

Bu Sayıda;

- Ayırıcı Tanıda Potansiyel Bir Tuzak
- Acil Serviste Kan Transfüzyonu
- Behçet Hastalarının Uyku Kalitesi
- Performans Düzeyleri ile Beden Algısı İlişkisi
- Pediyatrik Servikal Travmaların Tedavisi
- LOAD ve HCC İle İlişkili Ortak Moleküler Yollar
- Multipl Sklerozda Venöz Yapıların Değerlendirilmesi
- Vajinal Laktobasil Kullanımının IVF Sonuçlarına Etkisi
- Kisspeptin'in Noradrenalin Saliverilmesi Üzerine Etkisi
- Hemodiyaliz Hastalarında HbA1c Değişkenliği
- Yaşlılarda Kemik İliği Değerlendirmesi
- Mide Kanserinde Pozitif Lenf Nodu Oranı
- Türkiye'de Pediyatrik Kaudal Epidural Anestezi
- AML ve Femur Başı Avasküler Nekrozu
- Yetişkin ALCAPA Sendromu
- İmmünoterapi ve Radyoterapi Kombinasyonu
- Nörodejeneratif Hastalıklar ve Drosophila melanogaster
- Bağışıklıkta M Hücreleri
- Siborg ve Tıp Etiği

Yayın Kurulu

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

İÇİNDEKİLER

ÖZGÜN ARAŞTIRMALAR

Psödosarkomatöz Bir Antite Olarak SellülerSchwannoma: Ayırıcı Tanıda Potansiyel Bir Tuzak Sinem KANTARCIOĞLU COŞKUN, Ayşe SAYAR, Özlem AVCI, Ülviye YALÇINKAYA, Mehmet Ali SUNGUR.....	135
Acil Serviste Yapılan Kan Transfüzyonları Acil Servis İşleyişini Etkiliyor mu? Melih YÜKSEL, Halil KAYA, Suna ERAYBAR ATMACA, Hüseyin AYGÜN, Mehtap BULUT.....	139
Behçet Hastalarının Uyku Kalitesi, Depresyon Düzeyi veEtkileyen Faktörler Can ARAZ, Altuğ GÜNER, Seda PEHLİVAN, Yavuz PEHLİVAN.....	145
Vücut Geliştirme Sporu Yapan Bireylerde Alt ve Üst Ekstremitte İşlevsel Performans Düzeyi ile Beden Algısı Arasındaki İlişkinin İncelenmesi Çetin SAYACA, Yener Emre SEVGİLİ.....	151
Birinci Düzey Travma Merkezinde PediyatrikServikal Travmaların Tedavisi M. Özgür TAŞKAPILIOĞLU, Pınar ESER OCAK, Oğuz ALTUNYUVA, Şeref DOĞAN.....	157
Geç Başlangıçlı Alzheimer Hastalığı ve Hepatosellüler Karsinom ile İlişkili Ortak Moleküler Yolakların ve Anahtar Biyobelirteçlerin Biyoinformatik Analizlerle Araştırılması Dilek PİRİM, Ecem Buse YILMAZ.....	161
Relapsing Remitting Multipl Skleroz Hastalarında Ekstrakraniyal ve İntrakraniyal Venöz Yapıların Doopler Sonografi, Kraniyal MR Venografi ve Selektif Venografi ile Değerlendirilmesi ve Sağlıklı Kontroller ile Karşılaştırılması Emine KAYGILI ÖKSÜZ, Ömer Faruk TURAN, Özlem TAŞKAPILIOĞLU, Bahattin HAKYEMEZ, Aylın BİCAN DEMİR.....	169
Luteal Fazda Vajinal Laktobasil Desteğinin IVF/ICSI Sikluslarında Taze Embriyo Transferi Uygulanan Hastalarda İmplantasyon Oranlarına Etkisi Kiper ASLAN, Işıl KASAPÖĞLU, Gökten KUŞPINAR, Berrin AVCI, Gürkan UNCU.....	177
Kisspeptin'in Gelişimsel Döneme Bağlı Olarak Dişi Sıçanlarda Medial Preoptik Bölgede in Vitro Noradrenalin Salıverilmesi Üzerine Etkisi Zülfiye GÜL, Rifat Levent BÜYÜKUYSAL.....	181
Hemodiyaliz Tedavisi Gören Diyabetik Hastalarda Ölçülen HbA1c Değerlerindeki Değişkenliğin Sağkalım ile İlişkisi Cihan UYSAL, Seher KIR, Nurok ARIK.....	189
Yetmiş Beş Yaş ve Üstü Hastalarda Kemik İliği Değerlendirmesinin Klinik Yaklaşımına Katkısı Var mıdır? Pelin AYTAN, Mahmut YERAL, Emrah Nazım KOÇER, Can BOĞA.....	195
Mide Kanserinde Pozitif Lenf Nodu Oranının Prognostik Önemi Fatma YALÇIN MÜSRİ, Ahmet Erkan BİLİCİ, Melek KARAKURT ERYILMAZ, Özgür Cem MÜSRİ, Gökhan TAZEGÜL, Selver IŞIK, Muhammed Ali KAPLAN.....	203
Pediyatrik Kaudal Anestezi Uygulamalarının Değerlendirilmesi: Ulusal Anket Çalışması Ümit Hüseyin TOPAL, Selcan YEREBAKAN AKESEN, Belgin YAVAŞCAOĞLU.....	209
OLGU BİLDİRİMLERİ	
Yeni Tanı Akut Myeloblastik Lösemide Femur Başı Avasküler Nekrozu Benzeri Görünüm Atakan TURGUTKAYA, İrfan YAVAŞOĞLU.....	217
66 Yaşında Kadın Hastada Yeni Tanı ALCAPA Sendromu Murat KERKÜTLÜOĞLU, Enes ÇELİK, Bayram ÖZTÜRK, Hakan GÜNEŞ.....	221
DERLEMELER	
İmmünoterapi ve Radyoterapi Kombinasyonu Süreyya SARIHAN.....	225
Nörodegeneratif Hastalık Araştırmalarında Drosophilamelanogaster Modeli Cem HAZIR, Gamze BORA, Hayat ERDEM-YURTER.....	237
Mukoza Bağışıklığının Anahtarı "M" Hücreleri Tuğba DAĞDEVİREN, Serpil ÜNVER SARAYDIN.....	247
Siborg Teknolojisi ve Uygulamalarının Tıp Etiği Açısından Değerlendirilmesi Filiz BULUT, Gülten ÖZKAN.....	255

ISSN 1300-414X
e-ISSN 2645-9027



ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

Journal of Uludağ University Medical Faculty

Cilt 46 / Sayı 2 / 2020

Volume 46 / Issue 2 / 2020

Tıp Fakültesi Adına Sahibi

Prof. Dr. Ekrem KAYA

Editör

Dr. Özhan EYİGÖR

Yayın Kurulu

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

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

Journal of Uludağ University Medical Faculty

Cilt 46 / Sayı 2 / 2020

Tıp Fakültesi Adına Sahibi

Prof.Dr. Ekrem KAYA

Yayın Kurulu

Dr. Özhan EYİĞÖR (Editör) /

Dr. İlker ERCAN / Dr. Ulviye YALÇINKAYA /

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

DANIŞMA KURULU

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

Dr.Abdurrahman ÇÖMLEKÇİ Dokuz Eylül Üniversitesi	Dr.Feyyaz ÖZDEMİR Karadeniz Teknik Üniversitesi	Dr.Nur KEBAPÇI Osmangazi Üniversitesi	Dr.Serdar KÜÇÜKOĞLU İstanbul Üniversitesi Haseki Kardiyoloji Enstitüsü
Dr. Alp ÇETİN Hacettepe Üniversitesi	Dr.Fulya GÜNŞAR Ege Üniversitesi	Dr.Nursel BİLGİN Mersin Üniversitesi	Dr.Sırrı ÇAM Celal Bayar Üniversitesi
Dr. Alp ERGÖR Dokuz Eylül Üniversitesi	Dr.Hüsnü GÖKASLAN Marmara Üniversitesi	Dr.Orhan TARÇIN Acıbadem Kadıköy Hastanesi	Dr.Tayfun HAKAN Memorial Ataşehir Hastanesi
Dr.Babür DORA Akdeniz Üniversitesi	Dr.İbrahim AKDAĞ 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			

Biyoistatistik Danışmanları

Dr.Deniz SİĞİRLİ
Bursa Uludağ Üniversitesi

Dr.Gökhan OCAKOĞLU
Bursa Uludağ Üniversitesi

Dr.Güven ÖZKAYA
Bursa Uludağ Üniversitesi

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

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

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

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

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

Dizgi-Baskı: Bursa Uludağ Üniversitesi Basımevi Bursa – 2020

İÇİNDEKİLER

ÖZGÜN ARAŞTIRMALAR

Psödosarkomatöz Bir Antite Olarak SellülerSchwannoma: Ayırıcı Tanıda Potansiyel Bir Tuzak

Sinem KANTARCIOĞLU COŞKUN, Ayşe SAYAR, Özlem AVCI,
Ülviye YALÇINKAYA, Mehmet Ali SUNGUR135

Acil Serviste Yapılan Kan Transfüzyonları Acil Servis İşleyişini Etkiliyor mu?

Melih YÜKSEL, Halil KAYA, Suna ERAYBAR ATMACA, Hüseyin AYGÜN,
Mehtap BULUT139

Behçet Hastalarının Uyku Kalitesi, Depresyon Düzeyi veEtkileyen Faktörler

Can ARAZ, Altuğ GÜNER, Seda PEHLİVAN, Yavuz PEHLİVAN.....145

Vücut Geliştirme Sporu Yapan Bireylerde Alt ve Üst Ekstremitte İşlevsel Performans Düzeyi ile Beden Algısı Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Çetin SAYACA, Yener Emre SEVGİLİ151

Birinci Düzey Travma Merkezinde PediyatrikServikal Travmaların Tedavisi

M. Özgür TAŞKAPILIOĞLU, Pınar ESER OCAK, Oğuz ALTUNYUVA, Şeref DOĞAN157

Geç Başlangıçlı Alzheimer Hastalığı ve Hepatosellüler Karsinom ile İlişkili Ortak Moleküler Yolakların ve Anahtar Biyobelirteçlerin Biyoinformatik Analizlerle Araştırılması

Dilek PİRİM, Ecem Buse YILMAZ161

Relapsing Remitting Multipl Skleroz Hastalarında Ekstrakraniyal ve İntrakraniyal Venöz Yapıların Doppler Sonografi, Kraniyal MR Venografi ve Selektif Venografi ile Değerlendirilmesi ve Sağlıklı Kontroller ile Karşılaştırılması

Emine KAYGILI ÖKSÜZ, Ömer Faruk TURAN, Özlem TAŞKAPILIOĞLU,
Bahattin HAKYEMEZ, Aylin BİCAN DEMİR.....169

Luteal Fazda Vajinal Laktobasil Desteğinin IVF/ICSI Sikluslarında Taze Embriyo Transferi Uygulanan Hastalarda İmplantasyon Oranlarına Etkisi

Kiper ASLAN, Işıl KASAPOĞLU, Gökten KUŞPINAR, Berrin AVCI,
Gürkan UNCU177

Kisspeptin'in Gelişimsel Döneme Bağlı Olarak Dişi Sıçanlarda Medial Preoptik Bölgede in Vitro Noradrenalin Salverilmesi Üzerine Etkisi

Zülfiye GÜL, Rifat Levent BÜYÜKUYSAL.....181

Hemodiyaliz Tedavisi Gören Diyabetik Hastalarda Ölçülen HbA1c Değerlerindeki Değişkenliğin Sağkalım ile İlişkisi

Cihan UYSAL, Seher KIR, Nurool ARIK.....189

Yetmiş Beş Yaş ve Üstü Hastalarda Kemik İliği Değerlendirmesinin Klinik Yaklaşımına Katkısı Var mıdır?

Pelin AYTAN, Mahmut YERAL, Emrah Nazım KOÇER, Can BOĞA.....195

Mide Kanserinde Pozitif Lenf Nodu Oranının Prognostik Önemi

Fatma YALÇIN MÜSRİ, Ahmet Erkan BİLİCİ, Melek KARAKURT ERYILMAZ,
Özgür Cem MÜSRİ, Gökhan TAZEGÜL, Selver IŞIK, Muhammed Ali KAPLAN.....203

Pediyatrik Kaudal Anestezi Uygulamalarının Değerlendirilmesi: Ulusal Anket Çalışması

Ümit Hüseyin TOPAL, Selcan YEREBAKAN AKESEN, Belgin YAVAŞCAOĞLU209

OLGU BİLDİRİMLERİ

Yeni Tanı Akut Myeloblastik Lösemide Femur Başı Avasküler Nekrozu Benzeri Görünüm

Atakan TURGUTKAYA, İrfan YAVAŞOĞLU217

66 Yaşında Kadın Hastada Yeni Tanı ALCAPA Sendromu

Murat KERKÜTLÜOĞLU, Enes ÇELİK, Bayram ÖZTÜRK, Hakan GÜNEŞ221

DERLEMELER

İmmunoterapi ve Radyoterapi Kombinasyonu

Süreyya SARIHAN225

Nörodejeneratif Hastalık Araştırmalarında *Drosophilamelanogaster* Modeli

Cem HAZIR, Gamze BORA, Hayat ERDEM-YURTER.....237

Mukozal Bağışıklığın Anahtarı "M" Hücreleri

Tuğba DAĞDEVİREN, Serpil ÜNVER SARAYDIN247

Siborg Teknolojisi ve Uygulamalarının Tıp Etiği Açısından Değerlendirilmesi

Filiz BULUT, Gülten ÖZKAN255

Kapak Resmi: M. Özgür TAŞKAPILIOĞLU ve ark "**Birinci Düzey Travma Merkezinde Pediyatrik Servikal Travmaların Tedavisi**" adlı makalesinden alınmıştır.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Psödosarkomatöz Bir Antite Olarak Sellüler Schwannoma: Ayırıcı Tanıda Potansiyel Bir Tuzak*

Sinem KANTARCIOĞLU COŞKUN¹, Ayşe SAYAR², Özlem AVCI³,
Ülviye YALÇINKAYA⁴, Mehmet Ali SUNGUR⁵

¹ Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Düzce.

² Nevşehir Devlet Hastanesi, Patoloji Departmanı, Nevşehir.

³ Bursa Çekirge Devlet Hastanesi Patoloji Departmanı, Bursa.

⁴ Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Bursa.

⁵ Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Düzce.

ÖZET

Klasik schwannomalar periferik sinir kılıfından köken alan iyi sınırlı benign tümörlerdir. Tüm schwannomaların yaklaşık %5 kadarını sellüler schwannomalar (SS) oluşturur. Fasiküler patern, yüksek sellülarite ve mitotik aktivite varlığı bazı vakalarda yanlış değerlendirme sonucu malign olarak tanı alabilir. Bursa Uludağ Üniversitesi ve Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Laboratuvarı arşivlerindeki 16 SS olgusu yeniden değerlendirildi. En sık görülen yerleşim yeri paravertebral/paraspinoz bölge olup bunu mediasten, ekstremiteler, gövde, adrenal bez ve dil takip ediyordu. İmmünohistokimyasal boyama uygulanan 15 vakanın tamamında S100 ile kuvvetli pozitivite görüldü. Ki 67 ile boyanma düşük-orta seviyelerde olup sellüler alanlarda %25'e varan ki 67 proliferasyon indeksi mevcuttu. SS tanısı bazen zorlayıcı olabilir ve histopatolojik özelliklerinin bilinmesi olası yanlış tanı ve gereksiz tedavileri önlemek açısından önemlidir. Bu çalışmada iki merkezin arşivlerindeki SS olgularının klinikopatolojik özelliklerinin incelenmesi ve literatür ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Sellüler schwannoma. Sarkoma. Periferik sinir kılıfı tümörü. İmmünohistokimya. Ayırıcı tanı.

Cellular Schwannoma as an Pseudosarcomatous Entity: A Potential Pitfall in Differential Diagnosis

ABSTRACT

Classic schwannomas are well-demarcated benign tumors arises from peripheral nerve sheaths. Cellular schwannomas (CS) consists about 5% of all schwannomas. Fascicular pattern, high cellularity and mitotic activity can lead to misinterpretation of malignant diagnosis. A total of 16 CS cases were re-evaluated. All cases were recruited from the archives of the Pathology Departments at Bursa Uludağ University and Duzce University Schools of Medicine. The most common site of CS was paravertebral / paraspinoz region, followed by mediastinum, extremities, trunk, adrenal gland and tongue. Immunohistochemistry performed all cases were showed diffuse and intense staining with S-100. Ki67 proliferation index were up to 25%. Diagnosis of CS can be challenging and histopathological features should be kept in mind to prevent misdiagnosis and unnecessary treatments. In this study, we aimed to review clinicopathologic features of CS from archives of two institutions in the light of the literature.

Key Words: Cellular schwannoma. Sarcoma. Peripheral nerve sheath tumor. Immunohistochemistry. Differential diagnosis.

Geliş Tarihi: 23.Mart.2020

Kabul Tarihi: 28.Mayıs.2020

* 23. Ulusal Patoloji Kongresinde (6-10 Kasım 2013, İzmir) Poster Bildiri olarak kısmen sunulmuştur.

Dr. Sinem KANTARCIOĞLU COŞKUN
Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Patoloji ABD,
Konuralp/Düzce.
Tel.: 0 507 921 61 97
E-posta: sinemcoskun@duzce.edu.tr

Yazarların ORCID ID Bilgisi:

Sinem KANTARCIOĞLU COŞKUN: 0000-0002-8133-8665
Ayşe SAYAR: 0000-0003-1164-4461
Özlem AVCI: 0000-0001-9236-2874
Ülviye YALÇINKAYA: 0000-0002-2097-7842
Mehmet Ali SUNGUR: 0000-0001-5380-0819

Schwannomalar periferik sinir sisteminin miyelinli hücrelerinden köken alır ve neredeyse tamamı, histolog ve fizyolog Theodor Schwann tarafından tanımlanmış Schwann hücrelerinden gelişir¹. Schwannomalar tipik olarak geliştiği sinire periferik olarak birleşik bir kapsül içinde büyür. İyi sınırlı, kapsüllü kitlelerdir. Karakteristik olarak iğsi şekilli, hücreden zengin Antoni A alanları ile Verocay cisimleri denilen karakteristik kendine özgü nükleer dizilenme gösteren alanlar içerir. Hücreden fakir Antoni B alanları da sıklıkla mevcuttur ve her iki alanda da hücrelerin çoğunluğu tutarlı olarak S100 proteini ekspres eder. Perivasküler hemosiderin birikiminin eşlik ettiği hyalinize damarlar sık görülür². Sellüler schwannomalar (SS)

bütün schwannoma olgularının yaklaşık %5'ini oluşturur³. Klinik görüntü ile birlikte fasiküler patern, yüksek sellülarite ve mitotik aktivite varlığı bazı vakalarda yanlış değerlendirme sonucu malign olarak tanı alabilir⁴. Bu yüzden SS diye bir antitenin varlığının akılda tutulması histopatolojik özelliklerinin bilinmesi olası yanlış tanı ve gereksiz tedavileri önlemek açısından önemlidir. Bu 2 merkezli arşiv taramasında SS olgularının klinikopatolojik özelliklerinin incelenmesi ve literatür ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

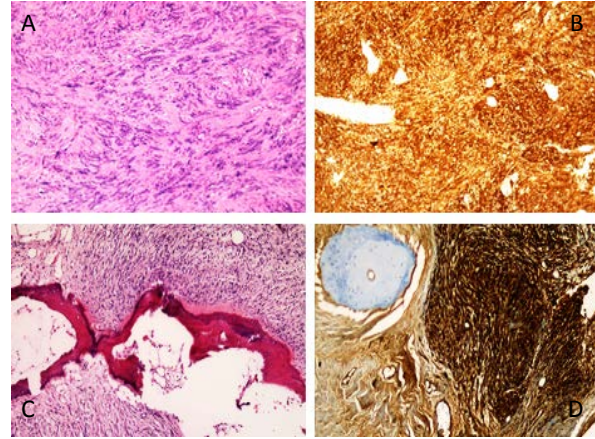
Bu çalışmada 2002-2019 yılları arasında Bursa Uludağ Üniversitesi ve Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalları'nda SS tanısı konmuş bütün rezeksiyon materyalleri ile hazır konsültasyon blok ve preparatları retrospektif olarak yeniden değerlendirildi. Düzce Üniversitesi Girişimsel Olmayan Sağlık Araştırmaları Etik Kurulu'ndan 07.10.2019 tarih 2019/213 sayılı izin alındı ve makalede Araştırma ve Yayın Etiğine uyuldu. Olguların cinsiyet, yaş, tümör lokalizasyonu ve tümör boyutu patoloji arşiv raporlarından elde edildi. Olgulara ait preparatlar tekrar gözden geçirildi. Dejenerasyon bulgusu, nekroz, atipik mitoz, pleomorfizm ve çevre dokuya invazyon olup olmadığı değerlendirildi. İmmünohistokimyasal yöntemle ki67 proliferasyon indeksi hesaplandı.

Bulgular

Çalışmamızda 2002-2019 yılları arasında Bursa Uludağ Üniversitesi ve Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalları'nda sellüler schwannoma tanısı almış 16 olgu değerlendirildi. Olguların 10'u kadın (37,5%), 6'sı erkek (62,5%) olup kadın/erkek oranı 1,6 olarak saptandı. Kadın hastaların yaşlarının 8-66 arasında, erkek hastaların yaşlarının 29-64 arasında olduğu görüldü. Median yaş 43,38 olarak hesaplandı.

6 olguda paravertebral/paraspinoz yerleşim izlenirken, 2 olgu üst ekstremitte, 1 olgu alt ekstremitte, 3 olgu mediasten, 2 olgu gövde, 1 olgu adrenal ve 1 olgu dil yerleşimliydi. Tümör çapları 0,7-6 cm arasında değişiyordu. Tüm mediasten yerleşimli olgularda dejenerasyon bulgularının tabloya eklenmesi dikkat çekti. İmmünohistokimyasal boyama uygulanan 15 vakanın tamamında S100 ile kuvvetli pozitivite görüldü (Şekil 1). Ki 67 proliferasyon indeksi düşük-orta seviyelerde olup sellüler alanlarda %25'e varan ki67 proliferasyon indeksi mevcuttu (<%5 düşük, %5-10 orta, >%10 yüksek olarak kabul edilmiştir). Olguların hiçbirinde atipik mitoz görülmedi. 5 olguda dejenerasyon bulgularının varlığı dikkat çekiciydi (%31,3). Bir olgu Tip 1 nörofibromatozis hastasıydı. Olgulara ait klinikopatolojik ve demografik özellikler tabloda verilmiştir (Tablo I).

lojik ve demografik özellikler tabloda verilmiştir (Tablo I).



Şekil 1.

