi H. Preventive effects of cyclosporine combined with prednisolone and melatonin on contralateral testicular damage after ipsilateral torsion-detorsion in pubertal and adult rats. *The Journal of urology* 2010;184:790–796. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2010.03.109>
- Ekici S, Doğan Ekici AI, Öztürk G, Benli Aksungar F, Sinanoğlu O, Turan G, Lüleci N. Comparison of melatonin and ozone in the prevention of reperfusion injury following unilateral testicular torsion in rats. *Urology* 2012;80(4):899-6.
- Hu C, Li L. Melatonin plays critical role in mesenchymal stem cell-based regenerative medicine in vitro and in vivo. *Stem Cell Res Ther*. 2019;10(1):13.
- Mirhoseini M, Talebpour Amiri F, Karimpour Malekshah AA, Rezanejad Gatabi Z, Ghaffari E. Protective effects of melatonin on testis histology following acute torsion-detorsion in rats. *Int J Reprod Biomed*. 2017;15(3):141-6.
- Mouro VGS, Menezes TP, Lima GDA, Domingues RR, Souza ACF, Oliveira JA, et al. How Bad Is Aluminum Exposure to Reproductive Parameters in Rats? *Biol Trace Elem Res*. 2018;183(2):314-324.
- Johnsen SG. Testicular biopsy score count--a method for registration of spermatogenesis in human testes: normal values and results in 335 hypogonadal males. *Hormones* 1970;1(1):2-25.
- Hsiao CH, Ji AT, Chang CC, Chien MH, Lee LM, Ho JH. Mesenchymal stem cells restore the sperm motility from testicular torsion-detorsion injury by regulation of glucose metabolism in sperm. *Stem Cell Res Ther*. 2019;10(1):270.
- Siregar S, Sasongko Noegroho B, Adriansjah R, Mustafa A, Wijayanti Z. Intratesticular Human Adipose-Derived Stem Cell (hADSC) Transplantation Decreased Oxidative Stress in Testicular Torsion Model of Wistar Rat. *Res Rep Urol*. 2021;13:1-8.
- Karabulut D, Akın A, Sayan M, Kaymak E, Öztürk E, and Yakan B. Effects of Melatonin Against Thioacetamide-Induced Testicular Toxicity in Rats. *International Journal of Morphology* 2020;38:1455-1462.
- Yu K, Deng SL, Sun TC, Li YY, Liu YX. Melatonin Regulates the Synthesis of Steroid Hormones on Male Reproduction: A Review. *Molecules*. 2018;23(2):447.
- Semercoz A, Baltacı AK, Mogulkoc R, Avunduk MC. Effect of Zinc and Melatonin on Oxidative Stress and Serum Inhibin-B Levels in a Rat Testicular Torsion-Detorsion Model. *Biochem Genet*. 2017;55(5-6):395-409.
- Muratoğlu S, Akarca Dizakar OS, Keskin Aktan A, Ömeroğlu S, Akbulut KG. The protective role of melatonin and curcumin in the testis of young and aged rats. *Andrologia*. 2019;51(3).
- Parlaktas BS, Atilgan D, Ozyurt H, Gencten Y, Akbas A, Erdemir F, Uluocak N. The biochemical effects of ischemia-reperfusion injury in the ipsilateral and contralateral testes of rats and the protective role of melatonin. *Asian J Androl*. 2014;16(2):314-8.
- Chabra A, Shokrzadeh M, Naghshvar F, Salehi F, Ahmadi A. Melatonin ameliorates oxidative stress and reproductive toxicity induced by cyclophosphamide in male mice. *Hum Exp Toxicol*. 2014;33(2):185-5.
- Chen YT, Chuang FC, Yang CC, Chiang JY, Sung PH, Chu YC, Huang CR, Huang KH, Yip HK. Combined melatonin-adipose derived mesenchymal stem cells therapy effectively protected the testis from testicular torsion-induced ischemia-reperfusion injury. *Stem cell research & therapy* 2021;12:370.
- Zhong L, Yang M, Zou X, Du T, Xu H, Sun J. Human umbilical cord multipotent mesenchymal stromal cells alleviate acute ischemia-reperfusion injury of spermatogenic cells via reducing inflammatory response and oxidative stress. *Stem Cell Res Ther*. 2020;11(1):294.
- Liu ZM, Zhu WP, Huang DP, Bai PM. Effects of melatonin on oxidative stress and apoptosis-related gene signaling pathways following testicular torsion in rats. *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2019;25(5):309-4.
- Cebi Sen C, Yumusak N, Atilgan HI, Sadic M, Koca G, Korkmaz M. The protective effect of melatonin on sperm quality in rat after radioiodine treatment. *Andrologia*. 2018. <https://doi.org/10.1111/and.12962>

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Adölesanlarda İşitsel İşleme Becerileri ile Akademik Başarı Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Nuriye YILDIRIM GÖKAY, Gurbet İpek ŞAHİN KAMIŞLI

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Odyoloji Bölümü, Ankara, Türkiye.

ÖZET

Günlük yaşamda özellikle okul ortamları olmak üzere gürültülü, sessiz, çok ses kaynaklı gibi farklı dinleme koşulları ile karşı karşıya kalmaktayız. Bu çalışma 13-18 yaşları arasındaki adölesanların; dikotik dinleme ve gürültüde konuşmayı ayırt etme becerilerinin, akademik performansları ile ilişkili olup olmadığını araştırmaktadır. Çalışmaya toplamda 74 gönüllü katılmış olup, gürültüde konuşmayı anlama şikâyetlerinin olup olmamasına göre iki gruba ayrılmışlardır. Gönüllülerin dikotik işitsel işleme becerileri "Dikotik Cümle Testi" ile, gürültüde konuşmayı ayırt etme becerileri ise "İşitsel Figür Zemin Testi" ile değerlendirilmiştir. Adölesanların güncel not ortalamaları ve "Akademik Başarıyı Etkileyen Riskleri Tarama Ölçeği" skorları, akademik başarılarını değerlendirmede kullanılmıştır. Bulguların analizinde SPSS v.24 programı kullanılmıştır ve tip 1 hata düzeyi 0,05 olarak saptanmıştır. Sonuçta gürültüde konuşmayı anlama şikâyeti olan bireylerle, olmayan bireyler arasında; kişisel kulaklık günlük kullanım süreleri, not ortalaması, işitsel işleme test skorları ve akademik başarı ölçeği skorlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmıştır ($p < 0,05$). Akademik başarı ölçeği skorları ile işitsel işleme skorları arasında orta ve güçlü düzeylerde anlamlı korelasyonlar ($p < 0,05$ ve $r = 0,631$, $r = 0,571$, $r = 0,566$, $r = 0,495$) elde edilmiştir. Gürültü varlığı, yüksek sesle uzun süre kişisel kulaklık kullanımı, zayıf işitsel işleme becerileri adölesanların akademik başarısını olumsuz etkileyebilmektedir. Mevcut çalışma bu konuda uzmanlara yol gösterici olmayı, adölesanlarda işitme sağlığı açısından farkındalık yaratmayı öngörmektedir.

Anahtar Kelimeler: Adölesanlar. İşitsel işleme. Gürültü. Akademik başarı.

Evaluation of the Relationship between Auditory Processing Skills and Academic Achievement in Adolescents

ABSTRACT

We encounter various listening conditions such as noisy, quiet, and multi-source sounds in daily life, especially in school environments. This study investigates whether the dichotic listening and speech-in-noise discrimination skills of adolescents aged 13-18 are associated with their academic performance. A total of 74 volunteers participated in the study and were divided into two groups based on whether they had complaints about understanding speech in noise. The volunteers' dichotic auditory processing skills were assessed with the "Dichotic Sentence Test," and their speech-in-noise discrimination skills were evaluated with the "Auditory Figure Ground Test." The current high-school grade point averages of adolescents and scores from the "Screening Instrument for Targeting Educational Risk" were used to assess academic achievement. SPSS v24 software was used for data analysis, and a type 1 error level of 0,05 was determined. As a result, adolescents with complaints about understanding speech in noise showed statistically significant differences in personal headphone usage durations, grade point averages, auditory processing test scores, and academic scale scores ($p < 0,05$). Moderate to strong correlations were obtained between academic achievement scale scores and auditory processing scores ($p < 0,05$ and, $r = 0,631$, $r = 0,571$, $r = 0,566$, $r = 0,495$). The presence of noise, prolonged loud personal headphone use, and weak auditory processing skills can negatively impact the academic success of adolescents. The current study will help to guide experts in this field and raise awareness about hearing health in adolescents.

Keywords: Adolescents. Auditory processing. Noise. Academic achievement.

Geliş Tarihi: 18.Mart.2024

Kabul Tarihi: 25.Temmuz.2024

Dr. Nuriye YILDIRIM GÖKAY
Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi,
Odyoloji Bölümü,
Çankaya, Ankara
Tel: 0312 216 26 24
E-posta: nuriye.yildirim94@gmail.com

Yazarların ORCID Bilgileri:

Nuriye YILDIRIM GÖKAY: 0000-0003-2161-6579
Gurbet İpek ŞAHİN KAMIŞLI: 0000-0001-9385-3229

Adölesan dönemde bireyin karmaşık gelişiminde işitsel işleme becerilerinin rolü çok önemli ancak sıklıkla gözden kaçırılan bir alan olarak yer almaktadır. Genç beyinler akademinin çok yönlü ortamlarında yer alırken; işitsel uyarınları algılama, yorumlama ve gürültüde konuşulanları ayırt etme becerileri akademik süreçlerini önemli ölçüde etkileyebilmektedir¹. Gürültüde işitme performansı, işitsel işleme becerileri ve akademik performans arasındaki ilişkiler ve buna yönelik değerlendirmeler; araştırmacılar ve uzmanlar için yıllardır süregelen dikkat çekici bir araştırma konusu olmuştur^{2,3}.

İşitsel işleme becerileri; ses lokalizasyonu ve lateralizasyonu, işitsel ayırt etme, işitsel uyarının paternini tanıma, gürültüde konuşmayı ayırt etme, bozulmuş akustik uyarıyı çözümlenme gibi alt becerileri içermektedir^{2,4,5}. Bunlardan dikotik dinleme testleri; kelimeler, sayılar, cümleler veya müzik uyarılarına gibi farklı işitsel uyarıların eş zamanlı olarak iki kulağa birden iletilmesiyle uygulanır. Dikotik işitsel uyarım, iki kulak arasında algısal bir çatışma meydana getirir ve normal işiten kişilerde bu testler baskın olan beyin hemisferini ortaya koymada yardımcı olabilmektedir⁵⁻⁸.

Günlük yaşamımızda çok sayıda işitsel uyarana maruz kalmaktayız. Bizi çevreleyen bu sayısız işitsel uyarıyı işlemek için tasarlanmış işitme sistemimiz; dil edinimi, iletişim başta olmak üzere bilişsel işlevler ve akademik başarıda da çok önemli bir rol oynamaktadır. Mevcut çalışmanın metodolojisine benzer bazı çalışmalar; hafif düzeyde de olsa işitsel işleme güçlüğü, akademik performansı olumsuz etkilediğini ortaya koymuştur^{9,10}. İlkokul çocuklarında işitme zorluğu ve işitsel işleme becerilerindeki zayıflığın öğrenme problemleri ile ilişkili olabileceği saptanmıştır¹¹. Okul ortamlarındaki akustik faktörleri araştıran bir çalışma, 12 yaşın altındaki veya üzerindeki öğrenciler için daha iyi öğrenme performansı sağlamak amacıyla sınıf akustik yönergelerinin geliştirilmesini önermiştir¹². Gürültü gibi bir işitsel maske uyarı varlığında konuşma tanıma becerilerinde bireyin kelime dağarcığının etkisi olabileceği öne sürülmüştür¹³. Okullardaki gürültü etkileri ile ilgili öğretmen görüşlerini araştıran bir çalışmada gürültünün sebepleri ve etkileri üzerine odaklanılmıştır¹⁴. Görsel ve işitsel uyarılara tepki sürelerinin adölesanlarda akademik başarının temsili olabileceği gösterilmiştir¹⁵. Başka bir çalışma disiplin cezasına çarptırılan okul çağındaki çocukların işitsel işleme ve/veya dil konusunda teşhis edilemeyen eksiklikleri olabileceğini öne sürmüştür¹⁰. Bir meta-analiz çalışması gürültüye maruz kalmanın bilişsel becerileri olumsuz etkilediğini ileri sürmektedir¹⁶. İşitsel sözel terapi sayesinde genç yetişkinlerin işleme becerilerini geliştirebildikleri bu sayede olumlu akademik çıktı elde edebildikleri belirtilmiştir¹⁷. Bu çalışmadaki gibi akademik performans değerlendiren bir ölçek kullanan benzer bir çalışma, işitme kayıplı adölesanların işitme kaybından dolayı akademik başarılarını öngörmede subjektif ölçeklerin yararlı olabileceğini vurgulamıştır¹⁸. Saf ses işitme eşikleri ve gürültüde konuşma testlerinde kötü skorlar elde eden 9 ile 11 yaş arasındaki çocukların, daha yüksek davranış sorunu puanları ve daha düşük okul performansı sergilediği ortaya konmuştur¹⁹. Küçük çocukların okul sınıflarındaki gürültünün zararlı etkilerine, büyük çocuklara göre daha duyarlı oldukları ve akademik başarılarının etkilendiği saptanmıştır²⁰. Adölesanlarda işitsel işleme, fiziksel aktivite, duygu durum ve

akademik performansa yönelik yapılan çalışmalar göz önüne alındığında bu çalışmanın literatüre katkı sunacağı varsayılmaktadır²¹⁻²³. Mevcut çalışma 13-18 yaş aralığındaki bireylerde hem subjektif akademik performans ölçeği hem de değerlendirme aracı olarak kullandığı işitsel işleme testleri ile yenilikçi bir bakış açısı sunmayı varsaymaktadır. İlgili yaş aralığındaki adölesanlarda rutin işitsel tarama testlerinin yanı sıra işitsel işleme becerilerinin değerlendirilmesinin, akademik performansa olan etkilerini ortaya koymadaki ihtiyacı karşılamayı planlamaktadır.

Bu çalışma, adölesanlarda dikotik dinleme, gürültüde konuşmayı ayırt etme becerilerini ve bu becerilerin akademik performansla ilişkisini değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Mevcut araştırma, işitsel işleme becerileri ve akademik başarıyı değerlendirerek; gelecekteki muhtemel eğitim uygulamalarını geliştirebilecek, kapsayıcı öğrenme ortamlarını teşvik edebilecek ve adölesanları akademik süreçlerinde desteklemek için özel müdahalelerin önünü açabilecek fikirlere dikkat çekmeyi hedeflemektedir.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma üniversitemiz etik komisyonu tarafından 2024-346 araştırma kodu ile etik açıdan uygun görülmüştür. Çalışmaya dâhil edilen tüm katılımcıların aydınlatılmış gönüllü olur onamları alınmıştır.

Gönüllü katılımcılar, rutin kontrol ve uzman görüşü alma talepleriyle Odyoloji Bölümü'ne başvuran kişiler arasından rastgele seçilmiştir. Çalışmaya 13-18 yaşları arasında toplamda 74 gönüllü adölesan dâhil edilmiştir. Katılımcılar subjektif olarak gürültüde konuşmayı anlama şikâyetlerine göre iki gruba ayrılmıştır. Aydınlatılmış gönüllü onam alındıktan sonra doldurulan olgu rapor formunda yer alan gürültüde konuşulanları anlama şikâyetini sorgulayan maddeye verdikleri cevaplara göre katılımcılardan şikâyeti olanlar bir grup, olmayanlar bir grup olacak şekilde ayrılmıştır. Her bir grupta 19 kız, 18 erkek yer almaktadır. Çalışmaya katılan gönüllülerin 125-8000 Hz oktav frekansların her birinde işitme eşikleri en çok 15 dB HL işitme eşikleri mevcuttur. İşitme kaybı olan, geçirilmiş kulak ameliyatı veya enfeksiyonu olan, nörolojik ve psikolojik alanlarda ek engel tanısı bulunan bireyler çalışmadan hariç tutulmuştur. Ek olarak, katılımcıların günlük rutinde kişisel kulaklıkla dinleme yaptıkları süreler ve okuldaki not ortalamaları veri toplama aşamasında katılımcılara direkt sorularak elde edilmiştir.

Sonrasında katılımcıların işitsel işleme becerilerini değerlendirmeye yönelik Yalçınkaya ve arkadaşları tarafından 2002 yılında geliştirilen "İşitsel Figür Zemin Testi" ve "Dikotik Cümle Testi" uygulanmıştır. Bu testler sessiz ortamda, tek bir araştırmacı

Adölesanlarda İşitsel İşleme ve Akademik Beceriler

tarafından, Sennheiser HD206 kulak üstü kulaklıklarla, bilgisayardan ses dosyası sunularak, eşik üstü, rahat dinleme seviyesinde (katılımcıya sunulan uyarınları rahatlıkla duyup duymadığı sübjektif olarak sorularak) uygulanmıştır. İşitsel Zemin Figür testinde *speech babble* adı verilen konuşma gürültüsü içerisinde tek heceli kelimeler sunulmaktadır. Bu kelimeler fonetik dengeli olarak oluşturulmuş ve testin standart formu içerisinde yer alan kelimelerdir. Tek heceli kelimeler, gürültü seviyesinden 8 dB yüksek olarak, + 8 sinyal gürültü oranı ile, verilmektedir. Sağ ve sol kulağın her birine 25'er kelime sunulmuş olup, katılımcıdan duyduğu kelimeleri tekrar etmesi istenmiştir. Her bir kulak için doğru tekrar edilen kelimelerin yüzdeleri analiz edilmiştir^{6,7,24,25}. Dikotik Cümle testinde ise her bir kulağa 10 cümle sunulmaktadır. Bu cümleler her bir kulağa eş zamanlı olarak sunulur ve katılımcıdan sadece bir kulağından sunulan cümleyi tekrar etmesi istenmektedir. Sağ ve sol kulak için skorlar ayrı ayrı kaydedilmektedir. Doğru tekrar edilen cümle ve doğru tekrar edilen kelime sayıları skor olarak analiz edilmiştir^{6-8,26-31}. Katılımcılarda öğrenme etkisini ekarte etmek için her iki teste bir gruba önce sağ, sonra sol kulaktan; diğer gruba ise önce sol, sonra sağ kulaktan gelen uyarınları tekrar etmesi beklenmiştir.

Katılımcıların akademik başarılarını sübjektif olarak değerlendirmek için; orijinali Anderson ve arkadaşları tarafından geliştirilen "Screening Instrument For Targeting Educational Risk (S.I.F.T.E.R)" ölçeğinin, Yalçınkaya ve arkadaşları tarafından 2012 yılında "Akademik Başarıyı Etkileyen Riskleri Tarama Ölçeği (ABERTÖ)" olarak adapte edilen formu uygulanmıştır³²⁻³⁵. Bu ölçekte akademik, dikkat, iletişim, sınıfa katılım ve okul davranışı olmak üzere alt başlıklar ve toplamda 15 madde yer almaktadır. Ölçek maddelerinde akademik başlığı altında öğrencinin yaşlıları ile kıyaslandığında sınıftaki başarısı, okuma düzeyinin, dikkat başlığı altında öğrencinin sınıf arkadaşlarına göre dikkatini sürdürme becerisinin, iletişim başlığı altında yine öğrencinin yaşlılarına göre kelime bilgisi ve dili kullanma becerisinin ve son olarak sınıfa katılım ile okul davranışı başlıklarında da öğrencinin derse katılımının, ödevleri zamanında yerine getirmesinin ve yaşlılarına göre davranış biçimlerinin nasıl olduğu ile ilgili sorular yer almaktadır. Ölçeğin puanlamasında 5'li Likert tipi (5: üst, 1:alt) puanlama kullanılmaktadır^{32,33}. Ölçeğin her bir alt başlığından elde edilen toplam puanlar ayrı ayrı analiz edilmiştir.

İstatistiksel Analiz

Bulguların analizinde SPSS programı kullanılmış olup, öncelikle kayıp veri ve verilerin normal dağılımları incelenmiştir. Normallik varsayımları Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk Testleri ve histogram grafikleri ile incelenmiştir ve tüm veriler parametrik test koşullarını sağlamıştır. Verilerin

tanımlayıcı istatistikleri ortalama ve standart sapma olarak sunulmuştur. Gürültüde konuşmayı ayırt etme problemi olan ve olmayan adölesanlar arasında işitsel işleme becerileri, akademik performans ölçek skorları, not ortalamaları ve günlük kişisel kulaklık kullanım süreleri açısından fark olup olmadığı Bağımsız Gruplarda t Testi ile değerlendirilmiştir. İşitsel işleme ve akademik performans arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olup olmadığı ise Pearson korelasyon analizi yöntemleri ile değerlendirilmiştir. Tip 1 hata düzeyi 0,05 olarak saptanmıştır.

Bulgular

Çalışmada gürültüde konuşmayı anlama zorluğu şikâyeti olan $15,32 \pm 0,85$ yıl yaş ortalaması olan 37 (19'u kız, 18'i erkek) katılımcı ve herhangi bir şikâyeti olmayan $15,35 \pm 1,01$ yıl yaş ortalaması olan 37 (19'u kız, 18'i erkek) katılımcı yer almaktadır. Gruplar arasında katılımcıların yaş ve cinsiyetleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p = 0,901$, $p = 0,342$).

Katılımcıların not ortalamaları incelendiğinde gürültüde konuşmayı ayırt etme problemi olan adölesanlarda $86,70 \pm 5,72$ iken, diğer grupta $89,64 \pm 4,24$ 'tür. Not ortalamaları açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p = 0,014$). Kişisel kulaklıkla günlük dinleme süreleri açısından da iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p = 0,003$). Gürültüde konuşmayı ayırt etme problemi olanlar günde ortalama $3,61 \pm 1,62$ saat kullanırken, diğer katılımcılar günde ortalama $2,31 \pm 1,96$ saat kullanmıştır (Tablo I).

Tablo I. Gürültüde Konuşmayı Ayırt Etme Problemi Olan ve Olmayan Adölesanların Yaş, Akademik Not Ortalaması, Kişisel Kulaklık Kullanım Süreleri

| | Gürültüde Konuşmayı Ayırt Etme Problemi | | |
|--|---|-------------------------------|--------|
| | Var | | P |
| | Ortalama \pm Standart Sapma | Ortalama \pm Standart Sapma | |
| Kronolojik yaş | $15,32 \pm 0,85$ | $15,35 \pm 1,01$ | 0,901 |
| Akademik Not Ortalaması | $86,70 \pm 5,72$ | $89,64 \pm 4,24$ | 0,014* |
| Kişisel Kulaklık Günlük Kullanım süresi (saat) | $3,62 \pm 1,62$ | $2,31 \pm 1,96$ | 0,003* |

* $p < 0,05$ ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttur.

İşitsel işleme performansları açısından gürültüde konuşmayı ayırt etme problemi olan ve olmayan

adölesanlar arasında; her iki kulak için dikotik cümle tanıma ve işitsel figür zemin testi skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Buna göre gürültüde konuşmayı ayırt etme problemi olan çocuklarda işitsel figür zemin testi doğru cevap ortalama skoru sağ kulakta $77,19 \pm 10,58$, sol kulakta $79,03 \pm 11,41$ 'dir. Aynı değerler diğer grup için sırasıyla sağ kulakta $85,08 \pm 10,18$, sol kulakta $87,03 \pm 10,47$ 'dir. Dikotik cümle tanıma testinde tekrar edilebilen doğru cümle sayısı gürültüde anlama problemi olanlarda sağda ortalama $78,11 \pm 9,95$, solda ortalama $77,78 \pm 15,55$ 'dir. Gürültüde ayırt etme problemi olmayan katılımcılarda ise aynı skorlar sağda $85,95 \pm 11,66$, solda $86,22 \pm 9,24$ 'tür (Tablo II).

Tablo II. Gürültüde Konuşmayı Ayırt Etme Problemi Olan ve Olmayan Adölesanların İşitsel İşleme Performansı

| | Gürültüde Konuşmayı Ayırt Etme Problemi | | |
|--|---|-------------------------------|--------|
| | Var | Yok | p |
| | Ortalama \pm Standart Sapma | Ortalama \pm Standart Sapma | |
| Sağ Kulak İşitsel Figür Zemin Testi | $77,19 \pm 10,58$ | $85,08 \pm 10,18$ | 0,002* |
| Sol Kulak İşitsel Figür Zemin Testi | $79,03 \pm 11,41$ | $87,03 \pm 10,47$ | 0,002* |
| Sağ Kulak Dikotik Cümle Testi Cümle Skoru | $78,11 \pm 9,95$ | $85,95 \pm 11,66$ | 0,003* |
| Sağ Kulak Dikotik Cümle Testi Kelime Skoru | $22,22 \pm 3,65$ | $24,76 \pm 3,29$ | 0,002* |
| Sol Kulak Dikotik Cümle Testi Cümle Skoru | $77,78 \pm 15,55$ | $86,22 \pm 9,24$ | 0,006* |
| Sol Kulak Dikotik Cümle Testi Kelime Skoru | $24,11 \pm 3,73$ | $26,11 \pm 2,88$ | 0,012* |

* p < 0,05 ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttur.

Gürültüde ayırt etme probleminin akademik performansa etkisi incelendiğinde ABERTÖ akademik, dikkat, iletişim, sınıfa katılım ve okul davranışı alt başlıklarının tümünde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Buna göre gürültüde konuşmayı ayırt etme problemi olan adölesanlar akademik başlığından $9,76 \pm 2,06$ puan, dikkat başlığından $10,05 \pm 2,22$ puan, iletişim başlığından $9,97 \pm 2,18$ puan almıştır. Diğer grupta ise bu başlıktan elde edilen skorlar sırasıyla $11,65 \pm 2,44$, $11,49 \pm 2,26$ ve $11,41 \pm 2,50$ 'dir (Tablo III).

Katılımcıların okul not ortalamaları ile ABERTÖ ölçeği akademik performans alt skorları arasında zayıf derecelerde istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde korelasyonlar saptanmıştır (Tablo IV).

Tablo III. Gürültüde Konuşmayı Ayırt Etme Problemi Olan ve Olmayan Adölesanların Akademik Performans Durumları

| | Gürültüde Konuşmayı Ayırt Etme Problemi | | |
|-----------------------|---|-------------------------------|--------|
| | Var | Yok | p |
| | Ortalama \pm Standart Sapma | Ortalama \pm Standart Sapma | |
| ABERTÖ akademik | $9,76 \pm 2,06$ | $11,65 \pm 2,44$ | 0,001* |
| ABERTÖ dikkat | $10,05 \pm 2,22$ | $11,49 \pm 2,26$ | 0,008* |
| ABERTÖ iletişim | $9,97 \pm 2,18$ | $11,41 \pm 2,50$ | 0,011* |
| ABERTÖ sınıfa katılım | $10,27 \pm 1,91$ | $11,78 \pm 1,77$ | 0,001* |
| ABERTÖ okul davranışı | $13,62 \pm 0,98$ | $13,84 \pm 1,14$ | 0,386* |

* p < 0,05 ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttur.

Tablo IV. Korelasyonlar I

| | Not ortalaması | ABERTÖ akademik | ABERTÖ dikkat | ABERTÖ iletişim |
|-----------------|----------------|-----------------|---------------|-----------------|
| Not ortalaması | r | 1 | 0,284* | 0,302** |
| | p | | 0,014 | 0,009 |
| | N | 74 | 74 | 74 |
| ABERTÖ akademik | r | 0,284* | 1 | 0,801** |
| | p | 0,014 | | 0,000 |
| | N | 74 | 74 | 74 |
| ABERTÖ dikkat | r | 0,302** | 0,801** | 1 |
| | p | 0,009 | 0,000 | |
| | N | 74 | 74 | 74 |
| ABERTÖ iletişim | r | 0,314** | 0,807** | 0,759** |
| | p | 0,006 | 0,000 | 0,000 |
| | N | 74 | 74 | 74 |

*Korelasyon 0,05 düzeyinde anlamlıdır. ** Korelasyon 0,01 düzeyinde anlamlıdır.

r: Pearson korelasyon katsayısı, p: istatistiksel anlamlılık düzeyi, N: örneklem büyüklüğü

İşitsel işleme skorları ile ABERTÖ akademik performans düzeyleri arasında farklı derecelerde istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar saptanmıştır. Buna göre sol kulak işitsel figür zemin testi ve sol dikotik cümle skorları ile ABERTÖ akademik, dikkat ve iletişim puanları ile günlük kulaklık kullanım süreleri arasında orta derecede ($p < 0,001$ ve $r = 0,40 - 0,59$) istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar bulunmuştur. Sağ işitsel figür zemin testi skorları ile ABERTÖ akademik puanı arasında güçlü derecede istatistiksel olarak anlamlı korelasyon elde edilmiştir ($p = 0,000$ ve $r = 0,631$) (Tablo V).

Adölesanlarda İşitsel İşleme ve Akademik Beceriler

Tablo V. Korelasyonlar II

| | | Sağ İşitsel Figür Zemin | Sol İşitsel Figür Zemin | Sağ Dikotik Cümle | Sol Dikotik Cümle |
|--|---|-------------------------------|----------------------------|-------------------------|----------------------|
| ABERTÖ akademik | r | 0,631** | 0,571** | 0,566** | 0,495** |
| | p | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 |
| | N | 74 | 74 | 74 | 74 |
| ABERTÖ dikkat | r | 0,538** | 0,473** | 0,523** | 0,491** |
| | P | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 |
| | N | 74 | 74 | 74 | 74 |
| ABERTÖ iletişim | r | 0,575** | 0,472** | 0,503** | 0,484** |
| | p | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 |
| | N | 74 | 74 | 74 | 74 |
| Günlük kulaklık kullanım süresi | r | -0,567** | -0,531** | -0,527** | -0,512** |
| | p | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 |
| | N | 74 | 74 | 74 | 74 |

*Korelasyon 0,05 düzeyinde anlamlıdır. ** Korelasyon 0,01 düzeyinde anlamlıdır.

r: Pearson korelasyon katsayısı, p: istatistiksel anlamlılık düzeyi, N: örneklem büyüklüğü

Tartışma ve Sonuç

Mevcut araştırmanın amacı, adölesanlarda işitsel işlem becerileri ile akademik başarı arasındaki ilişkiyi araştırmaktır. Bulgular, işitsel işleme becerilerinin çeşitli akademik alt alanlar üzerindeki potansiyel etkisine dair değerli bilgiler sağlamaktadır.

Araştırmanın sonuçları adölesanlarda işitsel işlem becerileri ile akademik başarı arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermektedir. Buna göre, daha iyi işitsel işleme becerilerine sahip bireylerin, farklı konularda akademik performanslarının daha iyi olabilecekleri belirlenmiştir. Dikotik dinleme ve gürültüde ayırt etme becerileri daha iyi olan adölesanlar, akademik anlamda dikkati sağlama ve sürdürme, iletişim kurma, genel akademik becerilerde daha iyi durumdadırlar. Benzer şekilde, öğrenme bozukluğu olan çocuklarda işitme kaybı veya işitsel işleme bozukluklarının araştırılması gerektiği vurgulanmıştır¹¹. İşitsel işleme güçlüğü olan ilkökul çocuklarının öğrenme bozukluğu tanısı açısından risk altında olduğu bildirilmiştir³⁶. İşitsel işleme güçlüğü olan ve işitsel beyinsapı cevabı ile akustik refleks testlerinde zayıf bulgulara sahip olan 7-17 yaş arası bireylerin bilişsel skorları düşük elde edilmiştir³⁷. Mevcut çalışmaya benzer şekilde subjektif ölçek kullanarak akademik başarıyı değerlendiren bir çalışmada da işitsel işleme becerilerinin akademik süreçler üzerinde etkisi olduğu ortaya konmuştur¹⁸. İşitsel sözel terapi sayesinde akademik çıktılarını iyileştirilebileceğini öne süren bir çalışma da mevcut bulgular gibi anlamlı korelasyonları açıklamaktadır¹⁷. Bu bulgular; ABERTÖ ölçeğinde yer alan akademik beceriler,

eğitim ortamlarında dikkati sağlama ve sürdürme, akademik iletişim, sınıfta derse katılım dâhil olmak üzere çeşitli akademik becerilerde işitsel işleme önemli rolünü vurgulayan mevcut literatürle uyumludur^{9,11}. Ek olarak grupların kronolojik yaş ortalamaları arasında anlamlı farklılık elde edilmemesi ve homojen dağılım göstermesinden yola çıkılarak, grupların öğrenim dağılımı ve eğitim zorluğu açısından benzer düzeyde oldukları çıkarımı yapılabilmektedir. Ayrıca uygulanan akademik performans ölçeği her eğitim düzeyine yönelik genel kapsamlı maddeler içerdiğinden akademik başarıda değişkenlik kontrol edilebilmiştir. İşitsel işleme becerileri ile akademik başarı ölçek skorları arasında gözlemlenen mevcut korelasyonlar, işitsel işleme eksikliklerinin eğitim ortamlarında ele alınmasının önemini vurgulamaktadır. İşitsel işleme becerilerini geliştirmeyi amaçlayan müdahaleler, özellikle akademik açıdan zorluk yaşayan adölesanlar arasında potansiyel olarak daha iyi akademik sonuçlar sağlama konusunda yardımcı olabilecektir.

Öte yandan adölesanların günlük yaşamında yer alan okul ve diğer dinleme ortamlarında gürültüde konuşmayı ayırt etme becerileri önem kazanmaktadır. İşitme sağlığını koruyama, kişisel kulaklıklarla yüksek sesle dinleme, düşük işitme sağlığı farkındalığı gibi faktörler; bu becerileri olumsuz etkileyebilmektedir. Mevcut çalışma göstermiştir ki günlük rutinde kulaklık kullanım süresi fazla olan bireyler, işitsel işleme ve akademik başarı subjektif skorlarında diğer yaşlılarına göre zayıf performans sergilemektedir. Benzer şekilde gürültüde ayırt etme problemi olan adölesanların dikotik dinleme, işitsel figür zemin algısı, not ortalamaları ve akademik başarıları daha düşüktür. Bu bulgular mevcut literatürle uyumludur. Başka bir çalışmada okul çağı çocuklarda maskeli konuşmayı anlama becerileri ile okuma becerileri arasındaki muhtemel korelasyonlar araştırılmıştır³⁸. Sınıf akustiği, yankılanma gibi faktörlerin ilköğretim çağı çocuklarda işitsel hafıza ve işitsel dikkat becerilerini olumsuz etkilediği ortaya konmuştur³⁹. Farklı çevresel gürültülerin akademik performansa ve algılama becerilerine etkilerini araştıran bir çalışma dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu olan adölesanlarda gürültünün bu becerileri olumsuz etkilediğini ortaya koymuştur⁴⁰. Ek olarak mevcut çalışmada da ortaya konduğu gibi kişisel kulaklık kullanım süreleri işitsel işleme becerileri ve akademik performans açısından önemli olabilmektedir. Bir çalışma, taşınabilir müzik çalarların adölesanların işitme eşikleri açısından zararlı bir etkiye sahip olabildiğini ileri sürmüştür. Ayrıca işitme sağlığını korumak için kişilerin uzun süre yüksek sesle kulaklık kullanımından kaçınmaları önerilmiştir⁴¹.

Yazarlara göre mevcut bulgular, özel müdahaleler ve destek stratejileri tasarlama konusunda eğitim kurumları ve klinik pratisyenlere yol gösterici olabilmektedir. İşitsel işleme becerilerini ve gürültüde konuşmayı ayırt etme performansını iyileştirmek, ABERTÖ ölçeğine göre risk taşıyan öğrencilerin belirlenmesine yardımcı olabilmektedir. Ayrıca bu bulgular yoluyla yazarlar, hem işitsel işlem becerilerini hem de akademik başarıyı hedefleyen kapsamlı müdahale planları geliştirmek için eğitimciler, konuşma-dil patologları, psikologlar ve diğer profesyoneller arasında disiplinlerarası işbirliğine dikkat çekmektedir.

Çalışma, işitsel işlem becerileri ile akademik başarı arasındaki ilişkiye dair önemli bilgiler sağlarken, çeşitli sınırlılıklar tartışmayı gerektirmektedir. İlk olarak, çalışmanın yönteminde kullanılan akademik performans ölçeği ve işitsel işleme testleri ile ilgili çok az sayıda ve genellikle lisansüstü tez formatında yayınlar mevcut olduğundan, bulguların tartışılmasında sınırlılıklar yaşanmıştır.

Ayrıca mevcut çalışma, hem davranışsal işitsel testler hem de akademik başarı üzerinde etkisi olabilecek olan diğer değişkenlerin (dikkat regülasyonu, davranım bozuklukları, çok hafif öğrenme güçlükleri gibi) olası etkisine dikkat çekmeye çalışmıştır. Gelecekteki araştırmalar, adölesanlarda işitsel işlem becerilerini akademik başarıya bağlayan altta yatan mekanizmaları araştırmalıdır. Nörogörüntüleme çalışmaları, işitsel işlemede yer alan sinir yollarını ve bunların akademik performansın altında yatan bilişsel süreçler üzerindeki etkisini aydınlatabilecektir. Ayrıca, belirli işitsel işleme müdahalelerinin etkililiğinin ve bunların akademik sonuçlar üzerindeki uzun vadeli etkilerinin araştırılması, kanıta dayalı uygulamalara bilgi sağlayacaktır.

Sonuç olarak çalışma, adölesanlarda işitsel işlem becerileri, gürültüde işleme performansı ile akademik başarı arasındaki karmaşık etkileşime ışık tutmaya çalışmaktadır. Bu alanda çalışan uzmanlar, öğrenme süreçlerinde işitsel işleme ve gürültüde konuşmayı ayırt etme becerilerinin önemini kabul ederek, adölesanlarda akademik başarıyı desteklemek ve bilişsel gelişimi teşvik etmek için hedefe yönelik müdahaleler geliştirebilirler.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Gazi Üniversitesi Rektörlüğü Etik Komisyonu
Onay Tarihi: 27.02.2024
Karar No: 2024-346

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: N.Y.G.; Veri toplama ve işleme: N.Y.G. G.İ.Ş.K.; Analiz ve verilerin yorumlanması: N.Y.G., G.İ.Ş.K.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: N.Y.G.

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Bu makalede herhangi bir finansal, bütçe vb. destek alınmamıştır. Bu çalışmanın veri toplama araçlarının temininde ve uygulanmasında sağladığı destekler ve görüşmeler için

Prof.Dr.Bülent Gündüz'e, onay veren Prof.Dr.Fulya Yalçınkaya ve diğer yazarlara teşekkürlerimizi sunarız.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Yücel E, Özkan HB. İşitsel rehabilitasyon. T J Audiology and Hear 2020;3(1):19-22.
2. De Wit E, Visser-Bochane MI, Steenbergen B, et al. Characteristics of auditory processing disorders: A systematic review. J Speech Lang Hear Res 2016;59(2):384-413.
3. Putter-Katz H, Adi-Bensaid L, Feldman I, Hildesheimer M. Effects of speech in noise and dichotic listening intervention programs on central auditory processing disorders. J Basic Clin Physiol Pharmacol 2008;19(3-4):301-16.
4. Keith RW. Clinical issues in central auditory processing disorders. Lang Speech Hear Serv Sch 1999;30(4):339-44.
5. Ceyhan AK, Aslan C, Doğan ED. Santral işitsel işleme bozukluğu için işitsel becerilerin iyileştirilmesine yönelik terapi yaklaşımları. T J Audiology and Hear 2023;6(3):112-9.
6. Bolulu A, Elkin N. İşitsel işleme, bozuklukları ve potansiyeller. İstanbul Gelişim Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi 2019(8):816-26.
7. Yalçınkaya F, Belgin E. Konuşma ve lisan problemi olan ve olmayan çocukların uyarlanmış şaşırtmacalı kelime testi ile santral işitsel işleme performanslarının incelenmesi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2002;46(3):195-202.
8. Bayazit O, Öniç A, Adile Ö, Özgören M, Özgören M. Dikotik dinlemede dikkatin kulak tercihi etkisi. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2008;22(2):47-55.
9. Heine C, Slone M. The impact of mild central auditory processing disorder on school performance during adolescence. J Sch Health 2008;78(7):405-8.
10. Moncrieff D, Miller E, Hill E. Screening tests reveal high risk among adjudicated adolescents of auditory processing and language disorders. J Speech Lang Hear Res 2018;61(4):924-35.
11. Choi SMR, Kei J, Wilson WJ. Hearing and auditory processing abilities in primary school children with learning difficulties. Ear Hear 2019;40(3):700-9.
12. Minelli G, Puglisi GE, Astolfi A. Acoustical parameters for learning in classroom: A review. BUILD ENVIRON 2022;208:108582.
13. McCreery RW, Miller MK, Buss E, Leibold LJ. Cognitive and linguistic contributions to masked speech recognition in children. J Speech Lang Hear Res 2020;63(10):3525-38.
14. Bulunuz M, Bulunuz N, Tavşanlı ÖF, Orbak Ay, Mutlu N. İlkokullarda gürültü kirliliğinin düzeyi, etkileri ve kontrol edilmesine yönelik sınıf öğretmenlerinin görüşlerinin değerlendirilmesi. Kastamonu Eğitim Dergisi 2018;26(3):661-71.
15. Taskin C. The Visual and Auditory Reaction Time of Adolescents with Respect to Their Academic Achievements. J Educ Train Stud 2016;4(3):202-7.
16. Thompson R, Smith RB, Karim YB, et al. Noise pollution and human cognition: An updated systematic review and meta-analysis of recent evidence. Environ Int 2022;158:106905.
17. Goldblat E, Pinto OY. Academic outcomes of adolescents and young adults with hearing loss who received auditory-verbal therapy. Deaf Educ Int 2017;19(3-4):126-33.
18. Ahn JH, Oh S-H, Jang H, Lee J-B, Chung JW. Impact of hearing loss on the performance of auditory processing measured by questionnaires in Korean adolescents. Sci Rep 2020;10(1):10118.

Adölesanlarda İşitsel İşleme ve Akademik Beceriler

19. le Clercq CM, Labuschagne LJ, Franken M-CJ, et al. Association of slight to mild hearing loss with behavioral problems and school performance in children. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2020;146(2):113-20,
20. Caviola S, Visentin C, Borella E, Mammarella I, Prodi N. Out of the noise: Effects of sound environment on maths performance in middle-school students. *J Environ Psychol* 2021;73:101552.
21. Ebert S. Theory of mind, language, and reading: Developmental relations from early childhood to early adolescence. *J Exp Child Psychol* 2020;191:104739.
22. Haverkamp BF, Wiersma R, Vertessen K, et al. Effects of physical activity interventions on cognitive outcomes and academic performance in adolescents and young adults: A meta-analysis. *J Sports Sci* 2020;38(23):2637-60,
23. Herrera L, Al-Lal M, Mohamed L. Academic achievement, self-concept, personality and emotional intelligence in primary education. Analysis by gender and cultural group. *Front psychol* 2020;10:3075.
24. Domitz DM, Schow RL. A new CAPD battery—Multiple auditory processing assessment. 2000
25. Schow RL, Seikel JA, Chermak GD, Berent M. Central Auditory Processes and Test Measures. 2000
26. Bolulu A, Elkin N. İşitsel işleme, bozuklukları ve potansiyeller. *Istanbul Gelisim University Journal of Health Sciences* 2019(8), 816-826.
27. Turkyılmaz MD, Yılmaz S, Yagcioglu S, Yaralı M, Celik N. Computerised Turkish versions of tests for central auditory processing disorder. *Med Sci Monit* 2012;2(1):OA30-OA5.
28. Yathiraj A, Vanaja CS. Criteria to classify children as having auditory processing disorders. *Am J Audiol* 2018;27(2), 173-183.
29. Ferreira GC, Costa MJ, editors. Variability of the dichotic sentence test in the test and retest of normal hearing adults. *CoDAS*; 2020: SciELO Brasil.
30. Fifer RC, Jerger JF, Berlin CI, Tobey EA, Campbell JC. Development of a dichotic sentence identification test for hearing-impaired adults. *Ear and Hear* 1983;4(6):300-5.
31. Jerger J, Martin J. Dichotic listening tests in the assessment of auditory processing disorders. *Audiol Med* 2006;4(1):25-34.
32. Wilson WJ, Jackson A, Pender A, et al. The CHAPS, SIFTER, and TAPS-R as Predictors of (C) AP Skills and (C) APD. 2011.
33. Yalçinkaya F, Küçükünal IS, Özçelik ADÖ. Teachers' opinions regarding the symptoms of central auditory processing disorder in children with reading and writing difficulties. *S Afr J Educ* 2020;40(2):1-9.
34. Yalçinkaya F, Türkyılmaz MD, Keith R, Harris R. The Scan-C (Children) in Testing for Auditory Processing Disorder in a Sample of Turkish Children. *J Int Adv Otol* 2015;11.
35. Anderson KL. Screening identification for targeting educational risk. Denver, Co: Educational Audiology Association. 1989.
36. Choi SMR, Kei J, Wilson WJ. Learning difficulties and auditory processing deficits in a clinical sample of primary school-aged children. *Int J Audiol* 2020;59(11):874-80,
37. Allen P, Allan C. Auditory processing disorders: Relationship to cognitive processes and underlying auditory neural integrity. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2014;78(2):198-208.
38. Miller G, Lewis B, Benchek P, Buss E, Calandruccio L. Masked speech recognition and reading ability in school-age children: Is there a relationship? *J Speech Lang Hear Res* 2018;61(3):776-88.
39. Mealings K. Classroom acoustics and cognition: A review of the effects of noise and reverberation on primary school children's attention and memory. *Build Acoust* 2022;29(3):401-31.
40. Batho LP, Martinussen R, Wiener J. The effects of different types of environmental noise on academic performance and perceived task difficulty in adolescents with ADHD. *J Atten Disord* 2020;24(8):1181-91.
41. Kim MG, Hong SM, Shim HJ, et al. Hearing threshold of Korean adolescents associated with the use of personal music players. *Yonsei Med J* 2009;50(6):771.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Acil Serviste Covid-19 Salgını Öncesi ve Covid-19 Salgını Döneminde Akut Koroner Sendrom Tanısı Alan Hastaların Epidemiyolojik İncelenmesi

Ayşe ARMAĞAN AYDOĞAN¹, Göksel AYDOĞAN², Şule AKKÖSE AYDIN²,
Vahide Aslıhan DURAK²

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Şehir Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Bursa, Türkiye.

² Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye.

ÖZET

Kardiyovasküler hastalıklar; yetişkinlerde mortalite ve morbiditenin başlıca nedeni olup Türkiye'deki tüm ölümlerin ise yaklaşık yarısı kardiyovasküler hastalıklardan kaynaklanmaktadır. Çalışmamız kapsamında, Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Servisi'ne COVID-19 salgını öncesi ve sonrası 1 yıllık süreçte başvuran ve akut koroner sendrom tanısıyla değerlendirilen hastaların epidemiyolojik olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Acil servise, COVID-19 pandemisi öncesi 01.04.2019-31.03.2020 ve pandemi sonrası 01.04.2020-31.03.2021 tarihleri arasında başvurarak akut koroner sendrom tanısı konulan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelenmiş olup hastaların yaş, cinsiyet, laboratuvar değerleri (tam kan sayımı, troponin, kreatinin kinaz, D-dimer, üre, kreatin, kreatinin kinaz izoenzim-MB), başvuru anındaki COVID-19 PCR, eşlik eden hastalıklar, başvuru şikayeti ve EKG bulguları kaydedilmiştir. Hastaların %72,7'sinin erkek cinsiyette olduğu; %31,8'inin sigara içtiği, %2,6'sının morbid obez olduğu görülmüştür. Hastaların yaş dağılımında, COVID-19 öncesi ve sonrası grup karşılaştırılmasında istatistiksel fark belirlenmiştir. Akut koroner sendrom tanısı konulan hastaların %84,4 oranında tipik göğüs ağrısı şikayeti ile hastaneye başvurdıkları görülmüş olup COVID-19 sonrası hastalarda; NSTEMI tanıları artarken, STEMI ve USAP tanıları ise azalma saptanmıştır. Hasta sonlanımı olarak bakıldığında ise COVID-19 sonrası hastalarda sevk oranı azalmış ancak ölüm oranının ise arttığı görülmüştür. COVID-19 enfeksiyonları akut koroner sendrom, miyokard enfeksiyonu, kalp yetersizliği ve aritmiler de dahil birçok klinik sonuçla beraber kardiyak oksijen sunum yetersizliği, artmış koagülabilité, enflamasyon, sitokin fırtınasına bağlı olarak kardiyak hasara sebep olmaktadır. Çalışmamızdan elde edilen verilerin ulusal ve uluslararası literatüre katkı sağlamakta olduğunu ve olası risk faktörlerinin belirlenmesi ile acil hekimlerine yol gösterici olacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Acil servis. Akut koroner sendrom. COVID-19.

Epidemiological Investigation of Patients Diagnosed with Acute Coronary Syndrome in the Emergency Department Before and After the COVID-19 Outbreak

ABSTRACT

Cardiovascular diseases are the leading cause of mortality and morbidity in adults and approximately half of all deaths in Turkey are due to cardiovascular diseases. Within the scope of our study, we aimed to evaluate an epidemiological analysis of the patients admitted to the Emergency Department of Bursa Uludağ University Medical Faculty in the 1-year period before and after the COVID-19 pandemic and evaluated with a diagnosis of acute coronary syndrome. The records of patients who were admitted to the emergency department between 01.04.2019-31.03.2020 before the COVID-19 pandemic and 01.04.2020-31.03.2021 after the pandemic and diagnosed with acute coronary syndrome were retrospectively analyzed. Age, gender, laboratory values (complete blood count, troponin, creatinine kinase, D-dimer, urea, creatine, creatinine kinase isoenzyme-MB), COVID-19 PCR at the time of admission, comorbidities, complaints at admission and ECG findings were recorded. It was observed that 72.7% of the patients were male, 31.8% were smokers and 2.6% were morbidly obese. It was observed that 84.4% of the patients diagnosed with acute coronary syndrome were admitted to the hospital with typical chest pain, and NSTEMI diagnoses increased, while STEMI and USAP diagnoses decreased in patients after COVID-19. In terms of patient outcome, the referral rate to another hospital was decreased in patients after COVID-19, but the mortality rate was increased. COVID-19 infections cause cardiac damage due to cardiac oxygen insufficiency, increased coagulability, inflammation, cytokine storm, cardiac oxygen insufficiency, increased coagulability, inflammation, and cytokine storm, with many clinical outcomes including acute coronary syndrome, myocardial infection, heart failure, and arrhythmias. We believe that the data obtained from our study contributes to the national and international literature and will guide emergency physicians by identifying possible risk factors.

Keywords: Acute coronary syndrome. Emergency department. COVID-19.

Geliş Tarihi: 23.Ocak.2024
Kabul Tarihi: 26.Temmuz.2024

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

Yazarların ORCID Bilgileri:
Ayşe ARMAĞAN AYDOĞAN: 0009-0002-0534-3654
Göksel AYDOĞAN: 0009-0006-2750-207X
Şule AKKÖSE: 0000-0002-5336-8621
Vahide Aslıhan DURAK: 0000-0003-0836-7862

Kalp hastalıkları yetişkinlerde mortalite ve morbiditenin başlıca nedenidir¹. Türkiye'deki tüm ölümlerin ise yaklaşık yarısı kardiyovasküler hastalıklardan kaynaklanmaktadır². Bu duruma neden olan miyokardiyal iskemi, miyokardın oksijen talebi ve temini arasındaki dengesizliğe bağlı birtakım bozukluklardan kaynaklanabilir ve çoğu durumda koroner arterlerin şiddetli daralmasından kaynaklanır. Ateroskleroz ve diğer embolik olayların neden olduğu daralma kanın geçişini engellemekte olup bu duruma akut koroner sendrom (AKS) adı verilir³. Dünya Sağlık Örgütü'nce (WHO), 11 Mart 2020 tarihinde pandemi olarak kabul edilen Covid-19'un nedeni olan şiddetli akut respiratuvar sendromu koronavirüs-2 virüsünün (SARS-COV-2) tetiklediği inflamatuvar sürecin in vivo pıhtılaşma kaskadını etkilediği ve buna bağlı olarak tromboembolik olayların duyarlılığı artırabileceği ve aktivasyonuna neden olabileceği düşünülmektedir^{4,5}.

Çalışmamız kapsamında, Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Servisi'ne Covid-19 salgını öncesi ve sonrası 1 yıllık süreçte başvuran ve akut koroner sendrom tanısıyla değerlendirilen hastaların epidemiyolojik olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Acil Serviste Covid-19 öncesi ve sonrası AKS tanısı alan hastaların epidemiyolojik olarak karşılaştırılması amacıyla yapılmıştır. Covid-19 salgını öncesi dönem olarak 01.04.2019-31.03.2020 tarihleri arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servis'e başvuran 18 yaş üstü 158.459 hastadan hasta verileri toplanmış olup taramada kriterleri karşılayan 469 hasta kaydına ulaşılmıştır.

Covid-19 salgını dönemi olarak değerlendirilen 01.04.2020 –31.03.2021 tarihleri arasında acil servise ve acil pandemi servisine başvuran, hem kardiyoloji konsültasyonları hem de acil servis muayenesi sonrasında AKS tanısı konulan 18 yaş üstü 113.039 hasta arasından 448 hasta kaydına ulaşılmıştır.

Çalışma gruplarındaki hastalardan AKS tanısı alan hastaların dosyaları retrospektif olarak hasta kayıt sistemi üzerinden taranarak yaş, cinsiyet, laboratuvar değerleri (tam kan sayımı, troponin, kreatinin kinaz (CK), kreatinin kinaz-MB (CK-MB)), başvuru anındaki Covid-19 RT-PCR, yandaş hastalıklar, başvuru şikayetleri ve EKG bulguları açısından incelenerek kayıt altına alınmıştır.

Biyostatistiksel analiz

Çalışma kapsamında istatistiksel verilerin analizinde G*Power (ver.3.1.9.7) istatistik programı kullanıldı. Buna göre; Power (testin gücü) 0,80, etki büyüklüğü 0,5 ve Tip-1 hata (α) 0,05 alınarak, her grupta (Covid-19 öncesi ve Covid-19 salgın döneminde) minimum

64 hasta ve toplamda 128 hasta belirlendi. Ancak örneklem büyüklüğünü sağlamak ve Power değerini yüksek tutmak amacıyla toplam 917 hasta verisi kullanılarak örneklem büyüklüğü artırıldı ve bu sayıda hasta alındığında Power %99'a çıkmıştır.

Araştırmada sürekli ölçümlerin normal dağılıp dağılmadığını kontrol etmek için Kolmogorov-Smirnov ($n>50$) testi kullanıldı. Normal dağılmadığından parametrik olmayan testler uygulanmıştır. Araştırmada yer alan sürekli değişkenlere ilişkin tanımlayıcı olmayan istatistikler ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum, sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Covid-19 gruplarındaki ölçümleri karşılaştırmak için "Mann-Whitney U" testi kullanıldı. Gruplar ile kategorik değişkenler arasındaki ilişkinin belirlenmesinde ki-kare testi kullanılmıştır. Hesaplamalarda istatistiksel anlamlılık düzeyi (p) 0,05 alınmış ve hesaplamada SPSS (IBM SPSS for Windows, ver.26) istatistik paket programı kullanılmıştır.

Bulgular

Hastaların cinsiyet, sigara içme, obezite, aile öyküsü, hiperlipidemi, hareketsiz yaşam ve başvuru şikayetleri açısından oranları Tablo I'de görülmektedir. Hastaların %72,7'sinin erkek, %31,8'inin sigara içtiği, %2,6'sının morbid obez, %38,3'ünün sedanter olduğu saptanmıştır.

Tablo I. Hastalara ait kategorik değişkenlerin dağılımı

| | | n | % |
|----------------|------------------------|-----|-------|
| Grup | Covid-19 Öncesi | 469 | 51,1 |
| | Covid-19 Salgın Dönemi | 448 | 48,9 |
| | Total | 917 | 100,0 |
| Cinsiyet | E | 667 | 72,7 |
| | K | 250 | 27,3 |
| Sigara | Yok | 625 | 68,2 |
| | Var | 292 | 31,8 |
| Obezite | Yok | 893 | 97,4 |
| | Var | 24 | 2,6 |
| Aile Öyküsü | Yok | 803 | 87,6 |
| | Var | 114 | 12,4 |
| Hiperlipidemi | Yok | 821 | 89,5 |
| | Var | 96 | 10,5 |
| Sedanter Yaşam | Yok | 566 | 61,7 |
| | Var | 351 | 38,3 |
| Geliş Şikayeti | Atipik Göğüs Ağrısı | 143 | 15,6 |
| | Tipik Göğüs Ağrısı | 774 | 84,4 |

Covid-19 salgını öncesi ve salgın dönemi gruplar karşılaştırıldığında hastaların yaş dağılımında istatistiksel olarak farklılık belirlenmiştir ($p=0,027$) (Tablo II). Akut koroner sendrom (AKS) için Covid-19 salgını öncesi yaş ortalamasının $63\pm 12,91$ 'den

Acilde Akut Koroner Sendrom Hastaları

Tablo II. Hastaların vital bulgularının ve biyokimyasal parametrelerinin Covid-19 öncesi Covid-19 salgın döneminde karşılaştırılması

| | Covid-19 Öncesi | | | | | Covid-19 Salgın Dönemi | | | | | *p. |
|-----------------------|-----------------|-----------|---------|-------|----------|------------------------|-----------|---------|-------|----------|------|
| | Ort. | Std. Sap. | Medyan | Min. | Max. | Ort. | Std. Sap. | Medyan | Min. | Max. | |
| Yaş | 63,00 | 12,91 | 63,00 | 28,00 | 98,00 | 60,82 | 12,28 | 61,00 | 29,00 | 91,00 | ,027 |
| Sistolik kan basıncı | 135,43 | 23,22 | 130,00 | 50,00 | 220,00 | 140,65 | 25,87 | 140,00 | 69,00 | 240,00 | ,001 |
| Diastolik kan basıncı | 80,74 | 12,53 | 80,00 | 30,00 | 133,00 | 82,71 | 15,18 | 80,00 | 17,00 | 130,00 | ,010 |
| Kalp hızı | 80,42 | 17,59 | 78,00 | 46,00 | 250,00 | 79,73 | 14,54 | 78,00 | 28,00 | 155,00 | ,891 |
| Vücut sıcaklığı | 36,37 | ,26 | 36,40 | 36,00 | 38,10 | 36,38 | ,22 | 36,40 | 36,00 | 37,40 | ,294 |
| Hemoglobin | 13,89 | 2,16 | 14,20 | ,00 | 18,50 | 13,82 | 2,98 | 14,00 | 5,20 | 57,00 | ,327 |
| Beyaz küre | 10150,21 | 3922,45 | 9610,00 | ,00 | 30820,00 | 10171,46 | 3995,74 | 9495,00 | 15,00 | 36210,00 | ,774 |
| Lenfosit | 2789,29 | 1501,99 | 2464,00 | ,00 | 10030,00 | 2843,47 | 1573,51 | 2556,50 | 2,60 | 13000,00 | ,642 |
| CK | 174,79 | 292,59 | 102,00 | ,00 | 2880,00 | 189,01 | 353,60 | 90,00 | 10,00 | 3113,00 | ,329 |
| CK-MB | 37,64 | 68,47 | 21,00 | ,00 | 1004,00 | 47,69 | 101,16 | 23,00 | ,50 | 1477,00 | ,006 |
| Troponin | 1638,45 | 5766,77 | 65,00 | ,50 | 50000,00 | 2303,80 | 7521,06 | 63,50 | ,20 | 50000,00 | ,892 |
| ALT | 27,25 | 28,95 | 21,00 | ,00 | 354,00 | 34,50 | 78,10 | 21,00 | 6,00 | 1210,00 | ,153 |
| AST | 28,52 | 38,44 | 21,00 | ,00 | 488,00 | 36,24 | 84,91 | 22,00 | 6,00 | 1481,00 | ,015 |
| Üre | 41,86 | 26,33 | 35,00 | ,00 | 332,00 | 38,65 | 19,73 | 34,00 | 15,00 | 170,00 | ,028 |
| Kreatinin | 1,75 | 7,20 | ,96 | ,00 | 97,00 | 1,10 | 1,40 | ,91 | ,20 | 28,00 | ,007 |
| D-Dimer | ,24 | ,89 | ,00 | ,00 | 10,25 | ,99 | 3,85 | ,29 | ,00 | 62,00 | ,001 |
| Ferritin | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | ,00 | 121,36 | 482,36 | 18,00 | ,00 | 6754,00 | ,001 |

* Mann-Whitney U testi sonuçlarına göre anlamlılık düzeyleri

CK : Kreatin kinaz, ALT : Alanin Aminotransferaz, AST: Aspartat Aminotransferaz

Tablo III. Hastaların tanımlayıcı özelliklerinin, komorbid hastalıklarının Covid-19 öncesi Covid-19 salgın döneminde karşılaştırılması

| | | Covid-19 Öncesi | | Covid-19 Salgın Dönemi | | p |
|-------------------------------------|---------------------|-----------------|-------|------------------------|-------|------|
| | | n | % | n | % | |
| Cinsiyet | E | 342 | 72,9% | 325 | 72,5% | ,898 |
| | K | 127 | 27,1% | 123 | 27,5% | |
| Sigara | Yok | 334 | 71,2% | 291 | 65,0% | ,042 |
| | Var | 135 | 28,8% | 157 | 35,0% | |
| Obezite | Yok | 448 | 95,5% | 445 | 99,3% | ,001 |
| | Var | 21 | 4,5% | 3 | 0,7% | |
| Aile Öyküsü | Yok | 418 | 89,1% | 385 | 85,9% | ,144 |
| | Var | 51 | 10,9% | 63 | 14,1% | |
| Hiperlipidemi | Yok | 420 | 89,6% | 401 | 89,5% | ,983 |
| | Var | 49 | 10,4% | 47 | 10,5% | |
| Sedanter Yaşam | Yok | 276 | 58,8% | 290 | 64,7% | ,067 |
| | Var | 193 | 41,2% | 158 | 35,3% | |
| Geliş Şikâyeti | Atipik göğüs ağrısı | 85 | 18,1% | 58 | 12,9% | ,031 |
| | Tipik göğüs ağrısı | 384 | 81,9% | 390 | 87,1% | |
| Hipertansiyon | Yok | 213 | 45,4% | 198 | 44,2% | ,711 |
| | Var | 256 | 54,6% | 250 | 55,8% | |
| Koroner arter hastalığı | Yok | 302 | 64,4% | 316 | 70,5% | ,047 |
| | Var | 167 | 35,6% | 132 | 29,5% | |
| Diabetes mellitus | Yok | 327 | 69,7% | 321 | 71,7% | ,521 |
| | Var | 142 | 30,3% | 127 | 28,3% | |
| Kronik obstrüktif akciğer hastalığı | Yok | 450 | 95,9% | 428 | 95,5% | ,757 |
| | Var | 19 | 4,1% | 20 | 4,5% | |
| Kronik Renal yetmezlik | Yok | 446 | 95,1% | 431 | 96,2% | ,411 |
| | Var | 23 | 4,9% | 17 | 3,8% | |
| Kalp kapak hastalığı | Yok | 467 | 99,6% | 446 | 99,6% | ,963 |
| | Var | 2 | 0,4% | 2 | 0,4% | |
| Serebrovasküler olay | Yok | 460 | 98,1% | 432 | 96,4% | ,125 |
| | Var | 9 | 1,9% | 16 | 3,6% | |
| İmmünsüprese hasta | Yok | 463 | 98,7% | 431 | 96,2% | ,015 |
| | Var | 6 | 1,3% | 17 | 3,8% | |
| İlaç Kullanımı | Yok | 141 | 30,1% | 136 | 30,4% | ,923 |
| | Var | 328 | 69,9% | 312 | 69,6% | |

A. Armağan Aydoğan ve ark.

60,82±12,28'e düştüğü görülmektedir. Sistolik kan basıncı (SKB) ve diyastolik kan basıncı (DKB) ölçümlerinde, Covid-19 salgını öncesi ve salgın dönemi gruplarda istatistiksel olarak farklılık tespit edilmiş olup Covid-19 salgın dönemi grupta daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (p=0,001 ve 0,010). Kalp hızı ve vücut sıcaklığı açısından Covid-19 salgını öncesi ve salgın dönemi arasında anlamlı bir fark görülmemiştir. (p=0,891 ve p=0,294).

CK-MB ölçümleri incelendiğinde, Covid-19 salgını öncesi ve salgın dönemi gruplarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık (p=0,006) görülmüştür.

Hastaların AST, D-dimer ve ferritin ölçümlerinde ise Covid-19 salgını döneminde Covid-19 salgın öncesi döneme göre yükseklik tespit edilmiştir (p=0,015; 0,001 ve 0,001). Yine hastaların üre ve kreatinin ölçümleri karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık belirlenmiştir (p=0,028 ve 0,007). Üre ve kreatinin ölçümlerinin ise Covid-19 salgını

döneminde daha düşük olduğu görülmüştür.

Hastaların tanımlayıcı özelliklerinin, komorbid hastalıklarının Covid-19 salgını öncesi ve salgın dönemi karşılaştırılması Tablo III'de görülmektedir. Hasta grupları arasında sigara kullanımı açısından ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0,042). Gruplar arasında obezite varlığı incelendiğinde ise Covid-19 salgın dönemi hastalarda obezite oranının daha düşük olduğu görülmüştür (p=0,001). Hastaların şikayetleri karşılaştırıldığında ise Covid-19 salgın dönemi hastalarda kardiyak göğüs ağrısı görülme sıklığı daha fazla olduğu saptanmıştır (p=0,031).

Hastaların EKG bulgularının, yapılan medikal tedavi tedavi ve cerrahi işlem sonuçları ile hasta sonlanım şeklinin Covid-19 salgını öncesi ve salgın dönemi karşılaştırılması Tablo IV'de yer almaktadır. Covid-19 salgın döneminde hastalarda koroner anjiyografi (KAG) ve koroner bypass uygulaması artmış olup iki dönem

Tablo IV. Hastaların EKG bulgularının, yapılan medikal tedavi tedavi ve cerrahi işlem sonuçları ile hasta sonlanım şeklinin Covid-19 öncesi Covid-19 salgın döneminde karşılaştırılması

| | | Covid-19 Öncesi | | Covid-19 Salgın Dönemi | | p |
|--|------------------------|-----------------|-------|------------------------|------|------|
| | | n | % | n | % | |
| EKG Bulgusu | Normal değerlendirilen | 220 | 46,9 | 203 | 45,3 | ,422 |
| | ST Eleve | 126 | 26,9 | 109 | 24,3 | |
| | ST Deprese | 27 | 5,8 | 38 | 8,5 | |
| | T Negatif | 60 | 12,8 | 53 | 11,8 | |
| | Atriyoventriküler Blok | 2 | 0,4 | 5 | 1,1 | |
| | LBBB | 13 | 2,8 | 17 | 3,8 | |
| | RBBB | 9 | 1,9 | 14 | 3,1 | |
| | Atriyal Fibrilasyon | 12 | 2, | 9 | 2,0 | |
| Covid PCR+ | Test Yapılmamış | 469 | 100,0 | 267 | 59,6 | . |
| | Negatif | 0 | 0,0 | 171 | 38,2 | |
| | Pozitif | 0 | 0,0 | 10 | 2,2 | |
| Tanı | STEMI | 125 | 26,7 | 101 | 22,5 | ,008 |
| | NSTEMI | 214 | 45,6 | 250 | 55,8 | |
| | USAP | 130 | 27,7 | 97 | 21,7 | |
| Koroner Anjiyografi | Uygulanmamış | 230 | 49,0 | 137 | 30,6 | ,001 |
| | Uygulanmış | 239 | 51,0 | 311 | 69,4 | |
| Perkutanöz transluminal koroner anjiyoplasti | Uygulanmamış | 352 | 75,1 | 313 | 69,9 | ,079 |
| | Uygulanmış | 117 | 24,9 | 135 | 30,1 | |
| Koroner Stent | Uygulanmamış | 369 | 78,7 | 330 | 73,7 | ,074 |
| | Uygulanmış | 100 | 21,3 | 118 | 26,3 | |
| Koroner Bypass | Uygulanmamış | 413 | 88,1 | 373 | 83,3 | ,038 |
| | Uygulanmış | 56 | 11,9 | 75 | 16,7 | |
| Medikal Tedavi | Uygulanmamış | 328 | 69,9 | 291 | 65,0 | ,107 |
| | Uygulanmış | 141 | 30,1 | 157 | 35,0 | |
| Ölüm | Yok | 464 | 98,9 | 435 | 97,1 | ,045 |
| | Var | 5 | 1,1 | 13 | 2,9 | |
| Sevk | Edilmemiş | 311 | 66,3 | 379 | 84,6 | ,001 |
| | Edilmiş | 158 | 33,7 | 69 | 15,4 | |
| Tedavi Ret | Yok | 413 | 88,1 | 419 | 93,5 | ,004 |
| | Var | 56 | 11,9 | 29 | 6,5 | |

*p: Ki-kare testi sonuçlarına göre anlamlılık düzeyi

LBBB: sol dağ bloğu , RBBB: sağ dal bloğu, STEMI: ST eleve myokard infarktüsü, NSTEMI : ST eleve olmayan myokard infarktüsü, USAP: anstabil anjina pektoris

Acilde Akut Koroner Sendrom Hastaları

arasında anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,001$, $p=0,038$). Ölüm sayıları ve gruplar arasındaki istatistiksel fark incelendiğinde, hastalarda Covid-19 sonrası dönemde ölüm oranının arttığı ($p=0,045$), ancak sevk sayıları, tedaviyi reddetme ve hastaneden ayrılma oranları, Covid-19 sonrası dönemde azaldığı görülmüştür ($p=0,001$, $p=0,004$).

Tartışma ve Sonuç

Çalışmamızda hastaların %72,7'sinin erkek, %31,8'inin sigara içtiği ve %2,6'sının obez olduğu saptanmış olup Daoulah ve ark. tarafından yapılan çalışma ile benzerlik göstermektedir⁶. Alharbi ve ark. erkek cinsiyetin KAH olasılığı açısından önemli bir risk faktörü olduğu ve Covid-19 'un koroner komplikasyonlarının morbidite ve mortalite üzerindeki etkisini araştıran çok merkezli çalışması ile de benzer sonuçlar görülmektedir⁷. Yaş faktörü karşılaştırıldığında AKS olan grupta Covid-19 salgını öncesi ortalama yaş $63\pm 12,91$ iken diğer grupta $60,82\pm 12,28$ 'e düştüğü görülmektedir. Bu durum, çalışmamıza göre Covid-19 enfeksiyonu varlığının AKS tanısını daha alt yaş gruplarına çektiğini göstermektedir. Hu ve arkadaşlarının çalışmasında da benzer şekilde enfeksiyon anında oluşan vasküler epitel hasarının, sitokin fırtınasının protrombotik etkileri ve Covid-19 'un neden olduğu diğer predispozan faktörlerin KAH'a yatkınlığı ve genç yaşlarda KAH riskini artırdığı ileri sürülmüştür⁸.

Covid-19 salgını öncesi ve salgın dönemi incelendiğinde, kurumumuza göğüs ağrısı şikayetiyle başvuran ortalama hasta sayısının, Covid-19 salgın dönemi azaldığını görülmüştür. Bu durum hastaların enfeksiyon bulaşma korkusu nedeniyle psikolojik olarak temkinli olmalarıyla ilişkilendirilmiştir. Kaze ve ark. yaptığı çalışmada pandemi döneminde acil servislere başvuru sayılarının pandemi öncesi döneme göre azaldığı, ancak göğüs ağrısı ile başvuran hasta sayılarında pandemi öncesi döneme göre azalma görülmediği bildirilmiştir. Bu durum ülkemizde hastaların enfeksiyon bulaşma korkusu nedeniyle psikolojik olarak temkinli olmalarıyla ilişkilendirilebilir⁹.

Çalışmamızda Covid-19 salgını öncesi ve salgın dönemi karşılaştırıldığında AKS'ye bağlı ateş ölçümlerinde anlamlı bir değişiklik gözlenmezken, Smid ve ark. yaptığı çalışmada endokardit ve perikardit gibi enfektif kardiyak nedenler ile akut miyokard enfarktüsü gibi enfektif olmayan kardiyak nedenlerde yapılan vücut ısısı ölçümlerinde artış gözlenmiştir¹⁰. Çalışmamızda iki karşılaştırma grubu arasında nabız değeri açısından anlamlı bir fark olmadığı görülürken, Piatek ve arkadaşlarının çalışmasında Covid-19 salgın dönemi grupta taşikardinin mevcut olduğu belirtilmiştir¹¹. SKB ve DKB değerlerinin Covid-19 sonrası grupta anlamlı

derecede yüksek olduğu görülmüş olup Li ve ark.'nın çalışmasında da benzer bulgular görülmektedir¹². Covid-19 salgın döneminde sigara tüketiminde artış gözlenmiş ve bunun da AKS görülme sıklığını artırdığı belirlenmiştir. Bu durum Kouhpayeh'in yaptığı araştırmayla tutarlılık göstermektedir¹³. Nardo ve arkadaşlarının çalışmasıyla uyumlu olarak plazma ALT ve/veya AST düzeyleri yüksek bulunurken, D-dimer düzeyleri de Rostami ve ark.'nın çalışmasına benzer şekilde yüksek bulunmuştur^{14,15}. Çalışmamızda Covid-19 salgın döneminde hastalarda ST eleve olmayan miyokard infarktüsü (NSTEMI) tanıları artarken ST eleve miyokard infarktüsü (STEMI) ve anstabil anjina pectoris (USAP) tanılarında azalma gözlenmiştir. Bu durumun sağlık kurumlarına başvuruların azalması ve bu tanıların diğer tanıları ile ilişkilendirilebilmektedir. Tsao ve ark.'nın çalışmasında bizim çalışmamızla benzer olarak NSTEMI oranı artarken, USAP oranı bizim çalışmamızdan farklı olarak artmıştır¹⁶. Bu durumun Covid-19 ve kardiyak fizyolojiye olan etkileri ile ilişkilendirilebileceği düşünülmek ve bu açıdan literatürden farklı olduğu söylenebilmektedir. Son olarak Covid-19 salgın döneminde AKS mortalitesinin arttığı da saptanmış olup bu sonucun Zinellu ve arkadaşları tarafından yürütülen meta-analizle de benzerlik gösterdiği bulunmuştur¹⁷.

Sonuç olarak Covid-19 salgın döneminde KABG ve KAG işlemleri başta olmak üzere AKS tedavi yöntemlerinin arttığı gözlenmiştir. Ayrıca tüm yaş gruplarını etkileyebilen Covid-19, AKS'yi daha genç yaşlara da taşımıştır. Özellikle eşlik eden KAH varsa, Covid-19 enfeksiyonu ağır seyretmiş ve ölüm oranı artmıştır.

Çalışma Kısıtlılıkları

Çalışmamız tek merkezli ve retrospektif olması nedeniyle sınırlıdır. Diğer kısıtlılık yönü, Covid-19 salgın döneminde verileri toplanırken her hastaya ait Covid-19 RT-PCR test sonucunun çalışmaya dahil edilememesi ve AKS tanısı anında PCR pozitifliğinin ortaya konulamamasıdır. Ancak pandemi döneminde acil serviste ilk muayeneyi yapan ve aynı zamanda aktif olarak çalışan hastanemiz acil hekimleri hasta kayıtlarını, uygulama bilgilerini, laboratuvar ve hasta dosyalarını hastane veri tabanına kaydetmiş, hastaların ölçüm ve muayenelerini yapmıştır, aynı ekipman kullanımı veri toplamada hata payını azaltmıştır. Bu durum tutarlılığın artırılması ve tutarlılığın geliştirilmesi açısından çalışmamızın güçlü yanlarından biri olmuştur. Çalışmamızdaki hasta sayısının fazla olması da çalışmamızı güçlendiren faktörlerden biridir. Özellikle veriye dayalı çalışmaların artmasının bu durumun azaltılmasına katkı sağlayacağı düşünülmektedir. Bu nedenle prospektif, çok merkezli ve geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Onay Tarihi: 22.12.2021
Karar No: 2021- 19/21

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: AAA, ŞAA; Veri toplama ve işleme:GA, VAD.; Analiz ve verilerin yorumlanması: VAD, GA; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: GA, VAD

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Makale yazarlarının beyanı yoktur.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Ng M, Tan HJG, Gao F, et al. Comparative prospective study of the performance of chest pain scores and clinical assessment in an emergency department cohort in Singapore. *J Am Coll Emerg Physicians Open.* 2020;5;1(5):723-29.
2. Kayıkcıoğlu M, Oto A. Control and Management of Cardiovascular Disease in Turkey. *Circulation.* 2020;141(1):7-9.
3. Sucato V, Testa G, Puglisi S, et al. Myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries (MINOCA): Intracoronary imaging-based diagnosis and management. *J Cardiol.* 2021;77(5):444-51.
4. Parasher A. COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment. *Postgrad Med J.* 2021; 97(1147):312-20.
5. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res.* 2020; 191:9-14.
6. Daoulah A, Hersi AS, Al-Faifi SM, et al. STEMI and COVID-19 Pandemic in Saudi Arabia. *Curr Probl Cardiol.* 2021;46(3):100656.
7. Alharbi A, Franz A, Alfatlawi H, et al. Impact of COVID-19 Pandemic on the Outcomes of Acute Coronary Syndrome. *Curr Probl Cardiol.* 2023;48(4):101575.
8. Hu B, Huang S, Yin L. The cytokine storm and COVID-19. *J Med Virol.* 2021;93(1):250-6.
9. Kaze E, Vanderroost J, Sabbe M. Did COVID-19 Change Emergency Department Admissions? *Disaster Med Public Health Prep.* 2022; 8:1-3
10. Smid J, Scherner M, Wolfram O, et al. Cardiogenic Causes of Fever. *Dtsch Arztebl Int.* 2018;23;115(12):193-9.
11. Piątek Z, Gać P, Poręba M. The COVID-19 pandemic, heart and cardiovascular diseases: What we have learned. *Dent Med Probl.* 2021;58(2):219-27.
12. Li FK, An DW, Guo QH et al. Day-by-day blood pressure variability in hospitalized patients with COVID-19. 2021 Sep;23(9):1675-80.
13. Kouhpayeh H. Clinical features predicting COVID-19 mortality risk. 2022.12;32(2):10268.
14. Nardo AD, Schneeweiss-Gleixner M, Bakail M, et al. Pathophysiological mechanisms of liver injury in COVID-19. 2021;41(1):20-32.
15. Rostami M, Mansouritorghabeh H. D-dimer level in COVID-19 infection: a systematic review. *Expert Rev Hematol.* 2020;13(11):1265- 75.
16. Tsoo CW, Aday AW, Almarzooq ZI, et al. Heart Disease and Stroke Statistics: A Report From the American Heart Association. 2022; 17.
17. Zinellu A, Sotgia S, Fois AG, et al. Serum CK-MB, COVID-19 severity and mortality: An updated systematic review and meta-analysis with meta-regression. *Adv Med Sci.* 2021 Sep;66(2):304-14.

Treatment Strategies for Unknown Anatomic Pathology Ventriculus Terminalis Case Series: Single Center Experience*

Ali İmran ÖZMARASALI¹, Fakhraddin YAGUBOV², Pınar ESER², Şeref DOĞAN²

¹ Bursa Şehir Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye.

² Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye.

ABSTRACT

The ventriculus terminalis is a cavity in the conus medullaris, bounded by ependymal cells, associated with the central canal. It is an anatomical structure that is very rare in adults, with a limited number of surgical cases that have been reported in the literature. In children, it is regarded as a normal congenital variation, known to regress before five years of age, and very few symptomatic cases have been reported in both pediatric and adult populations. It is often asymptomatic in adults and is detected incidentally. Although potentially nonsignificant individually, symptoms can range from nonspecific low back pain to sphincter dysfunction and focal neurologic deficits. Our purpose is to discuss our management strategy in comparison to the existing literature. A retrospective review was conducted of all adult patients (aged 17 years and older) diagnosed with ventriculus terminalis who were referred to the hospital between 2010 and 2020. Clinical classification was made according to the classification defined by Batista. In addition, Ganau's classification was also used. Five patients were included in the study. The majority of these patients (n=4, 80%) were symptomatic at the time of diagnosis, with nonspecific back pain being the most common symptom (n=3, (60%). None of the patients required neurosurgical intervention during the follow-up period of 21.6±8.9 months, as there was no clinical deterioration observed. Ventriculus terminalis is a rare pathology that may develop de novo in adults, often remaining undiagnosed until the cyst enlarges, and can manifest with a wide spectrum of symptoms. When identified, it requires careful management, involving surgery when necessary and a conservative approach when appropriate.

Keywords: Ventriculus terminalis. Cauda equine. Fifth ventricle. Spinal cord.

Bilinmeyen Anatomi Patoloji Terminal Ventrikül Tedavi Stratejileri: Tek Merkez Deneyimi

ÖZET

Terminal ventrikül, konus medullariste bulunan, ependimal hücrelerle sınırlanan, santral kanalla ilişkili bir boşluktur. Literatürde sınırlı sayıda cerrahi yapılan olgu bildirilen, erişkinlerde oldukça nadir görülen bir anatomik yapıdır. Çocuklarda, beş yaşından önce gerilediği bilinen normal bir konjenital varyasyon olarak kabul edilmektedir ve hem pediatrik hem de yetişkin popülasyonda çok az sayıda semptomatik vaka rapor edilmiştir. Yetişkinlerde sıklıkla asemptomatiktir ve tesadüfen tespit edilir. Semptomlar nonspesifik bel ağrısından sfinkter fonksiyon bozukluğuna ve fokal nörolojik defisitlere kadar değişebilir. Amacımız nadir görülen bu patolojideki yönetim stratejimizi mevcut literatürle karşılaştırmalı olarak tartışmaktır. 2010-2020 yılları arasında hastaneye başvuran terminal ventrikül tanısı alan tüm erişkin hastalar (17 yaş ve üzeri) retrospektif olarak incelendi. Klinik sınıflandırma Batista'nın tanımladığı sınıflamaya göre yapıldı. Ayrıca Ganau'nun sınıflandırması da kullanıldı. Çalışmaya 5 hasta dahil edildi. Bu hastaların çoğunluğu (n=4, %80) tanı anında semptomatik olup, en sık görülen semptom nonspesifik sırt ağrısıydı (n=3, (%60). Hiçbir hastanın kliniğinde kötüleşme olmadı, takip süresi 21,6±8,9 aydı. Terminal ventrikül erişkinlerde de novo olarak gelişebilen, sıklıkla kist büyüyene kadar tanı konulamayan ve geniş bir semptom yelpazesine ortaya çıkabilen nadir bir patolojidir. Saptandığında, gerektiğinde cerrahi ve uygun olduğunda konservatif bir yaklaşımı içeren dikkatli bir tedavi gerektirir.

Anahtar Kelimeler: Terminal ventrikül. Kauda equina. Beşinci ventrikül. Spinal kord.

Date Received: June 15, 2024

Date Accepted: August 06, 2024

Ali İmran ÖZMARASALI
Bursa Şehir Hastanesi,
Doğanköy, Doğanköy İç Yolu,
16110 Nilüfer Bursa
Tel: +90 538 459 31 48
E-posta: aliimrn@hotmail.com

* Türk Nöroşirurji Derneği 35. Bilimsel Kongresi'nde
(24.11.2022, Antalya) sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

Authors' ORCID Information:
Ali İmran ÖZMARASALI: 0000-0002-7529-2808
Fakhraddin YAGUBOV: 0009-0001-0803-4948
Pınar ESER: 0000-0003-0132-9927
Şeref DOĞAN: 0000-0002-8706-1994

According to the accepted views and publications in the literature, the 5th ventricle is defined as the expansion of the central canal at the conus level¹. It is seen that in communicating hydrocephalus, the central canal can expand like a ventricle and therefore it is called the 5th ventricle in this terminology^{1,2}. According to Zeinali et al., this entity was first described by Stilling in 1859 and followed by Krause in 1875³. It was later recognized as a true fifth ventricle by Kernohan in 1924⁴. The ventriculus terminalis (VT) is a cavity located in the conus medullaris, bounded by ependymal cells and associated with the central canal³. According to the existing literature, VT is an ependymal-lined cavity formed through canalization and retrogressive differentiation during embryological development³⁻⁵.

Key features of this cyst include a smooth-walled, predominantly oval contour found exclusively in the conus medullaris, displaying a hyperintense signal on T2-weighted magnetic resonance imaging (MRI) and a hypointense signal similar to that of cerebrospinal fluid on T1-weighted MRI. Furthermore, no contrast enhancement and septation are observed after contrast agent injection^{5,6-10}. The differential diagnosis for VT includes tumoral and space-occupying lesions like hydrosyringomyelia, ependymoma, astrocytoma, and hemangioblastoma^{5,9}. Rarely, VT may also coexist with congenital malformations such as split cord, bifid spine, and dermoid sinus tract^{11,12}.

Asymptomatic localized dilatation of VT is a normal developmental phenomenon that occurs in approximately 2.5% of children under five years of age^{12,13}. Radiological progression is rare, with only five cases reported so far^{10,14,15,16}. Surgical treatments for VT include cyst fenestration^{5,8-10,12,15-23}, puncture, and catheter-assisted cyst-subarachnoid shunt^{6,8,16,21} procedures. Here, we aim to discuss our management strategy compared to the existing literature.

Material and Method

A retrospective review was conducted on all adult patients (aged 17 years and above) diagnosed with ventriculus terminalis and referred to the hospital between 2010 and 2022. Medical records and imaging data from digital hospital charts were retrospectively reviewed. This comprehensive analysis encompassed patient demographics, neurological examination findings, and radiological imaging assessments. As mentioned before, radiologically, oval lesions with cystic expansion that did not show any contrast enhancement at the conus level were considered to be VT and were included in the study. The median cyst volume, as measured using the formula (length × width × height)/2¹⁶. Clinical classification was made according to the classification defined by Batista¹⁸. In addition, Ganau's classification was also used⁸. The

patients were followed-up for an average period of 21.6±8.9 months.

Results

Five patients with MRI-verified VT were included in the study, comprising four females (%80) and one male (%20). The mean age of the patients was 35.6±10.3 years (range 17-47 years). The diagnosis of VT was established through radiological examinations. In three patients, the diagnosis was prompted by radiological studies conducted in response to nonspecific low back and back pain, while in one patient, it was discovered during metastasis scans related to breast cancer. The remaining patient was under observation for transverse myelitis, and VT was incidentally detected during radiological investigations following acute paraplegia (Table I). All lesions were at the conus level, and the cyst dimensions were calculated as 5.7±10.2 (range 0.1-28) ml (Figures 1a-h and 2a-f). No patient in our series had a spinal space-occupying lesion or congenital spinal dysraphism. No Chiari malformation was detected in the cranial MRI examination performed for other reasons in 3 patients. Our other 2 patients did not have any Chiari symptoms or signs.

Table I. Characteristics of the patients with ventriculus terminalis

| Patient | Age | Sex | Complaint | NE | Cyst Volume (ml) | Progression |
|---------|-----|-----|--------------|------------|------------------|-------------|
| 1 | 43 | F | None | WNL | 4x4x2 | None |
| 2 | 47 | F | Back pain | WNL | 24x18x13 | None |
| 3 | 37 | F | Back pain | WNL | 20x2x2 | None |
| 4 | 17 | F | Leg weakness | Paraplegic | 24x8x6 | None |
| 5 | 34 | M | Back pain | WNL | 14x9x10 | None |

F: Female, M: Male, NE: Neurological examination, WNL: Within normal limits

All patients were categorized as type 1 VT cases and received conservative treatment. In the patient where paraplegia regressed after pulse steroid and rehabilitation, surgical intervention was not deemed necessary. Subsequent follow-up assessments showed no signs of progression or clinical worsening during a follow-up period of 21.6±8.9 months.

Treatment Strategies for Terminal Ventricle

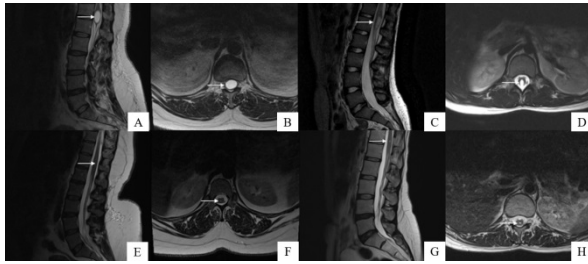


Figure 1.

Radiographic Features: A, B; C, D; E, F and G, H show the sagittal and axial T2 MRI images of the patients. White arrows indicate the terminal ventricle.

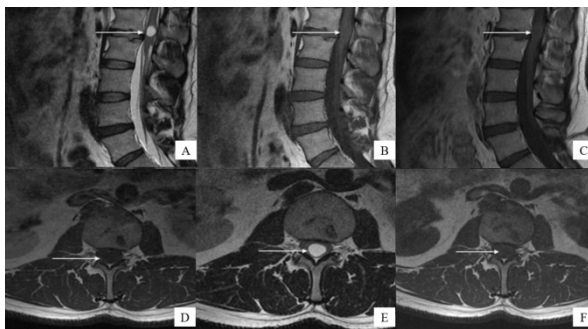


Figure 2.

VT Characteristic Radiological Features: The white arrows show the cyst located in the conus. In the images of patients A, B, and C, sagittal T2, T1 and contrast-enhanced T1, D, E, and F axial T2, T1 and contrast-enhanced T1 Lumbar MRI images. T2 images show a hyperintense lesion and T1 and contrast-enhanced T1 images show a lesion that is isointense with cerebrospinal fluid, with no contrast enhancement.

Discussion and Conclusion

VT is an exceedingly rare condition in adults, often presenting as a *de novo* occurrence, with fewer than 100 surgical cases documented in the medical literature. In contrast, it is considered a normal congenital variation in children, generally regressing before age five. Symptomatic cases are exceptionally scarce in both pediatric and adult populations. In adults, VT is often asymptomatic and typically discovered incidentally. A study by Suh et al. concluded that there is no pulsatile movement within the cyst by examining the dynamics of intra-cyst cerebrospinal fluid⁷. Neuroradiological techniques can visualize VT in adults only when it is dilated¹². Tancioni et al. were the first to report the *de novo* formation of VT; however, the mechanism behind this formation remains unexplained⁹. Considering the onset of symptoms in all our cases in our series, it can be thought that this pathology emerged *de novo*. However, we do not have any childhood imaging to prove otherwise.

It often eludes diagnosis until the cyst reaches a certain size and can manifest with a wide range of symptoms, spanning from nonspecific low back and back pain to sudden onset of cauda equina syndrome. Despite its elusive nature, most VT cases are observed in female patients³. In our series, there was a patient group, mostly female.

Cystic enlargement of this structure can manifest with a wide array of clinical presentations with symptoms ranging from nonspecific low back pain to sphincter

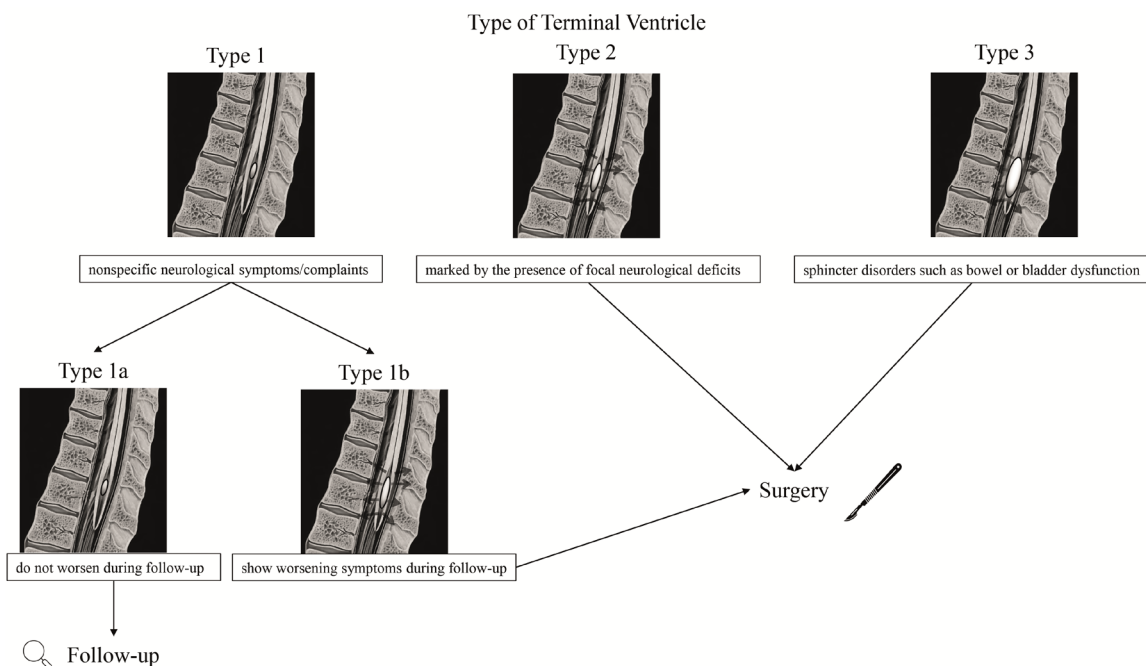


Figure 3.

Follow-up and treatment management are summarized with a simple illustration.

dysfunction and focal neurologic deficit^{3,5,14,17}. In our series, the diagnosis was made in 4 patients during examination of symptoms and findings (80%) and in one patient incidentally (20%). The pathophysiology is still not elucidated. The VT, the distal end of the Reissner fiber arising from the epithalamus, has been hypothesized to function as a mechanoreceptor sensitive to changes in cerebrospinal fluid pressure²⁴. It is conceivable that cyst size is associated with neurological symptoms and worsening. In our series, cyst sizes were significantly lower in two patients (0.1 and 0.4 ml) and symptoms resolved quickly with conservative treatment. Although the cyst sizes of the other patients were larger than the other two patients, the fact that there was no worsening and no radiological progression during follow-up may be an indication that this disease is stable.

Based on Batista's clinical classification, VT is categorized into three types: VT type I, characterized by nonspecific neurological symptoms or complaints; VT type II, marked by the presence of focal neurological deficits; and VT Type III, where sphincter disorders such as bowel or bladder dysfunction are observed¹⁸. In their series, Ganau et al.⁸, in addition to Batista's classification, suggested examining type I in two subgroups: those that do not worsen during follow-up (Type 1a) and those that show worsening symptoms during follow-up (Type 1b). Accordingly, surgery is considered the gold standard for type 2 and type 3 VT cases, while the optimal approach for Type 1 cases remains uncertain. In fact, Type 1 cases often lean towards conservative treatment^{5,8,17}. Although the Type II and Type III classifications have a clear surgical indication^{8,18,19}, introducing the Type Ia and Ib subgroups may help establish a new guideline for an appropriate surgical indication⁸. In our series, all cases remained stable in the following months and did not require any surgery. In this case, it would be correct to include the cases in Type 1a in the classification proposed by Ganau (Figure 3). There are very few series in the literature with conservative treatment, and our study is one of the series that reached the highest number of patients^{7,8,24}.

In adults, only 68 surgically treated cases have been reported in the literature¹⁰. In a case series published by Fletcher, one of the 12 surgically treated patients experienced recurrence, prompting that shunting could be beneficial in reducing recurrence for cysts¹⁶. However, it is worth noting that patients who underwent cyst-subarachnoid shunt procedures faced a notable risk of shunt complications and secondary recurrence due to shunt dysfunction. According to a review published in the literature, which is the most current and comprehensive, a total of less than 100 surgical series were comprehensively evaluated²⁴. According to this review, it has been reported that the

5th ventricle can be diagnosed quickly and effectively with a multidisciplinary approach, conservative treatment may be beneficial in selected cases, and in case of neurological deterioration, the results of early surgery are good, and symptoms worsen only in a small group of patients²⁴. Many issues need to be investigated about the terminal ventricle because the cases are in the form of small case series, lack of long-term follow-up, and heterogeneity of the study groups.

In our clinical experience, we encountered a case in which a neurological deficit coincided with another pathology. In this instance, a conservative approach was pursued. The remaining patients showed no further deterioration during their clinical and radiological follow-ups. When identified, it should be managed appropriately, which may involve surgery when necessary or a conservative approach when suitable. For type 1a cases, conservative follow-up has proven to be both safe and effective. In other instances, treatment decisions may be tailored to the individual patient's needs. The issue that needs to be considered in long-term follow-up is neurological deterioration or progression of symptoms. This problem can be overcome if patients are well informed on this issue and have easy access to healthcare services. In necessary cases, information or follow-up cards can be used to ensure that the patient comes for an annual follow-up even if he has no symptoms. The point that should not be forgotten is that the classifications are clinically-based, and patient-specific evaluation is important in making a surgery or follow-up decision.

The limitations of this study were that a small number of cases were examined and there was no long-term follow-up. The fact that only 5 patients were observed with this pathology during a 10-year period may indicate how rare this disease appears to be. Additionally, since it is an unknown pathology, it should be remembered that there may be asymptomatic cases that remain undiagnosed, and the true incidence can be determined through more comprehensive studies.

These cases should be recognized early with a multidisciplinary, as they can lead to rapid neurological deterioration, early surgery can give good results, and conservative treatment can be successful in selected cases. Clinical, anatomical and neurophysiological studies with larger case series and long-term results are needed for this rare and still unknown pathology.

Ethics Committee Approval Information:

Approving Committee: Bursa Uludağ University Faculty of Medicine Clinical Research Ethics Committee
Approval Date: 24.10.2023
Decision No: 2023-21/9

Treatment Strategies for Terminal Ventricule

Researcher Contribution Statement:

Idea and design: Ş.D.; Data collection and processing: A.İ.Ö., F.Y.; Analysis and interpretation of data: A.İ.Ö., P.E.; Writing of significant parts of the article: Ş.D.

Support and Acknowledgement Statement:

The authors of the article have no statement.

Conflict of Interest Statement:

The authors of the article have no conflict of interest declarations.