Fasiküller halinde düzenlenmiş iğsi şekilli hücreler H&Ex200 (A), diffüz ve kuvvetli S100 pozitifliği x200 (B), paravertebral yerleşim gösteren bir olguda kemik destrüksiyonu ve kuvvetli S100 immünoekspresyonu H&E, S100 x200 (C, D)

Tablo I. Olgulara ait klinikopatolojik ve demografik özellikler

Cinsiyet	Yaş	Lokalizasyon	Tümör çapı	Dejenerasyon	Lokal invazyon	Pleomorfizm	Ki67
K	54	Paravertebral	B	-	-	-	B
E	45	Sol el bileği	3 cm	-	-	-	Düşük
K	29	Göğüs duvarı	B	-	-	-	B
K	37	Paravertebral	1,3 cm	-	-	-	Düşük
E	29	Ense	2,3 cm	-	-	-	Orta
K	57	Paravertebral	B	-	+	-	Düşük
K	52	Posterior mediasten	5,5 cm	+	-	-	Düşük
E	40	Sırt	B	-	-	-	Orta
E	64	Posterior mediasten	6 cm	+	-	-	Orta
K	22	Radial sinir distali	1,5 cm	-	-	-	B
K	8	Dil	0,7 cm	-	-	-	Düşük
E	37	Sağ aşil tendonu	1,1 cm	-	-	-	Düşük
K	53	Mediasten	7 cm	+	-	-	Yüksek
K	58	Paravertebral	1,8 cm	-	-	-	Düşük
E	43	Paravertebral	1,7 cm	+	-	-	Düşük
K	66	Sağ adrenal komşuluğu	5,5 cm	+	-	-	Orta

K: Kadın E: Erkek B: Bilinmiyor

Tartışma ve Sonuç

SS, schwannomaların iyi tanımlanmış ve az rastlanan bir varyantı olup, ilk defa 1981'de Woodruff ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Benign periferik sinir kılıfı tümörlerinin %5'ini, tüm schwannomaların ise %10'unu oluşturur. Bu tümörler baskın olarak orta yaşlı yetişkinleri etkiler. Ortalama yaş yaklaşık 55'tir (15-79 yaş arası)³. Bizim serimizde olguların yaşları 8 ile 66 arasında dağılım göstermekte olup ortalama yaş 43,38 olarak hesaplanmıştır. Literatürde hafif bir kadının predominansı mevcut olmakla birlikte bizim serimizde de olguların %62,5'ini kadın cinsiyet oluşturuyordu. Kadın/erkek oranı 1,6 olarak saptandı.

SS'lar klasik tipe göre daha sıklıkla derin yerleşimlidir. En sık retroperiton, pelvis ve mediastende paravertebral bölgede yavaş büyüyen kitleler şeklinde prezente olur⁵. Plevra, akciğer, pelvis ve gastrointestinal sistemde de bulunabilir. Özellikle beşinci ve sekizinci olmak üzere kranial sinirler de tutulabilir⁴. Lungo ve arkadaşlarına göre bütün SS'ın yaklaşık dörtte biri ekstremitelerin derin yumuşak dokularından gelişir. Nadiren farenks, intrasellar bölge, parasellar bölge, kranial fossa, retrobulbar bölge, oral mukoza, paranasal sinüsler, mandibula ve vajina tutulumları da bildirilmiştir⁴. Bizim deneyimimize göre de farklı lokalizasyonlar bulunmakla birlikte en sık paravertebral yerleşim mevcuttu (%37,5). Bunu mediasten ve ekstremiteler takip ediyordu (%18,8). Daha az sıklıkla gövde, dil ve adrenal yerleşimi izlendi.

SS'lar makroskopik olarak klasik schwannomalar gibi enkapsüle, iyi sınırlı kitlelerdir. Eğer kapsüllü değilse sıklıkla multinodüler ya da pleksiform görünümündedir⁶. Kesit yüzeyleri gri-beyaz renklindedir, yer yer sarımsı yamalar tarzında alanlar izlenebilir⁴. Hemoraji sık görülür⁶. Bizim olgularımızda da lezyonlar makroskopik olarak kesit yüzeyleri gri beyaz-sarı renklere düzgün sınırlı nodüler lezyonlar olarak izlendi. Histopatolojik olarak SS'lar fasiküller halinde düzenlenmiş kompakt işsi şekilli hücreler, hücrelerde değişken derecede nükleer hiperkromazi ve pleomorfizm, Verocay cisimlerinin yokluğu ve Antoni A alanlarının baskınlığı ile karakterizedir⁴. Kapsül altında lenfoid agregatlar izlenebilir⁶. Antoni B alanları azdır, hafif (10 büyük büyütme alanında 0-1 mitoz) ya da orta (10 büyük büyütme alanında 2-4 mitoz) düzeyde mitotik aktivite izlenebilir⁷. Küçük alanlarda mikroskopik nekroz görülebilmekte olup bu nekrozun travma ile ilişkili olduğu düşünülmüştür⁸. Hipersellülarite ve artmış mitotik aktivite görülmekle birlikte anaplastik değişiklikler gözlenmez⁶. Bizim serimizde mediasten yerleşimli 3 olguda lezyonun daha büyük çapa ulaştığı ve dejenerasyon bulgularının tabloya eklendiği dikkati çekti. Mitotik aktivite hafif düzeyde saptandı.

Klasik schwannomada görülen enkapsülasyon, vasküler hyalinizasyon, yoğun perisellüler retikülün boyan-

ma, kuvvetli S100 immünreaktivitesi gibi bazı bulgular SS'da da izlenir. Elektron mikroskopunda devamlı bazal lamina ve LUSE cismi (Long-spacing collagen) mevcuttur⁷. Lipid yüklü köpük histiyosit agregatları ve kalın duvarlı damar yapıları dejenerasyon alanlarında görülebilir³. SS klasik tipin aksine kemik erozyonuna sekonder sinir köklerine bası nedeniyle nörolojik semptomlara sebep olabilir³. Serimizde paravertebral yerleşimli bir olguda kemik destrüksiyonu izlendi.

SS psödosarkomatöz bir antite olup, kemik erozyonuna yol açabilen ve histolojik olarak pleomorfik ve hipersellüler alanlar içeren nadir bir tümördür. Bu nedenle malign işsi hücreli tümörlerden ayırımı zor olup bu özelliklerinden dolayı SS'nın psödosarkomlar denilen bir grup içine dahil edilmesi gerektiğini savunanlar olmuştur³. Fibrosarkoma, Tip A işsi hücreli varyant timoma, ekstraplevral soliter fibröz tümör, monofazik sinovyal sarkoma, malign periferik sinir kılıfı tümörü, dediferansiye liposarkoma, işsi hücreli rabdomyosarkoma, sarkomatoid mezotelyoma, işsi hücreli melanoma ve işsi hücreli karsinomalar ayırıcı tanıya alınmalıdır⁹. İşsi hücreli bu tümörler arasında ayırıcı tanıda immünohistokimyasal çalışma yol göstericidir. Bu malign tümörlerin aksine SS'da S100 ve Vimentin ile güçlü ve diffüz pozitivite, GFAP ile dağınık ve kararsız boyanma karakteristiktir. İşsi hücreli melanomanın aksine SS'lar HMB 45 gibi melanosit belirteçleri ile negatif boyanma gösterir¹⁰. Malign periferik sinir kılıfı tümörleri ayırıcı tanıda en zorlayıcı antitelerden biri olsa da dikkatli histopatolojik inceleme ile tanısal hatalardan kaçınmak mümkündür. Subkapsüler/ekstrakapsüler lenfosit agregatları, perivasküler lenfositik infiltrasyon ve hyalin dejenerasyon gibi tipik histolojik bulgular SS'larda sıklıkla gözlenir. MPSKT'lerinde sıklıkla mitoz daha fazla görülür. S100, CD57 ve GFAP SS'da difüz ve güçlü boyanırken, MPSKT'lerinde fokal ya da zayıf pozitif olabilir. MPSKT'lerinde H3K27M kaybının görülmesi de ayırıcı tanıda yardımcı olabilir¹¹.

Smith ve arkadaşlarının 115 retroperitoneal ve 22 periferik schwannoma olgusunu içeren bir seride yaptığı çalışmada paraspinal, retroperitoneal ve mediastinal schwannomaların periferik olanlara göre daha fazla Keratin ve GFAP eksprese ettiği gösterilmiştir. Çeşitli keratin kokteyllerini denemişler ve retroperitoneal schwannomalarda AE1/AE3 ile sitoplazmik boyanma izlemişlerdir. Schwannomalardaki GFAP ekspresyonunun bu denli değişken olmasının sebebi hala gizemini korumaktadır¹⁰.

Miettinen ve arkadaşları benign ve malign yumuşak doku tümörlerini immünohistokimyasal olarak laminin ekspresyonu açısından araştırmışlar ve sonuç olarak schwannoma ve nörofibromlarda laminin ile yoğun pozitiflik, leiomyoma ve leiomyosarkomalarda daha az boyanma ve fibröz histiositoma ve fibrosarkomların genellikle laminin ile negatif boyandığını saptamışlardır¹².

SS'lar içsi hücreli malign periferik sinir kılıfı tümörlerinin öncülü olarak görülmez⁸. SS'ların klinik davranışları benignidir ve tedavisi cerrahi eksizyondur. Total rezeksiyon yeterlidir, adjuvan terapiye gerek yoktur. İmmünohistokimyasal analiz ile tanımlanan proliferasyon indeksi SS'larda rekürrens için faydalı bir prediktif faktör değildir. Tamamen çıkarılmayan lezyonlarda rekürrens oranı belirgin şekilde mitoz sayısı ile koreledir^{8,13}. Paravertebral, sakral ya da intrakranial lokalizasyondaki tümörler, periferik yerleşimli olanlara göre daha çok rekürrens gösterir⁷. Olgularımızda tedavi olarak cerrahi eksizyon uygulanmış ve hiçbir olguda lokal rekürrens gelişmemiştir.

SS histopatolojik özellikleri nedeniyle özellikle küçük biyopsi materyallerinde yanlış malignansi tanısı verilmesine yol açabilir. Literatürde yanlış malignansi tanısı oranının %28 olduğunu bildiren yayınlar bulunmaktadır³. Tedavide total rezeksiyon yeterli görüldüğü ve adjuvan terapiye ihtiyaç duyulmadığı için malign tümörlerden histopatolojik ve immünohistokimyasal tetkiklerle ayırımının yapılması ve yanlış tanıdan kaçınılması önem taşır.

Sonuç olarak, SS'nin histopatolojik değerlendirmede ayırıcı tanıda zorlayıcı, psödosarkomatöz bir antite olduğunun bilinmesi, benign ve iyi davranışlı bu tümörün tedavisinde agresif yöntemler kullanılmasını ve adjuvan terapi verilmesini önlemek amacıyla histopatolojik ve immünohistokimyasal değerlendirme yaparak bu tümörlerin özelliklerinin akılda tutulmasının önemli olduğu düşüncesindeyiz.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Düzce Üniversitesi Girişimsel Olmayan Sağlık Araştırmaları Etik Kurulu.

Onay Tarihi: 07.10.2019

Karar No: 2019/213

Kaynaklar

1. Wippold FJ, Lubner M, Perrin RJ et al. Neuropathology for the Neuroradiologist: Antoni A and Antoni B Tissue Patterns. *American Journal of Neuroradiology* October 2007;28 (9) 1633-1638.
2. Feany MB, Anthony DC, Fletcher CD. Nerve sheath tumours with hybrid features of neurofibroma and schwannoma: a conceptual challenge. *Histopathology* May 1998; 32(5):405-10.
3. Landeiro JA, RibeiroI CH, Galdino AC et al. Cellular schwannoma: a rare spinal benign nerve-sheath tumor with a pseudosarcomatous appearance: case report. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* Dec 2003;61(4):1035-1038.
4. Longo F, Musumeci G, Ferrara G et al. Retroperitoneal cellular schwannoma (CS): a potential pitfall of malignancy. Report of a case and review of the literature. *Journal of Histology & Histopathology* Dec 2014;2055-091X-1-14.
5. Lodding P, Kindblom LG, Angervall L et al. Cellular schwannoma. A clinicopathologic study of 29 cases. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.* 1990;416(3):237-48.
6. Goldblum JR, Folpe AL, Weiss SW. *Enzinger & Weiss's SOFT TISSUE TUMOURS.* 6th edition. Philadelphia: Elsevier&Saunders; 2014 824-827.
7. Canda MŞ. Periferik sinir kılıfı tümörleri. *Türkiye Ekopatoloji Dergisi* 2004;10 (1-2):65-74.
8. Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoin PCW, Mertens F. *WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone.* 4th edition. Lyon: IARC; 2013. 170-172.
9. Hornick J. *Practical Soft Tissue Pathology: A Diagnostic Approach.* 2nd edition. Philadelphia: Elsevier&Saunders; 2018.
10. Fanburg-Smith JC, Majidi M, Miettinen M. Keratin expression in schwannoma; a study of 115 retroperitoneal and 22 peripheral schwannomas. *Mod Pathol.* Jan 2006;19(1):115-21.
11. Zhang E, Zhang J, Lang N et al. Spinal cellular schwannoma: An analysis of imaging manifestation and clinicopathological findings. *Eur J Radiol.* Aug 2018;105:81-86.
12. Miettinen M, Foidart JM, Ekblom P. Immunohistochemical demonstration of laminin, the major glycoprotein of basement membranes, as an aid in the diagnosis of soft tissue tumors. *Am J Clin Pathol.* Mar 1983;79(3):306-11.
13. Casadei GP, Scheithauer BW, Hirose T et al. Cellular schwannoma. A clinicopathologic, DNA flow cytometric, and proliferation marker study of 70 patients. *Cancer.* Mar 1995;75(5):1109-19.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Acil Serviste Yapılan Kan Transfüzyonları Acil Servis İşleyişini Etkiliyor mu?

Melih YÜKSEL, Halil KAYA, Suna ERAYBAR ATMACA, Hüseyin AYGÜN, Mehtap BULUT

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniği, Bursa.

ÖZET

Bu çalışmanın amacı acil serviste yapılan kan ve kan ürünleri transfüzyonlarının acil servis işleyişini etkileyip etkilemediğini araştırmaktır. 01.08.2019 ile 31.12.2019 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Servisi'nde kan ve kan ürünü transfüzyonu yapılan hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan hastaların yaş, cinsiyet, yapılan transfüzyon türü ve sayısı, kan grubu, kan bekleme süresi, transfüzyon işlem süresi ve acil servisteki toplam kalış süresi değişkenleri kaydedildi. Toplam 227 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların %54,6'sı erkek olup ortalama yaş 63,86±17,81, ortalama hemoglobin (Hg) düzeyi 7,12±2,42 g/dL, ortalama kan bekleme süresi 6,44±3,02 saat, ortalama transfüzyon işlem süresi 3,54±3,45 saat, ortalama toplam acil serviste kalış süresi 10,13 ±4,00 saat olarak saptandı. Hastaların %74,0'ünde anemi tanısı mevcut idi. Oneway Anova testi ile yapılan analizde acil serviste toplam kalış süresi ile hasta tanıları arasında anlamlı fark olduğu görüldü (F=4,235; p=0.001). Post hoc tukey testi ile farkın koagülasyon bozuklukları ile anemi (p=0.001) ve koagülasyon bozuklukları ile gastrointestinal sistem kanamalarından (p=0.013) kaynaklandığı saptandı. Acil endikasyonu olmayan kan ve kan ürünleri transfüzyonlarının acil servislerde yapılması acil servis yoğunluğuna ve hastaların bekleme sürelerinin uzamasına neden olmaktadır. Dolayısıyla bu işlemlerin acil servislerde yapılması acil servis işleyişini olumsuz yönde etkilemektedir.

Anahtar Kelimeler: Anemi. Bekleme Süresi. Kan Transfüzyonu. Trombositopeni. Acil Servis.

Does Blood Transfusions in the Emergency Department (ED) Adversely Affect the Operations in the ED?

ABSTRACT

The goal of this study is to investigate whether blood and blood products transfusions in the emergency department (ED) affect the operations in the ED. Patients who were subjected to blood and blood product transfusions in the ED at the Health Sciences University Bursa Yüksek İhtisas Training and Research Hospital between 01.08.2019 and 31.12.2019 were included in the study. The patients were classified with regard to age, gender, transfusion type and numbers, blood type, waiting duration for blood, duration of transfusion operation, and total hospitalization period in the ED. In total, 227 patients were included. 54.6% of the patients were male and the average age was 63,86±17,81. The average hemoglobin (Hg) level was 7,12±2,42 g/dL, the average blood waiting duration 6,44±3,02 hours, average transfusion operation duration was 3,54±3,45 hours, and the average total service in the ED was 10,13±4,00 hours. 74,0% of the patients had been diagnosed with anemia. Through the one-way Anova test, it was observed that there was a meaningful difference between the total service time and the diagnosis (F=4,235; p=0.001). With the post-hoc Tukey test, it was determined that the difference arose from *coagulation* abnormalities and anemia (p=0.001) and *coagulation* abnormalities and gastrointestinal hemorrhages (p=0.013). Blood and blood product transfusions with no associated emergency indicators contribute to additional load and longer waiting times in the ED. Therefore, conducting these operations in the ED adversely affects the operational capacities of the ED.

KeyWords: Anemia. Waiting Time. Blood Transfusion. Thrombocytopenia. Emergency Department.

Geliş Tarihi: 23.Mart.2020
Kabul Tarihi: 03.Haziran.2020

Dr. Melih YÜKSEL
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği,
Mimar Sinan Mah. Polis Okulu karşısı
Yıldırım/Bursa
Tel: 0532 601 31 07
E-posta: melihdr@gmail.com

Yazarların ORCID ID Bilgisi:

Melih YÜKSEL: 0000-0002-0793-3693
Halil KAYA: 0000-0003-2005-6100
Suna ERAYBAR ATMACA: 0000-0003-4306-9262
Hüseyin AYGÜN: 0000-0002-8933-313X
Mehtap BULUT: 0000-0003-2131-9099

Acil servisler, tanısal tetkiklerin ve tedavi protokollerinin eş zamanlı yürütüldüğü 24 saat kesintisiz hizmet sunulan birimlerdir. Kritik hasta bakımında önemli bir yeri olan kan transfüzyonları acil serviste travma ve akut kan kaybı gibi durumlarda önemli bir uygulama olarak tedavide yerini almıştır. Kan, her biri ayrı fonksiyonları olan spesifik yapılardan oluşmuş canlı bir dokudur. Kan transfüzyonu, doku transplantasyonuna eş değer olup beraberinde birçok risk barındıran önemli bir tedavidir¹. Çoğu kez hayat kurtarıcı iken, yanlış endikasyonlar ile ölümcül bir nitelik kazanabilir. Kan transfüzyon tedavisini üstlenen hekimin transfüzyon reaksiyonları konusunda bilgi düzeyinin yüksek

olması ve özellikle transfüzyon sırasında hastanın yakın vital takibinin yapılması büyük önem taşır². Hastalarda önemli riskler göz önüne alınarak başlanan transfüzyonun acil servisteki amacı hastanın anstabil durumunu düzeltmek ya da kaybedilen kanın yerine konması olmalıdır. Travmalar, aktif gastrointestinal sistem (GIS) kanamaları, warfarin overdozu gibi hayati risk oluşturan endikasyonlar da acil tıp hekimi riskleri göze alarak hastaya gerekli transfüzyonlar ile müdahale etmektedir.

Kanın acil serviste kullanımında en önemli nokta uygun endikasyonda doğru seçilmiş kan bileşenlerinin kullanılmasıdır. Günümüzde ise nüfusun artması, kronik hastalıklarla acil servis başvuruları, poliklinik değerlendirmeleri sonucu saptanan kronik anemi gibi patolojilerin acil servise yönlendirilmesi nedeniyle acil hekiminin koymadığı endikasyonlara da transfüzyon yapılmaktadır. Bu durum kalabalık acil servislerde hasta takip olanaklarını zorlamakta, istenmeyen reaksiyonların görülme sıklığını arttırmakta ve hastaların acil serviste kalım süresini arttırarak acil servislerin hızlı ve etkin çalışma şeklini bozmaktadır³. Çalışmamızın amacı hastanemiz acil servisinde çeşitli nedenlerle kan transfüzyonu yapılan hastaların demografik özellikleri yapılan transfüzyon türü, acil serviste bekleme süreleri, geliş laboratuvar değerlerini retrospektif olarak inceleyip kan transfüzyon işleminin acil servis işleyişini etkileyip etkilemediğini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Çalışma 01.08.2019 ile 31.12.2019 tarihleri arasında Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil servisinde retrospektif olarak yürütüldü. Çalışma planlama sürecinde hastanemiz etik kurulundan 2011-KAEK-25 2020/01-02 sayılı onayı alındı ve Araştırma ve Yayın Etiği ilkelerine uyuldu. Çalışmaya acil serviste kan ve kan ürünü transfüzyonu yapılan hastalar Hastane Bilgi Yönetim Sistemi (HBYS) ve hasta dosyaları taranarak dâhil edildi. Çalışmaya alınan hastaların yaş, cinsiyet, geliş laboratuvar değerleri, yapılan transfüzyon türü ve sayısı, kan grubu, kan bekleme süresi, transfüzyon işlem süresi ve acil servisteki toplam bekleme süresi değişkenleri kaydedildi. 18 yaş üstü acil serviste kan transfüzyonu yapılan tüm hastalar çalışmaya dahil edildi. 18 yaş altı kişiler ve dosya bilgileri eksik olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Toplam 233 hastanın dosyasına ulaşıldı. Beş hastanın dosya bilgilerine ulaşılamadığı için 1 hasta da 18 yaşından küçük olduğu için çalışma dışı bırakıldı.

İstatistiksel Analiz

Hastalara ait tüm veriler olgu veri formuna kaydedilerek SPSS for Windows 22.0 programında analiz edildi. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotlar (ortalama, standart sapma, medyan,

frekans, yüzde, minimum, maksimum) kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygun olup olmadığını analiz etmek için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Birbirinden bağımsız ikiden fazla grubun aritmetik ortalamaya göre anlamlı bir farklılığının olup olmadığını araştırmak için One way Anova testi kullanıldı. Gruplar arasındaki anlamlı farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığını araştırmak için pos hoc tukey ve Tamhane testi kullanıldı. Korelasyon analizini yapmak için, parametrik değişkenlerde pearson testi, non-parametrik değişkenlerde ise spearman testi kullanıldı. P değerleri <0.05 olanlar anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya toplam 227 hasta dahil edildi. Hastaların %54,6'sı erkek olup ortalama yaş $63,86 \pm 17,81$, ortalama hemoglobin (Hg) düzeyi $7,12 \pm 2,42$ g/dL olarak saptandı (Tablo I). Ortalama kan bekleme süresi $6,44 \pm 3,02$ saat, ortalama transfüzyon işlem süresi $3,54 \pm 3,45$ saat, ortalama toplam acil serviste kalış süresi $10,13 \pm 4,00$ saat olarak ölçüldü. Kan transfüzyonu yapılan anemi tanılı hastaların bu işlem için ortalama toplam acil serviste kalış süresi $10,36 \pm 3,54$ saat olarak saptandı (Tablo II). Hastaların %74,0'ünde anemi tanısı mevcut idi (Tablo III). En fazla transfüzyon yapılan kan grubu %38,8 ile A Rh (+) olarak saptandı (Tablo IV). Olguların %86,6'sına sadece eritrosit süspansiyonu (ES) verildi (Tablo V).

One way Anova testi ile yapılan analizde acil serviste toplam kalış süresi ile hasta tanıları arasında anlamlı fark olduğu görüldü ($F=4,235$; $p=0,001$). Post hoc tukey testi ile farkın koagülasyon bozuklukları ile anemi ($p=0,001$) ve koagülasyon bozuklukları ile GIS kanamalarından ($p=0,013$) kaynaklandığı saptandı (Tablo VI).