References

1. Milhorat TH, Bolognese PA, Black KS, Woldenberg RF. Acute syringomyelia: case report. *Neurosurgery* 2003;53(5):1220-1.
2. Milhorat TH, Capocelli AL Jr, Anzil AP, Kotzen RM, Milhorat RH. Pathological basis of spinal cord cavitation in syringomyelia: analysis of 105 autopsy cases. *J Neurosurg* 1995;82(5):802-812.
3. Zeinali M, Safari H, Rasras S, et al. Cystic dilation of a ventriculus terminalis. Case report and review of the literature. *Brit J Neurosurg* 2019;33(3):294-298.
4. Kernohan JW. The ventriculus terminalis: Its growth and development. *J Comp Neurol* 1924;38:107-125.
5. Woodley-Cook J, Konieczny M, Spears J. The Slowly Enlarging Ventriculus Terminalis. *Pol J Radiol* 2016;7;81:529-531.
6. Zhang L, Zhang Z, Yang W, et al. Cystic Dilation of the Ventriculus Terminalis: Report of 6 Surgical Cases Treated with Cyst-Subarachnoid Shunting Using a T-Catheter. *World Neurosurg* 2017;104:522-527.
7. Suh SH, Chung TS, Lee SK, Cho YE, Kim KS. Ventriculus terminalis in adults: unusual magnetic resonance imaging features and review of the literature. *Korean J Radiol* 2012;13(5):557-563.
8. Ganau M, Talacchi A, Cecchi PC, et al. Cystic dilation of the ventriculus terminalis. *J Neurosurg-Spine* 2012;17(1):86-92.
9. Tancioni F, Di Ieva A, Gaetani P, et al. De novo Formation of the Ventriculus Terminalis? A Brief Report of a Special Case. *Neuroradiol J* 2007;28;20(1):71-74.
10. Weisbrod LJ, Liu C, Surdell D. Enlarging Ventriculus Terminalis in a Patient With Polyarteritis Nodosa. *Cureus* 2021;13(4):e14460.
11. Şimşek H, Zorlu E. Cystic lesion of the ventriculus terminalis accompanied by split cord malformation. *Spine J* 2016;16(11):e739.
12. Pencovich N, Ben-Sira L, Constantini S. Massive cystic dilatation within a tethered filum terminale causing cauda equina compression and mimicking syringomyelia in a young adult patient. *Childs Nerv Sys* 2013;29(1):141-144.
13. Coleman LT, Zimmerman RA, Rorke LB. Ventriculus terminalis of the conus medullaris: MR findings in children. *Am J Neuroradiol* 1995;16(7):1421-1426.
14. Severino R, Severino P. Surgery or not? A case of ventriculus terminalis in an adult patient. *J Spine Surg* 2017;3(3):475-480.
15. Tuleasca C, Ducos Y, Knafo S, et al. Surgery for cyst dilatation of a ventriculus terminalis in adults: Keep it simple! *Neurochirurgie* 2021;67(2):211-213.
16. Fletcher-Sandersjö A, Edström E, Bartek J Jr, Elmi-Terander A. Surgical treatment for symptomatic ventriculus terminalis: case series and a literature review. *Acta Neurochir (Wien)* 2019;161(9):1901-1908.
17. Kawanishi M, Tanaka H, Yokoyama K, Yamada M. Cystic dilation of the ventriculus terminalis. *J Neurosci Rural Pract* 2016;7(4):581-583.
18. de Moura Batista L, Acioly MA, Carvalho CH, Ebner FH, Tatagiba M. Cystic lesion of the ventriculus terminalis: proposal for a new clinical classification. *J Neurosurg Spine* 2008;8(2):163-168.
19. Dhillon RS, McKelvie PA, Wang YY, Han T, Murphy M. Cystic lesion of the ventriculus terminalis in an adult. *J Clin Neurosci* 2010;17(12):1601-1603.
20. Sansur CA, Sheehan JP, Sherman JH, Jane JA. Ventriculus terminalis causing back pain and urinary retention. *Acta Neurochir (Wien)* 2006;148(8):919-920.
21. Helal A, Pirina A, Sorenson TJ, Palandri G. Fenestration of Symptomatic Ventriculus Terminalis: 2-Dimensional Operative Video. *Oper Neurosurg (Hagerstown)* 2021;15;20(4):E293.
22. Domingo RA, Bohnen AM, Middlebrooks EH, Quinones-Hinojosa A, Abode-Iyamah K. T10-L3 Cystic Lesion of the Ventriculus Terminalis Presenting as Conus Medullaris Syndrome. *World Neurosurg* 2020;136:146-149.
23. Lotfinia I, Mahdkhah A. The cystic dilation of ventriculus terminalis with neurological symptoms: Three case reports and a literature review. *J Spinal Cord Med* 2018;41(6):741-747.
24. Atallah O, Badary A, El-Ghandour NMF, et al. Cystic dilatation of the ventriculus terminalis: A narrative review. *J Craniovertebr Junction Spine* 2023;14(4):319-329.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Kronik Kalp Yetmezliği Hastalarında Uyku Yapısının Polisomnografik Verilerle Değerlendirilmesi*

Ebru YAŞAR¹, Furkan SARIDAŞ², Bilnur YAŞAR³, Aylin BİCAN DEMİR²

- ¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Bursa, Türkiye.
² Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye.
³ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Bursa, Türkiye.

ÖZET

Kardiyovasküler hastalıklarda uyku ile ilgili bozuklukların önemine dair farkındalık artmaktadır. Uyku bozuklukları kalp yetmezliğinde yaygındır ve uykusuzluk, uyku mimarisinde bozulma, periyodik bacak hareketleri ve periyodik solunumu içerir. Uykuyu başlatma veya sürdürmede zorluk, çok erken uyanma ve tekrar uykuya dalamama ve gün içi uykululuk sıklıkla görülür. Biz çalışmamızda kronik, kompanse ve stabil seyirli kalp yetmezliği hastalarında polisomnografik olarak uyku mimarisi farklılıkları ve bu değişimlerin sol ventrikül sistolik fonksiyonu ile ilişkisinin polisomnografi (PSG) ve transtorasik ekokardiyografi ile ortaya çıkarılması amaçlandı. Transtorasik Ekokardiyografi ile değerlendirilmiş uyku şikayetleri olan 18-75 yaş hastalar dahil edildi. En az dört hafta optimal Kalp Yetmezlik tedavisi alıyor olmak şartı arandı. Kalp kapak hastalıklarına bağlı kronik kalp yetmezliği, kalp nakli için listeleme alınma, yaşamı tehdit eden bilinen hastalıklar, oksijen veya pozitif hava yolu basıncı ile mevcut tedavi alıyor olmak, son 3 ay içinde kararsız anjina pectoris, akut myokard enfarktüsü ve kardiyak cerrahi öyküsü dışlama kriteri olarak belirlendi. Kalp yetmezlikli hastalarda N1 evre yüzdesi, total AHI, total RDI, total RERA, toplam obstrüktif apne sayısı, toplam desaturasyon süresi, total arosal indeks, NREM evresinde pozilyondan bağımsız olarak AHI, RERA ve RDI, REM evresinde pozilyondan bağımsız olarak RDI, supin pozisyonda ise AHI kontrol grubuna göre daha yüksekti. Kalp yetmezliği erken evrede bile olsa uyku bozuklukları açısından dikkat edilmesi, uzun vadeli sonuçlar üzerinde muhtemel olumlu etkisi göz önüne alınarak kalp yetmezliği hastalarında uyku ve solunum bozukluklarının zamanında doğru tanımlanması ve tedavisi için önemli bir vurgu yapmakta, ayrıca klinik uyku yönetimi ve tedavisi için belirli bir teorik destek sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Kalp yetmezliği. Polisomnografi. Ekokardiyografi. Uyku bozuklukları.

Assessment of Sleep Structure in Patients with Chronic Heart Failure Using Polysomnographic

ABSTRACT

Awareness of the significance of sleep-related disorders in cardiovascular diseases is increasing. Sleep disorders are common in heart failure, involving insomnia, disruptions in sleep architecture, periodic leg movements, and periodic breathing. Difficulties in initiating or maintaining sleep, early awakening, difficulty returning to sleep, and daytime sleepiness are frequently observed. In our study, we aimed to investigate polysomnographic differences in sleep architecture in patients with chronic, compensated, and stable heart failure and to reveal the relationship between these changes and left ventricular systolic function through polysomnography and transthoracic echocardiography. Patients between the ages of 18-75 with complaints of sleep disturbances, evaluated through Transthoracic Echocardiography, will be included in the study. A prerequisite for inclusion will be receiving optimal Heart Failure treatment for at least four weeks. Exclusion criteria will include chronic heart failure due to valvular heart diseases, listing for heart transplantation, known life-threatening diseases, current treatment with oxygen or positive airway pressure, and a history of unstable angina pectoris, acute myocardial infarction, and cardiac surgery within the last 3 months. In heart failure patients, the percentage of stage N1, total AHI, total RDI, total RERA, total obstructive apnea events, total desaturation duration, total arousal index, AHI, RERA, and RDI independent of position during NREM sleep, RDI independent of position during REM, and AHI in the supine position were higher compared to the control group. Heart failure, even in its early stages, warrants attention regarding sleep disorders. Emphasizing the timely and accurate identification, treatment of sleep and respiratory disorders in heart failure patients, considering the potential positive impact on long-term outcomes, is crucial.

Keywords: Heart failure. Polysomnography. Echocardiography. Sleep disorders.

Geliş Tarihi: 24.Haziran.2024
Kabul Tarihi: 13.Ağustos.2024

* 23. Uyku Tıbbı Kongresinde (10-12 Kasım 2023, Antalya) Sözel Bildiri olarak sunulmuştur.

Dr. Ebru YAŞAR
Sağlık Bakanlığı Üniversitesi
Bursa Yüksek İhtisas Eğitim Araştırma
Hastanesi, Nöroloji Anabilim Dalı,
Bursa,
Türkiye.
Tel: 0542 296 06 40
E-posta: ebruasan@yahoo.com

Yazarların ORCID Bilgileri:
Ebru YAŞAR: 0000-0002-4776-7685
Furkan SARIDAŞ: 0000-0001-5945-2317
Bilnur YAŞAR: 0009-0002-7015-0285
Aylin BİCAN DEMİR: 0000-0001-6739-8605

Kalp yetmezliği (KY), düşük yaşam kalitesi ve sık hastaneye yatış ile ilişkili ilerleyici, oldukça yaygın, kronik hastalıktır. KY, yaşla insidansının artması, artan nüfus, bakım ile mortalite oranlarının azalması ve genellikle ilerleyen süreçte hastaneye yatış gerektirmesi göz önüne alındığında oldukça fazla ekonomik yük getiren önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir¹. Her yıl tüm dünyada artan sayıda kişiyi etkilemektedir. Epidemiyolojik veriler, KY hastalarında kronik uykusuzluk prevalansının genel popülasyona göre daha yüksek olduğunu göstermektedir². Bozulmuş uyku mimarisi, insomni, uykuda periyodik bacak hareketleri ve uykuda solunum bozuklukları ile birliktelik göstermektedir. Hastalar genellikle uyku parçalanmasından, restoratif olmayan uykudan, uykuya başlamada zorluklardan veya sabahları çok erken uyanmaktan şikayet etmektedirler³.

KY hastalarında kullandıkları ilaçlar, öksürük, noktüri, ortopne ve nefes darlığı gibi KY semptomları uyku sırasında devam eder ve sürekliliğini bozar⁴. Hastalar ayrıca uykusuzluk, periyodik bacak hareketleri ve en önemlisi uyku apnesinden muzdarip olabilir. Uyku yoksunluğu ve düşük uyku kalitesi sürekli dikkatte azalma, hafızada zayıflama, yürütücü işlevlerde bozulma ve psikomotor gecikme ile ilişkilidir. Ayrıca uykusuzluğun yaygın bir nedeni olan depresyon sıklıkla KY ile birlikte görülür ve tedavi edilmezse kötü bir prognoz taşır⁵. KY hastalarında uyku bozukluğunun eşlik etmesi hastanın fiziksel sağlığı, bilişsel performansı, günlük aktivitesini etkiler, tedaviye uyum sorunları ve öz bakım zorlukları gelişmeye başlar. Diğer taraftan uykuda solunum bozukluğu KY hastalarında oldukça yaygındır. Aralıklı hipoksemi ve hiperkapniden kaynaklanan sempatik sinir sistemi aktivasyonu, hipoksik oksidatif stres ile ortaya çıkan sistemik enflamasyon, endotel disfonksiyonu ve salınan vasoaktif-aminler uykuda solunum bozukluklarının altında yatan mekanizmalardır⁶. Bu hastalarda hem santral hem de obstrüktif uyku apneleri sıklıkla görülür. Apne KY için önemli bir ek prognostik değere sahiptir. KY sonuçları üzerindeki bu etki, yalnızca ventilasyonun değişikliklerinin bir sonucu olmayıp ayrıca diğer uyku değişikliklerinde hem birincil hem de ikincil uykusuzluğu etkileyerek ilgili semptomları kötüleştirebilir⁷. Hem obstrüktif apne (OUA) hem de santral apne (SUA)'nin hastaneye yatış ve erken ölümler ile ilişkili olduğu pek çok çalışmada belirtilmiştir^{8,9}. Son otuz yıl içinde hem düşük hemde korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği olan hastalarda hem santral hem de obstrüktif apne prevalansının yüksek olduğunu bildirmiştir.

Tüm bunları sonucu olarak KY ve uyku bozuklukları birbirleri için risk faktörüdür denilebilir. Ancak uyku bozuklukları ve uykuya ilişkili solunum bozukluğu KY için değiştirilebilir risk faktörleridir. Uygun tedavi ile hastaneye yatış ve mortalitenin

azaltılabilir. KY hastalarının bu açıdan değerlendirilmesi ve tedavi edilmesi önem arz eder. Bu çalışmada kronik, kompanse ve stabil seyirli kalp yetmezliği hastalarında polisomnografik olarak uyku mimarisi farklılıkları ve bu değişimlerin sol ventrikül sistolik fonksiyonu ile ilişkisinin polisomnografi (PSG) ve transtorasik ekokardiyografi ile ortaya çıkarılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Kronik kalp yetmezliği tanısı ile kardiyoloji polikliniğinde takipleri sırasında uyku şikayetleri nedeniyle uyku hastalıkları polikliniğimize yönlendirilen hastalar değerlendirildi. Bu hastaların arasından polisomnografi tetkiki yapılmış 18-75 yaş arası yirmi beş hasta ve herhangi bir hastalığı olmayan, uyku bozukluğu şikayeti ile polisomnografi tetkiki yapılan ve normal saptanan benzer yaş ve cinsiyet dağılımının eşit olmadığı on hasta çalışmaya dahil edildi. Tüm katılımcılardan yazılı onam alındı ve çalışma protokolü Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı. (Onay no:2023-11/22) Hastalar için dahil edilme kriterleri; en az dört hafta optimal kalp yetmezliği için tedavi alıyor olmak, dışlanma kriterleri ise; sol ventrikül fonksiyon kaybına yol açacak kapak hastalığına bağlı kronik kalp yetmezliği, kalp nakli için listeleme alınma, yaşamı tehdit eden bilinen hastalıklar (örn. şiddetli akciğer hastalığı böbrek yetmezliği veya kanser), oksijen veya pozitif hava yolu basıncı ile mevcut tedavi alıyor olmak, son 3 ay içinde kararsız anjina pektoris, akut myokard enfarktüsü ve kardiyak cerrahi öyküsüdür.

Hastaların son 4 hafta içerisinde yapılmış transtorasik ekokardiyografi ile sol ventrikül sistolik fonksiyonu gösteren ejeksiyon fraksiyon ölçümü otomasyon sistemindeki EKO raporlarından tespit edildi. Sonuçlar kardiyolog tarafından Amerikan Kardiyoloji Koleji (ACC) kalp yetmezliği sınıflaması-2015 ile gruplandırıldı. (sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonuna göre; normal (%50-%70), hafif disfonksiyon (%40-49), orta disfonksiyon (%30-39) ve ciddi disfonksiyon(<%30)).

İstatistiksel analiz

Veri analizi SPSS 28.0 yazılımı kullanılarak yapıldı. Ölçüm verileri normal dağılım için ortalama±standart sapma, diğerleri için ortanca (minimum-maksimum) olarak tanımlandı. Normal dağılıma uyan gruplar arasındaki karşılaştırmalar iki ayrı grup değerlendirilmesi için bağımsız iki örnek t testi, üç ayrı grubun değerlendirilmesi için ise tek yönlü varyans analizi ile post hoc testi ise LSD testi ile yapıldı. Ölçümün normal dağılıma uymaması durumunda veriler parametrik olmayan testlerden iki ayrı grup değerlendirilmesi için Mann Whitney U Testi, üç ayrı grup değerlendirilmesi için Kruskal Wallis H testiyle

Kalp Yetmezliği ve Uyku

yapıldı. Kategorik değişkenler, vaka sayısı (%) olarak ifade edildi ve gruplar arası karşılaştırma için χ^2 testi kullanıldı. Hastaların uyku parametreleriyle ilişkili klinik faktörler, Spearman korelasyon analizi kullanılarak araştırıldı. Hastaların uyku parametrelerini etkileyen bağımsız risk faktörleri, çok kategorili lojistik regresyon analizi kullanılarak araştırıldı. $P < 0,05$, farkın istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

Kohortumuzun küçük olmasından dolayı istatistiksel olarak değerlendirilemeyen parametreler ve sonuçları ek dosyada ayrıca sunuyoruz. (Ek 1)

Bulgular

Minimum %15 ve maximum %62 (ortalama %34.8) olmak üzere yedi ciddi, iki orta derece ve beş hafif veya normal sol ventrikül sistolik fonksiyonlu yirmisi erkek beşi kadın olmak üzere toplam 25 kronik kalp yetmezliği tanılı hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması $63,9 \pm 12,8$ idi. Yirmi üç hastada gündüz uykululuk ve horlama şikayeti mevcuttu. İki hasta uykusuzluktan yakınmaktaydı. Bir hastada düşük uyku etkinliği, iki hastada basit horlama, bir hastadaa periodik bacak hareketleri, bir hastada santral apne sendromu ve cheynes stokes solunumu ve bir hastada kompleks uyku sendromu ve cheynes stokes solunumu birlikteliği saptandı. Kalan hastalar ise obstrüktif uyku apne sendromu tanısı aldı. Hastalara *Pittsburgh uyku kalitesi indeksi*, *Epworth uykululuk ölçeği* ve obstrüktif uyku apnesi (OUA) tarama testi olarak Stop-bang testi uygulandı. Hastaların polisomnografi tetkikleri normal raporlanan yaş ve cinsiyet dağılımı farklılığı olmayan on kontrol grubu olgusunun tetkikleri ile karşılaştırıldı.

Kalp yetmezliği olan yirmi üç hastanın (%92) Pittsburgh uyku kalitesi indeksi skoru yüksekti (>5). On hastanın (%40) ise Epworth uykululuk ölçeği yüksekti (>10). Stop-bang testi sonucunda OSAS riski bir hastada düşük (0-2), altı hastada orta (3-4) ve on dört hastada yüksek (5-8) saptandı.

Polisomnografi kayıtlarından uyku süreleri, latansları, evre yüzdeleri, etkinliği, uyku evrelerine ve pozisyona göre *apne hipopne indeksi (AHI)*, solunumsal eforla ilişkili arousal (RERA), *solunum sıkıntı indeksi (RDI)*, *obstrüktif, santral veya mikst apne ve hipopne sayıları, oksijen saturasyonu verileri, bacak hareketleri ve kalp hızları değerlendirildi. (Tablo I, II ve III)* Kalp yetmezlikli hastalarda N1 evre yüzdesi, total AHI, total RDI, total RERA, toplam obstrüktif apne sayısı, toplam desaturasyon süresi, total arousal indeksi, NREM evresinde pozilyondan bağımsız olarak AHI, RERA ve RDI, REM evresinde pozilyondan bağımsız olarak RDI, supin pozilyonda ise AHI kontrol grubuna göre daha yüksekti. Ancak bu bulgulardan hiçbirisi ejeksiyon fraksiyonunun depresyon düzeyine göre değişiklik göstermedi.

Tartışma ve Sonuç

Kronik kalp yetmezliği hastalarının yaklaşık %75'i uyku bozuklukları yaşamaktadır. Bu durum kötü yönetilen yetmezlik tedavisi, uykuda solunum bozuklukları ve psikolojik faktörlerden kaynaklanır. Sıvı hacminin aşırı yüklenmesi, vasküler boşluğa daha fazla miktarda sıvı girmesine yol açar, sol atriyal basıncın yükselmesi ve bunu takip eden pulmoner konjesyon, nefes alma ihtiyacı nedeniyle uyanmalara neden olur¹⁰. Kardiyopulmoner semptomlar (örn. nefes darlığı ve çarpıntı, ağrı, ve noktüri) uykunun normal fizyolojisini bozar.

Tablo I. Kalp yetmezliği hastalarının ejeksiyon fraksiyonlarına göre ve kontrol grubu ile karşılaştırmalı uyku bozukluklarına yönelik yapılan anket ve polisomnografik parametrelerin sonuçları.

| Anketler ve Genel Polisomnografik Parametreler | Sol Ventrikül Disfonksiyonu (Ejeksiyon Fraksiyonuna Göre) | | | | Kontrol Grubu | P Değerleri | | |
|--|---|-------------------|--------------------------------|------------------|------------------|------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| | Ciddi ^a | Orta ^b | Hafif veya Normal ^v | Toplam | | Kontrol - KY | α - β - γ | α - β - γ |
| Yaş | 64,9 \pm 72 | 65,9 \pm 68 | 57,4 \pm 58 | 63,9 \pm 12,8 | 33,3 \pm 21,8 | 0.176 | 0.460 | 0.489 |
| <i>Pittsburgh İndeksi</i> | 19 (10 - 21) | 15 (4 - 21) | 8 (5 - 19) | 16 (4 - 21) | - | - | 0.129 | 0.074 |
| <i>Epworth Ölçeği</i> | 13 (0 - 16) | 7 (0 - 16) | 5 (0 - 11) | 8 (0 - 16) | - | - | 0.287 | 0.141 |
| Stop-Bang Testi | 5 (1 - 6) | 5 (3 - 6) | 6 (3 - 7) | 5 (1 - 7) | - | - | 0.829 | 0.836 |
| Toplam Uyku Süresi | 356,8 \pm 372 | 374,7 \pm 387 | 307,7 \pm 329,1 | 357,6 \pm 377 | 346,9 \pm 33,9 | 0.590 | 0.342 | 0.977 |
| NREM Uyku Süresi | 261,9 \pm 273 | 242,6 \pm 259 | 205 \pm 205 | 243,9 \pm 249 | 279,2 \pm 36,9 | 0.063 | 0.415 | 0.350 |
| REM Uyku Süresi | 62,5 \pm 59,5 | 43,2 \pm 38 | 56,6 \pm 56,6 | 50,5 \pm 38 | 67,8 \pm 27,4 | 0.165 | 0.552 | 0.331 |
| %N1 | 4,7 \pm 2,5 | 5,7 \pm 2,9 | 9,1 \pm 2,5 | 6 \pm 3 | 3,1 \pm 1,3 | <0.001 | 0.062 | 0.203 |
| %N2 | 46,4 \pm 9,2 | 50 \pm 11,9 | 45,2 \pm 13,6 | 48,1 \pm 11,2 | 43,4 \pm 10,7 | 0.270 | 0.705 | 0.659 |
| %N3 | 80,2 \pm 121,3 | 28,8 \pm 12,5 | 29,8 \pm 8 | 43 \pm 64,3 | 34,1 \pm 12 | 0.266 | 0.262 | 0.349 |
| %REM | 17,8 \pm 7,3 | 15,5 \pm 7,8 | 16 \pm 11,7 | 16,2 \pm 8,1 | 16,7 \pm 8,5 | 0.882 | 0.859 | 0.584 |
| WASO | 59,8 \pm 38,2 | 93,5 \pm 64,4 | 77,8 \pm 60,9 | 81,4 \pm 57,2 | - | - | 0.516 | 0.287 |
| Uyku Başlangıç Latansı | 27,2 \pm 18,8 | 20,1 \pm 32,4 | 19,9 \pm 18,4 | 22 \pm 26,3 | 12,3 \pm 10,9 | 0.274 | 0.864 | 0.584 |
| Rem Başlangıç Latansı | 148,1 \pm 53,9 | 120,7 \pm 82,7 | 113,9 \pm 128,2 | 126,9 \pm 82,5 | 138 \pm 82,3 | 0.727 | 0.772 | 0.474 |
| Uyku Etkinliği Yüzdesi | 78,3 \pm 10,1 | 74,6 \pm 17,3 | 73,3 \pm 15,8 | 75,3 \pm 14,8 | 84,7 \pm 9,6 | 0.079 | 0.854 | 0.584 |

Kontrol - KY: sağlıklı kontrol grubu ile kalp yetmezlikli hastaların karşılaştırılması, **α - β - γ :** sol ventrikül disfonksiyonuna göre normal veya hafif, orta ve ciddi EF depresyonu olan hastaların karşılaştırılması, **α - β :** sol ventrikül disfonksiyonuna göre ciddi EF depresyonu olan hastaların diğerleri ile karşılaştırılması.

Tablo II. Kalp yetmezliği hastalarının polisomnografik solunumsal parametreleri ve kontrol grubu ve EF'ye göre karşılaştırılması.

| Solunumsal Parametreler | | | Sol Ventrikül Disfonksiyonu (Ejeksiyon Fraksiyonuna Göre) | | | | Kontrol Grubu | P Değerleri | | |
|-----------------------------|-------------------|-----------|---|-------------------|--------------------------------|-------------------|-----------------|------------------|--------------|--------------|
| | | | Ciddi ^α | Orta ^β | Hafif Veya Normal ^γ | Toplam | | Nomal - KY | α-β-γ | α-βγ |
| AHI | NREM | Non-Supin | 0,6 (0 - 36) | 2,2 (0 - 58,6) | 14,9 (3,4 - 26,4) | 2,8 (0 - 58,6) | 0 (0 - 2,8) | 0.009 | 0.520 | 0.394 |
| | | Supin | 10 (2,1 - 13,6) | 12 (0 - 58,3) | 19,3 (14,1 - 24,4) | 11,9 (0 - 58,3) | 0 (0 - 0,4) | <0.001 | 0.419 | 0.334 |
| | REM | Non-Supin | 0 (0 - 21,1) | 1,5 (0 - 15) | 24,8 (24 - 25,5) | 3,8 (0 - 25,5) | 0 (0 - 22,5) | 0.205 | 0.067 | 0.442 |
| | | Supin | 14,1 (0 - 40,1) | 6,9 (0 - 63,4) | 18,3 (0 - 36,5) | 10,2 (0 - 63,4) | 7,4 (0 - 63,4) | 0.012 | 0.821 | 0.561 |
| Total AHI | | | 7,4 (2,4 - 30) | 12,3 (1,7 - 58) | 16,1 (14 - 33,5) | 12,9 (1,7 - 58) | 0 (0 - 4,2) | <0.001 | 0.456 | 0.392 |
| RERA | NREM | Non-Supin | 3 (0 - 25) | 4 (0 - 18) | 12,5 (11 - 14) | 4 (0 - 25) | 0 (0 - 0) | <0.001 | 0.354 | 0.648 |
| | | Supin | 4 (0 - 37) | 0 (0 - 53) | 11,5 (0 - 23) | 2 (0 - 53) | 0 (0 - 5) | 0.045 | 0.960 | 0.809 |
| | REM | Non-Supin | 0 (0 - 29) | 0 (0 - 4) | 1,5 (0 - 3) | 0 (0 - 29) | 0 (0 - 29) | 0.071 | 0.981 | 0.900 |
| | | Supin | 0 (0 - 2) | 0 (0 - 29) | 2,5 (0 - 5) | 0 (0 - 29) | 0 (0 - 29) | 0.104 | 0.444 | 0.552 |
| Total RERA | | | 22 (0 - 62) | 6,5 (0 - 86) | 14 (0 - 42) | 11 (0 - 86) | 0 (0 - 5) | 0.002 | 0.805 | 0.517 |
| RDI | NREM | Non-Supin | 3,1 (0,7 - 36) | 3,9 (1,1 - 61) | 20,7 (10,9 - 30,5) | 6,4 (0,7 - 61) | 0 (0 - 1,3) | <0.001 | 0.525 | 0.610 |
| | | Supin | 12,2 (2,1 - 24,8) | 22,8 (0 - 64,9) | 27,1 (14,1 - 40) | 14,5 (0 - 64,9) | 0 (0 - 4) | 0.003 | 0.586 | 0.532 |
| | REM | Non-Supin | 1,4 (0 - 30,4) | 8,6 (0 - 26,7) | 30,2 (24 - 36,4) | 8,8 (0 - 36,4) | 8,6 (0 - 36,4) | 0.006 | 0.157 | 0.530 |
| | | Supin | 17,6 (0 - 40,1) | 6,9 (0 - 63,4) | 31,3 (0 - 62,6) | 15 (0 - 63,4) | 12,9 (0 - 63,4) | 0.009 | 0.836 | 0.642 |
| Total RDI | | | 8,1 (4,5 - 30) | 17,3 (3,4 - 62,3) | 26,2 (25,5 - 26,8) | 18,5 (3,4 - 62,3) | 0 (0 - 4,2) | <0.001 | 0.404 | 0.833 |
| Obstrüktif Apne Sayısı | NREM | Non Supin | 0 (0 - 58) | 6 (0 - 68) | 44,5 (0 - 89) | 4,5 (0 - 89) | 0 (0 - 8) | 0.035 | 0.749 | 0.455 |
| | | Supin | 10 (0 - 16) | 20 (0 - 99) | 7 (5 - 9) | 9,5 (0 - 99) | 0 (0 - 1) | 0.002 | 0.757 | 0.568 |
| | REM | Non Supin | 0 (0 - 12) | 0 (0 - 4) | 15 (0 - 30) | 0 (0 - 30) | 0 (0 - 5) | 0.239 | 0.446 | 0.581 |
| | | Supin | 0 (0 - 62) | 0 (0 - 39) | 1,5 (0 - 3) | 0 (0 - 62) | 0 (0 - 0) | 0.032 | 0.850 | 0.603 |
| Santral Apne Sayısı | NREM | Non Supin | 1 (0 - 116) | 0 (0 - 82) | 0,5 (0 - 1) | 0,5 (0 - 116) | 0 (0 - 0) | 0.012 | 0.653 | 0.356 |
| | | Supin | 0 (0 - 2) | 0 (0 - 67) | 1 (0 - 2) | 0 (0 - 67) | 0 (0 - 3) | 0.394 | 0.786 | 0.655 |
| | REM | Non Supin | 2 (0 - 68) | 0 (0 - 0) | 1 (0 - 2) | 0 (0 - 68) | 0 (0 - 1) | 0.283 | 0.038 | 0.025 |
| | | Supin | 0 (0 - 50) | 0 (0 - 8) | 0 (0 - 0) | 0 (0 - 50) | 0 (0 - 0) | 0.047 | 0.624 | 0.423 |
| Mix Apne Sayısı | NREM | Non Supin | 0 (0 - 0) | 0 (0 - 0) | 0 (0 - 0) | 0 (0 - 0) | 0 (0 - 0) | 1 | 1 | 1.000 |
| | | Supin | 0 (0 - 0) | 0 (0 - 6) | 0 (0 - 0) | 0 (0 - 6) | 0 (0 - 0) | 0.269 | 0.436 | 0.325 |
| | REM | Non Supin | 0 (0 - 0) | 0 (0 - 0) | 0 (0 - 0) | 0 (0 - 0) | 0 (0 - 0) | 1 | 1 | 1.000 |
| | | Supin | 0 (0 - 0) | 0 (0 - 21) | 0 (0 - 0) | 0 (0 - 21) | 0 (0 - 0) | 0.414 | 0.717 | 0.480 |
| Toplam Apne Sayısı | Obstrüktif | | 28,5 (0 - 74) | 40 (0 - 131) | 65,5 (12 - 124) | 40 (0 - 131) | 0 (0 - 24) | <0.001 | 0.542 | 0.483 |
| | Santral | | 4,5 (0 - 118) | 1 (0 - 181) | 2,5 (0 - 31) | 1 (0 - 181) | 0 (0 - 3) | 0.053 | 0.848 | 0.593 |
| | Mixt | | 0 (0 - 2) | 0 (0 - 27) | 0 (0 - 0) | 0 (0 - 27) | 0 (0 - 0) | 0.546 | 0.692 | 0.853 |
| Hipopne Sayısı | NREM | Non Supin | 6,5 (0 - 26) | 1,5 (0 - 108) | 39 (0 - 49) | 5 (0 - 108) | 0 (0 - 1) | 0.004 | 0.275 | 0.970 |
| | | Supin | 1 (0 - 3) | 0 (0 - 12) | 2,5 (0 - 5) | 0,5 (0 - 12) | 0 (0 - 1) | 0.027 | 0.939 | 0.761 |
| | REM | Non-Supin | 0 (0 - 4) | 0 (0 - 14) | 5,5 (0 - 17) | 0 (0 - 17) | 0 (0 - 8) | 0.075 | 0.573 | 0.482 |
| | | Supin | 3 (0 - 7) | 0 (0 - 7) | 13,5 (0 - 27) | 0 (0 - 27) | 0 (0 - 0) | 0.032 | 0.077 | 0.067 |
| Toplam Desaturasyon Süresi | | | 18 (1 - 176) | 60 (2 - 258) | 62 (22 - 120) | 40 (1 - 258) | 0,1 (0 - 0,7) | <0.001 | 0.429 | 0.195 |
| Toplam Desaturasyon İndeksi | NREM | | 2,9 (0 - 30,5) | 8,5 (0,2 - 45,5) | 16,7 (2,8 - 19,5) | 6,7 (0 - 45,5) | 0,1 (0 - 0,7) | 0.001 | 0.432 | 0.200 |
| | REM | | 9,5 (0 - 97) | 6,7 (0 - 50,6) | 17,1 (6,3 - 27,9) | 7,3 (0 - 97) | 0,15 (0 - 4,4) | 0.007 | 0.841 | 0.673 |
| Minimum O2 Saturasyonu | NREM | | 91,3 ± 4,3 | 84 ± 13,2 | 87,3 ± 2,6 | 86,6 ± 10,3 | 0,05 (0 - 10,8) | 0.056 | 0.379 | 0.194 |
| | REM | | 90,5 ± 3,1 | 88,1 ± 3,4 | 87,5 ± 1,9 | 88,6 ± 3,2 | 94 (90 - 96) | <0.001 | 0.251 | 0.098 |
| Arousal İndex | Solunumsal | | 0 (0 - 1,5) | 0 (0 - 31,4) | 0 (0 - 0) | 0 (0 - 31,4) | 0 (0 - 0) | 0.753 | 0.632 | 0.559 |
| | Ortalama | | 13,4 (0 - 37,1) | 5,2 (0 - 25,3) | 23,5 (23,5 - 23,5) | 8,8 (0 - 37,1) | 0 (0 - 29,8) | 0.005 | 0.300 | 0.419 |
| | Bacak Hareketleri | | 0 (0 - 0,2) | 0 (0 - 0) | 0 (0 - 0) | 0 (0 - 0,2) | 0 (0 - 1,5) | 0.760 | 0.407 | 0.180 |
| | Spontan | | 4,5 (0,5 - 16,4) | 2,4 (0 - 37,3) | 24,4 (24,4 - 24,4) | 3,8 (0 - 37,3) | 0 (0 - 12,7) | 0.054 | 0.348 | 0.841 |
| | Bruksizm | | 0 (0 - 0) | 0 (0 - 0) | 0 (0 - 0) | 0 (0 - 0) | 0 (0 - 0) | 1 | 1 | 1.000 |
| | Toplam | | 27,4 (2,2 - 42,9) | 16,9 (0,3 - 74,3) | 47,8 (47,8 - 47,8) | 19,3 (0,3 - 74,3) | 0,75 (0 - 29,8) | 0.011 | 0.349 | 0.841 |
| Ortalama Kalp Hızı | NREM | | 61,8 ± 15,1 | 61,2 ± 10,2 | 64,6 ± 12,0 | 61,9 ± 11,5 | 67 (47 - 76) | 0.502 | 0.912 | 0.977 |
| | REM | | 65,1 ± 10,5 | 58,2 ± 13,6 | 61,3 ± 10,5 | 60,8 ± 12,2 | 67 (48 - 75) | 0.383 | 0.564 | 0.309 |

Uykuda solunum bozukluğu da kalp yetmezliği hastalarında oldukça yaygındır (%51-71). Uyku apne sendromunu kalp yetmezliği gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlamış ve bu etkinin erkeklerde kadınlardan daha fazla olduğu ileri sürülmüştür. OUA bağımsız bir risk faktörü olarak gösterilirken, SUA muhtemelen KY şiddetinin bir belirteçidir^{11,12}. Kalp yetmezliği olan hastalarda uyku apnesinin klinik görünümü, genel popülasyondaki uyku apnesinden belirgin şekilde farklıdır. En büyük fark, uyku sırasında şiddetli solunum bozukluğu varken gündüz algılanan aşırı uykululuk halinin olmamasıdır³. KY hastaları genellikle yorgunluktan

şikayet ederler, ancak uyku kalitesi düşük olmasına rağmen gündüz uykululuğundan şikayet etmezler¹³. Yaptığımız anket sonuçları benzer bir durumu karşımıza çıkardı. Hastalarımızın %92'sinde uyku kalitesinde bozulma (*Pittsburgh uyku kalitesi indeksi*), %80'ninde apne sorgusunda orta veya yüksek risk (*Stop-bang testi*) varken, gündüz uykululuğu (*Epworth uykululuk ölçeği*) sadece hastaların %40'mda yüksekti. Bu sonuçlar kalp yetmezliği ile uyku bozukluğu olan hastaların yarısından fazlasında gündüz uykululuk şikayeti olmadığını gösterir. Bu durum kalp yetmezliğinde uyku apnesinin yetersiz teşhisine yol açabilir. Klinisyenler subjektif gündüz

Kalp Yetmezliği ve Uyku

Tablo III. Yeterli veri olmadığı için kontrol grubu ile istatistiksel olarak karşılaştırılmayan parametreler

| | Sol Ventrikül Disfonksiyonu (Ejeksiyon Fraksiyonuna Göre) | | | | Kontrol Grubu | P Değerleri | | |
|----------------------------|---|---------------------|--------------------------------|-------------------|---------------|--------------|-------|-------|
| | Ciddi ^α | Orta ^β | Hafif Veya Normal ^γ | Toplam | | Kontrol - KY | α-β-γ | α-βγ |
| NREMCAS | 0 (0 - 116) | 1 (0 - 175) | 0 (0 - 3) | 0 (0 - 175) | 0 (0 - 0) | - | 0.765 | 0.687 |
| REMCAS | 0 (0 - 6) | 0 (0 - 8) | 0 (0 - 2) | 0 (0 - 8) | 0 (0 - 0) | - | 0.878 | 0.915 |
| NREMMAS | 0 (0 - 15) | 0 (0 - 73) | 0 (0 - 9) | 0 (0 - 73) | 0 (0 - 0) | - | 0.945 | 0.811 |
| REMMAS | 0 (0 - 0) | 0 (0 - 21) | 0 (0 - 3) | 0 (0 - 21) | 0 (0 - 0) | - | 0.500 | 0.274 |
| NREM total AS | 29,5 (1 - 174) | 35,5 (2 - 269) | 72,5 (9 - 124) | 35,5 (1 - 269) | 0 (0 - 0) | - | 0.759 | 0.507 |
| REM total APS | 6,5 (0 - 18) | 6,5 (0 - 45) | 10 (0 - 129) | 6,5 (0 - 129) | 0 (0 - 0) | - | 0.847 | 0.626 |
| NREM AHİS | 13,5 (1,1 - 54) | 14 (1,8 - 58,4) | 19,5 (13,9 - 36,1) | 14,5 (1,1 - 58,4) | 0 (0 - 0) | - | 0.686 | 0.685 |
| NREM RERAS | 6 (0 - 62) | 5,5 (0 - 57) | 14 (0 - 34) | 7 (0 - 62) | 0 (0 - 0) | - | 0.946 | 0.765 |
| REM RERAS | 0 (0 - 31) | 0,5 (0 - 29) | 4 (0 - 8) | 0 (0 - 31) | 0 (0 - 0) | - | 0.945 | 0.864 |
| NREM AI | 3,6 (0,2 - 34,2) | 8,9 (0,7 - 56,3) | 14 (3,1 - 24,8) | 5,2 (0,2 - 56,3) | 0 (0 - 0) | - | 0.697 | 0.399 |
| REM AI | 4,4 (0 - 17,1) | 9,2 (0 - 80) | 14,5 (6,4 - 22,5) | 7,3 (0 - 80) | 0 (0 - 0) | - | 0.632 | 0.389 |
| NREM AHI | 7,4 (1,1 - 36) | 14 (1,8 - 58,4) | 19,5 (13,9 - 36,4) | 14 (1,1 - 58,4) | 0 (0 - 0) | - | 0.374 | 0.253 |
| REM AHI | 9,5 (0 - 36) | 12,1 (0 - 80) | 23,3 (0 - 30) | 12,7 (0 - 80) | 0 (0 - 0) | - | 0.732 | 0.530 |
| NREM RDI | 8,4 (1,8 - 36) | 17,4 (1,9 - 63,5) | 27 (25,5 - 28,4) | 18,1 (1,8 - 63,5) | 0 (0 - 0) | - | 0.397 | 0.598 |
| REM RDI | 10 (0 - 29,6) | 12,1 (1,5 - 80) | 34,8 (22,5 - 47,1) | 13,1 (0 - 80) | 0 (0 - 0) | - | 0.358 | 0.292 |
| S aurosai index | 13,4 (0 - 37,1) | 4,7 (0 - 31,4) | 13,3 (3,2 - 23,5) | 7,3 (0 - 37,1) | 0 (0 - 0) | - | 0.628 | 0.424 |
| periyodik snore index | 403,3 (0 - 775,2) | 234,3 (0 - 887,7) | 480,6 (452,3 - 508,8) | 403,3 (0 - 887,7) | 0 (0 - 0) | - | 0.669 | 0.792 |
| total snore index | 428,8 (0 - 776,9) | 264,8 (1,4 - 887,7) | 492 (463,7 - 520,2) | 428,8 (0 - 887,7) | 0 (0 - 0) | - | 0.666 | 0.752 |
| nrem apne ortalama süre | 15,6 (9,8 - 18,4) | 18 (12,5 - 35) | 18,6 (17,3 - 53) | 17,9 (9,8 - 53) | 0 (0 - 0) | - | 0.108 | 0.050 |
| nrem hipopne ortalama süre | 20,5 (0 - 22,8) | 3 (0 - 27,1) | 19 (0 - 24,8) | 16,2 (0 - 27,1) | 0 (0 - 0) | - | 0.348 | 0.241 |
| nrem rera ortalama süre | 17,5 (0 - 21,8) | 17,6 (0 - 24,9) | 20 (17,2 - 22,8) | 17,5 (0 - 24,9) | 0 (0 - 0) | - | 0.658 | 0.710 |
| rem apne ortalama süre | 5,8 (0 - 17,1) | 15,9 (0 - 28,9) | 19,6 (7 - 19,9) | 14,8 (0 - 28,9) | 0 (0 - 0) | - | 0.412 | 0.223 |
| rem hipopne ortalama süre | 0 (0 - 22,5) | 0 (0 - 38,6) | 9 (0 - 38,5) | 0 (0 - 38,6) | 0 (0 - 0) | - | 0.666 | 1.000 |
| rem rera ortalama süre | 0 (0 - 23,1) | 9,4 (0 - 29,4) | 16,2 (0 - 32,4) | 0 (0 - 32,4) | 0 (0 - 0) | - | 0.740 | 0.568 |

aşırı uyku hali olmaması nedeniyle uyku bozukluğunun değerlendirilmesini göz ardı etmemelidir.

Kalp yetmezliğinin kendisi ve diğer ilişkili bozukluklarla ilgili çeşitli nedenlerden dolayı KY hastaları, uykuyu başlatmada ve sürdürmekte zorluk, toplam uyku süresinin azalması, aşırı hafif uyku (N1), minimal derin uyku (N3) ve aşırı uyarılma ile karakterize zayıf uyku mimarisine sahiptir ve çalışmalarda uykuda solunum bozukluğu olmayanlarda bile uyku mimarisi anormal saptanmıştır^{14,15}. Ayrıca hem artan REM uykusu yüzdesinin hem de artmış toplam REM uyku süresinin düşük KY riski ile düşük uyku etkinliği ve artmış uyku başlangıcı sonrası uyanıklık süresinin (WASO) ise majör olumsuz kardiyovasküler olaylar ile ilişkili olduğu belirtilmiştir^{16,17}. Çalışmamızda uyku süreleri, uyku etkinliği, uyku latansı, toplam uyanıklık ve WASO değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamadık. Ancak N1 uyku yüzdesi literatür ile uyumlu olarak KY olan hastalarda yüksekti.

Apnenin şiddeti genellikle apne-hipopne indeksi kullanılarak değerlendirilir, ancak bu indeks kalp yetmezliğinde karmaşık patofizyolojik mekanizmaların tamamını yansıtmaz ve KY'deki

sınırlı rolü birçok yazar tarafından belirtilmiştir¹⁸. Düşük ejeksiyon fraksiyonu (EF) kalp yetmezliği hastalarında obstruktif uyku apne sendromu prevalansının genel popülasyondan daha yüksek olduğunu göstermiştir¹⁹. Çalışmamızda on yedi hastada obstruktif uyku apne sendromu mevcuttu. Sadece birinde korunmuş ejeksiyon fraksiyona sahip kalp yetmezliği vardı. AHI NREM evresinde pozisyondan bağımsız olarak, REM evresinde ise supin pozisyonda kontrol grubuna göre yüksekti. Ancak EF düzeyi ile fark yoktu. RDI her iki evrede RERA ise NREM evresinde pozisyondan bağımsız olarak KY hastalarında daha yüksekti. Santral apne sendromu, ejeksiyon fraksiyonu azalmış KY hastalarının %20-50'sinde eş zamanlı olarak ortaya çıkar. Santral apne sendromu şiddeti, kalp yetmezliği şiddetine paralel olarak artar ve kardiyak fonksiyon bozukluğunun boyutuyla korele olabilir²⁰. Çalışmamızda obstruktif apne sayısı evrelere göre değişmekle birlikte kontrol grubuna göre daha yüksek iken total santral apne sayısında fark yoktu. Ancak santral apne REM evresinde supin pozisyonda kontrol grubuna göre, non supin pozisyona göre ise EF'de düşüş ile korele olarak daha yüksekti.

Gece desatürasyonu, uyku apnesinin varlığına bakılmaksızın kötü prognozla ilişkilidir¹⁹.

Çalışmamızda desatürasyon süre ve indeksi KY hastalarında belirgin olarak daha fazlaydı. Minimum oksijen saturasyonu ise REM uykusunda düşüktü. EF depresyon düzeyi ile ilişkili ise yoktu. Bu durum dahil ettiğimiz kalp yetmezliği hastalarının stabil ve kompanse olmasından kaynaklanıyor olabilir.

NREM uykusunun kardiyo-koruyucu olduğu kabul edilir. Bununla birlikte, yavaş dalga uykusu sırasındaki bradikardi ve hipotansiyon aynı zamanda koroner perfüzyonun azalmasına da yol açabilir ve bu da kalp hastalarında asistolik, iskemik veya trombolik olaylara yol açabilir^{21,22}. İki hastada N2 evresinde AV blok ile birlikte bradikardi atağı görüldü ve her iki hastada da koroner arter hastalığı öyküsü vardı.

Çalışmanın kısıtlılıkları ve güçlü yönleri

Örneklem büyüklüğü küçük olması nedeniyle diğer risk faktörlerinin optimal değerlendirilemiyor oluşu PSG parametrelerinin öngörücü değerini azaltabilir. Kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımının eşit olmaması ve vücut kitle indeksinin hesaplanmamış olması bu açıdan gruplar arası değerlendirmede kısıtlılık oluşturmuştur. Ayrıca kalp yetmezliği klinik bir tanı olup sadece transtorasik ekokardiyografi ile sınıflamak uygun bir yaklaşım değildir. Bu çalışmada yapılan sınıflamanın heretojen olması da çalışmanın kısıtlılıklarındandır. Ancak uyku bozukluklarının kalp yetmezliği hastalarında risk faktörü olduğu ve bu hastalarda gündüz şikayetlerinin daha az olması bu bozukluğun giderilmesi konusunda gözden kaçırılan bir konudur. Çalışmamızda ventrikül disfonksiyon şiddetinden bağımsız olarak kalp yetmezliği hastalarındaki belirgin uyku mimarisinde bozulma ve artan uykuda solunumsal bozukluklar yetmezlik erken evrede bile olsa bu bağlamda dikkat edilmesine önemli bir vurgu yapmaktadır.

Kalp yetmezliği hastalarında uykunun yapısını ve kalitesini karakterize eden polisomnografik parametrelerin prognostik değeri hala belirsizdir. Ancak kalp yetmezliği olan hastalarda uyku bozuklukları ve uykuda solunum bozuklukları sık görülür. Bu hastalar genellikle yorgunluktan şikayet ederler. Ancak uyku kaliteleri düşük olmasına rağmen gündüz uykululuğundan şikayet etmezler ve bu durum tanıda gecikmelere yol açar. Bu çalışmada KY hastaların uyku kalitesi ve uykuda solunum bozuklukları ile ilişkili birçok parametrede kötüleşme saptadık. Ancak bu bozukluklar REM evresinde santral apne görülme olasılığı dışında sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu depresyon şiddeti ile ilişkili değildi. Bu durum yetmezlik erken evrede bile olsa uyku bozuklukları açısından dikkat edilmesi, uzun vadeli sonuçlar üzerinde muhtemel olumlu etkisi göz önüne alınarak kalp yetmezliği hastalarında uyku ve solunum bozukluklarının zamanında doğru tanımlanması ve tedavisi için önemli bir vurgu

yapmakta, ayrıca klinik uyku yönetimi ve tedavisi için belirli bir teorik destek sağlamaktadır.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Onay Tarihi: 16 Mayıs 2023
Karar No: 2023-11/22

Araştırmacı Katkı Beyanı:

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

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Makalemiz çalışmalarında finansal destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

- Desai, A.S. and L.W. Stevenson, Rehospitalization for heart failure: predict or prevent? *Circulation*, 2012. 126(4): p. 501-6.
- Hayes, D., Jr., et al., Insomnia and chronic heart failure. *Heart Fail Rev*, 2009. 14(3): p. 171-82.
- Javaheri, S. and R. Germany, Sleep and breathing disorders in heart failure. *Handb Clin Neurol*, 2022. 189: p. 295-307.
- Lesman-Leegte, I., et al., Quality of life and depressive symptoms in the elderly: a comparison between patients with heart failure and age- and gender-matched community controls. *J Card Fail*, 2009. 15(1): p. 17-23.
- Kato, N., et al., Depressive symptoms are common and associated with adverse clinical outcomes in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *J Cardiol*, 2012. 60(1): p. 23-30.
- Coniglio, A.C. and R.J. Mentz, Sleep Breathing Disorders in Heart Failure. *Heart Fail Clin*, 2020. 16(1): p. 45-51.
- Luyster, F.S., D.J. Buysse, and P.J. Strollo, Jr., Comorbid insomnia and obstructive sleep apnea: challenges for clinical practice and research. *J Clin Sleep Med*, 2010. 6(2): p. 196-204.
- Paulino, A., et al., Prevalence of sleep-disordered breathing in a 316-patient French cohort of stable congestive heart failure. *Arch Cardiovasc Dis*, 2009. 102(3): p. 169-75.
- Riegel, B., et al., Excessive daytime sleepiness is associated with poor medication adherence in adults with heart failure. *J Card Fail*, 2011. 17(4): p. 340-8.
- Shahar, E., et al., Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001. 163(1): p. 19-25.
- Gottlieb, D.J., et al., Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. *Circulation*, 2010. 122(4): p. 352-60.
- Grimm, W., et al., Prognostic impact of central sleep apnea in patients with heart failure. *J Card Fail*, 2015. 21(2): p. 126-33.
- Lewis, N.D., et al., Circulating monocytes are reduced by sphingosine-1-phosphate receptor modulators independently of S1P3. *J Immunol*, 2013. 190(7): p. 3533-40.
- Brostrom, A., et al., Sleep difficulties, daytime sleepiness, and health-related quality of life in patients with chronic heart failure. *J Cardiovasc Nurs*, 2004. 19(4): p. 234-42.
- Javaheri, S., Sleep disorders in systolic heart failure: a prospective study of 100 male patients. The final report. *Int J Cardiol*, 2006. 106(1): p. 21-8.
- Zhao, B., et al., Increased Rapid Eye Movement Sleep Is Associated With a Reduced Risk of Heart Failure in Middle-

Kalp Yetmezliği ve Uyku

- Aged and Older Adults. *Front Cardiovasc Med*, 2022. 9: p. 771280.
17. Yan, B., et al., Sleep fragmentation and incidence of congestive heart failure: the Sleep Heart Health Study. *J Clin Sleep Med*, 2021. 17(8): p. 1619-1625.
 18. Huang, Y., et al., Prognostic value of sleep apnea and nocturnal hypoxemia in patients with decompensated heart failure. *Clin Cardiol*, 2020. 43(4): p. 329-337.
 19. Khattak, H.K., et al., Obstructive Sleep Apnea in Heart Failure: Review of Prevalence, Treatment with Continuous Positive Airway Pressure, and Prognosis. *Tex Heart Inst J*, 2018. 45(3): p. 151-161.
 20. Fudim, M., et al., Evaluation and Treatment of Central Sleep Apnea in Patients with Heart Failure. *Curr Probl Cardiol*, 2022. 47(12): p. 101364.
 21. Kwon, Y., et al., Effect of Sleep-Disordered Breathing on Appropriate Implantable Cardioverter-Defibrillator Therapy in Patients With Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2017. 10(2): p. e004609.
 22. Efken, C., et al., Obstructive sleep apnoea: longer respiratory event lengths in patients with heart failure. *Eur Respir J*, 2013. 41(6): p. 1340-6.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Fiberoptik Bronkoskopi İşlemi Uygulanan Hastalarda Preoperatif Anksiyete Düzeyini Etkileyen Etmenler*

Özge AYDIN GÜÇLÜ, Nilüfer Aylin ACET ÖZTÜRK, Ezgi DEMİRDÖĞEN, Samira SÜLEYMANOVA, Aslı GÖREK DİLEKTAŞLI, Ahmet URSAVAŞ, Çiğdem KUŞKU, Mehmet KARADAĞ

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

ÖZET

Preoperatif anksiyete, kişinin hastalık, hastanede yatma, anestezi veya cerrahi gibi durumlarla karşı karşıya kalacağına dair bilgi eksikliğinden kaynaklanan bir endişe veya huzursuzluk hali olarak tanımlanmaktadır. Çalışmamızda, fiberoptik bronkoskopi (FOB) yapılan hastalarda preoperatif anksiyete düzeylerini State Trait Anxiety Inventory (STAI-1) anketi ile belirlemek ve bu düzeylerin klinik ve demografik faktörlerle ilişkisini araştırmayı amaçladık. Kasım 2021-Ocak 2024 tarihleri arasında FOB yapılan 158 olgu kesitsel anket çalışmasına dahil edilmiştir. Olguların sosyo-demografik özellikleri, işlem endikasyonları ve önceki cerrahi girişimleri hakkında bilgiler kaydedilmiştir. Bireylerin geçici anksiyete düzeylerini değerlendirmek için STAI-1 anketi, işlemden 15 dakika önce hastalara uygulanmıştır. Hastaların 51'i (%32,3) kadın olup yaş ortanca değeri 58 (20-84) yıl idi. Olguların 65'ine (%41,1) işlem bilinçli sedasyon altında uygulanmış olup işlemin sedasyon altında olması ile lokal anestezi ile uygulanması arasında preoperatif anksiyete düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği belirlenmiştir ($p=0,917$). Olguların 64'ünde (%41,1) işlem ile ilgili endişe mevcut iken 17'sinde (%10,8) anestezi ile ilişkili endişe bulunmaktaydı. İşlem ile ilgili ve anestezi ile ilgili endişe hisseden olguların istatistiksel olarak daha yüksek preoperatif anksiyete düzeyi olduğu saptanmıştır ($p<0,001$, $p=0,009$). Çok değişkenli analizde kadın cinsiyetin preoperatif anksiyete düzeyini predikte eden bağımsız faktör olduğu belirlenmiştir [OR: 1,99, %95CI: 1,05-3,94, $p=0,04$]. Fiberoptik bronkoskopi öncesi preoperatif anksiyete düzeylerinin sosyodemografik ve klinik özelliklerle ilişkisini inceleyen bu çalışma, kadın cinsiyetin anksiyete düzeyleri üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğunu ortaya koymuş olup preoperatif anksiyetenin yönetiminde cinsiyet farklılıklarının göz önünde bulundurulması gerektiğini vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Fiberoptik bronkoskopi. Preoperatif anksiyete. Kadın cinsiyet. STAI-1.

Factors Affecting Preoperative Anxiety Level in Patients Undergoing Fiberoptic Bronchoscopy

ABSTRACT

Preoperative anxiety is characterized as a condition of stress or restlessness caused by a lack of information regarding the person's situation, which may include illness, hospitalization, anesthesia, or surgery. In our study, we used the State-Trait Anxiety Inventory (STAI-1) questionnaire to measure preoperative anxiety levels in patients undergoing fiberoptic bronchoscopy (FOB) and investigate the association between these levels and clinical and demographic characteristics. The cross-sectional survey sampled 158 individuals who underwent FOB between November 2021 and January 2024. The patient's socio-demographic data, procedure indications, and previous surgical treatments were documented. The STAI-1 questionnaire was administered to participants 15 minutes before the surgery to assess their momentary anxiety levels. There were 51 (32.3%) female patients, with a median age of 58 (20-84) years. The treatment was carried out under conscious sedation in 65 (41.1%) cases, and there was no statistically significant difference in pre-operative anxiety levels between sedation and local anesthesia ($p=0.917$). While 64 (41.1%) patients were anxious about the procedure, 17 (10.8%) were anxious about the anesthesia. Patients who were anxious about the operation and anesthesia had significantly greater pre-operative anxiety levels ($p<0.001$, $p=0.009$). In multivariate analysis, female gender was found to be an independent predictor of pre-operative anxiety levels [OR: 1.99, 95% CI: 1.05-3.94, $p=0.04$]. This study, which looked at the relationship between preoperative anxiety levels and sociodemographic and clinical characteristics before FOB, found that the female gender has a significant effect on anxiety levels, emphasizing the importance of taking gender differences into account when managing preoperative anxiety.

Keywords: Fiberoptic bronchoscopy. Preoperative anxiety. Female gender. STAI-1.

Geliş Tarihi: 09. Temmuz. 2024
Kabul Tarihi: 20. Ağustos. 2024

Dr. Özge AYDIN GÜÇLÜ
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı,
Bursa, Türkiye.
Tel: 224 295 09 64
E-posta: ozgeguclu@uludag.edu.tr

* Toraks Kongresinde (2024, Kıbrıs) Sözlü Bildiri olarak sunulmuştur.

Yazarların ORCID Bilgileri:

Özge AYDIN GÜÇLÜ: 0000-0003-1005-3205
Nilüfer Aylin ACET ÖZTÜRK: 0000-0002-6375-1472
Ezgi DEMİRDÖĞEN: 0000-0002-7400-9089
Samira SÜLEYMANOVA: 0009-0009-2441-7584
Aslı GÖREK DİLEKTAŞLI: 0000-0001-7099-9647
Ahmet URSAVAŞ: 0000-0003-4482-5904
Çiğdem KUŞKU: 0009-0001-9193-0056
Mehmet KARADAĞ: 0000-0002-9027-1132

Fiberoptik bronkoskopi (FOB), burun, farenks, larenks ve trakeobronşiyal ağacın doğrudan görüntülenmesini sağlayan önemli bir tanı aracıdır¹. Göğüs hastalıkları, yoğun bakım ve göğüs cerrahi alanlarında çeşitli klinik durumların tanı ve tedavisinde kullanılan FOB, lokal anestezi ile ya da hafif ila orta dereceli sedasyonla yapılabilmektedir². Bronkoskopi, nazofarenkste tahriş, nefes alma zorluğu, ağrı, boğulma hissi ve öksürüğe neden olabilen invaziv bir işlem olduğundan kişilerde korku, rahatsızlık ve kaygıya neden olabilir³. Tanısal bir prosedüre girme kararının, söz konusu yöntemin türünden bağımsız olarak bireyde kaygı yarattığı yaygın olarak görülmektedir⁴. Hastaların bronkoskopi işlemine ilişkin korkusu, hastaların sağlık profesyonelleriyle işbirliğini azaltabilmekte, operasyon süresini uzatabilmekte ve işlemin başarısını ve toleransını olumsuz etkileyebilmektedir⁵.

Preoperatif anksiyete, bireyin hastalık, hastanede yatma, anestezi veya cerrahi gibi durumlarla karşı karşıya kalacağına dair bilgi eksikliğinden kaynaklanan bir endişe veya huzursuzluk hali olarak tanımlanmaktadır^{6,7}. Preoperatif anksiyete görülme sıklığı, değerlendirilme yöntemine bağlı olarak %11 ile %80 arasında değişirken, bazı çalışmalarda bu oran %60 ile %80 arasında bildirilmiştir⁸⁻¹⁰. Anksiyetenin predispozan faktörleri arasında kadın cinsiyet, genç yaş, geçmişte yaşanmış kötü anestezi deneyimi, kalp ve vertebra cerrahi planı bulunmaktadır¹¹.

Sağlık çalışanlarının işlem planlanan hastaların ihtiyaç ve beklentilerini anlayarak onlara gerekli desteği sağlayabilmeleri için preoperatif anksiyete değerlendirilmesi için yapılan çalışmalar önem teşkil etmektedir. Çalışmamızda, fiberoptik bronkoskopi yapılan hastalarda preoperatif anksiyete düzeylerini State Trait Anxiety Inventory-Sürekli Durum Anksiyete Envanteri (STAI-1) anketi ile belirlemek ve bu düzeylerin klinik ve demografik faktörlerle ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun verdiği 2023-24/23 numaralı etik kurul onayı ile Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD bronkoskopi ünitesinde Ocak 2023-Mart 2024 tarihleri arasında FOB yapılan 158 olgu kesitsel anket çalışmasına dahil edilmiştir. Yoğun bakımda takip edilen, 18 yaş altında ve lisan problemi olan olgular çalışmadan dışlanmışlardır. Olguların sosyo-demografik özellikleri, işlem endikasyonları, komorbid hastalıkları ve önceki cerrahi girişimleri hakkında bilgiler kaydedilmiştir. Bireylerin geçici anksiyete düzeylerini değerlendirmek için STAI-1 anketi, işlemden 15 dakika önce hastalara uygulanmıştır.

Fiberoptik bronkoskopi:

Amerikan Torasik Birliği klinik uygulama kılavuzuna göre oksijen tedavisine dirençli hipoksemisi olmayan, trombosit değeri 20000/mm³ ve üzeri olan aydınlatılmış onam alınan, preoperatif 6 saat aç olan tüm hastalara FOB yapıldı. İşlem, sedasyon eşliğinde yapılması tercih edildiğinde bilinçli sedasyon altında midazolam, propofol ve remifentanil kullanılarak yapılmış olup olguların olguların hepsine %1'lik lidokoin ile topikal hava yolu anestezisi uygulandı. Bronkoskopi giriş yolu olarak oral yol kullanıldı ve nazal kanül ile 2-3 litre/dakikadan oksijen uygulandı. Hava yolu tamamen değerlendirildikten sonra işlem sırasında toraks bilgisayarlı tomografi ile lokalize edilen lezyon veya infiltrasyon olan bronş ya da segmentten bronkoalveoler lavaj (BAL) yapıldı. Tüm olguların BAL materyalleri mikrobiyoloji ve patoloji laboratuvarına gönderildi. Endikasyonu olan olgulara transbronşiyal iğne aspirasyon biyopsisi (TBİAB), forseps biyopsi, fırça biyopsi teknikleri uygulandı.

Sürekli Durum Anksiyete Envanteri (STAI-1) anketi:

Spielberg ve arkadaşları tarafından geliştirilen STAI-1, Öner ve Le Compte tarafından Türkçe formu geçerlilik güvenilirliği yapılmıştır^{12,13}. Kişinin belirli bir an ve koşullarda, içinde bulunduğu durumla ilişkili duygularını dikkate alarak kendisini nasıl hissettiğini ifade etmesini gerektirir. Anket durumsal anksiyeteyi ölçen 20 ifade içermekte olup hastalar her ifadeyi 1-4 (1=hiç, 2=biraz, 3=orta, 4=çok fazla) arasında puanlamaktadır. Negatif duyguları dile getiren ifadeler verilen değerlerin toplamından, toplam anksiyete puanını azaltan pozitif duyguları dile getiren ifadeler verilen değerlerin toplamı çıkarılıp sabit 50 sayısı ile toplanarak toplam anksiyete puanı hesaplanır. En düşük puan 20 olup en yüksek puan 80'dir. 45 puan üstü olan bireyler anksiyeteye sahiptir. Ne kadar fazla yüksek toplam puan mevcut ise kişinin anksiyete düzeyi o kadar fazladır.

Biyoistatistiksel analiz:

Shapiro Wilk testi ile değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu değerlendirilmiştir. Kategorik değişkenler ise n (%) ile sürekli değişkenler medyan (minimum-maksimum) değerleriyle ifade edilmiştir. Gruplar arasında Ki-Kare testi kullanılarak kategorik değişkenler karşılaştırılmıştır. Non-parametrik test olan Mann Whitney U testi iki grup arasında yapılan karşılaştırmalarda uygulanmıştır. Preoperatif anksiyete için potansiyel risk faktörlerini araştırmak ve hastaların klinik sonuçlarının bağımsız belirleyicilerini belirlemek için lojistik regresyon analizi kullanılmıştır. Model uyumunu ölçmek için Hosmer-Lemeshow uyum iyiliği istatistikleri kullanılmıştır. İstatistiksel analizler için SPSS (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı kullanılmıştır.

Fiberoptik Bronkoskopi ve Preoperatif Anksiyete

olup $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

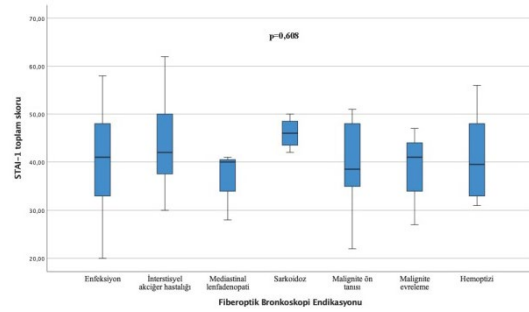
Çalışmaya ortanca yaşı 58 (20-84) olan, 51'i (%32,3) kadın ve 107'si (%67,7) erkek toplam 158 olgu dahil edilmiştir. Kadınların yaş ortanca değeri 57 (20-82), erkeklerin 59 (20-84) idi. Eşlik eden komorbid hastalıklar sırasıyla hipertansiyon (%22,2), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), astım (%12,7) ve diyabetes mellitus 16 (%10,1) idi. Fiberoptik Bronkoskopi öncesi hastaların demografik ve klinik özelliklerine göre preoperatif anksiyete düzeyleri Tablo I'de özetlenmiştir.

Tablo I. Fiberoptik bronkoskopi öncesi hastaların demografik ve klinik özelliklerine göre preoperatif anksiyete düzeyleri

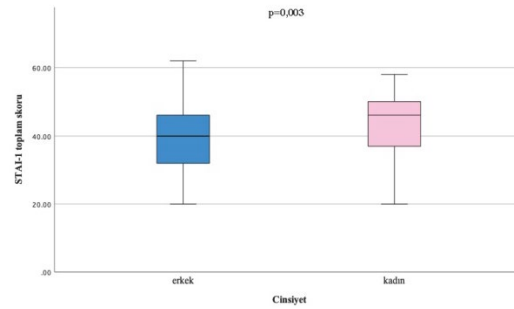
| | Tüm hastalar (n=158) | Yüksek preoperatif anksiyete (n=81) | Düşük preoperatif anksiyete (n=77) | P değeri |
|-----------------------------------|----------------------|-------------------------------------|------------------------------------|----------|
| Yaş, yıl | 58 (20-84) | 48 (41-62) | 34 (20-40) | 0,097 |
| Cinsiyet, n (%) | | | | 0,046 |
| Kadın | 51 (32,3) | 32 (39,5) | 19 (24,7) | |
| Erkek | 107 (67,7) | 49 (60,5) | 58 (75,3) | |
| Komorbid hastalık, n (%) | | | | 0,157 |
| KOA | 9 (15,7) | 4 (4,9) | 5 (6,5) | |
| Diyabetes Mellitus | 16 (10,1) | 6 (7,4) | 10 (13) | |
| Astım | 20 (12,7) | 13 (16) | 7 (9,1) | |
| Konjestif kalp yetmezliği | 7 (4,4) | 4 (4,9) | 3 (3,9) | |
| Hipertansiyon | 35 (22,2) | 14 (17,3) | 21 (27,3) | |
| Malignite | 4 (2,5) | 0 (0) | 4 (5,2) | |
| Hematolojik malignite | 9 (5,7) | 7 (8,6) | 2 (2,6) | |
| Eğitim durumu, n (%) | | | | |
| Okur yazar değil | 4 (2,5) | 2 (2,6) | 2 (1,3) | |
| Okur yazar | 6 (3,8) | 3 (3,9) | 3 (3,7) | |
| İlkokul | 72 (45,6) | 33 (40,7) | 39 (50,6) | |
| Ortaokul | 14 (8,9) | 10 (12,3) | 4 (5,2) | |
| Lise | 29 (18,4) | 18 (22,2) | 11 (14,3) | |
| Üniversite | 33 (20,9) | 15 (18,5) | 18 (23,4) | |
| Sigara, n (%) | | | | 0,704 |
| Hiç sigara kullanmamış | 48 (30,4) | 27 (33,3) | 21 (27,3) | |
| İçip bırakmış | 76 (48,1) | 37 (45,7) | 39 (50,6) | |
| Aktif sigara içicisi | 34 (21,5) | 17 (21) | 17 (22,1) | |
| Malignite, n (%) | | | | 0,829 |
| Akciğer | 18 (11,4) | 10 (12,3) | 8 (10,4) | |
| Akciğer dışı | 37 (23,4) | 20 (24,7) | 17 (22,1) | |
| Sedasyon, n (%) | 65 (41,1) | 33 (40,7) | 32 (41,6) | 0,917 |
| Geçirilmiş cerrahi, n (%) | 108 (68,4) | 51 (63) | 57 (74) | 0,171 |
| İşlem ile ilgili endişe, n (%) | 64 (41,1) | 51 (63) | 14 (18,2) | <0,001 |
| Anestezi ile ilgili endişe, n (%) | 17 (10,8) | 14 (17,3) | 3 (3,9) | 0,009 |
| STAI-1 total skor | 41 (20-62) | 48 (41-62) | 61 (21-79) | <0,001 |

Bronkoskopi endikasyonları arasında preoperatif anksiyete düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği belirlenmiştir ($p=0,608$) (Şekil

1). Olguların 65'ine (%41,1) işlem bilinçli sedasyon altında uygulanmış olup işlemin sedasyon altında olması ile lokal anestezi ile uygulanması arasında preoperatif anksiyete düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği belirlenmiştir ($p=0,917$). Olguların 64'ünde (%41,1) işlem ile ilgili endişe mevcut iken 17'sinde (%10,8) anestezi ile ilişkili endişe bulunmaktaydı. İşlem ve anestezi ile ilgili endişe hisseden olguların istatistiksel anlamlı olarak endişe duymayanlarla karşılaştırıldığında daha yüksek preoperatif anksiyete düzeyi olduğu saptanmıştır ($p < 0,001$, $p=0,009$). İşlem yapılan tüm olguların median STAI-1 total skoru 41 (20-62) idi. Tek değişkenli analizde kadın cinsiyetin, STAI-1 düzeyini istatistiksel olarak anlamlı şekilde etkilediği görülmüştür (STAI-1 total skor 46 [20-58] vs 40 [20-62], $p=0,003$) (Şekil 2).



Şekil 1. Bronkoskopi endikasyonları ile preoperatif anksiyete düzeyleri arasındaki ilişki



Şekil 2. Bronkoskopi endikasyonları ile cinsiyet arasındaki ilişki

Çok değişkenli analizde kadın cinsiyetin preoperatif anksiyete düzeyini predikte eden bağımsız faktör olduğu belirlenmiştir [OR: 1,99, %95CI: 1,05-3,94, $p=0,04$].

Tartışma ve Sonuç

Fiberoptik bronkoskopi öncesinde hastalarda gözlemlenen preoperatif anksiyete düzeylerini etkileyen faktörlerin değerlendirildiği bu çalışmada bulgularımız, kadın cinsiyetin preoperatif anksiyete

düzeyleri üzerinde belirgin bir etkisi olduğunu göstermiştir. Çok değişkenli analizde kadın cinsiyetin preoperatif anksiyete düzeyini 2 kat artırdığı saptanmıştır.

Elektif cerrahi bekleyen kadın hastalarda ameliyat öncesi kaygı düzeylerinin değerlendirildiği bir çalışmada kadınlarda ameliyat öncesi anksiyeteye neden olan faktörler arasında post-operatif ağrı korkusu, aile ile ilgili endişe, bilinmezlikten endişe etmek ve ameliyat sırasında farkındalık bulunmaktaydı¹⁴. Cinsiyet ve anestezi tipinin ameliyat öncesi anksiyete üzerine etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada kadın hastaların ve genel anestezi ile opere olanların daha yüksek düzeyde anksiyete yaşadığını belirlemiştir¹⁵. Bir başka çalışmada yaş, hastaların anestezinin etkileri ile ilişkili olumsuz tutumları ve kadın cinsiyet anksiyete ile ilişkili olarak bildirilmiştir¹⁶. Çalışmamızda da olduğu gibi kadınların daha çok preoperatif kaygılı olduğu pek çok makalede bildirilmiştir. Bu durum erkeklerin sosyal standartlar nedeniyle korkularını kolayca ifade edememeleri ve savunmasızlıklarını kabul edememelerinden kaynaklı olabilir.

Hekimler genellikle tıbbi işlemin yan etkilerini, işlemin genel özelliklerini açıklasalar da FOB işlemine girme kararı hastalarda anksiyete yaratabilmektedir¹⁷. Bu durum kişinin bütünlüğüne yönelik belirsiz tehlike veya potansiyel tehdit durumlarında artan gözetim ile karakterize karmaşık bir tıbbi durum olarak tanımlanır¹⁸. Depresif semptomlara farklı tipte anksiyete bozukluklarının eşlik edebileceği¹⁹ veya depresyondan mustarip hastaların anksiyete yaşayabileceği ve bu bozuklukların herhangi birinin somatik hastalıklarla birlikte var olabileceği bilinmektedir^{20,21}. Bu semptomlar astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), kistik fibrozis (KF), obstrüktif uyku apne sendromu (OSA) gibi kronik akciğer hastalığı olan hastalarda genel popülasyona göre daha da belirgin bir sıklıkta görülmektedir²²⁻²⁴. Dispne, kronik öksürük ve hemoptizi gibi akciğer semptomları doğrudan hastanın yaşam kalitesini azaltabileceğinden depresif veya anksiyete bozukluklarının başlangıcından önceki semptomlardan biri olduğundan çok daha önemlidir^{25,26}. Çalışmamızda eşlik eden komorbid hastalıklar arasında preoperatif anksiyete varlığı açısından istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamaktaydı.

Olguların 65'ine (%41,1) işlem bilinçli sedasyon altında uygulanmış olup işlemin sedasyon altında olması ile lokal anestezi ile uygulanması arasında preoperatif anksiyete düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği belirlenmiştir. Çalışmamızda bronkoskopi endikasyonları arasında preoperatif anksiyete düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği belirlenmiştir. Cerrahi ve anestezi ile ilgili anksiyete düzeylerini

karşılaştıran yetişkinlerde ameliyat öncesi anksiyete üzerine yapılan kesitsel bir çalışmada ameliyata ilişkin kaygının anestezi endişesinden daha yüksek olduğu, nöroşirurji prosedürleri uygulanan hastaların muhtemelen prosedürlerin invazivliğinden dolayı anksiyete seviyelerinde en büyük farkı gösterdiği saptanmıştır²⁷.

Olguların 64'ünde (%41,1) işlem ile ilgili endişe mevcut iken 17'sinde (%10,8) anestezi ile ilişkili endişe bulunmaktaydı. İşlem ile ilgili ve anestezi ile ilgili endişe hisseden olguların istatistiksel anlamlı olarak endişe duymayanlarla karşılaştırıldığında daha yüksek preoperatif anksiyete düzeyi olduğu saptanmıştır. Cinsiyet, yaş, eğitim ve önceki anestezi deneyimlerinden etkilenen hastaların anestezi ile ilgili korkularını ve kaygılarının değerlendirildiği bir çalışmada kadınların anesteziden erkeklerden daha fazla korkma eğiliminde olduğu, hastaların ameliyat sonrası ağrı, ameliyattan sonra uyanmama, mide bulantısı, iğneler ve drenaj korkularının olduğu gösterilmiştir²⁸. Ameliyat öncesi kaygıya ilişkin önemli faktörlerin etkisi değerlendirildiği bir başka çalışmada genç yaş, kadın cinsiyet, genel anestezi ile operasyon ve aile desteği olmayanlar olgularda anlamlı derecede daha yüksek preoperatif anksiyete olduğu görülmüştür²⁹. Caumo ve ark. kanser ve sigara içme öyküsü, psikiyatrik bozuklukların varlığı, olumsuz gelecek algısı, orta ila yoğun depresif semptomlar, orta ila yoğun ağrı, orta cerrahi girişim, kadın cinsiyet, eğitim düzeyinin, preoperatif kaygı için bağımsız risk faktörleri olduğunu; önceki cerrahi öyküsünün ise ameliyat öncesi kaygı riskini azalttığını tespit etmişlerdir³⁰.

Çalışmamız tek bir merkez ve coğrafi bölgeden dahil edilen olgulardan oluşmakta olup bu durum sınırlı demografik çeşitliliğe ve çalışmanın genellenebilirliğini kısıtlamaktadır. Anksiyete düzeyini değerlendirmek için kullanılan STAI-1 anketi kişilerin algısal farklılıkları ve yanıtları nedeniyle anksiyete değerlendirmesinde subjektif etkiye neden olmaktadır. Çalışmada anksiyete üzerinde etkili olabilecek sosyoekonomik durum ve aile desteği gibi diğer potansiyel faktörler yeterince incelenmemiştir.

Fiberoptik bronkoskopi öncesi preoperatif anksiyete düzeylerinin sosyodemografik ve klinik özelliklerle ilişkisini inceleyen bu çalışma, kadın cinsiyetin anksiyete düzeyleri üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğunu ortaya koymuştur. Çalışmamız preoperatif anksiyetenin yönetiminde cinsiyet farklılıklarının göz önünde bulundurulması gerektiğini vurgulamaktadır.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Onay Tarihi: 27.11.2023
Karar No: 2023-24/23

Fiberoptik Bronkoskopi ve Preoperatif Anksiyete

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: Ö.A.G.; Veri toplama ve işleme: S.S., Ç.K.; Analiz ve verilerin yorumlanması: Ö.A.G., N.A.A.Ö.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: E.D., A.G.D., A.U., M.K.

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Bu çalışmada finansal destek kullanılmamıştır.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Casal RF, Ost DE, Eapen GA. Flexible bronchoscopy. *Clinics in Chest Medicine*. 2013;34(3):341-52.
2. Putinati S, Ballerin L, Corbetta L, Trevisani L, Potena A. Patient satisfaction with conscious sedation for bronchoscopy. *Chest*. 1999;115(5):1437-40.
3. Du Rand I, Blaikley J, Booton R, Chaudhuri N, Gupta V, Khalid S, et al. British Thoracic Society guideline for diagnostic flexible bronchoscopy in adults: accredited by NICE. *Thorax*. 2013;68(Suppl 1):i1-i44.
4. Tetikkurt C, Yasar I, Tetikkurt S, Yılmaz N, Kara BY, Yavuz R, et al. Role of anxiety on patient intolerance during bronchoscopy. *British Journal of Medicine and Medical Research*. 2014;4(11):2171-80.
5. Yang M, Lu L-L, Zhao M, Liu J, Li Q-L, Li Q, et al. Associations of anxiety with discomfort and tolerance in Chinese patients undergoing esophagogastroduodenoscopy. *PLoS One*. 2019;14(2):e0212180.
6. Isik A, Koca SS, Ozturk A, Mermi O. Anxiety and depression in patients with rheumatoid arthritis. *Clinical rheumatology*. 2007;26:872-8.
7. Zemla A, Nowicka-Sauer K, Jarmoszewicz K, Wera K, Batkiewicz S, Pietrzykowska M. Measures of preoperative anxiety. *Anestezjologia Intensywna Terapia*. 2019;51(1).
8. Demir A, Akyurt D, Ergün B, Haytural C, Yiğit T, Taşoğlu İ, et al. Kalp cerrahisi geçirecek olgularda anksiyete sağaltımı. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi*. 2010;18(3):177-82.
9. Taşdemir A, Erakgün A, Deniz MN, Çertuğ A. Preoperatif Bilgilendirme Yapılan Hastalarda Ameliyat Öncesi ve Sonrası Anksiyete Düzeylerinin State-Trait Anxiety Inventory Test ile Karşılaştırılması. *Turkish Journal of Anesthesia & Reanimation*. 2013;41(2).
10. Jjala H, French J, Foxall G, Hardman J, Bedford N. Effect of preoperative multimedia information on perioperative anxiety in patients undergoing procedures under regional anaesthesia. *British journal of anaesthesia*. 2010;104(3):369-74.
11. Cevik B. The evaluation of anxiety levels and determinant factors in preoperative patients. *Int J Med Res Health Sci*. 2018;7(1):135-43.
12. Spielberger CD, Gonzalez H, Taylor CJ, Algaze B, Anton WD. Examination stress and test anxiety. *Stress and anxiety*. 1978;5:167-91.
13. Öner N, LeCompte WA. Durumluluk-süreklilik kaygı envanteri: el kitabı: Boğaziçi Üniversitesi Eğitim Fakültesi; 1998.
14. Masood Z, Haider J, Jawaid M, Alam SN. Preoperative anxiety in female patients: the issue needs to be addressed. *Khyber Medical University Journal*. 2009;1(2):38-41.
15. Mitchell M. Influence of gender and anaesthesia type on day surgery anxiety. *Journal of advanced nursing*. 2012;68(5):1014-25.
16. Khalili N, Karvandian K, Ardebili HE, Eftekhari N, Nabavian O. Predictive factors of preoperative anxiety in the anesthesia clinic: a survey of 231 surgical candidates. *Archives of Anesthesia and Critical Care*. 2019.
17. Aljohaney AA. Level and predictors of anxiety in patients undergoing diagnostic bronchoscopy. *Annals of thoracic medicine*. 2019;14(3):198-204.
18. Leal PC, Goes TC, da Silva LCF, Teixeira-Silva F. Trait vs. state anxiety in different threatening situations. *Trends in psychiatry and psychotherapy*. 2017;39(3):147-57.
19. Fiksdal A, Hanlin L, Kuras Y, Gianferante D, Chen X, Thoma MV, et al. Associations between symptoms of depression and anxiety and cortisol responses to and recovery from acute stress. *Psychoneuroendocrinology*. 2019;102:44-52.
20. Merry S, Hetrick S. Prevention of depression and anxiety: is the whole better than the sum of the parts? *BMJ Ment Health*. 2017;20(1):e1-e.
21. Katon W, Lin EH, Kroenke K. The association of depression and anxiety with medical symptom burden in patients with chronic medical illness. *General hospital psychiatry*. 2007;29(2):147-55.
22. Janson C, Björnsson E, Hetta J, Boman G. Anxiety and depression in relation to respiratory symptoms and asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1994;149(4):930-4.
23. Catastini P, Di Marco S, Furriolo M, Genovese C, Grande A, Iacinti E, et al. The prevalence of anxiety and depression in Italian patients with cystic fibrosis and their caregivers. *Pediatric pulmonology*. 2016;51(12):1311-9.
24. Garbarino S, Bardwell WA, Guglielmi O, Chiorri C, Bonanni E, Magnavita N. Association of anxiety and depression in obstructive sleep apnea patients: a systematic review and meta-analysis. *Behavioral sleep medicine*. 2020;18(1):35-57.
25. Ho CS, Tan EL, Ho RC, Chiu MY. Relationship of anxiety and depression with respiratory symptoms: comparison between depressed and non-depressed smokers in Singapore. *International journal of environmental research and public health*. 2019;16(1):163.
26. Hohls JK, König H-H, Quirke E, Hajek A. Association between anxiety, depression and quality of life: study protocol for a systematic review of evidence from longitudinal studies. *BMJ open*. 2019;9(3):e027218.
27. Aust H, Eberhart L, Sturm T, Schuster M, Nestoriuc Y, Brehm F, et al. A cross-sectional study on preoperative anxiety in adults. *Journal of psychosomatic research*. 2018;111:133-9.
28. Mavridou P, Dimitriou V, Manataki A, Arnaoutoglou E, Papadopoulos G. Patient's anxiety and fear of anesthesia: effect of gender, age, education, and previous experience of anesthesia. A survey of 400 patients. *Journal of anesthesia*. 2013;27:104-8.
29. Almalki MS, Hakami OAO, Al-Amri AM. Assessment of preoperative anxiety among patients undergoing elective surgery. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*. 2017;69(4):2329-33.
30. Caumo W, Schmidt AP, Schneider CN, Bergmann J, Iwamoto C, Bandeira D, et al. Risk factors for preoperative anxiety in adults. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2001;45(3):298-307.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

COVID-19 Pandemi Sürecinde Serebrovasküler Hastalık Tanısı ile Acil Servise Başvuran Hastaların Analizi

Duygu KARAKAŞ USLUSOY¹, Vahide Aslıhan DURAK², İbrahim USLUSOY³,
Göksel AYDOĞAN², Halil İbrahim ÇIKRIKLAR²

¹ Osmaniye Devlet Hastanesi Acil Servisi, Adana, Türkiye.

² Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye.

³ Osmaniye Devlet Hastanesi Nöroloji Kliniği, Adana, Türkiye.

ÖZET

Serebrovasküler hastalık günümüzde yetişkinlerde yaygın ciddi nörolojik durumlardan birisi olmaya devam etmektedir. Akut serebrovasküler hastalık, ister iskemik ister hemorajik olsun, zamana duyarlı ve dinamik seyirli olması nedeniyle hızlı tanı ve tedavi gerektirmektedir. Akut iskemik inme hastalarının prognozunu iyileştirmek için acil servislerde kardiyovasküler ve metabolik stabilizasyon, acil tromboliz, antikoagülan ve antiagregan tedaviler veya mekanik trombektomi gibi uygun tedavi yöntemleri başlanmalıdır. Bu çalışmada COVID-19 pandemi sürecinin acil servise serebrovasküler hastalık tanısıyla başvuran hastalara etkilerinin retrospektif olarak incelenmesi amaçlanmıştır. Acil servise başvuran toplam 543 hasta retrospektif kesitsel olarak incelenerek, pandemi öncesi dönemde (1 Nisan 2019- 1 Mart 2020) başvuran 352 hasta ve pandemi dönemi (1 Nisan 2020- 1 Mart 2021) başvuran 191 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Pandemi öncesi ve sonrası dönemde acile gelen hastaların şikâyet dağılımları karşılaştırıldığında senkop ($p=0,024$) ve genel durum bozukluğu ($p=0,030$) şikâyetleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunurken diğer şikâyetler açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır. Acile senkop şikâyeti ile gelen hastaların pandemi sonrasında (%12,5) öncesi döneme (%6,82) göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Pandemi öncesi dönemdeki hemorajik SVH öykü oranı %2,8 ile pandemi sonrası döneme göre (%0) daha yüksek bulunurken SVH öyküsü olmayanların oranı (%84,3) pandemi sonrası dönemde daha yüksek bulunmuştur. COVID-19 pandemisi retrospektif çalışmaların ve vaka sunumlarının literatüre katkısını bir kez daha göstermiştir. Bu çalışmanın örneklerinin artmasıyla birlikte elde edilen veriler daha da güçlenecek, dünya genelinde fazla sayıda ve her yaş grubundan insanı etkileyen COVID-19 hastalığının serebrovasküler hastalık için bir risk faktörü olup olmadığına ışık tutacaktır.

Anahtar Kelimeler: Acil servis. COVID-19. Serebrovasküler hastalık.

Analysis of Patients in the Emergency Department With a Diagnosis of Cerebrovascular Disease During the COVID-19 Pandemic

ABSTRACT

Cerebrovascular disease remains one of the most common serious neurological conditions in adults today. Acute cerebrovascular disease, whether ischemic or hemorrhagic, requires rapid diagnosis and treatment due to its time-sensitive and dynamic course. To improve the prognosis of acute ischemic stroke patients, appropriate treatment methods such as cardiovascular and metabolic stabilization, emergency thrombolysis, anticoagulant and antiplatelet therapies, or mechanical thrombectomy should be initiated in emergency departments. This study aimed to retrospectively examine the effects of the COVID-19 pandemic process on patients who applied to the emergency department with a diagnosis of cerebrovascular disease. A total of 543 patients who applied to the emergency department were examined retrospectively and cross-sectionally, and 352 patients who applied in the pre-pandemic period (April 1, 2019 - March 1, 2020) and 191 patients who applied during the pandemic period (April 1, 2020 - March 1, 2021) were included in the study. When the complaints of patients who came to the emergency department before and after the pandemic were compared, there was a statistically significant difference in terms of complaints of syncope ($p = 0.024$) and general condition disorder ($p = 0.030$), but no significant difference was found in terms of other complaints. Patients who came to the emergency department with complaints of syncope after the pandemic (12.5%) was found to be higher than the previous period (6.82%). While the rate of hemorrhagic CVD history in the pre-pandemic period was found to be higher at 2.8% than in the post-pandemic period (0%), the rate of those without a CVH history (84.3%) was found to be higher in the post-pandemic period. The COVID-19 pandemic has once again demonstrated the contribution of retrospective studies and case reports to the literature. As the samples of this study increase, the data obtained will become stronger and will shed light on whether COVID-19 disease, which affects a large number of people in all age groups around the world, is a risk factor for cerebrovascular disease.

Keywords: Emergency department. COVID-19. Cerebrovascular disease.

Geliş Tarihi: 11. Temmuz. 2024

Kabul Tarihi: 20. Ağustos. 2024

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

Yazarların ORCID Bilgileri:

Duygu KARAKAŞ USLUSOY: 0000-0002-7245-1500

Vahide Aslıhan DURAK: 0000-0003-0836-7862

İbrahim USLUSOY: 0000-0001-6466-3397

Göksel AYDOĞAN: 0009-0006-2750-207X

Halil İbrahim Çıkırıklar: 0000-0002-6253-3350

Akut serebrovasküler hastalıklar ister iskemik ister hemorajik olsun, zamana duyarlı ve dinamik seyirli olması nedeniyle hızlı tanı ve tedavi gerektirmekte olup günümüzde sık görülen nörolojik hastalıklar grubunda yer almaktadır. Hem yeni başlangıçlı hem de tekrarlayan inmeler geri dönüşü olmayan beyin hasarına neden olabilir ve yüksek ölüm oranına sahiptir¹⁻³.

Akut iskemik inme (Aİİ) hastalarının prognozunda kardiyovasküler ve metabolik sorunlar acil servislerde sık karşılaşılan nedenlerdendir⁴. Bu sorunların iyileştirilmesi veya stabilizasyonu için acil trombolitik, antikoagülan, antiagregan veya mekanik trombektomi gibi uygun tedavi yöntemleri başlanmalıdır⁵. Aİİ hastalarındaki düzeltilebilir risk faktörlerinin tespit ve tedavisindeki gecikme durumunda, Aİİ'nin erken nüksü ve kalıcı sekelleri ortaya çıkmaktadır⁶.

Akut hemorajik inme ise, tüm inmelerin yaklaşık %20'sini oluşturur ve en yaygın türü intraserebral hemorajidir (ISH). ISH sıklığı hipertansiyon tedavi edilmediğinde artış göstermektedir. Bu durumun acil servis yönetimi kan basıncı yönetimi, koagülopati tersine çevirme ve cerrahi hematoma boşaltımı şeklindedir⁷.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 11 Mart 2020 tarihinde COVID-19 hastalığı küresel bir pandemi olarak ilan edilmiştir. Bu hastalıktan sorumlu olan Severe Akut Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-COV-2) virüsünün sitopatik ve nörotropik özellikte olduğu, hem vasküler hem de immün mekanizmalar yoluyla nörolojik bozukluklara neden olabileceği bildirilmiştir^{8,9}. Çeşitli çalışmalar, COVID-19 hastalığında meydana gelen koagülopati patogenezinde SARS-COV-2 virüsünün rol oynadığını ve buna bağlı meydana gelen akut serebrovasküler hastalıklarla ilişkili bulguların diğer nörolojik bulgulardan daha sık meydana geldiğini göstermiştir^{10,11}.

Çalışmamızda bir üniversite hastanesi acil servisine serebrovasküler hastalık ile uyumlu şikayetlerle başvuran hastalarda COVID-19 pandemi sürecinin etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamıza başlamadan önce üniversitemiz tıp fakültesi bünyesinde bulunan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alınmış (2022-1/25) ve hastaların dosyaları retrospektif olarak taranmıştır.

Çalışma kapsamında pandemi öncesi döneme ait verilerin toplanmasında 1 Nisan 2019 ila 1 Mart 2020 tarihleri arası, pandemi dönemi için ise 1 Nisan 2020 ile 1 Mart 2021 tarih aralığı incelenmiş ve toplamda 543 hasta dahil edilmiştir. 18 yaş altı hastalar ve diğer şikayetler ile (serebrovasküler hastalık uyumlu şikayetler harici) başvuran hastalar ise çalışma dışı bırakılmıştır.

Hastaların yaş, cinsiyet, hipertansiyon (HT), diabetes mellitus (DM), iskemik kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık (SVH) öyküsü, obezite, sigara tüketimi, hiperlipidemi (HL), acil servise başvuru şekli, motor defisit, duyu defisit, dizartri, baş dönmesi, bulantı-kusma, senkop, baş ağrısı, bilinç bulanıklığı, görme kaybı, nöbet, genel durum bozukluğu, iskemik serebrovasküler olay (SVO), hemorajik serebrovasküler olay (SVO), total anterior sirkülasyon infarktı (TACI), parsiyel anterior sirkülasyon infarktı (PACI), posterior (vertebro-baziler) sirkülasyon infarktı (POCI), laküner sendrom infarktı (LACI), putaminokapsular hemoraji, talamik hemoraji, lobar hemoraji, beyin sapı hemoraji, serebellar hemoraji, intraventriküler hemoraji, subaraknoid hemoraji, EKG ve sonlanım şekli bilgileri veri dosyasına işlenmiştir.

Biyoistatistiksel Analiz

Çalışma kapsamında toplanan verilerin istatistiksel analizi için IBM SPSS 28.0 (IBM Corp. Released 2021. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 28.0. Armonk, NY: IBM Corp.) istatistik paket programı kullanılmıştır.

Verinin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Tanımlayıcı istatistikler nicel veri için ortalama ve standart, nitel veri için frekans ve yüzde olarak belirtilmiştir. Bağımsız iki grup karşılaştırmalarında normal dağılım gösteren veri için t-testi kullanılmıştır. Kategorik verinin analizinde Pearson Ki-kare, Fisher-Freeman-Halton ve Fisher'in Kesin Ki-kare testleri kullanılmıştır.

Anlamlılık bulunması durumunda çoklu karşılaştırma testlerinden Bonferroni testi kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi $\alpha=0.05$ olarak belirlenmiştir.

Bulgular

Çalışmamıza pandemi öncesi (n=352) ve pandemi dönemi (n=191) olmak üzere 543 hasta dahil edilmiştir.

Pandemi öncesi ve pandemi döneminde acile gelen hastaların yaş, cinsiyet, başvuru şekli ve sonlanım şekli karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (Tablo I).

Hastaların serebrovasküler hastalık türü ve EKG dağılımları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (Tablo II).

Pandemi öncesi ve sonrası dönemde intrakraniyal hemoraji ile başvuran hastaların tutulum bölgelerine göre karşılaştırılması ise Tablo III'de yer almakta olup her iki dönem arasında anlamlı farklılık görülmemektedir.

Pandemide Serebrovasküler Hastalık

Tablo I. Pandemi öncesi dönem ve pandemi sürecinde acile gelen hastaların sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması.

| | | Pandemi Öncesi (n=352) | Pandemi Sonrası (n=191) | p |
|----------------|-------------------|------------------------|-------------------------|-------|
| Yaş | | 69,55±13,42 | 70,68±13,55 | 0,350 |
| Cinsiyet | Kadın | 159 (%45,17) | 84 (%43,98) | 0,790 |
| | Erkek | 193 (%54,83) | 107 (%56,02) | |
| Başvuru şekli | Ayaktan | 272 (%77,27) | 149 (%78,01) | 0,844 |
| | 112 ile | 80 (%22,73) | 42 (%21,99) | |
| Sonlanım şekli | Taburculuk | 56 (%15,91) | 38 (%19,9) | 0,528 |
| | Klinik Yatış | 217 (%61,65) | 115 (%60,21) | |
| | Yoğun Bakım Yatış | 78 (%22,16) | 37 (%19,37) | |
| | Ölüm | 1 (%0,28) | 1 (%0,52) | |

Tablo II. Pandemi öncesi dönem ve pandemi sürecinde acile gelen hastaların serebrovasküler hastalık türü ve EKG özelliklerinin karşılaştırılması.

| | | Pandemi Öncesi (n=352) | Pandemi Sonrası (n=191) | p |
|-----|------------|------------------------|-------------------------|-------|
| SVH | İskemik | 300 (%85,23) | 167 (%87,43) | 0,479 |
| | Hemorajik | 52 (%14,77) | 24 (%12,57) | |
| EKG | NSR | 278 (%82,74) | 160 (%85,11) | 0,382 |
| | AF | 52 (%15,48) | 28 (%14,89) | |
| | Dal Bloğu | 5 (%1,49) | 0 (%0) | |
| | PACE Ritmi | 1 (%0,3) | 0 (%0) | |

SVH: Serebrovasküler hastalık, EKG: Elektrokardiografi

Tablo III. Pandemi öncesi dönem ve pandemi sürecinde intrakraniyal hemoraji ile başvuran hastaların tutulum bölgelerine göre karşılaştırılması.

| | | Pandemi Öncesi (n=352) | Pandemi Sonrası (n=191) | p |
|---------------------------|-----|------------------------|-------------------------|-------|
| Putaminokapsular hemoraji | Yok | 343 (%97,44) | 182 (%95,29) | 0,180 |
| | Var | 9 (%2,56) | 9 (%4,71) | |
| Talamik hemoraji | Yok | 338 (%96,02) | 178 (%93,19) | 0,148 |
| | Var | 14 (%3,98) | 13 (%6,81) | |
| Lobar hemoraji | Yok | 333 (%94,6) | 183 (%95,81) | 0,536 |
| | Var | 19 (%5,4) | 8 (%4,19) | |
| Beyin sapı hemoraji | Yok | 349 (%99,15) | 191 (%100) | 0,555 |
| | Var | 3 (%0,85) | 0 (%0) | |
| Serebellar hemoraji | Yok | 348 (%98,86) | 190 (%99,48) | 0,661 |
| | Var | 4 (%1,14) | 1 (%0,52) | |
| İntraventriküler hemoraji | Yok | 343 (%97,44) | 190 (%99,48) | 0,177 |
| | Var | 9 (%2,56) | 1 (%0,52) | |
| Subaraknoid hemoraji | Yok | 347 (%98,58) | 191 (%100) | 0,168 |
| | Var | 5 (%1,42) | 0 (%0) | |

İskemik serebrovasküler hastalık tanısı olan hastaların etkilenen kraniyal bölgelere göre dağılımları Tablo IV'de yer almakta olup etkilenen bölgeler arasında her iki dönem arasında farklılık olmadığı görülmüştür.

Tablo IV. İskemik serebrovasküler hastalık tanısı konulan hastaların kraniyal tutulum bölgelerinin karşılaştırılması.

| | | Pandemi Öncesi (n=352) | Pandemi Sonrası (n=191) | p |
|---|-----|------------------------|-------------------------|-------|
| Total anterior sirkülasyon enfarktı (TACI) | Yok | 321 (%91,19) | 169 (%88,48) | 0,309 |
| | Var | 31 (%8,81) | 22 (%11,52) | |
| Parsiyel anterior sirkülasyon enfarktı (PACI) | Yok | 230 (%65,34) | 128 (%67,02) | 0,694 |
| | Var | 122 (%34,66) | 63 (%32,98) | |
| Posterior sirkülasyon enfarktı (POCI) | Yok | 285 (%80,97) | 161 (%84,29) | 0,334 |
| | Var | 67 (%19,03) | 30 (%15,71) | |
| Laküner sirkülasyon enfarktı (LACI) | Yok | 263 (%74,72) | 139 (%72,77) | 0,622 |
| | Var | 89 (%25,28) | 52 (%27,23) | |

Pandemi öncesi ve sonrası dönemde acile gelen hastaların şikâyet dağılımları karşılaştırıldığında senkop (p=0,024) ve genel durum bozukluğu (p=0,030) şikâyetleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunurken diğer şikâyetler açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır (Tablo V).

Tablo V. Pandemi öncesi dönem ve pandemi sürecinde acile gelen hastaların şikâyet dağılımlarının karşılaştırılması.

| | | Pandemi Öncesi (n=352) | Pandemi Sonrası (n=191) | p |
|------------------------------|-----|------------------------|-------------------------|-------|
| Motor Defisit | Yok | 190 (%53,98) | 98 (%51,31) | 0,552 |
| | Var | 162 (%46,02) | 93 (%48,69) | |
| Duyusal Defisit | Yok | 295 (%83,81) | 170 (%89,01) | 0,099 |
| | Var | 57 (%16,19) | 21 (%10,99) | |
| Dizartri | Yok | 229 (%65,06) | 135 (%70,68) | 0,183 |
| | Var | 123 (%34,94) | 56 (%29,32) | |
| Baş dönmesi-bulanıklık-kusma | Yok | 293 (%83,24) | 162 (%84,82) | 0,634 |
| | Var | 59 (%16,76) | 29 (%15,18) | |
| Senkop | Yok | 328 (%93,18) | 167 (%87,43) | 0,024 |
| | Var | 24 (%6,82) | 24 (%12,57) | |
| Baş Ağrısı | Yok | 335 (%95,17) | 184 (%96,34) | 0,528 |
| | Var | 17 (%4,83) | 7 (%3,66) | |
| Bilinç Bulanıklığı | Yok | 320 (%90,91) | 182 (%95,29) | 0,065 |
| | Var | 32 (%9,09) | 9 (%4,71) | |
| Görme Kaybı | Yok | 340 (%96,87) | 186 (%97,38) | 0,735 |
| | Var | 11 (%3,13) | 5 (%2,62) | |
| Nöbet | Yok | 351 (%99,72) | 191 (%100) | 1,000 |
| | Var | 1 (%0,28) | 0 (%0) | |
| Genel Durum Bozukluğu | Yok | 343 (%97,44) | 191 (%100) | 0,030 |
| | Var | 9 (%2,56) | 0 (%0) | |

Pandemi öncesi ve sonrasında acile gelen hastaların risk faktörlerinin dağılımları karşılaştırıldığında HT, DM, iskemik kalp hastalığı, obezite, sigara ve HL açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmazken SVH öyküsü açısından farklılık bulunmuştur (Tablo VI). Pandemi öncesi dönemdeki hemorajik SVH öykü oranı %2,8 ile pandemi sonrası döneme göre (%) daha yüksek bulunurken SVH

öyküsü olmayanların oranı (%84,3) pandemi sonrası dönemde daha yüksek bulunmuştur.

Tablo VI. Pandemi öncesi dönem ve pandemi sürecinde acile gelen hastaların risk faktörlerinin dağılımlarının karşılaştırılması.

| | | Pandemi Öncesi (n=352) | Pandemi Sonrası (n=191) | P |
|------------------------|-----------|--------------------------|--------------------------|-------|
| HT | Yok | 129 (%36,6) | 68 (%35,6) | 0,552 |
| | Var | 223 (%63,4) | 123 (%64,4) | |
| DM | Yok | 245 (%69,6) | 125 (%65,4) | 0,321 |
| | Var | 107 (%30,4) | 66 (%34,6) | |
| İskemik Kalp Hastalığı | Yok | 219 (%62,2) | 128 (%67,0) | 0,266 |
| | Var | 133 (%37,8) | 63 (%33,0) | |
| SVH Öyküsü | Yok | 262 (%74,4) ^a | 161 (%84,3) ^b | 0,007 |
| | İskemik | 80 (%22,7) | 30 (%15,7) | |
| | Hemorajik | 10 (%2,8) ^a | 0 (%0) ^b | |
| Obezite | Yok | 346 (%98,3) | 189 (%99,0) | 0,719 |
| | Var | 6 (%1,7) | 2 (%1,0) | |
| Sigara | Yok | 324 (%92,0) | 176 (%92,1) | 0,967 |
| | Var | 28 (%8,0) | 15 (%7,9) | |
| HL | Yok | 334 (%94,9) | 181 (%94,8) | 0,951 |
| | Var | 18 (%5,1) | 10 (%5,2) | |

HT: Hipertansiyon, DM: Diyabetes mellitus, SVH: Serebrovasküler hastalık, HL: Hiperlipidemi

Bu çalışmada pandemi sonrası dönemde 191 hastadan 11'inde COVID-19 PCR alınmış olup pozitiflik oranı saptanmamış ve pandemi sonrası dönemde 191 hastadan 34'üne Toraks BT çekilmiş olup COVID-19 uyumlu sonuç saptanmamıştır

Tartışma ve Sonuç

COVID-19 pandemi sürecinin acil servislere etkisinin araştırılması gelecekte meydana gelebilecek pandemiler için hazırlık niteliği taşımasından ötürü son derece önemlidir. Çalışmamızda COVID-19 öncesi ve sonrası dönemde acil servise başvuran ve serebrovasküler hastalık tanısı alan hastaların özellikleri incelenmiş olup; yaş, cinsiyet, başvuru şekli ve sonlanım şekli açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Çalışmamız bu yönüyle Vural ve ark. tarafından gerçekleştirilen çalışmayla benzerlik göstermektedir¹². Ayrıca Slagman ve ark. tarafından 29 üniversite hastanesi ve 7 üniversite dışı hastanede gerçekleştirilen 1.022.007 acil servis başvurusunun incelendiği çok merkezli çalışmanın sonuçları ile de benzerlik göstermektedir¹³.

İskemik ve hemorajik SVH açısından incelenen hasta gruplarında da farklılık saptanmamış olup, başvuru şikayetleri açısından senkop ve genel durum bozukluğu şikayetleri açısından farklılık saptanmıştır. Çalışmamız bu yönüyle Dhamoon ve ark. gerçekleştirdiği retrospektif gözlemsel çalışmayla

benzerdir¹⁴. Lange ve ark. COVID-19 pandemisi döneminde salgınının etkisinden dolayı toplam acil servis başvuru sayısını incelediği çalışmada %42'lik genel düşüş belirlerken bu oran çalışmamızda %46 olarak belirlenmiş olup uyumluluk göstermektedir¹⁵.

Çalışmamızda, pandemi öncesi grupta yaş ortalaması 69,55 iken ve pandemi sonrası grupta ise 70,68 olarak saptanmıştır. Park ve ark. tarafından yapılan çalışmada serebrovasküler hastalık nedeni ile acil servise başvuran hastaların yaş ortalamaları arasında pandemi öncesi ve sonrası dönemde farklılık saptanmamış olup bu açıdan çalışmamızın literatürle uyumlu olduğu söylenebilir¹⁶.

Çalışmamız cinsiyet açısından incelendiğinde ise pandemi sırasında acil serviste SVH tanısı alan erkek hastaların oranı %56,02 iken kadın oranı %43,98, pandemi öncesi erkek hasta oranı %54,83 iken kadın oranı %45,17 olarak tespit edilmiştir. Bu durum erkeklerde kadınlara göre hastalığın görülme olasılığının daha yüksek olduğunu göstermekteydi. Luo ve ark.'nın 26.691 katılımcı ile gerçekleştirdikleri meta analizde de kadınların birleştirilmiş oranını %36 olarak raporlanmış olup çalışmamızın literatür ile uyumluluğunu ortaya koymaktadır¹⁷. Benzer şekilde çalışmamız tüm yaş gruplarındaki erkeklerin, COVID-19 hastalığı nedeniyle hastaneye yatış oranlarının ve yoğun bakım gereksinimlerinin kadınlara göre daha fazla olduğunu tespit ederken bu sonuçlar Ko ve ark.'nın 5416 hasta ile yaptıkları retrospektif çalışmayla uyumludur¹⁸.

Hastaların sonlanım şekli değerlendirilirken komorbidite durumu göz ardı edilmemesi gereken önemli bir faktör olup acil servise gelen hastaların başvurma sebeplerinin HT, DM, iskemik kalp hastalığı, obezite, sigara tüketimi, hiperlipidemi komorbiditelerinin pandemi öncesi ve sonrası dönemde farklılık göstermediği saptanmış olup geçirilmiş SVH öyküsü olması açısından farklılık saptanmıştır. Çalışmamız bu sonuç itibarıyla Nannoni ve ark. 108.571 hasta ile yaptıkları meta analiz ve Florez ve ark. 3244 hasta ile gerçekleştirdikleri çalışmalarla uyumludur^{19,20}.

COVID-19 pandemisi retrospektif çalışmaların ve vaka sunularının literatüre katkısını bir kez daha göstermiştir. Çalışmamızın ve benzer örneklerin artmasıyla birlikte elde edilen veriler daha da güçlenecek, dünya genelinde fazla sayıda ve her yaş grubundan insanı etkileyen COVID-19 hastalığının SVH için bir risk faktörü olup olmadığına ışık tutacaktır. COVID-19 geçmişi olan hastaların koruyucu hekimlik çalışmalarında olası SVH riskini önlemek adına koruyucu tetkik ve tedaviler erken aşamada başlanabilecek; böylece mortalite ve morbiditelerin azaltılmasına katkıda bulunacaktır. Prospektif çalışmalara yön vermesi açısından, SVH ve COVID-19 ilişkisi ile ilgili bulguları literatüre sunacak, geniş kapsamlı, hedefe odaklanmış ve klinik pratiğe uygun retrospektif çalışmaların devam etmesi önem arz etmektedir.

Pandemide Serebrovasküler Hastalık

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Onay Tarihi: 5 Ocak 2022
Karar No: 2022-1/25

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: D.K.U., V.A.D.; Veri toplama ve işleme: D.K.U., İ.U.; Analiz ve verilerin yorumlanması: V.A.D., G.A.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: D.K.U., V.A.D, G.A.

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Bu makalede yer alan çalışmalarımıza katkılarından dolayı zamansız bir şekilde aramızdan ayrılan hocamız Prof. Dr. Erol ARMAĞAN'a teşekkür ederiz.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Stone CK, Humphries R. Neurologic Emergencies, in Current Diagnosis & Treatment. 2017. p. 636-67.
2. Grotta JC, Albers GW, Broderick JP, et al. The Neurovascular Unit and Responses to Ischemia, in Stroke: Pathophysiology, Diagnosis, and Management 2021. p. 82-91.
3. Andersen SD, Gorst-Rasmussen A, Bach FW, et al. Recurrent stroke: the value of the CHA2DS2VASc score and the essen stroke risk score in a nationwide stroke cohort. 2015. 46. 2491-7.
4. Zhong W, Geng N, Wang P, et al. Prevalence, causes and risk factors of hospital readmissions after acute stroke and transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. 2016. 37(8):1195-202.
5. Rabinstein AA. Update on Treatment of Acute Ischemic Stroke. 2020. 26(2):268-286.
6. Amin HP, Madsen TE, Bravata DM., et al. American Heart Association Emergency Neurovascular Care Committee of the Stroke Council and Council on Peripheral Vascular Disease. Diagnosis, Workup, Risk Reduction of Transient Ischemic Attack in the Emergency Department Setting: A Scientific Statement From the American Heart Association. 2023. 54(3): 109-21.
7. Montaña A, Hanley DF, Hemphill JC 3rd. Hemorrhagic stroke. Handb Clin Neurol. 2021;176: 229-48.
8. Beghi E, Giussani G, Westenberg E, et al. Acute and post-acute neurological manifestations of COVID-19: present findings, critical appraisal, and future directions. Journal of neurology, 2021; 1-10.
9. Abbasi-Oshaghi E, Mirzaei F, Farahani F, Khodadadi I, Tayebinia H. Diagnosis and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): Laboratory, PCR, and chest CT imaging findings. International Journal of Surgery, 2020; 79: 143-53.
10. Conway EM, Mackman N, Warren RQ., et al. Understanding COVID-19-associated coagulopathy. 2022. ;22(10):639-49.
11. Catherine C, Veitinger J, Chou SH. COVID-19 and Cerebrovascular Disease. 2023; 43(2): 219-28.
12. Vural A, Aksoy İ, Ekiz M. The Change in Acute Ischemic Stroke Numbers in the Emergency Service During Early Phase of COVID -19 Pandemic. 2022. 8(1):139-45.
13. Slagman A, Behringer W, Greiner F, et al. German Forum of University Emergency Departments (FUN) in the Society of University Clinics of Germany E.V.. Medical Emergencies During the COVID-19 Pandemic. 2020. 17;117. 545-52.
14. Dhamoon MS, Thaler A, Gururangan K, et al. Acute Cerebrovascular Events With COVID-19 Infection. 2021;52(1):48-56.
15. Lange S, Goodman A., Dias T., Twentyman E., et al. Potential in-direct effects of the COVID-19 pandemic on use of emergency departments for acutelife-threatening conditions-United States. 2020;69(25):795-800.
16. Park B, Bae W, Kim HJ, et al. Impact of COVID-19 pandemic on patients with cardio/cerebrovascular disease who visit the emergency department. 2022;58:100-5.
17. Luo W, Liu X, Bao K. Ischemic stroke associated with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. 2022;269(4):1731-40.
18. Ko JY, Danielson ML, Town M., et al. Risk Factors for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-Associated Hospitalization: COVID-19-Associated Hospitalization Surveillance Network and Behavioral Risk Factor Surveillance System. 2021. 1;72(11): 695-703.
19. Nannoni S, Groot R, Bell S. Stroke in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. 2021;16(2):137-149.
20. Florez WA, Serrato SA, Bosque P., et al. Relationship between the history of cerebrovascular disease and mortality in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. 2020; 197:106183.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Dermatomyozit ve Polimiyozit Tanılarıyla İzlediğimiz Hastaların Klinik Özellikleri ve Tedavi Yönetimi: Tek Merkez Deneyimi

Nagehan DİK KUTLU¹, Hakan GÜDÜCÜ², Belkıs Nihan COŞKUN¹, Burcu YAĞIZ¹, Hüseyin Ediz DALKILIÇ¹, Yavuz PEHLİVAN¹

¹ Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye.

² Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye.

ÖZET

Dermatomyozit (DM) ve polimiyozit (PM) çizgili kas enflamasyonunun yanısıra diğer otoimmün hastalıklar veya malignitenin eşlik edebildiği sistemik hastalıklardır. Biz de merkezimizde takipli DM ve PM tanılı hastaların demografik özelliklerini, organ tutulumlarını, klinik seyirlerini incelemeyi amaçladık. Ocak 1990-Aralık 2022 arasında merkezimizde takipli Bohan ve Peter kriterlerini karşılayan 69 DM ve PM tanılı hastanın kayıtları retrospektif olarak incelendi. DM tanılı hastaların %85'i, PM tanılı hastaların %70'i kadındı. Ortalama başvuru yaşı DM tanılı hastalarda $41,5 \pm 13,5$, PM tanılı hastalarda $48,2 \pm 13,8$ idi. Gottron papülleri görülen en sık cilt bulgusuydu. Bazı hastalarda akciğer tutulumu ve disfaji gözlenmişken kardiyak tutulum hiçbir hastada görülmemişti. DM hastalarında daha yüksek oranda (%73,9) anti nükleer antikor (ANA) pozitifliği mevcuttu ($p<0,01$) ve anti Jo-1 antikoruna İAH ile ilişkiliydi ($p<0,01$). Hastaların %13'ünde maligniteyle ilişkili miyopati görülmüştü. Tek ve çok değişkenli Cox regresyon analizinde tanı yaşı, takip süresi ve malignite mortaliteyle ilişkili bulundu. Hastalarımızın hastalık seyrinin diğer çalışmalarla birçok benzerlik yanında çarpıcı farklılıklar da göstermektedir. Bu durum genetik ve çevresel faktörlere ve tarama şartlarına bağlı olabilir. DM/PM prognozunun bu olası faktörlerle ilişkisini ortaya koymak ve mevcut sonuçları doğrulamak için çok merkezli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Dermatomyozit. Malignite. Mortalite. Otoantikor. Polimiyozit.

Clinical Characteristics and Treatment Management of Patients with Dermatomyositis and Polymyositis: A Single Center Experience

ABSTRACT

Dermatomyositis (DM) and polymyositis (PM) are systemic diseases featuring striated muscle inflammation as well as other autoimmune diseases or malignancy. Here, we aimed to investigate the demographic characteristics, organ involvement, clinical course of patients who were followed up in our center with the diagnosis of DM and PM. The records of 69 patients who were followed up in our center between January 1990 and December 2022 with the diagnosis of DM and PM according to the criteria of Bohan and Peter, were retrospectively reviewed. 85% of patients with DM and 70% of patients with PM were women. The mean age at presentation was 41.5 ± 13.5 years in patients with DM and 48.2 ± 13.8 years in patients with PM. Gottron papules were the most common skin manifestation. While some patients had lung involvement and dysphagia, there was no cardiac involvement in any patient. A greater proportion (73.9%) of DM patients were anti-nuclear antibody (ANA) positive ($p<0,01$) and anti Jo-1 antibody was associated with ILD ($p<0,01$). Malignancy-related myopathy was seen in 13% of patients. Age at diagnosis, duration of follow-up and malignancy were found to be associated with mortality in univariate and multivariate Cox regression analysis. The course of disease in our patients showed many similarities with other studies, but also striking differences. This may be due to genetic and environmental factors and screening conditions as well. Prospective multicenter studies are needed to clarify the associations of DM/PM prognosis with these possible factors and to confirm the current results.

Keywords: Autoantibody. Dermatomyositis. Malignity. Mortality. Polymyositis.

Geliş Tarihi: 12.Haziran.2024
Kabul Tarihi: 20.Ağustos.2024

Dr. Nagehan DİK KUTLU
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Romatoloji Bilim Dalı,
Bursa, Türkiye.
Tel: 0506 344 26 81
E-posta: nagehandik55@hotmail.com

Yazarların ORCID Bilgileri:

Nagehan DİK KUTLU: 0000-0003-2100-7300
Hakan GÜDÜCÜ: 0009-0006-3181-2660
Belkıs Nihan COŞKUN: 0000-0003-0298-4157
Burcu YAĞIZ: 0000-0002-0624-1986
Hüseyin Ediz DALKILIÇ: 0000-0001-8645-2670
Yavuz PEHLİVAN: 0000-0002-7054-5351

Polimiyozit (PM) ve dermatomiyozit (DM) idiyopatik enflamatuvar miyozitlerin (IIM) başlıca iki alt grubunu oluşturmaktadır¹. İskelet kaslarında orta veya şiddetli güçsüzlük ve kronik enflamasyon mevcuttur. Simetrik ve genellikle ilerleyici olan proksimal kas güçsüzlüğüne ek olarak kas enzimlerinde artış, kas biyopsisinde miyozit kanıtı, tipik elektromiyografi (EMG) bulguları ile tanı konur². DM'de heliotrop raş, gottron papülleri, yaka ve şal belirtisi gibi tipik deri döküntüleri de görülür³. Kas enflamasyonu ile birlikte cilt ve eklem tutulumu, gastrointestinal sistem, akciğer ve kardiyak tutulum gibi bulgular gösterebilirler. Kas hasarının sonucu olarak kreatin kinaz (CK), aldolaz, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT) ve laktat dehidrojenaz (LDH) gibi kas enzimlerinde artış görülür⁴.

PM / DM nadir görülen hastalıklar olması nedeniyle epidemiyolojik çalışmalar oldukça sınırlı sayıdadır. Çalışmalarda büyük farklılıklar olmakla birlikte son yapılan çalışmalar, 100.000 kişi-yıl başına 4.27 ile 7.89 arasında değişen IIM insidans oranlarını ve 100.000 kişi-yıl başına 9.54 ile 32.74 vaka arasında değişen prevalans oranlarını bildirmiştir^{5,6}. DM'de hastalık başlangıcı biri 5-14, diğeri 45-64 yaşlarında olmak üzere iki dönemde pik yapar⁷. PM ise çocuklukta nadirdir ve esas olarak yaşamın ikinci on yılından sonra ortaya çıkar. En sık hastalık başlangıç yaşı 45 ila 60 yaş arasındadır⁸. DM ve PM kadınlarda ve Afrikalı-Amerikalılarda daha yaygın görülmektedir⁶.

PM/DM'ye diğer otoimmün hastalıklar ve malignite eşlik edebilir, bu nedenle ayrıntılı bir klinik değerlendirme yapmak gerekmektedir. Mide kanseri ile ilişkili ilk PM vakası Stertz tarafından 1916' da bildirilmişken⁹ aynı yıl DM'nin meme kanseri ile ilişkili olduğu gündeme gelmiş¹⁰, sonraki çalışmalar da malignite ile ilişkiyi desteklemiştir¹¹⁻¹³. DM veya PM'li hastalarda miyozite özgü çeşitli otoantikolar tanımlanmıştır, en sık görülen antikor olan Anti-Jo-1, aynı zamanda hastalık aktivitesi ile ilişkilidir¹⁴. Transkripsiyon aracı faktör 1 γ (anti-TIF1 γ) ile nükleer matris proteini-2 (NXP-2) antikorları da malignite riskini öngören diğer iki otoantikordur^{15,16}. Melanom farklılaşmasıyla ilişkili protein 5 (anti-MDA5) pozitifliği hayatı tehdit eden ilerleyici akciğer hastalığı ile ilişkilendirilmişken¹⁷ Mi2 pozitif olan hastalarda interstisyel akciğer hastalığı (İAH) ve malignitenin daha az oranda görüldüğü¹⁸ ve bu hastalarda tedaviye yanıtın daha iyi olduğu görülmüştür¹⁹. Tüm bu antikorlar erken tanıyı kolaylaştırma, prognozu öngörme ve böylece prognozu kötü olan hastalar için optimal tedaviyi belirlemeyi sağlamaları açısından oldukça önemli olabilirler. PM/DM hastalarında kanser için bilinen diğer risk faktörleri ise ileri yaş, erkek cinsiyet, disfaji, cilt nekrozu, kutanöz vaskülit, hastalığın hızlı başlangıcı ile CK, C reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH)

artışıdır²⁰. Prognoz eşlik eden komorbiditelere ve organ tutulumuna göre değişkenlik gösterir. Yıllar içerisinde artan klinik deneyim, tanımlanan otoantikolar daha erken tanı ve prognoz tayinine vesile olsa da DM'li ve PM'li hastalar için bildirilen morbidite, organ tutulumu ve bunlarla mortalite arasındaki ilişki durumları ise çalışmalarda farklılık göstermektedir. Biz de kliniğimizde takipli DM ve PM tanılı hastaların klinik seyirlerinin özelliklerini incelemeyi ve herhangi bir klinik ya da laboratuvar bulgunun bu hastalıkların prognozunu öngörmede etkili olup olmadığını ortaya koymayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Ocak 1990 ile Aralık 2022 yılları arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Kliniği'nde takip edilen toplam 69 DM/PM tanılı hasta için retrospektif monosentrik bir çalışma gerçekleştirildi. Retrospektif dosya incelemesi niteliği nedeniyle her hastadan yazılı bilgilendirilmiş onam alınmadı. Hastaların demografik ve klinik verileri dosyalarından geriye dönük olarak incelendi. PM veya DM tanısı (I) simetrik proksimal kas güçsüzlüğü; (II) serum CK değerinin artması; (III) güneşe maruz kalan bölgelerde heliotropik döküntü, Gottron papülleri, malar eritem, poikiloderma gibi tipik deri lezyonlarının varlığı ve periungual veya kütiküler değişiklikler; (IV) tipik elektromiyografik bulgular (miyopatik potansiyel, düşük amplitüdü, kısa süreli polifazik aksiyon potansiyelleri, fibrilasyon, pozitif keskin dalgalar, artan ekleme gerilimleri ve spontan yüksek frekanslı deşarjlar); ve (V) dejeneratif ve enflamatuvar değişiklikleri gösteren kas biyopsi bulgularından ibaret Bohan ve Peter kriterlerine dayanıyordu^{2,21}. PM tanısı III numaralı kriter hariç diğer dört kriter, DM tanısı ise beş kriterin hepsine dayanıyordu. Tıbbi kayıtlar retrospektif olarak incelendi ve hastaların tanı anındaki sosyodemografik özellikleri (yaş, cinsiyet); eşlik eden bağ doku hastalığı ve malignite durumu ile kutanöz, kardiyak, pulmoner tutulum ve yutma güçlüğü durumu; laboratuvar parametreleri (tanı anındaki CK, LDH, AST, ALT, lökosit, lenfosit, nötrofil, hemoglobin, platelet değerleri ile akut faz reaktanları); standart yöntemlerle analiz edilen otoantikolar [anti nükleer antikor (ANA), Jo-1, Ro-52, PM-Scl, RNP]; çalışmanın yapıldığı tarihte hastaların hayatta kalma durumları, ölüm gerçekleşmiş ise ne zaman ve neden gerçekleştiği ile ilgili veriler elde edildi. İmmünofloresan ile bakılan numunede titre $\geq 1:80$ ise ANA pozitif kabul edildi. Kardiyovasküler hastalık arteriyel, venöz veya pulmoner tromboembolik hastalık, iskemik kalp hastalığı, aritmiler, felç veya pulmoner hipertansiyon olarak tanımlanırken pulmoner hipertansiyon, ekokardiyogram (tahmini PSAP ≥ 40 mmHg) ve/veya kardiyak kateterizasyon (ölçülen PSAP ≥ 25 mmHg)

Dermatomyozit ve Polimiyozit: Tek Merkez Deneyimi

ile tanımlandı. İAH, diğer nedenler dışlandıktan sonra, uyumlu semptomlar (yeni başlayan efor dispnesi ve/veya kuru öksürük ve/veya başka bir neden olmaksızın ateş) ve akciğer röntgeni, yüksek çözünürlüklü akciğer bilgisayarlı tomografisi ve/veya uyumlu akciğer biyopsisi ile uyumlu görüntülemenin yanı sıra uyumlu solunum fonksiyon testleri olarak tanımlandı. Hastaların EMG, manyetik rezonans (MR) ve histopatolojik bulguları, takip süreleri ve kullandıkları tedaviler kaydedildi. Takip süresi, tanıdan ölüm tarihine ya da hastaneye en son yapılan ziyarete kadar geçen süre olarak tanımlandı. Ölüm nedeni tıbbi kayıtlardan elde edilen verilere göre belirlendi. Kesin tanısı inklüzyon cisimciği miyoziti veya nekrotizan otoimmün miyozit olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Etik Kurulu tarafından 28.06.2021 tarihinde onaylandı (Onay Numarası: 2021-10/13).

Biyostatistiksel Analiz

Çalışma grubunun değerlendirilmesi tanımlayıcı istatistiklerle yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığı Kolmogrov-Smirnov/Shapiro-Wilk testi ile belirlendi. Normal dağılan veriler ortalama \pm standart sapma ile; normal dağılmayan veriler ise ortanca (minimum- maksimum) ile ifade edildi. Normal dağılan veriler için parametrik, normal dağılmayan veriler için non-parametrik testler kullanıldı. Kategorik veriler sayı ve yüzde (%) olarak belirtildi. İkili gruplar bağımsız örneklem t testi veya Mann-Whitney U testi ile; kategorik bağımlı ve bağımsız değişkenler ise ki-kare (χ^2) testi ile analiz edildi. $p < 0,05$ düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Mortalite ile ilişkili faktörleri belirlemek için Cox, tek değişkenli ve çok değişkenli orantılı hazard regresyon modelleri hesaplandı. Tehlike oranları (HR:Hazard ratio) %95 güven aralıkları (CI) ile verildi.

Bulgular

Temel Özellikler

32 yıl içinde kliniğimizde tanı alan 69 enflamatuvar miyopati tanı hastanın 46'sı DM (%67), 23'ü (%33) PM idi. DM ile takipli hastaların 39'u (%85) kadın, 7'si (%15) erkek iken PM ile takipli hastaların 16'sı (%70) kadın, 7'si (%30) erkek idi. Başvuru yaşı DM tanı hastalar için ortalama $41,5 \pm 13,5$ iken PM'li hastalar için ortalama $48,2 \pm 13,8$ idi.

Klinik Bulgular

DM'li hastalarda en sık rastlanan karakteristik cilt bulgusunun gottron papülleri olduğu görüldü. DM'li 28 hastada (%61) gottron papülleri, 23 hastada (%50) heliotrop raş, 10 hastada (%22) v yaka belirtisi, 8 hastada (%17) şal belirtisi mevcuttu.

69 hastanın 11'inde (%16) başka bir sistemik otoimmün hastalık eşlik etmekteydi, bunların çoğu (%91) DM ile takipliydi ve hepsi kadındı. DM ile takipli 4 hastada sistemik lupus eritematozus (SLE), 2 hastada sjögren sendromu (SS), 1 hastada juvenil idiyopatik artrit ve 3 hastada mikts bağ doku hastalığı (MBDH) mevcutken PM ile takipli 1 hastada ise sistemik skleroderma (SSc) eşlik etmekteydi. 20 hastada (%29) akciğer tutulumu vardı, bunların 13'ü DM, 7'si PM tanı idi. DM'li hastalarda akciğer tutulum oranı % 28, PM'li hastalarda ise %30 idi. 4 PM, 2 DM ile takipli toplam 6 hastada (%9) yutma güçlüğü mevcutken kalp tutulumu hiçbir hastada görülmemişti.

Biyopsi ve Görüntüleme Sonuçları

25 (%36) hastaya cilt biyopsisi yapılmıştı. 16 hastanın (%23) cilt biyopsisi DM ile uyumlu iken 1 hastanın eritema nodozum, 1 hastanın lupus düşündürülen bulguları mevcuttu, 7 hastanın biyopsi bulguları ise romatolojik açıdan anlamlı değildi. 27 hastaya kas biyopsisi yapılmıştı. 23 hastanın (%33) kas biyopsisi enflamatuvar süreci desteklerken 1 hastadaki atrofik değişiklikler kronik dönemle uyumlu olabilir şeklinde yorumlanmıştı. 3 hastanın kas biyopsisi de anlamlı değildi. 40 hastaya elektromiyogram (EMG) yapılmış, 37'sinde (%54) enflamatuvar miyopatik değişiklikler izlenmişti. DM'li 10 hastaya kas MR çekilmiş, 7 hastada (%15) kaslarda ödem ile uyumlu bulgular ve yağlı atrofik görünüm izlenmiş olup bulgular DM'in kas tutulumu açısından anlamlı bulunmuştu.

Laboratuvar Bulguları ve Antikor Varlığı

Hastaların tanı anındaki CK, LDH, AST, ALT, lökosit, nötrofil, lenfosit, hemoglobin değerleri DM ve PM hastalarında farklıydı. Hem PM'li hastalarda hem de DM'li hastalarda anti-nükleer antikor (ANA) pozitifliği yaygın olarak görülmüştü, ancak DM hastaları arasında görülme oranı daha yüksekti (sırasıyla 15/23 [%65.2]; 34/ 46[%73.9]; $p < 0,001$). Ro-52 DM ve PM tanıli hastalarda sırasıyla %28.3 ve %34.8 oranında pozitifliği ($p = 0,579$). Anti-Jo-1 PM tanıli hastalarda DM tanıli hastalara kıyasla daha yüksek pozitiflik oranına sahipti ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi (%17,4'e karşı %6,5, $p = 0,159$). Hastaların demografik verileri, klinik bulguları ve tanı anındaki laboratuvar değerleri ile bunların hastalar arasındaki dağılımı Tablo 1'de özetlenmiştir.

Malignite

9 hastada (%13) ise malignite ile ilişkili miyopati mevcuttu. Bunların 7'si kadın, 2'si erkekti. DM'li hastalarda malignite oranı %15 (6 K, 1 E), PM'li hastalarda ise % 9 (1 K, 1 E) idi. Malignite gelişen grupta tanı anındaki yaş ortalaması DM'li hastalar için $42,4 \pm 13,4$ iken PM'li hastalar için $61 \pm 5,7$ idi. Malignite ile ilişkili olmayan grupta ise tanı anındaki yaş ortalaması DM'li hastalar için $41,3 \pm 13,7$ iken

Tablo I. DM ve PM ile takipli hastaların demografik, klinik ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

| Değişkenler | TÜM HASTALAR (n=69) | DM (n=46) | PM (n=23) | p |
|---------------------------------|------------------------|------------------|------------------|---------------------|
| Tanı Yaşı | 43,8 ± 13,9* | 41,5 ± 13,5* | 48,2 ± 13,8* | 0,059 ^m |
| Kadın cinsiyet, n (%) | 55 (79,7) | 39 (84,8) | 16 (69,6) | 0,204 χ^2 |
| Takip süresi # | 104 (4-372)** | 118,5 (12-372)** | 94,95 ± 69,54 * | 0,109 χ^2 |
| Gottron papül, n (%) | 28 (40,6) | 28 (60,9) | 0 | <0,001 χ^2 |
| Heliotropik raş, n (%) | 23 (33,3) | 23 (50) | 0 | <0,001 χ^2 |
| Akciğer tutulumu, n (%) | 20 (29) | 13 (28,3) | 7 (30,4) | 0,851 χ^2 |
| Kalp tutulumu | 0 | 0 | 0 | - |
| Yutma güçlüğü, n (%) | 6 (8,7) | 2 (4,3) | 4 (17,4) | 0,07 χ^2 |
| Overlap, n (%) | 11 (15,9) | 10 (21,7) | 1 (4,3) | 0,063 χ^2 |
| Malignite, n (%) | 9 (13) | 7 (15,2) | 2 (8,7) | ----- |
| ESH (mm/h) | 28 (4-90) | 29 (4-90) | 24 (7-60) | 0,122 ^m |
| CK (IU/L) | 509 (12-24952) | 190 (12-13100) | 3489 (140-24952) | <0,01 ^m |
| LDH (U/L) | 358 (123-1592) | 337 (123-1501) | 569 (278-1592) | 0,003 ^m |
| AST (U/L) | 67 (12-814) | 40 (12-468) | 101 (33-814) | 0,031 ^m |
| ALT (U/L) | 55 (3-346) | 36 (3-346) | 106 (21-342) | 0,002 ^m |
| Albumin (g/L) | 40 (17-50) | 39,6 ± 4,7 | 37 ± 9 | 0,706 ^m |
| Kreatinin (mg/dL) | 0,66 (0,38-1,17) | 0,69 (0,40-1,17) | 0,6 ± 0,12 | 0,150 ^m |
| Lökosit (10 ³ /mL) | 7,3 (1,1-19,4) | 7,3 ± 3,485 | 9,678 ± 3,481 | 0,021 ^m |
| Nötrofil (10 ³ /mL) | 5,75 (1,13-15,1) | 4,837 ± 2,456 | 7,871 ± 3,234 | <0,001 ^m |
| Lenfosit (10 ³ /mL) | 1,58 (0,242-5,47) | 1,586 ± 1 | 1,98 ± 0,951 | 0,034 ^m |
| Hemoglobin (g/dL) | 12,7 (8-15,7) | 12,5 (8-15,2) | 13,1 (8,26-15,7) | 0,161 ^m |
| Trombosit (10 ⁹ /mL) | 287 ± 104 | 280803 ± 113049 | 303360 ± 89200 | 0,474 ^t |
| ANA | 49 | 34 | 15 | <0,001 χ^2 |
| Jo-1 | 7 | 3 | 4 | 0,159 χ^2 |
| Ro52 | 21 | 13 | 8 | 0,579 χ^2 |
| PM-Scl | 3 | 2 | 1 | 1 χ^2 |

DM: Dermatomyozit, PM: Polimiyozit, K: Kadın, E: Erkek, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, CK: Kreatin kinaz, LDH: Laktat dehidrojenaz, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, ANA: Anti nükleer antikor.

P<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

* Normal dağılımlar için ortalama ± standart sapma kullanılmıştır.

** Normal dağılmayanlar için ortanca, minimum ve maksimum değerler kullanılmıştır.

Takip süresi ay cinsinden verilmiştir.

^m: Mann-Whitney U testi, ^t: Bağımsız örneklem t testi, χ^2 : Ki-kare testi.

Tablo II. Malignitesi olan DM veya PM tanılı hastaların klinik seyirleri

| Hasta | Tanı yaşı | Cinsiyet | Tanı | CK | Hastalık başlangıcı ile malignite arasındaki süre* | Kanser bölgesi | Kanser tedavisi | Takip süresi* | Tanıdan ölüme kadar geçen süre* | Ölüm sebebi |
|-------|-----------|----------|------|------|--|----------------|-----------------|---------------|---------------------------------|-------------|
| H1 | 57 | K | PM | 804 | 0 | Meme | Operasyon+RT+KT | 63 | - | - |
| H2 | 43 | K | DM | 770 | -48 | Over | Operasyon+KT | 12 | 12 | Malignite |
| H3 | 65 | K | DM | 1693 | +42 | Meme | Operasyon+KT+RT | 57 | 57 | Pnömoni |
| H4 | 38 | K | DM | 814 | -18 | Meme | Operasyon+KT | 30 | - | - |
| H5 | 40 | K | DM | 56 | +35 | Dil kökü | RT+KT | 35 | 35 | Malignite |
| H6 | 37 | K | DM | 7780 | -60 | Meme | Operasyon+KT | 143 | - | - |
| H7 | 22 | K | DM | 83 | -14 | Nazofarenks | RT+KT | 102 | - | - |
| H8 | 52 | E | DM | 810 | 0 | Akciğer | RT+KT | 21 | 21 | Malignite |
| H9 | 65 | E | PM | 3594 | +10 | Mide | Almadı | 19 | 19 | Pnömoni |

PM: Polimiyozit, DM: Dermatomyozit, CK: Kreatin kinaz, H!: Hasta, K: Kadın, E: Erkek, RT: Radyoterapi, KT: Kemoterapi.

*Süreler ay cinsinden verilmiştir.

Dermatomyozit ve Polimiyozit: Tek Merkez Deneyimi

Tablo III. Otoantikörler ile DM/PM tanılı hastaların demografik ve klinik özellikleri arasındaki ilişki

| | ANA | | Jo-1 | | Ro52 | | PM-Sci | |
|----------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|----------|-----------|
| | Pozitif | Negatif | Pozitif | Negatif | Pozitif | Negatif | Pozitif | Negatif |
| Tanı yaşı, Ort±SD | 44,9±15 | 41,1±10,8 | 44,7±14,6 | 43,7±13,9 | 46,8±11,3 | 42,4±14,8 | 36,3±9 | 44,1±14 |
| Kadın, n (%) | 39 (70,9) | 16 (29,1) | 4 (7,3) | 51 (92,7) | 16 (29,1) | 39 (70,9) | 3 (5,5) | 52 (94,5) |
| Erkek, n (%) | 10 (71,4) | 4 (28,6) | 3 (21,4) | 11 (78,6) | 5 (35,7) | 9 (64,3) | 0 | 14 (100) |
| DM, n (%) | 34 (73,9) | 12 (26,1) | 3 (6,5) | 43 (93,5) | 13 (28,3) | 33 (71,7) | 2 (4,3) | 44 (95,7) |
| PM, n (%) | 15 (65,2) | 8 (38,8) | 4 (17,4) | 19 (82,6) | 8 (34,8) | 15 (65,2) | 1 (4,3) | 22 (95,7) |
| İAH, n (%) | 15 (75) | 5 (25) | 6 (30) | 14 (70) | 9 (45) | 11 (55) | 1 (5) | 19 (95) |
| Yutma güçlüğü, n (%) | 4 (66,7) | 2 (33,3) | 0 | 6 (100) | 1 (16,7) | 5 (83,3) | 0 | 6 (100) |
| Malignite, n (%) | 8 (88,9) | 1 (11,1) | 0 | 9 (100) | 3 (33,3) | 6 (66,7) | 1 (11,1) | 8 (88,9) |
| Mortalite, n (%) | 10 (100) | 0 | 0 | 10 (100) | 5 (50) | 5 (50) | 0 | 10 (100) |

DM: Dermatomyozit, PM: Polimiyozit, ANA: Anti nükleer antikor, Ort: Ortalama, SD: Standart sapma, İAH: İnterstisyel akciğer hastalığı.

PM'li hastalar için 47±13,8 idi. Malignitenin eşlik ettiği 7 DM hastasının 4'ü (3 K, 1 E), 2 PM hastasının ise 1'i (1 E) ölmüştü. 3 hastada (%4) miyopati tanısı konduktan sonraki ilk bir yıl içinde, toplamda 5 hastada (%7) ilk 4 yıl içinde malignite gelişmişti. 4 hastada (%6) ise miyopati maligniteden sonra ortaya çıkmıştı. Malignitesi olan DM/PM tanılı hastaların klinik seyirleri Tablo II'de özetlenmiştir.

Klinik Bulguların Malignite Üzerindeki Etkisi

Malignite eşlik eden ve etmeyen hastalar arasında heliotrop raş görülme oranları aynı iken (%33,3; p=1), gottron papülü malignitenin eşlik ettiği 9 hastanın 3'ünde, malignite görülmeyen 60 hastanın ise 25'inde mevcuttu (sırasıyla %33,3; %41,7; p=0,635). Heliotrop raş ve gottron papülü ile malignite gelişimi arasında ilişki yoktu. Malignitesi olan 9 hastanın 2'sinde (%22), malignite olmayan 60 hastanın 18'inde akciğer tutulumu mevcuttu (p=0,632). Malignite gelişmeyen 60 hastanın 5'inde (%12), malignite gelişen 9 hastanın ise 1'inde (%11) yutma güçlüğü mevcuttu. İAH ve yutma güçlüğü ile malignite arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu (p=0,632; p=0,783). Yine takip süresi ile malignite arasında da ilişki saptanmadı (sırasıyla p=0,420).

Laboratuvar Bulguların Malignite Üzerindeki Etkisi

Hastaların tanı anındaki LDH, CK, albümin, ESH, hemoglobin ve lökosit değerleriyle malignite gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmadı (sırasıyla p=0,789; 0,444; 0,263; 0,215; 0,443; 0,233). Malignite gelişmeyen 60 hastanın 41'inde (%68) ANA pozitif iken malignite ile ilişkili miyopatisi olan hastalarda ANA pozitiflik oranı daha yüksekti (8/9 [%89]).

Otoantikörlerin Klinik Bulgular Üzerindeki Etkisi

Malignite gelişen tüm hastalarda anti-Jo-1 negatif iken akciğer tutulumu olan 20 hastanın 6'sında pozitif ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı (%30; p<0,01). Ro-52 akciğer tutulumu, malignite ve mortalite ile ilişkili değildi (sırasıyla p=0,093; p=0,839; p=0,146). Hastaların antikor durumları ile klinik bulgular arasındaki ilişki Tablo III'te özetlenmiştir.

Mortalite

Mortalite oranı DM hastaları için %13 (6/46), PM hastaları için %17 (4/23). Her iki grup arasında ölüm oranları açısından fark yoktu (P=0,629). Ölen hastaların yarısında eşlik eden malignite mevcuttu. PM ile takipli olup malignitesi olan iki hastadan biri (%50), DM ile takipli olup malignitesi olan 7 hastadan dördü (%57) ölmüştü. Malignitesi olan hastaların %56'sı (5/9) ölmüşken, malignitesi olmayan hastaların %8'i (5/60) ölmüştü. Malignite eşlik eden hastalarda beklenildiği üzere ölüm oranları anlamlı bir şekilde daha yüksekti (p<0,001).

Prognostik Faktörlerin Tek ve Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizi

Tek değişkenli Cox regresyon analizinde tanı yaşı (OR: 1,138; %95CI 1,046-1,237; p=0,003), hastalık süresi (OR: 0,969; %95CI 0,949-0,990; p=0,004) ve malignite (OR: 13,750; %95CI 2,770-68,249; p=0,001) mortalite ile ilişkililikten cinsiyet, heliotrop raş, akciğer tutulumu, ritüksimab kullanımı ile bir ilişki saptanmadı. Çok değişkenli regresyon analizinde ise tanı yaşı (OR:1,189; %95CI 1,060-1,334; p=0,003) ve malignite (OR:13,750; %95CI 2,770-68,249; p=0,001) mortalite ile anlamlı şekilde ilişkiliydi (Tablo IV).

Tablo IV. Mortalite öngörüsü için klinik ve laboratuvar özelliklerin tek ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi

| Faktörler | Tek değişkenli analiz | | | Çok değişkenli analiz | | |
|------------------|-----------------------|--------------|-------|-----------------------|----------------|-------|
| | OR | %95CI | p | OR | %95CI | p |
| Tanı yaşı | 1,138 | 1,046-1,237 | 0,003 | 1,189 | 1,060-1,314 | 0,003 |
| Hastalık süresi | 0,969 | 0,949-0,990 | 0,004 | - | - | - |
| Malignite | 13,750 | 2,770-68,249 | 0,001 | 13,750 | (2,770-68,249) | 0,001 |
| Cinsiyet | 0,979 | 0,184-5,223 | 0,980 | - | - | - |
| Raş | 1,404 | 0,354-5,568 | 0,630 | - | - | - |
| Akciğer tutulumu | 1,059 | 0,245-4,583 | 1,059 | - | - | - |
| Ritüksimab | 0,488 | 0,095-2,515 | 0,391 | - | - | - |

OR: Olasılık oranı, %95CI: %95 Güven aralığı. p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Tedavi

Hastaların tümünde başlangıç tedavisinde glukokortikoid mevcuttu. Başlangıç tedavisi olarak hastaların 25'ine (%36) metotreksat, 26'sına (%38) azatioprin, 30'una (%43,5) hidroklorokin verilmişken sadece tanı nöroloji kliniğinde konmuş ve tedavisi burada düzenlenmiş olan bir hasta tarafımıza başvurmadan önce mikofenolat mofetil almıştı. İkisinde akciğer tutulumu olan üç hasta (%4) ise başlangıç tedavisi olarak siklofosamid almıştı. İdame tedavi olarak DM ile takipli hastaların %26,1'i, PM'li hastaların %43,5'i ritüksimab almıştı. Hiçbir hastanın tanı anında intravenöz immünoglobulin (IVIG) ihtiyacı olmamışken takip eden süreçte DM tanılı 6, PM tanılı 2 hastaya IVIG verilmişti. IVIG alan hiçbir hastada mortalite gözlenmemişti. Hastaların tedavileri Tablo V'de özetlenmiştir.

Tablo V. DM ve PM hastalarının aldıkları tedaviler

| | Tüm hastalar n=69 | DM n=46 | PM n=23 | P |
|-----------------------|----------------------|------------|------------|--------------|
| Metotreksat, n (%) | 50 (72,5) | 31 (67,4) | 19 (82,6) | 0,182 |
| Azatioprin, n (%) | 30 (43,5) | 19 (41,3) | 11 (47,8) | 0,606 |
| Hidroklorokin, n (%) | 50 (72,5) | 37 (80,4) | 13 (56,5) | 0,036 |
| MMF, n (%) | 8 (11,6) | 4 (8,7) | 4 (17,4) | 0,288 |
| Glukokortikoid, n (%) | 69 (100) | 46 (100) | 23 (100) | --- |
| Ritüksimab, n (%) | 22 (31,9) | 12 (26,1) | 10 (43,5) | 0,144 |
| IVIG, n (%) | 8 (11,6) | 6 (13) | 2 (8,7) | 0,595 |
| Siklofosamid, n (%) | 14 (20,3) | 12 (26,1) | 2 (8,7) | 0,090 |

DM: Dermatomiyozi, PM: Polimiyozit, MMF: Mikofenolat Mofetil, IVIG: İntravenöz immünoglobulin.
P<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Tartışma ve Sonuç

DM ve PM nadir görülen hastalıklar olduğu için büyük kohortlarda inceleme yapmak zordur ve belki çok merkezli araştırmalar gerekmektedir, ancak tek merkez deneyimlerinin paylaşılması hastalık spektrumunun ortaya konması açısından literatüre anlamlı katkı sağlayabilir. Biz de 32 yıllık tek merkez deneyimimizi paylaşmayı amaçladık. Çalışmamızda DM ile takipli hastaların %85'i (39/46), PM ile takipli hastaların %70'i (16/23) kadın iken ortalama tanı yaşı DM tanılı hastalar için 41,5±13,5 PM'li hastalar için 48,2± 13,8 idi. Çalışmalarda farklı oranlara rastlansa da çoğunda olduğu gibi bizim kohortumuzda da enflamatuvar miyopatilerin kadınlarda görülme oranı bariz bir şekilde daha yüksekti (19,22-25) Çalışmamızda tanı anındaki yaş ortalamaları da literatür ile benzerdi (19,22-28).

SLE, SS, romatoid artrit (RA), MBDH ve skleroderma gibi diğer otoimmün bağ doku hastalıklarının gerek DM gerek PM hastalarında overlap şeklinde bulunabildiği bilinmektedir (29-33). L Aguile ve

arkadaşları 220 DM ve PM hastasının 31'inde (%14) overlap sendromu olduğunu tespit etti³¹. %48,4'u SSc, %29'u SLE ve %22,6'sı ise RA hastasıydı. Bizim çalışmamızda da DM ve PM ile takipli hastalarımızda benzer oranda overlap sendromu eşlik etmekteydi (11/69; %16).

Salazar-Villa G ve arkadaşlarının çalışmasında 66 DM hastasının 10'unda (%15,2) gottron papülleri, 21'inde (%31,8) heliotrop raş, 17'sinde (%25,8) şal belirtisi, 9'unda (%13,6) V yaka belirtisi, 7'sinde (%10,6) tırnak değişiklikleri, 5 hastada (%7,6) poikiloderma görülmüşken tamirci eline hiç rastlanmamıştı²². Bizim çalışmamızda ise farklı oranlarda gottron papülleri, heliotrop raş, v yaka belirtisi ve şal belirtisi mevcutken benzer şekilde hiçbir hastada tamirci eline rastlanmadı. Kayıt sistemimizde olası diğer cilt bulguları ile ilgili yeterli veri yoktu.

Miyozitli hastalarda kardiyak tutulum için literatürde çok çeşitli görülme oranları bildirilmiş olsa da bugüne kadar yapılan çalışmalarda kalp tutulumu hastalık aktivitesiyle ilişkilendirilememiştir³⁴. Euromyositis kayıtlarına göre kalp ile ilgili semptomlar DM ve PM hastalarının %9'unda mevcuttu³⁵. Torres C ve arkadaşlarının çalışmasında 107 hastanın 30'unda (%28) kardiyak tutulum mevcutken³⁶ Diederichsen LP ve arkadaşları 14 hastanın 9'unda (%64) kardiyak anormallik saptadı³⁷. Bizim hastalarımızın hiçbirinde kardiyak tutulum görülmemişti, ancak hastalarımızda kalp tutulumunu tespit etmek için yapılan rutin bir çalışma yöntemi mevcut değildi ve takipleri süresince aşikar kardiyak semptomu olmayıp kalp kası tutulumu olan hastalar subklinik kardiyak bulguları olmasına rağmen tespit edilememiş olabilir. Son yıllarda kalp tutulumunu saptamak için yapılan invazif olmayan ve hassas tekniklerin rutin olarak kullanılmaya başlanması ile miyozitte kalp tutulumuna ilişkin daha doğru bir kanıya varmak mümkün olabilir.

Literatürde PM ve DM hastalarının yutma güçlüğü oranları da çok farklı şekilde rapor edilmiştir. Bu oran Bohan ve arkadaşlarının çalışmasında %12, Salazar ve arkadaşlarının çalışmasında %26,7, Sonies ve arkadaşlarının çalışmasında %50-60, idi^{11,22,38}. İsveç'ten Ortega HFE'nin 2023 yılına ait tezinde 940 kadın hastanın 353'ünde (%42,1), 393 erkek hastanın 152'sinde (%43,4) yutma güçlüğü mevcuttu ve anti-Jo-1 pozitif olanlarda negatif olanlara göre daha az sıklıkta idi³⁹, oysa ki Shanshan Li ve arkadaşlarının çalışmasında anti-jo-1 pozitif olanlarda yutma güçlüğü daha sık idi⁴⁰. Bizim çalışmamızda ise DM ile takipli hastaların %4,3'ünde (2/46), PM ile takipli olanların %17,4'ünde (4/23) yutma güçlüğü mevcuttu (p=0,07). Jo-1 negatif 62 hastanın 6'sında yutma güçlüğü varken Jo-1 pozitif 7 hastanın hiçbirinde yutma güçlüğü mevcut değildi. Çalışmamıza göre Shanshan Li ve arkadaşlarının çalışmasında⁴⁰ olduğu gibi anti-Jo-1 yutma güçlüğü ile ilişkili değildi (p=0,389). Yutma güçlüğü olan 6 hastanın 1'i (%16,7), olmayan

Dermatomyozit ve Polimiyozit: Tek Merkez Deneyimi

63 hastanın 9'u (%14,3) ölmüştü. Her ne kadar yutma güçlüğü şiddetli hastalık seyri ve mortalite ile ilişkilendirilmiş olsa da çalışmamızda Shanshan Li ve arkadaşlarının çalışmasında⁴⁰ olduğu gibi yutma güçlüğü ile mortalite arasında ilişki saptanmadı (p=0,874).

Marie ve arkadaşlarının 2002'deki retrospektif çalışmasında İAH sıklığı %23,1 idi⁴¹. Kang ve arkadaşlarının çalışmasında 29 hastada (%40,3) İAH gelişmişti⁴². Bizim çalışmamızda ise akciğer tutulumu PM ve DM hastalarında benzer oranlardaydı (sırasıyla %30 ve %28), tüm hastalardaki oran ise %29 idi. Oysa ki Fathi ve arkadaşları hastaların %65'inde İAH ile uyumlu radyolojik bulgular ya da restriktif ventilatuvar defektler gözlemlediklerini bildirmişti⁴³, Fathi ve arkadaşlarının daha yüksek bir oranda İAH saptamış olmaları akciğer hastalığına işaret eden klinik semptomlara bakılmaksızın yeni tanı konmuş tüm PM/DM olgularını incelemiş olmalarından kaynaklanıyor olabilir. Kliniğimizde takipli hastalar İAH ile uyumlu klinik semptomları olmaları halinde akciğer tutulumu açısından değerlendirilmişlerdi.

Gonzalez ve arkadaşlarının çalışmasında⁴⁴ ANA pozitiflik oranı IIM hastalarda ortalama %60 iken Taborda ve arkadaşlarının çalışmasında⁴⁵ %52,2 idi. Kolombiya çalışmasında DM'de %82,6; PM'de %72,7 idi²². Çalışmalarda DM'de diğer IIM'lere kıyasla daha yüksek pozitiflik oranı mevcuttu. Bizim çalışmamızda da DM ile takipli hastaların ANA pozitiflik oranı daha yüksekti (DM için %73,9; PM için %65; p=0,453). Gonzalez ve arkadaşlarının çalışmasında en sık görülen miyozit ilişkili otoantikorlar (MAA) anti-Ro-52 (%17,6) ve anti-PM-Scl (%7,5) idi⁴⁴. Bizim çalışmamızda da Ro-52 ve PM-Scl en sık görülen MAA'dı ve bu antikorlar akciğer tutulumu, malignite ve mortalite ile ilişkili değildi (sırasıyla Ro-52 için p=0,093; p=0,839; p=0,146 ve PM-Scl için p=0,865; p=0,286; p=0,466). Oysa ki Jo-1 ile akciğer tutulumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (p<0,001), malignite ve mortalite ile bir ilişki yoktu (sırasıyla p=0,280; p=0,251).

Daha önce bildirilen bazı çalışmalarda PM ve DM hastalarının mortalitesinin 5 yılda %12,3-60,1 aralığında olduğu raporlanmışken 10 yılda %42-%74 arasında raporlanmıştır⁴⁶⁻⁵⁰. Bizim çalışmamızda 1 yılda mortalite oranı %4,3; 2 yılda mortalite oranı %10,1; 5 yılda mortalite oranı %29 idi. Yine bu çalışmalardaki en yaygın ölüm nedenleri kalp veya akciğer tutulumu, kanser ve enfeksiyon olduğu halde bizim çalışmamızda ölümleri hastanemiz dışında gerçekleşen 4 hastanın ölüm nedeni belirsizken 3 hastaninkisi kanser ve 3 hastaninkiyse pnömoni idi. Pnömoni nedeniyle ölen 2 hastanın birinde meme diğerinde mide kanseri mevcuttu. Ölen 3 hastada akciğer tutulumu mevcuttu (3/10; %30; p=0,939). Çalışmamızda kanser ve pnömoni önde gelen ölüm

nedenleri idi. Akciğer tutulumu ile mortalite arasında istatistiksel olarak ilişki ortaya konmadığından mortalite üzerinde etkili asli bir faktör olarak değerlendirilmedi. 1, 2 ve 5 yıllık sağkalım oranları DM hastaları için sırasıyla %97,8; 91,3; 71,7 iken PM hastaları için sırasıyla %91,3; %87 ve %69,6 idi. Torres ve arkadaşlarının çalışmasında Cox çok değişkenli analizde sol ventrikül disfonksiyonu ve kanser varlığı mortalite ile ilişkili iken³⁶ bizim çalışmamızda çok değişkenli Cox regresyon analizinde tanı yaşı ve beklenildiği üzere malignite mortalite ile anlamlı şekilde ilişkiliydi.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Bunlardan biri günümüzde DM/PM için oldukça önem arzeden Mi2, melanom farklılaşmasıyla ilişkili gen 5 (MDA5), transkripsiyonel aracı faktör 1 gama (TIF1-gama), nükleer matriks proteini 2 (NXP-2), SRP gibi miyozit spesifik otoantikorların kliniğimizde bakılmıyor olmasıdır. Bir diğer kısıtlılık ise çalışmamız retrospektif olduğundan hastalarla ilgili bazı verilerin eksik kaydedilmiş olmasıdır.

Bu çalışma DM/PM hastalarında malignite prevalansının yüksek olduğunu ve bunun sağkalım azalmasıyla ilişkili olduğunu doğrulamıştır. Malignite tanıdan sonra en geç ilk 42 ay içinde ortaya çıkmıştır, bu nedenle tanı konduktan sonraki süreçte özellikle ilk 4 yıl malignite gelişimi açısından yakın izlem doğru bir yaklaşım olacaktır. Ancak daha önceki çalışmalardan farklı olarak bizim çalışmamızda İAH sağkalım üzerinde etkili olmamıştır. Bu durum bizim popülasyonumuzda akciğer tutulumunun hafif seyretmesi ile ilişkili olabilir. Bu durumun aydınlatılması, aynı zamanda mevcut sonuçları doğrulamak ve DM/PM ile takipli hastaların farklı toplumlardaki klinik seyirlerinin otoantikorlarla ilişkilerini ortaya koymak için çok merkezli randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Medicana Bursa Hastanesi Akademik ve Etik Kurul

Onay Tarihi: 27.12.2023

Karar No: 2023/05

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: N.D.K., B.N.C., H.G., B.Y., E.D., Y.P.; Veri toplama ve işleme: N.D.K., H.G.; Analiz ve verilerin yorumlanması: N.D.K., Y.P.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: N.D.K., B.N.C., B.Y.

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Makale yazarlarının destek ve teşekkür beyanı yoktur.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Dalakas, M. C. (1991). Polymyositis, dermatomyositis, and inclusion-body myositis. *New England Journal of Medicine*, 325(21), 1487-1498.

2. Bohan, A., & Peter, J. B. (1975). Polymyositis and Dermatomyositis: (Second of Two Parts). *New England Journal of Medicine*, 292(8), 403-407.
3. Sasaki, H., & Kohsaka, H. (2018). Current diagnosis and treatment of polymyositis and dermatomyositis. *Modern rheumatology*, 28(6), 913-921.
4. Plotz, P. H., Rider, L. G., Targoff, I. N., ve ark. (1995). Myositis: immunologic contributions to understanding cause, pathogenesis, and therapy. *Annals of internal medicine*, 122(9), 715-724.
5. Smoyer-Tomic, K. E., Amato, A. A., & Fernandes, A. W. (2012). Incidence and prevalence of idiopathic inflammatory myopathies among commercially insured, Medicare supplemental insured, and Medicaid enrolled populations: an administrative claims analysis. *BMC musculoskeletal disorders*, 13, 1-13.
6. Findlay, A. R., Goyal, N. A., & Mozaffar, T. (2015). An overview of polymyositis and dermatomyositis. *Muscle & nerve*, 51(5), 638-656.
7. Marvi, U., Chung, L., & Fiorentino, D. F. (2012). Clinical presentation and evaluation of dermatomyositis. *Indian journal of dermatology*, 57(5), 375-381.
8. Yang, S. H., Chang, C., & Lian, Z. X. (2019). Polymyositis and dermatomyositis—challenges in diagnosis and management. *Journal of translational autoimmunity*, 2, 100018.
9. Stertz, G. (1916). Polymyositis. *Berl Klin Wochenschr.*, 53, 488-489.
10. Kankleit, H. (1916). Über primäre nichteitrige Polymyositis. *Dtsch Arch Klin Med*, 120(335), 9.
11. Bohan, A. N. T. H. O. N. Y., PETER, J. B., BOWMAN, R. L., & PEARSON, C. M. (1977). A computer-assisted analysis of 153 patients with polymyositis and dermatomyositis. *Medicine*, 56(4), 255-286.
12. Callen, J. P., Hyla, J. F., Bole, G. G., & Kay, D. R. (1980). The relationship of dermatomyositis and polymyositis to internal malignancy. *Archives of Dermatology*, 116(3), 295-298.
13. Manchul, L. A., Jin, A., Pritchard, K. I., ve ark. (1985). The frequency of malignant neoplasms in patients with polymyositis-dermatomyositis: a controlled study. *Archives of internal medicine*, 145(10), 1835-1839.
14. Rönnelid, J., Helmers, S. B., Storfors, H., ve ark. (2009). Use of a commercial line blot assay as a screening test for autoantibodies in inflammatory myopathies. *Autoimmunity reviews*, 9(1), 58-61.
15. Fujimoto, M., Hamaguchi, Y., Kaji, K., ve ark. (2012). Myositis-specific anti-155/140 autoantibodies target transcription intermediary factor 1 family proteins. *Arthritis & Rheumatism*, 64(2), 513-522.
16. Fiorentino, D. F., Chung, L. S., Christopher-Stine, L., ve ark. (2013). Most patients with cancer-associated dermatomyositis have antibodies to nuclear matrix protein NXP-2 or transcription intermediary factor 1 γ . *Arthritis & Rheumatism*, 65(11), 2954-2962.
17. Sato, S., Hoshino, K., Satoh, T., ve ark. (2009). RNA helicase encoded by melanoma differentiation-associated gene 5 is a major autoantigen in patients with clinically amyopathic dermatomyositis: association with rapidly progressive interstitial lung disease. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 60(7), 2193-2200.
18. Liang, L., Zhang, Y. M., Chen, H., ve ark. (2020). Anti-Mi-2 antibodies characterize a distinct clinical subset of dermatomyositis with favourable prognosis. *European Journal of Dermatology*, 30, 151-158.
19. DeWane, M. E., Waldman, R., & Lu, J. (2020). Dermatomyositis: clinical features and pathogenesis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 82(2), 267-281.
20. Jakubaszek, M., Kwiatkowska, B., & Maślińska, M. (2015). Polymyositis and dermatomyositis as a risk of developing cancer. *Reumatologia/Rheumatology*, 53(2), 101-105.
21. Bohan, A., & Peter, J. B. (1975). Polymyositis and Dermatomyositis: (First of Two Parts). *New England Journal of Medicine*, 292(7), 344-347
22. Salazar-Villa G, Rodriguez-Prada C, Bonfante-Tamara M, ve ark. (2022). Clinical characterization of patients with inflammatory myopathy in 2 tertiary care hospitals in Colombia: A descriptive survey. *Revista Colombiana de Reumatología (English Edition)*, 29(1), 9-18.
23. Furst, D. E., Amato, A. A., Iorga, Ş. R., Gajria, K., & Fernandes, A. W. (2012). Epidemiology of adult idiopathic inflammatory myopathies in a US managed care plan. *Muscle & nerve*, 45(5), 676-683.
24. Hsu, J. L., Liao, M. F., Chu, C. C., ve ark. Reappraisal of the incidence, various types and risk factors of malignancies in patients with dermatomyositis and polymyositis in Taiwan. *Sci Rep* 2021; 11: 4545.
25. Nuño, L., Joven, B., Carreira, P., ve ark. (2017). Registro de pacientes con miopatía inflamatoria de la Sociedad Madrileña de Reumatología: análisis descriptivo. *Reumatología Clínica*, 13(6), 331-337.
26. Mammen, A. L. (2010). Dermatomyositis and polymyositis: clinical presentation, autoantibodies, and pathogenesis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1184(1), 134-153.
27. Tomimitsu, H., Ohta, A., Nagai, M., ve ark. (2016). Epidemiologic analysis of the clinical features of Japanese patients with polymyositis and dermatomyositis. *Modern Rheumatology*, 26(3), 398-402.
28. Balci, M. A., Donmez, S., Saritas, F., Bas, V., & Pamuk, O. N. (2017). The epidemiology of dermatomyositis in northwestern Thrace region in Turkey: epidemiology of dermatomyositis in Turkey. *Rheumatology International*, 37, 1519-1525.
29. Hausmanowa-Petrusewicz, I., Kowalska-Oledzka, E., Miller, F. W., ve ark. (1997). Clinical, serologic, and immunogenetic features in Polish patients with idiopathic inflammatory myopathies. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 40(7), 1257-1266.
30. Troyanov, Y., Targoff, I. N., Tremblay, J. L., ve ark. (2005). Novel classification of idiopathic inflammatory myopathies based on overlap syndrome features and autoantibodies: analysis of 100 French Canadian patients. *Medicine*, 84(4), 231-249.
31. Aguila, L. A., Lopes, M. R. U., Pretti, F. Z., ve ark. (2014). Clinical and laboratory features of overlap syndromes of idiopathic inflammatory myopathies associated with systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis, or rheumatoid arthritis. *Clinical rheumatology*, 33, 1093-1098.
32. Tseng, C. C., Chang, S. J., Tsai, W. C., ve ark. (2017). Sex differential association of dermatomyositis with Sjögren syndrome. *Cmaj*, 189(5), E187-E193.
33. McGrath, E. R., Doughty, C. T., & Amato, A. A. (2018). Autoimmune myopathies: updates on evaluation and treatment. *Neurotherapeutics*, 15(4), 976-994.
34. Trybuch, A., & Tarnacka, B. (2023). Cardiac involvement in polymyositis and dermatomyositis: diagnostic approaches. *Reumatologia*, 61(3), 202.
35. Lilleker, J. B., Vencovsky, J., Wang, G., ve ark. (2018). The EuroMyositis registry: an international collaborative tool to facilitate myositis research. *Annals of the rheumatic diseases*, 77(1), 30-39.
36. Torres, C., Belmonte, R., Carmona, L., ve ark. (2006). Survival, mortality and causes of death in inflammatory myopathies. *Autoimmunity*, 39(3), 205-215.
37. Diederichsen, L. P., Simonsen, J. A., Diederichsen, A. C., ve ark. (2015). Cardiac abnormalities assessed by non-invasive

Dermatomyozit ve Polimiyozit: Tek Merkez Deneyimi

- techniques in patients with newly diagnosed idiopathic inflammatory myopathies. *Clin Exp Rheumatol*, 33(5), 706-714.
38. Sonies, B. C. (1997). Evaluation and treatment of speech and swallowing disorders associated with myopathies. *Current opinion in rheumatology*, 9(6), 486-495.
 39. Ortega, H. F. E. (2023). Studies on Autoantibodies and Inflammatory Markers in Patients with Idiopathic Inflammatory Myopathies. Karolinska Institutet (Sweden).
 40. Li, S., Ge, Y., Yang, H., ve ark. (2019). The spectrum and clinical significance of myositis-specific autoantibodies in Chinese patients with idiopathic inflammatory myopathies. *Clinical Rheumatology*, 38, 2171-2179.
 41. Marie, I., Hachulla, E., Cherin, P., ve ark. (2002). Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis Care & Research: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 47(6), 614-622
 42. Kang, E. H., Lee, E. B., Shin, K. C., ve ark. (2005). Interstitial lung disease in patients with polymyositis, dermatomyositis and amyopathic dermatomyositis. *Rheumatology*, 44(10), 1282-1286.
 43. Fathi, M., Dastmalchi, M., Rasmussen, E., Lundberg, I. E., & Tornling, G. (2004). Interstitial lung disease, a common manifestation of newly diagnosed polymyositis and dermatomyositis. *Annals of the rheumatic diseases*, 63(3), 297-301.
 44. González-Bello, Y., Garcia-Valladares, I., Reyes-Pérez, I. V., ve ark. (2021).
 45. Taborda, A. L., Azevedo, P., & Isenberg, D. A. (2014). Retrospective analysis of the outcome of patients with idiopathic inflammatory myopathy: a long-term follow-up study. *Clin Exp Rheumatol*, 32(2), 188-93.
 46. Dobloug, G. C., Svensson, J., Lundberg, I. E., & Holmqvist, M. (2018). Mortality in idiopathic inflammatory myopathy: results from a Swedish nationwide population-based cohort study. *Annals of the rheumatic diseases*, 77(1), 40-47.
 47. Marie, I. (2012). Morbidity and mortality in adult polymyositis and dermatomyositis. *Current rheumatology reports*, 14, 275-285.
 48. Nuño-Nuño, L., Joven, B. E., Carreira, P. E., ve ark. (2017). Mortality and prognostic factors in idiopathic inflammatory myositis: a retrospective analysis of a large multicenter cohort of Spain. *Rheumatology International*, 37, 1853-1861.
 49. Mustafa, K. N., & Dahbour, S. S. (2010). Clinical characteristics and outcomes of patients with idiopathic inflammatory myopathies from Jordan 1996–2009. *Clinical rheumatology*, 29, 1381-1385.
 50. Yu, K. H., Wu, Y. J. J., Kuo, C. F., ve ark. (2011). Survival analysis of patients with dermatomyositis and polymyositis: analysis of 192 Chinese cases. *Clinical rheumatology*, 30, 1595-1601.

0-24 Aylık Bebeği Olan Annelerin Emzirme Tutumları ve Obezite Ön Yargısı ile İlişkisi

Gülser UNCULAR¹, Arda BORLU²

¹ Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kayseri, Türkiye.

² Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Ana Bilim Dalı, Kayseri, Türkiye.

ÖZET

Bu çalışmada 0-24 aylık bebeği olan annelerin emzirme tutumlarının; Beden Kitle İndeksi (BKİ) değerleri, ağırlık durumları hakkında kendi düşünceleri ve obezite ön yargılarıyla ilişkisini değerlendirmek amaçlanmıştır. Kesitsel, tanımlayıcı tipteki çalışma 0-24 aylık bebeği olan 506 anne ile anket formu aracılığıyla gerçekleştirilmiştir. Çalışmada annelerin tanımlayıcı özellikleri, BKİ değerleri, Emzirme Tutum Değerlendirme Ölçeği (ETDÖ) ve GAMS-27 Obezite Ön Yargı Ölçeği (OÖÖ) kullanılmıştır. Çalışmadan elde edilen veriler IBM SPSS 24.0 istatistik programı ile değerlendirilmiştir. İstatistik testlerde anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir. Verilerin değerlendirilmesinde ANOVA testi, post hoc analizlerde Tukey testi, yapılmıştır. Ölçekler arasındaki puanlar arasındaki ilişki için Spearman korelasyon analizi uygulanmıştır. Annelerin ETDÖ ortalama puanı $106,5 \pm 12,6$ olarak tespit edilmiştir. Gebelik öncesi ağırlık durumlarında kendilerini normal olarak değerlendiren annelerin ETDÖ puan ortalamalarının daha yüksek olduğu saptanmıştır. Annelerin çoğunun (%91,7) obeziteye karşı bakışları ön yargılı veya ön yargılıya eğilimlidir. Çocuğunun ağırlık durumunu normal olarak değerlendiren annelerin ETDÖ puanları, normalden az olarak değerlendiren annelere göre olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Annelerin emzirme tutumları ortalama düzeyde bulunmuştur. ETDÖ ile OÖÖ puanları arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak annelerin büyük çoğunluğunun şişman olmayı kozmetik bir problem olduğunu ifade etmeleri ve OÖÖ göre ön yargıya eğilimli ve ön yargılı olarak değerlendirilmeleri dikkate alınarak, obeziteye karşı kalıp yargıların oluşmaya başladığı öngörülmektedir. Bu nedenle, annelerin obezite ön yargısına karşı farkındalığının artırılması ve emzirme sürecinde desteklenmesi önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Emzirme. Emzirme Tutumu. Obezite. Ön yargı.

Breastfeeding Attitudes of Mothers with 0-24 Month-old Infants and Their Relationship with Obesity Prejudice

ABSTRACT

This study aimed to explore how mothers' attitudes towards breastfeeding infants aged 0-24 months relate to their Body Mass Index (BMI) values, self-perceived weight status, and biases towards obesity. Five hundred six mothers with infants in this age range participated in this cross-sectional study, providing data through a questionnaire. The mothers' Descriptive characteristics, BMI, Breastfeeding Attitude Evaluation Scale (BAES), and GAMS-27 Obesity Prejudice Scale (OPS) were utilized. Statistical analysis using IBM SPSS 24.0 with $p < 0.05$ significance level involved ANOVA and Tukey tests for post hoc comparisons. Relationships between scale scores were explored using Spearman correlation analysis. The mean BAES score for mothers was 106.5 ± 12.6 . Mothers perceiving themselves as having a normal pre-pregnancy weight status had higher BAES scores. The majority of mothers (91.7%) displayed biases towards obesity. Interestingly, mothers who perceived their child's weight status as normal had significantly higher BAES scores compared to those perceiving their child's weight status as below normal. Overall, mothers' breastfeeding attitudes were moderate. There was no significant difference between BAES and OPS scores. However, given that most mothers considered being overweight as mainly cosmetic and were prone to prejudice, according to the OPS, it is anticipated that stereotypes against obesity are emerging. Therefore, raising awareness among mothers about prejudice towards obesity and providing support during breastfeeding is crucial.

Keywords: Breastfeeding. Breastfeeding Attitude. Obesity. Prejudice.

Geliş Tarihi: 19.Nisan.2024

Kabul Tarihi: 23.Ağustos.2024

Gülser UNCULAR
Erciyes Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü,
Kayseri, Türkiye.
Tel: 0539 354 52 52
E-posta: gulseruncular@gmail.com

Yazarların ORCID Bilgileri:

Gülser UNCULAR: 0009-0001-6145-6111

Arda BORLU: 0000-0002-1424-8037

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) doğumdan sonraki ilk bir saat içinde emzirmeye başlanmasını, bebeklerin ilk altı ay boyunca sadece anne sütü ile beslenmelerini, altıncı aydan sonra tamamlayıcı besinlere başlanarak en az iki yaşına kadar emzirmeye devam edilmesini önermektedir¹.

Emzirme; anne ile bebeğin sağlığına, biyolojik ve duygusal yakınlık açısından bir çok olumlu etkisi olan bir beslenme yöntemidir. Anneler açısından bakıldığında, emzirme uterusun hızlı toparlanmasını sağlayarak doğum sonu kanama ve buna bağlı

anemi, over kanseri, meme kanseri riskini azaltmakta, doğum kilolarının hızlı verilmesini ve anne-bebek bağlanmasını sağlamaktadır¹. Emzirmenin sayısız faydası olmasına rağmen, dünya genelinde altı aydan küçük bebeklerin %41'i yalnızca anne sütüyle beslenmiştir². TNSA 2018 verilerine göre altı aydan küçük bebeklerin %41'i sadece anne sütüyle beslenmiş olduğu bildirilmiştir. Ayrıca sadece anne sütü alımının çocuğun yaşı büyüdükçe gerilediği de belirtilmektedir. 0-1 aylık çocukların %59'unun, 2-3 aylık çocukların %45'inin, 4-5 aylık çocukların ise %14'ünün sadece anne sütü ile beslenmeye devam ettiği tespit edilmiştir³.

Emziren anneler genellikle hamilelik öncesi vücut şekline ve kilosuna geri dönme, gebelik döneminde aldığı kiloları verme ve emzirme dönemi boyunca kilo almama arzusunda dırlar⁴. Bunun nedeni birçok kadının kariyer sahibi olma, güzellik ve çocuk yetiştirme baskısı altında iken diğer yandan dış görünüşe odaklanan 'süper kadın' düşüncesinin etkisi olduğu Batı toplumlarında vücut imajının öneminin giderek artmasıdır⁵. Obezite ve fazla kilo endişesi, emziren annelerin kendilerini şişman ve itici hissetmelerine neden olabilmekte kilo damgalamasıyla karşılaşabilmektedirler^{6,7}.

Kilo damgalaması, çeşitli mekanizmalar yoluyla emzirme çabalarını doğrudan ve dolaylı olarak engelleyebilmektedir⁸. Kilo damgalanmasının sonucu olarak da kişinin kendi emzirme hedefleri veya emzirme başarısı için ulusal kriterleri karşılama olasılığı azalabilmektedir⁹.

Annelerin kendi ağırlık durumları ve obezite ön yargıları emzirme tutumunu olumlu ya da olumsuz etkileyebileceği düşünülmekle birlikte annelerin kendi kiloları hakkındaki düşüncelerinin ve obezite ön yargısı durumlarının doğum sonrası dönemde emzirme tutumları üzerine etkisini açıklayacak yeterli literatür bilgisine ulaşamamıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada aşırı kilolu veya obez BKİ olan kadınların doğum öncesi içselleştirilmiş kilo damgası ölçeği puanları ile doğumdan sonraki bir aydaki emzirmenin başlatılması, devam ettirilmesi arasındaki ilişki bulunmamıştır⁸. Kendi kiloları konusunda endişeli olan ve obezite ön yargısına sahip olan annelerin emzirme sürecinde kilo alabilecekleri endişesiyle bebeklerini emzirme konusunda olumsuz tutumlar sergileyebileceği ya da kendilerinin ve bebeklerinin kiloları hakkında duyarlı olan annelerin emzirmenin annenin doğumdan önceki kilosuna ve görünümüne dönmesini kolaylaştırdığı ve çocuklarını obeziteye karşı koruduğu bilinciyle bebeklerini emzirme konusunda daha olumlu tutumlar sergileyebileceği düşünülebilir. Bu çalışmada 0-24 aylık bebeği olan annelerin emzirme tutumlarının; BKİ değerleri, ağırlık durumları hakkında kendi düşünceleri ve obezite ön yargılarıyla ilişkisini değerlendirmek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Araştırmanın Tipi, Yeri ve Zamanı

Bu araştırma kesitsel, tanımlayıcı tipte bir çalışmadır. Araştırma Kayseri ili Melikgazi ilçesinde faaliyet gösteren 12 aile hekiminin çalıştığı, farklı sosyoekonomik düzeyde bireylerin kayıtlı olduğu Bünyamin Somyürek Aile Sağlığı Merkezinde Kasım 2022-Ocak 2023 tarihleri arasında yürütülmüştür.

Evren-Örneklem Seçimi

Araştırmanın evrenini Bünyamin Somyürek Aile Sağlığı Merkezine kayıtlı 0-24 aylık bebeği olan 600 anne oluşturmaktadır. Çalışma için örneklem seçimi yapılmamış olup, tüm evrenin çalışmaya dahil edilmesi planlanmıştır. Annelerin 506'sına ulaşılmıştır (Yanıtlama yüzdesi %84,3).

Veri Toplama Araçları

Araştırma verileri anket yöntemi kullanılarak toplanmıştır. Anket formu literatürden yararlanılarak düzenlenmiştir. Ankette, annelerin tanımlayıcı özellikleri, antropometrik ölçümlerinde kendi beyanlarına dayanan gebelik sonrası vücut ağırlığı, boy uzunluğu, gebelik öncesi ağırlıkları, gebelik süresince alınan kilosu, şu andaki ve gebelik öncesi ağırlık durumlarının değerlendirmesi, annenin şişman olma hakkındaki düşünceleri sorulmuştur. Annelerin emzirme tutumlarını değerlendirmek amacıyla 46 soruluk Emzirme Tutumunu Değerlendirme Ölçeği (ETDÖ) ve obezite ön yargılarını belirlemek amacıyla 27 soruluk GAMS-27 Obezite Ön yargı Ölçeği (OÖÖ) uygulanmıştır.

Annelerin araştırmacı tarafından hesaplanan BKİ değerleri Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kategorilerine göre sınıflandırılmıştır¹⁰. Kendi beyan edilen kilo ve boydan hesaplanan BKİ'nin kadınlar için geçerli bir ölçü olduğu çalışmalarda belirtilmektedir¹¹.

Bünyamin Somyürek Aile Sağlığı Merkezine bebeklerinin aşısını yaptırmak için veya diğer sebeplerle (rutin kontrol, muayene vs) başvuran 0-24 aylık bebeği olan annelere, araştırmanın içeriği ve amacı ile ilgili genel bir bilgi anket uygulaması öncesinde verilmiştir. Araştırmaya katılmayı kabul eden gönüllü olan annelerle anketlerin uygulanması araştırmacı tarafından yüz yüze görüşme yöntemi ile uygun bir ortamda gerçekleştirilmiştir.

Araştırma için Erciyes Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 12.10.2022 tarih ve 2022/696 karar numarası ile etik izin alınmıştır.

Emzirme Tutumunu Değerlendirme Ölçeği (ETDÖ)

Ölçek, 5'li likert tipinde 46 maddeden oluşmaktadır. Ölçme aracı Özkan (1997) tarafından geliştirilmiştir. Bu ölçek "tamamen katılıyorum", "katılıyorum", "kararsızım", "az katılıyorum" ve "hiç katılmıyorum"

Annelerin Emzirme Tutumu ve Obezite Önyargısı

(4-3-2-1-0) olarak puanlanmıştır. Geçerlik-güvenirlilik çalışması sonucunda ölçeğin cronbach alfa katsayısı 0,63 olarak bulunmuştur. Ölçek 22 adet olumlu emzirme tutumunu içeren (3, 4, 6, 7, 8, 9, 11, 13, 15, 19, 23, 24, 26, 27, 28, 29, 31, 32, 37, 38, 42, 43), 24 adet ise olumsuz emzirme tutumunu içeren maddelerden (1, 2, 5, 10, 12, 14, 16, 17, 18, 20, 21, 22, 25, 30, 33, 34, 35, 36, 39, 40, 41, 44, 45, 46) oluşmaktadır. Ölçekte olumlu tutum maddeleri tamamen katılıyorum (4), katılıyorum (3), kararsızım (2), az katılıyorum (1), hiç katılmıyorum (0) olarak, olumsuz tutum maddeleri tamamen katılıyorum (0), katılıyorum (1), kararsızım (2), az katılıyorum (3), hiç katılmıyorum (4) olarak puanlanmaktadır. Bu ölçekte alınabilecek en yüksek puan 184'tür. Olumlu maddelerin puanı 88, olumsuz maddelerin puanı 96'tür. Ölçekten alınan puan yükseldikçe annelerin emzirme tutumları olumlu olarak değerlendirilmektedir¹².

GAMS-27 Obezite Ön Yargı Ölçeği (OOÖ)

Ölçeğin geçerlilik ve güvenilirliği Ercan ve arkadaşları tarafından 2015 yılında geliştirilmiştir. Güvenirlilik (Cronbach-alfa) katsayısı 0,847 olarak bulunmuştur. Maddelerin derecelendirilmesi beşli Likert derecelendirme (1:Kesinlikle katılıyorum, 2:Katılıyorum, 3:Kararsızım, 4:Katılmıyorum, 5:Kesinlikle katılmıyorum) sistemine göre geliştirilmiştir. Olumlu maddeler (2, 4, 7, 10, 11, 14, 15, 17, 20, 22, 25, 27) "kesinlikle katılıyorum" seçeneğinden başlamak üzere 1'den 5'e doğru; olumsuz maddeler (1, 3, 5, 6, 8, 9, 12, 13, 16,18, 19, 21, 23, 24, 26) ise "kesinlikle katılıyorum" seçeneğinden başlamak üzere 5'den 1'e doğru puanlanmıştır. Yirmi yedi maddeden oluşan ölçekten alınacak puanlar en düşük 27, en yüksek 135'tir. Toplam puanının artması kişilerin obeziteye karşı önyargılı olduklarını göstermektedir. Ölçekteki maddelerden 2, 4, 7, 10, 11, 14, 15, 17, 20,22, 25, 27 numaralı maddeler olumlu, 1, 3, 5, 6, 8, 9, 12,13,16,18,19,21,23,24,26 numaralı maddeler olumsuz önyargılardan oluşmaktadır. Ölçeğin değerlendirilmesinde 68 puan ve altında alanlar ön yargısız, 68,01-84,99 arası puan alanlar ön yargıya eğilimli ve 85 puan ve üstü alanlar ise ön yargılı olarak değerlendirilmektedir¹³.

İstatistiksel Analiz

Çalışmadan elde edilen veriler IBM SPSS 24.0 (IBM Corp. Released 2016. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 24.0. Armonk, NY: IBM Corp.) istatistik programı ile değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler için frekans (n), yüzde (%), ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerleri kullanılmıştır. Ölçek puanlarının normal dağılım gösterip göstermediğini incelemek amacıyla Kolmogorov-Smirnov testi kullanılmıştır. Ölçek puanlarının karşılaştırmasında grup sayısı ikiden fazla

karşılaştırmalarda tek yönlü ANOVA analizi uygulanmıştır. Anlamlılık bulunması durumunda çoklu karşılaştırma testlerinden Tukey testi kullanılmıştır. Ölçekler arasındaki puanlar arasındaki ilişki için Spearman korelasyon analizi uygulanmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

Bulgular

Araştırmaya katılan annelerin yaş ortalaması $31,0\pm 4,6$ yıl olup, %38,7'sinin 26-30 yaş arasında olduğu bulunmuştur. Annelerden %69,2'si üniversite ve üzeri düzeyde eğitime sahip olduğunu, %62,6'sı herhangi bir işte çalışmadığını beyan etmiştir. Araştırmada annelerin %52,6'sı ailenin gelirini, geliri giderine eşit olarak tanımlamıştır. Annelerin %90,9'u çekirdek aile yapısına sahiptir, %43,7'sinin bir çocuğu vardır. Annelerin bazı tanımlayıcı özellikleri Tablo I'de verilmiştir. Bebeğin yaş grupları arasında ETDÖ'den alınan puanlar açısından anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p>0,05$) (Tablo II).

Tablo I. Annelerin Tanımlayıcı Özellikleri

| (n=506) | n | % | |
|-----------------------|-------------------------|-----------------------|------|
| Yaş Grubu | 18-25 yaş | 52 | 10,3 |
| | 26-30 yaş | 196 | 38,7 |
| | 31-35 yaş | 159 | 31,4 |
| | 36 yaş ve üzeri | 99 | 19,6 |
| Eğitim | Diplomasız okur-yazar | 2 | 0,4 |
| | İlkokul | 16 | 3,2 |
| | Ortaokul | 19 | 3,8 |
| | Lise | 119 | 23,5 |
| Çalışma Durumu | Üniversite ve üzeri | 350 | 69,2 |
| | Çalışmıyor | 317 | 62,6 |
| | Şu an aktif çalışıyor | 129 | 25,5 |
| Ekonomik Durum | Ücretli/ücretsiz izinde | 60 | 11,9 |
| | Geliri giderinden az | 90 | 17,8 |
| | Geliri giderine eşit | 266 | 52,6 |
| Aile Yapısı | Geliri giderinden fazla | 150 | 29,6 |
| | Çekirdek | 460 | 90,9 |
| Çocuk sayısı | Geniş | 46 | 9,1 |
| | Bir | 221 | 43,7 |
| Yaş (yıl) | İki | 185 | 36,6 |
| | Üç | 85 | 16,8 |
| | Üçten fazla | 15 | 3,0 |
| | Ort±ss | Med (Min-Maks) | |
| Yaş (yıl) | 31,0±4,6 | 31(18-41) | |

Ort: ortalama, ss: standart sapma, Med: Medyan, Min: Minimum, Maks: Maksimum

Annelerin şişman olmak hakkındaki düşüncelerinden "Şişman olmak kozmetik bir problemdir", "Şişman olmak sağlığı olumsuz etkiler", "Kadınlar arasında şişman olmak erkeklerden daha yaygındır", "Kadınlarda her doğumdan sonra bir miktar kilo kalması normaldir" ve "Belirli bir yaştan sonra

şişman olmak normaldir'' düşünceleri ile emzirme tutum puan ortalamaları arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p>0,05$) (Tablo III).

Tablo II. Bebeğin Yaş Gruplarına Göre ETDÖ'nin Karşılaştırılması

| | | n | ETDÖ Ort.± SS | Test İstatistiği | p |
|--------------|----------|-----|------------------|---------------------|-------|
| Bebeğin yaşı | 0-6 ay | 236 | 106,6±12,1 | F=0,297 | 0,827 |
| | 7-12 ay | 104 | 105,6±12,4 | | |
| | 13-18 ay | 82 | 106,5±12,1 | | |
| | 19-24 ay | 84 | 107,3±11,9 | | |

ETDÖ: Emzirme Tutumunu Değerlendirme Ölçeği, Ort: ortalama, ss: standart sapma

Tablo III. Annelerin Şişman Olmak Hakkındaki Düşüncelerine Göre ETDÖ'nin Karşılaştırılması

| | | n | ETDÖ Ort.± SS | Test İstatistiği | p |
|---|---------------------------|-----|------------------|---------------------|-------|
| Şişman olmak kozmetik bir problemdir | Katılıyorum | 294 | 106,2±12,8 | F=0,247 | 0,781 |
| | Kararsızım | 42 | 106,9±14,1 | | |
| | Katılmıyorum | 170 | 106,9±12,0 | | |
| Şişman olmak sağlıklı olumsuz etkiler | Katılıyorum | 466 | 106,8±12,2 | F=1,581 | 0,207 |
| | Kararsızım | 15 | 101,5±12,5 | | |
| | Katılmıyorum | 25 | 104,5±11,9 | | |
| Kadınlar arasında şişman olmak erkeklerden daha yaygındır | Katılıyorum | 301 | 107,3±13,3 | F=2,625 | 0,073 |
| | Kararsızım | 114 | 104,2±11,5 | | |
| | Katılmıyorum | 91 | 106,7±11,4 | | |
| Kadınlarda her doğumdan sonra bir miktar kilo kalması normaldir | Katılıyorum | 310 | 106,1±12,7 | F=0,763 | 0,467 |
| | Kararsızım | 36 | 105,9±13,3 | | |
| | Katılmıyorum | 160 | 107,5±12,3 | | |
| Sağlıklı bir emzirme süreci için kilo artışı kaçınılmazdır | Katılıyorum ^a | 190 | 104,9±12,7 | F=3,340 | 0,022 |
| | Kararsızım ^{ab} | 60 | 105,2±10,9 | | |
| | Katılmıyorum ^b | 256 | 108,0±12,8 | | |
| Belirli bir yaştan sonra şişman olmak normaldir | Katılıyorum | 102 | 106,3±13,5 | F=0,546 | 0,579 |
| | Kararsızım | 45 | 104,7±11,6 | | |
| | Katılmıyorum | 359 | 106,8±12,5 | | |

ETDÖ: Emzirme Tutumunu Değerlendirme Ölçeği, Ort: ortalama, ss: standart sapma

^{a,b} Farklılığın kaynaklandığı gruplar

Annelerin fazla kilolu olmak hakkındaki düşüncelerinden "Sağlıklı bir emzirme süreci için kilo artışı kaçınılmazdır" düşüncesi ile ETDÖ'den alınan puan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). "Sağlıklı bir emzirme süreci için kilo artışı kaçınılmazdır" düşüncesine katılmayan annelerin emzirme tutum puanları katılan annelere göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Annelerin şişman olmak hakkındaki düşünceleri ile ETDÖ karşılaştırılması Tablo III'te verilmiştir.

Araştırma kapsamında annelerin antropometrik ölçümlerine göre dağılımları incelenmiştir. Annelerin gebelik süresince alınan kilo ortalamaları 13,8±6,1 kg iken %35,2'si fazla, %27,7'sinin yetersiz kilo almış olduğu belirlenmiştir. Araştırmacı tarafından hesaplanan gebelik öncesi BKİ'lerine göre ağırlık durumlarında %65,6'sının normal; şu andaki BKİ'nin dağılımların da ise %50,6'sının normalden fazla grupta olduğu saptanmıştır. Annelerin gebelikten önceki BKİ ortalaması 23,8±4,1; Şu andaki BKİ ortalaması 25,5±4,5; Gebelik süresince alınan kilo ortalaması 13,8±6,1 kg'dır. Annelerin OÖÖ'den aldığı puanlar gruplandırıldığında, %46,2'si önyargılı, %45,5'i önyargıya eğilimli, %8,3'ü önyargısız olarak bulunmuştur (Tablo IV).

Annelerin gebelik öncesi, şu andaki BKİ değerleri dağılımları, şu andaki ağırlık durumu kendi düşüncesi ve gebelikte kilo kazanım değerlendirmeleri ile ETDÖ puan ortalamaları arasında anlamlı bir fark olmadığı sonucuna ulaşıldı ($p>0,05$) (Tablo IV).

Tablo IV. Annelerin BKİ Değerleri, Ağırlık Durumu Kendi Düşüncesi, Son Çocuk Ağırlık Durumu Kendi Düşüncesi, Gebelikte Kilo Kazanımı Dağılımı ve Obezite Ön Yargı Durumları ile ETDÖ'nin Karşılaştırılması

| | | n | % | ETDÖ Ort.± SS | Test İstatistiği | p |
|---|-----------------------------------|-----|------|------------------|---------------------|-------|
| Gebelikten önceki BKİ | Normalden az | 30 | 5,9 | 106,8±12,9 | F=0,452 | 0,636 |
| | Normal | 332 | 65,6 | 106,8±11,9 | | |
| | Normalden fazla | 114 | 28,5 | 105,7±13,9 | | |
| Şu andaki BKİ | Normalden az | 13 | 2,6 | 109,9±11,4 | F=0,517 | 0,596 |
| | Normal | 237 | 46,8 | 106,5±11,8 | | |
| | Normalden fazla | 256 | 50,6 | 106,3±13,4 | | |
| Gebelik öncesi ağırlık durumu kendi düşüncesi | Normalden az ^a | 74 | 14,6 | 103,7±12,7 | F=5,156 | 0,006 |
| | Normal ^b | 339 | 67,0 | 107,8±12,4 | | |
| | Normalden fazla ^a | 93 | 18,4 | 104,2±12,6 | | |
| Şu andaki ağırlık durumu kendi düşüncesi | Normalden az | 23 | 4,5 | 102,0±13,2 | F=1,554 | 0,213 |
| | Normal | 274 | 54,2 | 106,9±12,2 | | |
| | Normalden fazla | 209 | 41,3 | 106,5±12,4 | | |
| Çocuk ağırlık durumu kendi düşüncesi | Normalden az ^a | 47 | 9,3 | 101,9±12,8 | F=3,752 | 0,024 |
| | Normal ^b | 439 | 86,8 | 107,1±12,5 | | |
| | Normalden fazla ^{ab} | 20 | 4,0 | 104,9±12,3 | | |
| Gebelikte kilo kazanımı | Yetersiz | 140 | 27,7 | 105,9±11,3 | F=0,458 | 0,633 |
| | Normal | 188 | 37,2 | 107,2±12,9 | | |
| | Fazla | 178 | 35,2 | 106,2±13,2 | | |
| Obezite ön yargı durumları | Ön yargısız (≤ 68) | 42 | 8,3 | 109,1±15,2 | F=1,083 | 0,339 |
| | Ön yargıya eğilimli (68,01-84,99) | 230 | 45,5 | 106,5±11,8 | | |
| | Ön yargılı (≥ 85) | 234 | 46,2 | 106,0±12,8 | | |

ETDÖ: Emzirme Tutumunu Değerlendirme Ölçeği, Ort: ortalama, ss: standart sapma

^{a,b} Farklılığın kaynaklandığı gruplar

Annelerin Emzirme Tutumu ve Obezite Önyargısı

Annelerin gebelik öncesi ağırlık durumları hakkındaki kendi düşünceleri ile ETDÖ puan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0,05$). Kendisini gebelik öncesi normal olarak değerlendiren annelerin ETDÖ puanları normalden az ve normalden fazla olarak değerlendiren annelere göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Tablo IV).

Annelerin çocuklarının ağırlık durumları hakkındaki kendi düşünceleri ile ETDÖ'den alınan puanların istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu bulunmuştur ($p < 0,05$). Son çocuğunu normal olarak değerlendiren annelerin ETDÖ puanları normalden az olarak değerlendiren annelere göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Tablo IV).

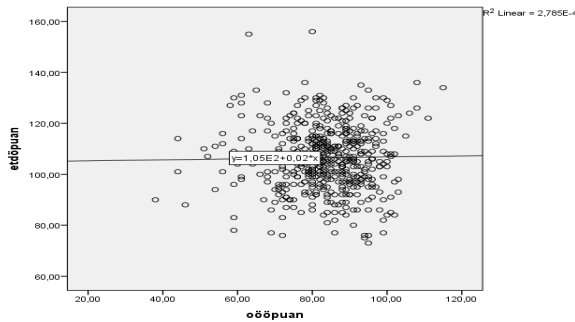
Annelerin obezite ön yargı durumları ile ETDÖ'den alınan puan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0,05$). Annelerin BKİ değerleri, kendi ve son çocuk ağırlık durumu düşüncesi gebelikte kilo kazanımı dağılımı ve obezite ön yargı durumları ile ETDÖ'nin karşılaştırılması Tablo IV'te verilmiştir.

Çalışmada ETDÖ puan ortalaması $106,5 \pm 12,6$; OÖÖ puan ortalaması $83,4 \pm 10,9$ olarak belirlenmiştir. Tablo V'te ETDÖ ve OÖÖ'nin korelasyon analizinin sonuçları verilmiştir. ETDÖ ile OÖÖ arasında anlamlı bir korelasyon gözlenmemiştir ($p > 0,05$) (Şekil 1).

Tablo V. Emzirme Tutum Ölçeği ile Obezite Ön Yargı Ölçeği Puanının Korelasyonu

| Değişkenler | n | r | p |
|-------------|-----|-------|-------|
| ETDÖ - OÖÖ | 506 | 0,013 | 0,775 |

ETDÖ: Emzirme Tutumunu Değerlendirme Ölçeği, OÖÖ: Obezite Ön Yargı Ölçeği



Şekil 1:

ETDÖ'nin OÖÖ İle Korelasyonu

Tartışma ve Sonuç

Doğum sonrası dönem, annelerin kilo alımı ve vücut kompozisyonu değişikliklerine karşı savunmasızlığın arttığı bir dönemdir¹⁴. Bu dönemde annelerin emzirme

tutumlarını etkileyen belirleyicilerin tespit edilmesi emzirme dönemi boyunca kadınlara en uygun desteği sağlamak açısından kritik öneme sahiptir. Annelerin emzirme tutumlarının BKİ değerleri, ağırlık durumları hakkında kendi düşünceleri ve obezite önyargıları arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla yapılan çalışmada 506 annenin ETDÖ ortalama puanı $106,5 \pm 12,6$ olarak bulunmuştur. Ölçekten alınabilecek en yüksek puan değeri 184'tür ve çalışmamızda annelerin emzirme tutumlarının ortalama düzeyde olduğu söylenebilir. Çeşmeci (2018)'nin bir aile sağlığı merkezi bölgesindeki yeni doğum yapmış annelerde yaptığı çalışmada $107,2 \pm 7,3$ puan ortalaması ile çalışmamızla benzer olarak bulunmuştur¹⁵. Akçay Didişen ve arkadaşlarının (2021) emzirme sürecinde olan 307 annede ETDÖ kullanarak yapmış olduğu çalışmasında ölçek puan ortalaması $85,7 \pm 18,0$ 'dır¹⁶. Çalışmamız ile karşılaştırıldığında ölçek puanındaki belirgin farkın nedeni Akçay Didişen ve arkadaşlarının (2021) çalışmasındaki anne yaş ortalamasının ($28,0 \pm 6,0$) bizim çalışmamızdaki yaş ortalamasından ($31,0 \pm 4,6$) düşük olması ve annelerin eğitim düzeyinin daha düşük olması (%30,3 üniversite mezunu) ile açıklanabilir. Eryiğit'in (2019) aynı ölçeği kullanarak 208 anne olan kadın hekimlerde yaptığı tanımlayıcı kesitsel tipte çalışmada emzirme tutum puan ortalaması $114,2 \pm 12,8$ olarak bulunmuştur ve bu yüksek puan araştırmanın sağlık personeli olan anneler üzerinde gerçekleştirilmiş olmasıyla açıklanabilir¹⁷. Çalışmalardaki farklı sonuçlar emzirme tutumunun bölgelere ve kültürel yapıya göre değişiklik gösterebileceğini düşündürmektedir.