Tablo I. Değişkenlerin Frekans ve Yüzdeler Tablosu

	Sayı(n)	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart Sapma	Varyans
Yaş	227	18	99	63,8678	17,81146	317,248
Hemoglobin değeri(g/dL)	227	1,7	16,4	7,1223	2,42964	5,903
Verilen Ünite Sayısı(n)	227	1	7	1,7665	0,92321	0,852
Kan Bekleme Süresi(saat)	227	00,19	16,40	06,44	03,02	120064833,9
Transfüzyon İşlem Süresi(saat)	227	00,15	23,00	03,54	03,45	183618803,3
Acilde toplam Kalış Süresi(saat)	227	01,56	23,00	10,13	04,00	208566444,9

Acil Serviste Kan Transfüzyonu

Tablo II. Tanılar ile değişkenlerin karşılaştırılması

Tanı	Kan Bekleme Süresi (Saat)	İşlem Süresi (Saat)	Acil Servis Toplam Kalış Süresi(Saat)
Anemi	Ortalama	06,53	04,00
	Standart sapma	02,52	03,36
Travma	Ortalama	03,47	02,35
	Standart sapma	00,56	03,35
GİS Kanama	Ortalama	07,04	04,49
	Standart sapma	03,35	04,54
Koagülasyon Bozukluğu	Ortalama	05,14	03,07
	Standart sapma	04,06	04,02
Trombositopeni	Ortalama	06,48	01,37
	Standart sapma	01,44	01,25
Diğer	Ortalama	08,27	03,30
	Standart sapma	02,15	02,27
Total	Ortalama	06,44	03,54
	Standart sapma	03,02	03,45
	Toplam	227	227

GİS: Gastrointestinal Sistem

Tablo III. Kan Transfüzyonu Yapılan Hastaların Tanıları

	Sayı(n)	Yüzde(%)
Anemi	168	74
Travma	4	1,8
GİS Kanama	26	11,5
Koagülasyon Bozukluğu	17	7,5
Trombositopeni	9	4
Diğer	3	1,3
Total	227	100

GİS: Gastrointestinal sistem

Tablo IV. Kan Transfüzyonu Yapılan Hastaların Kan Grupları

	Sayı(n)	Yüzde(%)
ARH+	88	38,8
ORH+	72	31,7
BRH+	35	15,4
ABRH+	10	4,4
ARH-	9	4
ORH-	8	3,5
BRH-	4	1,8
ABRH-	1	0,4
Total	227	100

Tablo V. Hastalara verilen kan ve kan ürünlerinin frekans ve yüzdeleri

	Sayı(n)	Yüzde(%)
ES	192	84,6
TDP	16	7
ES+TDP	5	2,2
TS	12	5,3
ES+TS	2	0,9
Total	227	100

ES: Eritrosit Süspansiyonu, TDP: Taze Donmuş Plazam, TS: Trombosit Süspansiyonu

Tablo VI. Acilde toplam kalış süresinin tanı grupları ile karşılaştırılması

(I) Sonuç	(J) Sonuç	Fark (I-J)(saat)	Std. Hata	P	95% Güven Aralığı	
					Alt	Üst
Anemi	Travma	4,13	1,57	,263	-1,24	9,51
	Gis Kanama	-0,22	0,49	,998	-2,43	1,58
	Koagülasyon Bozukluğu	3,39*	0,59	,004	0,48	6,29
	Trombositopeni	2,10	1,19	,571	-1,37	5,59
	Diğer	-1,20	2,15	,991	-7,50	5,08
Travma	Anemi	-4,13	1,57	,263	-9,51	1,24
	Gis Kanama	-4,35	2,04	,238	*****	1,23
	Koagülasyon Bozukluğu	-0,34	2,09	1,000	-6,46	5,36
	Trombositopeni	-2,02	2,19	,951	-8,44	4,38
	Diğer	-5,34	2,57	,415	*****	2,55
GİS Kanama	Anemi	0,22	0,49	,998	-1,58	2,43
	Travma	4,35	2,04	,238	-1,23	10,34
	Koagülasyon Bozukluğu	4,01*	1,12	,013	0,32	7,29
	Trombositopeni	2,32	1,29	,533	-1,45	6,51
	Diğer	-0,58	2,21	,998	-7,46	5,48
Koagülasyon Bozukluğu	Anemi	-3,39	0,59	,004	-6,29	-0,48
	Travma	0,34	2,09	1,000	-5,36	6,46
	Gis Kanama	-4,01*	1,12	,013	-7,29	-0,32
	Trombositopeni	-1,28	1,35	,941	-6,03	3,07
	Diğer	-4,59	2,25	,312	*****	1,58
Trombositopeni	Anemi	-2,10	1,19	,571	-5,59	1,57
	Travma	2,02	2,19	,951	-4,38	8,44
	Gis Kanama	-2,32	1,29	,533	-6,51	1,45
	Koagülasyon Bozukluğu	1,28	1,35	,941	-3,07	6,03
	Diğer	-3,31	2,35	,748	*****	3,53
Diğer	Anemi	1,20	2,15	,991	-5,08	7,50
	Travma	5,34	2,57	,415	-2,55	14,05
	Gis Kanama	0,58	2,21	,998	-5,48	7,46
	Koagülasyon Bozukluğu	4,59	2,25	,312	-1,58	11,58
	Trombositopeni	3,31	2,35	,748	-3,53	10,57

* Ortalama fark 0.05 düzeyinde anlamlıdır. GİS: Gastrointestinal sistem

Parametrik korelasyon analizi için yapılan pearson testinde, kan bekleme süreleri ile acil serviste toplam kalış süreleri arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon saptandı($p=0.000$), ($r=0.633$). Kan transfüzyon işlem süreleri ile acil serviste toplam kalış süreleri arasında da pozitif yönde anlamlı bir korelasyon saptandı ($p=0.000$), ($r=0,478$). Yine hasta tanıları ile acil serviste toplam kalış süresi arasında negatif yönde anlamlı bir korelasyon ($p=0.0017$), ($r=-0,158$), hasta tanıları ile tedavi türü arasında da pozitif yönde anlamlı bir korelasyon saptandı ($p=0.000$), ($r=0,633$).

Tartışma ve Sonuç

Günümüzde ortalama yaşam süresinin artması ile beraber kronik hastalıkların insidansı da artmaktadır. Kronik hastalıkların artması ile beraber kan ve kan ürünlerinin kullanımı da artmaktadır. Ülkemizde yapı-

lan çalışmalarda acil serviste kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu yapılan hastaların ortalama yaşları 60,6-61,3 olarak bulunmuştur^{3,4}. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yapılan bir çalışmada ise acil serviste kan transfüzyonu yapılan hastaların ortalama yaşı 62,0 olarak saptanmıştır⁵. Bizim yaptığımız çalışmada da kan transfüzyonu yapılan hastaların ortalama yaşı literatür ile uyumludur.

Ülkemizde transfüzyon yapılan hastaların cinsiyete göre dağılımını inceleyen çalışmalarda kadın popülasyonun oranları %39,0 - % 59,8 arasında saptanmıştır^{3,6,7}. Yurt dışında yapılan bir çalışmada ise transfüzyon yapılan hastalarda kadın oranı %52,9 olarak saptanmıştır⁵. Bizim çalışmamızda saptanan cinsiyet oranı da literatür ile uyumludur.

Acil servis ve diğer transfüzyon yapılan merkezlerde çeşitli endikasyonlar ile kan ve kan ürünlerinin transfüzyonları yapılmaktadır. Doğan ve ark.'larının yapmış olduğu bir çalışmada acil serviste, en fazla anemi tanısı (% 49,2) ile transfüzyon yapıldığını saptamışlardır³. İşler ve ark.'larının da yapmış olduğu çalışmada yine en fazla anemi tanısı (% 40,2) ile acil serviste transfüzyon yapıldığını saptamışlardır⁷. Beyler ve ark.'larının yapmış olduğu başka bir çalışmada ise acil serviste en fazla GİS kanamalı hastalara (%22,1) transfüzyon yapıldığı saptanmış ve yine bu çalışmada anemi tanılı hastaların oranı % 10,8 olarak bulunmuştur⁵. Yoğun bakımlardaki transfüzyonları inceleyen bir çalışmada ise en fazla anemi tanılı hastalara transfüzyon yapıldığı bulunmuştur⁸. Yine Özgür ve ark.'larının yapmış olduğu çalışmada ise acil servislerde yapılan kan transfüzyonlarının %47'sinin acil endikasyonu olduğu saptanmıştır⁶. Bizim çalışmamızda da ülkemizde yapılan çalışmalara benzer şekilde en fazla anemi tanılı hastalara (%74,0) transfüzyon yapılırken GİS kanama ve travma hastaları gibi acil olguların toplam transfüzyon oranları %13,3 olarak saptanmıştır. Bu veriler sonucunda ülkemizde acil servislerde yapılan kan ve kan ürünlerinin transfüzyonlarının önemli bir kısmının acil endikasyonu olmadığı sonucu ortaya çıkmaktadır. Ayrıca transfüzyon ihtiyacı olan ancak bu durumun aciliyet gerektirmediği hastalarda transfüzyon yapılmasını üstlenen acil harici kliniklerin olmaması da bu durumun nedeni olabilir.

Dünya'da tanımlanmış çeşitli kan grupları mevcuttur. Ancak klinik açıdan en önemli kan grubu sistemleri ABO ve Rh'dir⁹. ABO ve Rh kan gruplarının dağılımı bir ülkedeki coğrafi durum ya da etnik dağılım arasında bile farklılık gösterebilmektedir⁹. Dünya genelinde en fazla bulunan kan grubu O kan grubudur¹⁰. Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise en fazla bulunan kan grubu A Rh(+)tir^{6,7,10-12}. Bizim çalışmamızda da transfüzyon yapılan hastalarda en fazla saptanan kan grubu A Rh(+) olarak saptandı.

Kan ve kan ürünleri içerisinde genellikle en fazla transfüzyon yapılan ürün ES'dir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda acil serviste transfüzyon yapılan hastala-

rın %84,8-%94,6'sına ES transfüzyonu yapıldığı bulunmuştur^{3,7}. Bizim çalışmamızda da literatürde olduğu gibi en fazla ES transfüzyonu yapıldığı bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda elde edilen en önemli bulgulardan birisi de transfüzyon yapılan hastaların ortalama kan bekleme süresinin 6,44 saat ile acil serviste ortalama kalış süresinin 10,13 saat çıkmasıdır. Bu hastaların büyük bir kısmı anemi tanısı alan hastalardır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada, kan ve kan ürünleri transfüzyonu yapılan hastaların acil serviste toplam kalış süresi 17,03 saat olarak saptanmıştır. Bu çalışmada da en fazla transfüzyon yapılan hastaların anemisi olan hastalar olduğu görülmektedir³. Hem bizim çalışmamızda hem de Doğan ve ark.'larının yapmış olduğu çalışmada bu hastaların acil serviste kalış sürelerinin uzun olduğu saptanmıştır. Bu yüzden uzun kan bekleme ve kalış sürelerinin acil servis işleyişini olumsuz olarak etkilediğini düşünmekteyiz.

Ülkemizde yapılan yasal düzenlemeler ile tek kan ve kan ürünlerinin tedarikçisi olarak Kızılay kurumu yetkilendirilmiştir. Hastanelerin kan bankaları ihtiyaç duydukları kan ve kan ürünlerini Kızılay'dan temin etmektedir. Bu durum, bizim çalışmamızda da olduğu gibi kan bekleme sürelerinin uzamasında bir etken olabilir.

Kan ve kan ürünlerinin transfüzyonun yapıldığı yerler konusunda hastaneler çeşitli çözümler bulmuştur. Bazı hastaneler, sadece hafta içi mesai saatlerinde kan transfüzyon ünitesinde bu işlemi yapmakta iken bazı hastaneler de günü birlik servis yatışı yaparak bu işlemleri gerçekleştirmektedir. Bunların dışında kalan hastaneler ise bu işlemleri acil serviste yapmaya çalışmaktadır. Aynı zamanda sadece gündüz bu işlemlerin yapıldığı kan transfüzyon ünitelerinde, kan isteme ve işlem süreleri uzadığından bu hastalarda acil servislere yönlendirilmektedir. Bu durum da acil servis yoğunluğunun artmasına neden olmaktadır.

Bu çalışmanın retrospektif olması ve de çalışma popülasyonunun az olmasının en önemli kısıtlılık olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca dosyalardaki veri eksikliklerinden dolayı anemi tanısı alan hastaların ne kadarının acil transfüzyon ihtiyacı olduğunu hesaplayamadık.

Sonuç olarak günümüzde acil servislerdeki yoğunluk ve hastaların bekleme sürelerinin uzaması acil servislerin en büyük sorunlarının önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Acil olmayan kan ve kan ürünlerinin transfüzyonlarının acil servislerde yapılması, acil servis yoğunluğuna ve bekleme sürelerinin uzamasına neden olmaktadır. Dolayısıyla bu işlemlerin acil servislerde yapılması acil servis işleyişini olumsuz olarak etkilemektedir. Bu işlemlerin hastanelerde kan transfüzyon ünitelerinde yapılmasının daha uygun olacağı kanaatindeyiz.

Acil Serviste Kan Transfüzyonu

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu.

Onay Tarihi: 29.01.2020

Karar No: 2011-KAEK-25 2020/01-02

Kaynaklar

1. Küçüktaş P, Şahin İ, Çalışkan E, Kılınçel Ö. Düzce Üniversitesi Sağlık Uygulama Ve Araştırma Merkezi'nde Kan Ve Kan Bileşenlerinin Kliniklere Göre Kullanımlarının Değerlendirilmesi. *Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2019;5(1):25-28.
2. Delaney M, Wendel S, Bercovitz RS, et al. Transfusion reactions: prevention, diagnosis, and treatment. *The Lancet*. 2016;388(10061):2825-2836.
3. Doğan S, Bulut B, Kalafat UM, et al. Acil Serviste Kan ve Kan Ürünü Kullanılan Hastaların Geriye Dönük Değerlendirilmesi. *İKSSTD*. 2019;11(3):157-163.
4. KARAMURAT M, DURAK VA, KÖKSAL Ö. Bir Üniversite Hastanesi Acil Servisi'nde Taze Donmuş Plazma (TDP) Verilen Hastaların Retrospektif Analizi. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2018;44(3):197-202.
5. Beyer A, Rees R, Palmer C, Wessman BT, Fuller BM. Blood product transfusion in emergency department patients: a case-control study of practice patterns and impact on outcome. *International journal of emergency medicine*. 2017;10(1):5.
6. Özgür Y, Akın S, Gecmez G, Aladağ N, Keskin Ö. How Urgent are Blood Transfusions Provided in Emergency Service? *Southern Clinics of Istanbul Eurasia*. 2018;29(3).
7. İŞLER Y, Halil K, İŞLER Ş, YÜKSEL M. Acil Serviste Kan Transfüzyonu Yapılan Hastaların Özellikleri. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2019;45(3):275-280.
8. Bağcı M, Özcan PE, Sentürk E, Telci L, Çakar N. Kritik Hastalarda Anemi ve Kan Transfüzyonlarının Değerlendirilmesi/Evaluation of Anemia and Blood Transfusions in Critically Ill Patients. *Türk Yoğun Bakım Dergisi*. 2014;12(2):45.
9. Yıldız SM. Distribution of ABO and Rh blood group systems in Cukurova region. *Cukurova Medical Journal*. 2016;41(4):658-663.
10. Eren C. İstanbul İlinde ABO ve Rh Kan Grupları Dağılımının Analizi. *Dicle Tıp Dergisi*. 2019;46(2):48-51.
11. Kurt H, Yavuz T, Toprak Ö, Demirkıran D, Sarı Y. The relationship of ABO Blood groups with chronic renal failure. *Eur J Health Sci*. 2015;1:109-113.
12. Çekdemir D, Ergenc H, Ucar A, et al. Blood Groups Distributions of Donors/Patients in a Tertiary Hospital. *Sakarya Tıp Dergisi*. 2018;8(4):753-758.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Behçet Hastalarının Uyku Kalitesi, Depresyon Düzeyi ve Etkileyen Faktörler

Can ARAZ¹, Altuğ GÜNER², Seda PEHLİVAN³, Yavuz PEHLİVAN²

¹ Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya.

² Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Romatoloji Bilim Dalı, Bursa.

³ Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, İç Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Çalışma, Behçet hastalarının uyku kalitesi, depresyon düzeyleri ve etkileyen faktörleri belirlemek amacıyla tanımlayıcı olarak yapıldı. Çalışmaya katılmayı kabul eden 44 Behçet hastası çalışmaya dahil edildi. Çalışmanın verileri, araştırmacılar tarafından hazırlanan "Hasta Bilgi Formu", "Pittsburg Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ)", "Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ)", Behçet Hastalığı Yaşam Kalitesi Ölçeği (BHYKÖ) ve "Behçet Hastalığı Güncel Aktivite Formu" ile toplandı. Verilerin değerlendirilmesinde, Mann Whitney U ve Spearman korelasyon analizleri yapıldı. Hastaların yaş ortalamasının 37,38±8,33 yıl, %90,9'unun erkek ve hastalık süresi ortalamasının 7,54±4,72 yıl olduğu belirlendi. Genital ülseri olan hastaların PUKİ puanının anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı (p<0,05). Diğer tanımlayıcı özellikler açısından PUKİ, BDÖ, BHYKÖ puanları arasında anlamlı bir fark bulunmadı (p>0,05). Hastalık aktivite skoru ile PUKİ, BDÖ, BHYKÖ puanları arasında anlamlı ilişki olduğu belirlendi (p<0,05). Ayrıca üç ölçek arasında da anlamlı pozitif korelasyon olduğu görüldü (p<0,05). Behçet hastalarında hastalık aktivitesinin uyku kalitesi, depresyon düzeyi ve yaşam kalitesi açısından önemli bir belirleyici olduğu sonucuna varıldı. Hastalık aktivitesi kontrol altında tutularak Behçet hastalarının uyku kalitesi, depresyon düzeyi ve yaşam kalitesinin iyileştirilebileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Behçet hastalığı. Depresyon. Uyku kalitesi. Yaşam kalitesi.

Sleep Quality, Depression Level and Affecting Factors of Behçet's Patients

ABSTRACT

The study was carried out descriptively to determine the quality of sleep, depression levels and factors affecting Behçet patients. 44 Behçet patients who agreed to participate in the study were included in the study. The data of the study were collected with the "Patient Information Form" prepared by the researchers, "Pittsburg Sleep Quality Index", "Beck Depression Scale Behçet's Disease Quality of Life Scale" and "Behçet's Disease Current Activity Form". In the evaluation of the data, Mann Whitney U and Spearman correlation analyzes were performed. It was determined that the mean age of the patients was 37.38 ± 8.33 years, 90.9% of them were male and the mean duration of the disease was 7.54 ± 4.72 years. It was found that patients with genital ulcers had a significantly higher PSQI score (p < 0.05). In terms of other descriptive features, there was no significant difference between PSQI, BDI, BDIQ scores (p > 0.05). It was determined that there was a significant relationship between the disease activity score and PSQI, BDI, SCQQ scores (p < 0.05). In addition, there was a significant positive correlation between the three scales (p < 0.05). It was concluded that disease activity was an important determinant in Behçet's patients in terms of sleep quality, depression level and quality of life. It is thought that the quality of sleep, depression level and quality of life of Behçet patients can be improved by keeping disease activity under control.

KeyWords: Behçet's disease. Depression. Sleep quality. Quality of life.

Geliş Tarihi: 11.Mart.2020
Kabul Tarihi: 10.Haziran.2020

Dr. Altuğ GÜNER
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Romatoloji Bilim Dalı,
Bursa.
Tel.: 0545 248 22 66
E-posta: guner_88_8@hotmail.com

Yazarların ORCID ID Bilgisi:
Altuğ GÜNER: 0000-0001-7220-0288
Can ARAZ: 0000-0002-5014-6943
Seda PEHLİVAN: 0000-0002-1670-0672
Yavuz PEHLİVAN: 0000-0002-7054-5351

1937 yılında ilk kez Hulusi Behçet tarafından ortaya konan Behçet hastalığı (BH) başlangıçta tekrarlayan oral ülserler, genital ülserler ve hipopiyonlu üveit ile karakterize üçlü semptom kompleksi olarak tanımlanmıştır¹. Günümüzde ise BH'nın bu üç belirtiyeye ek birçok bulguya sebep olduğu dermatolojik, vasküler, nörolojik, lökomotor, intestinal, ürogenital ve kardiyopulmoner semptomların eşlik edebildiği multisistemik kronik inflamatuvar bir hastalık olduğu bilinmektedir¹⁻⁸.

Mikroorganizmaların da yer aldığı çevresel faktörler genetik yatkınlığı olan bireylerde humoral ve hücrel immünitede bozukluklar meydana getirmektedir. Bu etkilenim sonrası ortaya çıkan inflamasyon BH'nin etyopatogenizinden sorumlu tutulmaktadır⁹⁻¹². Bu inflamasyonun ortaya çıkışında stresörlerin de etkili olduğu gösterilmiştir. Literatürde BH'li hastaların çoğunda hastalık başlangıç ve relapslarında etkili olan stres faktörlerinin varlığı bildirilmiş olması rağmen BH etyolojisi tam olarak aydınlatılmamıştır^{13,14}.

Multisistemik kronik inflamatuvar bir hastalık olan BH tanılı olgularda en sık depresyon ve anksiyete olmakla beraber psikiyatrik belirtiler görülmektedir. Bu psikiyatrik belirtilerin etyopatogenizi tam olarak ortaya konmamasına rağmen hastalık izleminde görülen progresyon ve fonksiyonel bozukluklar ile tedavide kullanılan kortikosteroidlerin belirtilerle ilişkili olabileceği ileri sürülmektedir. Ayrıca BH'nin belirtiler üzerinde etkili olduğu kadar görülen anksiyete, depresyon ile yüksek stresli yaşam koşullarında BH tanılı olgularda etkili olduğu özellikle hastalığın ortaya çıkışına ve nükslere sebep olabileceği ortaya konmuştur. Bu sebeple psikiyatrik belirtilerin BH'nin sebebi mi sonucu mu olduğu çatışma konusudur^{15,16}.

BH ile birlikte görülen psikiyatrik bozukluklar ve diğer organ yetmezlikleri hastalık yaşam kalitesi ve uyku kalitesinde bozulmalara sebep olabilmektedir. Bundan dolayı son yıllarda kronik hastalıkların zihinsel koşullarını, uyku kalitesi ve yaşam kalitesini araştıran çalışmalar artmıştır¹⁷. Literatürde de BH olgularında depresyon varlığının ortaya konduğu, yaşam kalitesi ve uyku kalitesinin olumsuz yönde etkilendiği birçok çalışma karşımıza çıkmaktadır¹⁸⁻²². Bizde çalışmamızda BH tanısı konmuş kişilerin uyku düzenleri, yaşam kaliteleri ve depresyon durumlarının incelenmesini, bu belirteçlerin hastalık aktivasyonu ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Tanımlayıcı nitelikte olan çalışma, 13/05/2019 tarihinden itibaren üç aylık sürede bir üniversite hastanesinin romatoloji polikliniğinde takip edilen Behçet hastaları ile yapıldı. Çalışmaya, araştırmanın uygulama süresi içinde ulaşılabilen ve çalışmaya katılmayı kabul eden toplam 44 hasta alındı. Çalışmaya katılmayı kabul etmeyen, hastanede yatarak tedavi edilen, ek hastalığı olan ve anketin tamamını doldurmayan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Çalışmanın etik kurul izni Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alındı (Tarih: 07.05.2019 ve Karar No:2019-8/42). Ayrıca çalışmaya alınan hastalardan bilgilendirilmiş onam alındı.

Veri Toplama Araçları

Araştırmanın verilerinin toplanmasında, "Hasta Bilgi Formu", "Pittsburg Uyku Kalitesi İndeksi", "Beck

Depresyon Ölçeği", "Behçet Hastalığı Yaşam Kalitesi Ölçeği" ve "Behçet Hastalığı Güncel Aktivite Formu" kullanıldı.

Hasta Bilgi Formu: yaş, cinsiyet, hastalık başlangıç yaşı, BH'i bulgularının varlığı açısından değerlendirme sorularının yer aldığı formdur.

Pittsburg Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ): Buyse ve arkadaşları (1989) tarafından geliştirilen ölçeğin, Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Ağargün ve arkadaşları (1996) tarafından yapılmıştır^{23,24}. Cronbach alfa iç tutarlılık katsayısı 0.80 olarak saptanmıştır. Uyku kalitesini değerlendirmek amacıyla kullanılan ölçekte son 4 haftadaki uyku kalitesini sorgulayan 24 soru yer almaktadır. Ölçeğin 7 bileşeni bulunmakla birlikte, her bir bileşen 0-3 puan arasında değerlendirilmektedir. Toplam PUKİ puanı 0-21 arasında değişmekte olup, 5'ten yüksek puan kötü uyku kalitesini göstermektedir²⁵.

Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ): Depresyon riskini ve depresif belirtilerin düzeyini belirlemek amacıyla Beck tarafından geliştirilen ölçek, 4'lü likert tipinde bir öz bildirim ölçeğidir²⁶. Türkçe geçerlik ve güvenilirliği Hisli (1989) tarafından yapılan ölçeğin Cronbach alfa katsayısı 0.80 olarak bulunmuştur. Toplam 21 maddeden oluşan ölçekte, her madde için "0=Depresyonla İlgili Olumlu İfadeler" ve "3=Depresyonla İlgili Olumsuz İfadeler" olacak şekilde değerlendirme yapılmaktadır. Ölçekten alınabilecek puan 0 ile 63 arasında değişmektedir. Ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışmasında kesme puanı 17 kabul edilmiştir²⁷.

Behçet Hastalığı Yaşam Kalitesi Ölçeği (BHYKÖ): Behçet hastalarının son bir ay içindeki yaşam kalitesini ölçmek amacıyla Gilworth ve arkadaşları (2004) tarafından geliştirilmiştir²⁸. Erdoğan ve Pınar (2009) tarafından yapılan Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışmasında, ölçeğin güvenilirlik katsayısının 0,95 olduğu belirlenmiştir²⁹. Ölçek, "doğru" ve "yanlış" yanıt seçenekleri bulunan 30 ifadeden oluşmaktadır. Değerlendirmede her "doğru" yanıtına 1 puan verilerek toplam puan hesaplanır. Toplam puanın 0-30 arasında değiştiği ölçekte; 0 en iyi, 30 en kötü yaşam kalitesini ifade etmektedir³⁰.

Behçet Hastalığı Güncel Aktivite Formu: Bhakta ve arkadaşları tarafından oluşturulan ölçeğin³¹, Türkçe geçerlik ve güvenilirliği çalışması Hamuryudan ve arkadaşları tarafından yapılmıştır³². Baş ağrısı, oral ülserler, genital ülserler, cilt lezyonları, eklem tutulumu, gastrointestinal semptomlar, göz tutulumu, sinir sistemi tutulumu ve majör damar tutulumu olmak üzere sık gözlenen belirtiler sorgulanmaktadır. 7 farklı yüz ifadesi içeren görsel Likert çizelgesi işaretlenir. Puan yüksekliği hastalık aktivitesinin daha fazla olduğunu göstermektedir. Ölçekte 5 puanın üstü hastalık aktivitesinin "yüksek" olduğuna işaret etmektedir.

Anketler, katılımcılar ile yüz yüze görüşme yöntemi ile yaklaşık 20-25 dakikada dolduruldu.

Behçet Hastalarının Uyku Kalitesi

Verilerin Değerlendirilmesi

İstatistiksel analizlerde SPSS 20,0 programı kullanıldı. Shapiro-Wilk testi ile normallik analizi yapıldı. Veriler normal dağılım göstermediğinden analizlerde nonparametrik testler kullanıldı. Sürekli değişkenlerin, iki grup karşılaştırmasında Mann Whitney U ve değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesinde Spearman korelasyon analizlerinden yararlanıldı. İstatistiksel anlamlılık değeri $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

Bulgular

Hastaların sosyodemografik ve hastalık özellikleri ile PUKİ ve Beck Depresyon ölçeği puan ortalamaları arasındaki ilişki Tablo I ve II'de görülmektedir.

Tablo I. Behçet hastalarının PUKİ, BDÖ, BHYKÖ puanlarının sosyodemografik ve hastalık özelliklerine göre dağılımı

Özellikler	n (%)	PUKİ Med (Min- Max)	BDÖ Med (Min- Max)	BHYKÖ Med (Min- Max)
Cinsiyet				
Kadın	4 (9,1)	6,5 (0-17)	31,5 (9-35)	20 (5-24)
Erkek	44 (90,9)	10 (2-16)	14,5 (0-44)	10,5 (0-30)
<i>p</i> değeri		0,490	0,256	0,373
Oral aft				
Var	36 (81,8)	7 (0-17)	15,5 (0-44)	13 (0-30)
Yok	8 (18,2)	4 (0-14)	11 (6-35)	7,5 (0-25)
<i>p</i> değeri		0,119	0,272	0,300
Genital ülser				
Var	25 (56,8)	7 (0-17)	19 (0-44)	14 (0-30)
Yok	19 (43,2)	5 (0-10)	14 (0-42)	9 (0-30)
<i>p</i> değeri		0,027	0,265	0,296
Cilt tutulumu				
Var	36 (81,8)	6 (0-17)	15 (0-44)	11,5 (0-30)
Yok	8 (18,2)	7 (2-14)	13,5 (0-44)	12 (0-26)
<i>p</i> değeri		0,941	0,665	0,560
Göz tutulumu				
Var	20 (45,5)	7 (0-17)	15,5 (0-44)	14 (0-30)
Yok	24 (54,5)	6 (2-16)	13,5 (0-43)	9,5 (0-28)
<i>p</i> değeri		0,227	0,248	0,310
Eklemler tutulumu				
Var	18 (40,9)	6 (2-14)	14,5 (2-44)	14 (0-30)
Yok	26 (59,1)	7 (0-17)	15 (0-44)	9,5 (0-30)
<i>p</i> değeri		0,429	0,943	0,693
Nörolojik tutulum				
Var	12 (27,3)	7 (0-17)	22,5 (0-44)	11 (0-30)
Yok	32 (72,7)	6 (0-16)	14,5 (0-44)	11,5 (0-30)
<i>p</i> değeri		0,340	0,589	0,958
GİS tutulumu				
Var	4 (9,1)	8,5 (6-14)	32,5 (4-36)	24 (4-29)
Yok	40 (90,9)	6,5 (0-17)	14,5 (0-44)	10,5 (0-30)
<i>p</i> değeri		0,251	0,288	0,152
Vasküler tutulum				
Var	20 (45,2)	5 (0-13)	13 (0-44)	9 (0-29)
Yok	24 (55,5)	7 (0-17)	16 (0-44)	14 (0-30)
<i>p</i> değeri		0,140	0,619	0,448
HLA B51 pozitifliği				
Var	28 (63,6)	6 (0-17)	15,5 (0-44)	11,5 (0-30)
Yok	16 (36,4)	7 (2-14)	13,5 (2-44)	12 (0-30)
<i>p</i> değeri		0,902	0,951	0,769
Paterji Testi pozitifliği				
Var	21 (47,7)	7 (0-17)	16 (2-35)	12 (0-30)
Yok	23 (52,3)	6 (0-14)	14 (0-44)	9 (0-30)
<i>p</i> değeri		0,327	0,869	0,698
Toplam	44 (100,0)	6,5 (0-17)	15 (0-44)	11,5 (0-30)

Tablo II. Behçet hastalarının yaş, hastalık süresi, hastalık aktivite skoru ile PUKİ, BDÖ, BHYKÖ puanlarının korelasyonu

	PUKİ		BDÖ		BHYKÖ	
	r	p	r	p	r	p
Yaş	-0,089	0,565	0,130	0,401	0,087	0,572
Hastalık süresi	-0,066	0,670	-0,093	0,547	0,097	0,530
BAS	0,445	0,002	0,620	<0,001	0,600	<0,001
PUKİ	-	-	0,618	<0,001	0,608	<0,001
BECK	-	-	-	-	0,859	<0,001

Behçet hastalarının yaş ortalaması $37,38 \pm 8,33$ yıl ve %90,9'unun erkek olduğu saptandı. Hastalık süresi ortalamasının $7,54 \pm 4,72$ yıl, %81,8'inde oral ülser ve %56,8'inde genital ülser olduğu belirlendi. Sistem ve organ tutulumu dağılımına bakıldığında; %81,8 cilt, %45,5 göz, %40,9 eklem, %27,3 nörolojik, %9,1 gastrointestinal, %45,2 vasküler tutulum olduğu saptandı.

PUKİ puanı ortanca değerinin 6,5 (0-17) olduğu ve Behçet hastalarının kötü uyku kalitesine sahip olduğu belirlendi. BDÖ puanı ortanca değerinin 15 (0-44) olduğu ve depresyon puanının düşük olduğu saptandı. BHYKÖ puanı ortanca değeri 11,5 (0-30) bulundu ve yaşam kalitesinin iyi olduğu belirlendi. Araştırmada incelenen parametrelerden sadece genital ülseri olan hastaların PUKİ puanının anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı ($p < 0,05$). Diğer tanımlayıcı özellikler açısından PUKİ, BDÖ, BHYKÖ puanları arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0,05$). Hastalık aktivite skoru $3,15 \pm 2,59$ olarak hesaplandı ve PUKİ, BDÖ, BHYKÖ puanları ile arasında anlamlı ilişki olduğu belirlendi ($p < 0,05$). Ayrıca üç ölçek arasında da anlamlı pozitif korelasyon olduğu görüldü ($p < 0,05$).

Tartışma ve Sonuç

Behçet hastalarının uyku kalitesi ve depresyon düzeyleri ve etkileyen faktörleri belirlemek amacıyla yaptığımız çalışmada, Behçet hastalarının uyku kalitesinin kötü düzeyde olduğu ve depresyon puanının düşük olduğu belirlendi. Genital ülseri olan hastaların uyku kalitesinin daha kötü olduğu saptandı ($p < 0,05$). Diğer tanımlayıcı özellikler açısından PUKİ, BDÖ, BHYKÖ puanları arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0,05$). Hastalık aktivite skoru yükseldikçe, PUKİ, BDÖ, BHYKÖ puanlarının anlamlı olarak yükseldiği belirlendi ($p < 0,05$). Ayrıca PUKİ, BDÖ, BHYKÖ arasında da anlamlı pozitif korelasyon olduğu görüldü ($p < 0,05$).

BH, 1937 yılında Hulusi Behçet tarafından tanımlanmış olup, ön planda oral aftlar, genital aftlar, oküler hastalık, deri lezyonları, gastrointestinal tutulum, nörolojik hastalık veya artrit dahil olmak üzere çeşitli sistemik belirtiler ile karakterize bir klinik hastalıktır³². Ülkemizde yapılan bir çalışmada, 184 Behçet hastasının hastalık başlangıç yaş ortalaması $20,59 \pm 4,55$ yıl

saptanmıştır. Soylu ve ark. (2012) yaptığı çalışmada ise; hastalık başlangıç yaşı 27,6 yıl olduğu belirlenirken, bu ortalama Brezilya'da 27.37, Yunanistan'da 31.6 ve Kore'de 33,1 olarak saptanmıştır³⁴. Çalışmamızda hastaların yaş ortalaması 37,38±8,33 yıl ve hastalık başlangıç yaş ortalamasının ise 29,84±3,61 olduğu saptandı. Çalışmamızda bulunan bu sonuçların literatür ile uyumlu olduğu belirlendi.

Karabacak ve ark (2014) tarafından yapılan çalışmada, oral aft tüm hastalarda saptanırken, paterji pozitifliği %57,3, genital ülser %86,8, paterji pozitifliği %57,3, göz tutulumu %52,7, vasküler tutulum %22,5, eklem tutulumu %18,1, nörolojik tutulum %7,11, gastrointestinal tutulum %0,5 olarak bulunmuştur³⁵. Literatürde oral aft tutulumunun yüksek oranlarda olduğu gözlenirken, yapılan bir çalışmada paterji pozitifliğinin %8 olduğu saptanmıştır^{36,37}. Çalışmamızda paterji pozitifliği literatürle benzer rak %47,7 olarak saptandı.

Yapılan çalışmalarda, oküler tutulum %50 civarında saptanırken³⁸, vasküler tutulum %1,8-57,1, eklem tutulumu %16-93 (39,40), nörolojik tutulum %5-7⁴¹, gastrointestinal tutulum %1,1-60^{33,42-43} oranlarında olduğu belirlenmiştir. Çalışmamızda ise; göz tutulumu %45,5, eklem tutulumu %40,9, nörolojik tutulum %27,3, gastrointestinal tutulum %9,1, vasküler tutulum %45,2 olarak saptandı. Literatürdeki benzerlik ve farklılıkların etnik köken ve sosyoekonomik farklılıklardan kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

BH tekrarlayan iyileşme ve atak dönemleri ile beraber progresyon göstermekle birlikte kalıcı hasarlar oluşturabilmektedir. Özellikle hayati organ tutulumu sonrası fiziksel özürülükler gelişebilmekte, yaşam kalitesinde belirgin etkilenim olabilmektedir. Kronik süreçle beraber kişinin bedensel ve ruhsal sağlığında bozulmalar da görülebilmektedir^{18,44}. BH'le beraber görülen psikiyatrik problemler arasında depresyon, anksiyete psikosomatik belirtiler yer almaktadır. Bu belirtilerin hastalık sonrasında %86 gibi yüksek oranlarda görülmesine rağmen, altta yatan sebebin tam olarak açıklanamadığı bilinmektedir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada, etyopatogenezin hastalıkta görülen progresyon, fiziksel bozulmalar ve medikal tedavi amacıyla kullanılan steroidler ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür⁴⁴. Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada, 34 Behçet hastası 43 sağlıklı birey ile karşılaştırıldığında; hastalık grubunda anksiyete ve depresyon puanlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır. Literatürde hasta grubu ile sağlıklı kişilerin kıyaslandığı birçok çalışma olduğu görülmektedir. Bu çalışmaların sonuçları, Behçet hastalarının hastalık sürecinde psikolojilerinin olumsuz etkilendiğini ve hasta gruplarında anksiyete ve depresyon puanlarının yüksek olduğunu göstermektedir^{16,18,45}. Bu çalışmaların aksine ülkemizde yapılan bir çalışmada ise; hastalık grubu ve sağlıklı grup arasında farklılık olmadığı belirlenmiştir⁴⁶. Cinsiyet ile anksiyete ve depresyon arasında ilişkisinin

incelendiği çalışmalarda, anksiyete düzeyinin kadın Behçet hastalarında yüksek olduğu saptanırken, depresyon puanları arasında fark olmadığı gözlenmiştir^{16,18,45}. Çalışmamızda, anksiyete bir değişken olarak incelenmemiş olmakla birlikte, depresyon puanının kadın hastalarda^{31,5} erkek hastalardan^{14,5} daha yüksek olduğu belirlendi. Ancak kadın hasta sayısı çok az olduğundan aradaki bu farkın anlamlı bulunmadığı görüldü.

Behçet hastalarında olumsuz etkilenen diğer bir günlük yaşam aktivitesi uyku kalitesidir. Romatolojik birçok hastalıkta uyku kalitesinin incelendiği çalışmalar mevcuttur. Ülkemizde yapılan bir çalışmada, PUKİ ortalaması Behçet hastalarında 6,4±4,4 sağlıklı kişilerde 3,1±1,4 olarak saptanmıştır⁴⁷. Başka bir çalışmada, bu değer 4,7±2,5 olarak belirlenmiştir. Bu iki çalışmada PUKİ ortalamalarındaki farkın, hastalık aktivitesinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir⁴⁸. Çünkü ilk çalışmada BAS ortalaması 6,3±3,18 iken, diğer çalışmada hastalık aktivite skor ortalaması 4,4±2,4 olarak bulunmuştur. Hastalık aktivitesindeki artışın hem uyku kalitesinde bozulmaya hem de depresif belirtilerde artışa sebep olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir^{47,48}. Taşçılar ve ark. (2012) tarafından yapılan çalışmada, özellikle genital ülser ve artrit semptomlarının uykuya dalmayı zorlaştırdığı, her iki grup ile rem uykusu latansında azalma arasında ilişki olduğu ortaya konmuştur²¹. Çalışmamızda, PUKİ ortanca değerinin 6.5 olduğu, özellikle hastalık aktivasyonu ve genital ülser varlığında uyku kalitesinde bozulmalar olduğunun belirlenmesi literatür ile benzerdir.

Behçet hastalarında özellikle uyku kalitesinde bozulmalar ve psikojenik etkilenimin yanı sıra yaşam kalitesi de olumsuz etkilenebilmektedir. Yaşam kalitesini değerlendirmek amacıyla çeşitli ölçekler geliştirilmiştir. Kısa form-36 kullanılarak yapılan bir çalışmada, hasta grubunda kontrol grubuna göre tüm alanlarda daha düşük puanlar saptanmıştır. Hasta grubunda, hastalar aktif ve remisyon olarak iki grupta değerlendirilmiş olup, aktif gruptaki hastalarda canlılık, mental ve fiziksel sağlık alanlarındaki puanlar daha düşük saptanmıştır⁴⁷. Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada ise; 33 Behçet hastası 33 sağlıklı birey ile karşılaştırılmış, Kısa Form-36'nın fiziksel fonksiyon ve canlılık dışındaki diğer alt boyutlarında Behçet hastalarında daha düşük puanlar saptanmıştır. Ancak aynı çalışmada, remisyon ve aktif grup hastalar arasında anlamlı fark saptanmamıştır¹⁸. Dermatolojik yaşam kalitesi ölçeğinin kullanıldığı başka bir çalışmada, Behçet hastaları psöriyazis hastaları ile karşılaştırılmış, puan ortalamaları psöriyazis grubunda yüksek olmasına rağmen istatistiksel fark saptanmamıştır. Dermatolojik yaşam kalitesi ölçeği alt boyutlarından bilişsel işlev ve duygusal yaşam alt alanlarında psöriyazis hastalarının istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek puanlar aldıkları saptanmıştır⁴⁹. Çalışmamızda, yaşam

Behçet Hastalarının Uyku Kalitesi

kalitesini değerlendirmek amacıyla Behçet Hastalığı Yaşam Kalitesi Ölçeği kullanılmış olup, ortanca değerin 11,5 olduğu ve hastalık aktivasyonunun yaşam kalitesini olumsuz etkilediği belirlendi.

Sonuç olarak, tüm organ ve sistemlerin etkilendiği Behçet hastalarında uyku kalitesinin kötü olduğu ve uyku kalitesi ile depresyon ve yaşam kalitesi arasında ilişki olduğu belirlendi. Genital ülser varlığının uyku kalitesini olumsuz etkileyen önemli bir faktör olarak öne çıktığı görüldü. BH gibi birçok semptom ve belirtilerin görüldüğü kronik hastalıklarda, hastaların bütüncül olarak ele alınmasının önemli olduğu düşünülmektedir. Hastalık aktivitesinin kontrol altında tutulabilmesi amacıyla, erken tanı ve tedavinin ve remisyona erken ulaşmanın önemli olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte, hastaların medikal tedavi yanında biyopsikososyal olarak tüm açılardan değerlendirilmeli ve gerekli durumlarda psikiyatrik destek almak üzere yönlendirilmesi sağlanmalıdır.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

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

Onay Tarihi: 07.05.2019

Karar No: 2019-8/42

Kaynaklar

1. Evereklioglu C. Current concepts in the etiology and treatment of Behcet disease. *Surv Ophthalmol* 2005;50:297-350.
2. Onder M, Gurer MA. The multiple faces of Behcet's disease and its aetiological factors. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001;15:126-136.
3. Ghate JV, Jorizzo JL. Behcet's disease and complex aphthosis. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:1-18.
4. Pay S. Behçet hastalığı: etiyoloji ve patogenezi. *T Klin J Int Med Sci* 2005;1:10-18.
5. Arca E, Gür AR. Behçet Hastalığı. *T Klin J Med Sci* 2003;23:261-268.
6. Doğanavşargil E, Keser G. Behçet hastalığı. *T Klin J Int Med Sci* 2005;1:80-91.
7. Boyvat A. Behçet hastalığının etiyopatogenezi. *T Klin J Dermatol* 2004;1415-1421.
8. Yurdakul S, Hamuryudan V, Yazıcı H. Behçet syndrome. *Curr Opin Rheumatol*. 2004;16(1):38-42.
9. Hegab S, Al-Mutawa S. Immunopathogenesis of Behçet's disease. *Clin Immunol* 2000;96: 174-86.
10. Yurdakul S, Tüzün Y, Mat MC, Özyazgan Y, Yazıcı H. Behçet sendromu. *Dermatoloji Ed. Tüzün Y, Kotoçyan A, Aydemir EH, Baransü O. Istanbul* 1994;393-8.
11. Gül A. Behçet hastalığının immünolojisi. *Aktüel Tıp Dergisi* 1997;2: 76-8.
12. Akpolat T, Koc Y, Yeniay I, et al. Familial Behçet's disease. *Eur J Med* 1992;1: 391-5
13. Marshall SE. Behçet's disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2004; 18:291-311
14. Stojanovich L. Stress and autoimmunity. *Autoimmun Rev*, 2010, 9: 271-276
15. Calıkoglu E, Onder M, Cosar B, Candansayar S. Depression, anxiety levels and general psychological profile in Behçet's disease. *Dermatology*, 2001, 203.3: 238-240.
16. Karlıdağ R, Unal S, Evereklioglu C, Sipahi B, Er H, Yologlu S. Stressful life events, anxiety, depression and coping mechanisms in patients with Behçet's disease. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2003, 17.6: 670-675.
17. Sharma P, Avasthi A, Chakrabarti S. Depression among hospitalised medically ill patients: a two stage screening study. *J Affect Disord*. 2002, 70:205-209
18. Uguz F, Dursun R, Kaya N, Cilli AS. Behçet hastalarında ruhsal belirtiler ve yaşam kalitesi. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2006;7:133-139
19. Alpsoy E. Behçet hastalığının deri ve mukoza belirtileri. *TÜRKDERM* 2003;37:92-99.
20. Köse O, Gür AR. Dermatolojide yaşam kalitesi ve ölçümü. *T Klin Dermatol* 2000;10:270-274
21. Tascilar NF, Tekin NS, Ankarali H, et al. Sleep disorders in Behçet's disease, and their relationship with fatigue and quality of life. *J Sleep Res*. 2012;21:281-288.
22. Melikoglu MA, Melikoglu M. The relationship between disease activity and depression in patients with Behcet disease and rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2010; 30:941-94.
23. Buysse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 1989;28(2):193-213.;
24. Ağargün MY, Kara H, Anlar Ö. Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi'nin Geçerliliği ve Güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1996;7(2):107-115.
25. Pehlivan S, Karadakovan A, Pehlivan Y, Onat AM. Sleep quality and factors affecting sleep in elderly patients with rheumatoid arthritis in Turkey. *Turk J Med Sci*. 2016;46(4):1114-21. doi: 10.3906/sag-1506-82.
26. Beck AT, Ward C, Mendelson M. Beck depression inventory (BDI). *Arch Gen Psychiatry*, 1961;4(6):561-571.
27. Hisli N. Beck Depresyon Envanterinin üniversite öğrencileri için geçerliliği, güvenilirliği. *Psikoloji dergisi*, 1989;7(23):3-13.
28. Gilworth G et al. Development of the BD-QoL: A quality of life measure specific to Behçet's disease. *J Rheumatol* 2004;31(5):931-937.
29. Erdoğan Z, Pinar R. Evaluation of quality of life in Behçet's disease. *Eur J Intern Med* 2009;20(suppl 1):s156-7.
30. Tuğrul Ayanoglu B, Gürler A, Erdoğan FG, Gündüz Ö, Alhan A. Behçet ve rekürren aftöz stomatit hastalarında yaşam kalitesi. *Turkderm - Arch Turk Dermatol Venerology* 2015;49:276-84. doi: 10.4274/turkderm.00868.
31. Bhakta BB, Brennan P, James TE, Chamberlain MA, Noble BA, Silman AJ. Behcet's disease: evaluation of a new instrument to measure clinical activity. *Rheumatology*, 1999;38(8):728-733.
32. Hamuryudan V, Fresko I, Direskeneli H, et al. Evaluation of the Turkish translation of a disease activity form for Behçet's syndrome. *Rheumatology*, 1999;38(8):734-736.
33. Shimizu T, Ehrlich GE, Inaba G, Hayashi K. "Behçet disease (Behçet syndrome)." *Seminars in arthritis and rheumatism*. 1979;8(4):223-60.
34. Soylu M, Şekeroğlu HT, Erdem E, Demircan N. Behçet's Disease: The Clinical and Demographic Characteristics of 406 Patients. *Turk J Rheumatol* 2012;27:115-20.
35. Karabacak E, Aydın E, Doğan B, et al. "Behçet hastalığı: 182 hastanın klinik ve demografik özellikleri." *Archives of the Turkish Dermatology & Venerology/Turkderm* 2014;48(3):121-6.