Annelerin gebelikten önceki ve sonraki BKİ değerleri ile emzirme tutumunun karşılaştırılmasında anlamlı ilişki bulunmamış olmasına rağmen gebelik öncesi ve sonrasında BKİ değerleri normalden fazla kadınların emzirme tutum puanlarının normalden az ve normal olan annelerin puanlarına göre daha düşük olduğu gözlemlenmiştir. Çalışmamızla benzer olarak Kurt (2019)'un Sivas ve Sarı (2021)'nin İstanbul'da yaptığı çalışmalarda da annelerin doğum sonrası BKİ değerleri ile emzirme tutum puanlarında anlamlı farklılık saptanmamıştır^{18,19}. Ancak literatüre bakıldığında obez kadınların emzirme tutumunu olumsuz yönde etkilediğini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır^{20,21}. Gebelik öncesi ve sonrasında kilo artışı yaşayan annelere obezite ile ilişkili riskler ve emzirmenin önemi vurgulanarak emzirme tutumlarını olumlu yönde etkileyebileceği düşünülmektedir.

Gebelik öncesi ağırlık durumlarında kendilerini normal olarak değerlendiren annelerin ETDÖ puanlarının, obezite durumlarını normalden az ve normalden fazla olarak değerlendiren annelere kıyasla anlamlı olarak daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Bu bulgu, gebelik öncesi ağırlık algısının ve sonrasında emzirme uygulamalarının birbiriyle ilişkili

olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda gebelik öncesinde kendi kilosu konusunda duyarlı olan annelerin bebeklerini emzirme konusunda daha olumlu tutumlar içerisinde olduğu görülmüştür. Obezite ve emzirme destek programlarının geliştirilmesi, gebelik öncesi ve sonrasında hem sağlık değerlendirmelerini hem de emzirme uygulamalarını etkileyebilir.

Çocuğunun ağırlık durumunu normal olarak değerlendiren annelerin ETDÖ puanları, normalden az olarak değerlendiren annelere göre olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Bu sonuç annelerin kendi sağlık algılarının ve obezite endişelerinin, çocuklarını emzirme tutumunu etkileyebileceğini göstermektedir. Özellikle, çocuğun ağırlık durumunu normal olarak değerlendiren annelerin daha yüksek ETDÖ puanları, çocuklarının gelişimine daha fazla önem verildiğini veya daha fazla dikkat gösterildiğini işaret edebilir.

Obezite ön yargısı da genel nüfusun sağlığını olumsuz etkilemektedir ve giderek daha yaygın hale gelmektedir^{22,23}. Kadınların sosyal rollerinin, vücut ağırlıklarının özellikle değişken olduğu bir yaşam evresi olan hamilelik ve doğum sonrası dönemde özellikle zararlı olma potansiyeline sahiptir²³. Literatür incelendiğinde neredeyse hiçbir çalışma doğum sonrası dönemde, annelerin obezite ön yargısının emzirme tutumu üzerindeki olası sonuçlarını incelememiştir. Çalışmamızda annelerin OÖÖ dağılım durumları ile ETDÖ'den alınan puan ortalamaları arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak obezite ön yargısı olmayan annelerin emzirme tutumu ölçeği puanlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır. Annelerin OÖÖ puan ortalaması 83,4±10,9 olarak bulunmuştur ve çocuğunun obezite ön yargısına eğilimli olduğu tespit edilmiştir. ETDÖ ile OÖÖ puanları arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışma aşırı kilolu veya obez BKİ olan kadınların doğum öncesi içselleştirilmiş kilo damgası ölçeği puanları ile doğumdan sonraki 1 aydaki emzirmenin başlatılması, devam ettirilmesi arasındaki ilişkiyi araştırmıştır. Araştırma sonucunda içselleştirilmiş kilo damgası ile emzirme sonucu arasında bir ilişki bulunmadığı bildirilmiştir⁸.

Sonuç olarak; Bu araştırmadan elde edilen bulgularla, annelerin emzirme tutumları diğer çalışmalarla uyumlu olarak orta düzeyde bulunmuştur. ETDÖ ile OÖÖ puanları arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak annelerin büyük çoğunluğunun şişman olmayı kozmetik bir problem olduğunu ifade etmeleri ve OÖÖ'ye göre ön yargıya eğilimli ve ön yargılı olarak değerlendirilmeleri dikkate alınarak, obeziteye karşı kalıp yargıların oluşmaya başladığı öngörülmektedir. Bu nedenle, annelerin obezite ön yargısına karşı farkındalığın artırılması ve emzirme sürecinde desteklenmesi önemlidir. Annelerin emzirme

sürecinde kilo verme açısından emzirmenin önemi anlatılmalı, obez anneler emzirme konusunda teşvik edilmeli ve desteklenmelidir. Anneler biyo-psiko-sosyo-kültürel açıdan değerlendirilerek obezite ön yargısı hakkında seminerler verilmelidir. Doğum sonu dönemde sağlık personellerinin annelerin emzirme ve kilo takibini yaparak farkedilen sorunlara yönelik anne ile iş birliği halinde çözümler üretilmesi önerilmektedir.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Erciyes Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Onay Tarihi: 12/10/2022

Karar No: 2022/696

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: G.U, A.B.; Veri toplama ve işleme: G.U.; Analiz ve verilerin yorumlanması: G.U; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: G.U, A.B.

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Makale Yazarlarının destek ve teşekkür beyanı yoktur.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. WHO/UNICEF. "Global Breastfeeding Scorecard, Enabling Women To Breastfeed Through Better Policies And Programmes". Geneva: World Health Organization; 2018.
2. World Health Organization. Global breastfeeding scorecard, 2019: increasing commitment to breastfeeding through funding and improved policies and programmes. World Health Organization; 2019.
3. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması. Ankara, Türkiye 2018.
4. Ayran G, Karahan Yılmaz S. Determination of Body Image and Perceived Stress Levels of Mothers During Breastfeeding. *TJFMPC*, 2022;16(4): 813-822
5. Schalla SC, Witcomb GL, Haycraft E. Body Shape and Weight Loss as Motivators for Breastfeeding Initiation and Continuation. *Int J Environ Res Public Health* 2017;14(7):754.
6. Bever Babendure J, Reifsnider E, Mendias E, Moramarco MW, Davila YR. Reduced breastfeeding rates among obese mothers: a review of contributing factors, clinical considerations and future directions. *Int Breastfeed J* 2015;10:21.
7. Branum AM, Kirmeyer SE, Gregory ECW. Prepregnancy body mass index by maternal characteristics and state: data from the birth certificate, 2014. *National Vital Statistics Reports*, vol. 65, no. 6. National Center for Health Statistics; 2016.
8. Dietrich R, Chang J, Danford C, Scott PW, Wend C, Demirci J. The relationship between internalized weight stigma during pregnancy and breastfeeding: a prospective longitudinal study. *Obesity* 2021;29(5), 919-927.
9. Incollingo Rodriguez AC, Smieszek SM, Nippert KE, Tomiyama AJ. Pregnant and postpartum women's experiences of weight stigma in healthcare. *BMC Pregnancy Childbirth* 2020;20:499.
10. WHO. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. World Health Organization technical report series. 1995;1-452.
11. Hodge JM, Shah R, McCullough ML, Gapstur SM, Patel AV. Validation of self-reported height and weight in a large, nationwide cohort of US adults. *PloS one*, 2020; 15(4), e0231229.

Annelerin Emzirme Tutumu ve Obezite Önyargısı

12. Özkan, H. A. "Emzirme Tutumunu Değerlendirme Ölçeği". Kadın Sağlığı Hemşireliği Dergisi, 1997; 2(1), 53-58.
13. Ercan A, Akçıl-Ok M, Kızıltan G, Altun S. Developing and Validating an Obesity Bias for Students of Health Sciences in Turkey. *Acta Scientific Medical Sciences* 2021;5(4), 146-152.
14. Kaçar N, Özerdoğan N. Postpartum dönemde emzirme ve vücut ağırlığı değişimi arasındaki ilişki: Kapsam derlemesi. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2022;48(3), 367-375.
15. Çeşmeci M. Yeni Doğum Yapmış Annelerde Emzirme Tutumunun Değerlendirilmesi. 1 Uluslararası Hemşirelik ve İnovasyon Kongresi, Sözel sunumla kitapçığı; 2018.
16. Akçay Didişen N, Uzşen H, Buldur E. Emzirme Sürecinde olan annelerin emzirme davranışlarını yönlendiren tutumlarının incelenmesi. *Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilim Fakültesi Dergisi* 2021;5(1):84-92.
17. Eryiğit H. Kadın Hekimlerde Emzirme Öz Yeterlilik Algısı, Emzirme Tutumu ve Etkileyen Faktörlerin Araştırılması (Tıpta Uzmanlık Tezi). İstanbul: Sağlık Bilimleri Üniversitesi; 2019.
18. Kurt M. Doğum Eyleminin 4. Evresindeki Obez Kadınlarda Beden Algısının Benlik Saygısı ve Emzirme Tutumuna Etkisi (Yüksek Lisans Tezi). Sivas: Sivas Cumhuriyet Üniversitesi; 2019.
19. Sarı M. Postpartum Döneminde Beslenme Stres ve Uyku Durumunun Emzirme Tutumuna Etkisi (Yüksek Lisans Tezi). İstanbul: Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, 2021.
20. Garner CD, McKenzie SA, Devire CM, Thornburg LL, Rasmussen KM. Obese women experience multiple challenges with breastfeeding that are either unique or exacerbated by their obesity: Discoveries from a longitudinal, qualitative study. *Wiley Maternal & Child Nutrition* 2017; 13(3): 23-44.
21. Veret-Chalifour J, Giguere Y, Forest JC, Croteau J, Zhang P, March I. Breastfeeding initiation: Impact of obesity in a large canadian perinatal cohort study. *Plos ONE* 2014;10(2): 638-652.
22. Sutin A, Stephan Y, Terracciano A. Weight discrimination and risk of mortality. *Psychological Science* 2015; 26(11), 1803-1811.
23. Rodriguez ACI, Schetter CD, Brewis A, Tomiyama AJ. The psychological burden of baby weight: Pregnancy, weight stigma, and maternal health. *Social Science & Medicine*, 2019;235, 112401.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Klinik Bir Örneklemde Ergenlerde Akran Zorbalığı Sıklığı, Zorbalık Özellikleri ve Zorbalığın Algılanan Sosyal Destekle İlişkisi*

Fatma COŞKUN, Ayşegül METİN EMRE, Ayşegül Tuğba HİRA SELEN

Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya, Türkiye.

ÖZET

Ergenlerde zorbalığa katılma ciddi psikiyatrik, sosyal ve fiziksel sonuçları olabilen önemli bir halk sağlığı sorunudur. Aile ve arkadaşlarla kurulan destekleyici sosyal ilişkilerin zorbalığa katılma riskini azaltabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmada; çocuk ve ergen psikiyatri polikliniğine başvuran ergenlerde akran zorbalığı sıklığı, zorbalık özellikleri ve akran zorbalığının ergenlerin algıladıkları sosyal destekle ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışmamıza çocuk ve ergen psikiyatri polikliniğine başvuran 12-18 yaş aralığında 100 ergen dahil edilmiştir. Ergenlerde akran zorbalığını değerlendirmek için Olweus Öğrenciler İçin Akran Zorbalığı Anketi (OÖAZ) ve algılanan sosyal desteği değerlendirmek için Çok Boyutlu Algılanan Sosyal Destek Ölçeği (ÇBASDÖ) kullanılmıştır. Yapılan değerlendirmeler sonucunda ergenlerin %50'sinin akran zorbalığına katıldığı bulunmuştur. Akran zorbalığına katılan grupta ÇBASDÖ aile alt ölçek puanı anlamlı olarak daha düşük bulunurken ($p=0.014$), ölçek toplam ve diğer alt ölçek puanlarında gruplar arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır. Çalışmamızın sonuçları değerlendirildiğinde akran zorbalığına katılmayanlarda algılanan aile desteğinin daha iyi olduğu görülmektedir. Bu algılanan aile desteğinin akran zorbalığı sıklığını azaltabileceğini ve akran zorbalığına katılanlarda gelişebilecek olumsuz sonuçların iyileştirilmesinde etkili olabileceğini düşündürmektedir. Bu çalışmanın sonuçlarının akran zorbalığının önlenmesi, erken dönemde tanınması ve müdahalesine yönelik uygun stratejilerin geliştirilmesinde katkı sunacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Akran zorbalığı. Algılanan sosyal destek. Çocuk ve ergen.

Frequency of Peer Bullying, Characteristics of Bullying, and Relationship of Bullying to Perceived Social Support in Adolescents in a Clinical Sample

ABSTRACT

Participation in bullying among adolescents is an important public health problem that can have serious psychiatric, social and physical consequences. It is thought that supportive social relationships with family and friends can reduce the risk of being exposed to bullying. This study aimed to examine the frequency of peer bullying, bullying characteristics, and the relationship between peer bullying and perceived social support among adolescents applying to a child and adolescent psychiatry outpatient clinic. Our study included 100 adolescents between the ages of 12-18 who applied to a child and adolescent psychiatry outpatient clinic. The Olweus Bully Victim Questionnaire (OBVQ) was used to assess peer bullying in adolescents, and the Multidimensional Perceived Social Support Scale (MSPSS) was used to assess perceived social support. As a result of the evaluations, it was found that 50% of adolescents participated in peer bullying. While the MSPSS family subscale score was found to be significantly lower in the group participating in peer bullying ($p=0.014$), no significant difference was found between the groups in the scale total and other subscale scores. When the results of our study are evaluated, it is seen that perceived family support was better in those who did not participate in peer bullying. This suggests that perceived family support can reduce the frequency of peer bullying and may be effective in improving the negative consequences that may develop in those who participate in peer bullying. It is thought that the results of this study will contribute to the development of appropriate strategies for the prevention, early recognition and intervention of peer bullying.

Keywords: Peer bullying. Perceived social support. Child and adolescent.

Geliş Tarihi: 19. Temmuz. 2024

Kabul Tarihi: 26. Ağustos. 2024

Dr. Fatma COŞKUN
Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Konya, Türkiye.
Tel: 0332 223 77 55
E-posta: mdfcoskun@gmail.com

* 33. Ulusal Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kongresi'nde (07-11 Mayıs 2024, Kuşadası) Sözel. Bildiri olarak sunulmuştur.

Yazarların ORCID Bilgileri:
Fatma COŞKUN: 0000-0001-6917-2327
Ayşegül METİN EMRE: 0000-0003-2018-695X
Ayşegül Tuğba HİRA SELEN: 0000-0003-1065-5548

Akran zorbalığı, bir çocuk veya ergenin, tekrarlayan biçimde bir veya daha çok sayıda öğrenci tarafından kasıtlı olarak yapılan rahatsız edici, orantısız, agresif davranışlara maruz kalması olarak tanımlanmaktadır¹. Çocuk ve ergenler akran zorbalığına kurban, zorba ve zorba/kurban olmak üzere 3 farklı şekilde katılabilmektedirler². Kurbanlar akran zorbalığına maruz kalanlar, zorbalar akran zorbalığını yapanlar, zorba/kurbanlar ise hem akran zorbalığını yapan hem de akran zorbalığına maruz kalan grup olarak tanımlanmaktadır¹. Akran zorbalığı fiziksel (örneğin tekmeleme), sözlü (örneğin isim takma) veya ilişkisel şiddet (örneğin sosyal izolasyon) biçiminde olabilmektedir³. Yapılan araştırmalar, çocuk ve ergenlerin yaklaşık %10 ile %30'unun kurban, zorba veya zorba/kurban olarak zorbalığa karıştıklarını göstermiştir⁴. Akran zorbalığına katılan kişilerin daha fazla psikiyatri başvurusu olduğu, klinik örneklerde akran zorbalığına katılım sıklığının daha fazla olduğu bildirilmektedir⁵. Kumpulainen ve ark. yaptıkları çalışmada kurbanların yaklaşık %24'ünün, zorbaların %42'sinin ve zorba/kurbanların %44'ünün ruh sağlığı uzmanlarıyla temas kurduğunu, kontrol grubunda ise bu oranın %13 olduğunu saptamıştır⁶.

Zorbalığa katılma durumu birçok farklı psikiyatrik sorunla ilişkili bulunmuştur⁷. Zorbalığa maruz kalan çocuklarda depresyon, anksiyete, davranım bozukluğu, karşıt olma-karşı gelme bozukluğu ve dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) gibi eş tanımlar sıklıkla bulunmaktadır⁸. Birçok çalışma, ergenlerde zorbalığa maruz kalma ile intihar düşünceleri arasında tutarlı bir ilişki bulmuştur^{9,10}. Ayrıca, zorbalığa maruz kalanların yetişkinlik döneminde düşük özgüven, psikosomatik belirtiler, duygusal sorunlar, uyuşturucu kullanımı, yüksek devamsızlık oranı, evden kaçma, uykusuzluk ve fiziksel sağlık sorunlarına yönelik artmış risk ile karşı karşıya oldukları bildirilmektedir¹¹. Zorbalık ile akademik başarı arasındaki ilişkiyi inceleyen bazı araştırmalar, zorbalığa maruz kalan öğrencilerin düşük akademik başarı gösterme riskinin daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur¹². Diğer yandan, psikiyatrik bir bozukluğa sahip olmanın da ergenlerde zorbalığa uğrama riskini artırabileceği bildirilmektedir¹³.

Akran zorbalığı uygulayanlara bakıldığında ise; bu çocukların, genellikle sorunlu ailelerden geldikleri, sık sık sorunlu davranışlar sergiledikleri bildirilmektedir¹⁴. Finlandiya'da yapılan bir çalışmada, başkalarına zorbalık yapan erkek çocuklarda, yetişkinlikte antisosyal kişilik bozukluğu tanısı alma, suçla karışma ve hapse girme sıklığının zorbalık yapmayan yaşlıtlarına göre çok daha fazla olduğu gösterilmiştir¹⁵. Zorba/kurbanların ise hem zorbaların hem de kurbanların olumsuz niteliklerine sahip oldukları görülmektedir¹⁵. Saf zorbalara benzer

şekilde, genellikle artan saldırganlıkla karakterize edilirlerken; saf kurbanlara benzer şekilde sıklıkla içselleştirme sorunları sergilemektedirler¹⁵. Zorba/kurbanlar daha sık intihar davranışına girişmekte ve yetişkinlikte daha fazla sağlık, ekonomik ve sosyal sorunla karşılaşmaktadırlar¹⁶.

Psikiyatrik hastalıklar birey ve ailesi üzerinde olumsuz hatta bazen yıkıcı etkilere neden olabilmektedir¹⁷. Bu olumsuz etkiler nedeniyle bazen psikiyatrik hastalığı olan bireyler aile, arkadaş veya partnerlerinden gelen destekte kayıp yaşayabilmekte ve bunun sonucunda çoğunlukla aile üyeleri veya ruh sağlığı uzmanlarından oluşan küçük veya kısıtlı sosyal destek kaynakları ortaya çıkabilmektedir¹⁷. Akran zorbalığının psikiyatrik hastalığı olan bireylerde daha fazla olduğu belirtildiği için bu bireylerin sosyal desteklerinin de az olabileceği düşünülmektedir. Destekleyici aile ve arkadaş ortamının, çocuk ve ergenlerde akran zorbalığına katılma riskini azaltabileceği ve akran zorbalığının olumsuz sonuçlarından koruyabileceği düşünülmektedir¹⁸. Ailelerine bağlı olduklarını hisseden ergenlerin şiddete başvurma olasılıklarının daha düşük olduğu, zayıf ebeveyn ilişkilerinin ise, zorbalık mağduriyetiyle önemli ölçüde ilişkili olduğu bildirilmiştir¹⁹. Siber zorbalığa karşı korunmada da aile desteğinin önemli olduğu ve aile desteğinin olmayışının siber mağduriyeti yordadığı bulunmuştur¹⁸. Ayrıca aileden gelen sosyal desteğin, zorbalığın okul başarısı ve ruh sağlığı üzerindeki olası olumsuz sonuçlarına karşı tamponlayıcı bir etkiye sahip olduğu düşünülmektedir¹⁹. Destekleyici aile etkileşimleri, ergenlerin zorbalık deneyimi hakkında konuşmasına ve bu deneyimle nasıl başa çıkabileceği konusunda ailelerin onlara rehberlik etmesine olanak tanımaktadır¹⁹. Ergenlik döneminde arkadaşlık ve akran desteği de gelişimsel olarak kritik öneme sahiptir ve akran ilişkileri ergenlerin sağlığı üzerinde olumsuz veya olumlu bir etkiye sahip olabilir²⁰. Akran ilişkilerinin kalitesinin, ergenlerin okulda akran zorbalığına zorba veya kurban olarak katılma olasılığını belirleyebileceği düşünülmektedir²⁰. Olumsuz akran ilişkilerinin, akran zorbalığına maruziyet için bir risk faktörü veya okuldaki saldırgan davranışlara tepki olabileceği ve arkadaşlardan alınan sosyal desteğin, zorbalığın olumsuz sonuçlarını hafifletebileceği düşünülmektedir¹⁸.

Bu çalışmadaki amacımız; çocuk ve ergen ruh sağlığı ve hastalıkları polikliniklerimize başvuran 12-18 yaş aralığındaki bireylerde akran zorbalığı sıklığını, zorbalık özelliklerini ve akran zorbalığı ile bireylerin algıladıkları sosyal destek ilişkisini belirlemektir. Bildiğimiz kadarıyla toplum düzeyinde akran zorbalığı ile algılanan sosyal destek ilişkisini inceleyen bazı çalışmalar bulunsun da çocuk ve ergen psikiyatri klinik örneğinde bu ilişkiyi inceleyen

Akran Zorbalığı ve Algılanan Sosyal Destek

çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızın bu açıdan literatüre katkı sunacağı düşünülmektedir.

Gereç ve Yöntem

Çalışmanın örneklem grubunu 01.11.2023-15.01.2024 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD Polikliniği'ne başvuran 12-18 yaş arası 100 katılımcı oluşturmaktadır. DSM-5'e (Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı 5.Baskısı) göre Entelektüel Yetiyitimi (EYY), Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB), şizofreni, bipolar bozukluk tanısı almış olan veya herhangi bir kronik hastalığı olan katılımcılar araştırmaya dahil edilmemiştir. Çalışmaya başlamadan önce Necmettin Erbakan Üniversitesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 20.10.2023-2023/4589:16222 tarih ve numarasıyla izin alınmıştır. Çalışmamızın yürütülmesinde Helsinki Deklarasyonu ilkeleri esas alınmıştır. Araştırma grubuna dahil edilme kriterlerini karşılayan katılımcılardan ve ebeveynlerinden sözlü ve yazılı onam alınmıştır. Katılımcıların muayeneleri sırasında klinisyen tarafından hazırlanan ve katılımcıların sosyodemografik ve klinik bilgilerini içeren sosyodemografik veri formu doldurulmuş ve DSM-5'e göre psikiyatrik tanıları not edilmiştir. Katılımcılar ise Çok Boyutlu Algılanan Sosyal Destek Ölçeği (ÇBASDÖ) ve Olweus Öğrenciler için Akran Zorbalığı Anketini (OÖAZ) doldurmuşlardır.

Veri Toplama Araçları

Sosyodemografik Veri Formu:

Sosyodemografik veri formu çalışmanın hedefleri dikkate alınarak çalışmaya katılan hastaların sosyodemografik ve klinik özelliklerini değerlendirmek amacıyla araştırmacılar tarafından hazırlanmıştır. Yaş, cinsiyet, kardeş sayısı, aile yapısı, ekonomik durum gibi sosyodemografik özellikleri, psikiyatrik tanı, kullandığı ilaçlar gibi klinik özellikleri ve soygeçmişteki psikiyatrik hastalık öyküsü gibi verileri barındırmaktadır.

Olweus Öğrenciler İçin Akran Zorbalığı Anketi (OÖAZ):

Akran zorbalığını ölçmek amacıyla 1996 yılında Dan Olweus tarafından geliştirilmiştir²¹. Ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması 2008 yılında Hilal Tıprıdamaz Sipahi tarafından yapılmış olup Cronbach's Alfa değerleri anket iki alt başlıkta incelendiğinde akran zorbalığına uğrama için 0.82 ve akran zorbalığı yapmak için 0.80 olarak bulunmuştur²². Anket öz bildirim niteliğinde 39 sorudan oluşmaktadır. Anketle kurban, zorba ve zorba/kurban olmak üzere akran zorbalığı durumları değerlendirilmektedir. Ayrıca akran zorbalığı çeşitleri, kimler tarafından zorbalığın yapıldığı, zorbalığın

gerçekleştiği yer, zorbalığa uğrayanların bildiriş bildirmemeleri, kime bildirdikleri ile ilgili sorulara yer verilmektedir. Ankette kurban, zorba ve zorba/kurban için kestirim noktası olarak sorgulanan eylemin en az "bir ayda 2 ya da 3 kez" gerçekleşmesi belirlenmiştir. 4-13. sorularda kestirim noktasının üstünde herhangi bir yanıtın işaretlenmiş olması halinde kurban; 24-33 sorulardan herhangi birinde kestirim noktasının üstünde yanıt işaretlenmiş olması halinde zorba; her iki bölümden de işaretlenmiş olması halinde ise zorba/kurban olarak sınıflandırılırken, bu üç grupta yer almayanlar "zorbalığa karışmayanlar" olarak sınıflandırılmıştır²².

Çok Boyutlu Algılanan Sosyal Destek Ölçeği (ÇBASDÖ):

Çok Boyutlu Algılanan Sosyal Destek Ölçeği 1988 'de Zimmet ve arkadaşları tarafından algılanan sosyal desteği ölçmek için geliştirilmiştir²³. Ölçek; aile, arkadaş, özel bir insan olacak şekilde üç alt grup içerir, her bir grup için 1-7 arasında puanlanan dört soru vardır ve toplam 12 sorudan oluşmaktadır. Elde edilen puanın yüksek olması algılanan sosyal desteğin yüksek olduğunu ifade etmektedir. Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması 1995 yılında Eker ve ark. tarafından gerçekleştirilmiştir²⁴.

Biyoistatistiksel Analiz

Elde edilen verilerin, istatistiksel analizi Statistical Program for Social Sciences SPSS for Windows, Version 26.0 (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 26.0.) kullanılarak analiz edilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler sonucunda elde edilen verilerden sayısal olanlar ortalama, standart sapma (SS), kategorik veriler yüzde olarak belirtilmiştir. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği çarpıklık ve basıklık değerleri hesaplanarak değerlendirilmiştir. Değerlendirmeler sonucunda verilerin normal dağıldığı gözlemlendiği için değişkenler iki grup arasında bağımsız örneklem t testi ile değerlendirilmiştir. İstatistiksel anlamlılık değeri $p < 0.05$ kabul edilmiştir.

Bulgular

Çalışmamıza katılan toplam 100 katılımcının yaş ortalaması 15.06 (SS=1.75) bulunmuştur. Katılımcıların %31'ini erkek, %69'unu kızlar oluşturmaktadır. Katılımcıların ortalama anne yaşlarının 42.85 (SS=6.04), ortalama baba yaşlarının 46.87 (SS=6.22) olduğu saptanmıştır. Katılımcıların aile yapısı değerlendirildiğinde %74'ünün çekirdek, %14'ünün geniş, %12'sinin parçalanmış aile yapısı içerisinde buldukları belirlenmiştir. Katılımcıların ailede psikiyatrik öykü olma durumu incelendiğinde %49'unda ailede psikiyatrik öykü olduğu saptanmıştır. Katılımcıların sosyodemografik verileri Tablo 1'de ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Tablo I. Katılımcıların Sosyodemografik Özellikleri (n=100)

| | | |
|-------------------------|-----------------------|--------------|
| Yaş (Ort ± SS) | | 15.06 ± 1.75 |
| | | n (%) |
| Cinsiyet | Kız | 69 (%69) |
| | Erkek | 31 (%31) |
| Anne Yaş (Ort ± SS) | | 46.87 ± 6.22 |
| Baba Yaş (Ort ± SS) | | 42.85 ± 6.04 |
| | | n (%) |
| Sosyoekonomik Durum | <11.000 TL | 11 (%11) |
| | 11.000-22.000 | 34 (%34) |
| | 22.000-44.000 | 40 (%40) |
| | >44.000 | 15 (%15) |
| Anne Eğitim | Okur-yazar olmayan | 2 (%2) |
| | İlkokul | 43 (%43) |
| | Ortaokul | 9 (%9) |
| | Lise | 27 (%27) |
| | Üniversite | 16 (%6) |
| | Yüksek Lisans ve Üstü | 3 (%3) |
| Baba Eğitim | Okur-yazar olmayan | 1 (%1) |
| | İlkokul | 35 (%35) |
| | Ortaokul | 11 (%11) |
| | Lise | 24 (%24) |
| | Üniversite | 21 (%21) |
| | Yüksek Lisans ve Üstü | 8 (%8) |
| Aile Yapısı | Çekirdek | 74 (%74) |
| | Geniş | 14 (%14) |
| | Parçalanmış | 12 (%12) |
| Ailede Psikiyatrik Öykü | Evet | 49 (%49) |
| | Hayır | 51 (%51) |

n: Katılımcı sayısı, SS: Standard Sapma

Hastaların klinik özellikleri değerlendirildiğinde, %39'unda DEHB, %40'ında Anksiyete Bozukluğu, %19'unda Major Depresif Bozukluk, %3'ünde Özgül Öğrenme Bozukluğu, %5'inde Kişilik Bozukluğu Özellikleri, %5'inde Davranım Bozukluğu olduğu saptanmıştır. Hastaların ilaç kullanımları değerlendirildiğinde %60'ında psikotropik ilaç kullanımı olduğu ve en sık kullanılan ilaç grubunun antidepressanlar olduğu (%38) bulunmuştur. Katılımcıların psikiyatrik tanıları ve ilaç kullanım durumlarına ilişkin veriler Tablo II'de verilmiştir.

Tablo II. Katılımcıların Psikiyatrik Tanıları ve Psikotrop İlaç kullanım Durumları (n=100)

| | |
|--------------------------|----------|
| Tanı | n (%) |
| DEHB | 39 (%39) |
| AB | 40 (%40) |
| MDB | 19 (%19) |
| ÖÖB | 3 (%3) |
| KB Özellikleri | 5 (%5) |
| DB | 5 (%5) |
| Diğer | 7 (%7) |
| Psikotroplar | |
| Antidepressan | 38 (%38) |
| Metilfenidat | 13 (%13) |
| Atomoksetin | 3 (%3) |
| Antipsikotik | 26 (%26) |
| Psikotrop Kullanmayanlar | 40 (%40) |

n: Katılımcı sayısı, DEHB: Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu, AB: Anksiyete Bozukluğu, MDB: Major Depresif Bozukluk, ÖÖB: Özgül Öğrenme Bozukluğu, KB: Kişilik Bozukluğu, DB: Davranım Bozukluğu

Katılımcıların akran zorbalığına katılma durumları değerlendirildiğinde; %50'sinin zorbalığa katıldığı, zorbalığa katılanların %72'sinin kurban, %10'unun zorba, %18'inin zorba/kurban olduğu belirlenmiştir. Katılımcıların en sık akran zorbalığını yaşadıkları yerin ise öğretmen yokken sınıf ortamı olduğu (%34), bunu sırasıyla bahçe/spor sahası (%24), koridor/merdivenler (%19) ve öğretmenin bulunduğu sınıf ortamı (%13) izlenmiştir. En sık akran zorbalığına uğrama şeklinin aşağılayıcı isimler takma, alay etme (%46), diğer öğrencilerin hakkında yalanlar söylemesi/asılsız dedikodular çıkarması (%42) ve arkadaş gruplarından dışlama (%41) biçiminde olduğu görülmüştür. Akran zorbalığına katılanlar, bu durumu başka birine söylemeleri açısından değerlendirildiğinde %42'sinin bu durumu kimseye paylaşmadıkları, paylaşım yapanların ise en sık anne ve babaları (%50) ile bu durumu paylaştıkları bulunmuştur. Katılımcıların akran zorbalığı katılım durumuna ilişkin veriler Tablo III'de verilmiştir.

Tablo III. Katılımcıların Akran Zorbalığına Katılma Durumuna İlişkin Özellikler

| | |
|---|----------|
| Özellikler | n (%) |
| Akran zorbalığına Katılma | |
| Evet | 50 (%50) |
| Hayır | 50 (%50) |
| Akran Zorbalığına Katılma Tipleri | |
| Zorba | 5 (%10) |
| Kurban | 36 (%72) |
| Zorba/Kurban | 9 (%18) |
| Zorbalık Çeşitleri | |
| Aşağılayıcı isimler takma, alay etme | 46 (%46) |
| Arkadaş grubundan dışlama | 41 (%41) |
| Dövme, tekmeleme, itilip kakma ya da kapalı bir yere kilitleme | 17 (%17) |
| Hakkında yalanlar söyleme, asılsız dedikodular yayma | 42 (%42) |
| Para ya da eşyalarının çalınması ya da eşyalarına zarar verilmesi | 17 (%17) |
| İstemediği şeyleri yapması için tehdit etme | 9 (%9) |
| Aile kökeni ya da inançlar hakkında aşağılayıcı isimler ya da yorumlar yapma | 16 (%16) |
| Cinsel anlamda aşağılayıcı isimler, yorumlar ya da el hareketleri yapma | 15 (%15) |
| Cep telefonu veya internet yoluyla kırıcı mesaj, çağrı ya da resimlerle zorbalığa maruz kalma | 24 (%24) |
| Diğer | 18 (%18) |
| Zorbalığa Maruz Kalınan Yerler | |
| Bahçe/saha | 24 (%24) |
| Koridor/merdiven | 19 (%19) |
| Sınıfta öğretmen varken | 13 (%13) |
| Sınıfta öğretmen yokken | 34 (%34) |
| Okula gidip gelirken | 10 (%10) |
| Diğer | 12 (%12) |
| Akran Zorbalığına Maruz Kaldığını Başkalarıyla Paylaşma | |
| Evet | 58 (%58) |
| Hayır | 42 (%42) |

n: Katılımcı sayısı

Akran Zorbalığı ve Algılanan Sosyal Destek

Katılımcıların ÇBASDÖ toplam ve alt ölçek puanları değerlendirildiğinde ise; akran zorbalığına katılanlarda ÇBASDÖ toplam puan ortalamasının 48.82 ± 17.61 , ÇBASDÖ aile alt ölçeği toplam puan ortalamasının 17.00 ± 8.04 , ÇBASDÖ arkadaş alt ölçeği toplam puan ortalamasının 17.16 ± 8.33 , ÇBASDÖ özel insan alt ölçeği toplam puan ortalamasının 14.66 ± 8.03 olduğu saptanmıştır. Akran zorbalığına katılmayanlarda ise ÇBASDÖ toplam puan ortalamasının 54.14 ± 19.26 , ÇBASDÖ aile alt ölçeği toplam puan ortalamasının 20.76 ± 7.00 , ÇBASDÖ arkadaş alt ölçeği toplam puan ortalamasının 19.78 ± 8.18 , ÇBASDÖ özel insan alt ölçeği toplam puan ortalamasının 13.60 ± 8.93 olduğu saptanmıştır. ÇBASDÖ puanlarına ilişkin veriler Tablo IV’de verilmiştir. Akran zorbalığına katılanlar ve katılmayanların ÇBASDÖ puanları karşılaştırıldığında; ÇBASDÖ aile alt ölçeği toplam puanı akran zorbalığına katılmayanlarda katılanlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunurken ($p=0.014$), ÇBASDÖ arkadaş ($p=0.11$), ÇBASDÖ özel insan ($p=0.53$) ve ÇBASDÖ toplam puanları ($p=0.15$) arasında gruplar arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır. Grupların ÇBASDÖ toplam ve alt ölçek puanlarının karşılaştırılmasına ilişkin veriler Tablo V’de verilmiştir.

Tablo IV. Akran Zorbalığına Katılan/Katılmayanlarda ÇBASDÖ Total, ÇBASDÖ Alt Ölçekleri Puan Ortalamaları.

| Gruplar | ÇBASDÖ- Total (Ort±SS) | ÇBASDÖ- Aile (Ort±SS) | ÇBASDÖ- Arkadaş (Ort±SS) | ÇBASDÖ- Özel İnsan (Ort±SS) |
|-------------------------------------|------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|
| Akran Zorbalığına Katılan (n=50) | 48.82 ± 17.61 | 17.00 ± 8.04 | 17.16 ± 8.33 | 14.66 ± 8.03 |
| Akran Zorbalığına Katılmayan (n=50) | 54.14 ± 19.26 | 20.76 ± 7.00 | 19.78 ± 8.18 | 13.60 ± 8.93 |

n: Katılımcı sayısı, SS: Standard Sapma

Tablo V. Akran Zorbalığına Katılan/Katılmayanlarda ÇBASDÖ Total, ÇBASDÖ Alt Ölçekleri Puan Ortalamalarının Karşılaştırılması

| Değişkenler | df | t | p |
|---------------------|----|--------|---------------|
| ÇBASDÖ - Total | 98 | 1.441 | 0.153 |
| ÇBASDÖ -Aile | 98 | 2.491 | 0.014* |
| ÇBASDÖ- Arkadaş | 98 | 1.586 | 0.116 |
| ÇBASDÖ - Özel İnsan | 98 | -0.624 | 0.534 |

df: Serbestlik Derecesi, t: Ortalamalar farkının ortalamalar farkının standart hatasına oranı, p: İstatistiksel anlamlılık değeri, *: $p < 0.05$

Tartışma ve Sonuç

Bu çalışmada, çocuk ve ergen ruh sağlığı ve hastalıkları polikliniklerimize başvuran 12-18 yaş aralığındaki bireylerde akran zorbalığı sıklığı, zorbalık özellikleri ve akran zorbalığı ile bireylerin algıladıkları çok boyutlu sosyal destek ilişkisi değerlendirilmiştir. Çalışmamızın sonuçları değerlendirildiğinde katılımcıların yarısının akran zorbalığına katıldığı, en sık katılım tipinin kurban tipi olduğu bulunmuştur. Akran zorbalığı katılım sıklığı sonuçlarımız genel popülasyona göre fazla olsa da klinik çalışmalarda bulunanlarla benzer düzeydedir. Alavi ve ark. acil psikiyatrik konsültasyon için yönlendirilen 375 ergende akran zorbalığı sıklığı ve akran zorbalığının intihar düşüncesi ile ilişkisini değerlendirdikleri çalışmada akran zorbalığı sıklığı %48.5 bulunmuştur⁵. Karatoprak ve arkadaşlarının klinik örneklemden 214 ergen üzerinde ülkemizde yaptıkları çalışmada ise benzer şekilde oran % 49 bulunmuştur²⁵. Bu durum akran zorbalığının klinik örnekleme sorgulanması gereken bir başlık olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda katılımcıların en sık zorbalığa uğradığı yerlerin öğretmenin olmadığı sınıf ortamı ve bahçe/spor sahası olduğu bulunmuştur. Çalışmamızda en sık zorbalığın yaşandığı alanlar, yapılan diğer çalışmalarla benzer nitelikte erişkin denetiminin olmadığı alanlar olmuştur^{22,26}. Bizim çalışmamız ve benzer diğer çalışmaların bulguları değerlendirilerek bu tarz alanlarda alınabilecek önlemlerin akran zorbalığı katılım sıklığını azaltabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda en sık zorbalık çeşitlerinin alaycı isimler takma ve diğer öğrencilerin hakkında yalanlar söylemesi/asılsız dedikodular çıkarması gibi sözel zorbalık şeklinde olduğu bulunmuştur. Alavi ve ark. yaptıkları çalışmada da benzer şekilde en sık zorbalık tipinin sözel zorbalık olduğu saptanmıştır⁵. Craig ve arkadaşlarının 6 ayrı ülkeden veriler elde ederek 13-15 yaş arası büyük bir örneklem grubunda yaptıkları çalışmada da en sık zorbalık tipinin sözel zorbalık olduğu bildirilmiştir²⁷. Bunun nedeninin, okullarda fiziksel saldırganlığa karşı toleransın daha düşük olması ve fiziksel saldırganlığın fark edilirliğinin daha kolay olması olduğu düşünülmektedir⁵.

Akran zorbalığına uğrayanların bunu başkasıyla paylaşma oranına bakıldığında ise %42’sinin bu durumu başkasıyla paylaşmadıkları, paylaşım yapanların da en sık ebeveynleri ile bu durumu paylaştıkları bulunmuştur. Yapılan diğer araştırmalara bakıldığında da bizim çalışmamıza benzer şekilde ergenlerin büyük bölümünün bu durumu başkalarıyla paylaşmadıkları bildirilmiştir^{25,28}. Ergenlik dönemindeki içe çekilme, yaşanan diğer psikiyatrik sorunlar ve sorunları için başkalarından daha az yardım isteme eğiliminin bu durum ile ilgili olduğu

düşünülmektedir. (25,28). Çocuk ve gençlerde akran zorbalığının fark edilmesi, bu konuda yardımcı olabilecek kişilerle durumun paylaşılabilme oranının artırılması ve ailelerle birlikte okul ortamında daha hızlı yardım edebilecek öğretmen/akran gibi kişilerle paylaşımın desteklenmesine yönelik stratejilerin geliştirilmesi akran zorbalığına yönelik müdahalelerin oluşturulmasında önemli görünmektedir.

Çalışmamızda akran zorbalığına katılan ve katılmayanların ÇBASDÖ ortalama puanları karşılaştırıldığında, arkadaş ve özel insan alt insan alt ölçeği ve ölçek toplam puanlarında gruplar arasında anlamlı fark bulunmazken aile alt ölçeği puanı akran zorbalığına katılmayan grupta anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Lee ve ark. 2022 yılında 11.094 toplum örnekleminde ergenle yaptığı çalışmada aile ve akran desteğinin zorbalık maruziyeti ile negatif yönde ilişkili olduğu bulunmuştur²⁹. Shaheen ve arkadaşlarının 496 toplum örnekleminde ergenle yaptıkları çalışmada da bizim çalışmamızla benzer şekilde zorbalık mağduriyetinin tüm biçimleri, daha düşük düzeyde aile desteği ile ilişkili bulunurken arkadaş desteği ile anlamlı bir ilişki bulunamamıştır¹⁸. Zhang ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise yine bizim çalışmamızla benzer şekilde algılanan aile desteğinin zorbalık davranışlarıyla algılanan akran desteğinden daha anlamlı düzeyde ilişkili olduğu bulunmuştur³⁰. Algılan sosyal desteğin iyi olmasının, ergenlerde aile ve arkadaşlarla kurulan pozitif ilişkiler sayesinde iletişim kanallarının sürekli açık olmasının sağlanarak akran zorbalığı ile ilgili sorunlar henüz büyümeden sosyal çevreyle paylaşarak sorunları çözebilme, akran zorbalığı hakkında yeterli bilgi edinerek kendini koruyabilme ve sosyal destek sağlayan bir çevre içerisinde olmanın olası zorbalık yapabilecek kişileri engelleme yolu ile akran zorbalığına katılımı ve ilişkili olumsuz sonuçları azaltabileceğini düşünüyoruz.

Çalışmamız çocuk ve ergen psikiyatri polikliniklerine başvuran ergenlerde akran zorbalığı sıklığı, zorbalık özellikleri ve akran zorbalığı ile algılanan sosyal destek ilişkisi gibi konularda literatüre katkı sunmakla birlikte bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. İlk olarak çalışmamız nispeten küçük bir örneklem grubunda yürütülmüştür. Bu durum sonuçların genellenmesini zorlaştırabilmektedir. Çalışma sırasında sadece öz bildirim ölçekleri ve klinisyen değerlendirmesinden yararlanılmış, ebeveynler/öğretmenler gibi ikincil kaynaklardan bilgi alınamamıştır. Bu durum ise değerlendirme ölçeklerinde belirtilerin olduğundan daha fazla ya da az işaretlenmesine ve her iki ölçek de tek kaynaktan doldurulduğu için ölçekler arasındaki korelasyonların olduğundan daha yüksek çıkmasına neden olmuş olabilir. Daha büyük örneklem grubunda, ikincil kaynaklardan da bilgiler alınarak yapılacak çalışmaların bu kısıtlılıkların giderilmesine yardımcı olabileceğini düşünüyoruz.

Sonuç olarak; son dönemlerde yapılan çalışmalarla artan literatür verileri akran zorbalığı sıklığının çocuk ve ergenlerde fazla olduğunu ve akran zorbalığının yakın ve uzun dönem psikiyatrik, fiziksel, sosyal olarak oldukça olumsuz sonuçları olduğunu göstermektedir. Bu olumsuz sonuçlar, etkili müdahale stratejileri geliştirmek için zorbalığa ilişkin daha fazla araştırma yapılmasının önemini vurgulamaktadır. Sosyal destek mekanizmalarının iyi olmasının akran zorbalığına katılma riskini azaltabileceği ve akran zorbalığına katılanlarda olumsuz sonuçların iyileştirilmesinde katkı sunabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmanın sonuçlarının akran zorbalığının önlenmesi, erken dönemde tanınması ve müdahalesine yönelik uygun stratejilerin geliştirilmesinde katkı sunacağı düşünülmektedir.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Necmettin Erbakan Üniversitesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu

Onay Tarihi: 20.10.2023

Karar No: 2023/4589:16222

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: F.C.; Veri toplama ve işleme: A.M.E.; Analiz ve verilerin yorumlanması: F.C.,A.M.E., A.T.H.S.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: F.C, A.M.E.

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Bu makalede yer alan çalışmada herhangi bir finansal destek sağlanmamıştır.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Olweus D, Limber SP. Bullying in school: evaluation and dissemination of the Olweus Bullying Prevention Program. *Am J Orthopsychiatry*. 2010;80:124–134.
2. Smith PK. Bullying: Definition, Types, Causes, Consequences and Intervention. *Soc Personal Psychol Compass*. 2016;10:519–532.
3. Olweus D. Bullying at school: basic facts and effects of a school based intervention program. *J Child Psychol Psychiatry*. 1994;35:1171–1190.
4. Kaltiala-Heino R, Fröjd S. Correlation between bullying and clinical depression in adolescent patients. *Adolesc Health Med Ther*. 2011;2:37.
5. Alavi N, Roberts N, Sutton C et al. Bullying Victimization (Being Bullied) among Adolescents Referred for Urgent Psychiatric Consultation: Prevalence and Association with Suicidality. *J*. 2015;60:427–431.
6. Kumpulainen K, Räsänen E, Puura K. Psychiatric disorders and the use of mental health services among children involved in bullying. *Aggress Behav*. 2001;27(2):102–110.
7. Moore SE, Norman RE, Suetani S et al. Consequences of bullying victimization in childhood and adolescence: A systematic review and meta-analysis. *World J Psychiatry*. 2017;7:60.
8. Kumpulainen K, Räsänen E, Puura K. Psychiatric disorders and the use of mental health services among children involved in bullying. *Aggress Behav*. 2001;27:102–110.

Akran Zorbalığı ve Algılanan Sosyal Destek

9. Kann L, McManus T, Harris WA et al. Youth Risk Behavior Surveillance - United States, 2015. *MMWR Surveillance Summaries*. 2016;65:1–180.
10. Bauman S, Toomey RB, Walker JL. Associations among bullying, cyberbullying, and suicide in high school students. *J Adolesc*. 2013;36:341–350.
11. Gini G, Pozzoli T. Bullied children and psychosomatic problems: A meta-analysis. *Pediatrics*. 2013;132:720–729.
12. Lepore SJ, Kliewer W. Violence Exposure, Sleep Disturbance, and Poor Academic Performance in Middle School. *J Abnorm Child Psychol*. 2013;41:1179.
13. Sourander A, Jensen P, Rönning JA et al. What Is the Early Adulthood Outcome of Boys Who Bully or Are Bullied in Childhood? The Finnish “From a Boy to a Man” Study. *Pediatrics*. 2007;120:397–404.
14. Gini G, Pozzoli T. Association Between Bullying and Psychosomatic Problems: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2009;123:1059–1065.
15. Haynie DL, Nansel T, Eitel P et al. Bullies, Victims, and Bully/Victims. 200;21:29–49.
16. Winsper C, Lereya T, Zanarini M et al. Involvement in Bullying and Suicide-Related Behavior at 11 Years: A Prospective Birth Cohort Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2012;51:271–282.
17. Mahmoud, A. S., Berma, A. E., & Gabal, S. A. A. S. Relationship between social support and the quality of life among psychiatric patients. *Journal of psychiatry and psychiatric disorders*. 2017; 1(2), 57-75.
18. Shaheen AM, Hamdan KM, Albqoor M et al. Perceived social support from family and friends and bullying victimization among adolescents. *Child Youth Serv Rev*. 2019;107.
19. Seo HJ, Jung YE, Kim MD et al. Factors associated with bullying victimization among Korean adolescents. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017;13:2429–2435.
20. Huang H, Hong JS, Espelage DL. Understanding Factors Associated with Bullying and Peer Victimization in Chinese Schools Within Ecological Contexts. *J Child Fam Stud*. 2013;22:881–892.
21. Solberg M, Olweus D. Prevalence estimation of school bullying with the Olweus Bully/Victim Questionnaire. *Aggressive Behav*. 2003; 29:239-268.
22. Sipahi HT, Karababa AO. Olweus öğrenciler için akran zorbalığı anketinin Türkçeye ve Türkiye’ye uyarlanması ve geçerlilik, güvenirlik analizi. *Ege Tıp Dergisi*. 2018; 57: 222-227.
23. Zimet GD, Dahlem NW, Zimet SG et al. The Multidimensional Scale of Perceived Social Support. *J Pers Assess*. 1988;52:30–41.
24. Eker D. Çok Boyutlu Algılanan Sosyal Destek Ölçeği’nin gözden geçirilmiş formunun faktör yapısı, geçerlik ve güvenirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2001;12:17–25.
25. Karatoprak S, Dönmez YE, Özel Özcan Ö. The predictive effect of internet addiction and psychiatric disorders on traditional peer bullying. *Anadolu Psikiyatri Derg*. 2020;21:625–632.
26. Karatoprak, S. Çocuk ve ergen ruh sağlığı ve hastalıkları polikliniğine başvuran ergenlerde akran zorbalığı ve akran zorbalığının internet bağımlılığı ile ilişkisi. (Tıpta Uzmanlık Tezi). Malatya: İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı;2017.
27. Craig W, Harel-Fisch Y, Fogel-Grinvald H et al. A cross-national profile of bullying and victimization among adolescents in 40 countries. *Int J Public Health*. 2009;54:216–224.
28. Kepenekci YK, Çinkir Ş. Bullying among Turkish high school students. *Child Abuse Negl*. 2006;30:193–204.
29. Lee J, Roh BR, Yang KE. Exploring the association between social support and patterns of bullying victimization among school-aged adolescents. *Child Youth Serv Rev*. 2022;136.
30. Zhang M, Wang Z, Persram RJ et al. Perceived Social Support From Family and Peers: The Association With Bullying Behaviours. *Journal of Education and Development*. 2021; 5:17.

Evaluation of the Use of Intraoperative Neuronavigation in the Surgery of Brain Tumors: Single Center Experience and Retrospective Analysis of 172 Cases

Alper TÜRKKAN¹, Ahmet BEKAR²

¹ Medicana Bursa Hospital, Department of Neurosurgery, Bursa, Türkiye.

² Bursa Uludag University Faculty of Medicine, Department of Neurosurgery, Bursa, Türkiye.

ABSTRACT

Neuronavigation systems are computer-assisted procedures that use preoperative imaging data to ensure accurate anatomical orientation and safe resection during surgery. Despite their widespread use in neurosurgery, evidence of their effectiveness and reliability remains limited. This study aimed to examine the need for neuronavigation systems in patients with intracranial tumors, their relationship with tumor location and size, and their limitations. A retrospective analysis was conducted on 172 patients with intracranial tumors who underwent surgery using neuronavigation systems at our clinic between January 2021 and October 2023. Patients were classified based on tumor size into two groups: those with tumors <3 cm and those with tumors ≥ 3 cm. Further classification was done according to tumor locations such as supratentorial, infratentorial, and skull base, as well as based on superficial and deep-seated tumor locations. The need for neuronavigation systems was assessed using a scoring scale ranging from 0 to 2 assigned during surgery. Of the patients, 49.4% were male and 50.6% were female, with a mean age of 52.9 ± 16.2 years (range 2–80 years). The mean total score for neuronavigation system use was significantly higher in patients with tumors <3 cm and those with deep-seated tumors (p = 0.003). The need for neuronavigation was less in infratentorial tumors. Identifying anatomical and vascular structures during surgery was the surgical stage with the greatest need for neuronavigation use (n=172, 100%). Multivariate binary logistic regression analysis revealed that tumor size ≥3 cm and superficial location were risk factors determining the need for neuronavigation systems. Identifying anatomical and vascular structures in supratentorial and deep-seated tumors, and evaluating surgical resection in tumors <3 cm are the areas where the use of neuronavigation systems is necessary.

Keywords: Image-guided surgery. Neuronavigation. Brain tumor surgery.

Bein Tümörlerinin Cerrahisinde İnteroperatif Nöronavigasyon Kullanımının Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi ve 172 Vakamın Retrospektif Analizi

ÖZET

Nöronavigasyon sistemleri, ameliyat sırasında doğru anatomik oryantasyon ve güvenli rezeksiyon sağlamak için ameliyat öncesi görüntüleme verilerini kullanan bilgisayar destekli prosedürlerdir. Nöroşirürjide yaygın olarak kullanılmalarına rağmen, etkinlikleri ve güvenilirliklerine dair kanıtlar sınırlı kalmaktadır. Bu çalışmanın amacı intrakraniyal tümürlü hastalarda nöronavigasyon sistemlerine olan ihtiyacı, tümörün yeri ve boyutuyla ilişkisini ve sınırlamalarını incelemektir. Ocak 2021 ve Ekim 2023 tarihleri arasında kliniğimizde nöronavigasyon sistemleri kullanılarak ameliyat edilen intrakraniyal tümürlü 172 hasta üzerinde retrospektif bir analiz yapıldı. Hastalar tümör boyutuna göre iki gruba ayrıldı: <3 cm tümörü olanlar ve ≥ 3 cm tümörü olanlar. Ayrıca, supratentoryal, infratentoryal ve kafa tabanı gibi tümör lokasyonlarının yanı sıra yüzeysel ve derin yerleşimli tümör lokasyonlarına göre de sınıflandırma yapılmıştır. Nöronavigasyon sistemlerine duyulan ihtiyaç, ameliyat sırasında verilen 0 ila 2 arasında değişen bir skorlama ölçeği kullanılarak değerlendirilmiştir. Hastaların %49,4'ü erkek, %50,6'sı kadındı ve ortalama yaşları 52,9 ± 16,2 yıldır (dağılım 2-80 yıl). Nöronavigasyon sistemi kullanımı için ortalama toplam puan <3 cm tümörü olan hastalarda ve derin yerleşimli tümörü olanlarda anlamlı olarak daha yüksekti (p = 0.003). Nöronavigasyon ihtiyacı infratentoryal tümörlerde daha azdı. Cerrahi sırasında anatomik ve vasküler yapıların belirlenmesi nöronavigasyon kullanımına en fazla ihtiyaç duyulan cerrahi aşamayı (n=172, %100). Çok değişkenli ikili lojistik regresyon analizi, tümör boyutunun ≥3 cm ve yüzeysel yerleşimin nöronavigasyon sistemlerine olan ihtiyacı belirleyen risk faktörleri olduğunu ortaya koydu. Supratentoryal ve derin yerleşimli tümörlerde anatomik ve vasküler yapıların belirlenmesi ve <3 cm tümörlerde cerrahi rezeksiyonun değerlendirilmesi nöronavigasyon sistemlerinin kullanımının gerekli olduğu alanlardır.

Anahtar Kelimeler: Görüntü rehberliğinde cerrahi. Nöronavigasyon. Bein tümörü cerrahisi.

Date Received: July 21, 2024
Date Accepted: August 27, 2024

Dr. Alper TÜRKKAN
Medicana Bursa Hospital,
Department of Neurosurgery,
Bursa, Türkiye.
Phone: 90 532 501 01 95
E-mail: alperturkkan@hotmail.com

Authors' ORCID Information:
Alper TÜRKKAN: 0000-0002-1437-2396
Ahmet BEKAR: 0000-0002-2716-1985

Image-guided neuronavigation systems (NN) are computer-assisted procedures that aid in planning of a surgical approach to targeted lesion¹⁻⁴. In traditional cranial surgery, intraoperative identification of local anatomical is required to position and reach the target area⁵. This procedure can be complicated and difficult, particularly in deep-seated parenchymal lesions, as it involves working within a broader surgical field and poses a potential risk of injury to functional brain tissue.

The principles of NN, based on the Cartesian coordinate system, were developed in the early 20th century and allowed the surgical target to be determined with minimal margin of error⁶⁻⁸. With rapid advances in technology, significant improvements in NN systems have occurred over the last two decades. These advancements have enabled not only accurate intraoperative localization of lesions but also the identification of adjacent anatomical structures, allowing for optimal surgical planning⁹. Consequently, NN has become an indispensable tool for many neurosurgical procedures³.

However, NN systems are still evolving technologies. The evidence reporting their effectiveness and safety of remains limited^{10,11}. During surgery, the drainage of cerebrospinal fluid (CSF) and the displacement of lesioned and non-lesioned brain areas (brain shift) due to tumor resection can alter the preoperatively acquired NN data¹⁰⁻¹⁵. Additionally, technical implementation difficulties, installation time, and the cost of NN systems cost limit their widespread use^{16,17}.

In this study, we examined the need and limitations of NN use in the surgical treatment of patients with intracranial tumors in relation to tumor location and size. We also aimed to determine at which surgical stages intraoperative NN is required.

Material and Method

Following approval from the local ethics committee, a retrospective analysis was conducted on 172 cases of intracranial tumor lesions that underwent intraoperative NN (Stealth Station, Medtronic, Minnesota, USA) assisted surgical interventions at our center between 2021 and 2023. All procedures involving human participants were conducted in accordance with the ethical standards of the institutional or national research committee and with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments, or comparable ethical standards. Review of patient files confirmed that all participants provided informed consent.

Patients with intracranial lesions confirmed by pathological diagnoses were included in the study. Exclusion criteria included patients who underwent

surgical interventions with NN for reasons other than intracranial tumors, those who did not receive intraoperative NN, and those who underwent biopsy procedures.

The patients' age, gender, presenting symptoms, location and size of the targeted lesion, the need for NN during surgery, limitations of NN use, and related data were retrospectively analyzed. Histopathological diagnoses, preoperative and postoperative Karnofsky Performance Scores (KPS), tumor resection grades, medical complications, intraoperative course, and encountered issues were also identified.

Surgical Procedure

Surgical procedures were performed using the frameless NN system (Stealth Station, Medtronic, Minnesota, ABD). Preoperative axial T2 CISS and axial T1 contrast-enhanced MRI slices with a 1mm slice interval were acquired from all patients and transferred to the surgical NN workstation. Intraoperative data were then recorded using the surface marking technique. Image-patient record fusion was achieved. During surgery, an operating microscope (Leica OH6, Leica Microsystems, Wetzlar, Germany) was used to perform standard microsurgical procedures, and the intraoperative position was periodically checked using the reference probe when necessary.

Assessment of patient groups and the need for NN use

Patients were grouped according to tumor location as follows: supratentorial tumors (STT) (Figure 1), infratentorial tumors (ITT) (Figure 2), and skull base tumors (SBT) (Figure 3). Additionally, patients with tumors reaching the cortical surface were classified as superficial tumors (SFT) and patients with tumors below the cortex were classified as deep-seated tumors (DST). Based on tumor size, they were classified as tumors <3 cm and tumors \geq 3 cm (Table I). The NN data and operative notes were retrospectively reviewed to identify surgical stages requiring NN usage. A scoring system was established for the five surgical stages identified, and evaluations were conducted across all groups. These stages were:

1. Planning the skin flap and craniotomy,
2. Identifying anatomical and vascular structures,
3. Determining the cortical incision site,
4. Determining the route to reach the tumor,
5. Evaluating tumor resection.

The assessment was conducted on a 3-point scale. (0: No need for NN usage, 1: NN was used but the procedure could be performed without it, 2: NN usage was necessary). The total score for all five stages ranged from 0 to 10.

The results were analyzed in three ways:

1. Association between tumor size and need for NN use

Use of Neuronavigation in Brain Tumours

2. The association between tumor localization and need for NN use
3. Need for NN use in each of the five stages identified during surgery

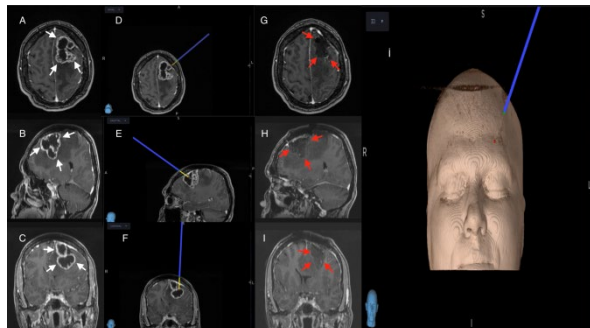


Figure 1.

A patient with supratentorial tumor: preoperative MRI scan, intraoperative neuronavigation and postoperative MRI scan.

(A-C) Preoperative MRI scan (axial, sagittal, coronal T1-weighted gadolinium) showed a tumor located in the left frontal region (white arrow indicates tumor).

(D-F) Intraoperative neuronavigation image (axial, sagittal, coronal T1-weighted with gadolinium). **(G-I)** Postoperative MRI showed total tumor resection (red arrow showed cavity after tumor resection). **(j)** Neuronavigation image of the skull entry site.

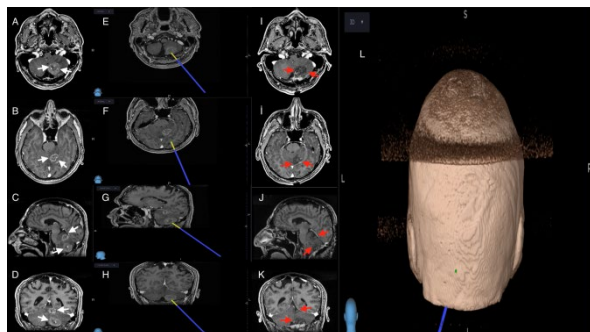


Figure 2.

A patient with tumors located in two different infratentorial areas: preoperative MRI, intraoperative neuronavigation and postoperative MRI scan.

(A-D) Preoperative MRI scan (axial, sagittal, coronal T1-weighted gadolinium) showed a tumor located in the left frontal region (white arrow indicates tumor).

(E-H) Intraoperative neuronavigation image (axial, sagittal, coronal T1-weighted with gadolinium). **(I-K)** Postoperative MRI showed total tumor resection (red arrow showed cavity after tumor resection). **(L)** Neuronavigation image of the skull entry site.

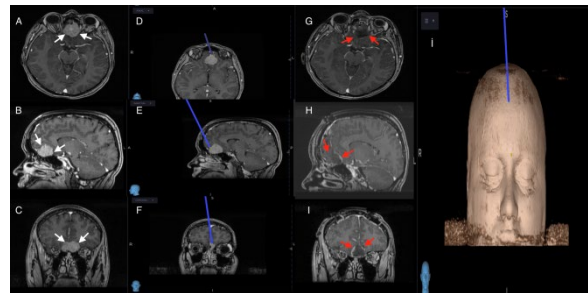


Figure 3.

A patient with a skull base tumor: preoperative MRI, intraoperative neuronavigation and postoperative MRI scan.

(A-C) Preoperative MRI scan (axial, sagittal, coronal T1-weighted with gadolinium) showed a tumor in the frontobasal (white arrow showed tumor).

(D-F) Intraoperative neuronavigation image (axial, sagittal, coronal T1-weighted with gadolinium).

(G-I) Postoperative MRI showed total tumor resection (red arrow showed cavity after tumor resection). **(j)** Neuronavigation image of the skull entry site.

Postoperative evaluation

All patients were monitored in the intensive care unit for at least 24 hours postoperatively. The KPS at the time of postoperative discharge was determined for all patients and compared with the preoperative KPS.

All patients underwent early postoperative cranial CT and follow-up MRI within the first 24 hours after surgery. All neuroimages were reviewed for residual contrast-enhancing tumor tissue. Gross total resection (GTR) was defined as no distinct tumor observed on postoperative MRI. Subtotal resection (STR) was defined as observation of residual tumor exceeding 5% of the total tumor volume.

Results

A total of 172 patients who met the inclusion criteria underwent tumor resection using intraoperative NN. Of these patients, 49.4% of the patients were male and 50.6% were female, with a mean age was 52.9 ± 16.2 years (range 2-80 years). The symptoms, histopathological diagnoses, preoperative and postoperative mean KPS values, resection rates, complications, and classification of the patient groups according to tumor location and size are presented in Table I. In the present study, the deviation from accuracy in calculating the neuronavigation target registration error was found to be an average of 2.4 ± 0.3 mm.

Table I. General demographic characteristics and clinical conditions of patients.

| Variables | (n = 172) (%) |
|------------------------------------|---------------|
| Gender | |
| Female | 87(50.6) |
| Male | 85(49.4) |
| Mean Age ± SD, years | 52.9 ± 16.2 |
| Symptoms at presentation | |
| Headache | 140(81.4) |
| Nausea and vomiting | 52(30.2) |
| Seizures | 37(21.5) |
| Hemiparesis | 30(17.4) |
| Ataxia and balance disorder | 28 (16.3) |
| Cranial nerve involvement | 22 (12.7) |
| Speech impairment | 17(9.9) |
| Personality disorder | 8 (4.6) |
| Histopathological diagnosis | |
| Glioblastoma multiforme | 50(29) |
| Metastasis | 44(25.6) |
| Meningioma | 33(19.2) |
| Anaplastic astrocytoma | 11(6.4) |
| Pilocytic astrocytoma | 6(3.5) |
| Oligodendroglioma | 5(2.9) |
| Schwannoma | 5(2.9) |
| Pituitary adenoma | 5(2.9) |
| Ependymoma | 4(2.3) |
| DNET | 4(2.3) |
| Lymphoma | 3(1.8) |
| Ependymoma | 2(1.2) |
| Mean KPS± SD | |
| Preoperative KPS | 88.2±13.4 |
| Postoperative KPS | 87.5±14.6 |
| Resection rate | |
| GTR | 133(77.3) |
| STR | 39 (22.7) |
| Complications | |
| Seizures | 12(6.9) |
| Hemiparesis | 9(5.2) |
| Infection | 5 (2.9) |
| Intracerebral hematoma | 4 (2.3) |
| CSF fistula | 3(1.8) |
| Location | |
| Infratentorial | 29 (16.9) |
| Skull base | 30 (17.4) |
| Supratentorial | 113 (65.7) |
| Localization | |
| Superficial | 78 (45.3) |
| Deep-seated | 94 (54.7) |
| Size (cm) | |
| <3.00 | 97 (56.4) |
| ≥3.00 | 75 (43.6) |

SD: Standard deviation, **GTR:** Gross total resection, **STR:** Subtotal resection, **CSF:** Cerebrospinal fluid, **DNET:** Dysembryoplastic neuroepithelial tumor, **KPS:** Karnofsky performance score

The relationship between tumor size and the need for NN use

The independent samples t-test showed that the mean total score of the need for NN use was statistically significantly higher in patients with tumors <3 cm

compared to patients with tumors ≥3 cm (p = 0.003). Additionally, the need for NN use in the “evaluating tumor resection” stage was statistically significantly higher in patients with tumors <3 cm (p < 0.001) (Table II). According to multivariate binary logistic regression analysis, tumor size ≥3 cm was a risk factor determining the need for NN use. The total scores increased the risk of not needing intraoperative NN use 4.77-fold at the stage of determining the cortical incision site (p < 0.001, CI;1.80–12.64), 2.73-fold at the stage of determining the route to reach the tumor (p<0.005, CI;1.12–6.69), and 4.44-fold at the stage of evaluating tumor resection (p<0.001, CI;2.20–8.962). These findings were statistically significant (Table III).

The relationship between tumor location and the need for NN use

In the independent samples t-test, the mean total score for the need for NN use was significantly higher in the DST group than in the SFT group (p < 0.001). Additionally, in the "identified surgical stages of defining anatomical and vascular structures, determining the route to reach the tumor, and evaluating tumor resection", the need for NN use was statistically significantly higher in the SFT group (p<0.001) (Table II). However, the need for NN use during "planning the skin flap and craniotomy" was statistically significantly higher in the SFT group than in the DST group (p < 0.001).

According to multivariate binary logistic regression analysis, SFT was another risk factor determining the need for NN use, with total scores increasing the risk of not needing intraoperative NN use 80.10-fold at the stage of determining the "cortical incision site" (p<0.001, CI;9.73–659.73) and 27.69-fold at the stage of "determining the route to reach the tumor" (p<0.001, CI;7.20–106.53). These findings were statistically significant (Table III).

Evaluation of the need for NN use in the surgery of infratentorial tumors, skull base tumors, and supratentorial tumors

A statistically significant difference in female-to-male ratios was found between the ITT, SBT, and STT patient groups (p = 0.023) according to the chi-square test. Moreover, according to the Kruskal–Wallis H test, there were statistically significant differences in age (p = 0.025), mean total score (p<0.001), as well as surgical stages of "planning the skin flap and craniotomy" (p<0.001), “identifying anatomical and vascular structures” (p<0.001), and “evaluating tumor resection” (p = 0.027) between the ITT, SBT, and STT patient groups.

Pairwise comparison of the groups revealed that the median total scores for NN use were significantly higher in the STT and SBT patient groups than in the ITT patient group (p<0.005). Furthermore, when the

Use of Neuronavigation in Brain Tumours

surgical stages were evaluated, the median scores for NN use for the stages of "planning the skin flap and craniotomy and identifying anatomical and vascular structures" were significantly higher in the STT group than in the SBT group and in the SBT group than in the ITT group ($p < 0.005$). Similarly, the median scores for NN use during the evaluation of tumor resection were statistically significantly higher in the SBT group compared to the STT group ($p < 0.005$). Pairwise

comparison of the groups revealed a statistically significant difference in median age ($p < 0.005$). Multivariate binary logistic regression analysis revealed that tumor localization in different intracranial compartments was not a statistically significant risk factor in evaluating the need for NN (Table III).

Table II. Comparison of age, gender and need for neuronavigation use between groups according to surgical stages.

| | | Infratentorial localization | | Skull base localization | | Supratentorial localization | | Superficial tumor | | Deep-seated tumor | | <3 cm | | ≥3 cm | |
|--|--------|-----------------------------|-------|-------------------------|-------|-----------------------------|-------|-----------------------|-------|-------------------|-------|-----------------------|-------|-------|------|
| | | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % |
| Gender | Male | 19 | 65,5 | 9 | 30,0 | 57 | 50,4 | 37 | 47,4 | 48 | 51,1 | 50 | 51,5 | 35 | 46,7 |
| | Female | 10 | 34,5 | 21 | 70,0 | 56 | 49,6 | 41 | 52,6 | 46 | 48,9 | 47 | 48,5 | 40 | 53,3 |
| | p | 0,023 ^a | | | | | | 0,636 ^a | | | | 0,526 ^a | | | |
| Age | Med. | Q1-Q3 | Med. | Q1-Q3 | Med. | Q1-Q3 | Ort. | SS. | Ort. | SS. | Ort. | SS. | Ort. | SS. | |
| | 52,00 | 30,00-60,00 | 47,50 | 42,00-61,00 | 57,00 | 47,00-64,00 | 55,40 | 14,85 | 50,74 | 16,94 | 54,39 | 14,84 | 50,87 | 17,61 | |
| | p | 0,025 ^{b#} | | | | | | 0,060 ^c | | | | 0,156 ^c | | | |
| Planning skin flap and craniotomy | 0,0 | 0,0-0,0 | 0,0 | 0,0-2,0 | 2,0# | 2,0-2,0 | 1,67 | 0,75 | 1,31 | 0,92 | 1,48 | 0,84 | 1,45 | 0,89 | |
| | | p <0,001 ^{b\$} | | | | | | p <0,001 ^c | | | | p 0,815 | | | |
| Identification of anatomical and vascular structures | 2,0 | 1,0-2,0 | 2,0 | 2,0-2,0 | 2,0 | 2,0-2,0 | 1,83 | 0,38 | 1,94 | 0,25 | 1,91 | 0,29 | 1,87 | 0,34 | |
| | | p <0,001 ^{b\$} | | | | | | p <0,001 ^c | | | | p 0,403 ^c | | | |
| Determination of the cortical incision site | 2,0 | 1,0-2,0 | 2,0 | 1,0-2,0 | 1,0 | 1,0-2,0 | 0,69 | 0,61 | 1,85 | 0,39 | 1,40 | 0,69 | 1,23 | 0,85 | |
| | | p 0,113 ^{b#} | | | | | | p <0,001 ^c | | | | p 0,136 ^c | | | |
| Determining the route to reach the tumor | 2,0 | 0,0-2,0 | 2,0 | 1,0-2,0 | 1,0 | 1,0-2,0 | 0,68 | 0,61 | 1,76 | 0,50 | 1,34 | 0,73 | 1,17 | 0,81 | |
| | | p 0,052 ^{b#} | | | | | | p 0,001 ^c | | | | p 0,160 ^c | | | |
| Evaluation of the amount of resection | 1,0 | 0,0-2,0 | 2,0 | 1,0-2,0 | 1,0 | 0,0-1,0 | 0,71 | 0,61 | 1,20 | 0,86 | 1,24 | 0,76 | ,64 | 0,71 | |
| | | p 0,027 ^{b*} | | | | | | p <0,001 ^c | | | | p <0,001 ^c | | | |
| Total | 6,0 | 3,0-8,0 | 7,5 | 6,0-8,0 | 7,0 | 6,0-9,0 | 5,58 | 2,03 | 8,05 | 1,69 | 7,37 | 2,18 | 6,36 | 2,17 | |
| | | p <0,001 ^{b##} | | | | | | p 0,001 ^c | | | | p 0,003 ^c | | | |
| Preoperative KPS | 80,0 | 80,0-80,0 | 100,0 | 90,0-100,0 | 100,0 | 70,0-100,0 | 87,05 | 13,69 | 89,26 | 13,14 | 89,48 | 13,65 | 86,67 | 12,98 | |
| | | p <0,001 ^{b\$\$} | | | | | | p 0,164 ^c | | | | p 0,172 ^c | | | |
| Postoperative KPS | 80,0 | 80,0-80,0 | 100,0 | 90,0-100,0 | 100,0 | 70,0-100,0 | 86,15 | 14,88 | 88,72 | 14,39 | 88,76 | 14,67 | 86,00 | 14,52 | |
| | | p 0,020 ^{b\$\$} | | | | | | p 0,292 ^c | | | | p 0,220 ^c | | | |

a: Chi-Square Test, b: Kruskal–Wallis H test, c: Independent Samples t-test, KPS: Karnofsky performance score. Pairwise post-hoc test: # Supratentorial localization, Skull base localization, Infratentorial localization, \$ Supratentorial localization > Skull base localization > Infratentorial localization, * Supratentorial localization < Skull base localization ## Infratentorial localization < Supratentorial localization, Skull base localization \$\$ Infratentorial localization < Skull base localization

Table III. Multivariate logistic regression analysis of factors affecting the need for neuronavigation use.

| | Planning the skin flap and craniotomy | | Determination of the cortical incision site | | Determining the route to reach the tumor | | Evaluation of the amount of resection | |
|---------------------|---------------------------------------|---------------------|---|---------------------|--|---------------------|---------------------------------------|---------------------|
| | B | Odds Ratio (CI %95) | B | Odds Ratio (CI %95) | B | Odds Ratio (CI %95) | B | Odds Ratio (CI %95) |
| Age | -0,03* | 0,98 (0,95-1,00) | -0,01 | 0,99 (0,96-1,02) | 0,02 | 1,02 (0,99-1,05) | -0,01 | 0,99 (0,97-1,008) |
| Gender (Male) | -0,14 | 0,87 (0,42-1,79) | -0,32 | 0,73 (0,28-1,91) | 0,00 | 1,00 (0,42-2,42) | 0,20 | 1,22 (0,61-2,435) |
| Size (>3 cm) | 0,09 | 1,09 (0,53-2,26) | 1,56** | 4,77 (1,80-12,64) | 1,01* | 2,73 (1,12-6,69) | 1,49** | 4,44 (2,20-8,962) |
| Localization (SFT) | -0,70 | 0,50 (0,23-1,05) | 4,38** | 80,10 (9,73-659,73) | 3,32** | 27,69 (7,20-106,53) | 0,66 | 1,94 (0,92-4,087) |
| STT (Yes) | | | 0,277 | 1,320 (0,37-4,77) | -0,71 | 0,490 (0,16-1,47) | -0,05 | 0,95 (0,43-2,10) |
| Nagelkerke R Square | 0,09* | | 0,48** | | 0,38** | | 0,18** | |

SFT: Superficial tumor group. STT: Supratentorial tumor group. Binary Multivariate Logistic Regression Analysis. * <0,05, ** <0,01

Postoperative evaluation

According to preoperative and postoperative MRI evaluation, the GTR rate was 77.3% in the present study. In the early postoperative period, surgical intervention was required for significant hematomas at the surgical site in four patients (2.3%). All these patients underwent reoperation to evacuate the hematoma. Additionally, postoperative neurological examination revealed deterioration in nine patients (5.2%) compared with preoperative neurological status. At the one-month follow-up, it was observed that the neurological status of four patients (2.3%) had improved and returned to the preoperative level. Wound site infection was observed in five patients (2.9%). Statistical analysis showed no significant difference between the mean KPS scores of patients at admission (88.2 ± 13.4) and discharge (87.5 ± 14.6). No surgical mortality was observed in this series (Table I)

Statistical Analysis

Descriptive statistical analyses (number, percentage, mean, standard deviation, etc.) were performed to examine the demographic and clinical characteristics of the cases evaluated in the study. The mean age and treatment success between the two groups were compared using the independent sample t-test. Male-to-female ratios between the groups were compared using the chi-square test. The Kruskal–Wallis H test was used to compare age and median NN need scores between the ITT, STT, and SBT groups. Binary comparisons were performed according to the pairwise comparisons test. Binary logistic regression analysis was used to examine factors increasing the risk of not needing NN use in the stages of planning skin flap and craniotomy, determining the cortical incision site, determining the route to reach the tumor, and evaluation of tumor resection. The significance level was set at $p < 0.05$ for all analyses. The conformity of the data to normal distribution was checked with Kurtosis and Skewness values (± 1.5). IBM SPSS 26.0 program was used for all statistical analyses.

Table IV. Surgical stages requiring neuronavigation.

| Surgical stages | Need for neuronavigation use, N(%) |
|--|------------------------------------|
| Planning the skin flap and craniotomy | 130(75.6) |
| Identification of anatomical and vascular structures | 172(100) |
| Determining the cortical incision site | 142(82) |
| Determining the route to reach the tumor | 138(80.2) |
| Evaluation of the amount of resection | 117(68) |

Discussion and Conclusion

The present study supports the idea that NN is a necessary tool in the surgery of intracranial tumors. Our findings indicate that NN was helpful to the surgeon in 140 of 172 patients (81.4%). However, the need for NN use varied depending on tumor location and size. Moreover, NN was not equally necessary at every stage of the surgery. To the best of our knowledge, there is no objective scaling system to evaluate the use of NN based on tumor localization and size in the literature. Our findings can be summarized as follows:

Evaluation of the need for NN use according to tumor size

In the present study, the need for NN use was significantly higher in patients with tumors < 3 cm than in those with tumors ≥ 3 cm in size ($p = 0.003$). When evaluating individual surgical stages, NN use was found to be statistically significantly less necessary in the resection stage in patients with tumors ≥ 3 cm (Table II). This result is likely due to target deviation during the resection of large tumors caused by brain shift which is a significant factor disrupting surgical orientation during the operation, constituting a major drawback of NN systems^{11,13}. Brain shift remains an active area of research today, with physical, surgical, and biological factors contributing to it^{11,12,18,19}. For instance, Gerard et al.¹¹ categorized the causes of brain shift into these three factors, including physical factors that are directly related to the NN system hardware, or patient's position and the effects of gravity. Surgical factors were those related to the use of different surgical equipment, such as retractors, or CSF loss, whereas biological factors were those related to the use of different drugs (e.g., Mannitol) to manage intracranial pressure during surgery¹¹. Dorward et al.¹³ reported mean cortical shifts of 4.6 mm after opening the dura and 6.7 mm after completing the surgical procedure. Reinges et al.¹⁰ found lesion volume to be the primary factor affecting brain shift during and after lesion removal. Our multivariate logistic regression analysis revealed that tumor size ≥ 3 cm significantly increased the risk of data failure in NN use (Table III). Consequently, maintaining NN data was challenging due to the displacement of lesioned and non-lesioned structures during resection, particularly in tumors larger than 3 cm, reducing the need for NN use at this stage.

Evaluation of NN use in deep-seated or superficial tumors

In neurosurgery, a transcortical approach is usually used for deep-seated tumoral lesions. However, if the distance from the brain surface to the lesion is

Use of Neuronavigation in Brain Tumours

significant, this approach can cause disorientation and even unnecessary brain damage³. Wagner et al.²⁰ reported that NN was most useful in deep and centrally located tumors in functional brain areas. Pinski et al.²¹ reported that NN use in subcortically located tumors in eloquent brain areas could increase safe resection rates. According to the findings of the present study, the overall need for NN use was statistically significantly higher in the DST group (Table III), consistent with the literature. Regarding surgical stages, NN use was significantly less in the SFT group during the identification of anatomical and vascular structures, determination of the cortical incision site, and tumor resection (Table II). We believe that this may be because superficially located tumors can be visualized immediately under the microscope after opening the dura. According to multivariate logistic regression analysis, in DST, NN use was highly valuable in determining the cortical incision site and establishing the route to reach the tumor.

Evaluation of the need for NN use in the surgery of infratentorial tumors, skull base tumors, and supratentorial tumors

There were some differences in the surgical outcomes of the STI, ITI, and LTI groups when evaluating overall total and surgical stages separately.

NN use was higher in the STT group compared to the ITT group (Table II). Wagner et al.²⁰ reported that NN is a useful tool in the surgery of supratentorial tumors for defining craniotomy flaps, tumor resection margins, or endoscope guidance, especially in elusive brain areas, subcortical tumors, and lesions within the ventricle. In a prospective study comprising 37 cases, Dwarakanath et al.¹⁷ reported that NN use in supratentorial lesions was particularly more helpful in craniotomy planning and delicate procedures such as biopsy or shunt placement compared to infratentorial and skull base lesions. In the present study, multivariate logistic regression analysis did not reveal supratentorial tumors as an independent risk factor for the need for NN use (Table III). However, the need for NN use was significantly higher in the surgical stages of planning skin flap and craniotomy and identifying anatomical and vascular structures (Table II).

In the current study, infratentorial tumors showed a lower need for NN use compared to other compartments (Table II). This difference is likely due to the surgical stage of planning the skin flap and craniotomy. In the surgical planning of infratentorial lesions, paramedian or median incisions are commonly employed, and the smaller working area generally does not require planning the skin incision and craniotomy. The need for NN use in the other surgical stages was similar across different compartments. However, tumor location was not an independent risk factor in multivariate logistic

regression analysis for data failure in NN use (Table III).

Many studies indicate that the use of NN offers a high degree of safety in the treatment of skull base lesions²²⁻²⁵. The skull base is anatomically extremely complex, containing cranial nerves and major vascular structures. Tumor invasion into bone and critical neurovascular structures further complicates and increases the risk of surgical intervention in this compartment. However, NN use for SBT has advantages compared to tumors in other brain parts^{23,26} as SBT are usually firmly attached to the dura and bone, with cranial nerves and major blood vessels in stable and fixed positions in this anatomical region, minimizing brain shift due to CSF drainage^{13,23,26}. In a series of 87 patients undergoing surgery for SBT, Kurtsoy et al.²² reported better anatomical guidance with NN use during skull base surgery, noting effective tumor boundary and critical neurovascular structure visualization. According to their findings, NN was a safe and valuable aid for achieving complete tumor resection²². Sure et al.²⁶ emphasized NN's role in increasing the efficiency and safety in SBT surgery with no significant intraoperative shift during the surgical procedure.

In this study, the need for NN use was statistically significantly higher in the SBT group compared to the ITT group (Table II). Analyzing surgical stages revealed significant differences in the need for NN use during skin flap-craniotomy design and identification of anatomical structures. Additionally, the need for NN use during tumor resection evaluation was significantly higher in the SBT group compared to the STT group.

One of the most important contributions of the present study is determining which surgical stages require the highest need for NN use. Our results showed a consistent need for NN use in all patients during the stage of identifying anatomical and vascular structures (Table IV).

Despite the benefits of using NN during surgery, several challenges exist. First, NN is an expensive method requiring additional equipment beyond standard facilities. Second, NN use requires preoperative data to be loaded onto the NN workstation just before the operation and registered to the references on the patient during surgery, increasing surgical duration. Additionally, the accuracy of registrations is associated with personnel training and requires a learning curve^{27,28}. Third, NN systems do not provide real-time image information during surgery^{10,29,30}, meaning conditions like brain shift can affect intraoperative NN data accuracy^{27,28}.

Limitations

This study has some limitations. First, it is a single-center retrospective study. Intraoperative NN use was

evaluated only according to the location and size of the tumor, without considering pathological diagnoses and total resection rates. The study focused more on the need for and usefulness of NN systems during surgery, not reflecting NN's superiority in terms of total tumor resection rate and survival rates. Furthermore, the degree of the need for NN use was scored by the operating surgeon, and the subjective nature of this assessment may impact the external validity of the study. Therefore, randomized studies on larger samples with more objective criteria are needed to provide definitive answers.

The need for NN use during surgery varies according to both the location and size of the tumor and the different surgical stages. NN use is more effective in STT, DST and tumors <3 cm in size. It also helps the surgeon to identify anatomical and vascular structures during surgery. Larger prospective, randomized studies are needed to evaluate the true efficacy and accuracy of NN systems.

Ethics Committee Approval Information:

Approving Committee: Medicana Bursa Hastanesi Akademik ve Etik Kurul

Approval Date: 27.12.2023

Decision No: 2023/05

Researcher Contribution Statement:

Idea and design: A.T., A.B.; Data collection and processing: A.T., A.B.; Analysis and interpretation of data: A.B.; Writing of significant parts of the article: A.T.

Support and Acknowledgement Statement:

The authors of the article have no statement.

Conflict of Interest Statement:

The authors of the article have no conflict of interest declarations.

References

- Risholm P, Golby AJ, Wells W. Multimodal image registration for preoperative planning and image-guided neurosurgical procedures. *Neurosurg Clin N Am.* 2011; 22: 197-206. doi:10.1016/J.NEC.2010.12.001
- Orringer DA, Golby A, Jolesz F. Neuronavigation in the surgical management of brain tumors: current and future trends. *Expert Rev Med Devices.* 2012; 9: 491-500. doi:10.1586/ERD.12.42
- Omura N, Kawabata S, Yoshimura K, Yagi R, Furuse M, Wanibuchi M. Using virtual lines of navigation for a successful transcortical approach. *Surg Neurol Int.* 2023; 14: 1-6. doi:10.25259/SNI_161_2023
- Barone DG, Lawrie TA, Hart MG. Image guided surgery for the resection of brain tumours. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2014; 1: CD009685 doi:10.1002/14651858.CD009685.pub2
- Willems PWA, Taphoorn MJB, Burger H, Van Der Sprenkel JWB, Tulleken CAF. Effectiveness of neuronavigation in resecting solitary intracerebral contrast-enhancing tumors: a randomized controlled trial. *J Neurosurg.* 2006; 104: 360-8. doi:10.3171/JNS.2006.104.3.360
- Spiegel EA, Wycis HT, Marks M, Lee AJ. Stereotaxic apparatus for operations on the human brain. *Science.* 1947; 106: 349-50. doi:10.1126/SCIENCE.106.2754.349
- Clarke RH, Horsley SV. The classic: On a method of investigating the deep ganglia and tracts of the central nervous system (cerebellum). *Br Med J* 1906:1799-1800. *Clin Orthop Relat Res.* 2007; 463: 3-6. doi:10.1097/BLO.0B013E31814D4D99
- Spetzger U, Laborde G, Gilsbach JM. Frameless neuronavigation in modern neurosurgery. *Minim Invasive Neurosurg.* 1995; 38: 163-6. doi:10.1055/S-2008-1053478
- Wu JS, Zhou LF, Tang WJ et al. Clinical evaluation and follow-up outcome of diffusion tensor imaging-based functional neuronavigation: A prospective, controlled study in patients with gliomas involving pyramidal tracts. *Neurosurgery.* 2007; 61: 935-48. doi:10.1227/01.NEU.0000303189.80049.AB
- Reinges MHT, Nguyen HH, Krings T et al. Course of brain shift during microsurgical resection of supratentorial cerebral lesions: limits of conventional neuronavigation. *Acta Neurochir (Wien).* 2004; 146: 369-77. doi:10.1007/S00701-003-0204-1
- Gerard JJ, Kersten-Oertel M, Petrecca K et al. Brain shift in neuronavigation of brain tumors: A review. *Med Image Anal.* 2017; 35: 403-20. doi:10.1016/J.MEDIA.2016.08.007
- Gerard JJ, Kersten-Oertel M, Hall JA, Sirhan D, Collins DL. Brain shift in neuronavigation of brain tumors: an updated review of intra-operative ultrasound applications. *Front Oncol.* 2021; 10: 618837. doi:10.3389/fonc.2020.618837
- Dorward NL, Alberti O, Velani B et al. Postimaging brain distortion: magnitude, correlates, and impact on neuronavigation. *J Neurosurg.* 1998;88:656-62. doi:10.3171/JNS.1998.88.4.0656
- Enchev Y. Neuronavigation: geneology, reality, and prospects. *Neurosurg Focus.* 2009; 27: e11. doi:10.3171/2009.6.FOCUS09109
- Willems PWA, Van Der Sprenkel JWB, Tulleken CAF, Viergever MA, Taphoorn MJB. Neuronavigation and surgery of intracerebral tumours. *J Neurol.* 2006; 253: 1123-36. doi:10.1007/s00415-006-0158-3
- Akyuz ME, Kadioglu HH. Application of neuronavigation system in intracranial meningioma surgery: a retrospective analysis of 75 cases. *Cir Cir.* 2022; 90: 92-7. doi:10.24875/CIRU.22000201
- Dwarakanath S, Suri A, Sharma B, Mahapatra A. Neuronavigation in a developing country: a pilot study of efficacy and limitations in intracranial surgery. *Neurol India.* 2007; 55: 111-6. doi:10.4103/0028-3886.32780
- Bonosi L, Marrone S, Benigno UE et al. Maximal safe resection in glioblastoma surgery: A systematic review of advanced intraoperative image-guided techniques. *Brain Sci.* 2023; 13: 1-20. doi:10.3390/brainsci13020216
- Zhang M, Xiao X, Gu G et al. Role of neuronavigation in the surgical management of brainstem gliomas. *Front Oncol.* 2023; 13: 1159230. doi:10.3389/FONC.2023.1159230
- Wagner W, Gaab MR, Schroeder HWS, Tschiltshcke W. Cranial neuronavigation in neurosurgery: assessment of usefulness in relation to type and site of pathology in 284 patients. *Minim Invasive Neurosurg.* 2000; 43: 124-31. doi:10.1055/S-2000-8332
- Pinsker MO, Nabavi A, Mehdum HM. Neuronavigation and resection of lesions located in eloquent brain areas under local anesthesia and neuropsychological-neurophysiological monitoring. *Minim Invasive Neurosurg.* 2007; 50: 281-4. doi:10.1055/S-2007-985825
- Kurtsoy A, Menku A, Tucer B, Oktem IS, Akdemir H. Neuronavigation in skull base tumors. *Minimally Invasive Neurosurgery.* 2005; 48: 7-12. doi:10.1055/s-2004-830151
- Dolati P, Gokoglu A, Eichberg D et al. Multimodal navigated skull base tumor resection using image-based vascular and cranial nerve segmentation: A prospective pilot study. *Surg Neurol Int.* 2015; 6: 172. doi:10.4103/2152-7806.170023

Use of Neuronavigation in Brain Tumours

24. Carvi Y, Nievas MN, Höllerhage HG. Reliability of neuronavigation-assisted trans-sphenoidal tumor resections. *Neurol Res.* 2007; 29: 557-62. doi:10.1179/016164107X164184
25. Wei B, Sun G, Hu Q, Tang E. The safety and accuracy of surgical navigation technology in the treatment of lesions involving the skull base. *J Craniofac Surg.* 2017; 28: 1431-4. doi:10.1097/SCS.00000000000003624
26. Sure U, Alberti O, Petermeyer M, Becker R, Bertalanffy H. Advanced image-guided skull base surgery. *Surg Neurol.* 2000; 53: 563-72. doi:10.1016/S0090-3019(00)00243-3
27. Spetzger U, Hubbe U, Struffert T et al. Error analysis in cranial neuronavigation. *Minimally Invasive Neurosurgery.* 2002; 45: 6-10. doi:10.1055/s-2002-23583
28. Wang MN, Song ZJ. Classification and analysis of the errors in neuronavigation. *Neurosurgery.* 2011; 68: 1131-43. doi:10.1227/NEU.0B013E318209CC45
29. Xue Z, Kong L, Hao S et al. Combined application of sodium fluorescein and neuronavigation techniques in the resection of brain gliomas. *Front Neurol.* 2021; 12: 747072. doi:10.3389/FNEUR.2021.747072
30. Jung TY, Jung S, Kim IY et al. Application of neuronavigation system to brain tumor surgery with clinical experience of 420 cases. *Minim Invasive Neurosurg.* 2006; 49: 210-15. doi:10.1055/S-2006-948305

Investigation of the Immunoexpression of SVIP and UPR Pathway Proteins in Ovarian Adenocarcinoma Cell Line OVCAR-3

Ebru ALIMOĞULLARI, Bahar KARTAL

Ankara Yıldırım Beyazıt University Faculty of Medicine, Department of Histology and Embryology, Ankara, Türkiye.

ABSTRACT

Ovarian cancer is the deadliest gynecological cancer. The endoplasmic reticulum (ER), a vital cell organelle, is involved in the folding, synthesis, and modification of a wide range of soluble and insoluble proteins. ER stress initiates the unfolded protein response (UPR), an evolutionary conserved cell stress mechanism. The UPR is mediated by three ER transmembrane sensors: IRE1, ATF6, and PERK. An inhibitor of ERAD is a small VCP/p97-interacting protein (SVIP). The study aimed to investigate the relationship between SVIP and the ER stress protein markers in the human ovarian cancer cell line OVCAR-3. The SVIP and GRP78, PERK, ATF4 immunoexpression levels were analyzed. Furthermore, employing immunofluorescence, the colocalization of three ER sensors and SVIP was ascertained. The immunoexpression of SVIP and GRP78, ATF4, and PERK were shown in the OVCAR-3 cell line. Additionally, immunofluorescence results showed the colocalization of SVIP and UPR-related proteins in the cytoplasm of OVCAR-3 cells. In conclusion, we demonstrated the cellular localization of SVIP and the proteins involved in the UPR pathway. However, further studies are needed to determine the relation between SVIP and these proteins in cancer cells.

Keywords: Endoplasmic reticulum (ER) stress. Immunofluorescence. Ovarian adenocarcinoma cell line (OVCAR-3). Small VCP-interacting protein (SVIP). Unfolded protein response (UPR).

OvcAR-3 Ovarian Adenokarsinoma Hücre Hattında SVIP ve UPR Proteinlerinin İmmünoekspresyonunun Araştırılması

ÖZET

En ölümcül jinekolojik kanser yumurtalık kanseridir. Hayati bir hücre organeli olan endoplazmik retikulum (ER), çok çeşitli çözünür ve çözünmez proteinlerin katlanması, sentezi ve modifikasyonunda rol oynar. ER stresi, evrimsel süreçte korunmuş bir hücre stres mekanizması olan katlanmamış protein yanıtını (UPR) başlatır. UPR'a, üç ER transmembran sensörü aracılık eder: IRE1, ATF6 ve PERK. ERAD inhibitörü küçük VCP/p97 ile etkileşen proteindir (SVIP). Çalışmanın amacı, OvcAR-3 insan ovarian adenokarsinoma hücre hattında SVIP ile ER stres protein belirteçleri arasındaki ilişkiyi araştırmaktır. SVIP ve GRP78, PERK, ATF4 immünoekspresyon düzeyleri analiz edildi. Ayrıca, immünofloresan kullanılarak, üç ER sensörünün ve SVIP'in kolokalizasyonu belirlendi. SVIP ve GRP78, ATF4 ve PERK'nin immünoekspresyonu OVCAR-3 hücre hattında gösterildi. Ek olarak, immünofloresan sonuçları OVCAR-3 hücrelerinin sitoplazmasında SVIP ve UPR ile ilişkili proteinlerin kolokalizasyonunu gösterdi. Sonuç olarak, SVIP'nin hücrel lokalizasyonunu ve UPR yolunda yer alan proteinleri gösterdik ancak kanser hücrelerinde SVIP ile bu proteinler arasındaki ilişkiyi belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Endoplazmik retikulum (ER) stresi. İmmünofloresan, Ovarian adenokarsinoma hücre hattı (OVCAR-3). Küçük VCP ile etkileşen protein (SVIP). Katlanmamış protein yanıtı (UPR).

Date Received: July 30, 2024

Date Accepted: September 03, 2024

Dr. Ebru ALIMOĞULLARI
Ankara Yıldırım Beyazıt University
Faculty of Medicine,
Department of Histology and Embryology,
Ankara, Türkiye.
Phone: 0532 050 18 20
E-mail: ebualimogullari@gmail.com

Authors' ORCID Information:

Ebru ALIMOĞULLARI: 0000-0002-9557-3631
Bahar KARTAL: 0000-0001-9558-4122

Gynecologic malignancies commonly result in cancer mortality from ovarian cancer (OC) globally^{1,2}. The diverse nature of this malignancy, its late presentation, and the absence of appropriate screening may all contribute to its high cure rate and frequent diagnosis in advanced stages³. Family history, early menarche, obesity, reproductive treatments, diabetes, alcohol use, aging, and smoking are the primary risk factors for OC³⁻⁵. Patients who have been diagnosed with a medical condition typically receive chemotherapy as a second line of treatment after surgery. Most patients with advanced OC are likely to develop resistance to chemotherapy, which is the primary reason for treatment failure⁶.

The endoplasmic reticulum (ER) is an internal organelle that plays a role in maintaining cellular homeostasis, the delicate balance between health and sickness, and the synthesis and folding of cellular proteins. Only correctly folded proteins are allowed to enter their cell compartment, as the ER ensures that these processes occur. It is also in charge of the synthesis, maturation, folding, quality control, and destruction of transmembrane and secreted proteins. When misfolded or unfolded proteins build up in the ER lumen, a particular ER stress pathway called the unfolded protein response (UPR) is triggered. When cellular demands ER's ability to fold proteins correctly, or when there is insufficient cellular energy available to fold proteins produced into the ER, incorrectly folded proteins can accumulate⁷. Through a variety of mechanisms, the UPR aids in the restoration of homeostasis in cells: (i) by decreasing the rate of protein synthesis; (ii) by enhancing the ER's ability to fold proteins and remove unfolded or misfolded proteins; and (iii) by turning on chaperones and heat shock proteins to promote the accumulation of misfolded proteins and cell cycle arrest⁸.

The activating transcription factor 6 (ATF6), protein kinase RNA-activated (PKR)-like ER kinase (PERK), and inositol-requiring enzyme 1 (IRE1) are the three main sensors that regulate the UPR. These stress sensors are kept in an inactive state and are bound by the ER chaperone GRP78/BiP^{9,10}. When misfolded proteins are kept in the ER, they cause the production of ER-resident chaperones, activate GRP78/BiP, and temporarily reduce protein synthesis. The UPR is regarded as an adaptive and cytoprotective activity because it restores ER capacity by rebalancing protein load and folding¹¹.

When PERK is activated, eIF2 α is serine-phosphorylated and its translational activity is inhibited, which prevents protein synthesis¹². This mechanism facilitates the production of Ca-independent transcription by reducing protein overload and the buildup of misfolded proteins under ER stress¹³. In order to decrease total protein translation, PERK preferentially increases ATF4 by phosphorylating eukaryotic translational initiation factor 2 (eIF2)¹⁴.

The maturation and degradation of UPR are caused by the endoribonuclease activity of IRE1, the third regulator of UPR is the creation of XBP1s, a splicing variation of XBP1. This transcriptional factor reduces ER stress by activating a number of downstream genes involved in protein secretion, maturation, and degradation¹⁵.

Numerous investigations have shown that carcinomas of the breast, stomach, colon, esophagus, lung, prostate, pancreatic, and liver, as well as leukemia, lymphoma, and myeloma, are all highly activated forms of the UPR (IRE1, PERK, and ATF6)¹⁶.

Cellular viability depends on a cell's capacity to maintain quality control over misfolded proteins¹⁷. Misfolded protein buildup has been observed in various disorders and is frequently harmful to cells¹⁸.

Cells activate ERAD when the ER quality control system is unable to refold folding intermediates and misfolded proteins. ERAD is a secondary defense mechanism that, by retro-transporting misfolded proteins from the ER into the cytoplasm, where they are ubiquitinated for proteasomal destruction^{19,20}, preserves homeostasis in the Golgi secretory pathway²¹. ERAD necessitates ubiquitination, coordinated extraction through pore proteins in the ER membrane, and proteasomal breakdown. One of the essential elements of protein degradation in ERAD is ERAD E3 ligase gp78²².

As a member of the AAA (ATPase involved with diverse cellular processes) ATPase family, p97/VCP interacts with several partners and protein cofactors, including gp78, to facilitate the degradation of proteins. The binding of p97/VCP to polyubiquitinated proteins is improved by the interaction between p97/VCP and gp78^{23, 24}. Through its VCP-interacting motif (VIM), p97/VCP interacts with gp78 E3 ligase^{25, 26}.

The same VIM domain is found in a small p97/VCP-interacting protein (SVIP). With two possible coiled-coil regions, SVIP consists of 76 amino acids²⁷. To control VCP function, SVIP may compete with E3 ligase binding to p97/VCP because it shares the VIM motif with gp78^{28, 29}. The creation of vacuoles, which may result from an accumulation of misfolded proteins when SVIP is overexpressed, has demonstrated the negative regulatory role of SVIP in ERAD³⁰. SVIP's ability to inhibit ERAD is diminished under ER stress due to the downregulation of the SVIP protein. On the other hand, extended ER stress causes misfolded protein to accumulate in the ER and dramatically increases SVIP³¹.

Therefore, the study aimed to investigate the relationship between SVIP and the ER stress protein markers in the ovarian cancer cell line OVCAR-3.

Material and Method

Cell Culture

The OVCAR-3 human ovarian adenocarcinoma cell line was obtained from the American Type Culture Collection (ATCC, HTB-161). OVCAR-3 cells were cultured in RPMI-1640 medium (Gibco, Germany) supplemented with 10% fetal bovine serum (Capricorn Scientific, Germany), 1% penicillin-streptomycin (Capricorn Scientific, Germany). The cells were maintained in a 5% CO₂ incubator at 37°C. The cells were resuspended in culture media following the addition of RPMI-1640 to inactivate the trypsin and

SVIP and UPR in OVCAR-3

the harvesting of semi-confluent cells from flasks containing 0.25% trypsin (Gibco, USA).

Hematoxylin and Eosin staining of cells

OVCAR-3 cells were prepared for morphological examination. The confluent cells were plated in a six-well plate comprising coverslips within each well and incubated for 24 hours. The coverslip-growing cells were applied with hematoxylin and eosin staining. The coverslips were then mounted on a glass slide and examined under the light microscope (Olympus BX43).

Single and double Immunofluorescence

A single-label immunofluorescence staining procedure was used. After Phosphate-buffered saline (PBS) cleansing, cells were treated with primary antibodies SVIP (1:50; HPA039807; Sigma), PERK (1:200; sc-377400; Santa Cruz), ATF4 (1:200, sc-390063; Santa Cruz), and GRP78 (1:200; 11587-1-AP; Proteintech) for an overnight period at 4 °C. Texas red conjugated anti-mouse secondary antibody (1:450; ab6787; Abcam), and FITC-conjugated antirabbit secondary antibody (1:450; ab6717; Abcam) were applied to the coverslips for one hour.

To demonstrate the proteins colocalized, double immunofluorescence staining was applied. The OVCAR-3 cells were seeded in 12-well plates (Thermo Scientific) on glass coverslips (NEST Scientific). Then, the cells were fixed in 4 % formaldehyde for 30 min, After three washes with PBS, the coverslips were incubated in a blocking solution (Protein Block, Abcam, ab93697). Primary antibodies (mouse anti-ATF4, rabbit anti-SVIP, mouse anti-PERK, and rabbit anti-GRP78) were simultaneously performed and incubated overnight at 4 °C. After three washes with PBS, fluorescence-conjugated anti-mouse and anti-rabbit secondary antibodies were applied to the coverslips and incubated for 1 hour at room temperature. All samples were covered with a DAPI-containing mounting medium (Abcam, ab104139), and the fluorescent images were analyzed under a fluorescent microscope (Olympus BX53).

Results

Cell morphology in OVCAR-3 cancer cell line

The morphology of living OVCAR-3 human cancer cells was analyzed under an inverted microscope (Olympus IX73) (Figure 1A) Also, the slides were stained with H&E and were photographed under the light microscope (Olympus BX43) (Figure 1B). OVCAR-3 cells showed epithelial-like morphology. The cells exhibited a tendency to growth in aggregates.

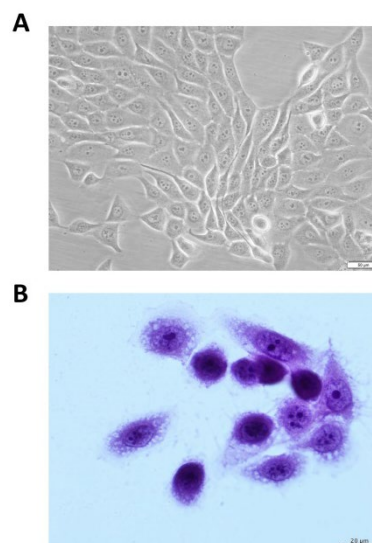


Figure 1.
Cellular morphology of ovarian cancer cell line OVCAR-3. Morphology of living OVCAR-3 cells (A). Hematoxylin and eosin (H&E) staining of OVCAR-3 cells (B). OVCAR-3 cells showed epithelial morphology. Scale bars: 50 μm (A), 20 μm (B).

SVIP, ATF4, PERK, and GRP78 are present in the human OVCAR-3 cell line

The presence of SVIP, ATF4, PERK, and GRP78 in the OVCAR-3 cell line was determined by immunofluorescence. The OVCAR-3 cells' cellular localizations and protein expressions of SVIP and ATF4, PERK, GRP78 were displayed in Figure 2. In the ovarian cancer cells' cytoplasm SVIP, ATF4, PERK, and GRP78 were visible.

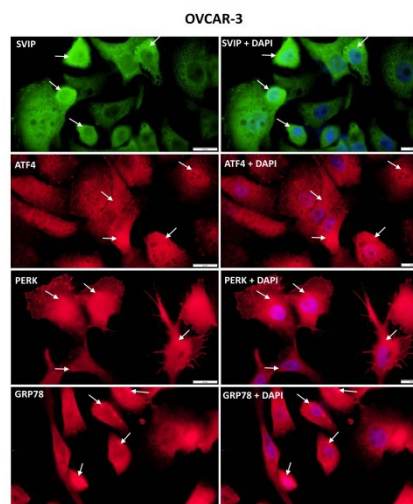


Figure 2.
Expressions of SVIP, ATF4, PERK, and GRP78 in OVCAR-3 cells. Cellular localization of SVIP, ATF4, PERK, and GRP78 proteins was detected in the cytoplasm (arrow) of OVCAR-3 cells. Scale bars: 20 μm .

Coexpression of SVIP and UPR markers in OVCAR-3 cells

Because SVIP showed similar expressions with ATF4, PERK and GRP78 colocalizations of these proteins were analysed by double-immunofluorescence, with an expectation to detect the areas where their localizations were overlapping. When OVCAR-3 was examined, it was seen that colocalized areas of SVIP and UPS proteins were determined mostly around the nucleus and in the cytoplasm. (Figure 3).

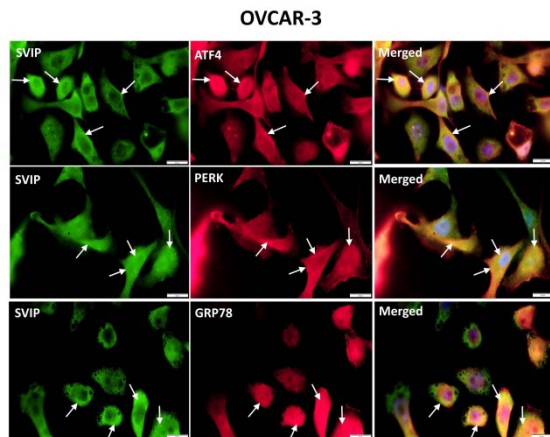


Figure 3.

Coexpression of SVIP and UPR markers (ATF4, PERK, GRP78) in OVCAR-3 cells. Detection of SVIP (green), ATF4 (red), PERK (red), GRP78 (red), and double (yellow) positive cells on OVCAR-3. Merging of nuclear 4',6-diamidino-2-phenylindole (DAPI) staining (blue) is also observed in colocalization.

Scale bars: 20 μ m.

Discussion and Conclusion

Ovarian cancer is the fifth most dangerous disease in women. Although medical detection and therapy have improved, the prognosis for ovarian cancer is still not good. Within five years, patients have a significant chance of experiencing a return of the disease, and chemotherapeutic approaches are usually ineffective against recurrent ovarian cancer³².

The endoplasmic reticulum is an essential cell organelle that is involved in protein folding, production, and modification of a variety of soluble and insoluble proteins³³. Evolutionarily conserved cell stress response unfolded protein response is triggered by ER stress and sets off two downstream signaling cascades. Two mechanisms are involved in the correct folding of unfolded proteins: the first involves inducing genes expressing ER resident chaperones, and the second involves suppressing the commencement of protein synthesis. Three transmembrane ER stress sensors the basic leucine-zipper activating transcription factor ATF6, the kinase endoribonuclease IRE1 α , and RNA-activated protein

kinase-like ER kinase (PERK) carry out these operations³⁴. The ER chaperone GRP78/BiP binds these stress sensors, keeping them dormant^{9,10}.

Cancerous cells do not stop proliferating because they are not well vascularized. They exhibit a high metabolism required to promote the growth of cancer and form a particular microenvironmental niche with low pH, hypoxia, and limited nutrition availability³⁵. Cancer cells exhibit increased levels of PERK and its primary downstream effectors, which include nuclear factor-like 2 (Nrf2), ATF4, CHOP, and phosphorylated eukaryotic translation initiation factor 2 α (p-eIF2 α)^{36,37}.

In order to find new predictive biomarkers for epithelial ovarian cancer (EOC), Samanta et al. identified the expression of ER stress-associated proteins (GRP78, ATF6, and PERK), which they then connected with the clinical prognosis of EOC. They used immunohistochemistry to measure the expression levels of ER-associated proteins. It has been noted that specimens of EOC had considerably higher expression levels of GRP78, ATF6, and PERK in comparison to normal tissues³⁸.

SVIP has a highly conserved VIM as well³⁹. Using p97/VCP as bait, a yeast two-hybrid screen was used to isolate SVIP. Cells become vacuolized when SVIP is overexpressed, however, its physiological significance is unclear⁴⁰. On the cytosolic surface of the ER membrane is where SVIP is located. By interacting with p97/VCP, which is essential to the ERAD pathway and is known to function independently of ubiquitin, it suppresses this route. Previous studies have shown that SVIP blocked p97/VCP from using proteasomal degradation to remove misfolded proteins from the ER. Prolonged ER stress, a condition marked by the accumulation of misfolded proteins in the ER, significantly increases SVIP, which is expected to severely impede ERAD²⁸.

SVIP was discovered as a novel adapter protein for p97/VCP. It has been noted that when SVIP was overexpressed in cells, resulted in significant vacuolation and deformation of the ER and microtubules⁴¹. A tumor inhibitory activity of SVIP was discovered in a recent study and increased endoplasmic reticulum stress and the inhibition of cancer growth have been linked to its expression⁴². It was observed that androgen downregulates SVIP in glioma cells, and this finding suggests SVIP is a novel target for p53wt gliomas⁴³.

According to recent research, SVIP might play a role in the development of cancer. First, in prostate cancer cells treated with androgen, SVIP levels were downregulated, but other ERAD machinery components were elevated which was revealed to be positively associated with prostate carcinogenesis. Moreover, SVIP expression in various prostate cell lines was compared, and it was found that SVIP is highly expressed in androgen-dependent prostate

SVIP and UPR in OVCAR-3

cancer cells (LNCAP, 22RV1) but not in androgen-independent cell lines (PC3, DU145) or non-tumorigenic prostate cell lines, such as BPH1 and RWPE1 normal prostate epithelial cell lines⁴⁴.

Recently, studies on cancer biology have begun to focus on SVIP. It has been documented that in certain cancer cells, particularly head and neck cancer, SVIP experiences DNA hypermethylation-associated silencing. SVIP demonstrated the characteristics of a tumor suppressor and its suppression in cancer cells with hypermethylated SVIP. Interestingly, the SVIP promoter CpG island was most frequently found to be unmethylated in the other cancer types, including prostate and breast cancers, except head and neck (50%), esophageal (23%), cervical (21%) and hematological malignancies (14%), particularly B cell lymphoma (33%)⁴².

In the current study, we investigated the existence and cellular location of SVIP and GRP78, ATF4, PERK in OVCAR-3 cells. SVIP and GRP78, PERK, ATF4 cytoplasmic expressions were found in OVCAR-3 cells using the immunofluorescence technique. Furthermore, we employed double immunostaining to ascertain the overlaps between SVIP and GRP78, PERK, ATF4. The colocalization of SVIP with GRP78, PERK, and ATF4 in the cytoplasm of the OVCAR-3 cells was demonstrated by the immunofluorescence data.

In conclusion, although we showed the cellular localization of the SVIP and ER stress markers in ovarian cancer cell lines in the current study, more studies are needed to determine the connection between the SVIP and the UPR sensor proteins.

Ethics Committee Approval Information:

Since a cell line was used in our study, there is no need for ethics committee approval.

Researcher Contribution Statement:

Idea and design: E.A.; B.K.; Data collection and processing: E.A.; Analysis and interpretation of data: E.A.; Writing of significant parts of the article: E.A.; B.K.

Support and Acknowledgement Statement:

The authors of the article have no statement.

Conflict of Interest Statement:

The authors of the article have no conflict of interest declarations.

References

1. Kujawa KA, Lisowska KM. Rak jajnika--od biologii do kliniki [Ovarian cancer--from biology to clinic]. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2015;69:1275-1290.
2. Hernandez L, Kim MK, Lyle LT, et al. Characterization of ovarian cancer cell lines as in vivo models for preclinical studies. *Gynecol Oncol*. 2016;142(2):332-40.
3. Zhang D, Li N, Xi Y, Zhao Y, Wang T. Diabetes mellitus and risk of ovarian cancer. A systematic review and meta-analysis of 15 cohort studies. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;130:43-52.
4. Yang L, Zhao Y, Wang Y, et al. The Effects of Psychological Stress on Depression. *Curr Neuropharmacol*. 2015;13(4):494-504.
5. Licaj I, Jacobsen BK, Selmer RM, et al. Smoking and risk of ovarian cancer by histological subtypes: an analysis among 300 000 Norwegian women. *British journal of cancer*. 2017;116(2):270-6.
6. Chen R, Alvero A, Silasi D, Steffensen K, Mor G. Cancers take their Toll—the function and regulation of Toll-like receptors in cancer cells. *Oncogene*. 2008;27(2):225-33.
7. Wang M, Kaufman RJ. Protein misfolding in the endoplasmic reticulum as a conduit to human disease. *Nature*. 2016;529(7586):326-35.
8. Bravo R, Parra V, Gatica D, et al. Endoplasmic reticulum and the unfolded protein response: dynamics and metabolic integration. *Int Rev Cell Mol Biol*. 2013;301:215-90.
9. Bertolotti A, Zhang Y, Hendershot LM, Harding HP, Ron D. Dynamic interaction of BiP and ER stress transducers in the unfolded-protein response. *Nat Cell Biol*. 2000 Jun;2(6):326-32.
10. Shen, J.; Chen, X.; Hendershot, L.; Prywes, R. ER stress regulation of ATF6 localization by dissociation of BiP/GRP78 binding and unmasking of Golgi localization signals. *Dev. Cell* 2002, 3, 99-111.
11. Sannino S, Brodsky JL. Targeting protein quality control pathways in breast cancer. *BMC Biol*. 2017 Nov 16;15(1):109.
12. Rozpedek W, Pytel D, Mucha B, et al. The Role of the PERK/eIF2 α /ATF4/CHOP Signaling Pathway in Tumor Progression During Endoplasmic Reticulum Stress. *Curr Mol Med*. 2016;16(6):533-44.
13. Pakos-Zebrucka K, Koryga I, Mnich K, et al. The integrated stress response. *EMBO Rep*. 2016 Oct;17(10):1374-1395.
14. Ito D, Walker JR, Thompson CS, et al. Characterization of stanniocalcin 2, a novel target of the mammalian unfolded protein response with cytoprotective properties. *Mol Cell Biol*. 2004;24:9456-69.
15. Wu R, Zhang QH, Lu YJ, Ren K, Yi GH. Involvement of the IRE1 α -XBP1 pathway and XBP1s-dependent transcriptional reprogramming in metabolic diseases. *DNA Cell Biol*. 2015 Jan;34(1):6-18.
16. Moenner M, Pluquet O, Bouche-careilh M, Chevet E. Integrated endoplasmic reticulum stress responses in cancer. *Cancer Res*. 2007;67(22):10631-4.
17. Guo F, Snapp EL. ERdj3 regulates BiP occupancy in living cells. *Journal of cell science*. 2013; 126(Pt 6):1429-39.
18. Hoseki J, Ushioda R, Nagata K. Mechanism and components of endoplasmic reticulum-associated degradation. *Journal of biochemistry*. 2010; 147(1):19-25.
19. Hiller MM, Finger A, Schweiger M, Wolf DH. ER degradation of a misfolded luminal protein by the cytosolic ubiquitin-proteasome pathway. *Science*. 1996; 273(5282):1725-8.
20. McCracken AA, Brodsky JL. Evolving questions and paradigm shifts in endoplasmic-reticulum-associated degradation (ERAD). *BioEssays: news and reviews in molecular, cellular and developmental biology*. 2003; 25(9):868-77.
21. Hampton RY. ER-associated degradation in protein quality control and cellular regulation. *Current opinion in cell biology*. 2002; 14(4):476-82.
22. Ye Y, Shibata Y, Yun C, Ron D, Rapoport TA. A membrane protein complex mediates retro-translocation from the ER lumen into the cytosol. *Nature*. 2004; 429(6994):841-7.
23. Shen Y, Ballar P, Fang S. Ubiquitin ligase gp78 increases solubility and facilitates degradation of the Z variant of alpha-1-antitrypsin. *Biochemical and biophysical research communications*. 2006; 349 (4):1285-93.
24. Ye Y. Diverse functions with a common regulator: ubiquitin takes command of an AAA ATPase. *Journal of structural biology*. 2006; 156(1):29-40.

25. Zhong X, Shen Y, Ballar P, et al. AAA ATPase p97/valosin-containing protein interacts with gp78, a ubiquitin ligase for endoplasmic reticulum-associated degradation. *The Journal of biological chemistry*. 2004; 279(44):45676–84.
26. Song BL, Sever N, DeBose-Boyd RA. Gp78, a membrane-anchored ubiquitin ligase, associates with Insig-1 and couples sterol-regulated ubiquitination to degradation of HMG CoA reductase. *Molecular cell*. 2005; 19(6):829–40.
27. Ballar P, Shen Y, Yang H, Fang S. The role of a novel p97/valosin-containing protein-interacting motif of gp78 in endoplasmic reticulum-associated degradation. *The Journal of biological chemistry*. 2006; 281 (46):35359–68.
28. Ballar P, Zhong Y, Nagahama M, et al. Identification of SVIP as an endogenous inhibitor of endoplasmic reticulum-associated degradation. *The Journal of biological chemistry*. 2007; 282(47):33908–14.
29. Wu J, Peng D, Voehler M, Sanders CR, Li J. Structure and expression of a novel compact myelin protein—small VCP-interacting protein (SVIP). *Biochemical and biophysical research communications*. 2013; 440(1):173–8.
30. Ballar P, Fang S. Regulation of ER-associated degradation via p97/VCP-interacting motif. *Biochemical Society transactions*. 2008; 36(Pt 5):818–22.
31. Wang Y, Ballar P, Zhong Y, et al. SVIP induces localization of p97/VCP to the plasma and lysosomal membranes and regulates autophagy. *PLoS one*. 2011; 6(8):e24478.
32. Mizuno T, Suzuki N, Makino H, et al. Cancer stem-like cells of ovarian clear cell carcinoma are enriched in the ALDH-high population associated with an accelerated scavenging system in reactive oxygen species. *Gynecol Oncol*. 2015 May;137(2):299-305.
33. Xu C, Bailly-Maitre B and Reed JC. Endoplasmic reticulum stress: cell life and death decisions. *The Journal of Clinical Investigation*. 2005; 115(10):2656-2664.
34. Denmeade SR and Isaacs JT. The SERCA pump as a therapeutic target: making a “smart bomb” for prostate cancer. *Cancer Biology & Therapy*. 2005; 4(1):14-22.
35. Wang W.A, Groenendyk, J, Michalak M. Endoplasmic reticulum stress associated responses in cancer. *Biochim. Biophys. Acta*. 2014;1843, 2143–2149.
36. Salaroglio, I.C, Panada E, Moiso E, et al. PERK induces resistance to cell death elicited by endoplasmic reticulum stress and chemotherapy. *Mol. Cancer* 2017, 16, 91.
37. Bi M, Naczki C, Koritzinsky M, et al. ER stress-regulated translation increases tolerance to extreme hypoxia and promotes tumor growth. *EMBO J*. 2005, 24, 3470–3481.
38. Samanta S, Tamura S, Dubeau L, et al. Clinicopathological significance of endoplasmic reticulum stress proteins in ovarian carcinoma. *Sci Rep*. 2020 Feb 7;10(1):2160.
39. Ballar P, Shen Y, Yang H, Fang S. The role of a novel p97/valosin-containing protein-interacting motif of gp78 in endoplasmic reticulum-associated degradation. *J Biol Chem*. 2006 Nov 17;281(46):35359-68.
40. Nagahama M, Suzuki M, Hamada Y, et al. SVIP is a novel VCP/p97-interacting protein whose expression causes cell vacuolation. *Mol Biol Cell*. 2003 Jan;14(1):262-73.
41. Maurizi MR, Li CC. AAA proteins: in search of a common molecular basis. *International Meeting on Cellular Functions of AAA Proteins*. *EMBO Rep*. 2001 Nov;2(11):980-5.
42. Llinàs-Arias P, Rosselló-Tortella M, López-Serra P, et al. Epigenetic loss of the endoplasmic reticulum-associated degradation inhibitor SVIP induces cancer cell metabolic reprogramming. *JCI Insight*. 2019; 5 (8): e125888.
43. Bao D, Cheng C, Lan X, et al. Regulation of p53wt glioma cell proliferation by androgen receptor-mediated inhibition of small VCP/p97-interacting protein expression. *Oncotarget*. 2017; 8 (14): 23142-23154.
44. Erzurumlu Y, Ballar P. Androgen Mediated Regulation of Endoplasmic Reticulum-Associated Degradation and its Effects on Prostate Cancer. *Scientific Reports* 2017; 7: 40719.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Doğu Karadeniz Bölgesi'nde Sık Tüketilen Brassica Oleracea Var. Acephala (Karalahana) Bitkisi ve Kırmızı Et Tüketiminin Mide ve Kan Parametreleri Üzerine Etkileri*

Hüseyin Emre AYDIN¹, Muhammed AYDIN², Özge AYDIN³,
Ahmet Cumhuri DÜLGER⁴

¹ Giresun Prof. Dr. A. İlhan Özdemir Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Giresun, Türkiye.

² Giresun Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları, Giresun, Türkiye.

³ Giresun Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji, Giresun, Türkiye.

⁴ Giresun Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Gastroenteroloji Kliniği, Giresun, Türkiye.

ÖZET

"En sağlıklı yiyecekler" veya "süper gıdalar" listelerindeki sebzeler arasında yer alan *Brassica Oleracea var. acephala* (Karalahana) bitkisi, özellikle Karadeniz Bölgesi'nde sıklıkla tüketilmektedir. Bu çalışmada Doğu Karadeniz Bölgesi'nde gastroskopi ile değerlendirilmiş olan hastalarda karalahana ve kırmızı et tüketiminin mide histopatolojisi ve kan laboratuvar parametreleri üzerine olan etkisinin saptanması amaçlandı. Bu kesitsel araştırma 1 Mart 2022 – 30 Nisan 2022 tarihleri arasında Giresun Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Polikliniği'ne başvuran gastroskopi yapılmış ve mide biyopsisi alınmış olguların sonuçlarının retrospektif olarak değerlendirilmesi ile gerçekleştirilmiştir. Hastalar telefonla aranarak aylık karalahana ve kırmızı et tüketim sıklıkları sorulmuştur. Olguların % 60,1'i kadındı ve ortalama yaş $55,44 \pm 14,34$ 'tü. Hastaların bir ayda, karalahana tükettiği gün sayısı medyan 4 [0 - 30] gün, kırmızı et tükettiği gün sayısı ise medyan 2 [0 - 20] gündü. Erkek hastaların gastrik biyopsilerinde *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) pozitifliği kadınlara göre anlamlı derecede fazlaydı (sırasıyla % 50,8 ve % 32,7; $p = 0,021$). Karalahana ve kırmızı et tüketimi ile hastaların gastrik biyopsilerinde *H. pylori*, intestinal metaplazi ve atrofi varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Hastaların yaşı arttıkça kırmızı et tüketimlerinin anlamlı derecede azaldığı belirlendi ($p=0,014$). Hastaların aylık kırmızı et tüketimi arttıkça serum kalsiyum düzeyinin de anlamlı derecede arttığı belirlendi ($p=0,025$). Sonuç olarak karalahana ve kırmızı et tüketim sıklığı ile mide biyopsisinde *H. pylori* pozitifliği, atrofi ve intestinal metaplazi saptanma sıklığı arasında anlamlı bir ilişki bulunmazken, bu konuda yapılacak daha kapsamlı ve prospektif çalışmalarla daha net sonuçlar ortaya konulabilir.

Anahtar Kelimeler: Et. *Helicobacter pylori*. İntestinal Metaplazi. Karalahana. Mide.

The Effects of Brassica Oleracea Var. Acephala (Kale) Plant Consumption, which is Commonly Consumed in The Eastern Black Sea Region and Red Meat Consumption, On Stomach and Blood Parameters

ABSTRACT

Among the vegetables on the "healthiest diet" or "superfoods" lists is Brassica Oleracea. acephala (Kale) plant is frequently consumed, especially in the Black Sea Region. This study aimed to determine the effect of kale consumption on gastric histopathology and blood laboratory parameters in patients who underwent gastroscopy in the Eastern Black Sea Region. This cross-sectional study retrospectively evaluated the results of patients who presented to the Gastroenterology Polyclinic at Giresun University Research and Training Hospital between March 1, 2022, and April 30, 2022, and underwent gastroscopy with gastric biopsy. Patients were called by phone and asked about their monthly kale and red meat consumption. Of the cases, 60,1 % were female, and the mean age was $55,44 \pm 14,34$ years. The median number of days patients consumed kale per month was 4 [0-30], and the median number of days that patients consumed meat per month was 2 [0-20]. *H. pylori* positivity in gastric biopsies of male patients was significantly higher than in female patients (50,8 % vs. 32,7 %, respectively; $p=0,021$). No significant relationship was found between the frequency of kale and meat consumption and the presence of *H. pylori*, intestinal metaplasia, and atrophy in the gastric biopsies of the patients. It was determined that as the age of the patients increased, their meat consumption decreased significantly ($p=0.014$). Furthermore, it was determined that as the monthly meat consumption of the patients increased, the serum calcium level also increased significantly ($p=0.025$). In conclusion, this study found no significant association between the frequency of kale and meat consumption and the frequency of *H. pylori* positivity, atrophy, and intestinal metaplasia in gastric biopsy. Further comprehensive and prospective studies are required to obtain more precise results.

Keywords: Meat. *Helicobacter pylori*. Intestinal metaplasia. Kale. Stomach.

Geliş Tarihi: 26.Şubat.2024

Kabul Tarihi: 01.Ekim.2024

Dr. Hüseyin Emre AYDIN
Giresun Prof. Dr. A. İlhan Özdemir
Devlet Hastanesi,
İç Hastalıkları Kliniği, Giresun, Türkiye.
Tel: 0554 474 15 35
E-posta: hemre-28@hotmail.com

* Bu çalışma 2023 yılında tamamlanmış
'Doğu Karadeniz Bölgesi'nde sık
tüketilen Brassica Oleracea Var.
Acephala (Karalahana) Bitkisinin
Gastrointestinal sistem histopatolojisi
üzerine etkileri' başlıklı Dr. Hüseyin
Emre AYDIN'ın uzmanlık tezinden elde
edilmiştir.

Yazarların ORCID Bilgileri:

Hüseyin Emre AYDIN: 0000-0001-7336-7696

Muhammed AYDIN: 0000-0001-8581-3868

Özge AYDIN: 0000-0002-6974-2462

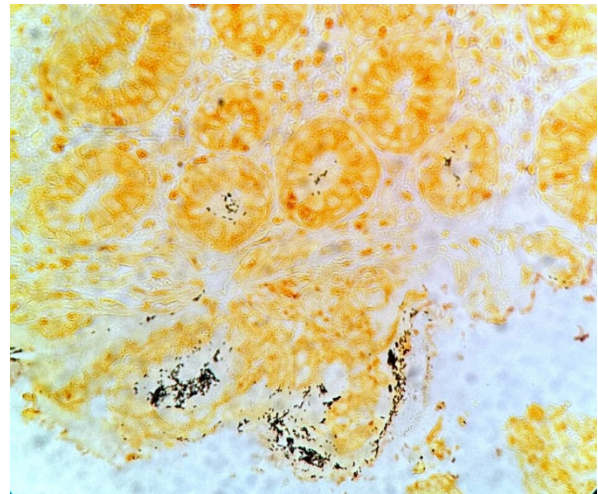
Ahmet Cumhuri DÜLGER: 0000-0002-9328-5185

Vücutun genel durumunu iyileştirebilen, bazı hastalıklara yakalanma riskini azaltabilen ve/veya bazı hastalıkların tedavisinde bilimsel kanıtlara dayanılarak kullanılacak gıdalar “fonksiyonel gıda” olarak tanımlanmaktadır¹. Fonksiyonel gıda için sıkça tercih edilen tabir “süper gıda”dır. Genellikle "en sağlıklı yiyecekler" veya "süper gıdalar" listelerindeki sebzeler arasında özellikle Karadeniz Bölgesi'nde sıklıkla tüketilen karalahana da yer alır. Brassica cinsine, *Brassica oleracea* türüne, acephala grubuna dahil olan bu bitkiler, baş oluşturmeyen yapraklarla karakterizedir (Şekil 1). Karalahana da diğer Brassica sebzeleri olan yaprak lahanası, brokoli, karnabahar, lahanası, Brüksel lahanası gibi geleneksel tıpta, çoğunlukla gastrit ve mide ülserini iyileştirmek için kullanılır². Mide ülseri semptomlarının hafifletilmesine ek olarak, karalahananın diyabet, romatizma, osteoporoz, göz problemleri, karaciğer hastalıkları, anemi ve obezite gibi hastalıklarda da kullanımı bildirilmiştir³⁻⁵. Ayrıca diğer biyolojik etkileri; antikanserojenik etki, antioksidan etki, kardiyovasküler sistemin korunmasıdır⁶. Esas olarak, sağlık yönünden faydaları, glukosinolat, karotenoid, polifenol veya terpenoid grubundan çeşitli bitkisel bileşiklerin olmasıyla ilişkilendirilmiştir⁷⁻¹¹. Ayrıca folat, kalsiyum (Ca), B₂ vitamini (riboflavin), K, C ve A vitamini kapsamı diğer turpgillerden daha fazladır⁶. Gastrit ve peptik ülser, atrofik gastrit, intestinal metaplazi nihayetinde mide kanseri riskini önemli oranda artıran *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) enfeksiyonudur (Şekil 2). Fahey ve ark., glukoberin hidroliz ürünü sülfurafanın ekstrasellüler, intrasellüler ve antibiyotiğe dirençli *H. pylori* suşlarını inhibe ettiğini ve bazı mide tümörlerini önlediğini bulmuştur¹². Karalahana, sülfurafanın öncüsü olan glukorafanın içerir. Bu nedenle karalahananın antiülser aktivitesi, sülfurafanın anti-*H. pylori* aktivitesi ile ilişkili olabilir¹³.

Kırmızı et en önemli protein kaynaklarından birisi olup neredeyse bütün mutfakların ana besin ögesini oluşturmaktadır. Kırmızı etin mide üzerine etkileri çok fazla araştırılmış bir konu değildir. Yapılan çeşitli çalışmalarda *H. pylori* ile et tüketimi ilişkisi değerlendirilmiş ve farklı sonuçlar rapor edilmiştir. Bunun nedeni tüketilen etin tipi ve tüketim şeklinin mide mukozası üzerine etkilerinin farklı düzeylerde olması olarak yorumlanmıştır. Bazı çalışmalar etin her türünün mide üzerine olumsuz etkileri olmadığını belirtiyorken¹⁴, diğer bazı çalışmalarda bunun aksi yönde bulgular rapor edilmiş, et tüketimi ile *H. pylori* riski ve dolaylı etkileri olan mide kanseri öncü basamakları (atrofi, intestinal metaplazi) arasında anlamlı ilişki olduğu ileri sürülmüştür^{15,16}.



Şekil 1.
B. oleracea var. *acephala* (Giresun).



Şekil 2.
*Helikobakter Pilonin*in mikroskopik görüntüsü (Whartin Stary boyama-400x)

Karalahana ve Et Tüketiminde Mide ve Kan Parametreleri

Karalahananın genel olarak etkilerinin kapsamlı biçimde değerlendirildiği ya da diğer turpgillerle sağlığa yararının karşılaştırıldığı nitelikli çalışma sayısı oldukça sınırlıdır⁶. Biz de bu çalışmada Doğu Karadeniz Bölgesi'nde gastroskopi ile değerlendirilmiş olan hastalarda karalahana ve aynı zamanda kırmızı et tüketiminin mide histopatolojisi ve kan laboratuvar parametreleri üzerine olan etkisini saptamayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya başlamadan önce Ordu Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik onay alınmıştır (Tarih: 14.10.2022, Karar no: 224). Ayrıca Giresun İl Sağlık Müdürlüğü'nden çalışma için izin alınmıştır (No: 208738901). Olgular telefonla arandığında hastaların onamı alınmıştır.

1 Mart 2022 - 30 Nisan 2022 tarihleri arasında Giresun Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji polikliniğine başvuran, Doğu Karadeniz kökenli ve Doğu Karadeniz bölgesinde yaşayan, Gastroskopi yapılarak mide biyopsisi alınan, 18 yaş ve üzerinde olan, Demans tanısı olmayan olgular çalışmaya dahil edilmiştir. Bu kriterleri karşılamayanlar çalışma dışı bırakılmıştır. Araştırma toplam 163 kişi ile gerçekleştirilmiştir.

Çalışmaya dahil etme kriterlerine uyan hastalar telefonla aranarak, belirtilen tarihlerdeki aylık karalahana ve et tüketim sıklıkları sorulmuştur.

Araştırmada kullanılan veri toplama formunda şu parametreler kaydedilmiştir:

- Olgulara ait özellikler (yaş, cinsiyet),
- Laboratuvar sonuçları [hemogram, glukoz, albumin, üre, kreatinin, sodyum, potasyum, kalsiyum, tiroid stimulan hormon (TSH), serbest T4 (ST4), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), protrombin zamanı (PT), B₁₂ vitamini, folat, C-reaktif protein (CRP), aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), direkt bilirubin, indirekt bilirubin, alkalen fosfataz (ALP), gama glutamil transferaz (GGT), laktat dehidrogenaz (LDH)],
- Mide biyopsisi patoloji raporundaki bulgular (H. pylori pozitifliği, atrofi ve intestinal metaplazi varlığı),
- Bir ayda karalahana tüketilen gün sayısı,
- Bir ayda kırmızı et tüketilen gün sayısı.

Çalışmamızda hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik verileri, laboratuvar bulguları ve bir ayda karalahana ve kırmızı et yedikleri gün sayıları tanımlayıcı istatistik yöntemleri ile değerlendirildi. Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde; ortalama, standart sapma (SS), medyan (med), minimum (min), maksimum (mak), frekans (n) ve oran (%) değerleri kullanıldı.

Nicel değişkenlerin normal dağılımı; n>50 ise Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak, n≤50 ise

Shapiro-Wilk testi kullanılarak değerlendirildi. Nicel verilerin karşılaştırmalı analizinde normal dağılım gösteren veriler için Student t-testi, normal dağılım göstermeyen veriler için ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen nicel veriler arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Nitel verilerin analizlerinde ise ki-kare testi kullanıldı.

Bütün analizlerde, "0,05" in altında olan p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Analizlerde Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 23.0 istatistik programı kullanıldı.

Bulgular

Çalışmaya 163 hasta dahil edildi. Hastalar 20-88 yaş arasındaydı ve ortalama yaş 55,44 ± 14,34 yılı. Olguların % 60,1'i kadındı. Hastaların bir ayda karalahana tükettiği gün sayısı medyan 4 [0 - 30] gün, et tükettiği gün sayısı ise medyan 2 [0 - 20] gündü.

Erkek hastaların gastrik biyopsilerinde H. pylori pozitifliği kadınlara göre anlamlı derecede fazlaydı (Sırasıyla % 50,8 ve % 32,7; p = 0,021). Erkek ve kadın hastalar arasında gastrik biyopside intestinal metaplazi ve atrofi varlığı açısından ise anlamlı bir fark saptanmadı (p > 0,05) (Tablo I).

Tablo I. Olguların cinsiyetlerine göre gastroskopik biyopsi sonuçlarının dağılımı.

| Değişken | | Erkek n (%) | Kadın n (%) | p |
|----------------------|---------|----------------|----------------|-------|
| H. pylori | Pozitif | 33 (50,8) | 32 (32,7) | 0,021 |
| | Negatif | 32 (49,2) | 66 (67,3) | |
| Atrofi | Var | 8 (12,3) | 9 (9,2) | 0,706 |
| | Yok | 57 (87,7) | 89 (90,8) | |
| İntestinal Metaplazi | Var | 4 (6,2) | 12 (12,2) | 0,312 |
| | Yok | 61 (93,8) | 86 (87,8) | |

*Ki-Kare Testi

Gastrik biyopsilerinde intestinal metaplazi görülen hastaların görülmeyenlere göre anlamlı derecede daha yaşlı oldukları saptandı (sırasıyla 62,94 ± 13,08 ve 54,62 ± 14,27; p = 0,027). Gastrik biyopsilerinde H. pylori ve atrofi varlığı açısından ise hastaların yaşları arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p > 0,05) (Tablo II).

Tablo II. Olguların gastroskopik biyopsi sonuçlarına göre yaşlarının dağılımı.

| Değişken | | Yaş Ortalama ± SS | p |
|----------------------|---------|----------------------|-------|
| H. pylori | Pozitif | 54,26 ± 13,13 | 0,396 |
| | Negatif | 56,21 ± 15,11 | |
| Atrofi | Var | 56,53 ± 14,69 | 0,741 |
| | Yok | 55,31 ± 14,35 | |
| İntestinal Metaplazi | Var | 62,94 ± 13,08 | 0,027 |
| | Yok | 54,62 ± 14,27 | |

SS: Standart Sapma, *Student-T Testi

Erkek ve kadın hastalar arasında karalahana ve et tüketimi sıklığı açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0,05$). Karalahana ve et tüketimi sıklığı ile hastaların gastrik biyopsilerinde *H. pylori*, intestinal metaplazi ve atrofi varlığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo III).

Tablo III. Olguların cinsiyetlerine ve gastroskopik biyopsi sonuçlarına göre karalahana tüketilen gün sayısının dağılımı.

| Değişken | | Karalahana Tüketilen Gün Med [Min - Mak] | p |
|----------------------|---------|--|-------|
| Cinsiyet | Erkek | 4 (0 - 30) | 0,585 |
| | Kadın | 4 (0 - 16) | |
| <i>H. pylori</i> | Pozitif | 3 (0 - 16) | 0,211 |
| | Negatif | 4 (0 - 30) | |
| Atrofi | Var | 4 (0 - 16) | 0,965 |
| | Yok | 4 (0 - 30) | |
| İntestinal Metaplazi | Var | 4 (0 - 12) | 0,708 |
| | Yok | 4 (0 - 30) | |

*Mann-Whitney U Testi

Karalahana tüketim sıklığı ile hastaların yaşları ve laboratuvar bulguları arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo IV).

Tablo IV. Olguların aylık karalahana tükettikleri gün sayısı ile diğer parametreler arasındaki korelasyon ilişkisi

| Değişken | n | Med [Min - Mak] | Korelasyon katsayısı (r_s) | p |
|--|-----|---------------------|--------------------------------|-------|
| Yaş (yıl) | 163 | 57 (20 - 88) | 0,115 | 0,144 |
| Hb (g/dL) | 153 | 13,3 (8 - 17,2) | 0,021 | 0,795 |
| Hct (%) | 153 | 40,1 (26,5 - 50,5) | 0,018 | 0,826 |
| MCV (fL) | 153 | 86,5 (61,6 - 104,2) | - 0,134 | 0,100 |
| Lökosit ($\times 10^3/\text{mcl}$) | 153 | 6,82 (2,75 - 13,2) | - 0,063 | 0,442 |
| Lenfosit ($\times 10^3/\text{mcl}$) | 153 | 2,07 (0,76 - 4,06) | - 0,064 | 0,430 |
| Trombosit ($\times 10^3/\text{mcl}$) | 153 | 246 (68 - 667) | 0,001 | 0,992 |
| Glukoz (mg/dL) | 148 | 102 (73 - 393) | 0,084 | 0,308 |
| Üre (mg/dL) | 146 | 29 (14 - 147) | 0,072 | 0,389 |
| Kreatinin (mg/dL) | 148 | 0,75 (0,43 - 9,45) | - 0,014 | 0,863 |
| AST (IU/L) | 148 | 18 (8 - 145) | 0,127 | 0,123 |
| ALT (IU/L) | 148 | 16 (5 - 94) | 0,082 | 0,321 |
| ALP (IU/L) | 108 | 76,5 (35 - 239) | 0,188 | 0,051 |
| GGT (IU/L) | 107 | 20 (7 - 168) | 0,063 | 0,522 |
| Total Bilirubin (mg/dL) | 111 | 0,45 (0,08 - 2,68) | 0,031 | 0,747 |
| Direkt Bilirubin (mg/dL) | 110 | 0,18 (0,07 - 1,42) | 0,075 | 0,438 |
| Albumin (g/dL) | 113 | 4,5 (3,1 - 5,1) | 0,072 | 0,449 |
| LDH (U/L) | 99 | 182 (121 - 512) | 0,153 | 0,130 |
| Sodyum (mmol/L) | 138 | 141 (133 - 148) | 0,141 | 0,099 |
| Potasyum (mmol/L) | 138 | 4,4 (3,4 - 5,6) | 0,035 | 0,680 |
| Kalsiyum (mg/dL) | 129 | 9,6 (7,4 - 10,6) | 0,013 | 0,881 |
| CRP (mg/L) | 123 | 1,54 (0,09 - 65) | 0,027 | 0,764 |
| B 12 (pg/mL) | 120 | 330,3 (172 - 1588) | 0,131 | 0,152 |
| Folat (ng/mL) | 92 | 7,59 (1 - 30,7) | - 0,032 | 0,763 |
| PT (sn) | 73 | 8,9 (7,7 - 16,7) | - 0,045 | 0,705 |
| aPTT (sn) | 74 | 27 (20,8 - 55,7) | - 0,202 | 0,084 |
| INR | 73 | 0,98 (0,82 - 1,45) | 0,017 | 0,885 |
| TSH (mU/L) | 125 | 1,63 (0,01 - 40,6) | - 0,098 | 0,276 |
| ST4 (ng/dL) | 108 | 1,215 (0,71 - 2,02) | 0,097 | 0,318 |

*Spearman Korelasyon Analizi

Hastaların yaşı arttıkça kırmızı et tüketimlerinin anlamlı derecede azaldığı belirlendi ($p = 0,014$) (Tablo V).

Tablo V. Olguların cinsiyetlerine ve gastroskopik biyopsi sonuçlarına göre et tüketilen gün sayısının dağılımı

| Değişken | | Et Tüketilen Gün Med [Min - Mak] | p |
|----------------------|---------|----------------------------------|-------|
| Cinsiyet | Erkek | 2 (0 - 20) | 0,514 |
| | Kadın | 2 (0 - 16) | |
| <i>H. pylori</i> | Pozitif | 2 (0 - 12) | 0,308 |
| | Negatif | 2 (0 - 20) | |
| Atrofi | Var | 2 (0 - 12) | 0,332 |
| | Yok | 2 (0 - 20) | |
| İntestinal Metaplazi | Var | 2 (1 - 12) | 0,458 |
| | Yok | 2 (0 - 20) | |

*Mann-Whitney U Testi

Hastaların aylık kırmızı et tüketimi arttıkça serum kalsiyum düzeylerinin anlamlı derecede arttığı belirlendi ($p = 0,025$). Kırmızı et tüketim sıklığı ile hastaların diğer laboratuvar bulguları arasında ise anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo VI).

Tablo VI. Olguların aylık et tükettikleri gün sayısı ile diğer parametreler arasındaki korelasyon ilişkisi

| Değişken | n | Med [Min - Mak] | Korelasyon katsayısı (r_s) | p |
|--|-----|---------------------|--------------------------------|-------|
| Yaş (yıl) | 147 | 57 (20 - 88) | - 0,202 | 0,014 |
| Hb (g/dL) | 139 | 13,4 (8 - 17,2) | 0,142 | 0,095 |
| Hct (%) | 139 | 40,3 (26,5 - 50,5) | 0,128 | 0,132 |
| MCV (fL) | 139 | 86,6 (61,6 - 104,2) | 0,046 | 0,592 |
| Lökosit ($\times 10^3/\text{mcl}$) | 139 | 6,85 (2,75 - 13,2) | 0,073 | 0,394 |
| Lenfosit ($\times 10^3/\text{mcl}$) | 139 | 2,1 (0,76 - 4,06) | 0,100 | 0,241 |
| Trombosit ($\times 10^3/\text{mcl}$) | 139 | 245 (68 - 667) | - 0,022 | 0,797 |
| Glukoz (mg/dL) | 134 | 102 (73 - 393) | 0,026 | 0,766 |
| Üre (mg/dL) | 132 | 29 (14 - 147) | - 0,076 | 0,389 |
| Kreatinin (mg/dL) | 134 | 0,75 (0,43 - 9,45) | - 0,021 | 0,809 |
| AST (IU/L) | 134 | 18 (8 - 145) | 0,010 | 0,909 |
| ALT (IU/L) | 134 | 16 (5 - 94) | 0,055 | 0,528 |
| ALP (IU/L) | 101 | 78 (35 - 239) | - 0,021 | 0,838 |
| GGT (IU/L) | 98 | 20 (7 - 168) | - 0,025 | 0,804 |
| Total Bilirubin (mg/dL) | 102 | 0,45 (0,08 - 2,68) | - 0,003 | 0,977 |
| Direkt Bilirubin (mg/dL) | 101 | 0,18 (0,07 - 1,42) | - 0,069 | 0,491 |
| Albumin (g/dL) | 103 | 4,5 (3,1 - 5,1) | 0,128 | 0,197 |
| LDH (U/L) | 91 | 182 (121 - 512) | - 0,150 | 0,155 |
| Sodyum (mmol/L) | 125 | 141 (133 - 148) | - 0,036 | 0,688 |
| Potasyum (mmol/L) | 125 | 4,4 (3,4 - 5,6) | - 0,059 | 0,510 |
| Kalsiyum (mg/dL) | 117 | 9,6 (7,4 - 10,6) | 0,207 | 0,025 |
| CRP (mg/L) | 113 | 1,54 (0,09 - 65) | - 0,091 | 0,337 |
| B 12 (pg/mL) | 108 | 330,3 (187 - 1588) | 0,0001 | 0,999 |
| Folat (ng/mL) | 84 | 7,465 (1 - 30,7) | 0,022 | 0,846 |
| PT (sn) | 65 | 8,9 (7,7 - 16,7) | - 0,042 | 0,738 |
| aPTT (sn) | 66 | 26,75 (20,8 - 40,7) | 0,034 | 0,783 |
| INR | 65 | 0,98 (0,82 - 1,41) | - 0,046 | 0,717 |
| TSH (mU/L) | 113 | 1,67 (0,02 - 40,6) | - 0,088 | 0,357 |
| ST4 (ng/dL) | 97 | 1,23 (0,71 - 1,88) | 0,022 | 0,834 |

*Spearman Korelasyon Analizi

Tartışma ve Sonuç

Daha önce yayınlanan birçok kapsamlı meta-analizde *H. pylori* enfeksiyonu için bir risk faktörü olarak cinsiyetin rolü detaylı olarak incelenmiştir. Güncel bir meta-analizde Ferro ve ark. erkeklerde *H. pylori* riskinin 1,33 kat daha fazla olduğunu ve *H. pylori* olguları arasında erkek/kadın oranının 1,05 olduğunu bildirmişlerdir. Özellikle 65 yaş üzeri bireylerde enfeksiyonun uzun süreli bir göstergesi olarak atrofi sıklığının da erkeklerde fazla olduğunu belirtmişlerdir¹⁷. Bir meta-analizde İbrahim ve ark. erkeklerde 1,12 kat artan *H. pylori* sıklığı olduğunu, erkeklerde anlamlı bir artış saptadıklarını bildirmişlerdir¹⁸. Diğer bir meta-analizde de Martel ve Parsonnet, *H. pylori* enfeksiyonu sıklığının erkeklerde 1,16 kat ve anlamlı düzeyde daha fazla olduğunu rapor etmişlerdir¹⁹. Aynı şekilde, yapılan diğer çalışmalarda da mide mukoza değişiklikleri, gastrik kanser ve gastrik kansere bağlı mortalite erkeklerde daha fazla sıklıkta bildirilmiştir²⁰. Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak erkeklerde *H. pylori* sıklığı anlamlı düzeyde daha fazla saptanmış, atrofi ve intestinal metaplazi sıklığı ise cinsiyetler arasında anlamlı bir farklılık göstermemiştir (Tablo I).

Yaş, intestinal metaplazi için sıklıkla bildirilen bir risk faktörüdür. Oh ve ark. yaptıkları kohort çalışmasında her 5 yıllık yaşlanmanın antrumda intestinal metaplazi görülme sıklığını 1,22 kat, atrofik gastrit sıklığını ise 1,19 kat arttırdığını bildirmişlerdir²¹. Kapsamlı bir prospektif çalışmada Joo ve ark. 4023 olgunun sonuçlarını değerlendirmişler ve 40 - 59 yaş arasında intestinal metaplazi görülme riskinin daha genç olan olgulardan 2,55 kat daha fazla olduğunu, 60 yaş üzerinde olan olgularda ise bu riskin 5 kat arttığını, erkeklerde ise 1,38 kat artmış risk olduğunu bildirmişlerdir²². Çin'de 28745 olgunun değerlendirildiği kapsamlı bir çalışmada Jiang ve ark. yaş arttıkça hem intestinal metaplazi sıklığının hem de görülen intestinal metaplazinin klinik ciddiyetinin anlamlı düzeyde arttığını, aynı zamanda erkeklerde artan intestinal metaplazi sıklığı saptadıklarını bildirmişlerdir²³. Daha önce yapılan çalışmalarla uyumlu olarak çalışmamızda da yaşın artışı ile intestinal metaplazi görülme sıklığının artışı arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır (Tablo II). Ancak çalışmamızda atrofi görülenlerin ortalama yaşı daha fazla olsa da anlamlı bir fark saptanmadı, aynı zamanda cinsiyetle intestinal metaplazi sıklığı arasında da anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Daha önce yapılan çalışmalarda karalahananın *H. pylori* insidansı ve *H. pylori* kaynaklı mukozal değişimler üzerine etkisi ile ilgili sunulan bilgiler sınırlı düzeydedir. Bununla birlikte karalahananın gastroprotektif etkileri olabileceği belirtilmiştir²⁴⁻²⁶. Alfawaz ve ark. bir kesitsel çalışmada, karalahananın sindirilmesiyle ortaya çıkan çeşitli ürünlerin *H. pylori*

açısından koruyucu olabileceğini vurgulamışlardır²⁷. Benzer olarak Samec ve ark. *H. pylori* aktivitesinin ve çeşitli suşlarının üremesinin engellenmesinde karalahananın etkili olabileceğinin altını çizmişlerdir⁶. Fahey ve ark., karalahana da bulunan glukoinlerin hidroliz ürünü sülfurafanın ekstrasellüler, intrasellüler ve antibiyotiğe dirençli *H. pylori* suşlarını inhibe ettiğini ve bazı mide tümörlerini önlediğini bulmuşlardır¹². Ayaz ve ark. yaptıkları çalışma ile karalahananın antioksidan ve antimikrobiyal aktiviteye sahip iyi bir besin kaynağı olduğunu ortaya koymuşlardır¹³. Perez ve ark. çalışmalarında farklı sebze ekstraktlarında *H. pylori*'nin üreme hızını değerlendirmişler; marul, pazı, ispanak ve karalahana ekstraktlarında en fazla marul içerisinde olmak üzere *H. pylori*'nin üremesini devam ettirdiğini, bu ekstraktların *H. pylori* üremesi üzerine etkisinin sınırlı olduğunu bildirmişlerdir²⁸. Çalışmamız bu konuda yapılan nadir çalışmalardan biri olup karalahana tüketim sıklığı ile gastrik biyopside *H. pylori* pozitifliği, atrofi ve intestinal metaplazi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (Tablo III).

Çalışmamızda değerlendirilen diğer bir parametre de kırmızı et tüketim sıklığıdır. Sonuç olarak kırmızı et tüketim sıklığı ile gastrik biyopside *H. pylori* pozitifliği, atrofi ve intestinal metaplazi arasında anlamlı bir ilişki görülmemiştir (Tablo V). Daha önce yapılan çalışmalarda bu konuda farklı sonuçlar rapor edilmiştir. Monno ve ark. *H. pylori* enfeksiyonu sıklığının diyet alışkanlıkları ile ilişkisini değerlendirdikleri retrospektif çalışmada çığ ya da pişmiş et tüketiminin *H. pylori* enfeksiyonu ile ilişkisi olmadığını bildirmişlerdir¹⁴. Habbash ve ark. da herhangi bir tipte et tüketiminin *H. pylori* enfeksiyonu sıklığı ve etkileri ile ilişkisinin bulunmadığını bildirmişlerdir³⁰. Tan ve ark. ise et tüketimi ile gastrointestinal metaplazi arasında anlamlı ilişki saptamadıklarını rapor etmişlerdir³¹. Chen ve ark. daha fazla kırmızı et alımının, *H. pylori* enfeksiyonu ile ilişkili mide kanseri riskini artırabileceğini vurgulamıştır³². Japonya'da yapılan bir çalışmada tütülenmiş et tüketen kişilerde gastrointestinal metaplazi sıklığının anlamlı düzeyde arttığı, bunun nedeninin nitrit bakımından zenginleştirilmiş tuzlar olduğu bildirilmiştir³³. Benzer olarak yapılan bir meta-analizde tuzlanmış et tüketiminin gastrointestinal metaplazi sıklığını anlamlı düzeyde artırdığı belirtilmiştir³⁴. Öte yandan ette, özellikle de kırmızı ette bol miktarda selenyum, A ve D vitamini bulunur. Birçok çalışma, yüksek A vitamini, D vitamini ve selenyum alımının *H. pylori* enfeksiyonu riskinde azalma ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. Buradan yola çıkılarak et tüketimi artışının *H. Pylori*'den koruyucu etkisi olabileceği yorumu yapılmıştır³⁵.

Çalışmamızda, hastaların aylık kırmızı et tüketimi sıklığı arttıkça serum kalsiyum düzeyinin anlamlı derecede arttığı belirlendi (Tablo VI). Güncel bilgilere

göre, fazla miktarda kırmızı et ya da protein tüketmek, özellikle yaşlılarda vücutta kalsiyum kullanımı ve kemik sağlığı için faydalı görülmektedir³⁶. Yüksek protein (> 0,8 g/kg/gün) alımından kaynaklanan artan potansiyel renal asit yükü ile vücut kalsiyum dengesi ya da kemik göstergeleri olumsuz etkilenmemektedir. Proteinin varsayılan zararlı etkisinin tersine, epidemiyolojik çalışmaların birçoğu, uzun süreli yüksek protein alımının kemik mineral yoğunluğunu artırdığını ve kemik kırılma insidansını azalttığını göstermiştir³⁷⁻³⁹.

Çalışmamızda hastaların yaşı arttıkça kırmızı et tüketim sıklıklarının anlamlı derecede azaldığı belirlendi. Yaşla birlikte kişilerin enerji gereksinimleri azalırken, gerekli mikrobeseinlerin miktarı aynı kalır, hatta artar; bu nedenle daha yoğun besin maddelerine ve dikkatli yiyecek seçimine ihtiyaç vardır. Berg ve ark. et tüketimi üzerinde etkili olan durumları inceledikleri çalışmalarında et tüketimi daha yüksek olan grubun yaşının et tüketimi az olan gruptan anlamlı derecede daha düşük olduğunu bildirmişlerdir⁴⁰. Sui ve ark. da benzer olarak et tüketiminin doğumdan itibaren artarak 19-30 yaş aralığında pik yaptığını ve sonrasında düşüşe geçerek 70 yaş üzerinde en düşük seviyeye geldiğini bildirmişlerdir⁴¹.

Çalışmamızın bazı kısıtlı yönleri bulunmaktadır. Çalışmamızda verilerin retrospektif olması sonuçları etkileyebilecek bazı değişkenlerin geçmişe yönelik toplanabilmesini sınırlandırmıştır. Telefonla yapılan görüşmelerde ise hafızaya bağlı olarak kişiler karalahana ve et tüketim sıklıklarını tam olarak hatırlayamamış olabilir. Çalışmamız tek merkezli olduğu için sonuçlarının genellenebilirliği sınırlıdır. Çalışmamızda karalahana ve kırmızı et tüketim sıklıkları sorgulansa da bu gıdaların ne şekilde tüketildikleri net olarak incelenememiştir. Daha eski çalışmalarda da gösterildiği üzere, baharatlı, tuzlu ya da çığ tüketilen gıdaların mide mukozası üzerine etkisi farklı düzeylerde olabilmektedir⁴². Karalahanada bulunan primer ve sekonder metabolitlerin içeriği; yetiştirilme aşaması, hasat mevsimi, çevre koşulları ve hasat sonrası işleme basamakları dahil olmak üzere çeşitli faktörlerin etkisiyle değişebilmektedir⁴³. Çalışmamızda kişilerin tükettiği karalahanaya dair detaylı inceleme yapılmadığı için bu konuda, tüketimler arası heterojenite sonuçları etkilemiş olabilir. Çalışmamızda olguların et ve karalahana tükettikleri gün sayısı incelenmiş olup porsiyon veya gram olarak tüketim miktarları değerlendirilememiştir. Kişilerin daha fazla ya da daha az miktarda tüketim özellikleri sonuçları etkilemiş olabilir. Çalışmamızda olguların diğer diyet alışkanlıkları değerlendirilmediği için sonuçları etkileyebilecek diğer beslenme özellikleri üzerine yorum getirilememiştir.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Ordu Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Onay Tarihi: 14.10.2022

Karar No: 224

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: H.E.A., A.C.D., Ö.A.; Veri toplama ve işleme: H.E.A., M.A., A.C.D., Ö.A.; Analiz ve verilerin yorumlanması: H.E.A., M.A., A.C.D., Ö.A.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: H.E.A., M.A., A.C.D.

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Bu çalışmada finansal destek kullanılmamıştır.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Siró I, Kápolna E, Kápolna B, Lugasi A. Functional food. Product development, marketing and consumer acceptance—a review. *Appetite*. 2008;51(3):456-67.
2. Leonti M, Casu L. Traditional medicines and globalization: current and future perspectives in ethnopharmacology. *Frontiers in pharmacology*. 2013;4(NA):92-.
3. Lemos M, Santin JR, Júnior LCK, Niero R, de Andrade SF. Gastroprotective activity of hydroalcoholic extract obtained from the leaves of *Brassica oleracea* var. *acephala* DC in different animal models. *Journal of ethnopharmacology*. 2011;138(2):503-7.
4. Gonçalves ÁLM, Lemos M, Niero R, de Andrade SF, Maistro EL. Evaluation of the genotoxic and antigenotoxic potential of *Brassica oleracea* L. var. *acephala* D.C. in different cells of mice. *Journal of ethnopharmacology*. 2012;143(2):740-5.
5. Kuerban A, Yaghmoor S, Almulaiky YQ, Mohamed Y, Razvi SS, Hasan MN, et al. Therapeutic Effects of Phytochemicals of Brassicaceae for Management of Obesity. *Journal of Pharmaceutical Research International*. 2017;19(4):1-11.
6. Šamec D, Urlić B, Salopek-Sondi B. Kale (*Brassica oleracea* var. *acephala*) as a superfood: Review of the scientific evidence behind the statement. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2019;59(15):2411-22.
7. Murillo G, Mehta RG. Cruciferous Vegetables and Cancer Prevention. *Nutrition and cancer*. 2001;41(1):17-28.
8. Podsedek A. Natural antioxidants and antioxidant capacity of Brassica vegetables : A review. *LWT - Food Science and Technology*. 2007;40(1):1-11.
9. Cartea ME, Velasco P. Glucosinolates in Brassica foods: bioavailability in food and significance for human health. *Phytochemistry Reviews*. 2007;7(2):213-29.
10. Jahangir M, Kim HK, Choi YH, Verpoorte R. Health-Affecting Compounds in Brassicaceae. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*. 2009;8(2):31-43.
11. Tse G, Eslick GD. Cruciferous Vegetables and Risk of Colorectal Neoplasms: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrition and cancer*. 2013;66(1):128-39.
12. Fahey JW, Stephenson KK, Wade KL, Talalay P. Urease from *Helicobacter pylori* is inactivated by sulforaphane and other isothiocyanates. *Biochemical and biophysical research communications*. 2013;435(1):1-7.
13. Ayaz FA, Hayirlioglu-Ayaz S, Alpaya-Karaoglu S, Grúz J, Valentová K, Ulrichová J, et al. Phenolic acid contents of kale (*Brassica oleracea* L. var. *acephala* DC.) extracts and their antioxidant and antibacterial activities. *Food Chemistry*. 2008;107(1):19-25.
14. Monno R, De Laurentiis V, Trerotoli P, Roselli AM, Ierardi E, Portincasa P. *Helicobacter pylori* infection: association with

Karahana ve Et Tüketiminde Mide ve Kan Parametreleri

- dietary habits and socioeconomic conditions. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2019;43(5):603-7.
15. Mhaskar RS, Ricardo I, Azliyati A, Laxminarayan R, Amol B, Santosh W, et al. Assessment of risk factors of helicobacter pylori infection and peptic ulcer disease. *J Glob Infect Dis.* 2013;5(2):60-7.
 16. Eslami O, Shahraki M, Shahraki T, Ansari H. Association of *Helicobacter pylori* infection with metabolic parameters and dietary habits among medical undergraduate students in southeastern of Iran. *J Res Med Sci.* 2017;22:12.
 17. Ferro A, Morais S, Pelucchi C, Dierssen-Sotos T, Martín V, López-Carrillo L, et al. Sex differences in the prevalence of *Helicobacter pylori* infection: an individual participant data pooled analysis (StoP Project). *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2019;31(5):593-8.
 18. Ibrahim A, Morais S, Ferro A, Lunet N, Peleteiro B. Sex-differences in the prevalence of *Helicobacter pylori* infection in pediatric and adult populations: Systematic review and meta-analysis of 244 studies. *Dig Liver Dis.* 2017;49(7):742-9.
 19. de Martel C, Parsonnet J. *Helicobacter pylori* infection and gender: a meta-analysis of population-based prevalence surveys. *Dig Dis Sci.* 2006;51(12):2292-301.
 20. Kodama M, Okimoto T, Mizukami K, Hirashita Y, Wada Y, Fukuda M, et al. Gastric mucosal changes, and sex differences therein, after *Helicobacter pylori* eradication: A long-term prospective follow-up study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2021;36(8):2210-6.
 21. Oh S, Kim N, Yoon H, Choi YJ, Lee JY, Park KJ, et al. Risk factors of atrophic gastritis and intestinal metaplasia in first-degree relatives of gastric cancer patients compared with age-sex matched controls. *J Cancer Prev.* 2013;18(2):149-60.
 22. Joo YE, Park HK, Myung DS, Baik GH, Shin JE, Seo GS, et al. Prevalence and risk factors of atrophic gastritis and intestinal metaplasia: a nationwide multicenter prospective study in Korea. *Gut Liver.* 2013;7(3):303-10.
 23. Jiang JX, Liu Q, Zhao B, Zhang HH, Sang HM, Djaleel SM, et al. Risk factors for intestinal metaplasia in a southeastern Chinese population: an analysis of 28,745 cases. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2017;143(3):409-18.
 24. Kapusta-Duch J, Kopeć A, Piatkowska E, Borczak B, Leszczyńska T. The beneficial effects of Brassica vegetables on human health. *Rocz Panstw Zakl Hig.* 2012;63(4):389-95.
 25. Galan MV, Kishan AA, Silverman AL. Oral broccoli sprouts for the treatment of *Helicobacter pylori* infection: a preliminary report. *Dig Dis Sci.* 2004;49(7-8):1088-90.
 26. Chang YW, Jang JY, Kim YH, Kim JW, Shim JJ. The Effects of Broccoli Sprout Extract Containing Sulforaphane on Lipid Peroxidation and *Helicobacter pylori* Infection in the Gastric Mucosa. *Gut Liver.* 2015;9(4):486-93.
 27. Alfawaz HA, Wani K, Alrakayan H, Alnaami AM, Al-Daghri NM. Awareness, Knowledge and Attitude towards 'Superfood' Kale and Its Health Benefits among Arab Adults. *Nutrients.* 2022;14(2).
 28. Pina-Pérez MC, González A, Moreno Y, Ferrús MA. *Helicobacter pylori* growth pattern in reference media and extracts from selected minimally processed vegetables. *Food Control.* 2018;86:389-96.
 29. Walker AW, Ince J, Duncan SH, Webster LM, Holtrop G, Ze X, et al. Dominant and diet-responsive groups of bacteria within the human colonic microbiota. *The ISME Journal.* 2011;5(2):220-30.
 30. Habbash F, Alalwan TA, Perna S, Ahmed N, Sharif O, Al Sayyad A, et al. Association between Dietary Habits and *Helicobacter pylori* Infection among Bahraini Adults. *Nutrients.* 2022;14(19).
 31. Tan MC, Mallepally N, Ho Q, Liu Y, El-Serag HB, Thrift AP. Dietary Factors and Gastric Intestinal Metaplasia Risk Among US Veterans. *Dig Dis Sci.* 2021;66(5):1600-10.
 32. Chen H, Tucker KL, Graubard BI, Heineman EF, Markin RS, Potischman NA, et al. Nutrient intakes and adenocarcinoma of the esophagus and distal stomach. *Nutr Cancer.* 2002;42(1):33-40.
 33. Stemmermann GN, Nomura AM, Chyou PH, Hankin J. Impact of diet and smoking on risk of developing intestinal metaplasia of the stomach. *Dig Dis Sci.* 1990;35(4):433-8.
 34. Dias-Neto M, Pintahao M, Ferreira M, Lunet N. Salt intake and risk of gastric intestinal metaplasia: systematic review and meta-analysis. *Nutr Cancer.* 2010;62(2):133-47.
 35. Izzotti A, Durando P, Ansaldi F, Gianiorio F, Pulliero A. Interaction between *Helicobacter pylori*, diet, and genetic polymorphisms as related to non-cancer diseases. *Mutat Res.* 2009;667(1-2):142-57.
 36. Cao JJ, Nielsen FH. Acid diet (high-meat protein) effects on calcium metabolism and bone health. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2010;13(6):698-702.
 37. Remer T, Krupp D, Shi L. Dietary protein's and dietary acid load's influence on bone health. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2014;54(9):1140-50.
 38. Kim J, Kim B, Lee H, Choi H, Won C. The Relationship between Prevalence of Osteoporosis and Proportion of Daily Protein Intake. *Korean J Fam Med.* 2013;34(1):43-8.
 39. de Jonge EAL, Koromani F, Hofman A, Uitterlinden AG, Franco OH, Rivadeneira F, et al. Dietary acid load, trabecular bone integrity, and mineral density in an ageing population: the Rotterdam study. *Osteoporos Int.* 2017;28(8):2357-65.
 40. Daniel CR, Cross AJ, Koebnick C, Sinha R. Trends in meat consumption in the USA. *Public Health Nutr.* 2011;14(4):575-83.
 41. Sui Z, Raubenheimer D, Rangan A. Consumption patterns of meat, poultry, and fish after disaggregation of mixed dishes: secondary analysis of the Australian National Nutrition and Physical Activity Survey 2011–12. *BMC Nutrition.* 2017;3(1):52.
 42. Shu L, Zheng PF, Zhang XY, Feng YL. Dietary patterns and *Helicobacter pylori* infection in a group of Chinese adults ages between 45 and 59 years old: An observational study. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(2):e14113.
 43. Saini RK, Keum YS. Significance of Genetic, Environmental, and Pre- and Postharvest Factors Affecting Carotenoid Contents in Crops: A Review. *J Agric Food Chem.* 2018;66(21):5310-24.

CASE REPORT

Capgras Syndrome Accompanying Schizophrenia: An Adolescent Case Report

Mehtap EROGLU

Ankara Bilkent City Hospital, Child and Adolescent Mental Health and Diseases Clinic Ankara, Türkiye.

ABSTRACT

In Capgras syndrome, the patient believes that the original person or objects have been replaced by identical ones (fakes). The syndrome rarely occurs in its pure form. It often accompanies psychotic illness and organic pathology. Capgras syndrome can occur in all age groups and is more common in women. In this article, the case of a 16-year-old female patient who applied to the hospital with complaints of aggression, harming her environment and wanting to have a DNA test will be presented. During her first admission examination, she was found to have Capgras delusions, and she was hospitalized and monitored in a psychiatric clinic. The patient, who was followed up with a diagnosis of early-onset psychotic disorder, was determined to be a case of CS accompanying Schizophrenia. Early-onset Schizophrenia is already a rare condition, and the onset of CS at this age is uncommon. Our case is valuable as it shows that CS, a rare condition, can also be seen in adolescence.

Keywords: Adolescent. Capgras. Schizophrenia.

Şizofreni ile Birlikte Gösteren Capgras Sendromu: Bir Ergen Olgusu Sunumu

ÖZET

Capgras sendromunda (CS), hasta orijinal kişi ya da nesnelerin tıpatıp benzerleri (sahteleri) ile yer değiştirdiğine inanır. Sendrom nadiren saf haliyle ortaya çıkar. Genellikle psikotik hastalık ve organik patolojiye eşlik eder. Capgras sendromu bütün yaş gruplarında ortaya çıkabilir ve kadınlarda görülme sıklığı daha fazladır. Bu yazıda saldırganlık, çevresine zarar verme ve DNA testi yaptırmak isteme şikayetiyle hastaneye başvuran 16 yaşında kadın hasta olgusu sunulacaktır. İlk başvuru muayenesinde Capgras sanrılarının olduğu görülmüş olup psikiyatri kliniğinde yatırılarak takip edilmiştir. Erken başlangıçlı psikotik bozukluk tanısıyla izlenen hastanın takiplerde erken başlangıçlı Şizofreni ile birlikte gösteren CS olgusu olduğu belirlenmiştir. Erken başlangıçlı Şizofreni nadir görülen bir durumdur ve CS'nin bu yaşta başlaması da nadirdir. Olgumuz nadir görülen bir durum olan CS'nin ergenlik döneminde de görülebileceğini göstermesi açısından değerlidir.

Anahtar Kelimeler: Ergen. Capgras. Şizofreni.

Capgras syndrome (CS) is a rare disorder accompanied by persistent delusions described as part of the "Misidentification Syndrome" (MD)¹. The main characteristic of the syndrome is the patient's temporary, repetitive, or permanent delusion that people close to them, such as their spouse, mother, or father, are not real and have been replaced by identical impostors². The syndrome rarely occurs in its pure form. It is generally seen alongside various major psychiatric disorders, such as psychotic and mood

disorders, and neurological disorders, such as traumatic brain injuries, epilepsy, stroke, and dementia³. Although a single holistic etiology has not yet been determined, biological and psychological factors are believed to have a combined effect on its possible etiopathogenesis⁴.

Salvatore et al. reported that 14% of patients hospitalized with an initial episode of psychotic disorder were diagnosed with CS³. CS is associated with diagnoses such as brief psychotic disorder, unspecified psychotic disorder, delusional and schizoaffective disorders, Schizophrenia, bipolar I disorder, major depression with psychotic features, and most commonly schizophreniform disorder. The term 'First Psychotic Break' refers to patients who have at least one psychotic symptom not related to a general medical condition and who have not been in remission since the onset of the psychotic episode⁵. A patient diagnosed with a First Psychotic Break clinically may correspond to one of the diagnoses under the headings of "Schizophrenia and other

Date Received: May 05, 2024

Date Accepted: July 25, 2024

Dr. Mehtap EROGLU
Ankara Bilkent City Hospital,
Child and Adolescent Mental Health and Diseases Clinic
Ankara, Türkiye.
Phone: 0312 552 60 00-dahili 422516
E-mail: drmehtap.eroглу@gmail.com

Author's ORCID Information:
Mehtap EROĞLU: 0000-0002-5879-9412

psychotic disorders, 'bipolar and related disorders' and 'depression disorders, according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5 (DSM-5) diagnostic system⁶. Schizophrenia is a psychiatric disorder characterized by delusions, hallucinations, unorganized behavior, negative symptoms, and social dysfunction⁶.

The frequency of CS is 0.17/100.000 in adolescents⁷. A literature review provides case reports describing CS and related conditions. However, there are limited data on adolescence in Turkey and the number of case reports is low. In this article, the evaluation and treatment of Capgras syndrome accompanying early-onset schizophrenia in an adolescent case is presented.

Case presentation

The 16-year-old female patient came into our outpatient with anxiety, irritability, introversion, social isolation, and decreased academic performance that had been going on for about 2-3 months. Her history shows she had not previously suffered similar complaints and had been academically and socially well-adjusted. Her family did not describe any stressor factors. Her history of development and birth were normal. She did not have any organic disorder and had no previous psychiatric admissions. Her family also did not have any psychiatric disorders. Her psychiatric examination was normal except for presenting as mildly anxious and depressed. She was diagnosed with Mixed Anxiety-Depressive Disorder and started Aripiprazole 5mg/day and Sertraline 50mg/day.

When she urgently came back into hospital after five days from her first visit, she was irritable and delusional, stating that she was a pharmacist and had a separate house. Her clinical condition was evaluated as "First Psychotic Break", and admission to the psychiatry service was recommended. The family refused admission. Outpatient medical treatment was planned with Risperidone 2 mg/day and Lorazepam 5 mg/day. However, the patient did not present to the hospital for her follow-ups. She presented to hospital forty days later with the complaint of aggression and causing damage to her surroundings. She was agitated, persecuted her family, swearing constantly, and had auditory hallucinations. She stated that her father was not her birth father, that the person there with her was not her mother and that she had been replaced, that someone else was her father and that the person who introduced himself as her father had sexually assaulted his mother. She also asked for a DNA test to be done. It was revealed that she had not been using the prescribed medical treatment. The first complaints that prompted the family to present to the psychiatry outpatient were evaluated as "Pre-Psychotic Phase," and the status with the onset of delusions was assessed

as "First Psychotic Break," and the patient was admitted to the psychiatry service.

During hospitalization, the treatment was arranged with Risperidone 3 mg/day and Lorazepam 5mg/day orally, with Risperidone 25 mg/day intramuscular depot injection given every 14 days. Physical and neurological examinations were normal. EEG and MRI conducted during hospitalization were normal, and the determination of substances in the urine was negative. Routine laboratory tests (including TFT, B12, and Folate) were within normal range. Risperidone was increased to 4 mg/day as there was no change in symptoms in the clinical follow-up, but the dose was reduced to 3 mg/day due to nosebleeds. The treatment produced no changes in the content of delusional thoughts; therefore, on the tenth day of hospitalization, Olanzapine 5 mg/day was added to the treatment and the dose was increased to 15 mg/day within a week. After one week of treatment with Olanzapine 15 mg/day, the patient's irritability decreased, Capgras delusions were still present but coming up less in her speech, and she accepted that her mother was her mother, but the delusional content about her father continued. After one month of hospitalization, she was less irritable and agitated, the prominent and persistent Capgras delusional content in her thoughts had decreased. She was discharged with partial remission and was followed up closely as an outpatient. The discharge treatment was set as Olanzapine 15 mg/day and Risperidone 3 mg/day oral treatment, with Risperidone Consta 25 mg/day IM every 14 days.

The first 3-month follow-ups after discharge showed that social isolation, and shallowness of mood persisted, albeit diminished. In the following two months, her functionality gradually increased, although it did not reach the period before the disorder, and emotional participation was still insufficient. Consequently, the clinic state continued with partial recovery. The case was finally diagnosed as Schizophrenia as the symptoms still partially persisted after more than six months from the initial diagnosis, and the patient could not attain the level of functionality she had before the disorder.

The consent was obtained for publication from the patient and her family.

Discussion and Conclusion

CS rarely occurs on its own. It often accompanies a psychotic disorder but can also occur due to organic causes. Although organic factors are reportedly responsible in 25-50% of cases with CS, no organic etiology was detected in our case. Additionally, 60-75% of all MDs indeed occur alongside psychiatric disorders, and no underlying organicity is detected⁸.

Capgras Syndrome Accompanying Schizophrenia

75% of MD cases are women. The age of onset varies between 12 and 78 years⁹. Based on these data, our case was consistent with the literature.

In treating CS, it is essential first to investigate the underlying organic etiologies. The underlying psychiatric disorder should be treated after this condition is ruled out. There are studies in the literature on olanzapine, risperidone, quetiapine, haloperidol, pimozide, trifluoperazine and depot antipsychotics¹⁰. Medical examinations in our case ruled out possible organic etiologies and alcohol-substance use disorder. Our case was considered a "First Psychotic Break" during the initial evaluation phase. The treatment was arranged as a single oral and depot antipsychotic (Risperidone), and when the desired efficacy was not achieved, it was rearranged as a dual antipsychotic (risperidone+ olanzapine). Eventually, the patient was diagnosed with CS accompanying Schizophrenia.

This case report determined that the patient, observed with a diagnosis of early-onset psychotic disorder, showed clinical symptoms of CS accompanying Schizophrenia. Early-onset Schizophrenia is already a rare condition, and the onset of CS at this age is uncommon⁷. Our case is valuable as it shows that CS, a rare condition, can also be seen in adolescence.

Ethics Committee Approval Information:

Since this is a case report, there is no need for ethics committee approval. Consent was obtained from the patient and the family.

Researcher Contribution Statement:

Idea and design: M.E.; Data collection and processing: M.E.; Analysis and interpretation of data: M.E.; Writing of significant parts of the article: M.E.

Support and Acknowledgement Statement:

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

Conflict of Interest Statement:

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper. None of the authors have any conflicts of interest or financial ties to disclose.

References

1. Cipriani G, Vedovello M, Ulivi M, Lucetti C, Di Fiorino A, Nuti A. Delusional misidentification syndromes and dementia: a border zone between neurology and psychiatry. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias*. 2013;28(7):671-78.
2. Edelstyn NM, Oyeboode F, Barrett K. The delusions of Capgras and intermetamorphosis in a patient with right-hemisphere white-matter pathology. *Psychopathology*. 2001;34(6):299-304.
3. Salvatore P, Bhuvaneshwar C, Tohen M, Khalsa H-MK, Maggini C, Baldessarini RJ. Capgras' syndrome in first-episode psychotic disorders. *Psychopathology*. 2014;47(4):261-69.
4. Gibson R, Lowe G, Morgan K, Henry M, De La Haye W, Irons A. Capgras syndrome presenting in an adolescent girl in the Caribbean. *West Indian Medical Journal*. 2013;62(1).
5. Breitborde NJ, Srihari VH, Woods SW. Review of the operational definition for first-episode psychosis. *Early intervention in psychiatry*. 2009;3(4):259-65.
6. Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. *Text revision*. 2000.
7. Förstl H, Almeida OP, Owen AM, Burns A, Howard R. Psychiatric, neurological and medical aspects of misidentification syndromes: a review of 260 cases. *Psychological medicine*. 1991;21(4):905-10.
8. Devinsky O. Delusional misidentifications and duplications: right brain lesions, left brain delusions. *Neurology*. 2009;72(1):80-87.
9. Christodoulou GN. The delusional misidentification syndromes. *Bibl Psychiatr*. 1986.
10. Enoch D, Puri BK, Ball H. *Uncommon psychiatric syndromes*. Routledge; 2020.

DERLEME

RNA Temelli Terapötik Yaklaşımlar

İsmail KORKMAZ, Serdal ARSLAN

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye.

ÖZET

RNA temelli terapötikler, RNA moleküllerinin hücresel süreçlerdeki etki mekanizmalarının aydınlatılması ve gelişen teknoloji ile oldukça yüksek potansiyele sahip terapötik stratejileri oluşturmaktadır. Bu stratejiler, birçok hastalığın mekanizması, patofizyolojik süreçleri, teşhisi, tedavisi ve hastalığın önlenmesi konusunda yeni alternatifler sunmaktadır. Ayrıca daha önce "hedeflenemez" olarak bilinen birçok patofizyolojik yollara yeni kapılar açmaktadır. RNA bazlı terapötiklerin sağladığı çeşitli moleküler bazlı ajanlar sayesinde tedavisi yeterli düzeyde olmayan hastalıklara umut verici yeni tedavi yöntemleri geliştirilebilecektir. Günümüzde bilinen 16 adet FDA onaylı RNA terapötik ilaç klinikte kullanılmaktadır. Bunun yanında çok sayıda RNA terapötüğü geliştirilme aşamasındadır ve bu durum yakın gelecekte birçok hastalık için yeni tedavi yöntemlerine kapı açacaktır. Bu derleme makalesinde kullanılan RNA terapötik stratejilerinin mekanizması, sentezlenmesi, paketlenmesi, hedefe iletimi gibi konular araştırılmıştır ve bunun yanında aday terapötik stratejilere de değinilmiştir.

Anahtar Kelimeler: ASO. Oligonükleotid. RNA. SiRNA. Terapötik.

RNA-Based Therapeutic Approaches

ABSTRACT

RNA-based therapeutics constitute therapeutic strategies with very high potential, thanks to the elucidation of the mechanisms of action of RNA molecules in cellular processes and developing technology. These strategies offer new alternatives regarding the mechanisms, pathophysiological processes, diagnosis, treatment and prevention of many diseases. It also opens new doors to many pathophysiological pathways previously known as "untargetable". Thanks to the various molecular-based agents provided by RNA-based therapeutics, promising new treatment methods can be developed for diseases for which treatment is inadequate. Today, 16 known FDA-approved RNA therapeutic drugs are used in clinics. In addition, many RNA therapeutics are under development, which will open the door to new treatment methods for many diseases in the near future. In this review article, topics such as the mechanism, synthesis, packaging, and target delivery of currently used RNA therapeutic strategies are investigated, and candidate therapeutic strategies are also mentioned.

Keywords: ASO. Oligonucleotide. RNA. SiRNA. Therapeutic.

İnsan genomunun en az %75'i RNA'lara kopyalanır.¹ RNA'lar çok çeşitlidir ve karmaşık birçok fonksiyonları vardır. Bu RNA'lar üç kategoride sınıflandırılırlar (Tablo I). (I) Protein sentezinde görev alan RNA'lar. (II) Düzenleyici RNA'lar, (III) Parazitik RNA'lar. Bazı RNA'lar ise birden fazla kategoride yer alabilir; çünkü tanımlandıkları sınıftan başka bir sınıfta da üstlendikleri roller olduğu görülmüştür.^{2,3} Birçok kodlamayan RNA'nın

(ncRNA) kesin rolleri hala tam olarak bilinmemekte ve aktif olarak araştırılmaktadır.³ Bu ncRNA'ların işlevselliklerinin çeşitli türleri, büyük ölçüde her iki etkileşim ortağının dizisi ve yapısal özellikleri tarafından belirlenen makromoleküllerle etkileşimlerine bağlıdır.³

RNA biyolojisi gelişen teknolojiyle birlikte önemli düzeyde ilerleme göstermiştir ve hala göstermektedir. RNA biyolojisinin bu gelişimi, RNA'nın kimyasal ve biyolojik alanlardaki önemini göstermiş ve tıpta devrim yaratmıştır. Tarih boyunca bu bilimsel keşifler için çok sayıda Nobel ödülü araştırmacılara verilmiştir.⁴⁻¹⁴ RNA biyolojisinde yaşanan devrim, beklenmedik fonksiyonlara, yeni RNA modifikasyon tiplerine, beklenmedik sayıda alternatif transkriptlere, ekstrasenik bölgelerin yaygın transkripsiyonuna ve patofizyolojik süreçlerde önemli rollere sahip yeni RNA sınıflarının tanımlanmasıyla doruk noktasına ulaşmıştır. Bu yeni RNA'ların işlevini taklit eden veya antagonize eden yeni terapötik stratejiler önemli ölçüde artmaktadır.¹⁵ Yakın tarihte keşfedilen ve

Geliş Tarihi: 29.Ocak.2024
Kabul Tarihi: 23.Mayıs.2024

Dr. İsmail KORKMAZ
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı,
Mersin, Türkiye.
Tel: 0534 308 31 58
E-posta: ismailkrkmazz@gmail.com

Yazarların ORCID Bilgileri:
İsmail KORKMAZ: 0000-0003-4631-7786
Serdal ARSLAN: 0000-0002-3921-8061

oldukça ilgi çeken ncRNA'ların tanımlanması, karakterize edilmesi ve mekanizmalarının aydınlatılması ile çok eşsiz fonksiyonlara sahip oldukları anlaşılmaktadır (Tablo I).¹⁶ ncRNA'ların ve özellikle uzun kodlamayan RNA (lncRNA) ve dairesel RNA'ların (circRNA) ortaya çıkardığı zenginlik, RNA bazlı ilaçlar için yeni bir moleküler araç rezervuarı sağlamaktadır.

Son yıllarda yeni tür terapötikler üretmek için RNA tabanlı stratejilerde yeni bir çağ yaşanmaktadır. Bu doğrultuda RNA terapötikleri, geniş bir hastalık yelpazesini önlemek veya tedavi etmek için yeni ve hızla gelişen bir ilaç sınıfıdır.¹⁷ Ayrıca genomdaki ilaç verilebilir hedeflerin aralığını genişletmektedir. RNA yollarını terapötik olarak kullanma girişimleri günümüzde hızla artmakta ve daha önce "hedeflenemez" ya da "ulaşamaz" olarak kabul edilen yollara yeni kapılar açmaktadır.^{14,18} Yeni etkili terapötiklerin geliştirilmesi, bu karşılanmamış büyük ihtiyacı karşılamayı vaat etmektedir.¹⁸ Bunun yanında RNA terapötiklerinin en büyük avantajlarından birisi ise DNA terapötikleri gibi nükleer membrandan geçmek ve konak genomuna entegre olma riski bulundurmamasıdır.¹⁹

RNA terapötikleri genellikle 2 kategoride sınıflandırılmaktadır. Bunlar genleri veya gen ekspresyonunu manipüle ederek, bir mRNA'nın hücrelere istenilen proteinleri üretmesi için verildiği "mRNA terapileri" ve hastalıkların patofizyolojik süreçlerinde rol oynayan hücre RNA'ları, proteinleri veya çeşitli makromolekülleri düzenlemek için hedefe güdümlü sentetik nükleik asitlerin kullanıldığı "Oligonükleotid terapileri"dir.²⁰

mRNA Terapötikleri

mRNA, şablon olarak genomik DNA kullanarak, RNA polimeraz II tarafından kopyalanan ve proteinleri kodlamaya hizmet eden bir RNA'dır.^{21,22} DNA'dan proteine bilgi akışında taşıyıcı görevi gören santral dogmanın orta kısmında yer alır.²³ mRNA'lar tipik olarak ~2 kb uzunluğundadır ve karakteristik olarak 5'CAP, 5'UTR, kodlama bölgesi, 3'UTR ve poly (A) kuyruk içerir. (24) mRNA'nın bir ilaç olarak kullanılmasının arkasındaki kavram, belirli bir hastalık durumunu önleme veya değiştirme amacı için tanımlanmış bir genetik mesajın bir hastanın hücrelerine aktarılmasıdır. mRNA terapileri bilinen bir genetik bileşene sahip hastalıkların tedavisi için mükemmel adaylardır. Geleneksel olarak mRNA'lar belirli bir proteinin ekspresyonundaki eksiklikten kaynaklı hastalıklara replasman tedavisi için kullanılmıştır.²⁵ Terapötik uygulamalar için sentetik mRNA, 1990 yılında in vivo olarak fare kas dokusuna doğrudan enjeksiyon ile uygulanmıştır ve ilgili dokuda eksprese edilebildiği ilk kez gösterilmiştir.²⁶ Bunun ardından mRNA terapötik uygulamaları hem

akademiden hem de endüstriden büyük ilgi görmektedir.²³ Günümüzdeki mRNA uygulamaları enfeksiyon hastalıkları için geliştirilen aşılara, kanser immünoterapisine, genetik mühendisliğine, protein replasman tedavilerine ve mRNA tabanlı gen düzenlemeye kadar genişletilmiştir.^{23,27-34} Gelişen teknolojiyle beraber mRNA terapötiklerinin RNA kararsızlığı, yüksek immünojenite, hedefli teslimat gibi karşılaştığı zorluklar azaltıla bilmektedir ve bu sayede mRNA terapötikleri son yıllarda oldukça ivme kazanmaktadır. Günümüzde az da olsa etkisi devam eden COVID-19 pandemisinde milyarlarca doz uygulanan lipid nanopartikül (LNP) teknolojisi ile hedefe gönderilen mRNA aşılara güvenilirliğini ispatlayarak insanlığa büyük fayda sağlamıştır. Şu anda ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onaylı iki mRNA aşısı bulunmaktadır bu aşılar Pfizer ve BioNTech iş birliğiyle üretilen BNT162b2 ve Moderna tarafından üretilen mRNA-1273 aşısıdır.^{35,36}

İn Vitro Transkript mRNA (İVT mRNA) ökaryotik hücrelerin sitoplazmasında doğal olarak oluşan olgun ve işlenmiş mRNA'ya yapısal olarak benzeyecek şekilde tasarlanmaktadır. İVT mRNA tek sarmalıdır, 5'CAP ve 3'Poly (A) kuyruğa sahiptir. İlgili proteini kodlayan açık okuma çerçevesi (ORF), start ve stop kodonları tarafından işaretlenir ve UTR bölgeleri tarafından kuşatılır.³⁷ İVT mRNA, doğrusallaştırılmış bir plazmit veya bir PCR ürünü gibi bir DNA şablonundan in vitro transkripsiyon yoluyla hücrede bir sistemde sentezlenir. 5'CAP hariç, bu DNA şablonu, işlevsel bir mRNA'nın tüm yapısal öğelerini kodlar. İn vitro transkripsiyon, nükleotitlerin varlığında T7 veya SP6 RNA polimeraz ile gerçekleştirilir ve ardından mRNA, enzimatik olarak CAPlenir. Şablon DNA daha sonra DNazlar tarafından parçalanır ve mRNA'lar izole edilir. Bu işlem için geleneksel olarak kullanılan mRNA izolasyon yöntemleri kullanılabilir.^{32,37,38}

Çekirdekte üretilen ve nükleer transfer yoluyla sitoplazmaya giren doğal mRNA'nın aksine, İVT mRNA'nın hücre dışı matriksten sitoplazmaya girmesi gerekir. İVT mRNA'nın hücrelere in vitro veya in vivo iletilmesinden bağımsız olarak, sitoplazmik biyoyararlanımını iki temel faktör belirler. Biri, hücre dışı matrikste oldukça bol miktarda ve aktif olarak bulunan RNazlar tarafından hızlı degradasyondur. Diğeri, negatif yüklü büyük mRNA molekülünün sitoplazmaya pasif difüzyonunu engelleyen hücre membranıdır. Prensip olarak, ökaryotik hücreler aktif olarak çıplak mRNA'yı fagosite etme yeteneğine sahiptir. Bununla birlikte, çoğu hücre tipinde alım hızı ve sitoplazmik transfer minimumdur. Hücrelerin transfeksiyonu, İVT mRNA'yı, ve mRNA'yı RNazlar tarafından bozunmaya karşı koruyan ve aynı zamanda hücre alımı için kolaylaştırıcılar olarak işlev gören kompleks oluşturucu maddelerle formüle ederek geliştirilebilir. İVT mRNA sitoplazmaya girdikten

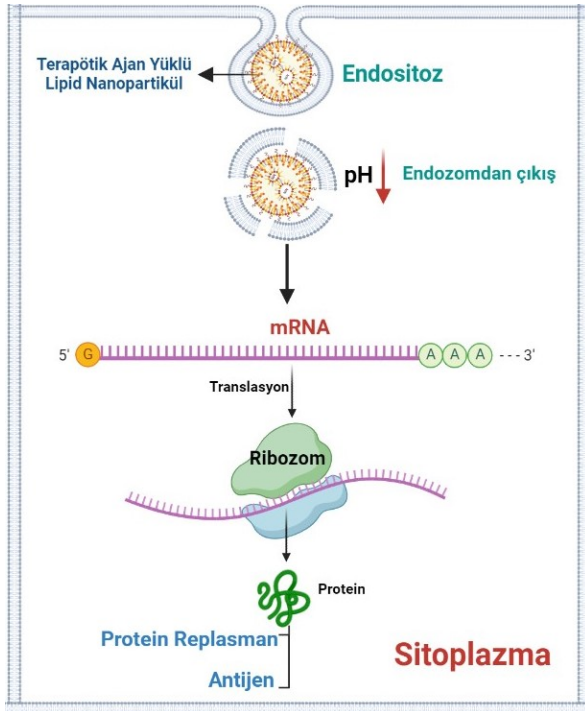
Tablo I. Günümüzde bilinen RNA'ların sınıflandırılması ve işlevleri. (3)

| Kategori | RNA Adı | Alt Kategori | İşlevleri |
|---------------------------------------|------------------------------------|------------------------------|--|
| Protein Sentezinde Görev Alan RNA'lar | Mesajcı RNA (mRNA) | Protein sentezi | Genetik bilgiyi DNA'dan RNA ve RNA'ya iletir. |
| | Taşıyıcı RNA (tRNA) | Protein sentezi | Genetik bilgiyi mRNA'dan proteine iletir. |
| | Ribozomal RNA (rRNA) | Protein sentezi | Protein sentezinin gerçekleştirilmesini sağlar. |
| | Küçük nükleer RNA (snRNA) | RNA olgunlaşması | Çekirdekte pre-mRNA işlenmesi, intron splyası, lezner bakımı ve transkripsiyon faktörleri düzenlenmesi. |
| | Ribonükleaz P (RNase P) | RNA olgunlaşması | rRNA ve tRNA olgunlaşması. |
| | Ribonükleaz MRP (RNase MRP) | RNA olgunlaşması | rRNA olgunlaşması ve mitokondriyal DNA replikasyonu. |
| | Küçük nükleolar RNA (snoRNA) | RNA olgunlaşması | rRNA ve snRNA modifikasyonu, gen ekspresyonunun düzenlenmesi, diğer RNA'ları kovalent modifikasyonları, RNA splyası, stres tepkisi ve metabolik homeostaz. |
| | Mikro RNA (miRNA) | Kısa kodlamayan RNA | Post-transkripsiyonel mRNA'yı degrade ederek gen ekspresyonuna müdahale etmek, RNA susturma, Hücre çoğalması ve ölümü, immün sistemin gelişimi ve işlevi, hematopoetik farklılaşma ve püskental gelişim. |
| | Kısa ifritale RNA (siRNA) | Kısa kodlamayan RNA | Post-transkripsiyonel mRNA'yı degrade ederek gen ekspresyonuna müdahale etmek ve RNA susturma. |
| | Küçük entererans yapan RNA (siRNA) | Kısa kodlamayan RNA | Post-transkripsiyonel mRNA'yı degrade ederek gen ekspresyonuna müdahale etmek ve RNA susturma. |
| Düzenleyici RNA'lar | Piwi ilişkili RNA (piRNA) | Kısa kodlamayan RNA | Germline hücrelerinde retrotranspozonları ve diğer genetik elementleri susturma, gen ekspresyonunun düzenlenmesi, genom bütünlüğünün korunması. |
| | Zantisens RNA (aRNA) | Kısa kodlamayan RNA | Çoklu bilyojik enjeksiyonları gerçekleştirerek için çeşitli transkripsiyonel ve post-transkripsiyonel gen düzenleyici mekanizmaları kullanan diğer transkriptlere eşlenme özelliğine sahip endojen RNA'lar. |
| | Enhancer RNA (eRNA) | Nispeten kısa kodlamayan RNA | Enhancer bölgelerden kopulmuş kısa ncRNA molekülleri, transkripsiyonel düzenlemeye aktif olarak rol oynar. |
| | Rekabet eden endojen RNA (ceRNA) | Uzun kodlamayan RNA | Paylaşılan miRNA'lar için rekabet ederek mRNA transkriptlerini düzenler. |
| | Uzun kodlamayan RNA (lncRNA) | Uzun kodlamayan RNA | Kromatin remodelling komplekslerini spesifik genomik lokuslara yeniden toplayarak epigenetik değişikliklere aracılık eder. Gen ekspresyonunun transkripsiyonel, post-transkripsiyonel, translasyonel ve post-translasyonel seviyelerde düzenlenmesi. Hücre farklılaşması, alternatif splyası ve hücre döngüsü düzenlenmesi. Hastalık gelişimini ve ilerlemesini modüle edebilir. |
| | Retrotanspozon | Retrotanspozon | Kendilerinin bir genoma çoğalabilen ve birçok ökaryotik organizmanın DNA'sının birçok yerinde bulunan genetik elementlerdir. |
| | RNA virüsü | Virüs | Genetik materyali RNA olan virüs. |
| | Viroid | Viroid | Biklikli materyali RNA olan virüs. |
| | CRISPR RNA (crRNA) | Faj | Cas proteininin eksogen DNA'yı tanıyıp, kesmesine yardımcı olarak prokaryotik bağışıklık sistemini oluşturur. |
| | Dairesel RNA (circular RNA) | - | Bazıları düzenlenmiş, bazılar ise protein kodlayan RNA'dır, transkripsiyonun düzenlenmesi, alternatif splyası, seleksiyon yoluyla miRNA ve protein inhibisyonu, ribonükleoprotein kompleksi oluşumu için protein iskeleti, 5'-cap ten bağışmaz transasyon. |
| Sınıflandırılmamış RNA'lar | Sno-türevli RNA (sRNA) | - | RNA susturma ve snoRNA aracılı RNA işleme sistemleri arasındaki etkileşim sırasında varsayımsal rolere sahiptir. |
| | miRNA-cislet RNA (moRNA) | - | İnsan miRNA öncülerinden üretilir ancak karşılık gelen miRNA'lardan önemli ölçüde daha düşük ekspresyon seviyelerine sahiptir. |

Tablo II. Klinikte kullanılan FDA onaylı RNA terapötikleri (22).

| Terapötik Ürün | Teslimat Yolu | Hedefi | Aktivasyon Mekanizması | Hastalık / Klinik Sonuç | Şirket | Onay Durumu |
|----------------|-------------------------|--|---|---|--|-------------|
| ASO | | | | | | |
| Fomiviren | Intravitreal (göz içi) | Sitomegalovirüs mRNA | IE2'yi downregüle eder. | Sitomegalovirüs (CMV) retinitisi | Yon ilaçları, Novartis | FDA (1998) |
| Mipomersen | Subkütan (Deri altı) | apo-B-100 mRNA | ApoB'yi downregüle eder. | Homozigot ailesel hiperkolesterolemi | Kasite Terapötikler, Ionis ilaç, Genzyme | FDA (2013) |
| Nusinersen | Intratekal | SMN2 pre-mRNA | Splyas modülasyonu | Omurilikçe bağlı kas atrofisi | Ionis ilaç, Biogen | FDA (2016) |
| Eteplirsen | Intravenöz (Damar içi) | Exon 51 of DMD | Splyas modülasyonu | Duchenne kas distrofisi | Sarepta Tedavileri | FDA (2016) |
| Inclesen | Subkütan (Deri altı) | TTR mRNA | Transkriptin mRNA'sını baskılar | Ailesel amiloid polinöropati | Yon ilaçları | FDA (2018) |
| Goledirsen | Intravenöz | Exon 53 of DMD | Splyas modülasyonu | Duchenne kas distrofisi | Sarepta Tedavileri | FDA (2019) |
| Milasen | Intratekal | CLN7 | Splyas modülasyonu | Mila Makovec'in Batten hastalığı ile ilişkili CLN7 geni | Boston Çocuk Hastanesi | FDA (2018) |
| Casimersen | Intravenöz | Exon 45 of DMD | Splyas modülasyonu | Duchenne kas distrofisi | Sarepta Tedavileri | FDA (2021) |
| siRNA | | | | | | |
| Palisiran | Intravenöz (Damar içi) | TTR mRNA | Transkriptin downregülasyonu | hATTR amiloidozunun neden olduğu polinöropati | Ailylam | FDA (2018) |
| Givosiran | Subkütan (Deri altı) | ALS1 mRNA | ALS1'in downregülasyonu | Akut hepatik porfiri | Ailylam | FDA (2020) |
| Lumasiran | Subkütan (Deri altı) | HAO1 mRNA | Glikoliz oksidazın downregülasyonu | Birinci hiperoksalüri tipi | Ailylam | FDA (2020) |
| Incisiran | Subkütan (Deri altı) | PCSK9 | Proteinin dönüştürücü sübtilin/keksin tipi 9'un downregülasyonu | Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık | Novartis | FDA (2021) |
| Aptamer | | | | | | |
| Pegaptanib | Intravitreal (Göz içi) | VEGF-165'in heparin bağlayıcı alanı | VEGF-165'i Engelleme | Neovasküler yaşa bağlı makula dejenerasyonu | OSI ilaçları | FDA (2004) |
| Deftibrotid | Intravenöz (Damar içi) | Adenozin A1/A2 reseptörü | Adenozin A1/A2 reseptörünün etkileşimini | Karaciğerde veno-ilekayıcı hastalık | Çaiz ilaçları | FDA (2020) |
| mRNA | | | | | | |
| BNT162b2 | Intramusküler (Kas içi) | SARS-CoV-2 S antijenlerine karşı immünojenleştirme ve antikor yanıtı | SARS-CoV-2 S antijenlerinin ifadesi | COVID-19 | BioNTech & Pfizer | FDA (2020) |
| mRNA-1273 | Intramusküler (Kas içi) | SARS-CoV-2 S antijenlerine karşı immünojenleştirme ve antikor yanıtı | SARS-CoV-2 S antijenlerinin ifadesi | COVID-19 | Moderna | FDA (2020) |

sonra, farmakolojisi, doğal mRNA'nın stabilitesini ve translyasyonunu düzenleyen aynı karmaşık hücresel mekanizmalar tarafından yönetilir. İVT mRNA'dan üretilen protein ürünü, post-translyasyonel modifikasyona uğrar ve bu protein, terapötik biyoaktif bileşiktir. Hem İVT mRNA şablonunun hem de protein ürününün yarı ömürleri, mRNA bazlı terapötiklerin farmakokinetiğinin kritik belirleyicileridir. Kodlanmış protein üretildikten sonra, gideceği yer sinyal peptitleri tarafından belirlenir. Bunlar ya doğal protein sekansına özgü olabilir ya da proteini konakçı hücre içindeki istenen hücre bölmesine yönlendirmek için rekombinant olarak tasarlanabilir (Şekil 1).³⁷



Şekil 1:

Endositoz yoluyla hücreye girdikten sonra terapötik mRNA'nın etki mekanizması (Biorender kullanılarak tasarlanmıştır).