36. Tursen U, Gurler A, Boyvat A. Evaluation of clinical findings according to sex in 2313 Turkish patients with Behçet's disease. *Int J Dermatol* 2003;42:346- 51.
37. Dogan B, Taskapan O, Harmaneri Y. Prevalance of pathergy test positivity in Behçet's disease in Turkey. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003;17:228-9.
38. Özyazgan Y. Behçet Hastalığında Göz Tutulumu. *Turkderm* 2009;43 Özel Sayı:48-53
39. Bang D, Lee J, Lee E, et al. Epidemiological and clinical survey of Behcet's disease in Korea: the first multicenter study. *J Korean Med Sci* 2001;16:615-8.
40. El Menyawi MM, Raslan HM, Edrees A. Clinical features of Behcet's disease in Egypt. *Rheumatol Int* 2009;29:641-6.
41. Akman-Demir G. Behçet Hastalığında Nörolojik Tutulum. *Turkderm* 2009;43 Özel Sayı:61-4.
42. Oshima Y, Shimizu T, Yokohari R, et al. Clinical studies on Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1963;22:36-45.
43. Yurdakul S, Tuzuner N, Yurdakul I, et al. Gastrointestinal involvement in Behçet's syndrome: a controlled study. *Ann Rheum Dis* 1996;55:208-10.
44. Taner E, Burhanoğlu S, Coşar B, Önder M. Behçet hastalığı olan hastalarda anksiyete ve depresyonun psoriyazis hastalarıyla karşılaştırılması. *Türkiye'de psikiyatri* 2006;8:27-29.
45. Havlucu DY, Inanır I, Aydemir Ö. Behçetli hastalarda yaşam kalitesi, anksiyet,depresyon ve hastalık hakkındaki bilgiler. *Anatol J Clin Investig* 2011;5:82-88.
46. Eren I, Şahin M, Cüre E, Çivi-İnanlı I, Tunç ŞE. Psychiatric symptoms and quality of life in patients with Behcet's disease. *2006;13:169-174.*
47. Koca I, Savas, E., Ozturk, Z. et al. The relationship between disease activity and depression and sleep quality in Behçet's disease patients. *Clinical rheumatology*, 2015; 34(7): 1259-1263.
48. Herdi, O., & Cankorur, V. Ş. Behçet Hastalığı Olanlarda Uyku Kalitesinin ve Uyku Kalitesi ile Hastalık Aktivitesi Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi. *Kriz Dergisi*, 26(3), 1-1.
49. Yılmaz Y. Behçet hastalarındaki yaşam kalitesi, cinsel sorunlar, anksiyete ve depresyon düzeylerinin psoriyazis hastaları ve sağlıklı gönüllüler ile karşılaştırılması. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi*, 2011.

Vücut Geliştirme Sporu Yapan Bireylerde Alt ve Üst Ekstremitte İşlevsel Performans Düzeyi ile Beden Algısı Arasındaki İlişkinin İncelenmesi*

Çetin SAYACA¹, Yener Emre SEVGİLİ²

¹ Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Bursa.

² Üsküdar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, İstanbul.

ÖZET

Bu çalışma, vücut geliştirme sporu yapan bireylerde alt ve üst ekstremitte işlevsel performans düzeyi ile beden algısı arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla planlandı. Çalışmaya vücut geliştirme sporu yapan, yaş ortalaması 25,00±3,18 yıl olan 30 sağlıklı erkek dâhil edildi. Çalışmaya katılan bireylerin demografik özellikleri kaydedildikten sonra alt ve üst ekstremitte işlevsel performans düzeyleri ile beden algıları değerlendirildi. Üst ekstremitte işlevsel performans düzeyi ile beden algısı değerleri arasında pozitif yönlü orta şiddette ilişki bulundu ($r:0,489$; $p:0,006$). Vücut geliştirme sporu yapan bireylerin üst ekstremitte işlevsel performans düzeyi arttıkça beden algıları da artmaktadır. Üst ekstremitte işlevsel performans düzeyi ile alt ekstremitte işlevsel performans düzeyi ve vücut kütle indeksi (VKİ) değerleri arasında, alt ekstremitte işlevsel performans düzeyi ile beden algısı ve VKİ değerleri arasında ise ilişki bulunamadı ($p>0,05$). Üst ekstremitte işlevsel performans düzeyindeki artış beden algısını olumlu etkilerken alt ekstremitte işlevsel performans düzeyi ile beden algısı arasında herhangi bir ilişki bulunamadı. Vücut geliştirme sporu yapan bireylerin beden algıları ayrıntılı değerlendirilmeli ancak vücut kısımları arasındaki dengeyi beden sağlığını ön planda tutulacak şekilde eğitim programları düzenlenmelidir.

Anahtar Kelimeler: Beden Algısı. İşlevsel Performans. Vücut Geliştirme.

Investigation of the Relationship Between Lower and Upper Extremity Functional Performance Levels and Body Perception in Individuals Doing Bodybuilding Sports

ABSTRACT

This study was planned to examine the relationship between lower and upper extremity functional performance levels with body perception in individuals who exercise bodybuilding. The study included 30 healthy men who were engaged in bodybuilding sports, with an average age of 25.00 ±3.18 years. After the demographic characteristics of the individuals participating in the study were recorded, the levels of lower and upper extremity functional performance, and body perceptions were evaluated. A positive moderate correlation was found between upper extremity functional performance level and body perception values ($r: 0.498$; $p: 0.006$). Body perception of individuals increases when the upper extremity functional performance level increases. No relationship was found between upper limb functional performance level and lower limb functional performance level, and body mass index (BMI) values, between lower limb functional performance level and body perception, and BMI values ($p> 0.05$). While the increase in the functional performance level of the upper limb positively affects the perception of the body, no relation was found between the lower extremity functional performance level and body perception. Body perception of individuals engaged in bodybuilding sports should be evaluated in detail, but training programs should be organized in such a way that the balance between the body parts should be prioritized by the body health.

Key Words: Body Perception. Functional Performance. Bodybuilding.

Geliş Tarihi: 28.Ocak.2020
Kabul Tarihi: 10.Haziran.2020

* Uluslararası Sağlıklı Yaşam Kongresi'nde (10-11 Ekim 2019, İstanbul) sözel bildiri olarak sunulmuştur.

Dr. Çetin SAYACA
Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü
Özlüce Görükle Kampüsü, PK: 16059 Nilüfer/Bursa
Tel: 0543 621 80 23
E-posta: cetinsayaca@uludag.edu.tr

Yazarların ORCID ID Bilgisi:
Çetin SAYACA: 0000-0002-6731-1677
Yener Emre SEVGİLİ: 0000-0001-7215-8796

Beden algısı, son yıllarda üzerinde durulan önemli konulardan biridir¹. Bireyin bedenini zihinde nasıl gördüğüne dair sahip olduğu fikir, duygu ve düşünce olarak açıklanmaktadır^{2,3}. Diğer bir tabirle, bireyin vücut kısımlarının fonksiyonlarını kendi kendine değerlendirerek olumlu ya da olumsuz fikir üretmesidir⁴. Yaş, cinsiyet, kilo, sağlık, zaman ve topluma göre değişkenlik göstermektedir². Düzenli yapılan spor beden algısını olumlu etkilemektedir^{2,5}.

Vücut geliştirme sporu her yaşta bireyleri sağlıklı, zinde ve formda tutmak için kasları kuvvetlendiren, geliştiren ve estetik görünüm kazandıran çok yönlü bir

spor branşıdır⁶. Vücut geliştirme sporu yapan bireyler gövde görünümünden orta düzeyde memnun iken yüz ve ekstremite görünümünden pek memnun olmadıkları ifade edilmiştir⁷. Vücut geliştirme sporu yapan bireyler görünümünden memnun olmadıkları ekstremite gelişmelerini geliştirmek ve memnuniyet düzeylerini artırmak için özellikle de üst ekstremite eğitimine odaklandıkları görülmektedir.

Sprint, fırlatma ve ağırlık kaldırma gibi aktiviteler patlayıcı ve güç isteyen faaliyetler olup yüksek oranda kuvvete ihtiyaç duyulur⁸. Sağlık topu fırlatma ve hoplama ile kassal kuvvet arasında kuvvetli bir ilişki vardır⁹. Literatürde, vücut geliştirme sporu yapan bireylerin ekstremite görünümünden memnun olmak için yaptıkları kuvvet eğitimleri sonucunda elde ettikleri alt ve üst ekstremite işlevsel performansları ile beden algısı arasında bir ilişki olup olmadığını inceleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmanın amacı, vücut geliştirme sporu yapan bireylerde alt ve üst ekstremite işlevsel performans düzeyi ile beden algısı arasındaki ilişkiyi incelemektir. Bu çalışmanın hipotezleri “vücut geliştirme sporu yapan bireylerde alt ve üst ekstremite işlevsel performans düzeyi ile beden algısı arasındaki bir ilişki yoktur” ve “vücut geliştirme sporu yapan bireylerde alt ve üst ekstremite işlevsel performans düzeyi ile beden algısı arasındaki bir ilişki vardır” olarak belirlenmiştir.

Gereç ve Yöntem

Çalışma protokolü, girişimsel olmayan etik kurul tarafından onaylandı. Tüm bireyler, değerlendirme öncesinde çalışmanın kapsamı ve izlekler hakkında bilgilendirildi. Çalışma, Helsinki Bildirgesi'nin etik yönergeleri ile ilkelerine göre yürütüldü ve katılan tüm bireyler bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu imzaladılar.

Çalışmaya rekreasyonel amaçlı vücut geliştirme sporu yapan, yaş ortalaması 25,00±3,18 yıl olan 30 sağlıklı erkek dâhil edildi. Çalışmaya katılan bireyler eğitimciler tarafından önerilen egzersiz programlarını uyguluyor idiler. Yaşı 18-30 yıl aralığında olan, en az altı aydır düzenli olarak haftada 3 gün ve üzeri vücut geliştirme sporu yapan erkek bireyler çalışmaya dahil edildi. Herhangi bir cerrahi operasyon geçirmiş olan, fiziksel engeli olan, psikolojik hastalık tanısı olan, dış görünümü etkileyecek herhangi bir sağlık problemi olan ve vücut geliştirme sporu dışında başka bir spor ile ilgilenen bireyler çalışmaya dahil edilmedi.

Değerlendirme

Çalışmaya katılan bireylerin demografik bilgileri (yaş, boy, kilo) kaydedildikten sonra değerlendirmeleri aynı fizyoterapist tarafından yapıldı. Değerlendirme öncesi her birey beş dakika koşmayacak şekilde hızlı adımlarla yürütülerek genel ısınma yapıldı. Üst ekstremite lokal ısınma için sağlık topunu yukarı doğru üç kez atması, alt ekstremite lokal ısınması için ise beş kez olduğu yerden yukarı doğru zıplaması istendi. Genel ve lokal ısınmalar ile ölçümler arasında ikişer dakika dinlenme arası verildi.

Üst ekstremite işlevsel performansın değerlendirilmesi: Üst ekstremite işlevsel performansı değerlendirmek amacıyla 2,7 kg ağırlığındaki sağlık topu fırlatma testi uygulandı. Birey, başlangıç çizgisinin bir adım gerisinde ayakta dururken bir adım alarak sağlık topunu göğüs seviyesinden tüm gücüyle ileri doğru attı. Başlangıç çizgisinden topun düştüğü nokta arasındaki mesafesi ölçülerek cm cinsinden kaydedildi¹⁰. Bireyden testi üç kez tekrar etmesi istendi ve en yüksek değer kabul edildi.

Alt ekstremite işlevsel performansın değerlendirilmesi: Alt ekstremite işlevsel performansı değerlendirilmesi amacıyla tek bacak öne hoplama testi (One-Legged Hop Test) kullanıldı¹¹. Birey, baskın taraf alt ekstremitesi üzerinde dururken renkli bir bant ile işaretlenmiş çizgiden öne doğru sıçramaları istendi ve topuk ile başlangıç çizgisi arasındaki mesafe ölçülerek cm cinsinden kaydedildi¹². Bireyden testi üç kez tekrar etmesi istendi ve en yüksek değer kabul edildi. Değerlendirme öncesi bireylerin baskın taraf alt ekstremite-lerini belirlemek amacıyla önlerine top konuldu ve bu topa vurmaları istendi. Topa vurdukları ayak baskın taraf alt ekstremite olarak kabul edildi.

Beden algısının değerlendirilmesi: Bireyin beden algısı, Vücut Algısı Ölçeği (VAÖ) ile değerlendirildi. Ölçek her bir maddesi bir organ veya beden bir bölümü ya da işlevi ile ilgili olan 40 maddeden oluşmaktadır. Her bir madde 1'den 5'e kadar değişen puanlar ile değerlendirilmekte olup toplam puan 40 ile 200 arasında değişmektedir. Ölçeğin kesme puanı 135 olup, 135 altında puana sahip olanlar bireylerin beden algısı düşük olarak tanımlanmıştır. Bu çalışmada, anketin Türkçe sürümü kullanıldı¹³.

İstatistiksel Analiz

Çalışmadan elde edilen veriler IBM-SPSS programı 20. versiyon yazılımı kullanılarak analiz edildi (IBM Corp., Armonk, New York, United States). Sayısal verilerin normal dağılımları Kolmogorov-Smirnov/ Shapiro-Wilk testi ve görsel yöntemler (Histogram) kullanılarak değerlendirildi. Analiz sonucunda üst ekstremite işlevsel performans ve beden algısı değerlerinin normal dağılmadıkları saptandı. Bu verilerin logaritması alınarak istatistiksel transformasyon uygulandı ve işlem sonrasında sayısal verilerin normal dağılım gösterdikleri saptandı. Normal dağılım gösteren sayısal verilerin tanımlayıcı istatistiksel analizlerinde ortalama ve standart sapma değerleri belirtildi. Vücut kütle indeksi (VKİ), üst-alt ekstremite işlevsel performans düzeyi ve beden algısı aralarındaki ilişki Pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi. Kore-

Performans Düzeyleri ile Beden Algısı İlişkisi

lasyon katsayısı 0,30 ile 0,39 arasında zayıf düzeyde ilişki, 0,40 ile 0,59 arasında orta düzey ilişki, 0,60 ile 0,69 arasında iyi düzeyde ilişki, 0,70 ile 0,75 arasında çok iyi düzeyde ilişki ve 0,75-1,00 arasında yüksek düzeyde ilişki olduğunu gösterir. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya katılan bireylere ait tanımlayıcı veriler Tablo I'de verilmiştir. Üst ekstremitte işlevsel performans düzeyi ile beden algısı değerleri arasında pozitif yönlü orta şiddette ilişki bulundu ($r:0,489$; $p:0,006$). Vücut geliştirme sporu yapan bireylerin üst ekstremitte işlevsel performans düzeyi arttıkça beden algıları da artmaktadır. Üst ekstremitte işlevsel performans düzeyi ile alt ekstremitte işlevsel performans düzeyi ve vücut kütle indeksi (VKİ) değerleri arasında ilişki bulunmadı. Alt ekstremitte işlevsel performans düzeyi ile beden algısı ve VKİ değerleri arasında ise ilişki bulunmadı ($p > 0,05$) (Tablo II).

Tablo I. Çalışmaya katılan bireylere ait tanımlayıcı veriler.

	Ortalama \pm SS	Minimum-Maksimum
Yaş (yıl)	25,00 \pm 3,18	19,00-30,00
VKİ (kg/m ²)	23,61 \pm 1,69	19,62-26,54
Sağlık Topu Fırlatma (cm)	676,93 \pm 76,93	586,00-880,00
Öne Hoplama Testi (cm)	146,53 \pm 22,94	110,00-200,00
VAÖ (puan)	172,00 \pm 23,20	129,00-200,00

VKİ: vücut kütle indeksi; VAÖ: Vücut Algısı Ölçeği; SS: standart sapma; kg: kilogram; m: metre; cm: santimetre.

Tablo II. Vücut kütle indeksi, sağlık topu fırlatma, öne hoplama testi ve beden algısı değerlendirme sonuçları arasındaki ilişkinin incelenmesi.

r/p	Sağlık Topu Fırlatma	Öne Hoplama Testi	VAÖ
VKİ	-0,064 0,735	-0,069 0,717	0,132 0,485
Sağlık Topu Fırlatma	1	0,338 0,068	0,489 0,006*
Öne Hoplama Testi	-	1	0,056 0,769

r: korelasyon katsayısı; $p < 0,05$; Pearson korelasyon analizi; *: İstatistiksel anlamlılığı ifade etmektedir.

Tartışma ve Sonuç

Bu çalışmada, üst ekstremitte işlevsel performans düzeyindeki artış beden algısını olumlu etkilerken, alt ekstremitte işlevsel performans düzeyindeki artışın beden algısını etkilemediği saptandı. Alt ekstremitte

işlevsel performans düzeyi ile VKİ, üst ekstremitte işlevsel performans düzeyi ve beden algısı arasında ise bir ilişki bulunamadı. Ayrıca beden algısı ile VKİ arasında ise herhangi bir ilişki olmadığı saptandı.

Literatürde, egzersizin beden algısı üzerine olumlu etkileri olduğu bilinmesine rağmen^{14,15} vücut geliştirme sporu yapan bireylerde beden algısı ölçek puanının kabul edilen kesme değerinin yarısından daha az değere sahip olduğunu gösteren çalışmalarda bulunmaktadır¹⁶. Bu çalışmaya katılan bireylerin beden algısı değer ortalaması ölçeğin kesme değerinin çok üzerinde idi. Bu puan, ölçeğin kabul edilen kesme değerinin çok üzerinde olduğunu göstermektedir. Elde edilen bu sonuç, vücut geliştirme sporu yapan bireylerin beden algılarının yüksek olduğu ve egzersizin yapıma amaçlarından biri olan beden algısını kazandırmada etkili olmuş olabileceği¹ ve egzersizin en önemli yapıma amaçlarından biri olan fiziksel iyi görünme ile toplumsal kabul görme düzeyini kazandırmış olabilir¹⁷.

Leister ve ark. tarafından sağlıklı sedanter gençler üzerinde yaptıkları öne hoplama testinin referans değerlerinin araştırıldığı bir çalışmada, erkek bireylerin baskın tarafları ile ortalama 158,2 \pm 29 cm ileriye hopladığı kaydedilmiştir¹⁸. Çalışmaya katılan erkek bireylerin yaş ortalaması ve VKİ değer ortalamaları bizim çalışmamıza katılan bireylerin ortalama değerlerine göre daha yüksek idi. Bu çalışmaya katılan bireyler daha genç ve VKİ ortalamaları daha düşük olmasına rağmen elde edilen performans da daha düşük çıkmıştır. Performansın bu kadar düşük çıkmasının bir sebebi genetik faktörler olabilir. Ayrıca bu çalışmaya katılan, vücut geliştirme sporu yapan bireylerin çoğu özellikle üst ekstremitte kasları üzerine yoğunlaştıkları ve egzersiz sürelerinin çoğunu burada yer alan kasları geliştirmek için harcadıkları gözlemlendi. Alt ekstremitte kas kuvvet eğitimleri daha çok çömelme ile uyuk fleksiyon ve ekstansiyon hareketinden oluşmakta idi. Alt ekstremitte kassal kuvvet eğitimi (özellikle uyuk ve/veya baldır kaslarının) hoplama performansını olumlu etkilemesi beklenmektedir¹⁹. Çalışmaya katılan bireylerde düzenli vücut geliştirme sporu yapılmasına rağmen, kuvvet eğitiminin üst ekstremitte odaklanması ve genetik faktörlerin etkisi ile bu sonuç elde edilmiş olabilir. Çünkü bu çalışmada beden algısı ile öne hoplama test sonuçları arasında bir ilişki olmaması rağmen, üst ekstremitte sağlık topu fırlatma performansı ile beden algısı arasında pozitif yönlü orta kuvvette bir ilişki bulunmuştur. Elde edilen bu sonuç ile vücut geliştirme sporu yapan genç bireylerin üst ekstremiteleri ile beden imajlarını bütünleştirdikleri kanaatine varılmıştır.

Buke ve ark. tarafından sağlık genç bireyler üzerinde üst ekstremitte kuvvet, esneklik ve saha testleri arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla yapılan bir çalışmaya katılan yirmibeş erkek birey ile bu çalışmaya katılan bireylerin yaş ortalaması ve VKİ ortalamaları benzer olmasına rağmen sağlık topu fırlatma mesafeleri bu

çalışmada daha fazla olduğu saptandı²⁰. Bu çalışmaya katılan bireylerin sağlık topu fırlatma mesafesinin yüksek olmasının temel sebebi çalışmaya katılan bireylerin vücut geliştirme sporu yapmalarından kaynaklanıyor olabilir. Fırlatma, kişiye özgü bir teknik olmasının dışında kor, üst ve alt ekstremite kuvvet ve gücün birlikte zamansal olarak ortaya çıkardıkları bir performans olup^{21,22} üst ekstremite kassal kuvvet ile sağlık topu fırlatma arasında kuvvetli bir ilişki olduğu saptanmıştır^{9,20}. Vücut geliştirme sporu yapan bireyler eğitimlerinde üst ekstremite kassal kuvveti artırmaya yönelik egzersizler yaptıklarından elde edilen kassal kuvvet gelişimi sağlık topu fırlatma performansını olumlu olarak etkilediğini düşünmekteyiz.

Vücut geliştirme sporu yapan bireylerin, bedenlerinin özellikle yüz ve ekstremite ile ilgili sahip oldukları olumsuz fikirlerden dolayı⁷ çalışmaya katılan bireylerin çoğunlukla egzersiz eğitimleri sırasında üst ekstremitelere daha fazla odaklandıkları görüldü. Bu sayede daha fazla kuvvet eğitimine maruz kalan üst ekstremite kaslarının kassal kuvvet ve dolayısıyla gücünde de artış sağlamaktadır. Bu çalışmada da üst ekstremite işlevsel performans sonucu olan sağlık topu fırlatma mesafesi ile beden algısı arasında pozitif yönlü orta düzey bir ilişki bulundu. Bedenlerinde odaklandıkları vücut kısmının daha sıklıkla üst ekstremite olması sebebiyle alt ekstremitelere yeteri kadar kuvvet eğitimine almadıklarından alt ekstremite işlevsel performansları ile beden algısı ölçek skoru arasında bir ilişki bulunamamış olabilir. Vücut geliştirme sporu yapan veya bu spora başlayan bireylerin hem alt hem de üst ekstremitelerinin önemini vurgulayan eğitimler verilerek ekstremiteler arasında ortaya çıkabilecek işlevsel performans dengesizliklerinin önlenmesinde ve sağlığın korunmasında önemli olabilir.

Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Çalışmaya benzer yaş aralığında sedanter bireylerin de kontrol grubu olarak alınması benzer yaş aralığındaki erkek bireylerin beden imajları ve ekstremite performanslarının karşılaştırılmasında önemli bilgiler sağlayabilir. Çalışmaya katılan bireylerin vücut geliştirme sporuna başlamadan önceki seviyeleri değerlendirilememiştir. Bu yüzden sporun etkisi araştırılamamıştır. Cinsiyetin ve özellikle eğitim düzeyinin de araştırılması gerektiğini düşünmekteyiz. Ayrıca, ekstremitelere ait kassal kuvvetin izokinetik benzeri objektif cihazlar ile ölçülmesi farklı bilgiler elde edilmesi ve gençlerin uygun egzersiz eğitimine alınmasında önemli bilgiler sunabilir.

Beden algısı, son yıllarda üzerinde durulan önemli konulardan biri olup bireyin bedenini zihinde nasıl gördüğüne dair sahip olduğu fikir, duygu ve düşünce olarak açıklanmaktadır. Üst ekstremite işlevsel performans düzeyindeki artış beden algısını olumlu etkilerken alt ekstremite işlevsel performans düzeyi ile beden algısı arasında herhangi bir ilişki bulunamadı.