Oligonükleotid Bazlı Terapötikler

Bu kategori, doğrudan etkileşim yoluyla bir hedefi susturabilen, bloke edebilen veya baskılayabilen, in vitro üretilmiş tek veya çift sarmallı oligonükleotitleri içermektedir. Oligonükleotid terapötikleri ilk olarak 1978'de Zamecnik ve Stephenson, civciv embriyo fibroblastlarında Rous sarkoma virüsünün üretimini engellemek için bir antisens oligonükleotid kullanımıyla ortaya çıktı.³⁹ Ardından yirmi yıl sonra, ilk oligonükleotid ajan, FDA tarafından sitomegalovirüsün neden olduğu korioretiniti tedavi etmek için onaylandı.⁴⁰

Oligonükleotitlerin terapötik potansiyeli, stabiliteyi, dağıtımları, hızlı bozunmaları ve immünojenlikleri

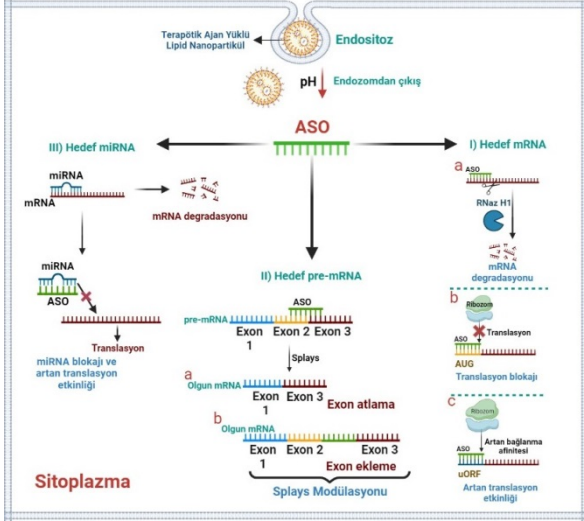
ile ilgili dezavantajlar gelişen teknolojiyle birlikte azalmaya başladı.⁴¹ Bununla birlikte, oligonükleotidlerin omurga yapılarına kimyasal modifikasyonların eklenmesi, oligonükleotid terapötiklerin etkisini iyileştirmiştir.^{42,43} Son yıllarda, RNA interferans (RNAi) yolağının keşfedilmesiyle, hücrede bu mekanizmayı taklit eden moleküller, ile ilgili çalışmalarda istikrarlı bir artış olmuştur. Bu duruma ek olarak RNA aptamerlerini kullanan terapötiklerde oldukça yüksek bir terapötik potansiyel taşımaktadır. RNA aptamerleri, hedeflerine yönelik üç boyutlu afiniteleri ve özgüllükleri nedeniyle sınırsız olanaklar sağlayabilen önemli bir oligonükleotid terapötik sınıfını oluşturmaktadır.⁴⁴⁻⁴⁶

Antisens Oligonükleotid Terapötikler (ASO)

Antisens Oligonükleotid Terapötikler (ASO); kısa, tek sarmallı, tipik olarak 8-50 nükleotit uzunluğunda, sentetik RNA (veya DNA) oligonükleotitleridir. Bu oligonükleotidler tamamlayıcı Watson-Crick baz eşleşmesi yoluyla, hedef mRNA, pre-mRNA veya ncRNA'lara bağlanırlar. Hedeflerine bağlandıktan sonra çoğunlukla endonükleaz aracılı transkript yıkımına ve sonuç olarak transkript seviyelerinin azalmasına yol açarak işlev yapmaktadırlar.^{40,47} Bu terapötiklerin hücredeki etki mekanizmaları çeşitlidir ve bu mekanizmalar beş kategoride sınıflandırılır (Şekil 2). (I) DNA tabanlı ASO'lar, bir RNA hedefine bağlanarak DNA:RNA hibriti oluşturur. Bu hibrit yapı RNaz H tarafından substrat olarak iş görür ve bu hibritin degradasyona uğratılmasını sağlarlar. (II) ASO'lar, ribozomal alt birimlerin birleşmesini bloke eden açık okuma çerçevesinin (ORF), AUG başlangıç bölgesine bağlanan mRNA hedeflerinin translyasyonunu durdurur. (III) RNA bağlayıcı proteinlere sterik olarak müdahale ederek translyasyonu düzenler. (IV) Pre-mRNA'nın splays bölgelerindeki ekzonik veya intronik sekanslara bağlanarak belirli bir ekzonun yok sayılmasına, atlanmasına veya dahil edilmesine yol açarak pre-mRNA splaysını düzenler. (V) 5'UTR bölgesinde bulunan uORF dizisine bağlanarak, bu uORF'nin aşağı yönlü (negatif) akışında bulunan, ana ORF'nin etkinliğini destekleyerek translyasyonu artırabilir.^{40,46,48,49}

Bugüne kadar, tümü nadir hastalıkları tedavi eden, ticari kullanım için onaylanmış dokuz ASO bazlı terapötik ilaç vardır. Bununla birlikte, şu anda geliştirilmekte olan ASO'lar, diğer yaygın hastalıkların tedavisine yönelik uygulamalarının gelecek potansiyelini göstermektedir. Antisens teknolojisindeki ilerlemeler, ASO bazlı ilaçları çok yönlü ve güvenli bir terapötik yaklaşım olarak göstermiştir. Yaygın hastalıkları tedavi eden çok sayıda ASO adayı, yakın gelecekte anlamlı sonuçlar vermesi beklenen klinik geliştirme aşamasındadır.¹⁴

RNA Terapötikler



Şekil 2:

Terapötik ASO'nun hedef hücredeki etki mekanizması:

I. durumda ASO, mRNA molekülüne hedef olarak bağlanır ve tasarlanma şekline bağlı olarak 3 farklı aktivite gösterebilir. II. durumda pre-mRNA'ya hedef olarak bağlanan ASO'nun splicing modülasyonu üzerindeki etkileri gösterilmiştir. III. Durumda ise ASO, hedef olarak miRNA'ya bağlanır ve miRNA'nın aktivasyonunu bloke eder (Biorender kullanılarak tasarlanmıştır).

siRNA Terapötikleri

siRNA'lar, 3' uçlarında asimetrik 2 nükleotid sarkıntıları içeren ve doğrudan hücrelerin sitoplazmasına girebilen kısa, çift sarmallı, sentetik, 20-25 nükleotid duplekslerdir. Çıplak siRNA'lar negatif bir yük tutarlar ve bu nedenle siRNA'ların hücre zarından verimli bir şekilde iletilmesi, lipozomlar gibi dağıtım araçlarında kapsüllemeyi veya hücre yüzeyi reseptörlerine bağlanan ve bunların alımını artıran ligandlara oligonükleotid duplesinin konjugasyonunu gerektirir.^{50,51} siRNA'lar, bir hücrel savunma mekanizması olan RNAi gen susturma yolağından yararlanan RNA oligonükleotitleridir.⁵² Bu RNA'lar, endojen, uzun, çift zincirli RNA'lardan (dsRNA), bir endoribonükleaz Dicer enzimi tarafından kesilerek üretilir. siRNA hücre içine girdikten sonra, siRNA kaynaklı susturma kompleksini (siRISC) oluşturmak için endonükleaz Argonaute (AGO) ile birleşir. Daha sonra sens iplikçik (yolcu) serbest bırakılır ve antisens iplikçik (kılavuz) RISC'e yüklenir. Kılavuz sarmalın rehberliğinde, RISC aktive edilir ve hedef mRNA'ya tamamen baz eşleşmesi ile bağlanarak hedefin degradasyonuna yol açar, dolayısıyla gen ekspresyonu inhibe olur ve gen susturulur (Şekil 3).⁴⁶

siRNA'nın hedefine bağlanması oldukça seçicidir ve tek bir nükleotid ile farklılık gösteren diziler arasında bile ayırım yapabilir.⁵³ Bağlanmadaki bu özgüllük, siRNA'yı uygun terapötik araçlar haline getirmiştir.

Ayrıca RISC ve kılavuz siRNA, geri dönüştürülebilir ve bu nedenle bir siRNA molekülü, çok sayıda mRNA molekülünün degradasyonunu sağlayabilir bu da yüksek verimli gen susturma ile sonuçlanır.^{54,55}

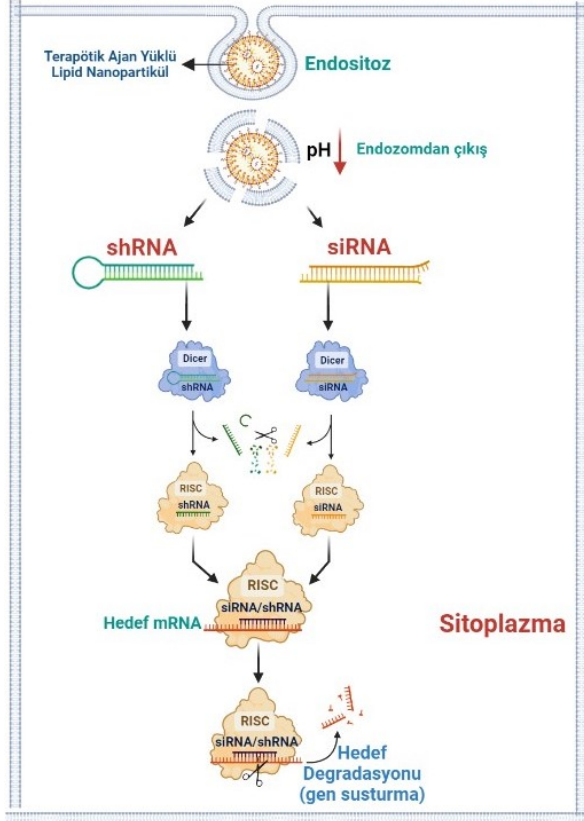
İnsanlarda ve diğer memelilerde RNAi yolağı doğal olarak bulunmamaktadır. Endojen olarak eksprese edilen insan AGO proteinleri doğal olarak miRNA moleküllerine bağlanarak gen düzenlemesinde temel işlevleri olan RISC'i oluşturur. Bu sebeple RNAi ve miRNA yolağı AGO proteinini paylaşmak durumunda kalır. Bu durum tüm siRNA ilaçlarının bir sınırlaması olmuştur. Çünkü; siRNA ilaçları, AGO proteinine bağlanırken, miRNA'larla rekabet eder ve RISC mekanizmasının kullanılması, halihazırda kullanılan düzenleyici işlevleri engelleyebilmektedir. Bu sebeple siRNA terapötiklerinin konsantrasyonunun dikkatli bir şekilde optimize edilmesi şarttır.^{56,57} Bu riske rağmen, RNAi yolağı insanlarda başarılı bir şekilde indüklenebilir. Günümüzde yaklaşık yirmi siRNA bazlı terapötik ilaç geliştirilmektedir ve klinik deney aşamalarına ulaşmışlardır.⁵⁸ siRNA bazlı terapötiklerin, gen ekspresyonunu düzenlemek ve enfeksiyonları tedavi etme potansiyeli, ilaç geliştirme hattındaki çoğu, enflamatuar bozukluklar, kanserler ve nöropatiler dahil olmak üzere çok çeşitli hastalıklar için patolojiye neden olan genleri ve gen varyantlarını hedefler.^{58,59}

shRNA Terapötikleri

shRNA'lar, bir saç tokası yapısı oluşturmak için 7-9 nükleotidlik küçük bir eşleşmemiş halka ile ayrılan, bir dizi tamamlayıcı eşleşmiş 19-22 nükleotid dizisinden oluşur. Tipik olarak, transfeksiyon veya viral transdüksiyon yoluyla hedef hücrelerin çekirdeğine dahil edilmiş bir plazmit vektöründen tasarlanmış promotörlerin kontrolü altında kopyalanırlar. shRNA, yukarıda kısaca açıklandığı gibi hücrel RNA-i mekanizması tarafından işlenerek hedef RNA degradasyonu için kılavuz ipliği AGO'ya ekler. Ardından oluşan RISC kompleksi ile hedef RNA'nın degradasyonu gerçekleşir (Şekil 3).^{60,61}

Bir plazmid yapısı üzerinde iletilen shRNA, çift sarmallı DNA'nın hücrel degradasyona karşı daha büyük direnci nedeniyle, önemli ölçüde daha uzun süreli RNA-i avantajı sunar. Çeşitli modaliteler kullanılarak hedef hücrelerine iletilen shRNA vektörleri, çekirdekte epizomlar olarak stabil bir şekilde bulunur ve terapötik RNA-i dizisinin sürekli bir kaynağını sağlar. Bu, bireyin yaşamı boyunca bir mutant transkriptin sürekli olarak azaltılmasını gerektiren hastalıklar için özellikle önemlidir. Üstelik, shRNA bazlı RNA-i terapötiklerinin ek bir avantajı, hücre tipine özgü promotörler kullanarak shRNA'nın ekspresyonunu yönlendirerek gen hedefini yalnızca hastalıkla ilgili hücre tiplerinde seçici olarak azaltma yeteneğidir.⁶¹ Hücre tipine özgü ifade, aynı zamanda, daha düşük seviyelerde shRNA kullanılarak hedef

transkriptlerin etkili bir şekilde parçalanmasına izin verebilir. Bu, yüksek oranda ifade edilen terapötik shRNA'lar ve endojen miRNA'lar arasındaki RNA-i hüresel mekanizmasının kullanımına yönelik rekabetten kaynaklandığı varsayılan hüresel toksisite olasılığını azaltabilir.^{52,60}



Şekil 3:

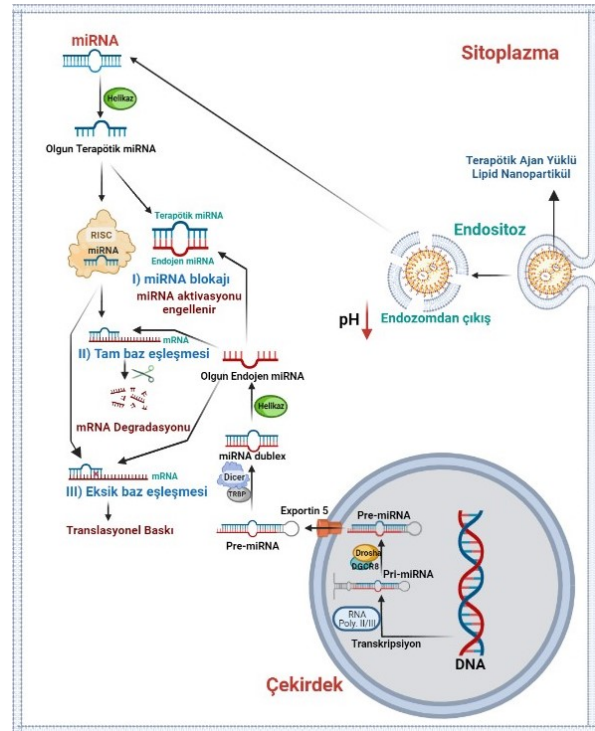
siRNA ve shRNA terapötiklerinin etki mekanizmaları (Biorender kullanılarak tasarlanmıştır).

miRNA Terapötikleri

miRNA'lar, gen düzenleyiciler olarak işlev gören, yüksek oranda korunmuş, küçük, 17-25 nükleotidlik, tek sarmallı ncRNA'lardır. miRNA biyogenezini dört aşamada gerçekleştirir. Birincisi, RNA polimeraz II ve III tarafından pri-miRNA'nın üretilmesidir. İkincisi, üretilen bu pri-miRNA'ların nükleer ribonükleaz Drosha ve DGCR8 tarafından pre-miRNA işlenmesidir. Üçüncüsü, pre-miRNA'ların Exportin 5 ve Ran-GTPaz ile çekirdekte sitoplazmaya transferidir. Dördüncüsü ise sitoplazmaya çıkan pre-miRNA'ların Dicer endonükleazı tarafından kesilip, çift sarmallı bir miRNA'ya dönüşmesi ile gerçekleşir. Endojen olarak oluşan miRNA'lar, mRNA'ların 3'UTR'sine bağlanır ve bunların proteine çevrilmesini önleyerek aktivite gösterir.⁶²

miRNA'nın terapötik uygulamaları için iki yaklaşım vardır: (Şekil 4) miRNA inhibisyonu ve miRNA replasmanı. miRNA inhibisyonu, hedef miRNA'nın aktif sarmalına tamamlayıcı hale getirilen sentetik tek

sarmallı RNA analoglarını kullanır ve yapısal olarak antisens oligonükleotidlere benzer olan endojen miRNA'ları inhibe etmek için miRNA antagonistleri (anti-miR'ler veya antagomiR'ler) olarak işlev görür. İkinci yaklaşım ise, hedef miRNA'ların işlevini taklit etmek için sentetik miRNA'lar (miRNA mimikleri) kullanır ve mRNA inhibisyonuna neden olur.^{14,52} siRNA ve miRNA anlamlı gen susturma araçlarıdır. siRNA ve miRNA terapötikleri arasındaki en önemli fark, etki mekanizmalarıdır. siRNA'lar hedeflerini susturmak için tam komplementer bağlanır, hedeflerine özgüllüğü yüksektir. Buna karşılık, miRNA'ların hücrede birçok hedefi olabilir. Bir miRNA yüzlerce veya binlerce geni düzenleyebilir. Bu nedenle, belirli bir geni düzenlemek için doğru miRNA'yı belirlemek zordur ve beklenmedik yan etkilere neden olabilir.¹⁴ Bunun yanında ise miRNA tabanlı terapötiklerin kullanımının iki avantajı vardır. Birincisi, miRNA'lar sentetik ASO'ların aksine insan hücrelerinde doğal olarak bulunan moleküllerdir ve bu nedenle işlenmesi ve hedef seçimi için tüm mekanizmalara sahiptir. İkinci olarak, miRNA'lar bir yol içinde birden fazla geni hedefleyerek hareket eder, böylece daha geniş ama spesifik bir tepkiye neden olabilirler.⁶²⁻⁶⁴



Şekil 4:

miRNA terapötiklerinin hedef üzerindeki etki mekanizmaları. I. durumda terapötik miRNA, endojen miRNA'ya bağlanır ve onu bloke eder. II. durumda terapötik miRNA, RISC'e bağlanır ve hedef mRNA'yı degrade eder. III. durumda ise terapötik miRNA, eksik baz eşleşmesi ile mRNA'ya bağlanabilir ve onu baskılayabilir (Biorender kullanılarak tasarlanmıştır).

RNA Terapötikler

Doğal olarak oluşan miRNA'ların kullanımı veya hedeflenmesi, mevcut RNA bazı terapilere umut verici bir alternatif oluşturabilir ve yalnızca tek bir hedef geni etkileyen sentetik siRNA'lar veya ASO'lara kıyasla terapötik etkileri potansiyel olarak artırabilir. Bugüne kadar, klinik denemeler altında olan birkaç miRNA terapötüğü vardır. Ancak bilindiği kadarıyla hiçbiri faz 3 deneylerine girememiştir. siRNA ve miRNA terapötikleri gibi RNA-i tabanlı terapiler, sürekli gelişen bir alandır ve birçok hastalık için büyük terapötik umut vaat etmektedir.^{14,62}

saRNA Terapötikleri

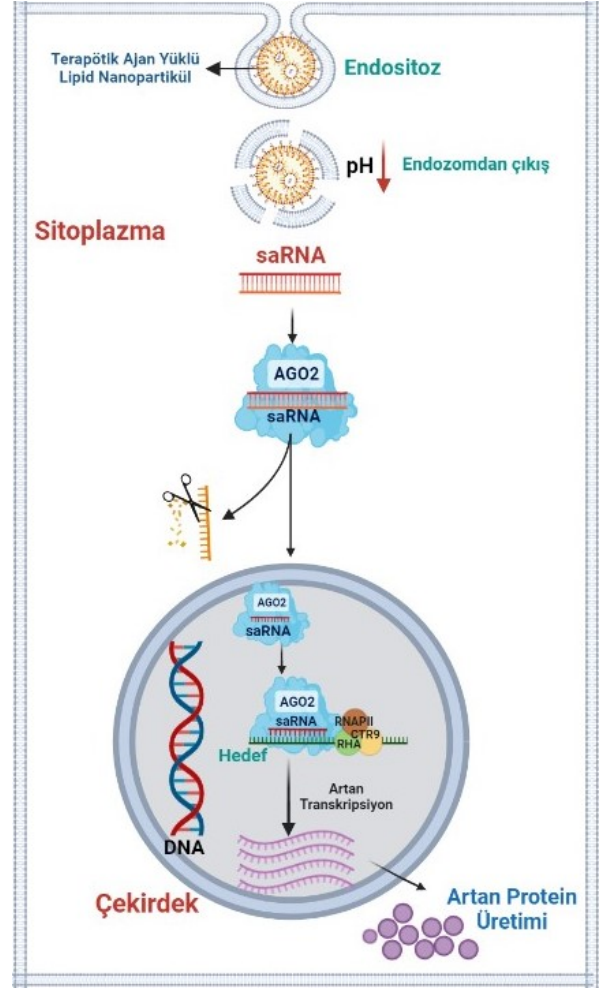
saRNA'lar, her iki uca iki nükleotit sarkıntısına sahip olan 21 nükleotitlik, çift sarmallı, ncRNA'dır. saRNA'lar hücre içine girdikten sonra ilk olarak, passenger (yolcu) ipliğin ayrıldığı AGO2 proteinine yüklenir. Daha sonra saRNA-AGO2 kompleksi çekirdeğe girer ve transkripsiyonu artırmak için genlerin promotör bölgelerine bağlanarak aktivite gösterir.⁴⁵

saRNA, RNAi mekanizmasına benzeyen RNA aktivasyonu (RNAa) mekanizmasını kullanır. RNAa, RNA kaynaklı transkripsiyonel aktivasyon (RITA) kompleksini oluşturmak için saRNA'ların AGO2 proteinine yüklenmesi ile oluşur. RITA kompleksi transkripsiyon başlangıcını ve üretken uzamayı tetiklemek için RNA Polimeraz II ile etkileşime giren RNA helikaz A ve RNA Polimeraz ilişkili Protein CTR9'dan oluşur. RNAa, moleküler kinetiği, genom hedefleme yetenekleri ve çekirdekte hedef gen transkripsiyon uzamasının aktivasyonu bakımından farklıdır. RNAa'nın keşfi ve saRNA'nın rolü, seçici gen aktivasyonu araştırmalarına yeni bakış açıları sunmaktadır (Şekil 5). Ayrıca saRNA, bastırılmış transkripsiyonel veya translasyonel aktiviteye sahip hastalıklarda gen ekspresyonunu upregüle etmek için yeni bir terapötik stratejidir.⁴⁵

Düşük immünojeniklik ve spesifik gen transkripsiyon aktivasyonu dahil olmak üzere terapötik olarak saRNA'ları geliştirmenin çeşitli avantajları vardır; bununla birlikte, RNaz bozulma hassasiyeti ve hedef dışı etkiler gibi dezavantajları da kritik zorluklardır.¹⁴

RNA Aptamerleri

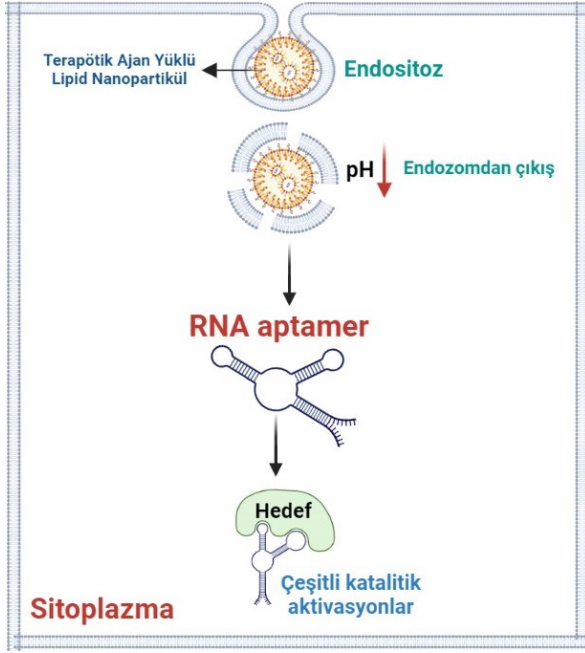
Aptamerler, kompleks yapılar oluşturan, proteinleri bağlayabilen ve çoklu protein komplekslerini bozma veya fonksiyonlarını inhibe etme kapasitesine sahiptir. Hem DNA hem de RNA'dan oluşabilen kısa, 25-80 nükleotitlik, tek sarmallı oligonükleotitlerdir.⁴⁵ Aptamerler: Genellikle nanomolar veya subnanomolar aralıkta moleküler ligandlara yüksek afiniteli bağlanma için seçim avantajından yararlanır. Nükleik asit antikorları olarak düşünülebilirler ve geleneksel protein antikorlarının birçok avantajına sahiptirler. İki işlevli hedefleme için bağlantılı ve diğer RNA'lara, küçük moleküllü ilaçlara, toksinlere veya peptitlere konjuge edilmiş agonistler veya antagonistler olabilirler.¹⁵



Şekil 5:

Hedef hücrelerde saRNA terapötiklerinin etki mekanizması (Biorender kullanılarak tasarlanmıştır).

RNA aptamerleri, üç boyutlu yapısı sayesinde hedeflerine uygun bir etkileşim yoluyla bağlanarak aktivite gösterirler (Şekil 6). DNA aptamerleri ile karşılaştırıldığında, RNA aptamerleri daha çeşitli yapılara katlanarak proteinler, nükleotidler, peptidler, antibiyotikler, küçük moleküller ve hücreler dahil olmak üzere çeşitli hedef molekül tiplerini inhibe etmeye olanak tanır.^{65,66} RNA aptamerlerinin hedefleri RNA molekülleri olduklarında, hedef RNA molekülü ile tamamlayıcı nitelikte olmamaları gerekir. Hedefleri ile üçüncül ve dördüncül yapılarını kullanarak etkileşim kurabilirler.⁴⁵ Aptamerlerin hedeflerine bağlanma şeklinin bağışıklık sistemine benzerliği nedeniyle, "kimyasal antikorlar" olarak kabul edilirler. Bu durum; özel kimyasal sentez sayesinde ölçeklenebilirlik, gruplar arası değişkenlik oranının az olması, sentez sonrası modifikasyon kolaylığı ve düşük immünojenite gibi avantajlar sağlamaktadır.⁴⁶



Şekil 6:

RNA aptamerlerinin terapötik etki mekanizması örneği gösterilmiştir (Biorender kullanılarak tasarlanmıştır).

Aptamerler terapötik olarak ilk 1990 yılında, “Üstel Zenginleştirme Yoluyla Ligandların Sistemik Evrimi” (SELEX) kullanılarak üretildi. SELEX kullanılarak, küçük moleküler ligandları veya proteinleri yüksek afinite ve yüksek özgüllük ile seçici olarak bağlayan aptamerler bir kütüphaneden seçilmektedir.^{67,68}

Bugüne kadar sadece bir RNA aptamer FDA onayı almıştır. FDA onaylı bu terapötik RNA aptameri, yaşa bağlı makula dejenerasyonunun tedavisinde kullanılan Pegaptanib'tir (Macugen, Eyetech Pharmaceuticals/Pfizer).⁴³ Günümüzde ise bazı aptamerler klinik deneylerde araştırılmaktadır. RNA aptamerlerinin terapötik potansiyelinin yanı sıra aptamerler, siRNA gibi diğer RNA paketlerinin iletilmesine yardımcı olmak için yalnızca hedefleme parçaları olarak da kullanılabilir.⁴⁵

Oligonükleotid Terapötiklerin Sentezlenmesi ve Modifikasyonu

Oligonükleotidler, daha büyük biyomoleküllerin parçalanmasıyla veya hedeflenen kimyasal sentezle yapılabilir. İkinci durumda, oligonükleotid sentezi, reaktif grupları korunmuş analog nükleotidler (ribozdaki hidroksi grupları veya nükleik bazlardaki ekzosiklik amino grupları) olan nükleosid fosforamiditler kullanılarak kimyasal bir işlemle gerçekleştirilir. Zorlu kısım, ribozun 2'-OH fonksiyonu için koruyucu grubu seçmektir. Bu haliyle, RNA oligonükleotidleri, peptitlerin katı faz sentezine

benzer şekilde, katı faz sentezi yoluyla sentezlenebilir. Sentez, pompa tahrikli bir sistemle akışlı bir kolon reaktöründe gerçekleştirilir. Birinci nükleosid katı desteğe bağlanır ve ardından kolon reaktörüne doldurulur. Tipik olarak, ikinci nükleositin birincinin üzerine eklenmesi için dört adım söz konusudur: (I) Detritilasyon: 5'-dimetoksitritil koruma grubu, desteğe bağlı nükleositten çıkarılır. (II) Bağlama: Uygun fosforamidit monomeri (A, G, U, C) bir aktivatör yardımıyla bağlanır. (III) Tiyolasyon/oksidasyon: yeni oluşan fosfit tryter nükleotit arası bağ, tiyolasyon veya oksidasyon ajanları tarafından fosforotiyoat veya fofodiester dönüştürülür. (IV) Kapatma: reaksiyona girmemiş 5'-hidroksil grupları, kapatma maddeleriyle kapatılır. Bu dört adımdan sonra bir döngü tamamlanır ve yeni bir döngü başlatılır. Her adımda %99'a varan verime ulaşılsa da nihai ürünün saflığı, oligonükleotidin uzunluğuna bağlı olarak sadece %70-80 olmaktadır. Bu nedenle, HPLC ile saflaştırma kullanılmalıdır.⁴⁶

Bunun yanında siRNA'lar müteakip bir DNaz işlemi ve kolon saflaştırması ile in vitro transkripsiyon yoluyla da enzimatik olarak sentezlenebilir.^{69,70} RNA aptamerlerinin üretilmesi durumunda ise, önceden bir tasarım gereklidir (SELEX yöntemi).^{67,68}

RNA molekülleri, bir 2'-OH grubuna sahip oldukları için doğal olarak oldukça kararsızdır.⁷¹ Sentezlenmiş bir RNA molekülünün bazı, şekerini veya omurgasını kimyasal olarak modifiye etmek stabiliteye yardımcı olur, nükleazlara karşı dirençlerini artırır, etkinliği ve hedef özgüllüğünü geliştirir veya bir hücreye verilmesine yardımcı olur.^{72,73} 2'-O-metil (2'OMe) modifikasyonlarının, bir oligonükleotid dupleksinin passenger strandına (yolcu iplik) seçici üridin veya guanozin nükleozitlerinde dahil edilmesi, sitokin indüksiyonunu, toksisiteyi ve modifiye edilmemiş oligonükleotidlerde ortaya çıkabilen hedef dışı etkileri ortadan kaldırır.⁷⁴ Bununla birlikte, aşırı modifiye edilmiş oligonükleotidler, toksik etkilere sahip olabilir veya molekülü daha az verimli hale getirebilir.⁷⁵

Sentetik RNA bazlı oligonükleotidler genellikle fosforotiyoat, 2'OMe, 2'-floro, 2'-O-metoksietil (2'MOE) veya 2'4'-metilen (LNA) riboz şekerleri içerir.⁷⁶⁻⁷⁸ Bu modifiye edilmiş RNA bazlı oligolar, in vivo olarak hedeflerine bağlanmak ve onları inhibe etmek için artan bir afiniteye sahiptir, degradasyona karşı daha dirençlidir ve artan biyoyararlanıma sahiptir.⁷⁹ Örneğin, fosforotiyoat ikamelerini içeren ASO'lar sistematik uygulamadan sonra geniş bir şekilde dağılır. Tek sarmallı fosforotiyoat ikameli ASO'lar, amfipatiktir ve serumdaki, hücre yüzeyindeki ve hücre içindeki proteinlere bağlanır. Bu etkileşimler hücre içine alımını ve dağıtımını kolaylaştırır, öyle ki bu tip ASO'lar salin içinde hemen hemen tüm uygulama yolları ile verilebilir ve vücuttaki çoğu dokuya dağılabilir. Bunun karşılık,

RNA Terapötikler

polianyonlar ve hidrofilik olan çift sarmallı siRNA'lar serum proteinlerine bağlanamaz ve hızla atılırlar; bu nedenle ya lipidlerle ya da diğer nanopartikül türleri içinde formüle edilmeli ya da etkili doku iletimi için yüksek kapasiteli bir hücre yüzeyi reseptörü ile etkileşime giren bir aptamer ile modifiye edilmelidir.⁸⁰

Ayrıca RNA oligonükleotidlerinin, nükleazlara karşı stabilitesini arttırmak için N-asetilgalaktozamin (GalNAc) ile modifiye edilmesi, tipik olarak 4 ila 12 fosforotioat ikamesine, 2'-floro ve 2'-metpksi ikamesine sahip olması gerekir.⁸⁰⁻⁸²

circRNA Terapötikleri

Açıklanan RNA terapilerine ek olarak, ortaya çıkan başka bir RNA terapötik adayı son yıllarda dikkat çekmiştir. Ökaryotik hücrelere endojen olan circRNA, 5'CAP ve 3'Poly (A) kuyukları gibi uç motiflerin bulunmadığı, halkasal yapıya sahiptir.⁸³ circRNA'lar, mRNA'nın spliceosome-aracılı splayı ile üretilen, kovalent olarak kapalı RNA molekülleridir. circRNA'nın biyogenezi, kovalent bağ yoluyla 3' kuyruğu 5'CAP'e bağlayan eksonların geri splayını içerir. Bu kovalent bağ oluşumu, circRNA'nın degradasyona karşı doğal direncini artırır.^{84,85} Doğal circRNA'ların biyolojik fonksiyonları uzun süredir büyük ölçüde bilinmemekle birlikte, araştırmalar doğal circRNA'ların protein ve gen süngerleri, hücre aktivite modülatörleri ve protein translasyon şablonlarına kadar çok sayıda biyolojik fonksiyonunu ortaya çıkarmıştır.⁸⁵

circRNA'ların dairesel karakteri nedeniyle, çeşitli RNA ekzonükleazları tarafından bozunmaya karşı dirençli oldukları için stabiliteyi, lineer RNA'lardan üstündür.⁸⁶ Ayrıca modifiye edilmemiş ve modifiye edilmiş lineer RNA'lara kıyasla her ikisinden de daha uzun süreler için sağlam protein ekspresyonunu göstermiştir.⁸⁵ Bu nedenle, circRNA'ların stabiliteyi ve ökaryotik hücrelerde ekspresyon için modifikasyonlara ihtiyaç duymamaları nedeniyle umut verici terapötik adaylardır.^{2,85} Çoğu lineer RNA'dan farklı olarak, diğer RNA terapötikleri gibi, circRNA'da gen ekspresyonunu düzenlemek veya modüler etkiler taşımak için potansiyel bir terapi olarak ortaya çıkar. Sentetik circRNA'ların ökaryotik hücrelerde güçlü ve kararlı bir translasyona sahiptir.⁸⁴

Tasarlanmış circRNA'lara ek olarak, circRNA terapötiklerine başka bir yaklaşım, dayanıklı aşırı ekspresyon için twisteroptimized RNA olarak adlandırılan bir ekspresyon sisteminin RNA daireselleştirmesi yaptığı ve protein bağlama yeteneğine sahip RNA aptamerleri ürettiği circRNA bazlı aptamerlerin kullanılmasıdır.⁸⁷ circRNA'ların araştırılması ve uygulanmasında kayda değer ilerleme kaydedilmiş olsa da adayların çoğu şu anda keşif aşamasında veya klinik öncesi geliştirme aşamasındadır. Günümüzde henüz hiçbir circRNA terapötik adayı klinik deneylere girmemiştir.^{14,88}

lncRNA Terapötikleri

Uzunluğu 200 baz çiftinden büyük olan ncRNA'lar, lncRNA'lar olarak tanımlanır. Bununla birlikte, bu RNA'lar zayıf protein kodlama kapasitesine sahiptir ve intergenik, intronik veya intronik/ekzonik DNA bölgelerinden sens veya antisens olarak transkribe olurlar.⁸⁹ lncRNA'lar, genomik bağamlarına veya işlevlerine göre kategorilere ayrılırlar. Örneğin, genler arası veya araya giren lncRNA'lar, genler arasında yer alır ve birden fazla genden kökenlenebilir; intragenik lncRNA'lar, intronlar gibi tanımlanmış genler içinde bulunabilir; antisens lncRNA'lar, protein kodlama genlerine zıt genomik DNA sarmalında (antisens) kodlanır ve enhancer veya promotör kodlu lncRNA'lar, enhancer lncRNA'lar olarak bilinir.¹⁸ Proteinlerden farklı olarak lncRNA'lar, işlevlerini düzenleyen ve belirleyen daha yüksek dereceli yapılar ve tanımlanmış yapısal motifler oluşturabilir.^{18,90} Genomik yapı ve bağlamda, lncRNA'lar büyük ölçüde mRNA'lara benzer. mRNA'lar gibi; RNA polimeraz II tarafından transkribe edilirler, promotör ve enhancer bölgeleri vardır, 5' ve 3' UTR'lere benzeyen sekanslara sahiptirler, intronları ve eksonları vardır ve çoğu Poly (A) kuyruk içerir. Birçoğunun miRNA bağlanma bölgeleri vardır ve N6-metiladenozin gibi RNA modifikasyonlarına maruz kalabilir. Bu özellikler sayesinde, lncRNA'lar, tıpkı mRNA'lar gibi, farklı RNA teknolojileri ve modaliteleri tarafından modülasyona uygundur.¹⁸

Son yıllarda, patofizyolojik koşullarda yer alan birkaç lncRNA'nın tanımlanması⁹¹⁻⁹⁴ sadece olası hedefler olarak değil, aynı zamanda terapötik RNA'lar olarak da bu molekül sınıfına büyük ilgi uyandırdı. İşlevsel olarak karakterize edilen birkaç lncRNA'nın aktiviteleri, DNA, RNA ve proteinlerle etkileşimine dayanır ve hem çekirdekte hem de sitoplazmada meydana gelebilir. lncRNA'lar, epigenetik düzenlemeler yapabilir, miRNA'ları ve proteinleri süngerleyebilir, delokalize edebilir, parçalayabilir ve bu moleküllerle birlikte kompleks oluşturarak farklı biyolojik roller üstlenebilir.^{95,96}

Çeşitlendirilmiş rollerine bağlı olarak, lncRNA'lar, terapötik amaçla kullanılmak üzere uygun adaylardır. lncRNA ekspresyonunu tanıyabilen ve antagonize edebilen ncRNA bazlı terapötik moleküllerin bir örneği, siRNA'ların ve ASO'ların kullanımıyla temsil edilir.⁹⁷ Ek olarak, lncRNA'ların terapötik moleküller olarak potansiyeli oldukça yüksektir. Örneğin, belirli mRNA'ları lncRNA'lar yoluyla hedeflemeye yönelik bir yaklaşım, belirli mRNA'ların translasyonunu artıran yeni bir antisens lncRNA sınıfı olan SINEUP'lerin kullanımına dayanır.⁸⁹ Bu moleküller iki ana alanla karakterize edilir: biri, translasyon aktivitesindeki artış için efektör alan olan SINE elemanıdır; diğeri ise baz eşleşmesi yoluyla spesifik mRNA'yı hedefleyebilen antisens bölgesidir.^{96,98} SINEUP'lar ile ilgili olarak hem doğal hem de

sentetik lncRNA'ların bu sınıfı, terapötik yaklaşımlarda önemli bir uygulanabilirlik gösterir ve güçlü bir strateji olarak tanımlanmıştır.⁹⁶

lncRNA'lar, farklı patolojilerin gelişiminde önemli unsurlardır. Bu sebeple, lncRNA temelli terapötiklerin geliştirilmesi, ortaya çıkan bir zorunluğu temsil ediyor. Hedef dışı etkileri sınırlayan lncRNA ile yarışan moleküllerin tasarımı ve karakterizasyonunun yanı sıra daha spesifik gen düzenleme yaklaşımlarının geliştirilmesi, lncRNA tabanlı terapötik yaklaşımlar perspektifinde değerlendirilmelidir.⁹⁶ Şu ana kadar hiçbir lncRNA hedefli terapötik klinik geliştirmeye girmemiştir ama yakın gelecekte lncRNA'ların yeni terapötik yaklaşımları temsil etmesi beklenmektedir.⁹⁹

İlaç Dağıtım Sistemleri (Paketleme ve Teslimat)

Farklı RNA kargoları, farklı biyokimyasal etki mekanizmalarına sahiptirler. Ancak, hepsinin hedef dışı organlar tarafından kaçınması, doğru dokuya erişmesi, karmaşık bir doku mikroçevresinde istenen hücre tipiyle etkileşime girmesi, endositoz tarafından alınması ve zararlı bir bağışıklık tepkisi ortaya çıkarmadan endozomdan çıkması gereklidir. RNA terapötiklerinin yalnızca ilgili organ ve hücre tipine değil, aynı zamanda hücre içi işlevlerini yerine getirmek için hücre zarı boyunca verimli bir şekilde iletilmesi, çok önemlidir ve alandaki en büyük zorluklardan biridir.^{44,45,99}

Terapötik RNA'ların hemen hemen her türü, etkili bir şekilde hedefe iletilmesi için kimyasal modifikasyon gerektirir. Kimyasal modifikasyonun gerekli olmasının 3 temel nedeni vardır: (I) stabilizasyon, yani her yerde bulunan RNazlara direnç; (II) geliştirilmiş farmakokinetik ve dağıtım; (III) immünojenik potansiyelin azaltılması.¹⁸ Kararsızlıkları, negatif yükleri ve hücre zarları yoluyla difüzyonu önleyen hidrofilik yapıları nedeniyle, oligonükleotitlerin verimli şekilde iletilmesi zordur. Birinci ve ikinci nesil kimyasal modifikasyonlar, nükleaz bozunmasına karşı direnci indükleyerek ve proteinlerle etkileşimi artırarak kararlılığı ve hücre içine alımı geliştirir. Ancak, hücresel alımda hala zorluklarla karşılaşır ve yüksek dozlarda uygulanması gerektirir.¹⁰⁰ Teslimat alternatifleri olarak RNA terapötiklerinde lipit ve polimer bazlı vektörler bunun yanında ligand-oligonükleotid konjugat dağıtım sistemleri dahil olmak üzere çok farklı dağıtım sistemleri kullanılmaktadır. Bu dağıtım sistemleri, farklı endositoz mekanizmaları yoluyla alınır ve sonuç olarak, lizozomal bozulmasını önlemek için RNA terapötiklerinin endozomal kaçışını kolaylaştırır. Katyonik lipitlerin, viral veya bakteriyel ajanların veya hücreye nüfuz eden peptitlerin kullanımı gibi çok sayıda strateji kullanılmakta ve geliştirilmektedir.^{96,99}

Sonuç

RNA'ların çok yönlü rollerine ilişkin artan bilgiler, yeni RNA bazlı ilaç sınıflarının geliştirilmesini tetikledi. Geliştirilmekte olan ilaçlar, gen ekspresyonunu inhibe etmek, fonksiyonel proteinler üretmek, splayı değiştirmek, gibi birçok yoldan aktivite gösteren mekanizmalar ile kullanılmaktadır. Bu mekanizmaları kullanmak ve RNA'ları ilaca dönüştürmek zor olsa da ilaç geliştirmede bir devrimin eşiğindediriz. RNA tabanlı terapötiklerin başarılı bir şekilde uygulanması, moleküler biyoloji, immünoloji, farmakoloji, kimya ve nanoteknolojideki teknik ilerlemeler dahil olmak üzere benzeri görülmemiş bir disiplinler arası yaklaşım gerektirir. Hedeflenen hücre ve doku aralığını genişletmek, plazma zarından ve endozomdan çıkış engellerinin üstesinden gelmek ve sitozolik dağıtım için yeni stratejiler geliştirilmektedir. Bu adımları optimize etmek ve terapötik RNA'ların ilaç hedefli özelliklerini geliştirmeye günümüzde oldukça ilgi duyulmaktadır. RNA tasarımının esnekliği, birden fazla etki moduna sahip olan ve gelecekte ilaç kokteyllerinin yerini alabilecek birden fazla hedefi bozan güçlü çok işlevli ilaçların kolay bir şekilde oluşturulmasına izin vermektedir. Ayrıca, diğer RNA türlerini hedef alma ve işlevlerini bozma gibi büyük ölçüde keşfedilmemiş bir potansiyel de vardır. Bu çalışmanın yapıldığı tarihte 16 adet RNA bazlı tedavi, yasal onay almıştır ve en son klinik gelişmelere ulaşmıştır (Tablo II). Son yıllarda teslimat, stabilite ve immünojenisite gibi RNA terapilerinin temel zorlukları güncel araştırma konularında ele alındığından, RNA ilaçlarının gelişimi hızla artmaktadır. Yakın gelecekte, RNA bazlı ilaçlar, farmakopenin giderek artan bir bileşeni haline geleceği beklenmektedir. Bu sayede tedavi edilemeyen hastalıkların tedavisini sağlamak ve potansiyel olarak genetik hastalıkları iyileştirmek için "ilaç uygulanabilir" hedefler evrenini büyük ölçüde genişletme potansiyeli taşımaktadır. Özellikle kanser immünoterapisinde mRNA bazlı aşılarda, standart kanser tedavilerine ve geleneksel aşılara umut verici bir alternatif olarak ortaya çıkmaktadır.¹⁰¹ Bunun yanında birçok hastalık içinde RNA terapötikleri potansiyeli çok yüksek tedavi stratejileri olarak gelişen teknolojiyle birlikte ilerlemektedir.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

İlgili derleme makale için etik kurul onayına gerek yoktur.

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: S.A., İ.K.; Veri toplama ve işleme: İ.K.; Analiz ve verilerin yorumlanması: İ.K., S.A.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: İ.K.

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Bu çalışmada finansal destek kullanılmamıştır.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

- Djebali S, Davis CA, Merkel A, et al. Landscape of transcription in human cells. *Nat*. 2012; 489(7414): 101-108.
- Pamudurti NR, Bartok O, Jens M, et al. Translation of circRNAs. *Mol Cell*. 2017; 66(1): 9-21.
- Dai X, Zhang S, Zaleta-Rivera K. RNA: interactions drive functionalities. *Mol Biol Rep*. 2020; 47(2): 1413-1434.
- Brenner S, Jacob F, Meselson M. An unstable intermediate carrying information from genes to ribosomes for protein synthesis. *Nat*. 1961; 190(4776): 576-581.
- Gros F, Hiatt H, Gilbert W, Kurland CG, Risebrough RW, Watson JD. Unstable ribonucleic acid revealed by pulse labelling of *Escherichia coli*. *Nat*. 1961; 190(4776): 581-585.
- Chow LT, Gelinis RE, Broker TR, Roberts RJ. An amazing sequence arrangement at the 5' ends of adenovirus 2 messenger RNA. *Cell*. 1977; 12(1): 1-8.
- Kruger K, Grabowski PJ, Zaug AJ, Sands J, Gottschling DE, Cech TR. Self-splicing RNA: autoexcision and autocyclization of the ribosomal RNA intervening sequence of *Tetrahymena*. *Cell*. 1982; 31(1): 147-157.
- Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell*. 1993; 75(5): 843-854.
- Fire A, Xu S, Montgomery MK, Kostas SA, Driver SE, Mello CC. Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. *Nat*. 1998; 391(6669): 806-811.
- Ban N, Nissen P, Hansen J, Moore PB, Steitz TA. The complete atomic structure of the large ribosomal subunit at 2.4 Å resolution. *Science*. 2000; 289(5481): 905-920.
- Schluzenz F, Tocilj A, Zarivach R, et al. Structure of functionally activated small ribosomal subunit at 3.3 Å resolution. *Cell*. 2000; 102(5): 615-623.
- Wimberly BT, Brodersen DE, Clemons WM, et al. Structure of the 30S ribosomal subunit. *Nat*. 2000; 407(6802): 327-339.
- Jinek M, Chylinski K, Fonfara I, Hauer M, Doudna JA, Charpentier E. A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity. *Science*. 2012; 337(6096): 816-821.
- Zhang C, Zhang B. RNA therapeutics: updates and future potential. *Sci China Life Sci*. 2023. 66(1): 12-30.
- Lieberman J. Tapping the RNA world for therapeutics. *Nat Struct Mol Biol*. 2018; 25(5): 357-364.
- Qadir MI, Bukhat S, Rasul S, Manzoor H, Manzoor M. RNA therapeutics: Identification of novel targets leading to drug discovery. *J Cell Biochem*. 2020; 121(2): 898-929.
- Bejar N, Tat TT, Kiss DL. RNA Therapeutics: the Next Generation of Drugs for Cardiovascular Diseases. *Curr Atheroscler Rep*. 2022; 24(5): 1-15.
- Robinson EL, Port JD. Utilization and Potential of RNA-Based Therapies in Cardiovascular Disease. *JACC Basic Transl Sci*. 2022; 7(9): 956-969.
- Shin H, Park SJ, Yim Y, et al. Recent advances in RNA therapeutics and RNA delivery systems based on nanoparticles. *Adv Ther*. 2018; 1(7): 1800065.
- Agrawal S. RNA therapeutics are stepping out of the maze. *Trends Mol Med*. 2020; 26(12): 1061-1064.
- Mignone F, Gissi C, Liuni S, Pesole G. Untranslated regions of mRNAs. *Genome Biol*. 2002; 3(3): 1-10.
- Zogg H, Singh R, Ro S. Current Advances in RNA Therapeutics for Human Diseases. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(5): 2736.
- Gao M, Zhang Q, Feng XH, Liu J. Synthetic modified messenger RNA for therapeutic applications. *Acta Biomater*. 2021; 131: 1-15.
- Leppik K, Das R, Barna M. Functional 5' UTR mRNA structures in eukaryotic translation regulation and how to find them. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2018; 19(3): 158-174.
- Da Silva Sanchez A, Paunovska K, Cristian A, Dahlman JE. Treating cystic fibrosis with mRNA and CRISPR. *Hum Gene Ther*. 2020; 31(17-18): 940-955.
- Wolff JA, Malone RW, Williams P, et al. Direct gene transfer into mouse muscle in vivo. *Science*. 1990; 247(4949): 1465-1468.
- Weng Y, Li C, Yang T, et al. The challenge and prospect of mRNA therapeutics landscape. *Biotechnol Adv*. 2020; 40: 107534.
- Verbeke R, Lentacker I, De Smedt SC, Dewitte H. Three decades of messenger RNA vaccine development. *Nano Today*. 2019; 28: 100766.
- Warren L, Lin C. mRNA-based genetic reprogramming. *Mol Ther*. 2019; 27(4): 729-734.
- Maruggi G, Zhang C, Li J, Ulmer JB, Yu D. mRNA as a transformative technology for vaccine development to control infectious diseases. *Mol Ther*. 2019; 27(4): 757-772.
- Kwon H, Kim M, Seo Y, et al. Emergence of synthetic mRNA: In vitro synthesis of mRNA and its applications in regenerative medicine. *Biomaterials*. 2018; 156: 172-193.
- Hajj KA, Whitehead KA. Tools for translation: non-viral materials for therapeutic mRNA delivery. *Nat Rev Mater*. 2017; 2(10): 1-17.
- Sergeeva OV, Koteliansky VE, Zatsepin TS. mRNA-based therapeutics—Advances and perspectives. *Biochemistry (Mosc)*. 2016; 81(7): 709-722.
- Vallazza B, Petri S, Poleganov MA, Eberle F, Kuhn AN, Sahin U. Recombinant messenger RNA technology and its application in cancer immunotherapy, transcript replacement therapies, pluripotent stem cell induction, and beyond. *Wiley Interdiscip Rev RNA*. 2015; 6(5): 471-499.
- Chaudhary N, Weissman D, Whitehead KA. mRNA vaccines for infectious diseases: principles, delivery and clinical translation. *Nat Rev Drug Discov*. 2021; 20(11): 817-838.
- Zhu Y, Zhu L, Wang X, Jin H. RNA-based therapeutics: An overview and prospectus. *Cell Death Dis*. 2022; 13(7): 1-15.
- Sahin U, Karikó K, Türeci Ö. mRNA-based therapeutics—developing a new class of drugs. *Nat Rev Drug Discov*. 2014; 13(10): 759-780.
- Nelson J, Sorensen EW, Mintri S, et al. Impact of mRNA chemistry and manufacturing process on innate immune activation. *Sci Adv*. 2020; 6: 26.
- Zamecnik PC, Stephenson ML. Inhibition of Rous sarcoma virus replication and cell transformation by a specific oligodeoxynucleotide. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1978; 75(1): 280-284.
- Rinaldi C, Wood MJ. Antisense oligonucleotides: the next frontier for treatment of neurological disorders. *Nat Rev Neurol*. 2018; 14(1): 9-21.
- Glazier DA, Liao J, Roberts BL, et al. Chemical synthesis and biological application of modified oligonucleotides. *Bioconjug Chem*. 2020; 31(5): 1213-1233.
- Misra A. Challenges in delivery of therapeutic genomics and proteomics. *Elsevier London United Kingdom*. 2010; pp: 671.
- Kim YK. RNA therapy: current status and future potential. *Chonnam Med J*. 2020; 56(2): 87.
- Zhou J, Bobbin ML, Burnett JC, Rossi JJ. Current progress of RNA aptamer-based therapeutics. *Front Genet*. 2012; 3: 234.
- Dammes N, Peer D. Paving the road for RNA therapeutics. *Trends Pharmacol Sci*. 2020; 41(10): 755-775.

46. Mollocana-Lara EC, Ni M, Agathos SN, Gonzales-Zubieta FA. The infinite possibilities of RNA therapeutics. *J Ind Microbiol Biotechnol.* 2021; 48: 9-10.
47. Quemener AM, Bachelot L, Forestier A, Donnou-Fournet E, Gilot D, Galibert MD. The powerful world of antisense oligonucleotides: From bench to bedside. *Wiley Interdiscip Rev RNA.* 2020; 11(5): e1594.
48. Havens MA, Hastings ML. Splice-switching antisense oligonucleotides as therapeutic drugs. *Nucleic Acids Res.* 2016; 44(14): 6549-6563.
49. Bennett CF, Krainer AR, Cleveland DW. Antisense oligonucleotide therapies for neurodegenerative diseases. *Annu Rev Neurosci.* 2019; 42: 385.
50. Hirunagi T, Sahashi K, Tachikawa K, et al. Selective suppression of polyglutamine-expanded protein by lipid nanoparticle-delivered siRNA targeting CAG expansions in the mouse CNS. *Mol Ther Nucleic Acids.* 2021; 24: 1-10.
51. Brown KM, Nair JK, Janas MM, et al. Expanding RNAi therapeutics to extrahepatic tissues with lipophilic conjugates. *Nat Biotechnol.* 2022; 40(10): 1500-1508
52. Germain ND, Chung WK, Sarmiere PD. RNA interference (RNAi)-based therapeutics for treatment of rare neurologic diseases. *Mol Aspects Med.* 2022; 91: 101148.
53. Schwarz DS, Ding H, Kennington L, et al. Designing siRNA that distinguish between genes that differ by a single nucleotide. *PLoS Genet.* 2006; 2(9): e140.
54. McCullough SD, Dolinoy D. Toxicoeugenetics: Core principles and applications. *Academic Press London United Kingdom.* 2018; pp: 326.
55. Xu JZ, Zhang JL, Zhang WG. Antisense RNA: the new favorite in genetic research. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2018; 19(10): 739-749.
56. Jackson AL, Linsley PS. Recognizing and avoiding siRNA off-target effects for target identification and therapeutic application. *Nat Rev Drug Discov.* 2010; 9(1): 57-67.
57. Grimm D. The dose can make the poison: lessons learned from adverse in vivo toxicities caused by RNAi overexpression. *Silence.* 2011; 2(1): 1-6.
58. Chakraborty C, Sharma AR, Sharma G, Doss CGP, Lee SS. Therapeutic miRNA and siRNA: moving from bench to clinic as next generation medicine. *Mol Ther Nucleic Acids.* 2017; 8: 132-143.
59. Bajan S, Hutvagner G. RNA-based therapeutics: from antisense oligonucleotides to miRNAs. *Cells.* 2020; 9(1): 137.
60. Grimm D, Streetz KL, Jopling CL, et al. Fatality in mice due to oversaturation of cellular microRNA/short hairpin RNA pathways. *Nat.* 2006; 441(7092): 537-541.
61. Powell SK, Rivera-Soto R, Gray SJ. Viral expression cassette elements to enhance transgene target specificity and expression in gene therapy. *Discov Med.* 2015; 19(102): 49.
62. Winkle M, El-Daly SM, Fabbri M, Calin GA. Noncoding RNA therapeutics—Challenges and potential solutions. *Nat Rev Drug Discov.* 2021; 20(8): 629-651.
63. Yekta S, Shih IH, Bartel DP. MicroRNA-directed cleavage of HOXB8 mRNA. *Science.* 2004; 304(5670): 594-596.
64. Jonas S, Izaurralde E. Towards a molecular understanding of microRNA-mediated gene silencing. *Nat Rev Genet.* 2015; 16(7): 421-433.
65. Shigdar S, Ward AC, De A, Yang CJ, Wei M, Duan W. Clinical applications of aptamers and nucleic acid therapeutics in haematological malignancies. *Br J Haematol.* 2011; 155(1): 3-13.
66. Zhu Q, Liu G, Kai M. DNA aptamers in the diagnosis and treatment of human diseases. *Molecules.* 2015; 20(12): 20979-20997.
67. Missailidis S, Hardy A. Aptamers as inhibitors of target proteins. *Expert Opin Ther Pat.* 2009; 19(8): 1073-1082.
68. Keefe AD, Pai S, Ellington A. Aptamers as therapeutics. *Nat Rev Drug Discov.* 2010; 9(7): 537-550.
69. Leirdal M, Sioud M. Gene silencing in mammalian cells by preformed small RNA duplexes. *Biochem Biophys Res Commun.* 2002; 295(3): 744-748.
70. Sioud M. Ribozymes and siRNA protocols. Springer, Vol. 252. *Methods Mol Biol, Humana Press, Totowa NJ,* 2004; pp: 277.
71. Haussecker D. Current issues of RNAi therapeutics delivery and development. *J Control Release.* 2014; 195: 49-54.
72. Shukla S, Sumaria CS, Pradeepkumar PI. Exploring chemical modifications for siRNA therapeutics: a structural and functional outlook. *Chem Med Chem.* 2010; 5(3): 328-349.
73. Egli M, Manoharan M. Re-engineering RNA molecules into therapeutic agents. *Acc Chem Res.* 2019; 52(4): 1036-1047.
74. Judge AD, Bola G, Lee AC, MacLachlan I. Design of noninflammatory synthetic siRNA mediating potent gene silencing in vivo. *Mol Ther.* 2006; 13(3): 494-505.
75. Jackson AL, Burchard J, Schelter J, et al. Widespread siRNA “off-target” transcript silencing mediated by seed region sequence complementarity. *Rna,* 2006; 12(7): 1179-1187.
76. Davis S, Lollo B, Freier S, Esau C. Improved targeting of miRNA with antisense oligonucleotides. *Nucleic Acids Res.* 2006; 34(8): 2294-2304.
77. Esau C, Davis S, Murray SF, et al. miR-122 regulation of lipid metabolism revealed by in vivo antisense targeting. *Cell Metab.* 2006; 3(2): 87-98.
78. Ørom UA, Kauppinen S, Lund AH. LNA-modified oligonucleotides mediate specific inhibition of microRNA function. *Gene.* 2006; 372: 137-141.
79. Lennox KA, Behlke MA. A direct comparison of anti-microRNA oligonucleotide potency. *Pharm Res.* 2010; 27(9): 1788-1799.
80. Croke ST, Witztum JL, Bennett CF, Baker BF. RNA-targeted therapeutics. *Cell Metab.* 2018; 27(4): 714-739.
81. Dowdy SF. Overcoming cellular barriers for RNA therapeutics. *Nat Biotechnol.* 2017; 35(3): 222-229.
82. Roberts TC, Langer R, Wood MJ. Advances in oligonucleotide drug delivery. *Nat Rev Drug Discov.* 2020; 19(10): 673-694.
83. Shi Y, Jia X, Xu J. The new function of circRNA: translation. *Clin Transl Oncol.* 2020; 22(12): 2162-2169.
84. Zganiacz D, Milanowski R. Characteristics of circular ribonucleic acid molecules (circRNA). *Postepy Biochem.* 2017; 63(3): 221-232.
85. Liu CX, Chen LL. Circular RNAs: Characterization, cellular roles, and applications. *Cell.* 2022; 185(12): 2016-2034
86. Zhang Y, Xue W, Li X, et al. The biogenesis of nascent circular RNAs. *Cell Rep.* 2016; 15(3): 611-624.
87. Litke JL, Jaffrey SR. Highly efficient expression of circular RNA aptamers in cells using autocatalytic transcripts. *Nat Biotechnol.* 2019; 37(6): 667-675.
88. Lavenniah A, Luu TDA, Li YP, et al. Engineered circular RNA sponges act as miRNA inhibitors to attenuate pressure overload-induced cardiac hypertrophy. *Mole Ther.* 2020; 28(6): 1506-1517.
89. Espinoza S, Bon C, Valentini P, et al. SINEUPs: a novel toolbox for RNA therapeutics. *Essays Biochem.* 2021; 65(4): 775-789.
90. Uszczynska-Ratajczak B, Lagarde J, Frankish A, Guigó R, Johnson R. Towards a complete map of the human long non-coding RNA transcriptome. *Nat Rev Genet.* 2018; 19(9): 535-548.

RNA Terapötikler

91. Battistelli C, Cicchini C, Santangelo L, et al. The Snail repressor recruits EZH2 to specific genomic sites through the enrollment of the lncRNA HOTAIR in epithelial-to-mesenchymal transition. *Oncogene*. 2017; 36(7): 942-955.
92. Fazi B, Garbo S, Toschi N, et al. The lncRNA H19 positively affects the tumorigenic properties of glioblastoma cells and contributes to NKD1 repression through the recruitment of EZH2 on its promoter. *Oncotarget*. 2018; 9(21): 15512.
93. Battistelli C, Sabarese G, Santangelo L, et al. The lncRNA HOTAIR transcription is controlled by HNF4 α -induced chromatin topology modulation. *Cell Death Differ*. 2019; 26(5): 890-901.
94. Andresini O, Rossi MN, Matteini F, Petrai S, Santini T, Maione R. The long non-coding RNA Kcnq1ot1 controls maternal p57 expression in muscle cells by promoting H3K27me3 accumulation to an intragenic MyoD-binding region. *Epigenetics Chromatin*. 2019; 12(1): 1-16.
95. Tay Y, Rinn J, Pandolfi PP. The multilayered complexity of ceRNA crosstalk and competition. *Nat*. 2014; 505(7483): 344-352.
96. Garbo S, Maione R, Tripodi M, Battistelli C. Next RNA therapeutics: the mine of non-coding. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(13): 7471.
97. Amodio N, Stamato MA, Juli G, et al. Drugging the lncRNA MALAT1 via LNA gapmeR ASO inhibits gene expression of proteasome subunits and triggers anti-multiple myeloma activity. *Leukemia*. 2018; 32(9): 1948-1957.
98. Zucchelli S, Cotella D, Takahashi H, et al. SINEUPs: A new class of natural and synthetic antisense long non-coding RNAs that activate translation. *RNA Biol*. 2015; 12(8): 771-779.
99. Liu X, Zhang Y, Zhou S, Dain L, Mei L, Zhu G. Circular RNA: An emerging frontier in RNA therapeutic targets, RNA therapeutics, and mRNA vaccines. *J Control Release*. 2022; 348: 84-94.
100. Dzierlega K, Yokota T. Optimization of antisense-mediated exon skipping for Duchenne muscular dystrophy. *Gene Ther*. 2020; 27(9): 407-416.
101. Senti ME, Del Valle LG, Schifflers RM. mRNA delivery systems for cancer immunotherapy: Lipid nanoparticles and beyond. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2024; 115190.

DERLEME

Çocuklarda Cinsel İstismar ile Karıştırılabilecek Anogenital Bulgular*

Mehmet ATILGAN¹, Okan KILINÇ², İrem Tuğçe TOKSOY¹, Tansu Bensu TATAR¹

¹ Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adli Tıp Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye.

² Etlük Şehir Hastanesi, Adli Tıp Birimi, Ankara, Türkiye.

ÖZET

Çocuğun cinsel istismarının tanı ve tedavisinde etik, ahlaki ve kanuni açıdan sorumlulukları olan hekimlerin, cinsel istismarın bulgu ve semptomlarını iyi bilmeleri gerekmektedir. Anatomik varyasyonlar ve fizyolojik durumlar, hiperpigmentasyon oluşturabilen durumlar, dermatitler, cinsel istismar dışı travmalar, travma veya cinsel temas dışı nedenlerle oluşan durumlar (labial adezyon, anal fissürler, kabızlık, anal dilatasyon, üretral prolapsus, liken sklerozus, hematolojik/otoimmün hastalıklar, rektal prolapsus), anogenital bölge neoplazileri ve enfeksiyonların bazılarında görülebilen anogenital bulgular (eritem, ekimoz, sıyrık, purpura-peteşi, laserasyon vb.), çocuğun cinsel istismarıyla karışabilecek niteliktedir. Cinsel istismarda görülebilen bulgular spesifik olmadığından benzer şekilde bulgu veren tıbbi durumların; güvenilir ve detaylı anamnez, ayrıntılı ve tam fizik muayene, özgeçmiş ve soygeçmiş sorgulama, temel ve ileri laboratuvar tetkikleri ile gerekli konsültasyon/sevklar ile ayırıcı tanısının yapılması, hem asılsız cinsel istismar iddialarının önüne geçilmesi hem de cinsel istismarın atlanmaması ve aydınlatılması açısından oldukça önemlidir. Bu makalede, ulusal ve uluslararası literatür gözden geçirilerek çocuğun cinsel istismarıyla benzer bulgu verebilen normal ve patolojik durumların değerlendirilmesi, ayırıcı tanıda dikkat edilmesi gereken hususların vurgulanması ile konu hakkındaki bilgi düzeyinin artırılması hedeflenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Cinsel istismar. Anogenital travma. Adli tıp.

Anogenital Findings That Can Be Confused with Sexual Abuse in Children

ABSTRACT

Physicians, who have ethical and moral obligations in the diagnosis and treatment of child sexual abuse, must be aware of sexual abuse symptoms. Anatomical variations and physiological conditions, conditions that may cause hyperpigmentation, dermatitis, traumas other than sexual abuse, conditions caused by reasons other than trauma or sexual contact (labial adhesion, anal fissures, constipation, anal dilatation, urethral prolapse, lichen sclerosus, hematological/autoimmune diseases, rectal prolapse), anogenital area neoplasms and anogenital findings (erythema, ecchymosis, abrasions, purpura-petechiae, laceration, etc.) that can be seen in some infections can be confused with sexual abuse of the child. Due to the lack of specificity in sexual abuse findings, a differential diagnosis of similar symptomatic medical conditions should be made using a reliable and detailed anamnesis, detailed and comprehensive physical examination, background and family history inquiry, basic and advanced laboratory tests, and consultation/referrals as necessary. These are crucial for both avoiding spurious sexual abuse complaints and identifying and explaining sexual assault. The purpose of this article is to increase the level of knowledge on the subject by reviewing the national and international literature, evaluating normal and pathological conditions that may give rise to similar findings to child sexual abuse, and highlighting the points that should be emphasized in the differential diagnosis.

Keywords: Sexual abuse. Anogenital trauma. Forensic medicine.

Geliş Tarihi: 20.Mart.2024

Kabul Tarihi: 10.Haziran.2024

* 3. Uluslararası ve 19. Ulusal Adli Bilimler Kongresinde (3-6 Kasım 2022, Aydın) Poster Bildiri olarak sunulmuştur.

Dr. Okan KILINÇ
Etlük Şehir Hastanesi,
Adli Tıp Birimi,
Ankara, Türkiye.
Tel: 0505 545 52 42
E-posta: okan48_kilinc@hotmail.com

Yazarların ORCID Bilgileri:

Mehmet ATILGAN: 0000-0002-5182-3301

Okan KILINÇ: 0000-0002-5313-653X

İrem Tuğçe TOKSOY: 0000-0002-9900-353X

Tansu Bensu TATAR: 0000-0001-8266-5492

Çocuğun cinsel istismarı, çocuğun gelişimsel olarak hazır olmadığı, rıza gösteremeyeceği veya tam olarak anlayamadığı cinsel eylemlere katılması olarak tanımlanmaktadır. Bu eylemler, çocuktan yaşça daha büyük bir yetişkin veya çocuğa bakmakla sorumlu kişiler tarafından tatmin olma amacıyla yapılan temas içermeyen cinsel davranışlar, cinsel dokunma, cinsel sömürü veya cinsel penetrasyon şekillerinde gerçekleşebilmektedir^{1,2}. Birleşmiş Milletler Çocuklara Yardım Fonu (UNICEF) Türkiye ile Sosyal Hizmetler ve Çocuk Esirgeme Kurumu'nun iş birliği içinde yayınladığı rapora göre Türkiye'deki 7 ile 18 yaş aralığındaki çocukların yaklaşık %3'ünün cinsel istismar mağduru olduğu bildirilmektedir³. Çocukluk

çağında görülen cinsel istismarın insidans ve prevalansını kesin olarak saptamak zordur. Bunun nedenleri olarak adli makamlara yeterli bildirim yapılmaması, çocukların çeşitli nedenlerle istismarı anlatmaktan kaçınması, etiketlenme endişesi ile sonradan yaşanacak sıkıntılardan çekinmesi ve adli makamlara ulaşmadaki zorluklar sayılabilir⁴. Ülkemizde bildiri yapılan çocuğun cinsel istismarı olgularının, buzdağının görülen kısmı olduğunu söylemek mümkündür. Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) 2021 verilerinde, suç mağduru çocuk sayısının yılda 207 bin civarında olduğu, bunların %24,4'ünün cinsel suçlar olduğu bildirilmektedir⁵.

Anatomik varyasyonlar ve fizyolojik durumlar, anogenital bölgede hiperpigmentasyon oluşturan durumlar, dermatitler, cinsel istismar dışı travmalar, travma veya cinsel temas dışı nedenlerle oluşan durumlar (labial adezyon, anal fissürler, kabızlık, enkoprezis gibi predispozan durumlar ile postoperatif veya anestezi altında görülen anal dilatasyon, üretral prolapsus, liken sklerozus, hematolojik/otoimmün hastalıklar, rektal prolapsus), anogenital bölge neoplazileri ve enfeksiyonların bazılarında görülebilen anogenital bulgular (eritem, ekimoz, sıyrık, purpura-peteşi, laserasyon vb.) çocuğun cinsel istismarıyla karışabilecek niteliktedir⁶⁻²⁹ (Tablo I). Çalışmamızda, ulusal ve uluslararası kaynaklar gözden geçirilerek, çocuğun cinsel istismarında da görülebilen bulgulara sahip olabilecek normal ve patolojik durumların değerlendirilmesi, ayırıcı tanıda dikkat edilmesi gereken hususların vurgulanması ile konu hakkındaki bilgi düzeyinin artırılması amaçlanmıştır.

Anatomik varyasyonlar ve fizyolojik durumlar

Himen yapısındaki anatomik varyasyonlar

Vajinal açıklığı çevreleyen, skuamöz epitelyum ile çevrili ve kollajen bağ dokusu tarafından oluşturulan himen, çocukta ilk iki yaşa kadar ince ve genelde yarı saydam olarak izlenmektedir. Prepubertal dönemde ise östrojen eksikliğine bağlı pembe-kırmızı renktedir. Himenin anatomik yapısında görülen bazı farklılıklar, çocuğun cinsel istismarı bulguları ile karıştırılabilmektedir. Bunun önüne geçebilmek için himenin anatomik varyasyonları (anüler, kresentik ya da semilunar, septalı, labial, fimbriyal, kribriiform, dentriküler, imperfore, infantil tip ve bazı durumlarda doğuştan gözlenmeyen himen) tanınmalı ve ayırt edilebilmelidir³⁰.

Himende doğal çentikler

Himende, çoğu kez eski yırtıklar ile karıştırılabilen doğal çentikler, vajina duvarına uzanmamakta ve saat yönüne göre her kadranda görülebilmektedir. Bunun yanı sıra jinekolojik pozisyon itibarıyla yırtıklar, sıklıkla saat kadranına göre üç ile dokuz hizasında izlenmektedir. Doğal çentiklerin vajen duvarına çok

yakınlaşsa bile kolposkop kullanılarak ayrıntılı incelendiğinde vajen duvarına tam olarak ulaşmadığı, arada milimetrik ebatlarda olsa dahi ince bir himen dokusu mevcudiyetinin olduğu tespit edilebilmektedir³¹. Himende doğal çentik-eski yırtık ayırımı pamuklu çubuk kullanımının da faydalı olacağı belirtilmektedir³².

Tablo I. Çocuklarda cinsel istismarla karışabilecek nitelikte anogenital bulgu oluşturan durumların görülme sıklıkları⁶⁻²⁹

| Anogenital bulgu oluşturan durumlar | Görülme sıklığı (%) | İlişkili Çalışma |
|---|--|--------------------------------|
| 1. Anatomik varyasyonlar ve fizyolojik durumlar | | |
| 1.1. Himen yapısındaki anatomik varyasyonlar | | |
| a. Anüler himen | ~80-85 | |
| b. Kresentrik himen | ~5-10 | |
| c. Septalı himen | ~2-3 | |
| d. Fimbriyal himen | ~2-3 | |
| e. Dentriküler himen | ~2-3 | |
| f. Labial himen | ~0,5-1 | |
| g. Kribriiform himen | ~0,1-1 | Hudson ve ark. (6), Amerika; |
| h. İmperfore himen | ~0,1-1,2 | Demirci ve ark. (7), Türkiye; |
| i. İnfantil tip ve bazı durumlarda doğuştan gözlenmeyen himen | <1 | Dogan ve ark. (8), Türkiye |
| 1.2. Himende doğal çentikler | ~25-30 | |
| 1.3. Anal bölgedeki anatomik varyasyonlar ve fizyolojik değişiklikler | ~7-35 | Demirci ve ark. (9), Türkiye |
| 1.4. Diğer durumlar | | |
| a. İnvajinal çıkıntılar | ~90 | |
| b. Himende dış çıkıntı | ~30 | |
| c. Periüretal veya vestibüler bantlar | ~90 | Heger ve ark. (10), Amerika |
| d. Himenal/perianal cilt kıvrımları | ~3 | |
| 2. Anogenital bölgede hiperpigmentasyon oluşturan durumlar | 5-20 | Okumuş ve Nur (11), Türkiye |
| 2.1. Fakomatozis pigmentovasküleris (Fpv-mongol lekeleri) | 13-30 | Güneş ve ark. (12), Türkiye |
| 3. Dermatitler | | |
| 3.1. Kontakt dermatitler | 10-20 | Türsen (13), Türkiye |
| a. İritan kontakt dermatitler (İKD) | | |
| b. Alerjik kontakt dermatitler (AKD) | | |
| 3.2. Atopik dermatitler | 7,5-17,1 | Aksu ve ark. (14), Türkiye |
| 4. Cinsel istismar dışı travma | Anogenital travmayla gelen olguların %98'i | Baysal (15), Türkiye |
| 5. Travma veya cinsel temas dışı nedenlerle oluşan durumlar | | |
| 5.1. Labial adezyon | 1,8-3,3 | Öztorun ve ark. (16), Türkiye |
| 5.2. Anal fissürler | 0,05-12 | Patkova ve Wester (17), Avrupa |
| 5.3. Kabızlık, enkoprezis gibi predispozan durumlar ile postoperatif veya anestezi altındaki çocuklarda anal dilatasyon | 0,5-32,2 | Koppen ve ark. (18), Derleme |

Cinsel İstismar ve Anogenital Bulgular

Tablo I. Devamı

| | | |
|--|------------------|--|
| 5.4. Üretral prolapsus | ~0,03 | Ateş ve ark. (19), Türkiye |
| 5.5. Liken sklerozus | 0,1-0,2 | Coşkun ve ark. (20); Kurt ve ark. (21), Türkiye |
| 5.6. Behçet hastalığı | 0,003-0,09 | Ekici ve ark. (22), Türkiye |
| 5.7. Rektal prolapsus | <0,01 | Yıldırım ve Baykan (23), Türkiye |
| 5.8. Anogenital bulguları olan diğer tıbbi durumlar | | |
| a. İnflamatuvar barsak hastalıkları | 0,003-0,009 | Beşer ve ark. (24), Türkiye |
| b. Pyoderma gangrenosum | 0,000003-0,00001 | Soleimani ve ark. (25), Amerika |
| c. Otoimmün büllöz hastalıklar (pemfigus, pemfigoid, lineer IgA büllöz dermatozu, edinsel epidermolizis büllöz) | <0,001 | Alpsoy (26), Türkiye |
| d. Bazı hematolojik hastalıklar (idiopatik trombositopenik purpura, hemofili, infantın akut hemorajik ödemi, Von Willebrand hastalığı, Henöch Schönlein purpurası) | ~0,1 | Türk Milli Pediatri Derneği Kılavuzu (27), Türkiye |
| 6. Anogenital bölge neoplazileri | 0,001-0,01 | Arslan ve Derya İpek (28), Türkiye |
| 7. Anogenital enfeksiyonlar | 1-5 | Kılıç ve Çakıroğlu (29), Türkiye |

Anal bölgedeki anatomik varyasyonlar ve fizyolojik değişiklikler

Anal bölgede anatomik varyasyon olarak görülebilen orta hattaki deri kıvrımı ya da katlantısı, orta hat füzyon eksiklikleri, anal pililerdeki renk veya şekil değişiklikleri, minör anal dilatasyon ya da fizyolojik değişiklikler sonucu bu bölgede oluşabilen eritem veya venöz konjesyonun cinsel istismardan ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Diğer taraftan rektumda gaita bulunmasına bağlı gelişen refleks dilatasyon, anal muayenenin uzamasına bağlı oluşan venöz konjesyon ile pediatrik popülasyonda sıklıkla büyük çocuklarda izlenen ve poliklinik muayenelerinde en sık görülen anal bölge artefaktı olan hemoroid pakelerinin bilinmesi ve ayırıcı tanıda düşünülmesi gerekmektedir.

Diğer durumlar

İntravajinal çıkıntılar (intravaginal ridge or column), himende dış çıkıntı (external ridge on the hymen), periüretral veya vestibüler bantlar, himenal/perianal cilt kıvrımları (hymenal/perianal skin tag), spesifik olmayan cinsel istismar bulguları ile karışabilecek nitelikte bulgu veren fakat sıklık ve görünüşlerinin bilinmesi ve ayrıntılı fizik muayene ile ayırıcı tanısı yapılabilecek diğer durumlardır³³.

Anogenital bölgede hiperpigmentasyon oluşturan durumlar

Çocukluk çağında anogenital bölgede hiperpigmentasyon oluşturan durumlar spesifik olmayan klinik özellikleriyle tanı ve ayırıcı tanıda

zorluklara neden olmaktadır³⁴. Anjiokeratom, melanom, nevüsler gibi makül/papül; melanozis, akantozis nigrikans gibi plak/yama ile seyreden cilt hastalıkları, konjenital adrenal hiperplazi ve bazı fizyolojik durumlar (rölatif hemoglobin yüksekliği, ağlama, üşüme ile görülebilen akrosiyanoz), anogenital bölgede hiperpigmentasyon oluşturabildiğinden benzer şekilde bulgu verebilen cinsel istismarın ayırıcı tanısında değerlendirilmelidir^{11,34,35}.

Fakomatozis pigmentovaskularis (Fpv-mongol lekeleri)

Fpv, epidermise göçünü tamamlamayıp dermiste takılı kalmış melanositlerden kaynaklanan yaygın vasküler nevuslar olarak tanımlanmaktadır ve yenidoğan döneminde sık görülen pigmentasyon değişikliklerinden biridir³⁶. En sık gluteal ve sakral bölgede görülmek üzere sırt, omuz ve bacaklarda da bulunabilmektedir. Keskin sınırlı, mavimsi-gri tonda, boyutları birkaç milimetreden 10-15 santimetreye kadar değişen, nadiren daha büyük boyutlu, tek ya da çok sayıda maküller şeklinde izlenmektedir ve bu özellikleriyle ekimozlar ile karıştırılabilmektedir. Mongol/Moğol lekeleri olarak da adlandırılabilen bu lezyonlar çoğunlukla puberte öncesi dönemde kaybolmaktadır. Malign dönüşümleri yoktur, ayrıca tedavi ve izlem gerektirmemektedir¹¹.

Dermatitler

Kontakt dermatitler

Kontakt dermatitler, iritan veya alerjik tipte görülebilen çocukluk döneminin önemli deri problemleri arasında yer almaktadır. Yenidoğanlarda derinin ince olması, vücut ağırlığı ile deri yüzey alanı oranındaki farklılıklar, giysilerin temas ettiği bölgelerin fazla olması ve deriden emilimin fazla olması gibi nedenlerle anogenital bölge de dâhil olmak ciltte eritem, ödem gibi bulgular görülebilmektedir³⁷.

İritan kontakt dermatitler (İKD)

Erken infant döneminde iritan kontakt dermatitin en sık görülen şekli diaper dermatitidir. Diaper dermatiti, bebek bezinin altında kalan bölgede nem, üre, dışkı ve friksiyon gibi faktörlerin etkisiyle gelişmektedir. Ayrıca bu faktörlerin etkisiyle deri bariyeri zayıflamakta ve deri sekonder bakteriyel ve fungal enfeksiyonlara daha açık bir hale gelmektedir.

Perianal dermatitler ise hayatın ilk yıllarında ortaya çıkan diğer bir tablo olup mekanik nedenler ve sindirilmemiş gıdaların temasıyla ortaya çıkmaktadır.

Fitofotodermatitler ise güneş maruziyeti ile ilişkili olup oral bir foto duyarlandırıcı alımı veya bir bitki teması sonrası görülmekte ve özellikle ev dışına çıkmaya başlayan çocuklarda egzama tabloları

oluşturabilmektedir³⁷. İKD tanısı, sıklıkla öykü ve diğer tanılarının dışlanması ile konulmaktadır. Bu tablonun nedeni olabilecek tüm iritasyonlar gözden geçirilmeli ve tanı koydurmamakla birlikte tanıya yardımcı olabilecek iritasyon testleri kullanılmalıdır^{37,38}.

Alerjik kontakt dermatitler (AKD)

Alerjik kontakt dermatit (AKD), fiziksel, kimyasal veya biyolojik bir alerjen madde ile daha önceden duyarlanmış kişinin sonraki temaslarıyla ortaya çıkan geç tip hipersensitivite reaksiyonuna bağlı gelişen deri reaksiyonlarıdır³⁹.

Çocukluk döneminde AKD, en sık olarak yüz, eller, bacaklar, ayaklar ve perianal bölgeye yerleşmektedir. Kimyasal antiseptik mendiller, bebek bezi ve mendilleri, tuvalet ve araba oturakları, metaller, topikal ilaçlar ve kozmetik ürünler bu dönemde önemli alerjen maddelerden bazılarıdır. AKD, büyük çocuklarda uyluk posteriorunun proksimalinde, daha küçük çocuklarda uyluk posteriorunun distalinde gözlenmektedir³⁷.

AKD'nin tanısının konulması benzer şekilde bulgu veren durumların ayırıcı tanısı açısından oldukça önemlidir. Çocukta belirli alerjenlere karşı geç tip reaksiyonun, deri yama testleri ile gösterilmesi gerekmektedir. Herhangi bir nedenle deriye temas eden her türlü maddenin kontakt duyarlılığın nedeni olabileceği bilindiğinden tanının konulabilmesi için öncelikle ayrıntılı bir öykü ve fizik muayene gerekmektedir⁴⁰.

Atopik dermatitler

Çocuklardaki sıklığı %10-20 arası değişen oranda gözlenen atopik egzama olarak da bilinen atopik dermatit; eritem, kaşıntı, soyulma, likenifikasyon ve papüloveziküler lezyonlar ile karakterize, sık gözlenen bir deri hastalığıdır¹³. Çocukluk çağında sıklıkla ekstremitelerde ekzansör ve fleksör yüzlerini tutan, genital bölgede nadir bulgu veren atopik dermatitin tanısında; morfoloji ve dağılım, kaşıntı, tekrarlayan dermatit, ailesel atopi öyküsü ve artmış IgE seviyeleri önemli parametrelerdir⁴¹.

Cinsel istismar dışı travmalar

Gelişmiş ülkelerde önlenemez yaralanmaların azlığına bağlı olarak en sık anogenital travma sebebinin cinsel istismar, gelişmekte olan ülkelerde ise trafik kazaları, yüksekte düşme, bisiklet ve oyun aletlerine yanlış veya sürekli binme, spor travmaları, yabancı cisim teması olduğu belirtilmektedir^{42,43}. Cinsel istismar dışı anogenital travmalarda bu bölgede fissür, ekimoz, laserasyon, hematoma, rüptür/fragmantasyon ve cilt avülsiyonu gibi yaralanmalar görülebilmektedir. Hem asılsız cinsel istismar iddialarının önüne geçmek hem de nedenin cinsel istismar olduğu durumların tespiti

ve aydınlatılması açısından konuşabilen çocuklardan açık, uygun ve güvenilir bir öykü alınmalı, tanık ifadeleri ile olay yeri kayıtları, travmanın lokalizasyonu, şiddeti ile yaygınlığı değerlendirilmeli, ayrıntılı anogenital sistem muayenesi yapılmalı ve eşlik eden organ veya sistem yaralanması varlığı sorgulanmalıdır⁴².

Travma veya cinsel temas dışı nedenlerle oluşan durumlar

Labial adezyon

Labial adezyon, kızlarda labia minoraların orta hatta kısmen veya tamamen yapışması sonucu oluşan benign bir jinekolojik patolojidir ve sıklıkla 0-2 yaş aralığında görülmektedir¹⁶. Etiyolojide, prepubertal dönemdeki hipoöstrojenizm düşünülse de kötü hijyen, ishal, pişik, idrar yolu enfeksiyonları, mantar enfeksiyonları, alerjik dermatit, düşük vücut yıkama suyu sıcaklığı, bebek bezi değişiklikleri, vajinal akıntı, travma ve tahriş de labial yapışıklıklara neden olabilmektedir⁴⁴.

Anal fissürler

Anal fissürler, çocukluk çağında en sık görülen anal kanama nedeni olup genellikle sert dışkılama ya da defekasyon sırasında ıkmama ile ortaya çıkan anodermal yırtık ya da kesilerdir. Kötü hijyen, aşırı ıkmama, lif ve sıvıdan fakir diyet, kronik konstipasyon, diyare, travma ve enfeksiyonların anal fissür oluşumuna yatkınlığı artırdığı bilinmektedir. Ayrıca bazal internal sfinkter bozuklukları da oluşturdukları spazm nedeniyle rektum arka duvarında iskemi oluşturup anal fissüre neden olabilmektedir^{45,46}.

Kabızlık, enkoprezis gibi predispozan durumlar ile postoperatif veya anestezi altındaki çocuklarda anal dilatasyon

Anal cerrahi sonrası fekal inkontinansı olan, anestezi altında bulunan veya kabızlık, enkoprezis (dışkı kaçırma) gibi predispozan bir duruma bağlı anal sfinkter yaralanması olan çocuklarda anal dilatasyon görülebilmektedir⁴⁷.

Üretral prolapsus

Sıklıkla kız çocuklarında görülen üretral prolapsus, distal üretral mukozanın üretra ağzından dışarıya doğru prolabe olması hali olarak tanımlanmaktadır. Prepubertal dönemdeki kız çocuklarında genital kanama nedenlerinden birisidir. Ayrıca üretral meatustan prolabe kitle veya dizüri şeklinde de bulgu oluşturabilmektedir¹⁹. Etiyolojisi tam olarak bilinmese de kronik öksürük, solunum yolu hastalıkları, kabızlık, nöromusküler bozukluklar, vajinal mukoza atrofisi, üretral malpozisyon, artmış üretral çap ve östrojen eksiklikleri bu duruma yatkınlık oluşturan nedenlerdir⁴⁸. İlk başvuru anında 5 hastadan yaklaşık

Cinsel İstismar ve Anogenital Bulgular

İ'ine doğru tanı konulabilmesi, bazı hastalarda asemptomatik seyir göstermesi nedeni ile genital kanama şikâyeti ile başvuran hastalarda ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken bir patoloji olduğu unutulmamalıdır⁴⁹.

Liken sklerozus

Liken sklerozus, büyük bir kısmı prepubertal ve perimenopozal dönemde görülen etiyojisi net olarak bilinmeyen, kronik, enflamatuvar ve progresif bir dermatozdur. Anogenital lezyonları, kaşıntılı ve ağrılı, beyaz ya da kırmızı yamalar şeklindedir. Ekstragenital bulgular çocuklarda nadir görülmekle birlikte asemptomatik beyaz papül ya da yamalardır⁵⁰. Tedavi edilmeyen olgularda introital daralma, vulvar sineşi, defekasyon güçlükleri, anal fonksiyonlarda bozulma ve fissürler gelişebilmektedir²¹. Genetik yatkınlık, immün fonksiyon bozuklukları, eşlik eden otoimmün hastalıklar, lezyon yerlerinden alınan örneklerden yapılan histopatolojik inceleme ayırıcı tanıda yardımcı olacaktır^{21,50}.

Behçet hastalığı

Behçet hastalığı, her tip ve boyuttaki damarları etkileyerek çoklu organ tutulumu ile seyreden enflamatuvar, kronik ve multisistemik bir hastalıktır. Etyopatogeneizde genel olarak cinsiyet, yaş, enfeksiyöz, psikolojik, immünolojik ve genetik faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir⁵¹. Çocukluk çağında Behçet hastalığına nadir olarak rastlanıldığı bildirilse de bu olgularda rekürren oral aft, genital ülserler ve cilt lezyonları en sık görülen bulgulardır²². Genital bulgulara (genital ülser veya lekeler, erkeklerde büyümüş testisler ve epididimitis) ek olarak oral aftöz ülserler, deri lezyonları (papülopüstüller, folikülit, eritema nodosum, akne), göz enflamasyonları (iritis, üveitis, retinal vaskülit, vitreus) ve paterji reaksiyonu ayırıcı tanıda yardımcı belirteçlerdir²².

Rektal prolapsus

Rektal prolapsus, rektumun tüm katlarıyla beraber anüsten çıkması ile karakterize nadir rastlanan bir durumdur⁵². Rektal prolapsus gelişimi konusunda en fazla kabul gören görüş, pelvik organ ve dokular arasındaki anatomik ilişkilerin zayıflamasına kabızlık veya aşırı ıkınma gibi barsak alışkanlıklarındaki anormal fizyolojik güçlerin eklenmesiyle oluştuğu şeklindedir. Rektal prolapsus, anal kanaldan sarkma şeklinde görüldüğünden her ne kadar tanı konulması kolay olsa da anal bölgede meydana gelen kanama, yırtık ve ödem nedeniyle akut livata ile, anal sfinkterde aktivite kaybı ve genişleme nedeniyle ise kronik livata ile kolayca karışabilecek niteliktedir⁵³.

Anogenital bulguları olan diğer tıbbi durumlar

İnflamatuvar barsak hastalıkları (crohn, ülseratif kolit), pyoderma gangrenosum, otoimmün büllöz hastalıklar

(pemfigus, pemfigoid, lineer IgA büllöz dermatozu ve edinsel epidermolizis büllöza vb.) ve bazı hematolojik bozukluklarda (idiyopatik trombositopenik purpura, hemofili, infantın akut hemorajik ödemi, Von Willebrand hastalığı, Henoch Schönlein purpurası) izlenebilen çeşitli anogenital lezyonlar (ülser, kanama, fissür, leke vb.), çocuğun cinsel istismarında da görülebilmektedir⁵⁴. Ayırıcı tanıda detaylı özgeçmiş ve soygeçmiş sorgulama, hastalığa özgü cilt ve sistem muayene bulgularının bilinmesi, tanıya yardımcı cilt testleri, temel ve ileri laboratuvar tetkikleri ile konuda uzman hekimlerden istenilecek gerekli konsültasyonlar önemlidir.

Anogenital bölge neoplazileri

Çocukluk çağında anogenital bölgede oluşan bir kanama durumunda, tümör olasılığı mutlaka dışlanmalıdır. Çocukta tekrarlayan genital ülserler, travma olmaksızın dış genital organlarda oluşan şişlikler, dışarı sarkan dokular, anogenital kanama, karında ağrı ve şişlik görüldüğünde anogenital tümör akla getirilmelidir. Teratomlar, hemanjiyomlar, himenin basit kistleri, paraüretral kanalların retansiyon kistleri, perinenin selim granülomları ve kondiloma akuminata benign; endodermal karsinom, mezonefrik karsinom ve berrak hücreli adenokarsinom malign neoplazilerin bazılarıdır. Ayrıca hemanjiyomlar, içlerinde daha belirgin damar yapıları içerdiğinden istismar veya travma ile ciddi kanama riski gösterebileceği unutulmamalıdır. Anestezi altında yapılabilen vajinoskopi, pelvik muayene ve biyopsi sonucu yapılan histopatolojik inceleme ile tümörler, yabancı cisimler ve yerel lezyonların ayırt edilmesi mümkündür⁵⁵.

Anogenital enfeksiyonlar

Çocukluk çağında görülen anogenital enfeksiyonlar, cinsel temasla ilgili olmayan enfeksiyonlar [mantar enfeksiyonları (*Candida albicans*), bakteriyel enfeksiyonlar (*Streptococcus tip A ve tip B*, *Stafilococcus sp.*, *Escherichia coli*, *Shigella sp.*), viral enfeksiyonlar (*Epstein Barr virüsü*)] ve cinsel yolla olduğu gibi cinsel olmayan yolla da yayılabilen enfeksiyonlar [*Molluscum contagiosum*, *Human papillomavirüs (HPV)*, *Herpes simpleks virüs (HSV) tip 1-2*, *Neisseria gonore*, *Treponema pallidum*, *Chlamydia trachomatis*, *Human immunodeficiency virüs (HIV)*] olarak kategorize edilebilmektedir³². Her ne kadar anogenital enfeksiyonların, cinsel istismar ile ayırıcı tanısının yapılması gerekse de bu bölgede görülen enfeksiyon varlığının, cinsel istismarın delillerinden biri olduğu gerçeği de unutulmamalıdır⁵⁶. Anogenital enfeksiyonlarda; lezyonların morfoloji ve dağılım şekilleri (örn. HPV'ye bağlı oluşan kondiloma akuminatada pediküllü karnabahar veya çilek benzeri

keratinize siğiller, diaper kandidiazisde görülen satellit papül ve püstüller), grsn (örn. gram negatif organizmalar), karanlık saha mikroskopisi (örn. sifiliz), enfekte bölgeden veya kandan alınan kültür (örn. büllöz impetigo, viral enfeksiyonlar), serolojik testler (örn. sifiliz), polimeraz zincir reaksiyonu (örn. HSV) veya parazitin saptanması (örn. scabies) ile de tanı konulabilmektedir⁵⁷.

Tartışma ve Sonuç

Genellikle tespiti oldukça zor olan çocuğun cinsel istismarı, kısa ve uzun dönemde mağdur ve toplum üzerinde oluşturduğu ağır tahribatlar nedeniyle önemli bir sorundur. Cinsel istismar pek çok aşamada çocukta fiziksel ve psikolojik açıdan travma oluşturabilecektir. Çocukta oluşabilecek fiziksel ve tıbbi etkileri en aza düşürmek adına cinsel istismar iddiası bulunan olguları tanıyabilmek, titizlikle ele almak ve multidisipliner yönetmek oldukça önemlidir. Ayrıca çocuğun cinsel istismarında da görülebilen ve anogenital bulguları olan fizyolojik ve patolojik durumların seyir ve kliniklerinin bilinmesi, hem cinsel istismarla ayırıcı tanısının yapılması hem de asılsız cinsel istismar iddialarının önüne geçilmesi açısından oldukça önemlidir.

Cinsel istismara yönelik öykü alınması, cinsel istismarı değerlendirme sürecinin en değerli ve kritik kısmıdır. Çocukla yapılacak etkin görüşme ile cinsel istismar açısından adli süreç başlatılabilecektir. Görüşme öncesi olaya ilişkin ön bilgilere, çocuğun eğitim durumu, özgeçmiş ve aile yapısına sahip olmak görüşmenin daha etkin olmasını sağlayacaktır. Görüşmenin akışı ve sorulacak sorular çocuğun gelişimi ve yaşına uygun şekilde seçilmelidir. Çocuktan aldığımız öyküye ek olarak çocuktan sorumlu ve çocuğa bakmakla yükümlü kişi/kişilerden de öykü alınmalıdır. Bu öykü ayrıntılı olmalı, öyküde çocuğun tıbbi öyküsü, gelişim aşamaları, aile ve sosyal ilişkileri yer almalıdır. Son dönemlerde yaşadığı davranış değişiklikleri, rutini dışında gerçekleşen farklılıklar, uyku düzeni bozukluğu, mesane ve barsak alışkanlıklarındaki değişiklikler ve bu değişimlerin ortaya çıktığı zaman sorgulanmalıdır. Öykü alınımından sonra yapılacak fizik muayenede, çocuğun boyu ve kilosu, Tanner gelişim evresi kaydedilmeli, ağız/farenks (özellikle damakta peteşi, frenulumda yırtık varlığı açısından), göğüs bölgesi, cinsel organlar, kalçalar, iç uyluklar, perineal bölge ve anüs ayrıntılı şekilde, bulgular kayıt altına alarak değerlendirilmelidir. Saptanan bulguların anatomik yeri, rengi, şekli, boyutu gibi özellikleri kayıt edilmeli, vücut diyagramları üzerinde belirtilmelidir. Ayrıca her bulgu uygun şekilde ölçek eşliğinde fotoğraflanmalı ve kayıt altına alınmalıdır. Anogenital muayene, bu alanın en iyi değerlendirildiği diz/dirsek ve supin pozisyonlarında gerçekleştirilmelidir. Travmatize

olmaması açısından 7 yaşından daha küçük çocuklar, anne veya babalarının kucağında muayene edilebilmektedir. İyi bir anogenital muayene yapabilmek için öncelikle bu bölgenin anatomisine hakim olmak gerekmektedir. Anogenital bölgenin anatomisinin ve doğal varyasyonlarının hekim tarafından bilinmesi, saptanan bulguların doğru şekilde tanımlanmasını sağlayacak ve hatalı yorumlamaların önüne geçmiş olacaktır. Himende, çocuğun gelişiminde görülen hormonal maruziyete bağlı değişikliklerin (kalınlık, esneklik ve renk) bilinmesi, adölesan dönemdeki pubertal değişikliklerin tespiti, değerlendirmede ve ayırıcı tanıda önemlidir⁵⁸.

Öyküsünde özellik bulunmayan ve spesifik olmayan davranışsal değişiklikler, çocuk ve/veya bakıcısı tarafından anogenital bölgedeki yaralanmanın kaza olduğuna yönelik ikna edici açıklama veya o bölgeye uygulanmış cerrahi müdahale varlığını gösteren tıbbi kayıtlar, annenin jinekolojik enfeksiyon öyküsü, çocuktaki oral lezyon öyküsü veya vücudun başka yerlerindeki lezyon varlığı, öyküde özellik bulunmayan ve laboratuvar tetkikleriyle tanısı konulabilen anogenital bulgu oluşturabilen tıbbi durumlar, istismarın ayırıcı tanısında dikkate alınmalıdır. Ayırıcı tanıda düşünilecek ve cinsel istismarla karıştırılabilecek nitelikte anogenital bulgu verebilen hastalıkların sıklık, seyir ve kliniklerinin bilinmesi gerekmektedir. Bu konuda çelişkiye düşülmesi halinde konuda uzman hekimlerden istenilecek konsültasyon ve sevkler ile konunun aydınlatılması önemli olacaktır. Çocuğun vücudunda sperm ya da seminal sıvının tespit edilmesi, cinsel istismarı kanıtlayan delil ve tanıkların varlığı, kaza dışı gelişen anogenital bölgedeki penetrasyon yaraları, çocukta gebeliğin tespit edilmesi cinsel istismarı kanıtlayıcı niteliktedir. Ayrıca muayenede herhangi bir lezyon izlenmemesinin cinsel istismarı dışlamayacağı da bilinmelidir.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Akdeniz Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Onay Tarihi: 20.07.2022
Karar No: KAEK-450

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: O.K., İ.T.T., T.B.T.; Veri toplama ve işleme: İ.T.T., T.B.T.; Analiz ve verilerin yorumlanması: M.A., O.K.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: M.A., O.K.

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Meyer S, Poryo M, Clasen O, Schlote J, Schmidt P, Schöndorf D, Lehmann-Kannt S, Gortner L. Kindesmisshandlung aus pädiatrischer Sicht [Child abuse from a pediatric perspective]. *Radiologe* 2016;56(5):406-13.
2. Alabay E. Cinsel istismar ve cinsel istismarı önleme amaçlı oluşturulmuş erken müdahale program örnekleri. *Avrasya Sosyal ve Ekonomi Araştırmaları Dergisi* 2020;7(12):32-43.
3. UNICEF Türkiye. Türkiye'de çocuk istismarı ve aile içi şiddet araştırması-Özet raporu 2010. <https://www.unicef.org/turkiye/media/5221/file/%20T%C3%99CRK%C4%B0YE'DE%20%C3%87OCUK%20%C4%B0ST%C4%B0SMARI%20VE%20A%C4%B0LE%20%C4%B0C3%87%C4%B0%20C5%9E%C4%B0DDET%20ARA%C5%99ETIRMASI%20-%20C3%96zet%20Raporu%202010.pdf>, Erişim Tarihi: 04.01.2023.
4. Geçkil E. Çocuklarda fiziksel istismar ve hemşirelik yaklaşımı. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2017;6(1):129-39.
5. TÜİK Güvenlik Birimine Gelen veya Getirilen Çocuk İstatistikleri, 2021. <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Guvencuk-Birimine-Gelen-veya-Getirilen-Cocuk-Istatistikleri-2021-45586>, Erişim Tarihi: 04.01.2023.
6. Hudson MJ, Swenson AD, Kaplan R, Levitt CJ. Medical conditions with genital/anal findings that can be confused with sexual abuse. In *Child Abuse and Neglect*. Elsevier Inc., 2011;93-105.
7. Demirci Ş, Doğan Hakan K, Deniz İ, Ünver Doğan N, Günaydın Gürsel İ. Sağlam himen morfolojilerinin değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri J Foren Med.* 2008;5(3):93-100.
8. Dogan O, Senturk M, Aslan S, Oge T, Aydın Y. Abdominal kitle ile başvuran imperfore himen olgusu. *Osmangazi Tıp Dergisi* 2015;36(3):1-4.
9. Demirçin S, Karagöz MY, Sargın ÖO, Atılgan M. İki olgu nedeniyle fiili livata bulgularını taklit eden lezyonların değerlendirilmesi: İki olgu sunumu. *Adli Tıp Bülteni* 2007;12(1):25-31.
10. Heger AH, Ticson L, Guerra L, Lister J, Zaragoza T, McConnell G, Morahan M. Appearance of the genitalia in girls selected for nonabuse: review of hymenal morphology and nonspecific findings. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology* 2002;15(1):27-35.
11. Okumuş N, Nur G. Yenidoğanda sık rastlanan dermatolojik sorunlar. *Klinik Tıp Pediatri Dergisi* 2018;10(4):7-17.
12. Güneş AT, Akarsu S, Fetil E, Gürler AN, Erdem Y, Birgin B. Moğol lekeli ve eşlik eden dermatozların sıklığı. *Türkiye Klinikleri J Dermatol* 2010;20(1):1-6.
13. Türsen Ü. Pediyatristler için dermatoloji: Sık ve nadir gözlenen deri hastalıklarında tanı ve tedavide gelişmeler. *Pediatri* 2018;10(6):1-5.
14. 14-Aksu K, Arga M, Asilsoy S, Avcil S, Çetinkaya F, Civelek E, Öner Erkeköl F, Gelincik A, Gül Ü, Harmancı K, Ertoay Karagöl Hİ, Kocabaş CN, Kurt E, Mungan V, Kacatürk Öncü E, Yılmaz Özbek Ö, Razi CH, Ercan Sarıçoban H, Uysal Soyer Ö, Şekerel BE, Tahan F, Tamay ZÜ, Topal E, Tuncel T, Uysal P, Uzuner N, Yılmaz İ, Yılmaz Ö. Diagnosis and management of atopic dermatitis: national guideline 2018. *Asthma Allergy Immunol* 2018;16(2):1-95.
15. Baysal İ. 2015-2017 yılları arasında Akdeniz Üniversitesi Hastanesine genitouriner travma öyküsü ile başvuran çocuk olguların özellikleri. Uzmanlık Tezi. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adli Tıp Anabilim Dalı, Antalya, 2019.
16. Öztoran Cİ, Erten EE, Bostancı SA, Demirkaya Ş, Ertürk A, Demir S, Güney D, Keskin G, Azılı MN, Şenel E. Approach to labial fusion in children: 16 years of experience. *Pediatric Practice and Research* 2022;10(1):6-10.
17. Patkova B, Wester T. Anal fissure in children. *Eur J Pediatr Surg* 2020;30(05):391-4.
18. Koppen IJN, Vriesman MH, Saps M, Rajindrajith S, Shi X, Etten-Jamaludin FS, Lorenzo CD, Benninga MA, Tabbers MM. Prevalence of functional defecation disorders in children: A systematic review and meta-analysis. *J Pediatr* 2018;198:121-30.
19. Ateş U, Ekberli G, Özbiçer C, Gurbanov A, Sözdüyar S, Çakmak M. Genital kanamanın nadir bir nedeni: Üretral prolapsus. *Haseki Tıp Bülteni* 2019;57(4):429-31.
20. Coşkun BK, Saral Y, Ataseven A, Özeran İ, Çiçek D. Çocukluk çağında görülen ekstremiteler yerleşimli liken sklerozis olgusu. *Fırat Tıp Dergisi* 2004;9(2):62-4.
21. Kurt S, Saygılı U, Doğan ÖE, Avşar HA, Okyay RE. Genital liken sklerozisin komplikasyonu olarak gelişen vulvar fimozisin tıbbi tedavisi: Olgu sunumu. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2017;31(3):177-80.
22. Ekici Tekin Z, Çelikel E, Aydın F, Kurt T, Sezer M, Tekgöz N, Karagöl C, Coşkun S, Kaplan M, Acar B. Çocukluk çağı Behçet hastalığında mukoza ve cilt tutulumu. *Osmangazi Tıp Dergisi* 2022;44(3):323-9.
23. Yıldırım S, Baykan A. Rektal prolapsus, editör Menteş B, Bulut T, Alabaz Ö, Leventoğlu S. Anorektal bölgenin selim hastalıkları. 1. Baskı, Ankara, BAYT yayınları, 2011;233-46.
24. Beşer ÖF, Kutlu T, Çokuğraş FÇ, Erkan T. İnflamatuvar barsak hastalığı tanılı çocukların uzun süreli izlemi: 53 olgunun değerlendirilmesi. *Güncel Pediatri* 2015;13(2):81-8.
25. Soleimani T, Sasor SE, Spera L, Eppley BE, Socas J, Chu MW, Tholpady SS. Pediatric pyoderma gangrenosum: Is it just big wounds on little adults?. *Journal of Surgical Research* 2016 Nov;206(1):113-7.
26. Alpsoy E. Otoimmün büllöz hastalıkların epidemiyolojisi. *Türkderm* 2011;45(Özel Sayı1):3-7.
27. Türkiye Milli Pediatri Derneği ve yan dal dernekleri iş birliği ile çocuk sağlığı ve hastalıklarında tanı ve tedavi kılavuzları (8), Kasım 2014. <https://www.millipediatri.org.tr/Custom/Upload/files/kilavuzlar/kilavuz-8.pdf>, Erişim Tarihi: 10.01.2023.
28. Arslan Ş, Derya İpek K. Çocukluk çağı kanseri. *Haliç Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2022;5(3):97-108.
29. Kılıç M, Çakıroğlu B. Çocuk hastalarda üreter sistem enfeksiyonu etkeni olarak saptanan *Escherichia coli* izolatlarının antibiyotik duyarlılıkları. Emen H, editör. 4. Uluslararası Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırmaları Kongresi; 22-23 Ağustos 2020; Çorum, Türkiye: Asos yayınları; 2020, s.129-33.
30. Gündüz M, Sekmenli T. Çocuklarda jinekolojik belirti ve bulgular. İlhan H, editör. *Pediyatrik Jinekoloji*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri, 2018:9-13.
31. Dokgöz H, Kar H. Çocukta cinsel istismar. *Türkiye Klinikleri J Child Psychiatry-Special Topics* 2017;3(3):169-74.
32. Adams JA, Farst KJ, Kellogg ND. Interpretation of medical findings in suspected child sexual abuse: an up date for 2018. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology* 2018;31(3):225-31.
33. Adams JA. Understanding medical findings in child sexual abuse: An update for 2018. *Acad Forensic Pathol.* 2018;8(4):924-37.
34. Açıkgöz G, Demirci ÇÇ, Arca, E. Vulvanın pigmentle lezyonları. *Turkish Journal of Dermatology/Turk Dermatoloji Dergisi* 2012;6(2):39-44.
35. Mecarini F, Fanos V, Crisponi G. Genital anomalies in newborns. *Journal of Perinatology* 2021;41(9):2124-33.

36. Turan E, Yeşilova Y, Sürücü HA, Tanrıku O. Fakomatozis Pigmentovaskülaris Ila Cesioflammea. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2014;11(2):184-5.
37. Adışen E, Önder M. Çocuklarda kontakt dermatitler. Türk derm 2011;45(2): 87-9.
38. Özçeker D. Çocuklarda kontakt dermatitin tanı ve tedavisine güncel yaklaşım. Klinik Tıp Pediatri Dergisi 2018;10(2):62-7.
39. Özçelik S. Nitrofurazona bağlı alerjik kontakt dermatit: 22 olgudan oluşan bir çalışma. Balıkesir Medical Journal 2021;5(1):18-22.
40. Koca R. Alerjik kontakt dermatit tanısında yama (epikutan) testi uygulama prensipleri ve değerlendirme. Türkiye Klinikleri Dermatology-Deri Alerjileri Özel Sayısı 2012;5(2):68-74.
41. Sipahi S. Atopik dermatit: Klinik, tanı ve fizyopatoloji. Pediatri 2017;9(2):95-102.
42. Akçan R, Ketten A, Karacaoğlu E, Gitmiş G, Balseven Odabaşı A, Tümer AR. Şiddetli genital travma bulguları olan bir çocuk: Cinsel istismar mı? kaza mı? Adli Tıp Dergisi 2012;26(3):203-7.
43. İsbir C, Taşkınlar H, Avlan D, Naycı A. Çocukluk çağı genital travmalarının üç yıllık retrospektif analizi. Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi 2014;7(3):80-5.
44. Singh P, Han HC. Labial adhesions in postmenopausal women: Presentation and management. Int Urogynecol J 2019;30(9):1429-32.
45. Özen MA, Eroğlu E. Anal fissür: Kabızlığın bir komplikasyonu mu? Pamukkale Medical Journal 2020;13(1):163-7.
46. Çetinkurşun S, Kürekçi E, Demirbağ E, Atay AA. İnfant ve çocukluk döneminde gastrointestinal sistem kanamaları. Ayın kitabı, Gülhane Askeri Tıp Akademisi, 2005;47-9.
47. Lindsey I, Jones O, Smilgin-Humphreys M, Cunningham C, Mortensen NJ. Patterns of fecal incontinence after anal surgery. Diseases of the Colon & Rectum 2004;47(10):1643-9.
48. Orhan A, Aslan K. Pelvik organ prolapsusunda semptomlar ile kliniğe başvuru süreleri arasındaki ilişki. Osmangazi Journal of Medicine 2020;42(5):532-40.
49. Charlotte H, Devesh M. Surgical management of urethral prolapse in girls: 13 years' experience. BJUI 2011;110(1):132-4.
50. Oğrum A, Dürer P. Spontan regresyon gösteren pediatrik ekstragenital liken sklerozus: Olgu sunumu. Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi 2019;53(3):113-5.
51. Aytuğar E, Namdar Pekiner F. Behçet hastalığı. Clinical and Experimental Health Sciences 2011;1(1):65-73.
52. Bordeianou L, Hicks CW, Kaiser AM, Alavi K, Sudan R, Wise PE. Rectal prolapse: An overview of clinical features, diagnosis, and patient-specific managementstrategies. J Gastrointest Surg. 2014;18:1059-69.
53. Temiz M, Aslan A, Erdoğan S, Canbolat E. Rektumda yırtık ve aşırı kanamaya sebep olan inkarsere rektal prolapsus. Bakırköy Tıp Dergisi 2008;4(4):166-9.
54. Sehgal VN, Panhdi D, Khurana A. Nonspecific genital ulcers. Clinics in Dermatology 2014;32(2):259-74.
55. Gezer A, Uludağ S. Çocuklarda jinekolojik sorunlar Derleme. Türk Pediatri Arşivi, 2007;42(1):1-5.
56. Yakut Hİ, Korkmaz E. Çocuklarda cinsel istismar. Jinekoloji-Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi 2013;10(39):1630-2.
57. Sarıcaoğlu H. Çocuklarda bez bölgesi enfeksiyonları-Derleme. Güncel Pediatri 2008;6(1):31-9.
58. Aksay EY. Çocuk cinsel istismar olgularının medikolegal değerlendirilmesinde güncel teknolojinin kullanımı ve multidisipliner perspektif yaklaşımı. Uzmanlık Tezi. Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adli Tıp Anabilim Dalı, Mersin, 2021.

DERLEME

Tanımlayıcı Epidemiyoloji

Hanife UZAR, Eda KARADOĞAN, Banu ÇAKIR

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Epidemiyoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye.

ÖZET

Epidemiyoloji "sağlık araştırmaları yöntem bilimi" olarak tanımlayıcı, analitik ve deneysel araştırma tasarımları ile farklı amaçlara yönelik kanıtla dayalı bilgi üretmek için sağlık çalışanlarının vazgeçilmez araçlarındandır. Her sağlık çalışanı hastasına en güncel, akılcı ve uygun bakımı sunmak için araştırma sonuçlarını okumak ve hastası için kullanılabilirliğini değerlendirmek ihtiyacı duyar ki, bu nedenle temel epidemiyoloji bilgisi çalışma alanından bağımsız tüm sağlık çalışanları için gereklidir. Tanımlayıcı epidemiyoloji yöntemleri içinde en yaygın kullanılan araştırma başlığı olup, bir hastalığın veya sağlık durumunun kişi, yer ve zamana göre dağılımını inceler; ileri incelemeler için hipotez yaratmaya yarar. Araştırma tasarımı tanımlayıcı olmasa dahi tüm epidemiyolojik araştırmalarda ilk analitik adımlar tanımlayıcı özelliktedir; makale ve raporların ilk tabloları sık olarak etkenle karşılaşan ve karşılaşmayanlar, müdahale/vaka veya kontrol grubunun tanımlayıcı özelliklerini veren, grubu tanımlayan tablolardır. Bu şekilde hem çalışma grubu tanımlanmış olur, hem de sağlık çalışanı araştırma bulgularının kendi hasta grubu için uygunluğunu değerlendirebilir. Eski yıllardaki yaygın görüşün aksine tanımlayıcı araştırmalarda da analitik çalışmalarda olduğu gibi çok değişkenli analizler yapılabilmektedir. Tanımlayıcı araştırmalarda kullanılan çok değişkenli analizler ilişkileri, olası karıştırıcı faktörleri ve etkileşimleri inceleyebilmek için yararlıdır. Öte yandan, ayarlanmış ölçütlerin nedensellik tartışması yapılmadan sunulması önemlidir; bu incelemeler hipotez yaratma/tarama amaçlı olup, iç geçerlilik ve genellenebilirliği kısıtlı olacaktır. Bu derleme ile, sadece tanımlayıcı epidemiyolojik çalışmalar tasarlarken değil, araştırma sorusu belirlerken ve çalışma tasarımından bağımsız olarak ilk adım analizleri yaparken sağlık çalışanına yol gösterici olmak ve tanımlayıcı adımlarda doğru yönetsel yaklaşımlar konusunda okuyucuya sistematik bir bakış açısı kazandırmak amaçlanmıştır. Okuyucunun tanımlayıcı araştırma yaparken kaçınılması gereken hataları değerlendirip önleyebilmesi için sık yapılan hata kaynakları sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Epidemiyolojik araştırmalar. Yanlılık. Kontrol listesi.

Descriptive Epidemiology

ABSTRACT

Epidemiology, as the "methodology of health research," is an essential tool for health professionals to produce evidence-based information for various purposes through descriptive, analytical, and experimental research designs. All health professionals need to read research and evaluate its applicability to their patients in order to provide the most current, rational, and appropriate care to their patients; therefore, a basic knowledge of epidemiology is essential for all health professionals, regardless of specialty. The most common research method, descriptive epidemiology examines the distribution of a disease or condition by person, place, and time; it's used to generate hypotheses for further study. Even if the study design is not descriptive, the first analytical steps in all epidemiologic studies are descriptive. The first tables in articles and reports are often descriptive tables showing the descriptive characteristics of the intervention/case or control group. This defines the study population and allows the clinician to assess the relevance of the research to their patient population. Contrary to popular belief, multivariate analysis can be used in both descriptive and analytical research. Multivariate analyses used in descriptive research are useful for examining associations, possible confounders, and interactions. On the other hand, it is important that adjusted measures are presented without discussion of causality; these reviews are for hypothesis generation/screening and will have limited internal validity and generalizability. This review aims to guide health professionals not only in designing descriptive epidemiologic studies, but also in identifying research questions and conducting initial analyses, regardless of study design, and to provide the reader with a systematic perspective on the correct methodological approaches in descriptive steps. Common sources of error are presented so that the reader can evaluate and avoid errors that should be avoided when conducting descriptive research.

Keywords: Bias. Checklist. Epidemiologic studies.

Geliş Tarihi: 20.Mart.2024

Kabul Tarihi: 10.Haziran.2024

Dr. Hanife UZAR
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Halk Sağlığı Anabilim Dalı,
Epidemiyoloji Bilim Dalı,
Ankara, Türkiye.
Tel: 0538 036 41 15
E-posta: hanifeuzar@gmail.com

Yazarların ORCID Bilgileri:

Hanife UZAR: 0000-0003-4358-5777
Eda KARADOĞAN: 0000-0001-9972-5906
Banu ÇAKIR: 0000-0001-6645-6527

Epidemiyoloji, sağlıkla ilgili olayların kişi/yer/zaman özelliklerine göre tanımlanması; bu sorunlara yönelik risk faktörlerinin veya nedensel ilişkilerin belirlenmesi ve bu sorunlara en uygun çözüm yollarının bulunması için kullanılan tüm bilimsel yöntemleri öğreten bilim dalıdır¹. Epidemiyolojik araştırmalar kullanılan temel tasarım stratejileri, bu tür araştırmaların hastalık dağılımlarını tanımlamaya mı yoksa belirleyicilerini aydınlatmaya mı ya da kullanılan ajanın göreceli etkisinin mi çalışıldığına göre kategorize edilebilir. Deneysel (müdahale) araştırmalar iç tutarlılık

açısından en yüksek kalitede olsa da genellenebilirlik ve “gerçek yaşam” değerlerini çalışmak açısından gözlemsel araştırmaların önemi tartışılmaz. Etik ve finansal kaynak koşulları nedeni ile de deneysel çalışmaların yerine gözlemsel çalışmaların tercih edilmesi sık rastlanan bir durumdur¹. Her bir tanımlayıcı ve analitik çalışma tasarımının kendine özgü güçlü yönleri ve sınırlamaları vardır². Tanımlayıcı araştırmalar nispeten kolay ve maliyeti düşük araştırmalar olmaları nedeniyle kliniklerde en çok kullanılan araştırma tasarımlarıdır. Araştırmacı klinikte kendi çalışma ortamına ait bilgi edinirken bir yandan da bilim havuzuna hipotez yaratmaya yönelik katkı sağlar. Öte yandan araştırma tasarımı tanımlayıcı olmasa dahi tüm epidemiyolojik araştırmalarda ilk analitik adımların tanımlayıcı özellikte olduğu unutulmamalıdır. Bu derlemenin, sadece tanımlayıcı epidemiyolojik çalışmalar tasarlarken değil, araştırma sorusu belirlerken ve çalışma tasarımından bağımsız olarak ilk adım analizlerini yaparken yol gösterici olması ve okuyucuya tanımlayıcı adımlarda doğru yönetsel yaklaşımlar konusunda sistematik bir bakış açısı kazandırması amaçlanmıştır.

Nedir?

Tanımlayıcı epidemiyoloji, adından da anlaşılacağı gibi, bir hastalığın veya sağlık durumunun özellikle kişi, yer ve zamana bağlı olarak dağılımının genel özelliklerini tanımlamakla ilgilidir. Kişinin, yerin ve zamanın pek çok özelliğine ilişkin bilgiler kolaylıkla ulaşılabılır olduğundan, tanımlayıcı çalışmalar oldukça hızlı ve kolay bir şekilde yapılabilir². Bu veriler toplanırken araştırma sorusuna uygun olanlar seçilebilir, kayıtlardan ya da anket yolu ile bizzat kişilerden toplanabilir. Örneğin, AIDS salgınının başlarında, tanımlayıcı epidemiyoloji, AIDS'in vücut sıvılarıyla doğrudan temas yoluyla bulaşan bulaşıcı bir hastalık olduğunu güçlü bir şekilde göstermiştir. Tanımlayıcı epidemiyoloji aynı zamanda AIDS'in altında yatan neden olan HIV enfeksiyonunun uzun latent periyodu hakkında da önemli bilgiler sağlamıştır³. Tanımlayıcı araştırma klinikte, sahada, laboratuvarında yapılabileceği gibi, toplanmış farklı veri setlerini birleştirerek de yapılabilir.

Tanımlayıcı epidemiyoloji bir hastalığın dağılımı, boyutları ve nedenleri hakkında hipotezler üretmeye hizmet eder iken, analitik epidemiyoloji ile bu hipotezlerin test edilmesi mümkündür. Bu tanım tanımlayıcı epidemiyolojinin yeterince önemsenmesine yol açmaktadır. Nadir hastalık, yeni ortaya çıkan hastalıklar ile ilgili vaka sunum/serileri, düzenli takip (kanser sürveyansı gibi) ile mevcut kayıtların toplum tabanında birleştirilmesi (ekolojik çalışma) ile yapılan tanımlayıcı çalışmalar çoğu zaman bilimin zenginleştirilmesinde ilk ve rehber özellikte adımdır³.

Ne Zaman ve Nasıl Yapılmalı?

Tanımlayıcı veriler, bireyler için yol gösterici olmaktan öte sağlık hizmeti sağlayıcılarının ve yöneticilerinin var olan sınırlı kaynakları verimli bir şekilde kullanılmasını ve etkili önleme veya eğitim programları planlamalarını sağlamak için değerli bilgiler sağlar. Tanımlayıcı çalışmalar sıklıkla bir hastalığın olası belirleyicileri ve seyri hakkında ilk önemli ipuçlarını sağlamaları açısından da önemlidir².

Araştırmacılar, bir durumun sıklığını, doğal seyrini ve olası belirleyicilerini tanımlamak için ilk olarak seçilmiş bölgelerde, çoğu durumda rastgele örneklem olmaksızın tanımlayıcı çalışmalar yaparlar. Bu çalışmaların sonuçları, zaman içinde kaç kişinin bir hastalık veya durum geliştirdiğini gösterir, hastalığın özelliklerini ve hastalıktan etkilenen kişileri tanımlar ve hastalığın nedeni hakkında hipotezler üretir (4). Bu hipotezler, analitik çalışmalar veya randomize kontrollü çalışmalar gibi daha titiz araştırmalar için gerekli minimum örneklem sayısı seçilmesinde rehberlik eder ve araştırmada karşılaşılabilecek olan bilgi toplama veya seçime bağlı hata kaynakları hakkında bilgi verir. Tanımlayıcı araştırmalarda kota örnekleme (laboratuvar kit sayısına göre), kartopu örnekleme (cinsel yolla bulaşan hastalık risk faktörleri belirlemesi gibi), amaca özel örnekleme (*convenience sample*) (bir fabrika işçilerinin sağlık riskleri değerlendirmesi gibi) olasılıksız örnekler kullanıldığında bunların “temsiliyet” ve çalışmanın gücü (power) açısından yeterli olamayacağı açıktır. Bu çalışmalar pilot özellikte olup, elde edilen bulgular ışığında, üretilen hipotezlerin test edilmesi için analitik ve deneysel çalışmalar gerekecektir. Öte yandan, elde edilen bu sonuçlar ilgili grup, kurum, klinik ve benzerine akut müdahaleler yapılabilmesi için çoğu durumda yeterli olabilir ki bu hali ile bile toplanan veriler objektif, ölçülebilir, sistematik, karşılaştırılabilir ve tekrar edilebilir kabul edilerek kanıt piramidinde bireysel görüşlerin üzerinde yerini almıştır⁵.

Belirli bir sağlık olayı hakkındaki bilgilerin özetini oluşturmanın ilk basamağı olan tanımlayıcı epidemiyoloji, farklı demografik ve coğrafi alt popülasyonlar için hastalık oluşumuna ilişkin ölçümlerin bir araya getirilmesini içerir. Hastalık görülme sıklığının yaşa, cinsiyete, ırk/etnik kökene, kentsel veya kırsal ikamet yerine ve zaman dilimine göre özetlenmesi tanımlayıcı epidemiyoloji örnekleridir. Örneğin, cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlardaki cinsiyete özel farklılıklar, cinsel davranışlardaki veya kondom kullanımındaki farklılıklara işaret edebilir; yaş aralıkları, doğum öncesi veya doğum sonrası nedenlere işaret edebilir veya coğrafi farklılıklar, güneşe maruz kalma ve eşlik eden D vitamini düzeylerindeki farklılıkları yansıtabilir⁶. Farklı zaman ve yerlerde yapılan benzer

Tanımlayıcı Epidemiyoloji

tanımlayıcı araştırma protokollerinden elde edilen sonuçların tutarlı olması (*consistency*), hipoteze konu ilişkilerin nedenselliği lehine destek sağlar. Bütün çalışma tasarımlarında, iç geçerliliğin (*internal validity*) en yüksek olduğu randomize kontrollü çalışmalarda dahi, ilk tablolar, müdahale ve kontrol grubunun tanımlayıcı özelliklerini veren, grubu tanımlayan tablolar olmalıdır. Bu tanımlayıcı bilgiler araştırmanın raporlanmasında mutlak bir gereklilik olmakla birlikte araştırma sonucunu klinik pratiğinde kullanacak olan hekimin (ya da sağlık politika yapıcısının) araştırmanın yapıldığı popülasyonun kendi hasta grubunun özelliklerine benzer olup olmadığına karar vermesine olanak tanır. Araştırmanın doğru planlanması, doğru çıkarımlar yapılabilmesi için kritik öneme sahiptir. Araştırmacı kadar, araştırmayı okuyan kişi de tanımlayıcı özellikleri yorumlayabilmeli, hasta bakımı konusunda kararlar verirken kanıtın uygunluğunu değerlendirebilmelidir.

Araştırmayı doğru planlama konusunda atılacak adımlardan bazıları:

- 1- Araştırma sorusunu doğru bir şekilde tanımlamak,
- 2- Araştırma örneklemini (*sample*) ve bu örneklemin temsil edeceği hedef popülasyonu (*population at risk, universe*) tanımlamak,
- 3- Etkeni ve diğer değişkenleri belirlemek, olası karıştırıcı faktörleri (*confounders*) saptamak, varsa etki değişimi (*effect modification*) veya etkileşimi (*interaction*) tanımlamak,
- 4- Sonuç değişkenini tanımlamak,
- 5- Etki büyüklüğünü ölçmek için kullanılacak ölçütü belirlemektir⁷.

Araştırma sorusunun tanımlanması

Epidemiyolojik yöntemler son 50 yılda büyük ilerleme kaydetmiştir. Öte yandan, kullanıcının net bir çalışma sorusu olmadığında en karmaşık yaklaşımlar bile sorulara anlamlı yanıtlar sağlayamamaktadır. Çalışmaların nasıl yürütüleceği ve verilerin nasıl analiz edileceği konusunda çok sayıda kaynak olmasına rağmen, bu yöntemlere rehberlik edecek açıkça tanımlanmış çalışma sorularının nasıl sorulacağı konusunda çok az kaynak vardır⁸. Etkili bir araştırma sorusu cevaplandırıldığı takdirde ilgili popülasyonda (kendi örneklemini ya da hedef popülasyonda) eyleme geçilmesini sağlayacak özellikte, en azından teorik olarak cevaplanması mümkün olacak kadar spesifik ve net olmalıdır⁷.

Aynı maruz kalma ve sonuç çifti için 3 ana türde soru sormak mümkündür: Tanımlayıcı, öngörücü (*predictive*) ve nedensel (*causal*)⁹. Bu soruların her biri halk sağlığı sorunlarının çözümünde kritik öneme sahiptir⁸. Örneğin, belirli bir hastalık tanısı almış bireylerin tedavisiyle ilgilendiğimizi varsayalım. 1-Bir etkene (örneğin ilaç) maruz kalan kişilerin maruz kalmayanlara göre hayatta kalma yüzdelerini merak edebiliriz. 2- Maruz kalmanın kendisinin ve diğer

ilişkili olabilecek faktörlerin hayatta kalma olasılığı ile ilişkisini sorabiliriz. 3- Ya da “bu kişiler etkene maruz kalmasaydı (kalmalarına kıyasla) daha uzun süre hayatta kalabilirler miydi?” sorusunu da sorabiliriz. Bu üç sorudan ilki nedensel bir soru olarak düşünülebilirse de, tek başına düşünüldüğünde tanımlayıcı bir sorudur. Sadece tedavi alanlar ve almayanlar arasında sonuçları karşılaştırmayı amaçlamıştır ve ilk soruyu sorduğumuzda potansiyel karıştırıcıları kontrol etmek konusunda kaygılanmamıza gerek yoktur⁸. İster neden araştıran ister tanımlayıcı iyi bir araştırma sorusu,¹ kişi, yer ve zaman özellikleri,² belirli bir örneklem ya da hedef popülasyonu,³ ilgilenilen sonucu ya da sağlık durumunu ve⁴ bu sonucu özetlemek için kullanılacak ölçütü (*insidans, prevelans, hız, ortalama süre vb*) içermelidir. Soru nedensel bir soru ise ek olarak karıştırıcı, etki değiştirici ya da ara değişken (*mediator, intermediate variable*) olduğunu düşündüğümüz diğer değişkenler de soru içinde belirtilmelidir⁷. Tanımlayıcı sorularda bu değişkenler dikkate alınacaksa nasıl inceleneceği belirtilmeli, nedensel yorumlamalardan kaçınılmalıdır. Tanımlayıcı araştırmalarda kullanılan modellemeler etken sonuç ilişkisini çalışırken daha “doğru” bir hükme karar vermek için olası karıştırıcı faktörleri ve etkileşimleri inceleyebilse de çıkan ayarlanmış ölçütlerin (*adjusted OR* gibi) nedensellik iddiası olmadan sunulması önemlidir.

Araştırma örneklemini ve hedef popülasyonun tanımlanması

Tanımlayıcı bir soru için hedef popülasyon, araştırmak istediğimiz klinik sonucun ya da sağlık durumunun dağılımını göstermek istediğimiz grup olarak tanımlanabilir. Hedef popülasyon soruyu sorma amacımızla doğrudan bağlantılıdır: Örneğin, sağlık hizmeti sağlayacağımız popülasyon olabilir. Hedef popülasyonun sıralı bir listesine her zaman ulaşmak mümkün değilse de araştırma sorumuz hedef popülasyonun yer, zaman ve kişi özelliklerini içermelidir. Çalışma örneklemini, dahil etme ve hariç tutma kriterlerine göre seçtiğimiz, araştırdığımız sonucu ölçmeye çalıştığımız bireylerdir ve bu örneklemin hedef popülasyonu temsil ettiği varsayımı ile hedef popülasyona yönelik çıkarımlarda bulunulur⁷. Genellenebilirlik (*external validity*) hedef kitlenin bir örneğinden hedef kitle ile ilgili çıkarım yapmakla ilgilidir ancak, çalışma örneklemini uygun yöntemle seçilmediğinde ve temsiliyet için gerekli olan minimum örnek büyüklüğüne ulaşılmadığı sürece hedef kitleye yönelik çıkarımlar yanlı olacaktır (belirli bir kliniğe başvuran kişiler, gönüllü olarak çalışmaya katılım vb.)¹⁰. Bu nedenle, çalışma sonuçlarının sadece içinden seçildiği evren için genellenebilirliğini iddia edebilmek için yanlı seçimlere bağlı taraf tutma ve tip 2 hata olasılığı dikkate alınmalıdır¹¹. Örnek olarak, sadece (rastgele belirlenmiş) Salı günleri

sürüntü alınarak yapılan kültürlerin klinikteki tüm hastalarda aynı olduğunu iddia etmek, sorumlu hekim, hasta yatış döngüsü ve profili, laboratuvarda kültür ekim ve saklama özellikleri, örneği alan hekimin becerisi vb. gibi çok sayıda faktörün haftanın tüm günlerinde benzer olduğu varsayılmadan klinik geneli için fikir vermesi mümkün olamayacaktır. Kaldı ki, gerekli minimum sürüntü sayısı altında örnek alınırsa nadir bir üremenin yakalanamayacağı açıktır.

Etken ve diğer değişkenlerin belirlenmesi, olası karıştırıcı faktörlerin tanımlanması

Sağlıkla ilgili durum ve olaylar, çoğu durumda, çok değişkenli karmaşık bir yapıya sahiptir. Bu nedenle sonucun yaygınlığını ya da görülme sıklığını tanımlarken, sonucu bazı değişkenlere göre tanımlamak isteyebilir, ana etken dışında diğer değişkenlerin sonuç üzerindeki etkisini ölçmek (tabakalandırma, çok değişkenli analiz, standardizasyon vb.) isteyebiliriz. Tek bir model ile birden fazla düzeltilmiş etki tahmininin tek bir sonuç tablosunda sunulması yaygın bir yaklaşımdır¹². Ancak uygun olmayan uyarlamalar/düzeltilmeler (*adjustment*) ve sonuçların yanlış yorumlanması yanlış çıkarımlar (*bias*) yapılmasına neden olacaktır. Bu nedenle bu değişkenlerin etken ve sonuç arasındaki ilişkide nerede yer aldıklarını tanımlamak ve kontrol etmek ya da açıklamak kritik öneme sahiptir. Bu kapsamda döngüsel olmayan doğrusal grafikler (DAG) çizilmesi tüm çalışma planlamalarında doğru bir ilk adım olacaktır¹³.

Geleneksel olarak epidemiyolojide karıştırıcı faktör, aynı anda hem maruziyetle hem de sonuçla ilişkilendirilen bir değişken olarak tanımlanır; etkenin sonuca yol açtığı yolak (*path*) üzerinde olmamalıdır³. Karıştırıcı faktör (*confounder*); belirli bir maruz kalma ile hastalık arasındaki ilişkiye ilişkin çalışmayı bozan üçüncü bir faktörün varlığına işaret eder. Bu üçüncü faktörünün farklı toplumlarda farklı dağılım ve yaygınlıkta olabilmesi nedeniyle, aynı etken-sonuç ilişkisi farklı toplumlarda tekrarlandığında sonuçlar benzer olmayabilir (*confounding*). Karıştırıcı faktörün değerlendirilmemesi (kontrol edilmemesi), neden-sonuç arasındaki ilişkinin yanlış yorumlanmasına neden olacaktır. Karıştırıcı faktör kontrolü, planlama aşamasında (kısıtlama veya eşleştirme yoluyla) veya analizlerde (standartlaştırma, tabakalandırma veya çok değişkenli modelleme gibi) gerçekleştirilebilir¹⁴. Örneğin, zika virüs ile enfeksiyon ve mikrosefali arasındaki ilişki incelenirken, şiddetli malnutrisyon, annenin sosyodemografik özellikleri (yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim), maternal alkol, sigara kullanımı karıştırıcı faktör olarak kontrol edilmediği takdirde yanlış sonuçlar elde edilmesine neden olabilir. Öte yandan etken ve sonuç dışında modelde yer alan tüm değişkenlerin karıştırıcı faktör olma kriterlerini taşımadığı açıktır. En sık karıştırılan ara değişken (mediatör) de üçüncü bir değişken olsa da etkenin

sonuca yol açtığı düzlemde bir eleman olduğu için çoğu kez kontrol edilmesi yanlış sonuca götürebilir; etkenin sonuç üzerindeki etkisi olduğundan farklı bulunacaktır.

Epidemiyolojide “kontrol etme (düzeltme)”, gözlemlenen verilerdeki uygunsuzlukları veya sınırlamaları düzeltmeyi, karıştırıcı değişkenlerin etkisini ortadan kaldırmayı ve/veya gözlemlenen korelasyonlardan nedensel çıkarımlar yapabilmeyi amaçlayan, tüm niceliksel alanlarda bulunan bir uygulamadır. Bu düzeltilmeler, gerçek dünyada gözlemlenenleri doğrudan rapor etmek yerine, bazı uygunsuzlukların bulunmadığı hayali bir dünyada gözlemlenecek olanı modelleyerek ilerlemektedir. Bu teknikler güçlü ve kullanışlı çıkarım araçlarıdır, ancak araştırmacılar düzeltilmiş sonuçları biyolojik anlamlılık bakımından gerçek veri dünyası ile karıştırırsa bunların uygulanması tehlikeli veya zararlı olabilir. Düzeltilmeler, hangi faktörlerin birincil öneme sahip olduğuna ve hangilerinin göz ardı edildiğine ilişkin kararları gerektirir; ancak düzeltilmiş sonuçların çoğu, bu kararlar için herhangi bir açıklama veya gerekçe olmaksızın sunulmaktadır. Bu düzeltilmelerin amacının net bir şekilde ortaya konması ve doğru yorumlanması son derece önemlidir¹⁵. Konunun uzmanı klinisyen hekim ve epidemiyolog birlikte çalışarak karara varmalıdır.

Etki değiştirici (*moderator*); bir maruziyetin sonuç üzerindeki etkisinin bir şekilde başka bir maruziyetin alt gruplarına göre değişiklik göstermesidir. Böyle bir durumda maruziyet ile bu üçüncü değişken arasında sonuca yol açmak açısından bir etkileşimden (değişimden) söz edilebilir³. Araştırmacı üçüncü bir faktörden kaynaklanan bir etki değişikliği tespit ettiğinde, bu faktör artık potansiyel bir karıştırıcı olarak incelenmeyecek, bunun yerine etki değiştiricinin farklı katmanları için tüm analizler ayrı ayrı sunulacaktır¹⁴. Örneğin, astım ve COVID-19 hastalık şiddeti arasındaki ilişki incelenirken eğer yaşın farklı tabakalarında bu ilişkinin etki büyüklüğü değişiyorsa yaşın etkiyi değiştirici olduğunu düşünebiliriz. Böyle bir durumda doğru yaklaşım yaş tabakaları özelinde astım-COVID-19 ilişkisinin ayrı ayrı açıklanması olacaktır. Zira gerçek durumda bir farklılık vardır, bunun bilinmesi durumunda farklı gruplara farklı müdahale edilmesi uygun olacaktır.

Ara değişken (*mediator*); maruziyet ve sonuç arasındaki nedensel yol boyunca yer alır; maruziyetin bir sonucu olarak ortaya çıkar ve sonuca katkıda bulunan bir etkidir. Araştırmacıların, maruziyet ve sonuç ilişkisini değerlendirirken ara değişkeni körlemesine kontrol etmemeye dikkat etmeleri gerekir, çünkü bunu yapmak ilgilenilen tedavi etkisini "silme" eğiliminde olacaktır¹⁶. Gereken durumlarda araştırmacı etkenin ara değişkenin kısmi etkisinden kurtulduktan sonra hala ne kadar sonuca yol açtığını

Tanımlayıcı Epidemiyoloji

görmek-göstermek isterse ara değişkeni “bilinçli olarak” kontrol edebilir.

Bir veri setinde bazı katılımcılara ait kayıtların eksik olması (*missing*), yani değişkenlerin tüm değerleri için olmasa da bazı değerlerin eksik olması sıklıkla karşılaşılan bir durumdur. Bu sorunla baş etmenin bir yolu eksik değerlere sahip olan değişkenleri analizlerden çıkarmaktır. Bu yöntemin uygulanması kolaydır ancak sadece eksik ölçümü olan kişiler tüm çalışma içinden rastgele örneklendiğinde geçerli bir yöntemdir. Ancak sınırlı koşullar altında geçerli olması ve veri kaybına neden olması sebebiyle alternatif yöntemler üretilmiştir¹⁷. İmputasyon yöntemleri, gözlenen veri özelliklerine ve kayıp veri yüzdesine (tüm kayıtlar arasında görülen kayıp değer yüzdesi) dayalı olarak kayıp değerleri tahmin eder ve doldurur; çoklu imputasyon yaygın bir örnektir¹⁸. Eksik verileri tamamlamak için pek çok istatistiksel yöntem vardır. Eksik verinin doğru tanımlanması ve imputasyon yaparken yansız, verinin karakterini bozmadan yapmak çok önemlidir. Aksi halde eksik değerlere sahip değişkenleri analizlere almamak daha doğru olacaktır.

Etken ile sonuç arasındaki ilişkiyi incelerken diğer değişkenler (*covariates*) bu ilişkiyi etkileyebilir ve bu farklı etkileri düzgün bir şekilde ele almayan bir analiz etkenin sonuç üzerindeki gerçek etkisinin yanlış bir tahminini sağlayabilir¹⁹. Hem araştırmacı hem de araştırmayı okuyan ve klinik pratiğinde bu araştırmadan edindiği bilgiyi uygulayacak olan hekim bu değişkenlerin de farkında olmalı, tedaviyi uygularken göz önünde bulundurmalıdır.

Sonuç değişkeninin tanımlanması

Bir sonucun (*outcome, dependent variable*) oluşumunu, sıklığını veya göreceli sıklığını tanımlayabilmek için, bu sonucun kesin bir tanımına ihtiyacımız vardır. Bu sonucu ölçerken altın standart bir yöntem kullanmıyorsak, düşük duyarlılık ve özgüllüğün sonuçlarımızı nasıl etkileyebileceğini de tahmin edebilmeliyiz. Sonucu yanlış ölçtüğümüz takdirde çıkarımlarımız da yanlış olacaktır⁷.

Sonucu tanımladıktan sonra, sonuca giderken karşılaşılabilecek olası hata kaynakları (seçime bağlı ve bilgi toplamaya bağlı) konusunda dikkatli olunmalıdır. Örneğin, hataya en açık olan ve klinisyenler tarafından sıklıkla tercih edilen bir araştırma tasarımı olan hastane tabanlı vaka-kontrol çalışmaları planlarken herhangi bir hastalığı olanlar ve olmayanların başvuru olasılıklarının farklı olabileceği (*selection bias*) ve etkene maruziyet risklerinin de toplumu yansıtmayacağı akılda tutulmalıdır. Hastalık ya da etkene maruziyet durumunun saptanmasında standart yöntemler kullanılmamasına bağlı taraf tutma, olgu tanımlarının yanlış yapılmasına bağlı taraf tutma, zaman içinde sınıflandırmaların değişmesi (farklı ICD kodları), kullanılan ölçüm aletine bağlı hatalar, tanı

alma zamanları farklı olan yeni ve eski vakaların birlikte değerlendirilmesi (*Neyman bias*) gibi pek çok hata kaynağı etken ve sonuç arasındaki ilişkiyi incelerken araştırmacının ve okuyucunun yanlış sonuçlara ulaşmasına neden olabilir²⁰.

Etki büyüklüğünü ölçmek için kullanılacak ölçütün belirlenmesi

Maruz kalma ve sonuç arasındaki ilişkiyi incelerken, vermek istediğimiz etki gücü ölçütü için, araştırma tasarımına göre birden fazla seçeneğimiz vardır (odds oranı, insidans hızı, risk farkı vb.).

Epidemiyolojide risk (kümülatif insidans), “belirli bir zaman dilimi içerisinde bir olayın gerçekleşme olasılığı” olarak tanımlanmaktadır [çalışma sırasında sonucu geliştirenler/ çalışma başlangıcında risk altında ancak sonuç açısından negatif (sağlam) kişiler]³ ve birçok nedensel epidemiyolojik çalışmanın temelidir. Tartışmasız en kolay yorumlanabilir hastalık oluşum ölçüsüdür²¹. Hız hesaplamak, kişi zaman bilgisi kullanarak incelediğimiz zaman aralığında risk altında olmayan kişi süresini hariç tutmamızı sağlar ve düzeltilmiş insidans bilgisine ulaşmamızı mümkün kılar. Prevelans ise ölçtüğümüz sonucun ya da durumun sıklığının ve süresinin bir fonksiyonudur; yaygınlığı gösterir. İkincil ve üçüncül koruyucu önlemlerin planlanması amacı ile tasarlanan tanımlayıcı sorular için prevelans en uygun oluşum ölçüsü olabilir. Politika yapımcılar ve hizmet insan gücü planlayıcılar için çok değerlidir⁷. Prevalans, belirli bir zamanda bir hastalığa sahip olan kişilerin tüm grup içindeki payını ölçer ve bu nedenle, hastalığın yeni oluşma olasılığından ziyade var olan bir durumun boyut ölçüsüdür³. Odds ise grup özelinde (etkenle karşılaşanlar, vakalar, deney grubu gibi) bir olayın olma durumunun olmama durumuna oranıdır (vaka grubunda etkene maruz kalanların kalmayanlara oranı gibi)¹⁴.

Etkenin büyüklüğü (gücü) genellikle ya “rölatif risk” (RR) (kohort çalışmalarında ve müdahale çalışmalarında) ya da “tahmini rölatif risk” (OR, odds ratio) (vaka-kontrol veya kesitsel çalışmalarda) kullanılarak tahmin edilir. RR veya OR ne kadar yüksek olursa (birden ne kadar uzak olursa), etki ile sonuç arasındaki ilişki o kadar güçlü olur. Böyle bir etkinin istatistiksel önemi, ilgili RR veya OR'nin güven aralığı kullanılarak değerlendirilecektir. Hem RR hem de OR, ilişkinin boyutunu açıklamak için verilerden hesaplanan nokta tahminleridir. Bu nokta tahminleri %95 güvenle söylendiğinde güven aralıkları; “çalışma yüz kez tekrarlınsaydı doksan beşinde bu tahminlerin hangi aralıkta olacağını” verir¹⁴. Dolayısıyla gerçek değer %95 olasılıkla hangi aralık içinde olacağını gösterir. Aralık içinde gerçek değer yerinin alt ya da üst uca ne kadar yakın olduğunun kestirilmesi mümkün olmayacaktır.

Sık Yapılan Yanlışlar

Tanımlayıcı araştırmalar klinikte ve sahada çok sık kullanılır; yayınlanmış çalışmalar arasındaki payı da yüksektir. Ancak önemli kısıtlılıkları mevcuttur; tanımlayıcı araştırmaların kanıt kalitesi açısından kısıtlılıkları göz önünde bulundurulmadan yapılan çıkarsamalar hatalı sonuçlara varılmasına neden olur²². Tanımlayıcı araştırmalar kliniklerde genellikle o hastanede var olan bir hasta popülasyonu incelenerek yapılmakta ve çalışma sonucu o hasta grubuna (hedef popülasyona) genellenmektedir. Genellenebilirlik (dış geçerlilik), bir çalışmanın ortaya çıkma veya ilişkilendirme tahmininin, sonuçların elde edildiği çalışma popülasyonundan daha büyük (hedef) bir popülasyona ne ölçüde uygulanabileceği sorusuyla ilgilidir³. Genellenebilirliği sağlamanın ana ölçütü hedef popülasyonu temsil eder özellikte bir örneklem seçilmesidir²³. Örneğin, hastaneye başvuran hastalarla yapılan araştırmalarda (Berkson yanılması) hastalıkla ilgili bazı ilişkilerin farklı biçimde saptanmış olabileceği; hastaneye başvuran kişilerin daha ağır seyirli hastalıklara sahip olabileceği; bu kişilerin topluma kıyasla farkındalık, sağlık okuryazarlığı ve hastaneye ulaşım gücünün farklı olabileceği, dolayısıyla toplumu doğru yansıtamayabileceği unutulmamalıdır²⁴.

Örneklem büyüklüğünün yetersizliğinden kaynaklanan bir diğer kısıtlılık ise incelenen çalışma popülasyonundaki gözlem sayısının yetersiz olması nedeni ile gruplar arasında var olan farkın gösterilememesidir [tip-II (beta) hata].

Tanımlayıcı araştırmalarda bir “karşılaştırma” grubu olduğunda, bu grup hatalı olarak kontrol grubu gibi değerlendirilebilmekte ve çalışma tasarımı vaka-kontrol gibi sunulabilmektedir. Oysa ki vaka-kontrol çalışmalarındaki kontrol grubunun temel olarak maruz kalma durumundan bağımsız olarak seçilen, vaka olmaları dışında vakaların kaynağı olan popülasyonla benzer özelliklere sahip bir popülasyondan seçilen kişiler olması gerekmektedir³. Aksi halde çalışmaya alınacak kişiler seçilirken seçime bağlı taraf tutma ortaya çıkabilmekte, sonuçlar yanlış yorumlanabilmektedir²⁵. Vaka-kontrol araştırmaları, tanımlayıcı çalışmadan farklı olarak hipotez test etme amaçlı olduğu için mutlaka yeterli bir örneklem hesabı yapılmalı, vaka-kontrol sayıları buna göre seçilmeli, aynı tanı ve değerlendirme ölçümleri kullanılarak incelenmelidir.

Tanımlayıcı araştırmalar başta olmak üzere gözlemsel çalışmalar (*observational studies*) yapılırken etkene araştırmacı karar vermez ve incelenen olay dışındaki değişkenlerin kontrolü kısıtlı ve zordur¹. Etken dışındaki değişkenlerin iyi tanımlanması, açıklanması veya kontrol edilmesi ve bu ilişkiler yorumlanırken çok dikkatli olunması gerekmektedir.

Araştırmanın kısıtlılıklarını ve hatalarını öngörmek ve açıklamak araştırmacı için olduğu kadar okuyucu için de önemlidir. Araştırma tasarımlarına göre var olan kontrol listeleri araştırmalarda kaliteyi artırmayı ve eksik raporlama nedeniyle oluşabilecek yanlış anlaşılma ve uygulamaların önüne geçmeyi amaçlamaktadır²⁶. Mevcut konuda daha önce yapılmış çalışma sonuçlarını dikkate alarak karar veren hekimler bilgiyi kullanmadan önce bu kontrol listelerine göre araştırmayı değerlendirebilmekte ve kullanmayı planladıkları kanıtın kalitesi hakkında fikir sahibi olabilmektedir.

Epidemiyolojik hipotezleri yaratmak ve test etmek için kullanılan araştırma soruları ve tasarımların ayrımları her zaman net olmamakla birlikte genel olarak tanımlayıcı çalışmalar sağlıkla ilgili olayları tanımlamak ve etiyolojik hipotezleri yaratmak/taramak amacıyla kullanılmaktadır. Belirli bir araştırma sorusunun farklı yaklaşımlar kullanılarak ele alınabileceğini unutmamak önemlidir². Çalışma tasarımının analitik veya tanımlayıcı olmasından bağımsız olarak, her çalışmanın tanımlayıcı bir komponentinin olduğu; verilerin bütünüyle, doğru yöntemlerle değerlendirilmediği ve yanlış yorumlandığı takdirde yanlış sonuçlar elde edileceği unutulmamalıdır. Örneğin, kohort araştırmalarında kohort özelliklerinin belirlenmesi, randomize kontrollü çalışmada deney ve kontrol kollarının ne kadar benzer olduğunun sunulması, vaka-kontrol çalışmada kontrollerin uygunluğu vb. için mutlaka ilk olarak tanımlayıcı tablolar sunulmalıdır.

Uzun yıllardır gözlemsel tipte analitik araştırmaların raporlanmasında yol gösterici olarak kullanılan STROBE kriterleri benzeri kontrol listeleri vaka sunumu ve vaka serisi için kullanılan CARE kontrol listesi dışında, sadece tanımlayıcı araştırmaların raporlanmasında dikkat edilmesi gereken noktalar için Lesko CR ve ark. bir kontrol listesi hazırlamış olup, bu listenin tanımlayıcı araştırmaları okumak, değerlendirmek veya rapor etmek için sağlık çalışanlarına yardımcı olacağı düşünülmektedir^{7,27}. Türkçe bu tür bir kaynak kullanımında olmadığı için Lesko CR ve ark. hazırladığı tablo, yöntemlerin ana özelliklerini de belirterek detaylandırılmış, aşağıda modifiye haliyle sunulmuştur (Tablo I).

Tablo I. Tanımlayıcı araştırmaların raporlarına dahil edilmesi gereken öğeler

| | |
|-----------------------|---|
| Başlık ve özet | -Tanımlayıcı bir çalışma olduğunu başlıkta veya özetle açıkça belirtin. -Çalışma popülasyonunu, hedef popülasyonu, çalışmada bulunan sonucu kısaca özetleyin. Başlığı okuyan kişi çalışmada ne yapıldığını, kendi hastası için uygun olup olmadığını kabaca anlayabilmelidir. |
| Giriş | -Çalışmanın bilimsel gerekçesini ve amaçlarını sonuçlardan elde edilebilecek eylemleri de içerecek şekilde belirtin. Araştırmacı çoğu durumda literatürde eksik olan bir bilgiyi tamamlamak, kendi popülasyonunda tekrar etmek için araştırma yapacaktır. Tanımlayıcı çalışmada hedef esas |

Tanımlayıcı Epidemiyoloji

| | |
|---------------|---|
| | <p>olarak kendi çalıştığı kurum/yerde sunulan hizmet özelliklerini değerlendirmek, gelecek için yapılacak planlara ışık tutmaktır. Kullanılacak anketin uygunluğundan, uygulama süresine kadar; hasta profilinin detayından, varsa sistematik değişimlere kadar bilgi toplanabilir ki bu da karar vericilere önemli kanıt sağlayacaktır. Çalışma sonuçları eyleme dönüşmeyecek ise emek boşa gidebileceği için giriş bölümünde araştırmayı yapan kişiler başta olmak üzere, çalışmayı destekleyen ve okuyanların da bu eylemlerden haberdar olması önemlidir.</p> <p>-Amacı belirtirken; hedef popülasyon (çalışma sonucunda alınan kararlardan kimler etkilenecek), çıkarımda bulunulan sağlık durumu, etki büyüklüğünün ölçümü, varsa herhangi bir tabakalandırma değişkeni belirtin. Tabakalandırma hangi değişkenin alt gruplarına özel analiz yapıldığı bilgisidir. Tabakalama için çalışmaya başlamadan önce yeterli literatür bilgisi olması gerekir, ancak bazı durumlarda bu tür bir varsayım ile yola çıkılıp, fark gösterilmez ise sonrasında birleştirme yöntemi de denenebilir. Çalışmada veriler birleşik girilir ya da analiz edilirse, ayırıştırma yapılamayacağı için her durumda detaylı başlayıp, fark gözlenmez ise birleştirmek esas olmalıdır.</p> |
| Yöntem | <p>-Çalışma tasarımını belirtin. Bunu yazarken bağımlı ve bağımsız değişkenleri açıkça belirtmek, hangisinden yola çıktığınızı doğru ifade etmek önem taşır.</p> <p>-Hedef popülasyonu kişi, yer ve zaman açısından ayrıntılı olarak tanımlayın.</p> <p>-Çalışma popülasyonuna dahil etme, dışlama kriterlerini açıklayın.</p> <p>-Çalışma popülasyonunun ikamet ettiği ve verilerin toplandığı yer ve zamanın özelliklerini açıklayın.</p> <p>-Tüm değişkenleri, potansiyel etki değiştirici ve karıştırıcı faktörleri tanımlayın. Nasıl toplandığını veya oluşturulduğunu açıklayın.</p> <p>-(Varsa) Takip başlangıcını, takip süresini, sağlık durumunun bireyler için özetlendiği zaman aralığını belirtin.</p> <p>-Sonucun ne zaman ve nasıl ölçüldüğünü belirtin. Sonuç tanımının altın standarda göre duyarlılığı ve özgüllüğüne yönelik tahminleri belirtin. İkincil sonuçları veya ilgilenilen yarışan olayları listeleyin.</p> <p>-Herhangi bir tabakalama yapılmışsa veya model oluşturulmuşsa kontrol edilen değişkenleri yazın. Özellikle modellemede nasıl bir yöntem izlendiğinin açıklanması önemlidir. Model açıklayıcı, istatistiksel açıdan anlamlı, öngörücü özellikler esas alınarak yapılabilir. Prediktif bir modellemede yer alan bağımsız değişken sonuç ile nedensel bir ilişki taşımaz iken, DAG yapılmaksızın kurulan bir modelin açıklayıcılığı ve nedenselliğini sadece istatistiksel analizlere dayalı tanımlamak mümkün olmayacaktır.</p> <p>-İlgili her değişken için, veri kaynaklarını ve değerlendirme yöntemlerinin ayrıntılarını belirtin. Eğer birden fazla grup varsa, yöntemlerin karşılaştırılabilir olup olmadığını açıklayın.</p> <p>- Potansiyel yanlışlıkları ve yanlışlık kaynaklarını çözmeye yönelik çabaları tanımlayın.</p> <p>-(Varsa) Örneklem büyüklüğüne nasıl ulaşıldığını açıklayın.</p> <p>-Hedeflenen hastalık oluşum ölçüsünü tahmin etmek için kullanılan istatistiksel yöntemleri açıklayın.</p> <p>-Eksik verilerin nasıl ele alındığını açıklayın.</p> <p>-Herhangi bir düzeltme/standardizasyon yapılacaksa amacını belirtin.</p> <p>- Yöntem kısmında çoğu makale kullanılan istatistiksel paket programları, grafiksel gösterim paketlerini isim olarak yazmakta; hatta analizler bazı durumlarda sadece bu kadar bilgi içermektedir. Bu yazım kullanılan paket programları kaynak göstermek, lisanslı kullanıldığını ifade etmek dışında, programın kısıtlı/farklı özelliklerinden yararlanıldığını ifade etmek için değerlidir. Programların farklı sürümleri analize ek imkan sağladığı için sürüm bilgisi gerekli olduğu gibi, günümüzde açık erişimli olan R benzeri programlarda kullanılan/eklenen paketler analize getirdikleri katkı açısından bilgi vereceği için istatistiksel analiz kısımlarında yer vermek önem taşır.</p> <p>-Çalışmada hasta için kullanılan ölçüm aletleri laboratuvar gereçleri, ölçme yöntemi detayı da bu bölümde yer almalıdır.</p> |

| | |
|-----------------|--|
| | <p>Kullanılan alet/yöntem sonucu etkileyeceği için okuyucu bu bilgiyi yöntem kısmında görebilmelidir.</p> <p>- Yöntemde, ayrıca, tekrarlayan ölçümler, alt grup analizleri, duyarlılık hesaplamaları yapıldı ise bu bilgiler de metinde yer almalıdır.</p> |
| Bulgular | <p>- Her bir çalışma aşamasındaki bireylerin sayısını bildirin, bu bilgileri bir akış diyagramında özetleyin. Bu gösterim okuyucunun çalışmaya hakimiyetini kolaylaştırır. Akış şemasında kayıp gözlemler varsa zamanı ve özelliğinin belirtilmesi uygun olacaktır.</p> <p>-Çalışmaya dâhil olan katılımcıların özellikleri (demografik, klinik, sosyolojik), maruziyetleri ve olası karıştırıcı değişkenleri hakkında bilgileri tablo şeklinde özetleyin.</p> <p>-İlgili her değişken için eksik verisi olan katılımcıların sayısını belirtin. Tablolarda toplam sayıları farklı ise bunun bildirilmesi önemli olup, sonuçlar açıklanırken, çalışmaya başlanan grup genelinde kayıplar varsa bunun boyutu ve önemi tartışılmalıdır. On bin kişi hakkında bilgi verirken, hipotez yaratmak için sadece 525 kişi üzerinden bir analiz sunuluyorsa bu kişilerin özellikleri ayrıca tanımlanmalıdır.</p> <p>-Çalışma örneklemini veya hedef popülasyonları yeniden yapılandırmak için herhangi bir ağırlıklandırma veya imputasyon yapıldıysa, bu popülasyonlar için sütunlar ekleyin. Ağırlıklandırma (weighting) örneğe alınırken grup içinde seçimde farklı yüzdelere kullanıldıysa (örneğin yatan hastaların bir serviste tümü alınırken diğerinde 1/10 kadarı alınmış ise), ya da katılım farklı oldu ise (örneğin kadınların %90'ı anketi cevap vermiş ama erkeklerin sadece 1/3'ü anketi tamamlamış ise) grup genelinde cevap verenler/dahil edilenler üzerinden eksiklerin tamamlanması amacıyla bir çarpım yapılabilir. Buna ağırlıklandırma denir. Yukarıdaki örnekte cevap veren her kadın 100/90 kadını temsil ederken, her cevap veren erkek 100/30 erkek için cevap vermiş kabul edilebilir. Bu tür ağırlıkların (cevap verenlerin vermeyenleri ne kadar temsil ettiği bilgisi ile) istatistik uzmanı desteğinde hesaplanması önemlidir.</p> <p>- İlgilenilen etki büyüklüğü ölçümünün genel (tabakalandırılmamış) bir tahminini sunun.</p> <p>-Kaba ve (varsa) "düzeltilmiş" (herhangi bir ağırlıklandırma veya imputasyondan sonra) tahminleri raporlayın. Örnek üzerinden yapılan tüm hesaplamaları "gerçeğin tahmini" (estimate) kabul edilir ve mutlaka güven aralığı (confidence interval) eşliğinde verilmelidir. Bir grup hakkında bilgi veriyorsanız ve o grubun tümüne gitmiyorsanız, gerçeği tam/doğru olarak yakalayamayacağınız açıktır. Tanımlayıcı çalışmada bir genelleme yapmayacağınız dahi, grubun ortalaması verilirken dağılım/yayılm ölçütlerinin de verilmesi bu nedenle gereklidir.</p> <p>- (Varsa) yapılan diğer analizleri- örneğin alt grup analizlerini, etkileşim etkilerini ve duyarlılık analizlerini bildirin.</p> <p>-Çalışmanın amaçlarını belirleme aşamasında yapılacak analizlere de karar verilmelidir. Bulgular bölümünde orijinal çalışma protokolünde planlanmış başlıkların sunulması önemlidir. Analizler yapıldıkça ortaya çıkan, önemli bulunan detaylar sunulacak ise bunların belirtilmesi önemlidir. Bazı çalışmalarda hedef başka iken bulunan diğer sonuçların dikkat çektiği ve primer amaç verisi gibi sunulması nadir değildir. Çalışmalarda Tip 1 hata her zaman söz konusu olabileceği için özellikle "plansız" alt grup analizlerinde bulunan bulgular dikkatle ele alınmalı ve yeterince tartışılmalıdır.</p> |
| Tartışma | <p>-Çalışma hedeflerine atıfta bulunarak temel sonuçları özetleyin.</p> <p>-Potansiyel seçim yanlışlığı ve ölçüm hatası kaynaklarını ve bu yanlışlıkları azaltmaya yönelik her türlü girişimi özetleyin. Potansiyel yanlışlığın hem yönünü hem de büyüklüğünü tartışın.</p> <p>-Tanımlayıcı sonuçların nedensel yorumlarından ve etki büyüklüğü ölçümlerinde tabakaya özgü farklılıkları aşırı yorumlamaktan kaçının.</p> <p>-Bu çalışmanın sonuçlarının halk sağlığını veya klinik uygulamaları nasıl bilgilendirebileceğini veya iyileştirebileceğini açıklayın.</p> <p>-Çalışmanın sınırlılıklarını tartışın.</p> <p>-Çalışmanın fon kaynağı varsa açıklayın.</p> |

- Tanımlayıcı çalışmalarda çoğu durumda benzer çalışmaları bulunarak "... isimli çalışmada...bulunmuştur" şeklinde referans gösterilmektedir. Oysa ki tartışmanın amacı "neden" benzer ya da farklı bulunduğunun tartışılmasıdır. Konuyla ilgili literatür özeti giriş ve genel bilgilerde sunulmalı; tartışmada "hedeflenen, beklenen" durumlara kıyasla bulgular tartışılmalı; olası farklılıkların yönetsel/kurumsal/demografik vb. özellikler ile ilişkilendirilmesi yapılmalıdır. Tartışma "bulguları aşmamalıdır".

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Derleme makale olduğundan etik kurul onayı gerekmemektedir.

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: B.Ç., H.U., E.K.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: B.Ç., H.U., E.K.

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Bu çalışmada finansal destek kullanılmamıştır.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Tezcan S. Temel epidemiyoloji. Hipokrat Kitabevi. 2017;305–16.
2. Hennekens CH, Buring JE. Epidemiology in medicine. In: Epidemiology in medicine. 1987. p. 383–383.
3. Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. Modern epidemiology [Internet]. Vol. 3. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia; 2008 [cited 2023 Nov 1]. Available from: [https://www.annemergmed.com/article/S0196-0644\(08\)01394-2/abstract](https://www.annemergmed.com/article/S0196-0644(08)01394-2/abstract)
4. Grimes DA, Schulz KF. An overview of clinical research: the lay of the land. Lancet Lond Engl. 2002 Jan 5;359(9300):57–61.
5. Hayran M. Sağlık araştırmaları için temel istatistik. Omega Araştırma; 2011.
6. Lash TL, Vanderwille TJ, Haneuse S, Rothman KJ. Modern Epidemiology. 4th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2021.
7. Lesko CR, Fox MP, Edwards JK. A Framework for Descriptive Epidemiology. Am J Epidemiol. 2022 Nov 19;191(12):2063–70.
8. Fox MP, Edwards JK, Platt R, Balzer LB. The Critical Importance of Asking Good Questions: The Role of Epidemiology Doctoral Training Programs. Am J Epidemiol. 2020 Apr 2;189(4):261–4.
9. Hernán M, Hsu J, Healy B. A Second Chance to Get Causal Inference Right: A Classification of Data Science Tasks. CHANCE. 2019 Jan 2;32:42–9.
10. Lesko CR, Buchanan AL, Westreich D, Edwards JK, Hudgens MG, Cole SR. Generalizing Study Results: A Potential Outcomes Perspective. Epidemiology. 2017 Jul;28(4):553.
11. Rothman KJ, Gallacher JEJ, Hatch EE. Why representativeness should be avoided. Int J Epidemiol. 2013 Aug;42(4):1012–4.
12. Westreich D, Greenland S. The table 2 fallacy: presenting and interpreting confounder and modifier coefficients. Am J Epidemiol. 2013 Feb 15;177(4):292–8.
13. Greenland S, Pearl J, Robins JM. Causal diagrams for epidemiologic research. Epidemiol Camb Mass. 1999 Jan;10(1):37–48.
14. Cakir B. Do not get confused by the confounders: identification and control of confounders in medical research. J Public Health Bangk. 2004;2(1):34–43.
15. Kaufman JS. Statistics, Adjusted Statistics, and Maladjusted Statistics. Am J Law Med. 2017 May;43(2–3):193–208.
16. Vetter TR, Mascha EJ. Bias, Confounding, and Interaction: Lions and Tigers, and Bears, Oh My! Anesth Analg. 2017 Sep;125(3):1042–8.
17. Little RJ, Rubin DB. Statistical Analysis with Missing Data. 2019.
18. Sterne JAC, White IR, Carlin JB, Spratt M, Royston P, Kenward MG, et al. Multiple imputation for missing data in epidemiological and clinical research: potential and pitfalls. BMJ. 2009 Jun 29;338:b2393.
19. Williamson T, Ravani P. Marginal structural models in clinical research: when and how to use them? Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc. 2017 Apr 1;32(suppl 2):ii84–90.
20. Bias ÇBSA. Tipleri, sınıflandırılması, nedenleri, önleme yöntemleri-I. Türkiye Klin J Med Sci 2005 25 100. 2005;110.
21. Cole SR, Hudgens MG, Brookhart MA, Westreich D. Risk. Am J Epidemiol. 2015 Feb 15;181(4):246–50.
22. Grimes DA, Schulz KF. Descriptive studies: what they can and cannot do. Lancet Lond Engl. 2002 Jan 12;359(9301):145–9.
23. ÇAKIR B. Sağlık araştırmalarında "Bias"(yanlılık, taraf tutma): tipleri, sınıflandırılması, nedenleri, önleme yöntemleri-II. Türkiye Klin Tıp Bilim Derg. 2005;25(2):280–8.
24. YILDIZ F, Okyay P. SAĞLIK ARAŞTIRMALARINDA YAN TUTMA (BİAS) VE YAN TUTMANIN DEĞERLENDİRİLMESİ. ESTÜDAM Halk Sağlığı Derg. 2019;4(2):219–31.
25. Dhaifalah I, Havalova J, Langova D, Cuckle H. Antenatal screening for thyroid dysfunction: pre-term birth, low birth-weight, and growth restriction. J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet. 2024 Dec;37(1):2300416.
26. TAZEGÜL G, YILDIZ F, Can Ö, ÖZDEMİR M. Sağlık Araştırmalarında Yazım Kılavuzları: Kaliteli ve Şeffaf Yazım Önerileri ve Örnekleri. Akademisyen Kitabevi; 2022.
27. EQUATOR Network | Enhancing the QUALITY and Transparency Of Health Research [Internet]. [cited 2023 Dec 21]. Available from: <https://www.equator-network.org/>

DERLEME

Mesafe Koşularında Performansı Etkileyen Fizyolojik, Mekanik ve Genetik Farklılıklar

Selen YILDIZ, Selma Arzu VARDAR

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye.

ÖZET

Koşu sporuna katılım dünyada her geçen gün artmaktadır. Koşu yarışları mesafe uzunluklarına göre sprint, orta mesafe, uzun mesafe ve ultramaraton olarak sınıflandırılmaktadır. Amatör veya profesyonel koşucular yarış rakiplerinden erken bitirmek ve kişisel rekorlarını kırmak için çabalamaktadır. Maksimal oksijen tüketimi (VO_2 maks), koşu ekonomisi, kas lifi özellikleri gibi fizyolojik özellikler ile yarışa başlangıç aşamaları, adım uzunluğu ve frekansı, ayak vuruş şekli gibi mekanik özellikler koşu performansını etkileyen faktörlerdendir. Ayrıca alfa-aktinin-3 (ACTN3) ve anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) gibi genlerin de koşu performansıyla ilişkili olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu derlemede sprint koşularından ultramaraton koşularına kadar olan çeşitli mesafelerde yarışan koşucuların performansını etkileyen fizyolojik, mekanik, genetik faktörleri incelenmek amaçlanmıştır. Koşu performansını etkileyen bu faktörlerin yarış mesafesine göre değişkenlik gösterdiği görülmektedir. Koşu antrenmanlarının ve yarış sırasındaki koşu tekniğinin fizyolojik, mekanik, genetik faktörlerle ilişkisinin incelenmesi, koşucu performansının iyileştirilmesinde ve koşu sırasında mevcut performansın etkin kullanımında rol oynayabilir. Ayrıca bu konuda bilgi düzeyinin artması koşu öncesi ve yarış esnasındaki sakatlanmalar gibi olumsuz tıbbi durumların önüne geçilmesine yardımcı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Koşu. Atletik Performans. Koşu Ekonomisi. VO_2 maks.

Physiological, Mechanical and Genetic Differences Affecting Performance in Distance Running

ABSTRACT

Participation in running is increasing day by day in the world. Running races are classified as sprint, middle-distance, long-distance, and ultramarathon according to their distance lengths. Amateur or professional runners struggle to finish the race earlier than their competitors and break their records. Physiological factors such as maximal oxygen consumption (VO_2 maks), running economy, muscle fiber properties, and mechanical factors such as race start phases, stride length and frequency, and foot strike pattern affect running performance. Additionally, some studies also show that genes such as alpha-actinin-3 (ACTN 3) and angiotensin-converting enzyme (ACE) may affect running performance. In this review, the physiological, mechanical and genetic factors affecting the performance of runners competing in various distances from sprint to ultramarathon were aimed to be examined. It is observed that the factors influencing running performance vary according to the race distance. Investigating the relationship between physiological, mechanical, and genetic factors and running technique during running training and racing can play a role in improving runner performance and effective utilization of current performance before running. In addition, increasing the level of knowledge on this subject may help to prevent adverse medical conditions such as injuries before and during the race.

Key Words: Running. Athletic Performance. Running Economy. VO_2 max.

Geliş Tarihi: 25.Nisan.2024

Kabul Tarihi: 18.Mayıs.2024

Dr. Selen YILDIZ
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Fizyoloji Anabilim Dalı,
Balkan Yerleşkesi, D Blok Kat:2 22030
Edirne, Türkiye.
Tel: 0284 235 76 41
E-posta: selendns@gmail.com

Yazarların ORCID Bilgileri:

Selen YILDIZ: 0009-0008-7106-5422

Selma Arzu VARDAR: 0000-0002-1073-1718

Koşu sporunun sağlık için kardiyovasküler sistem hastalıkları, kanser vb. tüm nedenlere bağlı ölüm riskini azalttığına dair birçok yararlı yönü bilinmektedir¹. Sportif koşular farklı mesafelere göre gruplanmakta olup katılan kişilerin sayısı azımsanmayacak düzeydedir. Koşu sporuna katılımın artmasıyla birlikte koşu yarışları dünya çapında ilgi çeken spor olayları haline gelmiştir. Örneğin ülkemizde ilk kez 1970’li yıllarda Asya- Avrupa Koşusu adıyla koşulmuş olan, günümüzde Dünya Atletizm Birliği tarafından “altın” kategoride tanımlanan İstanbul Maratonu ve beraberinde yapılan Halk koşusuna 2023 yılında 45 bin kişi katılım göstermiştir^{2,3}.

Koşunun özel ekipman ve beceri gerektirmemesi, kolaylıkla yapılabilir olması bu spora eğilimi artırmaktadır. Koşu yarışlarında koşucuların amaçları yarışmayı rakiplerinden daha kısa sürede bitirmek veya amatör olarak günlük yaşamlarına katmış oldukları bu aktivite açısından kişisel rekorlarını kırmaktır. Mesafe uzunluklarına göre koşular sprint (100-400 m), orta mesafe (800-3000 m) uzun mesafe (5000 m- maraton) ve ultramaraton olarak farklı sınıflara ayrılabilir⁴. Koşu sporunun sağlık açısından fizyolojik ve psikolojik birçok yararlı yönü bulunmaktadır. Bunun yanı sıra, bazı olumsuz etkiler oluşturan durumlara yol açabileceği de belirtilmektedir. Koşuya bağlı diz, ayak bileği yaralanmaları gibi kas iskelet rahatsızlıkları görülebilmektedir⁵. Ayrıca maraton ve ultramaraton gibi uzun süren koşulara bağlı dehidratasyon, sodyum iyon dengesizlikleri gibi patolojik durumların oluştuğu belirtilmektedir⁶. Bu durumların önlenmesinde rol oynayabilecek en uygun antrenmanların, beslenme yöntemlerinin ve ekipmanların kullanılabilmesi için koşular ile ilgili bilgi birikiminin artması önem taşımaktadır. Bu makalede farklı koşu tiplerinin kendine has önem taşıyan fizyolojik, mekanik ve genetik özellikleri güncel literatür bilgisine dayanılarak incelenmiştir.

Sprint Koşuları

Olimpik yarışmalarda sprint koşuları mesafeye göre 100 m, 200 m ve 400 m olarak tanımlanmıştır⁷. Sprint koşularının süresi genelde bir dakikanın altındadır ve diğer koşularda olduğu gibi ana amaç mesafeyi en kısa sürede kat etmektir. Biyomekanik açıdan sprint koşularında koşunun hızı zamana göre incelendiğinde 3 farklı aşamadan bahsedilmekte olup bu aşamalar hızlanma, sabit hız ve yavaşlama olarak belirtilmektedir⁸. Hızlanma fazı sprint yarışları için önemli bir bileşen olup 100 m gibi kısa mesafe koşularında performans hızlı ivmelenmeyle oldukça fazla ilişkilidir. Örneğin, bir 100 m koşusunda, kat edilen ilk 40-60 m sporcunun hızlanma fazını, daha sonraki 10-30 m hızını koruduğu sabit hız fazı, koşunun son bulduğu son 10-20 m ise yavaşlama fazını oluşturmaktadır⁴.

Sporcunun, koşuya başlamadan önce, hazır durumda ayaklarını yerleştirdiği ve blok olarak tanımlanan aparatlardan koşuya başlangıç yapmasının koşu performansına etkisi pek çok çalışmada incelenmiştir. Bloklar arası ön ve arka mesafenin orta düzey bir aralıkta (30-50 cm) olmasının, bloklara uygulanan kuvvet ve itme süresi açısından daha iyi bir başlangıç sağladığı gösterilmiştir⁹. Cavedon ve ark.¹⁰ orta düzeyde blok mesafe aralığına ek olarak ön blok ile başlangıç çizgisi arasında olan mesafenin bacak uzunluğunun %50'sine ayarlanmasının başlangıç performansını iyileştireceğini bildirmiştir. Ancak yine

de optimum bir set pozisyonundan söz edilememektedir¹¹.

Son zamanlarda yapılan incelemelere göre, en iyi koşu derecelerine sahip sprinterlerin kısa sürelerde büyük itiş gücü üretebildikleri, daha yüksek blok hızı ve ivmesi gösterdikleri belirtilmektedir^{12,13}. Sprint koşucuları bloklardan kalktıktan sonra, adım uzunluğunu ve hızını artırarak hızlanır⁸. Hızlanma fazında adım uzunluğu düzenli olarak artarken adım frekansı daha ilk adımlarda maksimum düzeyine (3. adımdan sonra %90) ulaşır ve faz boyunca sabit seyredir¹³. Daha kısa temas süreleri de yüksek koşu hızıyla ilişkilendirilmiştir^{14,15}.

Sprint koşularında başlangıç sinyaline olabildiğince hızlı cevap verebilmek için motor sinir entegrasyonu önem taşımaktadır¹⁶. Kısa sürede bitirilen bu tür koşuları yapan sporcularda görsel, propriyoseptif ve vestibüler sistemlerden gelen impulslar, kasların kasılma ve gevşemelerini düzenlemede önemli rol oynamaktadır. Bu süreci değerlendirebilmek amacıyla koşu sporcusunun reaksiyon süresi belirlenmektedir. Reaksiyon süresi, koşucunun başlangıç sinyali sesi ile başlangıç bloklarına basınç uygulayabildiği zaman arasındaki süre olarak tanımlanmıştır⁸. Bu süre sprint koşularını en iyi düzeyde koşan atletlerde 200 ms'den kısadır. Ancak bununla birlikte reaksiyon süresi performans seviyeleri ile tam bir korelasyon göstermemektedir^{8,17}.

Sprint koşusunun metabolik özelliklerine bakıldığında, bu koşular asıl olarak anaerobik metabolizmaya dayanmaktadır. Erkek ve kadın koşucular için 100 m ve 200 m koşularında anaerobik enerji katkısının sırasıyla yaklaşık %79-%75 ve %72-%67 olduğu tahmin edilmektedir¹⁸. Koşu için vücuda gerekli olan enerji ilk 10 saniyeye kadar adenozin trifosfat (ATP) depolarından, fosfokreatin yıkımından ve glikolizden sağlanır. Fosfokreatin yıkımı ilk 3 saniyede ATP oluşumuna %70 katkı sağlarken daha sonrasında bu etki azalmakta ve bunun yerine anaerobik metabolizmayı desteklemek üzere glikoliz artmaktadır^{19,20}. Fosfokreatin ve glikolizden sağlanan maksimum ATP miktarı anaerobik kapasite olarak isimlendirilmiş olup sprint koşuları anaerobik kapasitenin kullanılmasına neden olmaktadır²¹. Sprint koşularında koşulan 400 m mesafe boyunca, süreyle birlikte artan anaerobik talep kan laktat seviyelerine de yansımaktadır ve bu nedenle kan laktat ölçümleri anaerobik kapasiteyi tahmin etmekte kullanılmaktadır²².

Sprint performansını etkileyen başlıca faktörler arasında iskelet kasının kütlesi, kas lifi içeriği ve fasikül uzunluğu sayılabilir^{23,24}. İskelet kasi farklı kas liflerinden oluşan heterojen bir yapıda olup Tip 2a lifleri hızlı oksidatif ve glikolitik liflerdir. Bu liflerin, Tip 1 liflere göre kasılma hızları fazladır fakat yorulmaya daha az dirençlidirler. Bu zamana kadar yapılan çalışmalarda, sprint koşularında daha çok

Mesafe Koşuları ve Performans

önem taşıyan nöromusküler gücün kas hacmiyle ilişkili olduğu, sprinterlerin daha fazla kas kütlesi ve hızlı kas lifi tiplerine sahip olduğu gösterilmiştir²⁵⁻²⁷. Miller ve ark.²⁶ elit sprinterlerde kalça ekstansör kasların daha büyük boyutlara sahip olduğunu ve bunun performansla ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Sprint koşularındaki hızlanma ve sabit hız aşamasındaki koşu hızı ile bacak ekstansör kası olan vastus lateralis kasındaki Tip 2 lif oranı arasında ilişki olduğu saptanmıştır⁸. Ayrıca, sprint performansı ile alt ekstremite kaslarının fasikül uzunlukları arasında korelasyon olduğu bildirilmiştir. Kas fasiküllerinin uzun olmasının sarkomerin daha yavaş kısalmasını sağlayarak daha fazla kuvvet geliştirilmesine neden olabileceği belirtilmektedir^{28,29}.

Orta Mesafe Koşuları

Orta mesafe koşuları ortalama 2-10 dakika kadar sürer ve atletizm programlarında yer alan orta mesafe yarışları ise genelde 800 m, 1500 m ve 3000 m koşularından oluşmaktadır³⁰. Orta mesafe koşuları hızlı koşmanın yanı sıra aynı zamanda ekonomik hareket etmeyi gerektirir. Yarışlarda etkili bir final bitişi için, özellikle sonlara doğru hızın arttığı bir tempo benimsemek önerilir^{31,32}. Orta mesafe koşucularının sprint ve uzun mesafe koşucularının karışımı bir koşu tekniği benimsediği belirtilmektedir³³.

Mesafe koşucuları daha hızlı koşmak için adım uzunluğunu ve frekansını artırmaya çalışırken temas süresini de kısaltırlar. Ancak kısa yerle temas süresi ve yüksek frekans metabolik maliyeti arttırmaktadır. Chapman ve ark.³⁴ yapmış olduğu çalışmada koşu hızı arttıkça yerle temas süresinde azalma, adım uzunluğu ve frekansında artma olduğunu göstermiştir. Aynı çalışmada koşu hızı saniyede 5 metreden 7 metreye çıkarıldığında orta mesafe koşucularında koşunun metabolik maliyeti %24,5; uzun mesafe koşucularında %31,1 artış göstermiştir. Bu nedenle mesafe yarışları boyunca hızı aynı şekilde sürdürmek mümkün olmayıp bitişe yakın hızlanmak için özellikle bu kısımda yerle teması kısaltmak ve adım frekansını artırmak yararlı görülmektedir³⁵.

Orta mesafe koşularına metabolik açıdan bakıldığında, 1500 m üzerindeki koşularda enerji asıl olarak aerobik metabolizmadan sağlanırken, glikoliz ve laktat da anaerobik metabolizmayı gerçekleştirmede enerji kaynağı olmayı sürdürür³⁶. Aerobik sistemin 400 m, 800 m ve 1500 m yarışları için yaklaşık katkısı sırasıyla yaklaşık %43, %66, %84'tür ve bu koşularda aerobik enerji sistemine geçişin ilk 15-30 saniyelik zaman diliminde gerçekleştiği gösterilmiştir^{37,38}. Koşu performansı farklı yöntemlerle belirlenmeye çalışılmaktadır. Performansın bir göstergesi olan maksimal oksijen tüketimi (VO₂maks) kavramı, kişinin yoğun egzersiz sırasında artan efora rağmen

oksijen alımında artışın daha fazla yükselmediği bir maksimum değere ulaşması olarak tanımlanmıştır³⁹. Sporcuların 100 m'den 3000 m'ye kadar olan koşucu yarışlarındaki sportif performansları ile VO₂maks düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde, VO₂maks düzeyleri koşu mesafesi fazla olan sporcularda daha yüksektir. Kısa mesafe koşucularında ise VO₂maks ile performans tahmininin doğruluğu net olmayıp 1500 m'den daha kısa mesafelerde VO₂maks'ın performansı tahmin etme doğruluğunun daha az olduğu belirtilmiştir⁴⁰. Bu nedenle koşu sporunda performansı tahmin etmeye yönelik başka parametrelerin değerlendirilmesi söz konusudur. Örneğin, anaerobik hız rezervi (ASR) bir sporcunun maksimal sprint hızı ile maksimal oksijen alımındaki hızı (vVO₂maks) arasındaki farktır⁴¹. Sandford ve ark.⁴² yaptıkları çalışmalarda 800 m koşu performansı ile ASR arasında güçlü bir ilişki göstermelerine rağmen yaptıkları bir diğer çalışmada büyük ASR'ye sahip sporcuların daha yavaş 1500 m koşu performansı gösterdiklerini bulmuşlardır⁴³. Bu durumun, iki koşu mesafesine aerobik katkının farklı olmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Orta mesafe koşu performansı ile ilişkili bir diğer belirleyici faktör olan koşu ekonomisi, belirli bir koşu hızında submaksimal oksijen tüketimi olarak tanımlanmaktadır⁴⁴. Koşu ekonomisi verimli bir performansın göstergesi olarak kabul edilebilir. Ingham ve ark.⁴⁵ 800 m ve 1500 m koşucularının koşu performanslarının %95,9'nun VO₂maks ve koşu ekonomisi ile açıklanabileceğini bildirmiştir. Yukarıdaki performans belirleyicilere ek olarak, egzersiz sırasında kabul edilen laktat eşiği değeri 4 mmol olup bu değer üzerinde laktik asit birikimi aerobik metabolizmayı kısıtlayan bir faktör olarak düşünülmektedir⁴⁶. Kadın elit atletlerde yapılan çalışmada kan laktat birikiminin başlangıcı veya kan laktat eşiği gibi kan laktat değişkenlerinin 800 m ile 3000 m arası orta mesafe koşularında performansı öngördüğü bildirilmiştir⁴⁷.

Koşu performansında vücut kompozisyonu da önemli rol oynamaktadır. Vücut yağ oranında her %1'lik artışın VO₂maks değerinde %1'den biraz daha fazla düşüşe neden olduğu belirtilmiştir⁴⁸. Orta mesafe koşucularının diğer koşucu gruplarına göre daha uzun boylu ve deri altı yağ dokularının daha az olduğu şeklinde saptamalar bulunmaktadır^{49,50}.

Kas liflerinde değişimler açısından bakıldığında, dayanıklılık mesafe koşucularında yavaş kasılan lifler olan Tip 1 lifler daha yüksek oranda bulunur⁵¹. Fakat Tip 2 liflerin Tip 1 liflere göre daha üstün anaerobik metabolizma kapasitesine sahip olduğu da düşünüldüğünde, daha fazla Tip 2 kas liflerine sahip olmanın orta mesafe gibi hem aerobik hem de anaerobik metabolizmanın aktif olduğu koşularda son tur hızı için önemli ve yarar sağlayan bir özellik olabileceği de belirtilmektedir⁵².

Uzun Mesafe Koşuları

Koşu türlerinden bir diğer ana kategoriye oluşturan uzun mesafe koşuları 5 000 m, 10 000 m ve maraton koşuları içermektedir⁵³. Uzun mesafe koşularında, koşucular genellikle hızlı başlangıç yaparlar ve orta kısımda yavaşlayıp bitişe doğru tekrar hızlanırlar, fakat koşu boyunca çok fazla hız değişikliği yapmamak gerektiği de önerilmektedir^{7,54,55}. Uzun mesafe koşularında performans belirteci olan inceleme yöntemleri açısından, performansın %70'inin koşu ekonomisi, VO₂max ve laktat eşiği ile değerlendirilebileceği belirtilmektedir⁵⁶. Ancak uzun mesafe performansında bu belirleyici faktörler arasında en önemlisinin koşu ekonomisi olduğu düşünülebilir. Koşu ekonomisi, uzun mesafe koşularında önemli bir performans belirteci olup, benzer VO₂maks değerlerine sahip koşucularda koşu ekonomisi ile elde edilen değerler değişkenlik göstermektedir^{57,58}. Bu nedenle koşu ekonomisi ile elde edilen farklı sonuçların daha belirgin bir tanımlama oluşturabildiği, yarışlarda mesafe uzadıkça koşu ekonomisi bulgularının daha önemli duruma geldiği belirtilmektedir⁵⁹. Yüksek eğitilmiş mesafe koşucularının karşılaştırıldığı bir çalışmada 5000-10 000 km uzun mesafe koşucularının diğer gruplara göre daha yüksek VO₂maks ve koşu ekonomisi değerlerine sahip olduğu gösterilmiştir⁶⁰.

Koşu şekli ve kinetiği açısından düşünüldüğünde uzun mesafe koşularında incelenen başlıca faktörler arasında, ayak vuruş şekilleri bulunmaktadır. Ayak vuruş şekillerinin araştırıldığı çalışmalarda farklı sonuçlar ortaya konmuştur. Ayaklarının orta kısmına basarak koşan atletlerin ayaklarının arka ya da topuk kısmına basan koşuculara göre ekonomik bir koşu için avantajlı olduğu gösterilmiş olsa da⁶¹ ayak vuruş şekilleri arasında fark olmadığını gösteren çalışmalarda vardır⁶². Koşucular uzun mesafe koşusuna yanıt olarak adım sıklığını arttırmakta ve adım uzunluğunu ise azaltmaktadır⁶³ ancak bu konuda bireysel tercihlerin yararlı olduğu da düşünülebilir. Deneyimli koşucuların seçtikleri adım frekansı ve uzunluğu ekonomik olarak en uygun adım frekansından %3 daha hızlı ve adım uzunluğundan %3 daha kısadır^{64,65}.

Metabolik açıdan düşünüldüğünde, uzun süreli egzersiz sırasında vücutta glikojen depoları azaldıkça enerji sağlamak için serbest yağ asitlerinin oksidasyonu artmaktadır⁶⁶. Ancak yağ dokusu enerji sağlanmasına katkı sağlıyor olsa da gerekenden fazla yağ dokusunun taşınması da metabolik maliyeti arttırmaktadır⁴⁸. Bu nedenle uzun mesafe koşularından olan yarı maraton koşucularında yapılan bir çalışmada vücut kütlesi ve vücut yağ yüzdesinin düşük olması yarışın kısa sürede bitirilmesiyle ilişkilendirilmiştir^{67,68}. Uzun mesafe koşucularının kas liflerinin bu koşu türüne uygun özellikler gösterdiği

düşünülebilir. Uzun mesafe koşucularını da içeren geniş bir tanımlama yapmak gerekirse, dayanıklılık sporcularında Tip 1 kas lifi baskındır ve bu kaslar daha aktif oksidatif enzimlere sahiptirler⁵¹.

Koşu sporu mesafeye göre geniş bir sınıflandırmaya sahip olduğundan farklı koşu tiplerine kardiyak adaptasyonda değişim olup olmadığı merak konusudur. Sprint koşularından maratona kadar farklı mesafelerde koşmuş sporcuların kalplerinin ekokardiyografi ile incelendiği Legaz Arrese ve ark'nın⁶⁹ çalışmasında diyastol sonu sol ventrikül iç çapının ve sol ventrikül ağırlığının koşu mesafesiyle arttığı ve bu artışın tüm mesafe koşucularında birbirine benzer bir şekilde sol ventrikül genişlemesiyle karakterize eksantrik hipertrofi şeklinde olduğu ortaya konmuştur. Ancak sağ ventrikül çapının ise sadece maraton koşucularında arttığı gösterilmiştir.

Sprint ve mesafe koşucularının 3 yıl boyunca takip edildiği bir başka çalışmada, bu bulgularla uyumlu olarak koşucuların kalplerinin eksantrik hipertrofi gösterdiği bulunmuş ve bu durumda diyastol sonu sol ventrikül iç çapının, koşu performansını öngören bir belirteç olabileceği düşünülmüştür⁷⁰. Ayrıca bu iki çalışmada sol ventrikül genişlemesine rağmen sistolik fonksiyonun korunmuş olarak bulunması elit koşucularda sol ventrikül büyümesinin bir fizyolojik adaptasyon olduğunu göstermektedir^{69,70}. Christou ve ark.⁷¹ yapmış oldukları çalışmada ise sağ ventrikül genişlemesinin maraton performansıyla ilişkili olduğu ve maraton koşucularında sağ ventrikül genişlemesinin yararlı bir miyokardiyal adaptasyon olabileceği belirtilmiştir.

Ultramaraton Koşuları

Klasik maraton mesafesi olan 42195 m'lik bir koşudan daha uzun koşular ultramaraton olarak kabul edilirler. Bu koşular 6 saat veya daha uzun süren yarışlardır. Bu yarışlar tek etaplı veya ardışık günlerde gerçekleşen çok etaplı etkinlikler olarak gerçekleşebilmektedir⁷².

Ultramaraton performansında hız stratejileri önemli bir yer almaktadır. Diğer koşu etkinliklerinde genellikle koşucular hızlı bir başlangıç yaparlar, sonra yavaşlarlar ve son kısımda tekrar hızlanırlar, ancak ultramaraton koşucuları daha az hız değişikliği göstererek daha eşit bir tempo sergilerler⁷³⁻⁷⁵. Koşu ile ilgili araştırmalara göre, artan koşu hızı gövde ve baş dengesinin korunmasını zorlaştırabilmektedir, bu durumun koşu verimliliğinin bozulmasına neden olacağı düşünülmektedir. Bazı çalışmalar elit koşucuların dikey salınımı daha az yaptıklarını ve üst vücut dengesinin daha kolay koruduklarını göstermiştir⁷⁶.

Mesafe Koşuları ve Performans

Ultramaraton performansını etkileyen diğer unsurlar ise VO_2 maks, vVO_2 maks, koşu ekonomisi, koşucunun antropometrik özellikleri, yaş, diz ekstansör kaslarının gücü ve yorgunluğa direnci gibi faktörlerdir⁷⁷⁻⁷⁹. Elit ultramaraton koşucuları elit maraton koşucularına göre daha düşük VO_2 maks değerlerine sahiptir. Erkek koşucular 42.2 km yarışlarında ortalama %82 VO_2 maks, 84.64 km yarışlarında ise ortalama %67 VO_2 maks değerinde koşmaktadır⁸⁰.

Ayrıca ultramaraton koşucularının yaşları diğer koşu türlerini yapan koşuculara göre belirgin bazı özellikler göstermektedir. Ultramaraton koşucuları ortalama olarak 45 yaşındadır ve maraton koşularına göre daha yaşlıdır^{81,82}. Koşu süresi ve yarış bitirme sayısı arttıkça ultramaraton koşucusunun en iyi performans yaşı da artmaktadır⁸³. Nikolaidis ve ark.'nın 1975 ile 2016 yılları arasında 50 km ultramaraton koşucularını incelediği çalışmada 1 yıllık yaş gruplarında ilk 10'da bitiren sporcuların koşu hızının en yüksek olduğu yaş 41'dir⁸⁴. De Souza ve ark.'nın 2010-2020 yılları arasında 180 km'yi aşan ultramaraton yarışlarını incelediği çalışmada en yüksek performansların ortalama 45 yaşlarında olduğu gösterilmiştir⁸⁵. Yaşla birlikte VO_2 maks'da azalmalar görülsede^{86,87} antrenman hacminin fazla olması ve yüksek deneyim birikimi daha iyi bir bitiş performansı için önemli faktörler arasındadır⁸⁸. Maraton koşucuları ile 100 km ultramaraton koşucularının antrenman özellikleri karşılaştırıldığında ultramaraton koşucularının haftalık antrenman hacmi daha fazla olup haftalık koşu kilometresiyle yarış süresi ilişkili bulunmuştur⁸⁹.