Vücut geliştirme sporu yapan bireylerin beden algıları ayrıntılı değerlendirilmeli ancak vücut kısımları arasındaki dengeyi beden sağlığını ön plana alacak şekilde eğitim programları düzenlenmelidir.

Teşekkür

Çalışmaya katılmayı gönüllü olarak kabul eden ve destekleyen katılımcılara tüm yazarlar teşekkür eder.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Üsküdar Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu.

Onay Tarihi: 23.02.2018

Karar No: 2018/415

Kaynaklar

1. Tylka TL, Wood-Barcalow NL. What is and what is not positive body image? Conceptual foundations and construct definition. *Body Image*. 2015;14:118-29.
2. Tok S, Güneş İ, Koyuncu M, Doğan B, Canpolat AM. The effect of female media body images on body image dissatisfaction in female athletes and nonathletes. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*. 2011; 31(5):1049-56.
3. Gardner RM. Methodological issues in assessment of the perceptual component of body image disturbance. *British Journal of Psychology*. 1996;87(2):327-337.
4. Gündoğan F. Sirozlu hastaların beden imajı ve benlik saygılarının değerlendirilmesi. (Yüksek Lisans Tezi), Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Bolu, 2006.
5. Grogan S. Body image and health. *J Health Psychol*. 2006;11(4):523-30.
6. Baysalling Ö. Vücut Geliştirme. İstanbul: İlpres Basın ve Yayın; 2000.
7. Eraslan M, Aydoğan H. Vücut Geliştirme ve Fitness Merkezinde Spor Yapan Bireylerin Beden Bölgelerinden Hoşnut Olma Düzeylerinin Yaş ve Cinsiyet Değişkenlerine Göre İncelenmesi. *CBÜ Bed Eğt Spor Bil Dergisi / CBU J Phys Edu Sport Sci*. 2016;11(2).
8. Semmler JG, Enoka RM. Neural contribution to changes in muscle strength. *Biomechanics in Sport*. London: Blackwell Science Ltd; 2000.
9. Hackett DA, Davies TB, Ibel D, Cogley S, Sanders R. Predictive ability of the medicine ball chest throw and vertical jump tests for determining muscular strength and hand power in adolescents. *Measurement in Physical Education and Exercise Science*. 2018;22(1):79-87. DOI: 10.1080/1091367X.2017.1385462
10. Odabaşı S. Üst Ekstremiteler Testleri. Bulgan Ç, Başar MA, çeviri editörleri. İnsan Performansında Fonksiyonel Testler. İstanbul: İstanbul Medikal Sağlık ve Yayıncılık Hiz. Tic. Ltd. Şti.; 2018.
11. Dingenen B, Truijen J, Bellemans J, Gokeler A. Test-retest reliability and discriminative ability of forward, medial and rotational single-leg hop tests. *The Knee*. 2019;26(5):978-987.
12. Özgür T. Kuvvet ve Güç Testleri. Bulgan Ç, Başar MA, çeviri editörleri. İnsan Performansında Fonksiyonel Testler. İstanbul: İstanbul Medikal Sağlık ve Yayıncılık Hiz. Tic. Ltd. Şti.; 2018.
13. Hovardaoğlu S. Vücut Algısı Ölçeği. *Psikiyatri, Psikoloji, Psikofarmakoloji Dergisi, Testler Özel Eki*. 1993;1(1):26-27.
14. Burgess G, Grogan S, Burwitz L. Effects of a 6-week aerobic dance intervention on body image and physical self-perceptions in adolescent girls. *Body Image*. 2006;3(1):57-66.

Performans Düzeyleri ile Beden Algısı İlişkisi

15. Jankauskienė R, Kardelis K, Pajaujienė S. Muscle size satisfaction and predisposition for a health harmful practice in bodybuilders and recreational gymnasium users. *Medicina (Kaunas)*. 2007;43(4):338-46.
16. Erdoganoglu Y, Tunc U. Vücut Geliştirme Egzersiz Programı Uygulayan Bireylerde Beden Algısı ve Benlik Saygısı. *Spor Hekimliği Dergisi*, 55(x):i-vii;2020 *TurkishJournal of Sports Medicine* DOI: 10.5152/tjism.2020.163
17. Olivardia R, Pope HG Jr, Borowiecki III JJ, et al. Biceps and body image: the relationship between muscularity and self-esteem, depression, and eating disorder symptoms. *Psychol Men Masc*. 2004;5(2):112-20.
18. Leister I, Mattiassich G, Kindermann H, et al. Reference values for fatigued versus non-fatigued limb symmetry index measured by a newly designed single-leg hop test battery in healthy subjects: a pilot study. *Sport Sci Health*. 2018;14:105–113.
19. Hermassi S, Chelly MS, Wagner H, Fieseler G, Schulze S, Delank KS, Shephard RJ, Schwesig R. Relationships between maximal strength of lower limb, anthropometric characteristics and fundamental explosive performance in handball players. *Sportverletz Sportschaden* 2019;33(02):96-103.
20. Buke M, Unver F, Kabul EG. Relationships between strength, flexibility, and field tests of upper extremity in healthy individuals. *Turk J Sports Med*. 2019;54(2):117-23.
21. Hermassi S, Aouadi R, Khalifa R. et al. Relationships between the yo-yo intermittent recovery test and anaerobic performance tests in adolescent handball players. *J Hum Kinet* 2015;45:197-205.
22. Wagner H, Buchecker M, vonDuvillard SP. et al. Kinematic description of elite vs. low level players in team-handball jump throw. *J Sports Sci Med*. 2010;9:15-23.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Birinci Düzey Travma Merkezinde Pediyatrik Servikal Travmaların Tedavisi

M. Özgür TAŞKAPILIOĞLU, Pınar ESER OCAK, Oğuz ALTUNYUVA,
Şeref DOĞAN

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

ÖZET

Pediyatrik spinal yaralanmalar nadir görülen bir durumdur ancak bu hastaların tedavileri ile ilgili kesinleşmiş kriterler ortaya konulamamıştır. Bu çalışmada kliniğimizde Ocak 2010- Aralık 2019 tarihleri arasında takip ve tedavi edilen pediyatrik hastaların dosyaları retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmamıza 23 hasta dahil edilmiştir. Hastaların 15 (%65.2) tanesi erkek, 8'i (%34.7) kadındı. Olguların büyük çoğunluğunun etiolojisinde düşme ve trafik kazası (%73.9) vardı. 8 hastada fraktür, 11 hastada sublüksasyon saptandı. Hastaların 17 tanesi konservatif olarak tedavi edilirken, 6 hasta cerrahi olarak tedavi edildi. Servikal spinal yaralanmalar çocukluk çağında tanı ve tedavi açısından özellik ve dikkat gerektiren bir durumdur. Bu durumun yönetiminde çocukluklar ile erişkinlerin arasındaki anatomik farkların iyi bilinmesi hayati önem taşır.

Anahtar Kelimeler: Servikal. Travma. Pediatri. Pediyatrik spinal travma.

Treatment of Pediatric Cervical Trauma in the First Level Trauma Center

ABSTRACT

Pediatric spinal injuries are rare conditions. Although there are many studies on this subject, certain criteria regarding the treatment of these patients have not been revealed. In this study, the files of pediatric patients who were followed up and treated in our clinic between January 2010 and December 2019 were analyzed retrospectively. 23 patients were included in our study. 15 (65.2%) of the patients were male and 8 (34.7%) were female. The vast majority of cases had a fall in etiology and a traffic accident (73.9%). Fracture was detected in 8 patients and subluxation in 11 patients. 17 patients were treated conservatively, while 6 patients were treated surgically. Cervical spinal injuries are rare conditions that requires special attention in terms of diagnosis and treatment in childhood. In the management of this condition, it is vital to know the anatomical differences between childhoods and adults.

Key Words: Cervical. Trauma. C. Pediatric spinal trauma.

Travma çocukluk çağındaki en önemli ölüm sebebidir¹. Vertebra kırıkları bu yaş grubundaki tüm travmaların % 5.2'sini oluşturur ve ölümlerin % 0.82'sine neden olur¹. Servikal yaralanmalar çocukluk travmalarının %60-80'nini oluştururken bu oran erişkinlerde %30-40'dır². Hasar kemik yaralanmasından daha

çok ligaman hasarı sonucu oluşmaktadır. Nörolojik hasar gelişme riski ilk 8 yaşta spinal kord omurga tarafından yeteri kadar korunmadığından daha yüksektir³.

Çocukluk çağında ligamanlar, disk yapıları, çevre doku ve kaslar henüz gelişmediğinden travmaya karşı daha esnektir. Çocuklardaki bu hipermobilité nedeni ile vertebra hasar olmadan hareket edebilir³. Küçük çocuklarda travmadan üst servikal bölge etkilenirken; çocuklar büyüdükçe, omurga ve çevreleyen yapılar daha katı hale gelir; bu nedenle de erişkin hastalarda olduğu gibi büyük çocuklarda alt servikal bölge yaralanmaları siktir.

Bu çalışmanın amacı, birinci düzey travma merkezinde çocukluk çağı servikal bölge patolojisi nedeni ile takip ve tedavi edilen hastaların epidemiyolojileri, risk faktörleri, preoperatif muayeneleri, tedavileri ve postoperatif takipleri açısından incelenmeleridir.

Geliş Tarihi: 13.Mayıs.2020
Kabul Tarihi: 02.Temmuz.2020

Dr. M. Özgür TAŞKAPILIOĞLU
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı,
Bursa.
Tel: 0 224 295 27 22
E-posta: ozgurt@uludag.edu.tr

Yazarların ORCID ID Bilgisi:

M. Özgür TAŞKAPILIOĞLU: 0000-0001-5472-9065
Pınar ESER OCAK: 0000-0003-0132-9927
Oğuz ALTUNYUVA: 0000-0002-3450-0471
Şeref DOĞAN: 0000-0002-9733-241X

Gereç ve Yöntem

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi klinik araştırmalar etik kurulunun onayı alındıktan sonra (2020-7/6) Beyin ve Sinir Cerrahisi kliniğinde Ocak 2010-Aralık 2019 tarihleri arasında takip ve tedavi edilen pediatrik hastaların dosyaları retrospektif olarak incelenmiştir. Tüm çocukluk çağı servikal travmaları nörolojik defisit olup olmadığına bakılmaksızın çalışmaya dahil edilmiştir. Tedavi planı hastaya göre düzenlenmiştir.

Servikal bölgedeki yaralanmalar hastanın klinik durumuna göre direkt grafi, bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile değerlendirilmiştir.

Hasarın mekanizması, hastaların nörolojik muayeneleri, radyolojik bulgular, tedavi stratejileri ve takip sonuçları incelenmiştir. Hastalar ameliyattan sonra 15 gün, 1 ay, 3 ay, 6 ay ve 1 yıl sonra kontrollere çağırılmışlardır. 1 yıldan sonra hastalar yıllık olarak takip edilmeye devam edilmişlerdir. Takipten çıkan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Bu çalışmaya 0-14 yaş arasındaki hastalar dahil edilmiştir. 15 yaş ve üzerinde kemik yapısı ve kaslar erişkin dönemdeki halini aldığından bu hastalar çalışma dışı bırakılmıştır; ayrıca doğuma bağlı yaralanmalar da çalışmaya dahil edilmemiştir. Radyolojik anormallik olmadan spinal kord yaralanması çocukluk çağında sık izlenmekle beraber bu çalışmanın konusu olmadığından bu hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Nicel veriler ortalama, standart sapma ve aralık olarak belirtilmiştir. Kalitatif veriler yüzde olarak belirtilmiştir.

Bulgular

Çalışmamıza 23 hasta dahil edilmiştir. Hastaların 15 (%65.2) tanesi erkek, 8'i (%34.7) kadındı. Hastaların yaşlarının ortalaması 8.7 ± 3.5 (min 2, maks 14) idi. Olguların büyük çoğunluğunun etiolojisinde düşme ve trafik kazası (%73.9) vardı (Tablo I). 6 hastanın preoperatif dönemde nörolojik defisiti mevcuttu. 8 hastada fraktür, 11 hastada subluksasyon saptandı. Hastaların 17 tanesi konservatif olarak tedavi edilirken, 6 hasta cerrahi olarak tedavi edildi (Şekil 1). 20 hastada patoloji C5 seviyesinin üzerinde idi. Hemiparezi saptanan 2 olgu ve tetraplejik olan 4 hastaya stabilizasyon operasyonu gerçekleştirildi. Santral kord sendromu saptanan bir olgu konservatif olarak tedavi edildi.



Şekil 1.

Tip 2 odontoid kırığı nedeni ile opere edilen olgunun A preoperative ve B postoperative BT görüntüleri

Tablo I. Hastaların demografik özellikleri

cinsiyet	yaş	etioloji	nörolojik muayene	patoloji	tedavi
e	14	düşme	defisit yok	C7 kompresyon	konservatif
e	14	düşme	tetraplejik	C4-5 dislokasyon	cerrahi
e	14	düşme	defisit yok	C1-2 dislokasyon	konservatif
e	2	düşme	defisit yok	kondil kırığı	konservatif
e	7	düşme	defisit yok	ligaman hasarı	konservatif
e	10	bisiklet kazası	defisit yok	C2-3 ligaman hasarı	konservatif
e	13	bisiklet kazası	defisit yok	C2-3 ligaman hasarı	konservatif
k	7	düşme	defisit yok	tip 1 odontoid kırığı	konservatif
k	7	düşme	defisit yok	C2-3 listezis	konservatif
e	9	trafik kazası	Sağda 1/5 def+spastik site	Odontoid süreçte ters açılanma	cerrahi
k	9	düşme	defisit yok	Atlantoaksiyal subluksasyon	konservatif
k	5	trafik kazası	defisit yok	C1-2 dislokasyon+C1 kırığı	konservatif
k	5	darb	defisit yok	C1 arkus kırığı	konservatif
k	4	trafik kazası	defisit yok	Atlantoaksiyal dislokasyon	konservatif
e	7	darb	defisit yok	Atlantoaksiyal dislokasyon	konservatif
k	10	düşme	Üstte plejik altta 3/5 kas gücü	C2 ligaman hasarı	konservatif
e	8	düşme	defisit yok	C2-3 subluksasyon ve dens kırığı	konservatif
e	10	trafik kazası	sağda hemiparezik	C3-4 ligaman hasarı	cerrahi
e	5	trafik kazası	tetraparetik	tip 1 odontoid kırığı+ C3-4 spondilolistezis	cerrahi
k	9	trafik kazası	defisit yok	C7 çökme kırığı	cerrahi
e	10	darb	defisit yok	Atlantoaksiyal dislokasyon	konservatif
e	14	darb	defisit yok	C1-2 dislokasyon	konservatif
e	14	düşme	tetraplejik	C3-4, C4-5 spondilolistezis	cerrahi

Tartışma ve Sonuç

Çocukluk çağı spinal yaralanmaları; özellikle servikal bölge travmalarının yönetimi hakkında çok çalışma olmasına rağmen bu fikir birliğine varılmamış bir konudur.

Yeteri kadar gelişmemiş kaslar, kıkırdak son plaklar, sığ ve yatay faset eklemler, kalsifikasyonunu tamamlamamış kama şeklinde vertebra korpusları, az elastik diskler, elastik eklem kapsülleri ve ligamanlar, vücuda oranla daha büyük kafa yapısı nedeni ile çocukluk çağında servikal yaralanma oranı erişkinlere oranla daha yüksektir⁵. Servikal yaralanmalar erişkin popülasyonunda olduğu gibi erkeklerde kadınlardan daha sık 1.5–2.1:1 izlenir⁶. Olgularımızın %65.2 si literatürle uyumlu olarak erkek idi.

Erken çocukluk döneminde yaralanmanın sıklıkla sebebi düşme ve araç dışı travmalar iken, daha büyük yaşlarda trafik kazaları ve spor yaralanmaları en sık nedenlerdir⁴. Bizim serimizde en sık sebep literatürle uyumlu olarak düşme ve trafik kazası olarak saptanmıştır. Spor kazasının hiç görülmemesini sosyoekonomik şartlara bağlanabilirken bu başlık altında değerlendirilebilecek bisiklet kazaları 3 olguda izlenmiştir.

Çocuklarda erişkinlere oranla travma sonrası nörolojik defisit daha az görülmektedir⁷. Serimizde hastaların nörolojik muayeneleri değerlendirildiğinde olguların çoğunda^{6/23} preoperatif nörolojik defisit yok idi. Bu olgulardan santral kord sendromu izlenen hasta dışındaki tüm olgulara stabilizasyon operasyonu uygulandı.

Çocukluk çağında spinal travma hastalarında tanı konulmasında hastanın kendini yeteri kadar ifade edememesine bağlı güçlükler vardır. Direkt grafilerde fraktür hattı, subluksasyon tespit edilebilir. Küçük çocuklarda grafilerin hem çekilmesi hem de değerlendirilmesi zorluk gösterebilir. Direkt grafilerde %32 oranında tanı konulmasında başarısızlık bildirilmiştir⁸. BT direkt grafilere göre daha detaylı bilgi verir. Avelino ve ark servikal bölge patolojilerinde tanı konulmasındaki hatanın çocuklarda %5'e kadar çıkabildiğini belirtmişlerdir⁹. Literatürde kullanılacak görüntüleme yöntemi hakkında fikir birliği yoktur¹⁰. Çocuklarda radyasyona maruziyetin hayatın ilerleyen zamanlarında kanser gelişme riskini arttırdığı unutulmamalıdır¹¹. MRG özellikle nörolojik defisit tespit edilen hastalarda mutlaka görülmesi gerekir ve çocukluk çağında sık görülen ligaman yaralanması tanısında altın standarttır. Radyolojik görüntüler değerlendirilirken hastaların yaşı ve omurgada büyüme sırasında görülen değişiklikler akılda tutulmalıdır. Çocuklarda erişkinlerdeki gibi aterosklerotik değişiklikler olmamakla beraber servikal travmalarda kranioservikal arteriyel diseksiyon açısından dikkatli olunmalıdır. Serimizde ligaman hasarı düşünülen ve nörolojik defisiti olan olgular dışındaki hastalar acil serviste öncelikle direkt grafi ile

değerlendirilmiş; patoloji saptanan hastalar servikal BT ile görüntülenmişlerdir.

Elastik yapısı nedeni ile çocuklarda servikal bölgenin stabilize edilmesi çok daha güçtür. Kolora rağmen özellikle üst servikal bölgede tam bir stabilite sağlanması zordur. Halo kullanılması psikososyal yan etkilerinin yanında dural penetrasyon, supraorbital sinir yaralanması gibi olası komplikasyonları nedeni ile tercih edilmemektedir¹². Cerrahi fiksasyon, stabilitenin sağlanması ve spinal kordu hasardan korumak için önemlidir. Stabilizasyonun genel prensipleri erişkinler ile aynı olmakla beraber ameliyat planlanırken hastanın büyüme potansiyeli ve yapılacak işlemin omurganın eğrilğine olan etkisi göz önüne alınmalıdır. Serimizde ligaman hasarı olan hastalar konservatif olarak tedavi edilmiştir. Servikal kolor ile takip edilen hastaların tedavileri poliklinik takiplerinde stabilitenin sağlandığına emin olunduktan sonra sonlandırılmıştır.

Üst servikal bölge yaralanmalarında mortalite %33 düzeyinde iken alt servikal bölge yaralanmalarında bu oran %8.3'tür¹³. Çok merkezli bir çalışmada, Geuther ve ark adolesanlar ile erişkin hastalar arasında servikal travmadan sonra fonksiyonel iyileşme açısından fark bulamaz iken, juvenil yaş grubundaki hastalarda sonuçlar daha iyi bulunmuştur¹³. Bu çalışmaya dahil edilen hastalarda mortalite izlenmez iken nörolojik defisiti olan hastalarda yattıkları süreçte ve poliklinik takiplerinde fonksiyonel iyileşme saptanamamıştır.

Postoperatif dönemde hastalar komplikasyonlar açısından takip edilmelidir. Uzun dönem takip normal büyümenin izlenmesi açısından hayattır.

Servikal spinal yaralanmalar çocukluk çağında tanı ve tedavi açısından özellik ve dikkat gerektiren bir durumdur. Bu durumun yönetiminde çocukluklar ile erişkinlerin arasındaki anatomik farkların iyi bilinmesi hayati önem taşır.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

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

Onay Tarihi: 29.04.2020

Karar No: 2020-7/6

Kaynaklar

1. Galano GJ, Vitale MA, Kessler MW, Hyman JE, Vitale MG. The most frequent traumatic orthopaedic injuries from a national pediatric inpatient population. *J Pediatr Orthop* 2005; 2: 39-44.
2. Eubanks JD, Gilmore A, Bess S, Cooperman DR. Clearing the pediatric cervical spine following injury. *J Am Acad Orthop Surg.* 2006;14(9):552–564.
3. Pang D. Spinal cord injuries. McLone DG (ed), *Pediatric Neurosurgery*, 4th ed, Philadelphia: WB Saunders, 2001: 660-694
4. Jain A, Brooks JT, Rao SS, Ain MC, Sponseller PD. Cervical fractures with associated spinal cord injury in children and ado-

- lescents: epidemiology, costs, and in-hospital mortality rates in 4418 patients. *J Child Orthop* 2015; 9: 171–175.
5. Hakan Karabağlı Omurga yaralanmaları ve tedavisi *Pediatric Nöroşirurji* Ed: Baykaner K, Erşahin Y, Mutluer S, Özek M Türk Nöroşirurji Derneği yayınları Ankara 755-766
 6. Baumann F, Ernstberger T, Neumann C, Nerlich M, Schroeder GD, Vaccaro AR, Loibl M. Pediatric cervical spine injuries: a rare but challenging entity. *J Spinal Disord Tech*. 2015;28(7):E377-384.
 7. Patel JC, Tepas JJ III, Mollitt DL, Pieper P. Pediatric cervical spine injuries: defining the disease. *J Pediatr Surg*. 2001;36(2):373–376.
 8. Hale AT, Alvarado A, Bey AK, Pruthi S, Mencia GA, Bonfield CM, Martus JE, Naftel RP. X-ray vs. CT in identifying significant C-spine injuries in the pediatric population. *Childs Nerv Syst*. 2017;33(11):1977-1983
 9. Avellino AM, Mann FA, Grady MS, Chapman JR, Ellenbogen RG, Alden TD, Mirza SK. The misdiagnosis of acute cervical spine injuries and fractures in infants and children: the 12-year experience of a level I pediatric and adult trauma center. *Childs Nerv Syst*. 2005;21(2):122-127.
 10. Herman MJ, Brown KO, Sponseller PD, Phillips JH, Petrucelli PM, Parikh DJ, Mody KS, Leonard JC, Moront M, Brockmeyer DL, Anderson RCE, Alder AC, Anderson JT, Bernstein RM, Booth TN, Braga BP, Cahill PJ, Joglar JM, Martus JE, Neslami JO, Pahys JM, Rathjen KE, Riccio AI, Schulz JF, Stans AA, Shah MI, Warner WC Jr, Yaszay B. Pediatric Cervical Spine Clearance: A Consensus Statement and Algorithm from the Pediatric Cervical Spine Clearance Working Group. *J Bone Joint Surg Am*. 2019;101(1):e1.
 11. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography—an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med*. 2007;357(22):2277-2284.
 12. Copley PC, Tilliridou V, Kirby A, Jones J, Kandasamy J. Management of cervical spine trauma in children. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2019;45(5):777-789
 13. Geuther M, Grassner L, Mach O, Klein B, Högel F, Voth M, Bühren V, Maier D, Abel R, Weidner N, Rupp R, Fürstenberg CH; EMSCI study group, Schneidmueller D. Functional outcome after traumatic cervical spinal cord injury is superior in adolescents compared to adults. *Eur J Paediatr Neurol*. 2019;23(2):248-253.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Geç Başlangıçlı Alzheimer Hastalığı ve Hepatosellüler Karsinom ile İlişkili Ortak Moleküler Yolakların ve Anahtar Biyobelirteçlerin Biyoinformatik Analizlerle Araştırılması*

Dilek PİRİM, Ecem Buse YILMAZ

Bursa Uludağ Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Bursa.