Vücut kompozisyonu açısından bakıldığında, ultramaraton koşucuları diğer koşucularla karşılaştırıldığında daha düşük vücut yağ oranına sahiptir^{79,90}. Düşük yağ yüzdesi ultramaraton performansında avantaj sağlamaktadır^{89,91}. Ultramaraton koşucularının iskelet kaslarının Tip 1 liflerine özgü seçici bir hipertrofi olabilir. Tip 1 lifler daha zengin bir vaskülasyona sahiptir ve hem Tip 1 hem de Tip 2 liflerin çapı bu sporcularda daha genişlemiştir⁹².

Koşu sporunda özellikle maraton ve ultra maraton koşusu gibi uzun mesafeleri içeren koşuların solunum sistemini etkileyebileceği yönünde bulgular mevcuttur. Bu mesafe koşularının öncesi ve hemen sonrası yapılan spirometrik ölçümlerde solunum fonksiyonlarında %10-15 aralığında azalmalar olduğu ve maksimum statik ağız basıncı manevraları kullanılarak dolaylı olarak yapılan ölçümlerde ise %15-25 aralığında solunum kası yorgunluğu belirtileri gözlemlenmiştir⁹³. Solunum fonksiyonlarında spirometrik değerlerdeki azalma özellikle solunum sistemi rahatsızlığı olan koşucular için önemli olabilir ve performansı etkileyebilir. Solunum kası yorgunluğu açısından bakıldığında ise, oluşan yorgunluk belirtileri koşu performansını sınırlayıcı bir faktör olabilir.

Spirometre ile yapılan solunum fonksiyon değerlendirmelerine ek olarak, farklı yöntemlerle incelenen inspiratuar ve/veya ekspiratuar solunum kaslarının kuvvet üretme kapasitesindeki değişim, solunum kası yorgunluğunu gösterebilmektedir⁹⁴. Ayrıca, solunum kas yorgunluğu daha kısa koşu mesafelerinde de görülebilmektedir. Toshiyuki ve ark.'nın⁹⁵ yapmış oldukları çalışmada 400 m ve 800 m koşularından sonra da inspiratuar kas yorgunluğu gelişebileceği gösterilmiştir. Bu açıdan bakıldığında solunum kaslarını güçlendiren antrenmanlar, solunum kası yorgunluğunu azaltarak koşu performansını artırmaya fayda sağlayabilir.

Koşu Performansı ile Genetik İlişkisi

Farklı koşu türlerinde genetik özelliklerin rolünün incelenmesinde alfa aktinin ve bu proteini kodlayan alfa- aktinin-3 (ACTN3) genindeki değişimler sıklıkla incelenmiştir. Alfa aktinin, aktinler arası bağlantı sağlayan, iskelet kasında miyofibril kontraksiyonunu düzenleyici yapısal bir proteindir⁹⁶. ACTN3 geninin R alelinde alfa aktinin üretimi olurken X alelindeki genetik değişiklikler alfa aktinin üretimini durdurmaktadır. Bu nedenle homozigot X aleli olan bireylerde alfa aktinin ifadesi eksiktir ve popülasyonlar arası farklılık olsa da bireylerin %16'sında alfa aktinin eksikliği olduğu düşünülmektedir⁹⁷. Alfa aktinin eksikliği glikojen fosforilaz aktivitesini azaltır ve enerji kullanımını daha çok oksidatif metabolizma yönünde artırır. Bu durumun dayanıklılık performansını artırabileceği belirtilmiştir⁹⁸. Yang ve ark.'nın yaptığı çalışmada Avustralyalı sprint koşucularında kontrole göre ACTN3 geninin RR genotipi sıklığı daha yüksek, XX genotipinin sıklığı ise daha düşük bulunmuştur⁹⁹. Benzer şekilde Yunan ve Finli sprinterlerde yapılan çalışmalarda XX aleli yaygınlığı az bulunmuştur^{100,101}. Bu bulgulara rağmen genotipin koşu performansı üzerine etkisi ile ilgili bulgular kesin bir yönü işaret etmekte yeterli gibi görünmemektedir. Yapılan bazı çalışmalarda, XX genotipinin dayanıklılık performansına avantaj sağlayabileceği düşünülse de performansın bu durumla ilişkili olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur^{102,103}.

İncelenen bir diğer gen anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) genidir. ACE geninin "I" ve "D" olmak üzere iki aleli olup "D" aleli yüksek ACE aktivitesi gösterir¹⁰⁴. "I" aleli dayanıklılık "D" aleli ise güç odaklı sporlar ile ilişkilendirilmiştir¹⁰⁵. Zhang ve ark. yaptığı çalışmada "I" aleli artışının Tip 1 kas lifi yüzdesini artırdığını ve "D" aleli artışının da Tip 2 kas lifi yüzdesini artırdığını göstermiştir¹⁰⁶. D genotipi ile artan anjiyotensin 2 kas büyümesini uyarıcı bir etkiye sahip olabilir. Bu etki güç odaklı sporlarda faydalı olabilecek kas kütesinin gelişimini destekleyebilirken "I" aleli kas verimliliğini artırarak dayanıklılık

sporlarında performansa katkıda bulunabilir¹⁰⁷. Türk sporcularda yapılan çalışmada DD genotipinin kısa süreli aerobik dayanıklılık performansı ile ilişkili olabileceği bulunmuştur¹⁰⁸. ACE genotipi performans ile ilişkisinin gösterilemediği sonuçlar da mevcuttur^{103,109,110}.

1980'li yıllardan bu yana, maraton ya da ultramaraton gibi uzun mesafe koşuları sırasında veya sonrasında sersemleme, yorgunluk, bulantı, kusma, konfüzyon, koma gibi bulguların görülmesinin önemli bir nedeninin egzersizle ilişkili hiponatremi olabileceği anlaşılmıştır⁷². Egzersizle ilişkili hiponatremi, yarışma ya da etkinlik sırasında terlemeye bağlı sodyum eksikliğinden kaynaklanabileceği gibi yarışma öncesinde ve sırasında fazla sıvı alımına bağlı göreceli bir sodyum azlığından da kaynaklanabilmektedir¹¹¹. Farklı uzun mesafe koşularında, egzersizle ilişkili hiponatremiye bağlı ölümler de görülmüş olup bu ciddi durumun gelişimini önlemek açısından bilgilendirici rehberler hazırlanmıştır¹¹¹. Bu rehberler ile koşu öncesi ve sırasında aşırı sıvı alımı tehlikesine ve vücut sodyum düzeyinin önemine dikkat çekilmektedir. Atletlerin aktiviteler sırasında vücut ağırlığı değişimine çok dikkat etmesi önerilmekte, aktivite sırasında kilo alımının tehlikeli olabileceği belirtilmektedir. Aşırı dehidratasyonu önlemek için yeterli sıvı alımı sağlanmalıdır ancak bu noktada aşırı sıvı alımından da kaçınmak gerekir. Uygun sıvı alımı için sporcuların susadığı zaman su içmeleri önerilmektedir^{112,113}.

Sonuç

Sonuç olarak bu derlemede vurgulandığı gibi koşu yarışlarında sporcunun performansını etkileyen birçok faktör bulunmaktadır. Koşu sporu 100 m'den başlayan sprint koşularından 100 km ve daha üzeri mesafeleri içeren ultramaraton yarışlarına kadar çok çeşitli mesafeleri içermektedir. Koşucunun performansını etkileyen faktörlerde bu yarış mesafelerine göre değişiklik göstermektedir.

Sprint koşucularında performans bloktaki hızlı başlangıç şekli ve yüksek koşu hızıyla ilişkili olup metabolik olarak anaerobik metabolizmaya bağlıdır. Fazla kas kütlesi ve Tip 2a kas lifi oranı ayrıca uzun kas lifi sprint performansına katkı sağlamaktadır. Sprint koşucuları için başlangıç performansını iyileştirebilecek taktiklerin ve koşu hızını artıracak kas adaptasyonları sağlayan antrenmanların daha fazla incelenmesine ihtiyaç vardır. Orta mesafe koşularında hızlı olmak kadar koşuyu ekonomik koşmak da önemlidir. Yarışma sırasındaki koşu mesafesi arttıkça aerobik metabolizmanın katkısı artmaktadır. Koşu mesafesinin uzamasıyla performans ilişkisi değişse de VO₂maks, koşu ekonomisi ya da ASR, orta mesafe koşularında performansı belirlemede kullanılan önemli parametrelerdir. Mesafe artışına bağlı olarak

VO₂maks ve koşu ekonomisinde artış görülmektedir. Ancak performans için koşu ekonomisinin daha önemli olduğu düşünülebilir. Ultramaraton koşucuları uzun mesafe koşucularından farklı olarak daha yaşlı olup koşu deneyimleri performansı artırabilmektedir. Tüm bu faktörler göz önüne alındığında, genel olarak mesafe koşucularının koşu ekonomilerini iyileştirmeye yönelik fizyolojik ve antrenman özelliklerinin araştırılması ve bu konudaki bilgilerin artması koşu performansının gelişmesi açısından yarar sağlayabilir.

Son yıllardaki araştırma bulgularına göre koşu performansının genetik özellikleri ile ilgili çalışmalarda çelişkili sonuçlar olduğu görülmektedir. Performansa tek bir gen yerine çoklu gen varyasyonlarının katkı sağladığını düşünülebilir. Yapılacak ileri araştırmalarda birden fazla genin incelenmesine ve daha büyük kohort çalışmalarının yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Birçok kişinin yaptığı bir spor olan koşuda, yarışlar esnasında ortaya çıkabilecek sakatlıklar, sıvı dengesizlikleri, sodyum iyon bozuklukları, beslenme bozuklukları gibi durumlarda yarış performansı olumsuz etkilediğinden dikkat edilmesi ve koşucuların bilgilendirilmesi gereken önemli konulardır.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Derleme türü bu makalede etik kurul onayı alınması gerekmemektedir.

Araştırmacı Katkı Beyanı:

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

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Bu çalışmamıza finansal destek sağlanmamıştır.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Pedisic Z, Shrestha N, Kovalchik S, et al. Is running associated with a lower risk of all-cause, cardiovascular and cancer mortality, and is the more the better? A systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med* 2020; 54(15): 898-905.
2. 45'incisi yapılan Türkiye İş Bankası İstanbul Maratonu 5.11.2023. <https://www.taf.org.tr/Haber/Detay/45incisi-yapilan-turkiye-is-bankasi-istanbul-maratonu-kosuldu> (accessed 03.07.2024).
3. İstanbul Maratonu Hakkında. 2020. <https://maraton.istanbul/istanbul-maratonu-hakkinda/> (accessed 03.07.2024).
4. Thompson MA. Physiological and Biomechanical Mechanisms of Distance Specific Human Running Performance. *Integr Comp Biol* 2017; 57(2): 293-300.
5. Kakouris N, Yener N, Fong DTP. A systematic review of running-related musculoskeletal injuries in runners. *J Sport Health Sci* 2021; 10(5): 513-22.
6. Spittler J, Oberle L. Current Trends in Ultramarathon Running. *Current Sports Medicine Reports* 2019; 18(11): 387-93.

Mesafe Koşuları ve Performans

7. Casado A, Hanley B, Jiménez-Reyes P, Renfree A. Pacing profiles and tactical behaviors of elite runners. *J Sport Health Sci* 2021; 10(5): 537-49.
8. Mero A, Komi PV, Gregor RJ. Biomechanics of sprint running. A review. *Sports Med* 1992; 13(6): 376-92.
9. Slawinski J, Dumas R, Cheze L, et al. Effect of postural changes on 3D joint angular velocity during starting block phase. *J Sports Sci* 2013; 31(3): 256-63.
10. Cavedon V, Bezodis NE, Sandri M, et al. Effect of different anthropometry-driven block settings on sprint start performance. *Eur J Sport Sci* 2023; 23(7): 1110-20.
11. Bezodis NE, Salo AI, Trewartha G. Relationships between lower-limb kinematics and block phase performance in a cross section of sprinters. *Eur J Sport Sci* 2015; 15(2): 118-24.
12. Graham-Smith P, Colyer SL, Salo AI. Differences in ground reaction waveforms between elite senior and junior academy sprinters during the block phase and first two steps. *International Journal of Sports Science & Coaching* 2020; 15(3): 418-27.
13. Rabita G, Dorel S, Slawinski J, et al. Sprint mechanics in world-class athletes: a new insight into the limits of human locomotion. *Scand J Med Sci Sports* 2015; 25(5): 583-94.
14. Morin JB, Bourdin M, Edouard P, et al. Mechanical determinants of 100-m sprint running performance. *Eur J Appl Physiol* 2012; 112(11): 3921-30.
15. Paradisis GP, Bissas A, Pappas P, et al. Sprint mechanical differences at maximal running speed: Effects of performance level. *J Sports Sci* 2019; 37(17): 2026-36.
16. Vellucci CL, Beaudette SM. A need for speed: Objectively identifying full-body kinematic and neuromuscular features associated with faster sprint velocities. *Front Sports Act Living* 2022; 4: 1094163.
17. Tønnessen E, Haugen T, Shalfawi SA. Reaction time aspects of elite sprinters in athletic world championships. *J Strength Cond Res* 2013; 27(4): 885-92.
18. Duffield R, Dawson B, Goodman C. Energy system contribution to 100-m and 200-m track running events. *J Sci Med Sport* 2004; 7(3): 302-13.
19. Santos JA, Affonso HO, Boullosa D, et al. Extreme blood lactate rising after very short efforts in top-level track and field male sprinters. *Res Sports Med* 2022; 30(5): 566-72.
20. Sahlin K. Muscle energetics during explosive activities and potential effects of nutrition and training. *Sports Med* 2014; 44 Suppl 2(Suppl 2): S167-73.
21. Medbø JI, Mohn AC, Tabata I, et al. Anaerobic capacity determined by maximal accumulated O₂ deficit. *J Appl Physiol (1985)* 1988; 64(1): 50-60.
22. Korhonen MT, Suominen H, Mero A. Age and sex differences in blood lactate response to sprint running in elite master athletes. *Can J Appl Physiol* 2005; 30(6): 647-65.
23. Korhonen MT, Mero AA, Alén M, et al. Biomechanical and skeletal muscle determinants of maximum running speed with aging. *Med Sci Sports Exerc* 2009; 41(4): 844-56.
24. Kumagai K, Abe T, Brechue WF, et al. Sprint performance is related to muscle fascicle length in male 100-m sprinters. *J Appl Physiol (1985)* 2000; 88(3): 811-6.
25. Handsfield GG, Knaus KR, Fiorentino NM, et al. Adding muscle where you need it: non-uniform hypertrophy patterns in elite sprinters. *Scand J Med Sci Sports* 2017; 27(10): 1050-60.
26. Miller R, Balshaw TG, Massey GJ, et al. The Muscle Morphology of Elite Sprint Running. *Med Sci Sports Exerc* 2021; 53(4): 804-15.
27. Andersen JL, Klitgaard H, Saltin B. Myosin heavy chain isoforms in single fibres from m. vastus lateralis of sprinters: influence of training. *Acta Physiol Scand* 1994; 151(2): 135-42.
28. Abe T, Kumagai K, Brechue WF. Fascicle length of leg muscles is greater in sprinters than distance runners. *Med Sci Sports Exerc* 2000; 32(6): 1125-9.
29. Lin YC, Pandy MG. Predictive Simulations of Human Sprinting: Effects of Muscle-Tendon Properties on Sprint Performance. *Med Sci Sports Exerc* 2022; 54(11): 1961-72.
30. Trowell D, Phillips E, Saunders P, Bonacci J. The relationship between performance and biomechanics in middle-distance runners. *Sports Biomech* 2021; 20(8): 974-84.
31. Casado A, Renfree A. Fortune Favors the Brave: Tactical Behaviors in the Middle-Distance Running Events at the 2017 IAAF World Championships. *Int J Sports Physiol Perform* 2018; 13(10): 1386-91.
32. Mytton GJ, Archer DT, Turner L, et al. Increased variability of lap speeds: differentiating medalists and nonmedalists in middle-distance running and swimming events. *Int J Sports Physiol Perform* 2015; 10(3): 369-73.
33. Cunningham R, Hunter I, Seeley MK, Feland B. Variations in running technique between female sprinters, middle, and distance runners. *International journal of exercise science* 2013; 6: 6.
34. Chapman RF, Laymon AS, Wilhite DP, et al. Ground contact time as an indicator of metabolic cost in elite distance runners. *Med Sci Sports Exerc* 2012; 44(5): 917-25.
35. Hanley B, Merlino S, Bissas A. Biomechanics of World-Class 800 m Women at the 2017 IAAF World Championships. *Front Sports Act Living* 2022; 4: 834813.
36. Ward-Smith AJ. The bioenergetics of optimal performances in middle-distance and long-distance track running. *J Biomech* 1999; 32(5): 461-5.
37. Duffield R, Dawson B, Goodman C. Energy system contribution to 400-metre and 800-metre track running. *J Sports Sci* 2005; 23(3): 299-307.
38. Spencer MR, Gastin PB. Energy system contribution during 200- to 1500-m running in highly trained athletes. *Med Sci Sports Exerc* 2001; 33(1): 157-62.
39. Hill AV, Lupton H. Muscular Exercise, Lactic Acid, and the Supply and Utilization of Oxygen. *QJM: An International Journal of Medicine* 1923; os-16(62): 135-71.
40. Legaz-Arrese A, Munguia-Izquierdo D, Nuviala A, et al. Average VO₂max as a function of running performances on different distances. *Science & Sports* 2007; 22: 43-9.
41. Blondel N, Berthoin S, Billat V, Lensele G. Relationship between run times to exhaustion at 90, 100, 120, and 140% of vVO₂max and velocity expressed relatively to critical velocity and maximal velocity. *Int J Sports Med* 2001; 22(1): 27-33.
42. Sandford GN, Allen SV, Kilding AE, Ross A, Laursen PB. Anaerobic Speed Reserve: A Key Component of Elite Male 800-m Running. *Int J Sports Physiol Perform* 2019; 14(4): 501-8.
43. Sandford GN, Rogers SA, Sharma AP, et al. Implementing Anaerobic Speed Reserve Testing in the Field: Validation of vVO₂max Prediction From 1500-m Race Performance in Elite Middle-Distance Runners. *Int J Sports Physiol Perform* 2019; 14(8): 1147-50.
44. Costill DL, Thomason H, Roberts E. Fractional utilization of the aerobic capacity during distance running. *Med Sci Sports* 1973; 5(4): 248-52.
45. Ingham SA, Whyte GP, Pedlar C, et al. Determinants of 800-m and 1500-m running performance using allometric models. *Med Sci Sports Exerc* 2008; 40(2): 345-50.
46. Brandon LJ. Physiological factors associated with middle distance running performance. *Sports Med* 1995; 19(4): 268-77.
47. Yoshida T, Udo M, Iwai K, et al. Significance of the contribution of aerobic and anaerobic components to several distance running performances in female athletes. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1990; 60(4): 249-53.

48. Londeree BR. The use of laboratory test results with long distance runners. *Sports Med* 1986; 3(3): 201-13.
49. Stachoń A, Pietraszewska J, Burdukiewicz A. Anthropometric profiles and body composition of male runners at different distances. *Sci Rep* 2023; 13(1): 18222.
50. Sánchez Muñoz C, Muros JJ, López Belmonte Ó, Zabala M. Anthropometric Characteristics, Body Composition and Somatotype of Elite Male Young Runners. *Int J Environ Res Public Health* 2020; 17(2).
51. Costill DL, Daniels J, Evans W, et al. Skeletal muscle enzymes and fiber composition in male and female track athletes. *J Appl Physiol* 1976; 40(2): 149-54.
52. Bellinger P, Derave W, Lievens E, et al. Determinants of last lap speed in paced and maximal 1500-m time trials. *Eur J Appl Physiol* 2021; 121(2): 525-37.
53. Casado A, Hanley B, Santos-Concejero J, Ruiz-Pérez LM. World-Class Long-Distance Running Performances Are Best Predicted by Volume of Easy Runs and Deliberate Practice of Short-Interval and Tempo Runs. *J Strength Cond Res* 2021; 35(9): 2525-31.
54. Díaz JJ, Fernández-Ozcorta EJ, Santos-Concejero J. The influence of pacing strategy on marathon world records. *Eur J Sport Sci* 2018; 18(6): 781-6.
55. Haney TA Jr., Mercer JA. A Description of Variability of Pacing in Marathon Distance Running. *Int J Exerc Sci* 2011; 4(2): 133-40.
56. di Prampero PE, Atchou G, Brückner JC, Moia C. The energetics of endurance running. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1986; 55(3): 259-66.
57. Conley DL, Krahenbuhl GS. Running economy and distance running performance of highly trained athletes. *Med Sci Sports Exerc* 1980; 12(5): 357-60.
58. Morgan DW, Baldini FD, Martin PE, Kohrt WM. Ten kilometer performance and predicted velocity at VO₂max among well-trained male runners. *Med Sci Sports Exerc* 1989; 21(1): 78-83.
59. Conley DL, Krahenbuhl GS, Burkett LN. Training for Aerobic Capacity and Running Economy. *Phys Sportsmed* 1981; 9(4): 107-46.
60. Maldonado S, Mujika I, Padilla S. Influence of body mass and height on the energy cost of running in highly trained middle- and long-distance runners. *Int J Sports Med* 2002; 23(4): 268-72.
61. Di Michele R, Merni F. The concurrent effects of strike pattern and ground-contact time on running economy. *J Sci Med Sport* 2014; 17(4): 414-8.
62. Ogueta-Alday A, Rodríguez-Marroyo JA, García-López J. Rearfoot Striking Runners Are More Economical Than Midfoot Strikers. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 2014; 46(3): 580-5.
63. Kim HK, Mirjalili SA, Fernandez J. Gait kinetics, kinematics, spatiotemporal and foot plantar pressure alteration in response to long-distance running: Systematic review. *Hum Mov Sci* 2018; 57: 342-56.
64. de Ruiter CJ, Verdijk PW, Werker W, Zuidema MJ, de Haan A. Stride frequency in relation to oxygen consumption in experienced and novice runners. *Eur J Sport Sci* 2014; 14(3): 251-8.
65. Moore IS. Is There an Economical Running Technique? A Review of Modifiable Biomechanical Factors Affecting Running Economy. *Sports Med* 2016; 46(6): 793-807.
66. Costill DL. Physiology of marathon running. *Jama* 1972; 221(9): 1024-9.
67. Nikolaidis PT, Knechtle B. Predictors of half-marathon performance in male recreational athletes. *Excli j* 2023; 22: 559-66.
68. Ogueta-Alday A, Morante JC, Gómez-Molina J, García-López J. Similarities and differences among half-marathon runners according to their performance level. *PLoS One* 2018; 13(1): e0191688.
69. Legaz Arrese A, Serrano Ostáriz E, González Carretero M, Lacambra Blasco I. Echocardiography to measure fitness of elite runners. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18(5): 419-26.
70. Legaz-Arrese A, González-Carretero M, Lacambra-Blasco I. Adaptation of left ventricular morphology to long-term training in sprint- and endurance-trained elite runners. *Eur J Appl Physiol* 2006; 96(6): 740-6.
71. Christou GA, Pagourelis ED, Deligiannis AP, Kouidi EJ. Exploring the Anthropometric, Cardiorespiratory, and Haematological Determinants of Marathon Performance. *Front Physiol* 2021; 12: 693733.
72. Knechtle B, Nikolaidis PT. Physiology and Pathophysiology in Ultra-Marathon Running. *Front Physiol* 2018; 9: 634.
73. Bossi AH, Matta GG, Millet GY, et al. Pacing Strategy During 24-Hour Ultramarathon-Distance Running. *Int J Sports Physiol Perform* 2017; 12(5): 590-6.
74. Suter D, Sousa CV, Hill L, et al. Even Pacing Is Associated with Faster Finishing Times in Ultramarathon Distance Trail Running-The "Ultra-Trail du Mont Blanc" 2008-2019. *Int J Environ Res Public Health* 2020; 17(19).
75. Lambert MI, Dugas JP, Kirkman MC, Mokone GG, Waldeck MR. Changes in Running Speeds in a 100 KM Ultra-Marathon Race. *J Sports Sci Med* 2004; 3(3): 167-73.
76. Lin SP, Sung WH, Kuo FC, Kuo TB, Chen JJ. Impact of Center-of-Mass Acceleration on the Performance of Ultramarathon Runners. *J Hum Kinet* 2014; 44: 41-52.
77. Garbisu-Hualde A, Santos-Concejero J. What are the Limiting Factors During an Ultra-Marathon? A Systematic Review of the Scientific Literature. *J Hum Kinet* 2020; 72: 129-39.
78. Lazzer S, Salvadego D, Rejc E, et al. The energetics of ultra-endurance running. *Eur J Appl Physiol* 2012; 112(5): 1709-15.
79. Knechtle B, Rüst CA, Knechtle P, Rosemann T. Does Muscle Mass Affect Running Times in Male Long-distance Master Runners? *Asian J Sports Med* 2012; 3(4): 247-56.
80. Davies CT, Thompson MW. Aerobic performance of female marathon and male ultramarathon athletes. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1979; 41(4): 233-45.
81. Hoffman MD, Fogard K. Demographic characteristics of 161-km ultramarathon runners. *Res Sports Med* 2012; 20(1): 59-69.
82. Hoffman MD, Wegelin JA. The Western States 100-Mile Endurance Run: participation and performance trends. *Med Sci Sports Exerc* 2009; 41(12): 2191-8.
83. Knechtle B, Valeri F, Zingg MA, Rosemann T, Rüst CA. What is the age for the fastest ultra-marathon performance in time-limited races from 6 h to 10 days? *Age (Dordr)* 2014; 36(5): 9715.
84. Nikolaidis PT, Knechtle B. Age of peak performance in 50-km ultramarathoners - is it older than in marathoners? *Open Access J Sports Med* 2018; 9: 37-45.
85. de Souza RF, Santos MMS, Thuany M, et al. Ultramarathon Evaluation above 180 km in relation to Peak Age and Performance. *Biomed Res Int* 2022; 2022: 1036775.
86. Pimentel AE, Gentile CL, Tanaka H, Seals DR, Gates PE. Greater rate of decline in maximal aerobic capacity with age in endurance-trained than in sedentary men. *J Appl Physiol (1985)* 2003; 94(6): 2406-13.
87. Higginbotham MB, Morris KG, Williams RS, Coleman RE, Cobb FR. Physiologic basis for the age-related decline in aerobic work capacity. *Am J Cardiol* 1986; 57(15): 1374-9.
88. Tanda G, Knechtle B. Effects of training and anthropometric factors on marathon and 100 km ultramarathon race performance. *Open Access J Sports Med* 2015; 6: 129-36.

Mesafe Koşuları ve Performans

89. Rüst CA, Knechtle B, Knechtle P, Rosemann T. Similarities and differences in anthropometry and training between recreational male 100-km ultra-marathoners and marathoners. *J Sports Sci* 2012; 30(12): 1249-57.
90. Hoffman MD, Lebus DK, Ganong AC, Casazza GA, Van Loan M. Body composition of 161-km ultramarathoners. *Int J Sports Med* 2010; 31(2): 106-9.
91. Knechtle B, Knechtle P, Rosemann T, Senn O. What is associated with race performance in male 100-km ultra-marathoners--anthropometry, training or marathon best time? *J Sports Sci* 2011; 29(6): 571-7.
92. Crenshaw AG, Fridén J, Thornell LE, Hargens AR. Extreme endurance training: evidence of capillary and mitochondria compartmentalization in human skeletal muscle. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1991; 63(3-4): 173-8.
93. Tiller NB. Pulmonary and Respiratory Muscle Function in Response to Marathon and Ultra-Marathon Running: A Review. *Sports Med* 2019; 49(7): 1031-41.
94. NHLBI Workshop summary. Respiratory muscle fatigue. Report of the Respiratory Muscle Fatigue Workshop Group. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142(2): 474-80.
95. Ohya T, Yamanaka R, Hagiwara M, Oriishi M, Suzuki Y. The 400- and 800-m Track Running Induces Inspiratory Muscle Fatigue in Trained Female Middle-Distance Runners. *J Strength Cond Res* 2016; 30(5): 1433-7.
96. Blanchard A, Ohanian V, Critchley D. The structure and function of alpha-actinin. *J Muscle Res Cell Motil* 1989; 10(4): 280-9.
97. North KN, Yang N, Wattanasirichaigoon D, et al. A common nonsense mutation results in alpha-actinin-3 deficiency in the general population. *Nat Genet* 1999; 21(4): 353-4.
98. Berman Y, North KN. A gene for speed: the emerging role of alpha-actinin-3 in muscle metabolism. *Physiology (Bethesda)* 2010; 25(4): 250-9.
99. Yang N, MacArthur DG, Gulbin JP, et al. ACTN3 genotype is associated with human elite athletic performance. *Am J Hum Genet* 2003; 73(3): 627-31.
100. Niemi AK, Majamaa K. Mitochondrial DNA and ACTN3 genotypes in Finnish elite endurance and sprint athletes. *Eur J Hum Genet* 2005; 13(8): 965-9.
101. Papadimitriou ID, Papadopoulos C, Kouvatzi A, Triantaphyllidis C. The ACTN3 gene in elite Greek track and field athletes. *Int J Sports Med* 2008; 29(4): 352-5.
102. Eynon N, Duarte JA, Oliveira J, et al. ACTN3 R577X polymorphism and Israeli top-level athletes. *Int J Sports Med* 2009; 30(9): 695-8.
103. Papadimitriou ID, Lockey SJ, Voisin S, et al. No association between ACTN3 R577X and ACE I/D polymorphisms and endurance running times in 698 Caucasian athletes. *BMC Genomics* 2018; 19(1): 13.
104. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, et al. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest* 1990; 86(4): 1343-6.
105. Puthuchery Z, Skipworth JR, Rawal J, et al. The ACE gene and human performance: 12 years on. *Sports Med* 2011; 41(6): 433-48.
106. Zhang B, Tanaka H, Shono N, et al. The I allele of the angiotensin-converting enzyme gene is associated with an increased percentage of slow-twitch type I fibers in human skeletal muscle. *Clin Genet* 2003; 63(2): 139-44.
107. Jones A, Montgomery HE, Woods DR. Human performance: a role for the ACE genotype? *Exerc Sport Sci Rev* 2002; 30(4): 184-90.
108. Cam FS, Colakoglu M, Sekuri C, et al. Association between the ACE I/D gene polymorphism and physical performance in a homogeneous non-elite cohort. *Can J Appl Physiol* 2005; 30(1): 74-86.
109. Ash GI, Scott RA, Deason M, et al. No association between ACE gene variation and endurance athlete status in Ethiopians. *Med Sci Sports Exerc* 2011; 43(4): 590-7.
110. Scott RA, Irving R, Irwin L, et al. ACTN3 and ACE genotypes in elite Jamaican and US sprinters. *Med Sci Sports Exerc* 2010; 42(1): 107-12.
111. Hew-Butler T, Loi V, Pani A, Rosner MH. Exercise-Associated Hyponatremia: 2017 Update. *Front Med (Lausanne)* 2017; 4: 21.
112. Hew-Butler T, Rosner MH, Fowkes-Godek S, et al. Statement of the Third International Exercise-Associated Hyponatremia Consensus Development Conference, Carlsbad, California, 2015. *Clin J Sport Med* 2015; 25(4): 303-20.
113. Costa RJS, Knechtle B, Tarnopolsky M, Hoffman MD. Nutrition for Ultramarathon Running: Trail, Track, and Road. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2019; 29(2): 130-40.

DERLEME

Otoimmün Hastalıkların Tedavisi İçin Yeni Bir Umut: Piperin

Ali Eren İŞKIN, Abdurrahman ŞİMŞEK, Ferah BUDAK

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İmmünoloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye.

ÖZET

Çoğunlukla tropikal ve subtropikal bölgelerde yetiştirilen ve "Piperaceae" familyasında yer alan *Piper nigrum*, "Baharatların kralı" olarak kabul edilen bir bitkidir. Uzun biberin ve karabiberin acı tadından sorumlu olan ve doğal bir bileşik olarak tanımlanan piperin, *P. nigrum*'da bulunan bir alkaloiddir. Piperinin, gıda koruyucusu ve bir gıda bileşeni olarak kullanılmasının yanı sıra immünomodülatör, antikanser, antioksidan, nöroprotektif ve antiinflamatuvar gibi özellikleri nedeniyle geleneksel tıpta kullanılmaktadır. *P. nigrum* ve *Piper longum* gibi doğal ürünlerden elde edilen bileşiklerin nörodejeneratif, kanser, otoimmün ve kronik hastalıkların tedavisinde kullanılması nedeniyle çok sayıda araştırmanın odak noktası haline gelmiştir. Bu derlemedeki amacımız, otoimmün hastalıklarda piperin bileşiğinin terapötik olarak kullanılabilirliğini değerlendirmektir.

Anahtar Kelimeler: Alkaloid. Karabiber. Otoimmün Hastalıklar. Otoimmünite. Piperin.

A New Hope for the Treatment of Autoimmune Diseases: Piperine

ABSTRACT

Piper nigrum, which is mostly grown in tropical and subtropical regions and belongs to the "Piperaceae" family, is a plant considered as the "King of spices". Piperine, a natural compound responsible for the bitter taste of long pepper and black pepper, is an alkaloid found in *P. nigrum*. In addition to its use as a food preservative and a food ingredient, piperine is used in traditional medicine for its immunomodulatory, anticancer, antioxidant, neuroprotective and anti-inflammatory properties. Compounds derived from natural products such as *P. nigrum* and *Piper longum* have become the focus of numerous studies due to their use in the treatment of neurodegenerative, cancer, autoimmune and chronic diseases. Our aim in this review is to evaluate the therapeutic utility of piperine compound in autoimmune diseases.

Keywords: Black Pepper. Piperine. Alkaloid. Autoimmunity. Autoimmune Diseases.

Piper nigrum (Karabiber), çiçekli bitkilerden Piperaceae familyasına ait bir baharat çeşididir. "Baharatların Kralı" olarak bilinir. Genellikle Hindistan'a özgü olduğu subtropikal ve tropikal bölgelerde yetiştirildiği bilinmektedir¹. Piperin bileşiği, *P. nigrum*'da bulunan aktif bir bileşendir. Yapılan araştırmalar sonucunda piperin bileşiğinin birçok farmakolojik ve biyolojik özellikler gösterdiği bildirilmiştir. Bu özellikler arasında; antidepresan,

antitümör, antimetastatik, antibakteriyel, antipiretik, antiinflamatuvar, anksiyolitik, antioksidan, hepatoprotektif, anti-tiroid, antidiyareik ve antifungal etkiler yer almaktadır (Şekil 1)². Otoimmün hastalıklar, bağışıklık sisteminin self antijenlere karşı istenmeyen aktivasyonundan kaynaklanır ve heterojen bir grup hastalığı temsil eder. Otoimmün hastalıkların prevalansı değişkenlik gösterir ve 100'den fazla patolojik durumdan oluşur. Otoimmün hastalıklar, organa özgü olan ve olmayan olarak da sınıflandırılır^{3,4}. Otoimmün hastalıkların etiyolojisi ve patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Otoimmüniteyi etkileyen risk faktörleri arasında, genetik ve çevresel faktörler yer almaktadır⁵. Bu derlemede, karabiberin etken maddesi olan piperin bileşiğinin biyolojik özellikleri ve otoimmün hastalıklardaki potansiyel rolleri değerlendirilecektir.

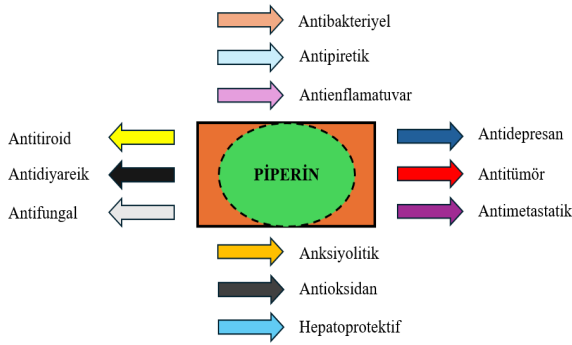
Geliş Tarihi: 27.Mart.2024

Kabul Tarihi: 24.Temmuz.2024

Dr. Ferah BUDAK
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İmmünoloji Anabilim Dalı,
Bursa, Türkiye
Tel: +90 224 294 00 00
E-posta: fbudak@uludag.edu.tr

Yazarların ORCID Bilgileri:

Ali Eren İŞKIN: 0009-0005-2987-3475
Abdurrahman ŞİMŞEK: 0000-0001-8850-0269
Ferah BUDAK: 0000-0001-7625-9148



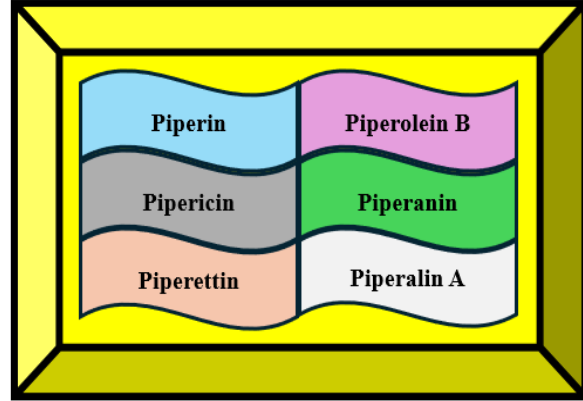
Şekil 1.
Piperinin biyolojik özellikleri²

Piper nigrum

Uluslararası pazardaki ticareti nedeniyle “Baharatların Kralı” olarak bilinen *P. nigrum*, genellikle Hindistan, Brezilya ve Endonezya gibi tropikal bölgelerde yetişen bir baharat çeşididir⁶. Ülkemizin iklimi karabiberin yetiştirilmesi yönünden uygun değildir. Adana ve civarında yapılan denemelerden başarılı sonuç alınmamıştır⁷. Bu bitkinin, birçok alkaloid türevli etken maddesi bulunmaktadır. Bunlar piperin, pipericin, piperettin, piperolein B, piperanin ve piperalin A’dır (Şekil 2)⁸. *P. nigrum* bitkisinin etken maddelerinden olan biri olan pipericin, yağ türevli bir amid özelliği gösteren doğal bir bileşiktir⁹. Piperanin ve Piperettin, benzodioksollerin bir üyesi olarak gösterilen doğal bileşiklerdir. Bu bileşikler, *P. nigrum* bitkisinin etken maddeleri içerisinde yer almaktadır. Alodeani ve arkadaşları, piperanin, piperettin ve piperin alkaloidlerinin iyi biyoaktivite skoruna sahip olduğunu tespit etmişlerdir. Sonuç olarak araştırmacılar, tespit edilen bu alkaloidlerin çok yönlü biyolojik uygulamalar için öncü bileşikler olarak kullanılabilirliğini öngörmüşlerdir¹⁰. Piperolein B, *P. nigrum*’dan izole edilen bir doğal bileşiktir. Bu bileşiğin; geçici reseptör potansiyeli (transient receptor potential; TRP) agonisti olduğu aynı zamanda enzimatik inhibisyon aktivitesi, hepatoprotektif ve larvisidal etkiler de sergilediği yapılan çalışmalar sonucunda bildirilmiştir¹¹. Piperalin, *P. nigrum*’dan izole edilen, bu bitkinin meyvelerindeki başlıca amid alkaloidi olan ve piperine benzer şekilde keskin tattan sorumlu olan bir bileşiktir. Bu bileşik, apoptoz endükleycisi ve antifungal özellikler sergileyebilir¹².

Piperin, tüm biber çeşitlerinde bulunan ve acı tattan sorumlu bir alkaloiddir. Moleküler formülü, $C_{17}H_{19}NO_3$ ’tür. Piperaceae familyasında yer alan *P. nigrum* ve *P. longum* türlerinin köklerinde ve meyvelerinde bulunur¹³. Piperaceae familyasında yer alan bitkilerin biyoaktif bileşiklerinin kaynakları arasında lignanlar, neolignanlar, terpenler, alkaloidler, fenolikler, kalkonlar, steroidler, flavonoidler ve amidler yer almaktadır¹⁴. *P. nigrum*; dalağın bazı hastalıkları, astım ve kanser gibi çeşitli hastalıkları önlemek amacıyla kullanılan bir bitkidir.

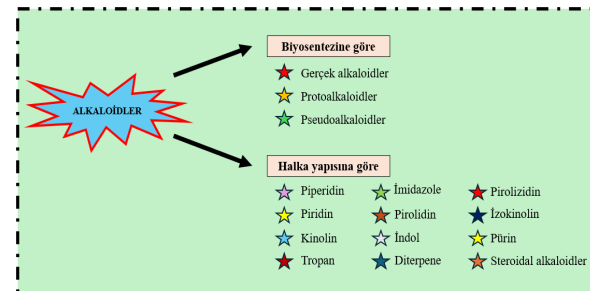
Antienflamatuvar özelliklerinin yanında; epilepsi ve uykusuzluk hastalığında yatıştırıcı bir etki gösterdiği bildirilmiştir. Aynı zamanda, safra kesesi ve safra kanalı tıkanıklıklarında safra söktürücü ilaç etkisi yaptığı da gözlemlenmiştir¹⁵. Laboratuvar koşullarında erişiminin kolay olması, biyolojik etkilerinin ve karakteristik özelliklerinin diğer alkaloid türevli bileşiklere göre daha iyi biliniyor olması piperini diğer etken maddelere göre avantajlı kılmaktadır.



Şekil 2.
P. nigrum bitkisinin alkaloid türevli etken maddeleri⁸

Alkaloidler

Alkaloidler, molekülün herhangi bir pozisyonunda temel bir azot atomunun bulunması ile karakterizedir. Doğal bir bileşik grubu olan ve sekonder metabolitlerden türetilen alkaloidler genellikle bitkilerden izole edilirler. Deniz omurgasızlarında, böceklerde ve hayvanlarda da alkaloidlerin bulunduğu belirtilmiştir¹⁶⁻¹⁸. Düşük dozlarda bile çok güçlü etkiler gösterdiği yapılan çalışmalarda bildirilmiştir¹⁹. Alkaloidler, biyosentezlerine [(gerçek (heterosiklikler), protoalkaloidler (heterosiklik olmayanlar) ve pseudoalkaloidler)] ve halka yapılarına göre (piperidin ve piridin, kinolin, tropan, imidazole, pirolidin, indol, diterpene, pirolizidin, steroidal alkaloidler, izokinolin ve pürin) olarak iki grupta sınıflandırılmaktadırlar (Şekil 3)²⁰. Piperin, salsolin, morfin, nikotin, berberin, kinin, lobelin, geissospermin ve dopamin gibi birçok alkaloid türü heterosiklik alkaloid sınıfında yer almaktadır²¹.



Şekil 3.
Alkaloidlerin sınıflandırılması²⁰

Otoimmün Hastalıklarda Piperin

Piperin

Piperin, Danimarkalı kimyager Hans Christian Orstedt'in 1820 yılında tanımladığı 285,33 g/mol molekül kütlesine sahip bir bileşiktir. IUPAC adı 1-[5-(1-3, benzodioxal-5-yl)-1-oxo-2,4 pentadienyl Piperidine olup; içeriğini karbon (%71,55), oksijen (%16,82), hidrojen (%6,71) ve azot (%4,91) oluşturmaktadır²². Piperin, piper türü bitkilerde bulunur ve yapısal olarak trans-trans izomere sahip bir alkaloiddir. Araştırma bulgularına göre piperinin; kavisin (cis-cis izomer), izokavisin (trans-cis izomer) ve izopiperin (cis-trans izomer) olmak üzere üç geometrik izomerinin olduğu belirtilmiştir²³. Piperik asit (C₁₂H₁₀O₄) ve piperidin (C₅H₁₁N) olarak isimlendirilen iki bileşiğe ayrışan zayıf bir baz özelliği gösterir^{22,24}. Ultraviyole spektrofotometri, gaz kromatografisi, Kjeldahl metodu ve yüksek performanslı sıvı kromatografisi yöntemleri ile piperin bileşiğinin tayin edilebildiği belirtilmiştir²⁵. Eskiden piperinin; üşüme, kas ağrıları, romatizma, ateş, grip ve ağrı gibi birçok semptomların tedavisinde doğal bir ilaç olarak kullanıldığı belirtilmiştir²⁶. Piperin, çeşitli metabolize edici enzimlerin inhibisyonunu sağlamaktadır. Bu durum besinlerin ve ilaçların oral biyoyararlanımını artırır¹⁴. Son yapılan çalışmalara göre piperin bileşiğinin birçok farmakolojik ve biyolojik özelliklerinin olduğu gösterilmiştir.

Piperinin İmmünoyolojik Özellikleri

Karabiber; parfümeri, tıp, böcek ilacı üretimi ve gıda endüstrisi gibi birçok alanda kullanılan bir baharat çeşididir. Bu baharatın; antidiyaretik, hipolipidemik, antioksidan, anti-tümör, antikonvülsan, safra sekresyonunu uyarıcı, antienflamatuvar ve antimutajenik gibi birçok farmakolojik özelliklere sahip olduğu belirtilmiştir²⁷.

Vijayakumar ve arkadaşları, *P. nigrum*'un etken maddesi olan piperin bileşiğinin yüksek yağlı diyetle beslenen sıçanlarda oksidatif stresi azalttığını bildirmişlerdir²⁸. Sunila ve arkadaşı, *P. longum* bitkisinin meyvelerinin alkollü ekstraktını ve piperin bileşiğinin antitümör ve immünomodülatör aktivitesini Dalton lenfoma asit (DLA) hücreli farelerde incelemişlerdir. Araştırmacılar, DLA hücreli farelerde piperinin ve *P. longum* alkolik ekstresinin solid tümör büyümesini inhibe ettiğini bildirmişlerdir. Piperinin ve *P. longum* alkolik ekstresinin, Ehrlich asit karsinomlu farelerin hayatta kalma sürelerini uzattığını gözlemişlerdir. Sonuç olarak, piperinin ve *P. longum*'un antitümör özelliklere ve toksik olmayan bir immünomodülatör etkiye sahip olduğu düşünülmektedir²⁹.

Hritcu ve arkadaşları, amiloid beta 1-42 (A β 1-42) ile endüklenen sıçanlarda meydana gelen oksidatif hasar ve hafıza bozukluğuna karşı *P. nigrum* meyvelerinin metanolik ekstraktının tedavi edici etkisini incelemişlerdir. *P. nigrum* meyvelerinin metanolik

ekstraktının sıçanlarda oksidatif hasarı hafiflettiğini, antioksidan özellikler gösterdiğini ve hafıza süreçlerini etkili bir şekilde geliştirebildiğini gözlemişlerdir. Böylelikle araştırmacılar, *P. nigrum* meyvelerinin metanolik ekstraktının nöroprotektif bir bileşik olabileceğini düşünmüşlerdir³⁰. Bolat ve arkadaşları, bir diyet polifenol özelliği gösteren piperin bileşiğinin hücre döngüsünü G1 kontrol noktasında durdurduğunu ve apoptozu tetikleyerek kolon kanseri hücre hatlarının büyümesini engellediğini bildirmişlerdir³¹.

Yamaguchi ve arkadaşları piperin ve daha düşük dozda sülfadiazin kombine tedavisinin, pankreas kanseri hücrelerinde reaktif oksijen türlerinin (ROT) düzeylerini önemli ölçüde arttırdığını ve sitotoksik ferroptozu neden olduğunu belirtmişlerdir³². Ferroptoz, fenton reaksiyonu aracılığıyla Fe⁺² demir artışının meydana gelmesi, glutasyon (GSH) içeriğinin ve glutasyon peroksidaz 4 (glutathione peroxidase 4; GPx4) aktivitesinin azalması ile karakterize demir bağımlı bir programlanmış hücre ölüm şeklidir. Çeşitli türden enfeksiyon hastalıkları başta olmak üzere birçok nörodejeneratif ve kanser gibi hastalıklarla da ilişkisi bulunmaktadır³³. Araştırmacılar sitotoksik ferroptozu neden olan bu etkinin deferoksamin ve ferroptoz inhibitörleri ile ortadan kaldırılabileceğini bildirmişlerdir³². Karabiberin antienflamatuvar ve antioksidan özellikler sergileyerek, peptik ülser ve mide mukozası hasarı üzerinde tedavi edici etkilerinin olduğu yapılan bir çalışmada bildirilmiştir. Aynı zamanda karabiberin, güçlü antienflamatuvar özellikler sergileyerek solunum yolu rahatsızlıklarını tedavi edici etkilerinin de olduğu gözlemlenmiştir¹.

Vurmaz ve arkadaşları, Acetylcholine Mustard Aziridin İon (AF64A) ile endüklenen sıçan modeli üzerinde piperin ve betainin terapötik etkisini incelemişlerdir. Piperin bileşiğinin, sıçanlara uygulanan ve beyin hasarına neden olan AF64A nörotoksinin oksidatif hasar etkilerini tersine çevirdiğini bildirmişlerdir. Aynı zamanda araştırmacılar piperin bileşiğinin, betaine kıyasla hem moleküler hem de davranışsal düzeyde daha etkili olduğunu gözlemişlerdir³⁴. Kim ve arkadaşları ICR farelerinde piperinin, akut dayanıklılık egzersizi sırasında iskelet kasında karbonhidrat/yağ metabolizmasına aracılık etmedeki rolünü incelemişlerdir. Araştırmacıların bulgularına göre, ICR farelerine uygulanan piperinin iskelet kasında yağ/karbonhidrat metabolizmasını arttırdığını gözlemişlerdir. Sonuç olarak piperin tedavisinin, akut dayanıklılık egzersizi sırasında redoks sinyallerini ve karbonhidrat/yağ metabolizmasını regüle ettiğini araştırmacılar bildirmişlerdir³⁵.

Evan ve arkadaşları, farelere intraperitoneal olarak uygulanan piperin bileşiğinin; anti ülserojenik, analjezik ve antipiretik özelliklere sahip olduğunu göstermişlerdir³⁶. Das ve arkadaşları piperin

bileşiminin *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı antibiyofilm aktivitesini incelemişler ve piperin bileşiminin güçlü bir antibiyofilm aktivite sergilediğini gözlemlemişlerdir³⁷. Choi ve arkadaşları, farelerde yüksek yağlı diyet (high-fat diet; HFD) ile oluşturulan hepatik steatoz ve insülin direnci modeli üzerinde piperin bileşiminin etkisini incelemişlerdir. Farelere uygulanan piperin bileşiği tedavisinin, adiponektin-AMP-aktive protein kinaz (AMPK) sinyal yolağının aktivasyonu ile HFD'nin neden olduğu insülin direncini ve hepatik steatozu tersine çevirdiğini gözlemlemişlerdir³⁸.

Piperinin, antienflamatuvar özelliğiyle ilgili de birçok çalışma yapılmış ve literatüre kazandırılmıştır. Bu çalışmalardan birini Dong ve arkadaşları yapmıştır. Piperinin, sıçanlarda oluşturulan deneysel periodontitis hastalığında alveol kemik, enflamasyon ve kollajen lifleri üzerindeki protektif etkilerini incelemişlerdir. Araştırmacılar piperinin, deneysel periodontitisli sıçanlarda matris metaloproteinaz-13 (matrix metalloproteinase-13, MMP-13), MMP-8 ve interlökin-1 β (IL-1 β)'nin ekspresyonlarını inhibe ederek kemik mikro yapıları, enflamasyon, kollajen lif bozulması ve alveolar kemik kaybı üzerinde güçlü antienflamatuvar ve protektif bir aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir³⁹.

Sharma ve arkadaşları piperinin *in vitro* immünomodülatör etkilerini değerlendirmek için fare splenositleri kullanarak bir çalışma dizayn etmişlerdir. Piperin ile tedavi edilen fare splenositlerinde; T ve B hücre proliferasyonunda, interferon-gamma (IFN- γ) ve IL-2 gibi Th1 sitokinlerinin salgılanmasında ve makrofaj aktivasyonunda bir artışın olduğunu gözlemlemişlerdir⁴⁰. Aswar ve arkadaşları, farelerde ovalbümin ile oluşturulan alerjik rinit modelinde piperinin antialerjik etkisini incelemişlerdir. Araştırmacılar piperinin; IL-1 β , histamin, immünglobülin E (IgE) ve IL-6 gibi mediyatörlerin salınımını inhibe ettiğini ve mast hücre stabilizasyonu yoluyla alerjik reaksiyonları engellediğini bildirmişlerdir. Sonuç olarak araştırmacılar piperinin, antienflamatuvar ve immünomodülatör etkiler sergilediğini; klinik kullanım için ise bir ksenobiyotik ajan olarak kullanılabilirliğini öngörmüşlerdir⁴¹.

Doucette ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada piperinin, fare T lenfosit aktivasyonu üzerindeki etkisini incelemişlerdir. Piperinin, hücre döngüsünün mitotik S ve G2/M fazlarına T lenfosit girişini baskıladığını gözlemlemişlerdir. Aynı zamanda piperinin CD25 ekspresyonunu, IL-17A, IL-2, IL-4 ve IFN- γ sitokinlerinin sentezini inhibe ettiğini bildirmişlerdir. Sonuç olarak araştırmacılar piperinin, kronik enflamatuvar ve T lenfosit aracılı otoimmün hastalıkların tedavisinde umut verici bir bileşik olabileceğinin kanısına varmışlardır⁴². Zhai ve arkadaşları, *Staphylococcus aureus*'un neden olduğu tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α), IL-6, IL-1 β gibi

proenflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu piperin bileşiminin engellediğini gözlemlemişlerdir. Aynı zamanda araştırmacılar piperinin; mitojenle aktifleşen bir protein kinaz [(mitogen-activated protein kinase; (MAPK)] ve nükleer faktör- κ B (nuclear factor kappa B; NF- κ B) sinyal yolaclarını inhibe ederek IL-10 sitokininin ekspresyonunu arttırdığını bildirmişlerdir⁴³.

Buagaew ve arkadaşları piperinin, lipopolisakarit (lipopolysaccharide; LPS) ile endüklenen insan kolon epitel hücrelerinde immünomodülasyon etkisini ve proenflamatuvar sitokin salınımını incelemişlerdir. Piperinin; IL-1 β , TNF- α ve IL-6 proenflamatuvar sitokinlerinin üretimini azalttığını gözlemişlerdir. Aynı zamanda araştırmacılar piperinin, enflamatuvar süreç esnasında NF- κ B inhibitörü alfa (NF- κ B inhibitor alpha; I κ B- α)'nın seviyesini modüle ederek LPS'in etkisini inhibe edebildiğini bildirmişlerdir⁴⁴. Ying ve arkadaşları, piperin bileşiminin LPS ile endüklenen RAW 264.7 hücrelerinde antienflamatuvar aktivite sergileyip sergilemediğini araştırmışlardır. Piperinin, NF- κ B sinyal yolağının aktivasyonunu baskılayarak nitrik oksit (NO), prostaglandin E2 (PGE2) üretimini inhibe ettiğini gözlemlemişlerdir. Aynı zamanda piperinin; endüklenebilir NO sentaz (inducible nitric oxide synthase; iNOS), TNF- α ve siklooksijenaz-2 (Cyclooxygenase-2; COX-2) üretimini azalttığını gözlemlemişlerdir. Sonuç olarak piperinin, RAW264.7 hücrelerinde antienflamatuvar etkiler sergilediğini ve enflamasyon ile ilişkili hastalıkların tedavisinde yeni bir umut kaynağı olabileceğini bildirmişlerdir⁴⁵.

Tablo I. Piperinin farmakolojik aktiviteleri

| Numara | Aktiviteler | Referanslar |
|--------|----------------------------|----------------------|
| 1 | Antioksidan aktivite | 1,27,28,30 |
| 2 | Anti-kanser aktivite | 29,31 |
| 3 | İmmünomodülatör aktivite | 29,35,38,40,42,43,44 |
| 4 | Nöroprotektif aktivite | 30,34 |
| 5 | Anti-enflamatuvar aktivite | 1,39,43,44,45 |
| 6 | Anti-ülserojenik aktivite | 36 |
| 7 | Analjezik aktivite | 36 |
| 8 | Anti-piretik aktivite | 36 |
| 9 | Anti-biyofilm aktivite | 37 |
| 10 | Anti-alerjik aktivite | 41 |

Özetle, yapılan birçok araştırmada, *in vivo* ve *in vitro* deneylerle, piperinin enflamasyonu azaltıcı, oksidatif stresi hafifletici ve genel olarak hücre ve doku hasarını önleyici etkileri ön plana çıkmaktadır (Tablo I). Bununla birlikte, sonraki bölümde tartışılacağı gibi, piperinle ilgili toksisite endişeleri bulunmaktadır.

Piperinin Olumsuz Yönleri

Bitkilerden elde edilen her etken madde gibi karabiber etken maddesi olan piperin bileşiminin de olumsuz yönleri vardır. Asit reflüsü, potasyum kaybı, mide

Otoimmün Hastalıklarda Piperin

bulantısı ve kabızlık gibi başlıca semptomlar piperinin yan etkileri arasında yer almaktadır¹⁵. Piperin, hidrofobik bir yapıya sahip olduğu için suda oldukça az çözünebilmektedir. Bu nedenle zayıf emilim ve biyoyararlanım süreçlerinde klinik ve farmakolojik araştırmalara engel oluşturabileceği bildirilmiştir²⁵. Safrol gibi kanserojen bileşiklerde yaygın olan metilendioksifenil (MDP) grubunun yapısında bulunması nedeniyle piperinin toksisitesi endişe konusu olmuştur⁴⁶. Piyachaturawat ve arkadaşları, çeşitli yaş ve cinsiyetteki hamsterlara, sıçanlara ve farelere farklı yollarla verilen piperinin, akut ve subakut toksisite etkilerini araştırmışlardır. Araştırmacılar piperinin ince bağırsakta hafif ila orta şiddette enterite; midenin sküamöz ve glandüler kısımlarında ise hemorajik ülserasyona neden olduğunu gözlemlemiştirler. Araştırmacılar aynı zamanda piperinin gastrointestinal sistemde histopatolojik lezyonlara neden olduğunu da bildirmişlerdir⁴⁷.

Otoimmünite ve Bazı Otoimmün Hastalıkları

Organizmanın kendine ait olan antijenlere yanıtı kalma durumu self-tolerans veya immün tolerans olarak tanımlanmaktadır. Organizmanın otolog antijenlerine karşı cevap oluşturduğu ve immün toleransın bozulduğu durumlara otoimmünite adı verilmektedir⁴⁸. Otoimmün reaksiyonlar, fizyolojik veya patolojik olabilirler. Fizyolojik otoimmünite reaksiyonları, bağışıklık sisteminin kendi dokularına karşı düşük düzeyde ve genellikle kontrol altında olan tepkilerini ifade eder. Bu tür reaksiyonlar genellikle zararsızdır ve normal vücut işlevlerini sürdürbilmesi için gereklidir. Örneğin, bazı otoantikörlerin bulunması veya belirli immün hücrelerin düşük düzeyde otoimmün aktivite göstermesi fizyolojik otoimmünite reaksiyonlarına örnek olarak verilebilir. Ancak patolojik otoimmünite reaksiyonları, otoantijenlerin yabancı antijenler gibi algılanmasına bağlı olarak immün sistemin aşırı veya anormal bir yanıt göstermesiyle karakterizedir. Bu durumda, immün tolerans bozulur ve normalde zararsız olan vücut dokularını hedef alarak hasara yol açar⁴⁹.

T hücreleri, olgunlaşma süreçleri sırasında iki farklı seleksiyon sürecinden geçer: pozitif seleksiyon ve negatif seleksiyon. Pozitif seleksiyon, T hücrelerinin kendi MHC (majör histokompatibilite kompleksi) moleküllerine bağlanma yeteneğini test eder ve sadece bu yeteneğe sahip olan hücreler hayatta kalır. Negatif seleksiyon ise, kendi antijenlerine karşı yüksek afinite ile bağlanan T hücrelerini elimine eder. Bu süreç, otoimmün yanıtın önlenmesinde kritik bir rol oynar. Ancak, bu seleksiyon sürecinde meydana gelen hatalar, otoimmün hastalıklara yol açabilir⁴⁸. Bununla birlikte, regülatör T hücreleri (Treg), immün yanıtını baskılayarak otoimmün reaksiyonları

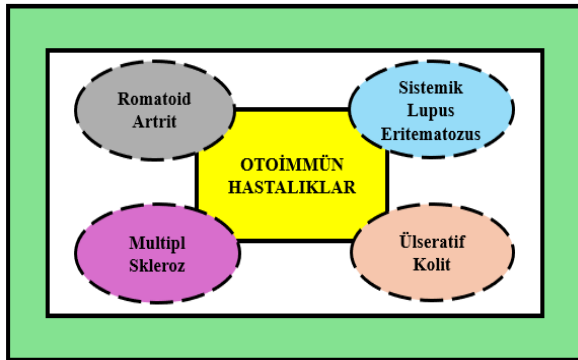
önlemeye yardımcı olur. Otoimmün hastalıklarda, Treg hücrelerinin yetersiz sayıda olması ve fonksiyonlarındaki bozukluklar, bağışıklık sisteminin kendi dokularına karşı toleransını kaybetmesine ve otoimmün tepkilerin ortaya çıkmasına katkıda bulunur⁵⁰. Otoimmüniteye katkıda bulunan bir diğer unsur, inhibitör reseptörlerin yetersiz düzeyde fonksiyon göstermesidir. Birçok otoimmün hastalığın patogeneğinde, CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4), PD-1 (Programmed Cell Death Protein 1), LAG-3 (Lymphocyte Activation Gene 3) ve TIGIT (T cell Immunoreceptor with Ig and ITIM domains) gibi inhibitör reseptörlerde işlev kaybı rapor edilmiştir⁵¹. Bununla birlikte, self-antijenlerin sekestre formdan hasar, patoloji veya enzimatik modifikasyonlarla ortaya çıkması ve normalde bulunmayan antijenik epitoplara gözlenmesi otoimmüniteyi tetikleyen bir başka durumdur. İmmün sistemde normal koşullarda gözlenmeyen bu antijenik epitoplara yanıt göstererek otoimmüniteyi başlatabilir. Benzer şekilde, doğal immün yanıt elemanlarının, enflamasyon veya enfeksiyon sonrasında aktive olmasıyla otoimmün yanıtlar gözlenebilir⁵².

İmmünolojik anomalilerin yanı sıra, otoimmün hastalıklarda sıklıkla genetik yatkınlıklar görülmektedir. MHC allelleri, HLA-dışı (non-HLA) gen polimorfizmleri ve kalıtsal tek-gen anomalileri otoimmünite ile sıklıkla ilişkilendirilmektedir. MHC allelleri, otoimmünite ile en çok ilişkilendirilen grubu temsil etmektedir. Bazı otoimmün hastalıkların sıklığı, belirli HLA alleli taşıyan bireylerde toplumdaki diğer bireylere göre daha yüksek seviye olmaktadır ve bu durum göreceli risk olarak ifade edilmektedir. HLA-dışı gen polimorfizmleri de immün toleransın bozulmasına katkı sunabilecek bir diğer faktördür. Özellikle immün regülasyon ve immün yanıt ile ilişkili bazı genlerde görülen polimorfizmler otoimmün reaksiyonların altında yatan nedenlerden biri olarak değerlendirilir. Bununla birlikte, AIRE, FOXP3 ve FAS genleri gibi seleksiyon ve immün toleransla doğrudan ilişkili genlerde gözlenen tek gen mutasyonları da otoimmün hastalıkların gelişiminde rol oynar. Çevresel faktörler, otoimmün hastalıkların gelişiminde genetik yatkınlık ile etkileşime girerek önemli bir rol oynar. Enfeksiyonlar, ilaçlar, kimyasal maddeler ve hormonal değişiklikler gibi faktörler, bağışıklık sisteminin toleransını bozarak otoimmün reaksiyonları tetikleyebilir^{53,76}.

Bireylerde yaş ilerledikçe farklı türde otoantikörlerin saptanma olasılığı artmaktadır. Ancak bu otoantikörler bireylerde bir otoimmün hastalığa neden olmamaktadır. Eğer otoimmün reaksiyonlar, bireylerde bir doku hasarı veya enflamasyon sürecine katkı yaparsa otoimmün hastalıklar ortaya çıkar. Otoimmün hastalıklar, organa özgü olmayan ve organa özgü olan hastalıklar olarak iki sınıfta incelenebilir⁵⁴. Makrofajların ve monositlerin

infiltrasyonu otoimmün hastalık tanısını alan bireylerin dokularında görülmektedir. Makrofajlar ve monositler, proenflamatuvar sitokin ve kemokinler sekrete ederek diğer immün sistem hücrelerini enflamasyonlu dokulara toplayabilirler. Otoimmün hastalıklarda kronik enflamasyona; monositler, edinsel T ve B hücreleri ve makrofajlar birlikte katkıda bulunurlar⁵⁵. DNA metilasyonu, histon modifikasyonu gibi epigenetik düzenlemeler, antijenik taklitte sonuçlanan enfeksiyonlar ve genetik yatkınlıklar otoimmün hastalıklara neden olan bir dizi faktörlerdir⁵⁶.

Karabiber bitkisinde bulunan ve doğal bir bileşik olan piperin etken maddesi; çok sayıda otoimmün, kanser, nörodejeneratif ve kronik hastalıklar üzerinde çalışılmış ve biyolojik özelliği bakımından çok sayıda terapötik faydasının olduğu düşünülen bir bileşiktir. Piperin ve otoimmün hastalıklar bağlamında yapılan *in vivo* çalışmalarda, özellikle Romatoid Artrit (RA), Multipl Skleroz (MS), Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) ve Ülseratif Kolit (ÜK) gibi hastalıklar ön plana çıkmaktadır. Bu derlemenin sonraki bölümlerinde, belirtilen dört otoimmün hastalık ile piperin arasındaki ilişki ve piperinin bu hastalıkların tedavisindeki potansiyel rolü tartışılacaktır (Şekil 4).



Şekil 4.

Bazı otoimmün hastalıkların şematik gösterimi

Romatoid Artrit

Romatoid Artrit (RA), kronik bir enflamatuvar süreçle ilişkili sistemik bir otoimmün hastalıktır. Kalp, göz, eklem, akciğer, cilt ve sinir sistemi gibi önemli organ ve sistemleri tutabilen bir hastalıktır⁵⁷. Bang ve arkadaşları, piperin bileşiğinin IL-1 β ile uyarılmış sinoviyositlerde ve artrit modeli üzerinde; antiartritik, antienflamatuvar ve nosiseptif etkilerini incelemişlerdir. Piperin bileşiğinin IL-1 β ile uyarılan sinoviyositlerde, IL-6 ve PGE2 gibi önemli iki proenflamatuvar mediyatörü inhibe ettiğini gözlemlemişlerdir. Piperinin, MMP13 ekspresyonunu inhibe ettiğini ve piperinin hayvan modellerinde de antiromatizmal etkilere sahip olduğunu bildirmişlerdir⁵⁸. Böylelikle araştırmacılar piperinin artrit tedavisinde, bir besin takviyesi veya terapötik bir

ilaç olarak kullanılabileceğini öngörmüşlerdir⁵⁸. Murunikara ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada, adjuvanla endüklenen sıçan artrit modelinde piperin bileşiğinin antienflamatuvar etkisini araştırmışlardır. Piperin bileşiğinin, artritli sıçanlarda gözlenen mononükleer infiltrasyonunu ve sinovyal hiperplaziyi hafiflettiğini gözlemlemişlerdir. Sonuç olarak, adjuvanla endüklenen artritli sıçanlarda piperin bileşiğinin kıkırdak tahribatını ve enflamasyonu baskılayarak etki gösterdiğini araştırmacılar bildirmişlerdir⁵⁹. Yende ve arkadaşları, *P. longum* bitkisinin sulu ekstraktının antiromatoid aktivitesini tam Freund adjuvanı ile endüklenmiş sıçan artrit modelinde incelemişlerdir. *P. longum* bitkisinin sulu ekstraktının sıçan artrit modelinde antiartritlik aktiviteye sahip olduğunu bildirmişlerdir⁶⁰.

Bhalekar ve arkadaşları, RA tedavisi için eriyik emülsifikasyon yöntemiyle piperin yüklü katı lipid nanopartikül (piperine solid lipid nanoparticle; P-SLN) formüle etmişlerdir. Araştırmacılar, tam Freund adjuvanı ile endüklenmiş artritli sıçanlarda P-SLN'lerin TNF- α seviyesinde bir azalmaya neden olduğunu göstermiştir⁶¹. Umar ve arkadaşları, kollajenle endüklenen sıçan artrit modelinde piperin bileşiğinin antiartritlik ve antienflamatuvar etkisini incelemişlerdir. Artritli sıçanlara oral yolla uygulanan piperin bileşiğinin; TNF- α , IL-1 β ve PGE2 gibi proenflamatuvar mediyatörlerin seviyelerini azalttığını, IL-10 sitokin seviyesini ise artırdığını gözlemlemişlerdir. Aynı zamanda kemik histolojisi ve artrit skorlamasındaki azalmalardan dolayı piperinin RA'ya karşı koruyucu bir bileşik olabileceğini bildirmişlerdir⁶². Baito ve arkadaşları, 68 RA hastasından ve 30 sağlıklı kontrolden fibroblast benzeri sinoviyositleri (FLS) izole etmişler ve piperin bileşiğine maruz bırakmışlardır. Piperinin; RA-FLS'lerin *in vitro* proliferasyonunu, NF- κ B fosforilasyonunu ve TNF- α , CXCL10 motifli kemokin ligandı 10 (C-X-C motif chemokine ligand 10; CXCL10), IL-1 β , IL-6, COX2 gibi enflamasyonla ilişkili mediyatörlerin seviyelerini azalttığını gözlemlemişlerdir. Sonuç olarak araştırmacılar piperin bileşiğinin, RA tedavisinde yeni bir umut kaynağı olabileceğini düşünmüşlerdir⁶³.

Multipl Skleroz

Multipl Skleroz (MS), heterojen histopatolojik özellikler sergileyen ve çeşitli klinik türlere sahip olan otoimmün, kronik ve nörodejeneratif bir hastalıktır. MS, merkezi sinir sisteminin (MSS) enflamatuvar bir demiyelinizan hastalığı olarak da bilinmektedir⁶⁴. İnsan dihidroorotat dehidrojenaz (DHODH), intrasellüler mitokondriyal iç zar üzerinde bulunan ve *de novo* pirimidin biyosentez yolunda hız sınırlayıcı bir enzim olarak tanımlanır. Liu ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmanın sonucuna göre piperin bileşiğinin *de novo* pirimidin biyosentezini bloke ederek T lenfositlerinin aktivasyonunu düzenlediğini

Otoimmün Hastalıklarda Piperin

gözlemlemişlerdir. Aynı zamanda piperin bileşiğinin, DHODH'yi farmakolojik olarak inhibe ettiğini de bildirmişlerdir. Böylelikle araştırmacılar MS hastalığının tedavisinde piperin bileşiğinin, yeni bir etki mekanizmasına sahip olduğunu gözlemlemişlerdir⁶⁵.

Roshanbakhsh ve arkadaşları, sıçanlarda oluşturulan lizolesitin (lysolecithin; LPC) kaynaklı demiyelinizasyon modelinde piperin bileşiğinin tedavi edici etkisini incelemişlerdir. Piperin bileşiğinin, sıçanların hipokampal dokusunda IL-1 β , iNOS, TNF- α , NF- κ B gibi enflamatuvar mediyatörlerin seviyelerini azalttığını; forkhead box protein 3 (FOXP3) ve IL-10 sitokininin ekspresyon seviyesini de arttırdığını gözlemlemişlerdir. Sonuç olarak araştırmacılar piperinin, MS hastalığında miyelin onarımının ve hafıza performansının iyileştirilmesi için umut verici bir tedavi seçeneği olabileceğini düşünmüşlerdir⁶⁶. Başka bir çalışmada Nasrnezhad ve arkadaşları, MS'in bir hayvan modeli olan deneysel otoimmün ensefalomyelit (DOE) sıçanları üzerinde piperin bileşiğinin terapötik bir etkisinin olup olmadığını değerlendirmişlerdir. Piperin bileşiği tedavisinin sıçanların omuriliğinde IL-1 β , TNF- α ve iNOS enflamatuvar mediyatörlerin ekspresyonlarını ve kaspaz-3 seviyesini azalttığını; antioksidan mediyatörler olan heme oksijenaz-1 (HO-1) ve uyarılabilir transkripsiyon faktörü nükleer faktör eritroid 2 ile ilişkili faktör 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2; Nrf2)'nin ekspresyonlarını arttırdığını gözlemlemişlerdir. Sonuç olarak DOE ilerlemesi üzerinde piperin bileşiğinin, terapötik bir etkiye sahip olduğunu ve MS tedavisinde yeni bir umut kaynağı olabileceğini araştırmacılar bildirmişlerdir⁶⁷.

Sistemik Lupus Eritematozus

Sistemik Lupus Eritematozus (SLE), çeşitli organları etkileyebilen kronik, multisistemik ve otoimmün bir hastalıktır. Enflamasyon ve remisyon dönemleriyle karakterize edilir⁶⁸. Lupus nefriti (LN); SLE hastalarının yaklaşık %40'ında görülen, klinik ve laboratuvar bulgularıyla tanımlanan ve çoğunlukla tanıdan sonraki ilk beş yıl içinde ortaya çıkan bir hastalıktır⁶⁹. Peng ve arkadaşları, pristan enjeksiyonu ile lupus nefriti oluşturulan BALB/c farelerinde piperin bileşiğinin terapötik etkisini araştırmışlardır. Piperin bileşiğinin, farelerin proksimal tübüler epitel hücrelerinde nükleotid oligomerizasyon alanı, lösin açısından zengin tekrar ve pirin alanı içeren protein 3 (nucleotide oligomerization domain, leucine-rich repeat, and pyrin domain-containing protein 3; NLRP3)'ün enflamatuvar aktivasyonunu ve proenflamatuvar sitokinlerin salınımını inhibe ettiğini gözlemlemişlerdir⁷⁰. Pannu ve arkadaşının yapmış olduğu bir diğer çalışmada, pristan enjeksiyonu ile SLE murin modeli oluşturulan BALB/c farelerinde

resveratrol ve piperin bileşiklerinin birleşik etkisini değerlendirmişlerdir. Araştırmacılar, düşük dozda piperin ve resveratrolün birlikte kullanımının, SLE'de artan TNF- α , IFN- α ve IL-6 gibi enflamatuvar mediyatörlerin seviyelerini azalttığını gözlemlemişlerdir. Piperin bileşiğinin bu enflamatuvar mediyatörlerin seviyelerini azaltarak enflamatuvar yanıtların kontrolünde önemli bir rol oynadığını bildirmişlerdir⁷¹.

Ülseratif Kolit

Ülseratif kolit (ÜK); klinik olarak karın ağrısı, kanlı dışkı ve tekrarlayan ishal ile karakterize olan kolon mukozasında enflamasyon ve tahribat ile sonuçlanan otoimmün ilişkili kronik bir enflamatuvar hastalıktır⁷². Gupta ve arkadaşları, erkek İsviçre albino farelerde %5'lik asetik asit ile endüklenen *in vivo* enflamatuvar bağırsak hastalığı modeli üzerinde piperinin antioksidan ve antiinflamatuvar etkilerini incelemişlerdir. Araştırmacılar farelere uygulanan piperin bileşiğinin, serbest yağ asidi (free fatty acid; FFA) kaynaklı Toll benzeri reseptör-4 (Toll-like receptor 4; TLR4) aracılı enflamasyonu azalttığını; TNF- α ve NO gibi proenflamatuvar mediyatörlerin salgılanmasını inhibe ettiğini ve asetik asit ile endüklenen fare kolonunun antioksidan parametresinde iyileşmelere neden olduğunu gözlemlemişlerdir. Sonuç olarak araştırmacılar piperin bileşiğinin, asetik asit kaynaklı ÜK'ye karşı etkili bir terapötik bileşik olabileceği kanısına varmışlardır⁷³.

Li ve arkadaşları, erkek BALB/c farelerinde dekstran sodyum sülfat (DSS) ile oluşturulan deneysel ÜK modelinde CUR-PIP-SMEDDS (curcumin-piperine-self-microemulsifying drug delivery system) formülasyonunun anti-ÜK aktivitesini incelemişlerdir. Araştırmacılar CUR-PIP-SMEDDS formülasyonunun, farelerin kolon doku homojenatlarında enflamatuvar sitokinler olan IL-6 ve TNF- α seviyelerinde bir azalmaya neden olduğunu ve enflamatuvar yanıtı sınırladığını gözlemlemişlerdir. Sonuç olarak araştırmacılar, CUR-PIP-SMEDDS'nin DSS kaynaklı kolitin tedavisinde umut verici bir nanoformülasyon olabileceğini düşünmüşlerdir⁷⁴. Bir diğer çalışmada Guo ve arkadaşları, piperin bileşiğinin intrarektal TNBS (2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid) ile oluşturulmuş deneysel kolit modeli üzerinde terapötik etkisini incelemişlerdir. Araştırmacılar deneysel kolitli farelere oral olarak uygulanan piperin bileşiğinin IFN- γ , B-hücrelerinde inhibitör-alfa kapa ışık polipeptidi gen arttırıcısının nükleer faktörü (nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells inhibitor-alpha; p-I κ B α), TNF- α , NF- κ B gibi proenflamatuvar sitokinlerini ve kaspaz-1 seviyelerini inhibe ettiğini gözlemlemişlerdir. Piperin bileşiğinin; zonula occludens-1 (ZO-1), claudin-1 ve occluding gibi kolonik sıkı bağlantı (tight junction) proteinlerinin yıkımını önleyerek bağırsak bariyerinin bütünlüğünü geri kazandırdığını da bildirmişlerdir.

Sonuç olarak piperinin, ÜK'nin tedavisinde potansiyel bir bileşik olabileceği düşünülmektedir⁷⁵.

Tartışma ve Sonuç

Bitkiler ve bitkilerden elde edilen farmasötik bileşikler, çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmakta olup, hala birçok hastalık için etkili tedavi stratejileri geliştirme çabaları devam etmektedir. Bitkisel bileşiklerin keşfi ve kullanımı, tıbbın birçok alanında yenilikçi tedavi seçeneklerinin kapılarını aralamaktadır. Bu bağlamda, karabiberin etken maddesi olan piperin bileşiği son yıllarda yapılan birçok çalışmanın odak noktası haline gelmiştir. Piperinin enflamasyonu azaltıcı etkilerinin tespit edilmesi, özellikle otoimmün hastalıkların tedavisi açısından büyük umut vaat etmektedir.

Mevcut *in vitro* deneysel yaklaşımlar ve hayvan modeli çalışmaları, piperinin otoimmünite kaynaklı enflamatuvar etkileri azaltmada önemli bir potansiyele sahip olduğunu göstermektedir. Bu çalışmalarda elde edilen bulgular, piperinin çeşitli otoimmün hastalıklarda faydalı etkiler sağladığını ortaya koymuştur. Özellikle, RA ve SLE hastalıklarında piperin tedavisinin proenflamatuvar sitokinlerin seviyelerini azalttığı gözlemlenmiştir. Bu, RA ve SLE'nin yönetiminde piperinin önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir. Ayrıca, MS hastalığında piperinin nöroprotektif etkiler gösterdiği ve bu hastalığa bağlı enflamatuvar süreçleri baskıladığı tespit edilmiştir. MS hastalarında piperinin bu etkileri, sinir sisteminin korunmasına ve hastalığın ilerlemesinin yavaşlatılmasına katkı sağlayabilir. Bunun yanı sıra, piperinin ÜK hastalığına neden olan proenflamatuvar mediyatörlerin seviyelerini azaltarak kolon hasarını ve bağırsak bariyer bütünlüğünü geri kazandırdığı gösterilmiştir. ÜK hastalığında piperinin bu olumlu etkileri, hastalığın semptomlarını hafifletmekte ve hastaların yaşam kalitesini artırmakta önemli bir rol oynayabilir.

Gelecekte yapılacak daha ileri çalışmalar, piperinin klinik kullanılabilirliği hakkında daha fazla bilgi edinmemize katkı sağlayacak ve yeni ilaçların geliştirilmesine sağlam bir temel oluşturacaktır. Bu çalışmalar, piperinin farklı otoimmün hastalıklar üzerindeki etkilerini daha ayrıntılı bir şekilde inceleyerek, bu bileşiğin potansiyel tedavi edici özelliklerini daha iyi anlamamızı sağlayacaktır. Ayrıca, piperinin güvenliği, etkinliği ve olası yan etkileri konusunda daha kapsamlı veriler elde edilerek, bu bileşiğin klinik uygulamalarda kullanımı için gerekli bilgilerin sağlanması hedeflenmektedir. Bu doğrultuda, piperin ve benzeri bitkisel bileşiklerin farmakolojik potansiyelinin tam anlamıyla değerlendirilmesi, modern tıbbın sunduğu tedavi seçeneklerine değerli katkılarda bulunabilir.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

İlgili çalışmanın derleme yayını olması nedeniyle etik kurul onayı gerekmemektedir.

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve Tasarım: F.B., A.E.I., A.Ş.; Veri toplama ve işleme: - ; Analiz ve verilerin yorumlanması: - ; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: F.B., A.E.I., A.Ş.

Destek ve Teşekkür Beyanı:

İlgili çalışmamız için finansal desteğe ihtiyaç duyulmamıştır.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

- Shukla, R., Rai, N., Singhai, M., & Singhai, A. K. (2018). A magical medicinal fruit of piper Nigrum. *World Journal of Pharmaceutical Research*, 7(8), 418-425.
- Gurinderdeep, S. (2017). Piperine: a remarkable marker with intense biological activity. *International Journal of Pharmacognosy and Chinese Medicine*, 1(4), 122.
- Vargas-Uricoechea H. (2023). Molecular Mechanisms in Autoimmune Thyroid Disease. *Cells*, 12(6), 918. <https://doi.org/10.3390/cells12060918>
- Shakerian, L., Kolahdooz, H., Garousi, M., Keyvani, V., Kheder, R. K., Faraj, T. A., ... & Esmaceli, S. A. (2022). IL-33/ST2 axis in autoimmune disease. *Cytokine*, 158, 156015.
- Shen, P., Lin, W., Deng, X., Ba, X., Han, L., Chen, Z., Qin, K., Huang, Y., & Tu, S. (2021). Potential Implications of Quercetin in Autoimmune Diseases. *Frontiers in Immunology*, 12, 689044. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.689044>
- Srivastava, A. K., & Singh, V. K. (2017). Biological action of Piper nigrum-the king of spices. *European Journal of biological research*, 7(3), 223-233.
- Emer, Z. (2005). Tane ve Toz karabiber Üzerine Ozonun Dekontaminasyon Yöntemi Olarak Etkisi. Yüksek Lisans Tezi, Mühendislik ve Fen Bilimleri Enstitüsü, Gebze İleri teknoloji Enstitüsü, Kocaeli.
- Hirasa, K., & Takemasa, M. (1998). *Spice science and technology*. CRC Press.
- Siddiqui, B. S., Begum, S., Gulzar, T., & Noor, F. (1997). An amide from fruits of Piper nigrum. *Phytochemistry*, 45(8), 1617-1619.
- Alodeani, E. A., Arshad, M., & Izhari, M. A. (2015). Drug likeness and physicochemical properties evaluation of the alkaloids found in black pepper: piperine, piperidine, piperettine and piperanine. *European Journal of Pharma and medical research*, 2(6), 296-301.
- Kayamba, F., Dunnill, C., Hamnett, D. J., Rodríguez, A., Georgopoulos, N. T., & Moran, W. J. (2013). Piperolein B, isopiperolein B and piperamide C9: 1 (8E): total synthesis and cytotoxicities. *RSC advances*, 3(37), 16681-16685.
- Park, K. R., Leem, H. H., Cho, M., Kang, S. W., & Yun, H. M. (2020). Effects of the amide alkaloid piperine on apoptosis, autophagy, and differentiation of pre-osteoblasts. *Phytomedicine*, 79, 153347.
- Vasavirama, K., & Upender, M. (2014). Piperine: a valuable alkaloid from piper species. *Int J Pharm Pharm Sci*, 6(4), 34-8.
- Haq, I. U., Imran, M., Nadeem, M., Tufail, T., Gondal, T. A., & Mubarak, M. S. (2021). Piperine: A review of its biological effects. *Phytotherapy research*, 35(2), 680-700.
- Imran, M., Samal, M., Qadir, A., Ali, A., & Mir, S. R. (2022). A critical review on the extraction and pharmacotherapeutic activity of piperine. *Polymers in Medicine*, 52(1), 31-36.
- Lu J-J, Bao J-L, Chen X-P, Huang M, Wang Y-T (2012) Alkaloids isolated from natural herbs as the anticancer agents. *Evid Based Complement Alternat Med* 2012.

Otoimmün Hastalıklarda Piperin

17. Roberts MF (2013) Alkaloids: biochemistry, ecology, and medicinal applications. Springer, New York
18. Brihi N (2018) Pharmacological activity of alkaloids: a review. *Asian J Bot* 1. <https://doi.org/10.63019/ajb.v1i2.467>
19. Yamada Y, Kokabu Y, Chaki K, Yoshimoto T, Ohgaki M, Yoshida SNK, Koyama T, Sato F, (2011) Isoquinoline alkaloid biosynthesis is regulated by a unique bHLH-type transcription factor in *Coptis japonica*, *Plant Cell Physiol.* 52, 1131-1141.
20. Tiring, G., Satar, S. ve Özkaya, O. 2021. Sekonder Metabolitler. *Bursa Uludağ Üniv. Ziraat Fak. Derg.*, 35(1), 203-215.
21. Hussain G, Rasul A, Anwar H, Aziz N, Razzaq A, Wei W, Ali M, Li J, Li X (2018) Role of plant derived alkaloids and their mechanism in neurodegenerative disorders. *Int J Biol Sci* 14(3):341
22. Gurinderdeep, S. (2017). Piperine: a remarkable marker with intense biological activity. *International Journal of Pharmacognosy and Chinese Medicine*, 1(4), 122.
23. Ahmad, N., Fazal, H., Abbasi, B. H., Farooq, S., Ali, M., & Khan, M. A. (2012). Biological role of *Piper nigrum* L.(black pepper): A review. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 2(3), S1945–S1953.
24. Derosa, G., Maffioli, P., & Sahebkar, A. (2016). Piperine and its role in chronic diseases. *Anti-inflammatory nutraceuticals and chronic diseases*, 173-184.
25. Quijia, C.R. and M. Chorilli, *Characteristics, Biological Properties and Analytical Methods of Piperine: A Review. Critical Reviews in Analytical Chemistry*, (2020). 50(1): p. 62-77.
26. Parthasarathy VA., et al. "Chemistry of spices". London: CABI (2008).
27. Srinivasan, K. (2007). Black pepper and its pungent principle-piperine: a review of diverse physiological effects. *Critical reviews in food science and nutrition*, 47(8), 735-748.
28. Surya D, Vijayakumar RS, Nalini N (2004) Antioxidant efficacy of black pepper (*Piper nigrum* L.) and piperine in rats with high fat diet induced oxidative stress. *Redox Rep* 9(2): 105-110.
29. Sunila E and Kuttan G. "Immunomodulatory and antitumor activity of *Piper longum* Linn. and piperine". *Journal of Ethnopharmacology* 90 (2004): 339-346.
30. Hritcu L, Noumedem JA, Cioanca O, Hancianu M, Kuete V, et al. (2014) Methanolic extract of *Piper nigrum* fruits improves memory impairment by decreasing brain oxidative stress in amyloid beta(1-42) rat model of Alzheimer's disease. See comment in PubMed Commons below *Cell MolNeurobiol* 34: 437- 449.
31. Bolat Z B, İşlek Z, Demir B N, Yılmaz E N, Şahin F, Ucisik M H, 2020, Curcumin-and Piperine-Loaded Emulsomes as Combinational Treatment Approach Enhance the Anticancer Activity of Curcumin on HTC116 Colorectal Cancer Model, *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 8, 1–21.
32. Yamaguchi, Y., Kasukabe, T., & Kumakura, S. (2018). Piperlongumine rapidly induces the death of human pancreatic cancer cells mainly through the induction of ferroptosis. *International journal of oncology*, 52(3), 1011-1022.
33. İSKİN, A. E., & BUDAK, F. (2023). Enfeksiyon Hastalıklarında Ferroptozun Rolü. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 49(3), 425-438.
34. VURMAZ, A., BOZKURT, F., & AKBULUT, M. D. (2020). F64A TARAFINDAN ALZHEİMER BENZERİ DEMANS OLUŞTURULAN RATLARDA BETAİN ve PİPERİNİN ETKİSİ. *Kocatepe Tıp Dergisi*, 21(2), 183-190.
35. Kim, J., Lee, K. P., Lee, D. W., & Lim, K. (2017). Piperine enhances carbohydrate/fat metabolism in skeletal muscle during acute exercise in mice. *Nutrition & metabolism*, 14(1), 1-8.
36. Evan Prince S, Aayesha N, Mahima V, Mahaboobkhan R (2013) Analgesic, antipyretic and ulcerogenic effects of piperine: an active ingredient of pepper. *J Pharm Sci Res* 5(10):203–206
37. Das S., Paul P., Dastidar D.G., Chakraborty P., Chatterjee S., Sarkar S., Maiti D., Tribedi P. Piperine exhibits potential antibiofilm activity against *Pseudomonas aeruginosa* by accumulating reactive oxygen species, affecting cell surface hydrophobicity and quorum sensing. *Appl. Biochem. Biotech.* 2023;195:3229–3256. doi: 10.1007/s12010-022-04280-1. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] [Ref list]
38. Choi S, Choi Y, Choi Y, Kim S, Jang J, Park T (2013) Piperine reverses high fat diet-induced hepatic steatosis and insulin resistance in mice. *Food Chem* 141(4):3627–3635
39. Dong Y, Huihui Z, Li C. Piperine inhibit inflammation, alveolar bone loss and collagen fibers breakdown in a rat periodontitis model. *J Periodontal Res* 2015;50:758 –65. DOI: 10.1111/jre.12262.
40. Sharma S, Kalia NP, Suden P, Chauhan PS, Kumar M. Protective efficacy of piperine against *Mycobacterium tuberculosis*. *Tuberculosis (Edinb)*. 2014;94(4):389–396. doi:10.1016/j.tube.2014.04.007
41. Aswar U, Shintre S, Chepurwar S, Aswar M. Antiallergic effect of piperine on ovalbumin - induced allergic rhinitis in mice. *Pharm Biol* 2015;53:1358 –66. DOI: 10.3109/13880209.2014.982299
42. Doucette CD, Rodgers G, Liwski RS, Hoskin DW (2015) Piperine from black pepper inhibits activation-induced proliferation and effector function of T lymphocytes. *J Cell Biochem* 116(11):2577–2588
43. Zhai, W. J., Zhang, Z. B., Xu, N. N., Guo, Y. F., Qiu, C., Li, C. Y., ... & Guo, M. Y. (2016). Piperine plays an anti-inflammatory role in *Staphylococcus aureus* endometritis by inhibiting activation of NF-κB and MAPK pathways in mice. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2016.
44. Buagaew, A., & Poomipark, N. (2020). Protective effect of piperine from *Piper chaba* fruits on LPS-induced inflammation in human intestinal cell line. *Journal of Medicinal Plants Research*, 14(9), 438-444.
45. Ying X, Yu K, Chen X, et al. (2013) Piperine inhibits LPS induced expression of inflammatory mediators in RAW 264.7 cells. *Cell Immunol*. 285: 49-54.
46. Bajad, S., Coumar, M., Khajuria, R., Suri, O. P., & Bedi, K. L. (2003). Characterization of a new rat urinary metabolite of piperine by LC/NMR/MS studies. *European journal of pharmaceutical sciences*, 19(5), 413-421.
47. Piyachaturawat, P., Glinsukon, T., & Toskulkao, C. (1983). Acute and subacute toxicity of piperine in mice, rats and hamsters. *Toxicology letters*, 16(3-4), 351-359.
48. Rosenblum, M. D., Remedios, K. A., & Abbas, A. K. (2015). Mechanisms of human autoimmunity. *The Journal of clinical investigation*, 125(6), 2228–2233. <https://doi.org/10.1172/JCI78088>
49. Xiang, Y., Zhang, M., Jiang, D., Su, Q., & Shi, J. (2023). The role of inflammation in autoimmune disease: a therapeutic target. *Frontiers in immunology*, 14, 1267091. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1267091>
50. Goswami, T. K., Singh, M., Dhawan, M., Mitra, S., Emran, T. B., Rabaan, A. A., Mutair, A. A., Alawi, Z. A., Alhumaid, S., & Dhama, K. (2022). Regulatory T cells (Tregs) and their therapeutic potential against autoimmune disorders - Advances and challenges. *Human vaccines & immunotherapeutics*, 18(1), 2035117. <https://doi.org/10.1080/21645515.2022.2035117>
51. Grebinoski, S., & Vignali, D. A. (2020). Inhibitory receptor agonists: the future of autoimmune disease therapeutics?. *Current opinion in immunology*, 67, 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2020.06.001>

52. Ring, G. H., & Lakkis, F. G. (1999). Breakdown of self-tolerance and the pathogenesis of autoimmunity. *Seminars in nephrology*, 19(1), 25–33.
53. Anaya JM, Castiblanco J, Lessard CJ. Non-HLA genes and autoimmune diseases. In: Anaya JM, Shoenfeld Y, Rojas-Villarraga A, et al., editors. *Autoimmunity: From Bench to Bedside* [Internet]. Bogota (Colombia): El Rosario University Press; 2013 Jul 18. Chapter 18. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459446/>
54. Brostoff J, G, K. Scadding Male, I.M.Roith. *Autoimmune diseases .A general intraduction*. Clinical Immunology.Gower Med.Publishing London 1991.
55. Nagafuchi, Y., Yanaoka, H., & Fujio, K. (2022). Lessons From Transcriptome Analysis of Autoimmune Diseases. *Frontiers in immunology*, 13, 857269. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.857269>
56. Lahita R. G. (2023). Sex and gender influence on immunity and autoimmunity. *Frontiers in immunology*, 14, 1142723. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1142723>
57. Radu, A. F., & Bungau, S. G. (2021). Management of rheumatoid arthritis: an overview. *Cells*, 10(11), 2857.
58. Bang, J. S., Oh, D. H., Choi, H. M., Sur, B. J., Lim, S. J., Kim, J. Y., ... & Kim, K. S. (2009). Anti-inflammatory and antiarthritic effects of piperine in human interleukin 1 β -stimulated fibroblast-like synoviocytes and in rat arthritis models. *Arthritis research & therapy*, 11(2), 1-9.
59. Murunikkara, V., Pragasam, S. J., Kodandaraman, G., Sabina, E. P., & Rasool, M. (2012). Anti-inflammatory effect of piperine in adjuvant-induced arthritic rats—a biochemical approach. *Inflammation*, 35, 1348-1356.
60. Yende, S. R., Sannapuri, V. D., Vyawahare, N. S., & Harle, U. N. (2010). Antirheumatoid activity of aqueous extract of Piper longum on freunds adjuvant-induced arthritis in rats. *Int J Pharm Sci Res*, 1(9), 129-133.
61. Bhalekar M.R., Madgulkar A.R., Desale P.S., Marium G. Formulation of piperine solid lipid nanoparticles (SLN) for treatment of rheumatoid arthritis. *Drug. Dev. Ind Pharm.* 2017;43(6):1003–1010. [PubMed] [Google Scholar] [Ref list]
62. Umar, S., Sarwar, A. H. M. G., Umar, K., Ahmad, N., Sajad, M., Ahmad, S., ... & Khan, H. A. (2013). Piperine ameliorates oxidative stress, inflammation and histological outcome in collagen induced arthritis. *Cellular Immunology*, 284(1-2), 51-59.
63. Baito, Q. N., Jaafar, H. M., & Mohammad, T. A. M. (2023). Piperine suppresses inflammatory fibroblast-like synoviocytes derived from rheumatoid arthritis patients Via NF- κ B inhibition. *Cellular Immunology*, 391, 104752.
64. Wootla, B., Eriguchi, M., & Rodriguez, M. (2012). Is multiple sclerosis an autoimmune disease?. *Autoimmune diseases*, 2012.
65. Liu, Z., Hu, Q., Wang, W., Lu, S., Wu, D., Ze, S., ... & Huang, J. (2020). Natural product piperine alleviates experimental allergic encephalomyelitis in mice by targeting dihydroorotate dehydrogenase. *Biochemical Pharmacology*, 177, 114000.
66. Roshanbakhsh, H., Salmani, M. E., Dehghan, S., Nazari, A., Javan, M., & Pourabdolhossein, F. (2020). Piperine ameliorated memory impairment and myelin damage in lysolecethin induced hippocampal demyelination. *Life sciences*, 253, 117671.
67. Nasrmezhad, R., Halalkhor, S., Sadeghi, F., & Pourabdolhossein, F. (2021). Piperine improves experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) in lewis rats through its neuroprotective, anti-inflammatory, and antioxidant effects. *Molecular neurobiology*, 58(11), 5473-5493.
68. Espinosa G, Cervera R. Lupus eritematoso sistémico In: Cervera R, Espinosa G, Ramos M, Hernández-Rodríguez J, Cid MC, eds. *Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Diagnóstico y Tratamiento*. Madrid, Spain: Editorial Médica Panamericana S.A., 2014:1–27.
69. Hoover PJ, Costenbader KH. ABD'li romatologların bakış açısından lupus nefritinin epidemiyolojisi ve yönetimine ilişkin bilgiler . *Böbrek İnt* . 2016; 90 (3):487–92. doi: 10.1016/j.kint.2016.03.042. [PMC ücretsiz makalesi] [PubMed] [CrossRef] [Google Akademik]
70. Peng, X., Yang, T., Liu, G., Liu, H., Peng, Y., & He, L. (2018). Piperine ameliorated lupus nephritis by targeting AMPK-mediated activation of NLRP3 inflammasome. *International immunopharmacology*, 65, 448-457.
71. Pannu, N., & Bhatnagar, A. (2020). Combinatorial therapeutic effect of resveratrol and piperine on murine model of systemic lupus erythematosus. *Inflammopharmacology*, 28, 401-424.
72. Yan, R., Liang, X., & Hu, J. (2023). miR-141-3p alleviates ulcerative colitis by targeting SUGT1 to inhibit colonic epithelial cell pyroptosis. *Autoimmunity*, 56(1), 2220988.
73. Gupta, R. A., Motiwala, M. N., Dumore, N. G., Danao, K. R., & Ganjare, A. B. (2015). Effect of piperine on inhibition of FFA induced TLR4 mediated inflammation and amelioration of acetic acid induced ulcerative colitis in mice. *Journal of ethnopharmacology*, 164, 239-246.
74. Li, Q., Zhai, W., Jiang, Q., Huang, R., Liu, L., Dai, J., ... & Wu, Q. (2015). Curcumin-piperine mixtures in self-microemulsifying drug delivery system for ulcerative colitis therapy. *International journal of pharmaceutics*, 490(1-2), 22-31.
75. Guo, G., Shi, F., Zhu, J., Shao, Y., Gong, W., Zhou, G., ... & Shi, W. (2020). Piperine, a functional food alkaloid, exhibits inhibitory potential against TNBS-induced colitis via the inhibition of I κ B- α /NF- κ B and induces tight junction protein (claudin-1, occludin, and ZO-1) signaling pathway in experimental mice. *Human & Experimental Toxicology*, 39(4), 477-491.
76. Parkkola, A., Laine, A. P., Karhunen, M., Härkönen, T., Ryhänen, S. J., Ilonen, J., Knip, M., & Finnish Pediatric Diabetes Register (2017). HLA and non-HLA genes and familial predisposition to autoimmune diseases in families with a child affected by type 1 diabetes. *PLoS one*, 12(11), e0188402. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188402>