ÖZET

Son zamanlardaki çalışmalarda Alzheimer hastalığı (AH) ve kanser arasında bir bağlantı olduğu ortaya konmuş fakat ortak mekanizmayı açıklayacak yeterince kanıt mevcut değildir. Bu bağlantıyı araştıran birçok çalışmada özellikle meme, prostat ve akciğer gibi kanser türleri ile AH arasında ters ilişki olduğu gösterilmekle beraber hepatosellüler karsinom (HCC) ve AH arasındaki ilişki henüz aydınlatılmamıştır. Bu çalışmada, geç başlangıçlı AH (LOAD) ve HCC ile ilişkili RNA dizileme (RNA-seq) verilerini biyoinformatik araçlarla analiz ederek iki hastalığın patogenezinde etkin olması muhtemel ortak moleküler yolakları, ortak diferansiyel olarak ifade olan genleri (DEG) ve aday anahtar miRNA'ları tespit etmeyi amaçladık. RNA-seq veri setleri NCBI-GEO veri tabanından alınarak GREIN web uygulaması ile analiz edildi. Ortak DEG'ler tespit edilerek, fonksiyon zenginleştirme analizleri NetworkAnalyst ile yapıldı. Network görselleştirme ve hub gen tespiti Cytoscape programı ile gerçekleştirildi. Hub genleri hedef alan miRNA'lar mirDIP veri tabanı ile belirlendi. Analiz sonucunda iki veri setinde ortak disregüle olan 33 DEG tespit edildi ve network analizinde iki hastalığın moleküler etiolojisinde olası rolü olan ortak 5 hub gen (*HLA-A*, *HLA-C*, *TRIM31*, *HLA-DQB2*, *HLA-DRB1*) belirlendi. Ortak DEG'lerin immün sistemle ilişkili moleküler yolaklarda ve biyolojik süreçlerde etkin olduğunu gözlemlendi. Ortak hub genlerin koregülasyonunda potansiyel düzenleyici rolleri olabilecek iki hastalıkla da ilişkili olduğu tahmin edilen birçok miRNA bulundu. Sonuçlarımız, her iki hastalık için risk değerlendirmesi ve ilaç geliştirme yaklaşımları için kullanılacak ortak moleküler mekanizmayı *in silico* kanıtlarla vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Alzheimer Hastalığı. Hepatosellüler karsinom. MiRNA. Biyoinformatik; biyobelirteç. Hub gen.

Investigating the Common Molecular Pathways and Key Biomarkers Associated with Late-Onset Alzheimer's Disease and Hepatocellular Carcinoma by Bioinformatic Analysis

ABSTRACT

Recent studies suggest a potential link between Alzheimer's disease (AD) and cancer yet lack of evidence exists to understand the shared mechanism underlying both diseases. Accumulating research investigating the association between AD and specific types of cancers such as breast, lung and prostate cancer claim inverse relationship between them however possible molecular relationship between AD and hepatocellular carcinoma (HCC) has not been well studied. In this study, we reanalyzed RNA-sequencing data sets related to late-onset AD (LOAD) and HCC to identify common differentially expressed genes (DEGs), molecular pathways as well as key miRNA regulators that may involve in the pathogenesis of both diseases. The data sets were retrieved from NCBI-GEO database and analyzed by GREIN web tool. Overlapped DEGs were identified and their functional enrichments were analyzed by NetworkAnalyst. Cytoscape software was used to visualize network and identify hub genes. MicroRNAs targeting the hub genes were also determined by mirDIP database. A total of 33 DEGs were found to be dysregulated in both datasets and five genes (*HLA-A*, *HLA-C*, *TRIM31*, *HLA-DQB2*, *HLA-DRB1*) were identified as hub genes that possibly involve in the shared molecular etiology of both diseases. Our analyses revealed that common DEGs are enriched in molecular pathways related immune system and multiple miRNA regulators are likely to coregulate the expressions of shared hub genes. The results emphasize *in silico* evidence of common molecular background for LOAD and HCC, which can be ultimately utilized for risk assessments and drug development approaches for both diseases.

Key Words: Alzheimer's disease. Hepatocellular carcinoma. MiRNA. Bioinformatic; biomarker. Hub genes.

Geliş Tarihi: 20.Mayıs.2020

Kabul Tarihi: 08.Temmuz.2020

* 4.Çukurova Hepatosellüler Karsinoma Kongresi'nde (27-29 Şubat 2020, Adana) sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

Dr. Dilek PİRİM

Bursa Uludağ Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi,

Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Bursa.

Tel.: 0 224 294 28 35 - 0544 250 76 80

E-posta: dilekpirim@uludag.edu.tr

Yazarların ORCID ID Bilgisi:

Dilek PİRİM: 0000-0002-0522-9432

Ecem Buse YILMAZ: 0000-0002-3486-7994

Alzheimer hastalığı (AH) hala dünya çapında demans ve yıkıcı beyin hastalıklarının en yaygın türü olarak bilinmektedir¹. Genetik risk faktörlerinin AH klinik öncesi ve klinik evrelerinde önemli rol oynadığını gösteren kanıtlar her geçen gün artmakla beraber hastalığın halk sağlığı yükünü hafifletmek için daha fazla araştırma gerekmektedir²⁻⁵. Erken başlangıçlı Alzheimer Hastalığı (EOAD), AH'nin daha az yaygın formu olarak bilinir ve klinik bulgular 65 yaşından önce başlayarak hasta bireylerin teşhisi de daha erken dönemde olur. Geç başlangıçlı AH ise hastalığın en

sık görülen formudur ve genetik faktörlerle beraber çevresel faktörlerin de etkin olduğu heterojen bir eti-yolojiye sahiptir, bu da doğru erken tanı ve tedavi seçeneklerinin geliştirilmesinde en büyük engele neden olur⁶. Bu sebeple, AH patogeneğinde etkin moleküler yolakların ve biyobelirteçleri ortaya çıkarmak AH yönetimi için uygun tanı, risk değerlendirme ve tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi açısından son derece önemlidir.

Metabolik yollarda bozuklukların sebep olduğu obezite, dislipidemi ve diyabet gibi metabolik hastalıkların AH gelişimi ile ilişkili olduğu bilinmektedir⁷⁻¹⁰. Ayrıca, son epidemiyolojik çalışmalarda AH ve kanser arasındaki bağlantıyı düşündüren ilginç kanıtlar da sağlanmıştır¹¹⁻¹⁹. Verilerde çelişkili sonuçlar olmasına rağmen büyük bir çoğunluğu AH ve kanser arasında ters bir ilişki olduğunu öne sürerek farklı kanser türlerine sahip olan bireylerde AH gelişme risklerinin düşük olduğu fikrini ortaya koyar^{20,21}. Bu konuyu araştırmak ve bu iki önemli küresel halk sağlığı sorununun temelinde yatan ortak mekanizmanın aydınlatılması son yıllarda araştırmacılar tarafından ilgi çeken bir konu olmaya devam etmektedir^{22,23}.

Bu alanda yapılan çalışmalarda malign beyin tümörleri (*TREM2*, *SPI1*, *CD33* ve *INPP5D*) ile ilişkili genlerin AH riskine katkıda bulunduğu gösterilmiştir²⁴. Diğer bir çalışmada meme kanseri hastalarında *CD33* ve *CD2AP* genlerindeki patojenik varyantların AH hastalığı için risk teşkil eden APOE varyantları ile beraber aktarıldığı gösterilmiş, meme kanseri ilişkili bilişsel gerilemede AH ile ilişkili APOE geninin önemi ortaya konmuştur²⁵. Ayrıca, AD ve kanser hastalığı ile ilişkili miRNA'ların da iki hastalık için rolleri araştırılmış ve iki hastalık durumunda da anlatımları düzensizleşen miRNA'ların çoğunlukla anlatımlarının zıt yönde değişiklikler gösterdiğini belirten çalışmalar mevcuttur^{26,27}. Bu alandaki mevcut bilginin daha fazla çalışmayla açıklığa kavuşturulması ilaç yeniden amaç-

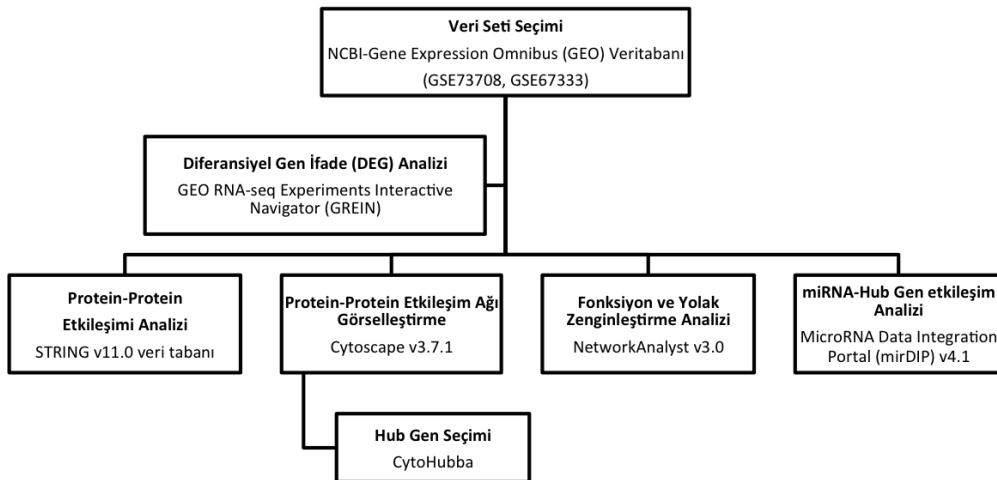
landırma, ilaç yeniden profilendirme, ilaç yeniden hedeflendirme ve kişiselleştirilmiş tıp yaklaşımları oluşturma potansiyeli açısından dönüşümsel tıp alanı için son derece önemlidir^{28,29}.

Bu amaçla yapılan çalışmalarda AH ve farklı kanser türleri arasındaki ortak etiolojiye dair kanıtlar olmasına rağmen hepatosellüler kanser (HCC) ve AH arasındaki ilişkiyi gösteren literatürde çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada, AH hastalığının yaygın formu olan LOAD ve HCC arasındaki ortak moleküler etiolojiyi araştırarak iki hastalığın yönetimi için tasarlanabilecek dönüşümsel tıp yaklaşımlarına veri oluşturmak amaçlanmıştır. Çalışmamızda *in silico* araçlar kullanarak LOAD ve HCC ile ilgili ortak biyolojik yollar, anahtar biyobelirteçleri ve regülatörleri araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem

2.1. Veri erişimi ve diferansiyel gen ifade analizleri

Bu çalışmada kullanılan RNA-seq veri setleri (GSE73708, GSE67333) Gene Expression Omnibus (GEO) veritabanından alınmıştır³⁰. GSE73708, 4 HCC'e sahip birey ve 4 kontrol içerirken, GSE67333 veri setinde LOAD'a sahip 4 hasta ve 4 kontrol bulunmaktadır (Tablo I). Her iki veri setindeki vakalar ve kontroller arasındaki diferansiyel olarak ifade edilen genler (DEG'ler), GEO RNA-seq Experiments Interactive Navigator (GREIN) web platformu kullanılarak analiz edildi³¹. P-değeri <0.05 ve log₂FC ≥ 2 veya ≤ -2 olan DEG'ler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Her iki veri kümesi için de istatistiksel olarak anlamlı DEG'ler karşılaştırılarak ortak DEG'ler çalışmanın ileriki aşamalarına dahil edildi (Şekil 1).



Şekil 1.

Çalışmanın metodolojik yaklaşımı

LOAD ve HCC İle İlişkili Ortak Moleküler Yolaklar

Tablo I. Çalışmada analiz edilen GEO veri setleri

Veri Seti	Doku Tipi	Örnek Grup		Metod	Platform
		Hasta sayısı	Kontrol sayısı		
GSE73708	Karaciğer	4 HCC	4 Sağlıklı kontrol	RNA-Seq	Illumina HiSeq 2000
GSE67333	Hipokampus	4 LOAD	4 Sağlıklı kontrol	RNA-Seq	Illumina HiSeq 2000

2.2. Protein etkileşim ağ network analizi ve hub gen tanımlanması

İlk olarak, ortak DEG'ler, protein-protein etkileşimlerini (PPE) analiz etmek için STRING³² v11.0 veritabanına (<https://string-db.org/>) aktarıldı ve birleşik skor > 0.4 seçilerek protein etkileşim ağı oluşturuldu. Ağ görselleştirilmesi ve ağın topolojik özelliklerinin analizi Cytoscape yazılımında (Cytoscape v3.7.1) Cytohubba eklentisi kullanılarak yapılarak hub genler tespit edildi (Cytoscape v3.7.1). Cytohubba, 12 farklı puanlama yöntemi kullanarak proteinlerin etkileşimlerini hesaplar ve hub genler bu puanlamalara göre seçilir³³. Bu çalışmada tanımlanan "hub genler" topolojik analizde derece sıralamasında (ağ düğüm derecesi ≥ 4) en üst ortak DEG'ler dikkate alınarak tanımlanmıştır³⁴. Seçilen proteinler protein etkileşim ağına en fazla etkileşime sahip hub moleküllerdir.

2.3. Ortak diferansiyel olarak ifade olan genlerin fonksiyonel analizleri

İki veri setinde ortak DEG'lerin moleküler yolaklarda ve biyolojik süreçlerde kümelenmelerini ve fonksiyonlarını analiz etmek için NetworkAnalyst aracı kullanıldı³⁵. Fonksiyon zenginleştirme analizinde hipergeometrik teste göre $p < 0.05$ olan Kyoto Genler ve Genomlar Ansiklopedisi (KEGG) ve Gen Ontolojisi (GO) terimleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

2.4. Ortak miRNA-hedef gen etkileşimlerinin tahmini

MikroRNA'ların gen regülasyonunda önemli rolleri olduğu bilindiğinden çalışmamızda HCC ve LOAD'da aynı hub genleri hedef alan iki hastalıkta muhtemel ilişkili miRNA'lar MicroRNA Veri Entegrasyon Portalı (mirDIP) v4.1 veritabanı kullanılarak tespit edildi³⁶. Tespit edilen hub genler grup olarak veri tabanına yüklenerek 30 farklı algoritmadan gelen veriler entegre edilerek hub genleri hedefleyen miRNA'lar tahmin edildi.

Tablo III. Protein etkileşim ağına Hub genlerin topolojik özellikleri (Ağ düğüm derecesi ≥ 4)

Gen ID	Betweenness	BottleNeck	Closeness	Clustering Coefficient	Degree	DMNC	EcCentricity	EPC	MCC	MNC	Radiality	Stress
HLA-DRB1	186	17	11.28333	0.25	8	0.56839	0.17895	7.525	28	4	5.92763	186
HLA-DQB2	0	1	8.28333	1	4	0.56839	0.14912	6.74	24	4	5.25658	0
TRIM31	0	1	8.28333	1	4	0.56839	0.14912	6.792	24	4	5.25658	0
HLA-C	0	1	8.28333	1	4	0.56839	0.14912	6.708	24	4	5.25658	0
HLA-A	0	1	8.28333	1	4	0.56839	0.14912	6.806	24	4	5.25658	0

Bulgular

3.1. DEG analizleri ve ortak DEG'lerin tanımlanması

GSE73708 ve GSE67333 veri setlerindeki RNA-seq verilerinin analizleri sonucunda HCC'de 2632, LOAD'da ise 255 DEG tespit edildi. HCC ve LOAD için tespit edilen DEG'ler karşılaştırılarak, protein kodlayan genlere karşılık gelen her iki hastalıkta için de ortak 33 DEG tanımlandı. Bunlardan 5'i HCC'de aşağı-regüle iken LOAD'da yukarı regüle olduğu, 10 DEG'in HCC'de yukarı-regüle ve LOAD veri setinde ise aşağı-regüle olduğu, 18 DEG'in ise her iki veri setinde de aynı yönde anlatım yaptığı tespit edildi. Tablo II, her iki hastalıkta da aynı ve zıt yönlerde düzensiz ifade edilen ortak DEG'leri göstermektedir.

3.2. Protein-protein etkileşim ağının kurulması

STRING veritabanı kullanılarak analiz edilen 33 ortak DEG'in PPE zenginleştirme P-değeri $2E-09$ bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı ölçüde PPE ağı kuruldu. Ağ görüntülenmesi için Cytoscape kullanılarak ağın topolojik özellikleri Cytohubba ile hesaplanarak Tablo III'de gösterilmiştir. Ağ düğüm derecesi ≥ 4 olan genleri hub genleri olarak kabul ettik ve bu şekilde iki hastalığın ortak yolaklarında etkin olduğu muhtemel 5 hub gen (*HLA-DRB1*, *HLA-DQB2*, *TRIM31*, *HLA-C*, *HLA-A*) tespit ettik. Ayrıca, 2 hub geninin (*HLA-DRB1*, *HLA-C*) her iki veri setinde de aynı yönde düzenlendiğini ve 3 hub geninin (*HLA-DQB2*, *TRIM31*, *HLA-A*) HCC ve LOAD'da ters yönde düzenlendiğini gözlemledik (Tablo II).

Tablo II. LOAD ve HCC veri setlerinde tespit edilen ortak DEG'ler

Direction of the deregulation of the DEG	Gene ID
+ LOAD/- HCC	<i>RAB25</i> , <i>TTN</i> , <i>GABBR1</i> , <i>HLA-DQB2</i> , <i>P2RY10</i>
+ HCC/- LOAD	<i>SLPI</i> , <i>MAPT</i> , <i>TRIM31</i> , <i>S100A8</i> , <i>S100A9</i> , <i>HLA-A</i> , <i>DCANP1</i> , <i>HSPA1B</i> , <i>AGPAT1</i> , <i>BPIFA2</i>
- LOAD/- HCC	<i>AREG</i> , <i>HLA-DRB1</i> , <i>MARCO</i> , <i>C7orf34</i>
+ LOAD/+ HCC	<i>PRRC2A</i> , <i>SULT1C2</i> , <i>EGFL8</i> , <i>CAPN11</i> , <i>HSPA1A</i> , <i>NFKBIL1</i> , <i>UBE2C</i> , <i>HLA-C</i> , <i>MICA</i> , <i>CDX1</i> , <i>SMPX</i> , <i>ISX</i> , <i>RHO</i> , <i>MAGEB17</i>

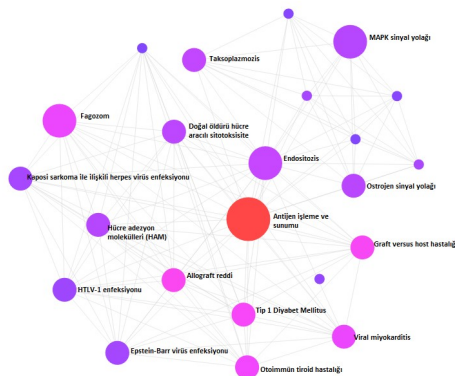
+: Yukarı regülasyon, -: Aşağı regülasyon

3.3. DEG'lerin moleküler yollarda ve biyolojik süreçlerde zenginleştirilmesi

HCC ve LOAD veri setlerinde ortak DEG'lerin KEGG yolak ve GO zenginleştirme analizi NetworkAnalyst aracında gerçekleştirildi. Ortak DEG'lerin kümelendiği en önemli 10 KEGG terimi bağışıklık tepkisi ile ilişkiliydi ve en önemli terim "Antijen işleme ve sunum yolu" idi ($P=4.83E-07$) (Tablo IV). Tüm istatistiksel olarak anlamlı KEGG terimleri Şekil 2'de gösterilmiştir. GO zenginleştirme analizi, ortak DEG'lerin çeşitli GO terimleriyle ilişkili olduğunu ve bunların özellikle immün cevaptaki rollerinin önemini ortaya koymuştur (Şekil 3). GO terimleri ile ilişkili en önemli biyolojik sürecin "doğal bağışıklık yanıtı" olduğu da gözlenmiştir ($P=5.89E-06$) (Tablo V).

Tablo IV. Ortak DEG'lerin kümelendikleri en anlamlı 10 KEGG terimi ($P<0.05$)

KEGG ID	KEGG Yoluğu	P- değeri	Genler
hsa04612	Antijen işleme ve sunma (Antigen processing and presentation)	4.83E-07	HLA-A, HLA-C, HLA-DRB1, HSPA1A, HSPA1B
hsa05330	Allograft reddi (Allograft rejection)	7.09E-05	HLA-A, HLA-C, HLA-DRB1
hsa05332	Graft-versus-host hastalığı (Graft-versus-host disease)	8.92E-05	HLA-A, HLA-C, HLA-DRB1
hsa04940	Tip 1 diyabet mellitus (Type 1 diabetes mellitus)	0.000103	HLA-A, HLA-C, HLA-DRB1
hsa05320	Otoimmün tiroid hastalığı (Autoimmune thyroid disease)	0.000193	HLA-A, HLA-C, HLA-DRB1
hsa05416	Viral miyokardit (Viral myocarditis)	0.000265	HLA-A, HLA-C, HLA-DRB1
hsa04145	Fagozom (Phagosome)	0.000279	HLA-A, HLA-C, HLA-DRB1, MARC
hsa04144	Endositozis (Endocytosis)	0.00166	HLA-A, HLA-C, HSPA1B, HSPA1A
hsa05145	Toksoplazmozis (Toxoplasmosis)	0.00178	HSPA1B, HSPA1A, HLA-DRB1
hsa04650	Doğal öldürücü hücre aracılı sitotoksikite (Natural killer cell mediated cytotoxicity)	0.00271	HLA-A, HLA-C, MICA
hsa04915	Östrojen sinyal yoluğu (Estrogen signaling pathway)	0.00314	HSPA1B, HSPA1A, GABBR1

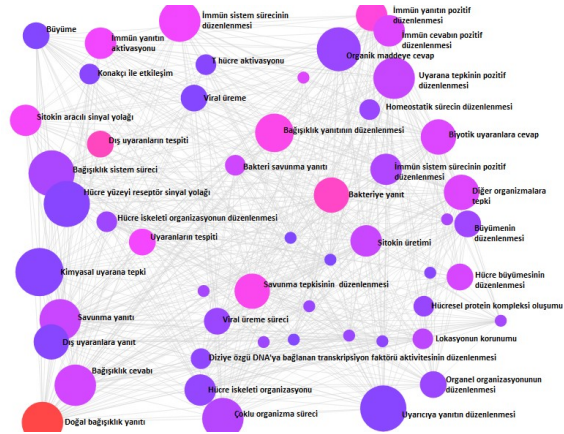


Şekil 2.

Ortak DEG'lerin kümelendikleri KEGG yolak terimleri ($p<0.05$). Dairenin büyüklüğü ilgili yolağın anlamlılık derecesiyle doğru orantılıdır. Kırmızı daire en anlamlı yolağı gösterir.

Tablo V. Ortak DEG'lerin kümelendikleri biyolojik süreçlerle ilişkili en anlamlı 10 GO terimi ($P<0.05$)

GO term ID:	P-değeri	Genler
GO:0045087: Doğal bağışıklık yanıtı (Innate immune response)	5.89E-06	HLA-A, HLA-C, HLA-DQB, HLA-DRB1, S100A8, S100A9, MARCO, MICA
GO:0009581: Dış uyaranların tespiti (Detection of external stimulus)	2.92E-05	HLA-A, HLA-DRB1, RHO, TTN
GO:0009617:Bakteriye yanıt (Response to bacterium)	3.28E-05	HLA-A, HLA-DRB1, S100A8, S100A9, MICA, NFKBIL1
GO:0006952: Savunma tepkisinin pozitif düzenlenmesi (Positive regulation of defense response)	7.75E-05	S100A8, S100A9, MARCO, MICA, NFKBIL1
GO:0050776: Bağışıklık yanıtının düzenlenmesi (Regulation of immune response)	0.000139	HLA-A, HLA-C, HLA-DQB2, HLA-DRB1, MARCO, MICA, NFKBIL1
GO:0006952: Savunma tepkisinin düzenlenmesi (Regulation of defense response)	0.000172	HLA-A, S100A8, S100A9, MARCO, MICA, NFKBIL1
GO:0019221: Sitokin aracılı sinyal yoluğu (Cytokine-mediated signaling pathway)	0.000337	HLA-A, HLA-C, HLA-DQB2, HLA-DRB1, AGPAT1
GO:0050906: Uyarıların tespiti (Detection of stimulus)	0.000426	HLA-A, HLA-DRB1, RHO, TTN
GO:0002253:İmmün yanıtın aktivasyonu (Activation of immune response)	0.000454	HLA-DQB2, HLA-DRB1, MARCO, MICA, NFKBIL1
GO:0002376: İmmün sistem sürecinin düzenlenmesi (Regulation of immune)	0.000504	HLA-A, HLA-C, HLA-DQB2, HLA-DRB1, MARCO, MICA, NFKBIL1, HSPA1B



Şekil 3.

Ortak DEG'lerin kümelendikleri GO biyolojik süreçler ($p<0.05$). Dairenin büyüklüğü ilgili yolağın anlamlılık derecesiyle doğru orantılıdır. Kırmızı daire en anlamlı yolağı gösterir.

3.4. HCC ve LOAD için ortak miRNA regülatörlerinin tespiti

Hub genleri ortak olarak regüle eden miRNA'ların tahmin analizleri mirDIP veritabanı kullanılarak yapıldı. MirDIP'teki analizlerimiz, iki veya daha fazla

LOAD ve HCC İle İlişkili Ortak Moleküler Yolaklar

hub geni regüle etme potansiyeli olan yüksek skorlu 40 miRNA tespit edildi. Beş miRNA (hsa-miR-143-3p, hsa-miR-148a-3p, hsa-miR-148b-3p, hsa-miR-152-3p, hsa-miR-939-5p) önerilen hub genler için varsayılan ortak anahtar miRNA regülatörü olarak öngörülmüştür. Hub genlerinin en az dördünün ekspresyonunu regüle ettiği tahmin edilen ortak HCC ve LOAD miRNA regülatörleri Tablo VI'da gösterilmiştir.

Tablo VI. LOAD ve HCC ile ilişkili hub genlerin miRNA regülatörleri

miRNA ID	Hub genes
hsa-miR-143-3p	<i>HLA-A, HLA-C, HLA-DQB2, HLA-DRB1, TRIM31</i>
hsa-miR-148a-3p, hsa-miR-148b-3p, hsa-miR-152-3p	<i>HLA-A, HLA-C, HLA-DQB2, HLA-DRB1</i>
hsa-miR-939-5p	<i>HLA-A, HLA-C, HLA-DQB2, TRIM31</i>
hsa-miR-1207-5p, hsa-miR-125b-5p, hsa-miR-486-3p	<i>HLA-DQB2, HLA-DRB1</i>
hsa-miR-136-5p, hsa-miR-494-3p, hsa-miR-767-5p, hsa-miR-873-5p, hsa-miR-22-5p	<i>HLA-A, HLA-DRB1</i>
hsa-miR-181c-5p, hsa-miR-654-5p, hsa-miR-760	<i>HLA-C, HLA-DQB2</i>
hsa-miR-185-5p, hsa-miR-622	<i>HLA-C, TRIM31</i>
hsa-miR-197-3p	<i>HLA-DQB2, TRIM31</i>
hsa-miR-2110, hsa-miR-224-5p, hsa-miR-23a-3p, hsa-miR-23b-3p, hsa-miR-205-5p, hsa-miR-301a-3p, hsa-miR-423-5p, hsa-miR-491-5p, hsa-miR-500a-3p, hsa-miR-518c-5p, hsa-miR-608, hsa-miR-1299, hsa-miR-1293, hsa-miR-130a-3p, hsa-miR-130b-3p, hsa-miR-149-3p, hsa-miR-1224-3p	<i>HLA-A, HLA-C</i>
hsa-miR-298	<i>HLA-C, HLA-DRB1</i>
hsa-miR-330-5p, hsa-miR-942-5p, hsa-miR-326	<i>HLA-A, HLA-DQB2</i>

Tartışma ve Sonuç

AH, dünya çapında yüksek mortalite ve mortalite oranlarına yol açan tedavi edilemez hastalıklardan biridir. Genomik tıptaki ilerlemeye ve AH patofizyolojisi ile bilgi birikimine rağmen hastalığın etiyojisinin altında yatan sebepler hala araştırılması gerekmektedir. Bu nedenle, AH erken teşhisinde kullanmak ve yeni terapötik yaklaşımlar geliştirmek için yeni biyobelirteçleri tanımlamaya acil ihtiyaç vardır. Son yıllarda, biriken kanıtlar AH ile kanser arasında bir bağlantı olduğunu düşündürmektedir ve bu da her iki hastalığın ortak moleküler etiyojisinin araştırılmasının AH patogeneziyle ilgili umut verici biyobelirteçleri ortaya çıkarabileceğini göstermektedir. Bu alanda yapılan araştırmaların bazı sınırlamaları ve çelişkili sonuçları olmasına rağmen, çeşitli çalışmalar AH ve farklı kanser türleri arasında ters bir ilişki olduğunu göstermektedir.^{37,38,39,40,41} Bununla birlikte, AH ve HCC arasındaki bağlantıya ait yeterli çalışma yoktur. HCC en yaygın karaciğer malignitesidir ve devam eden çabalar sağkalım oranlarını arttırmak ve

toplumlardaki hastalık yükünü hafifletmek için hassas moleküler biyobelirteçler geliştirmeyi amaçlamaktadır.⁴²

Bu çalışmada, AH ve HCC patofizyolojisinin altında yatan ortak moleküler mekanizma biyoinformatik araçlarla araştırıldı. İn siliko yaklaşımla tasarlanan çalışmamızın temel amacı, bu alanda tedavi yaklaşımları ve hastalık yönetimi için araştırmacılara in siliko kanıt sunarak deneysel araştırmalara ön veri oluşturmaktır.

Bu doğrultuda, AH'nın yaygın tipi olan LOAD ve HCC ile ilişkili RNA-seq veri setleri GEO veri tabanından alınarak analiz edildi. Her iki hastalıkta da ortak DEG'ler tanımlandı ve bunların moleküler yolaklarda ve biyolojik süreçlerde işlevlerini tanımlamak için fonksiyon zenginleştirme analizleri yapıldı. Bu analizler, ortak DEG'lerin bağışıklık tepkisi ve bununla ilgili hücresel süreçler üzerindeki varsayılan etkilerine ışık tutmaktadır. PPE ağı ve hub gen analizlerimiz, ağda yüksek derecelere sahip 5 hub geni (*HLA-DRB1, HLA-DQB2, TRIM31, HLA-C, HLA-A*) ortaya çıkardı. *HLA-DRB1* ve *HLA-A*'nın her iki veri setinde de aynı yönde düzenlendiği gözlenmiştir, ancak diğer hub genlerin iki hastalığa ait veri setlerinde zıt yönlerde regüle edildikleri gözlenmiştir. Özellikle belirtmek gerekir ki, bahsedilen genler bağışıklık tepkisinin iyi bilinen araçlarıdır; AD⁴³⁻⁴⁵ ve HCC⁴⁶⁻⁴⁸ dahil olmak üzere enflamasyon ile ilişkili hastalıkların patogeneziinde önemli rol oynadıkları bilinmektedir. Ayrıca, tespit edilen hub genlerinin de içinde bulunduğu majör doku-uyumluluk kompleksi (MHC) genlerinin tümör gelişimi ve metastazındaki rolleri geniş çapta araştırılmaktadır ve kanser tedavisinde immünoterapi uygulamaları için hedef moleküller olarak önerilmektedir.^{49,50,51} Aynı zamanda nörodejenerasyona bağlı immün cevabın da AH patogeneziinde önemli rolü olduğu bilinmektedir.⁵²⁻⁵⁵ Diğer hub olarak önerdiğimiz *TRIM31* (E3 Ubiquitin-Protein Ligase) geni ayrıca, doğuştan gelen bağışıklık tepkisi ve kanser metabolizmasındaki önemli rolü nedeniyle HCC'de terapatik hedef olarak gösterilmektedir.⁵⁶ Analizlerimizde LOAD veri setinde aşağı-regüle olduğu gözlenen *TRIM31* geni daha önceki çalışmalarla AH'de aktif olan *NLRP3* inflamazomunun inhibitörü olarak gösterilmiştir.^{57,58} Bu bağlamda, kanser tedavisinde *TRIM31*'i hedef alan terapatik yaklaşımlar kişilerde AH gelişme riskini artırabileceği değerlendirilerek özenle uygulanmalıdır.

Ek olarak, LOAD ve HCC için ortak anahtar biyobelirteçleri belirleme çabalarımız, her iki hastalıkta da hub olarak önerilen genlerin regülasyonunda önemli olması olası 40 miRNA'yı ortaya çıkarmıştır (Tablo VI). Gen ekspresyonunun post-translasyonel regülasyonunda görevli miRNA'ların kanser ve nörodejeneratif hastalıklar da dahil olmak üzere bir çok hastalığın patogeneziine önemli katkıları olduğu

bilinmektedir⁵⁹⁻⁶¹. Ortak hub genlerini düzenlemesinde rolü olduğu tahmin edilen miRNA'lar arasında olan "miR-143-3p" beş hub geninin hepsinin hedef regülasyonu olma potansiyeli açısından iki hastalık için ortak anahtar miRNA olarak düşünülmektedir. Bu sonucumuz HCC ve AH'de miRNA-143'ün düzensiz ekspresyonunu gösteren önceki çalışmaların sonuçları ile de uyumludur^{62,63,64}. MiRNA-143'ün LOAD ve HCC'deki olası ortak rolü ileriki çalışmalarla aydınlatılmalıdır.

Çalışmamızda toplum sağlığı açısından önemli iki hastalığın ortak mekanizmasına ait *in siliko* bulgularımız yeni araştırmalara yön verme açısından son derece önemlidir. Bu alanda Lai ve ark. tarafından yapılan bir araştırmada yeni HCC tanısı konmuş kişiler ve HCC olmayan kontrol grubu arasında AH komorbiditesi istatistiksel olarak hesaplanmış ve iki hastalık arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır⁶⁵. Önemle belirtmek gerekir ki bu çalışma metodoloji açısından iki hastalık arasında ortak bir mekanizma olmadığını savunmak için yeterli kanıtlara sahip değildir. HCC tanısı konmuş bireyleri ve eşleşen kontrolleri uzun dönemde takip ederek AH oluşma riskinin gözlenmesi ile bu iki hastalık arasındaki korelasyonun gözlenmesi ile daha anlamlı sonuçlara ulaşılabilir.

Bununla beraber bizim çalışmamızın sonuçlarını destekler nitelikteki güncel bir derlemede ise karaciğer disfonksiyonunun AH oluşumuna zemin hazırlayacak moleküler yolları etkileyebileceği tartışılmıştır⁶⁶. Bu çelişen sonuçların güçlü metodolojilerle düzenlenmiş epidemiyolojik ve omik çalışmalarla daha fazla araştırılması gerekmektedir.

Bu çalışmanın *in siliko* tasarımından kaynaklı ve sonuçlarımızın deneysel olarak test edilmediği için bazı sınırlamaları vardır. Ancak bulgularımız, metodolojimizin ve analizlerimizin güçlü yönlerini destekleyen literatürle son derece uyumludur. Önemle not etmek isteriz ki, bu sonuçların iki hastalığın moleküler epidemiyolojisindeki ortak katkıları aydınlatmak için bağımsız veri setlerinde değerlendirme yapılması gerekir.

Sonuç olarak, bulgularımız HCC ve LOAD patogenezi ortak yolların ve moleküler biyobelirteçlerin olduğunu ve bunların her iki hastalık için risk değerlendirmesinde ve terapötik uygulamalar geliştirirken dikkate alınması gerektiğini önermektedir. Mevcut çalışmanın *in siliko* bulgularının ileri deneysel araştırmalarla da doğrulanması gerekmektedir ve ileriki çalışmalarla desteklenen sonuçlarının ilaç yeniden amaçlandırma araştırmalarına da veri oluşturma potansiyeli vardır.

Etik Kurul Bilgisi:

Araştırmamızda Etik Kurulu onayı gerektiren hiçbir insan/hayvan örneği kullanılmamıştır. Analizlerde kullanılan veri setleri araştırmacıların farklı analizlerine olanak sağlamak amacıyla halka açık erişimli sunulan NCBI GEO veri tabanından indirilmiş dolayısıyla etik kurul onayı gerekmemektedir.

Kaynaklar

1. Uddin MS, Ashraf GM. Introductory Chapter: Alzheimer's Disease-The Most Common Cause of Dementia. *Advances in Dementia Research*, London: IntechOpen; 2019. 1-8.
2. Bekris LM, Yu CE, Bird TD, et al. Genetics of Alzheimer disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2010;23(4):213-27.
3. Goldman JS, Hahn SE, Catania JW, et al. American College of Medical Genetics and the National Society of Genetic Counselors. Genetic counseling and testing for Alzheimer disease: joint practice guidelines of the American College of Medical Genetics and the National Society of Genetic Counselors. *Genet Med* 2011;13(6):597-605.
4. Kunkle BW, Grenier-Boley B, Sims R, et al. Alzheimer Disease Genetics Consortium (ADGC); European Alzheimer's Disease Initiative (EADI), Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology Consortium (CHARGE), Genetic and Environmental Risk in AD/Defining Genetic, Polygenic and Environmental Risk for Alzheimer's Disease Consortium (GERAD/PERADES), Genetic meta-analysis of diagnosed Alzheimer's disease identifies new risk loci and implicates Aβ, tau, immunity and lipid processing. *Nat Genet* 2019;51(3):414-430.
5. Ozaki K, Niida S. Genetic Background for Alzheimer's Disease: Knowledge Accumulated from AD GWAS. *Brain Nerve* 2019;71(10):1039-1051.
6. Alzheimer's Association. 2019 Alzheimer's Disease Facts and Figures. *Alzheimers Dement* 2019;15(3):321-387.
7. Toledo JB, Arnold M, Kastenmüller G, et al. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative and the Alzheimer Disease Metabolomics Consortium. Metabolic network failures in Alzheimer's disease: A biochemical road map. *Alzheimers Dement* 2017;13(9):965-984.
8. Clarke JR, Ribeiro FC, Frozza RL, et al. Metabolic Dysfunction in Alzheimer's Disease: From Basic Neurobiology to Clinical Approaches. *J Alzheimers Dis* 2018;64(s1):S405-S426
9. Kapogiannis D, Mattson MP. Disrupted energy metabolism and neuronal circuit dysfunction in cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2011;10(2):187-98.
10. Craft S. The role of metabolic disorders in Alzheimer disease and vascular dementia: two roads converged. *Arch Neurol* 2009;66(3):300-5.
11. Majd S, Power J, Majd Z. Alzheimer's Disease and Cancer: When Two Monsters Cannot Be Together. *Front Neurosci* 2019;13:155.
12. Frain L, Swanson D, Cho K, et al. Association of cancer and Alzheimer's disease risk in a national cohort of veterans. *Alzheimers Dement* 2017;13(12):1364-1370.
13. Musicco M, Adorni F, Di Santo S, et al. Inverse occurrence of cancer and Alzheimer disease: a population-based incidence study. *Neurology* 2013 23;81(4):322-8.
14. Driver JA, Beiser A, Au R, et al. Inverse association between cancer and Alzheimer's disease: results from the Framingham Heart Study. *BMJ* 2012;344:e1442.
15. Catalá-López F, Suárez-Pinilla M, Suárez-Pinilla P, et al. Inverse and direct cancer comorbidity in people with central nervous system disorders: a meta-analysis of cancer incidence in 577,013 participants of 50 observational studies. *Psychother Psychosom* 2014;83(2):89-105.
16. Roe CM, Behrens MI, Xiong C, et al. Alzheimer disease and cancer. *Neurology* 2005;64(5):895-8.
17. Roe CM, Fitzpatrick AL, Xiong C, et al. Cancer linked to Alzheimer disease but not vascular dementia. *Neurology* 2010;74(2):106-12.
18. Ou SM, Lee YJ, Hu YW, et al. Does Alzheimer's disease protect against cancers? A nationwide population based study. *Neuroepidemiology* 2013;40(1):42-9.

LOAD ve HCC İle İlişkili Ortak Moleküler Yolaklar

19. Lee JE, Kim D, Lee JH. Association between Alzheimer's Disease and Cancer Risk in South Korea: an 11-year Nationwide Population-Based Study. *Dement Neurocogn Disord* 2018;17(4):137-147.
20. Zhang Q, Guo S, Zhang X, et al. Inverse relationship between cancer and Alzheimer's disease: a systemic review meta-analysis. *Neurol Sci* 2015;36(11):1987-94.
21. Shafi O. Inverse relationship between Alzheimer's disease and cancer, and other factors contributing to Alzheimer's disease: a systematic review. *BMC Neurol* 2016;16(1):236.
22. Nudelman KNH, McDonald BC, Lahiri DK, Saykin AJ. Biological Hallmarks of Cancer in Alzheimer's Disease. *Mol Neurobiol* 2019;56(10):7173-7187.
23. Behrens MI, Lendon C, Roe CM. A common biological mechanism in cancer and Alzheimer's disease? *Curr Alzheimer Res* 2009;6(3):196-204.
24. Lehrer S. Glioma and Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis Rep* 2018;2(1):213-218.
25. Lehrer S, Rheinstein PH. Alzheimer's Disease Susceptibility Genes in Malignant Breast Tumors. *Cancer Transl Med* 2019;5(2):42-46.
26. Holohan KN, Lahiri DK, Schneider BP, Foroud T, Saykin AJ. Functional microRNAs in Alzheimer's disease and cancer: differential regulation of common mechanisms and pathways. *Front Genet* 2013;3:323.
27. Nagaraj S, Zoltowska KM, Laskowska-Kaszub K, Wojda U. microRNA diagnostic panel for Alzheimer's disease and epigenetic trade-off between neurodegeneration and cancer. *Ageing Res Rev* 2019;49:125-143.
28. Monacelli F, Cea M, Borghi R, Odetti P, Nencioni A. Do Cancer Drugs Counteract Neurodegeneration? Repurposing for Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis* 2017;55(4):1295-1306.
29. Vargas DM, De Bastiani MA, Zimmer ER, Klamt F. Alzheimer's disease master regulators analysis: search for potential molecular targets and drug repositioning candidates. *Alzheimers Res Ther* 2018;10(1):59.
30. Clough E, Barrett T. The Gene Expression Omnibus Database. *Methods Mol Biol* 2016;1418:93-110.
31. Mahi NA, Najafabadi MF, Pilarczyk M, Kouril M, Medvedovic M. GREIN: An Interactive Web Platform for Re-analyzing GEO RNA-seq Data. *Sci Rep* 2019;9(1):7580.
32. Szklarczyk D, Gable AL, Lyon D, et al. STRING v11: protein-protein association networks with increased coverage, supporting functional discovery in genome-wide experimental datasets. *Nucleic Acids Res* 2019;47(D1):D607-D613.
33. Chin CH, Chen SH, Wu HH, Ho CW, Ko MT, Lin CY. cytoHubba: identifying hub objects and sub-networks from complex interactome. *BMC Syst Biol* 2014;8 Suppl 4:S11.
34. Ideker T, Sharan R. Protein networks in disease. *Genome Res* 2008;18(4):644-52.
35. Xia J, Gill EE, Hancock RE. NetworkAnalyst for statistical, visual and network-based meta-analysis of gene expression data. *Nat Protoc* 2015;10(6):823-44.
36. Tokar T, Pastrello C, Rossos AEM, et al. mirDIP 4.1-integrative database of human microRNA target predictions. *Nucleic Acids Res* 2018;46(D1):D360-D370.
37. Seddighi S, Houck AL, Rowe JB, Pharoah PDP. Evidence of a Causal Association Between Cancer and Alzheimer's Disease: a Mendelian Randomization Analysis. *Sci Rep* 2019;9(1):13548.
38. Ibáñez K, Boullosa C, Tabarés-Seisdedos R, Baudot A, Valencia A. Molecular evidence for the inverse comorbidity between central nervous system disorders and cancers detected by transcriptomic meta-analyses. *PLoS Genet* 2014;10(2):e1004173.
39. Lehrer S, Rheinstein PH. Alzheimer's Disease Susceptibility Genes in Malignant Breast Tumors. *Cancer Transl Med* 2019;5(2):42-46.
40. Sánchez-Valle J, Tejero H, Ibáñez K, et al. A molecular hypothesis to explain direct and inverse co-morbidities between Alzheimer's Disease, Glioblastoma and Lung cancer *Sci Rep* 2017;7(1):4474.
41. Battaglia C, Venturin M, Sojic A, et al. Candidate Genes and MiRNAs Linked to the Inverse Relationship Between Cancer and Alzheimer's Disease: Insights From Data Mining and Enrichment Analysis. *Front Genet* 2019;10:846.
42. Tunissiolli NM, Castanhole-Nunes MMU, Biselli-Chicote PM, et al. Hepatocellular Carcinoma: a Comprehensive Review of Biomarkers, Clinical Aspects, and Therapy. *Asian Pac J Cancer Prev* 2017;18(4):863-872.
43. Kinney JW, Bemiller SM, Murtishaw AS, Leisgang AM, Salazar AM, Lamb BT. Inflammation as a central mechanism in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (N Y)* 2018;4:575-590.
44. Newcombe EA, Camats-Perna J, Silva ML, Valmas N, Huat TJ, Medeiros R. Inflammation: the link between comorbidities, genetics, and Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation* 2018;15(1):276.
45. Heppner FL, Ransohoff RM, Becher B. Immune attack: the role of inflammation in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurosci* 2015;16(6):358-372.
46. Keenan BP, Fong L, Kelley RK. Immunotherapy in hepatocellular carcinoma: the complex interface between inflammation, fibrosis, and the immune response. *J Immunother Cancer* 2019;7(1):267.
47. Bishayee A. The role of inflammation and liver cancer. *Adv Exp Med Biol* 2014;816:401-435.
48. Yu LX, Ling Y, Wang HY. Role of nonresolving inflammation in hepatocellular carcinoma development and progression. *NPJ Precis Oncol* 2018;2(1):6.
49. Garrido C, Paco L, Romero I, et al. MHC class I molecules act as tumor suppressor genes regulating the cell cycle gene expression, invasion and intrinsic tumorigenicity of melanoma cells. *Carcinogenesis* 2012;33(3):687-693.
50. Garrido F. MHC/HLA Class I Loss in Cancer Cells. *Adv Exp Med Biol* 2019;1151:15-78.
51. Axelrod ML, Cook RS, Johnson DB, Balko JM. Biological Consequences of MHC-II Expression by Tumor Cells in Cancer. *Clin Cancer Res* 2019;25(8):2392-2402.
52. Ciccocioppo F, Lanuti P, Pierdomenico L, et al. The Characterization of Regulatory T-Cell Profiles in Alzheimer's Disease and Multiple Sclerosis. *Sci Rep* 2019;9(1):8788.
53. Chitnis T, Weiner HL. CNS inflammation and neurodegeneration. *J Clin Invest* 2017;127(10):3577-3587.
54. Nataf S. Autoimmunity as a Driving Force of Cognitive Evolution. *Front Neurosci* 2017;11:582.
55. Baruch K, Rosenzweig N, Kertser A, et al. Breaking immune tolerance by targeting Foxp3(+) regulatory T cells mitigates Alzheimer's disease pathology. *Nat Commun* 2015;6:7967.
56. Guo P, Ma X, Zhao W, et al. TRIM31 is upregulated in hepatocellular carcinoma and promotes disease progression by inducing ubiquitination of TSC1-TSC2 complex. *Oncogene* 2018;37(4):478-488.
57. Yang Y, Wang H, Kouadir M, Song H, Shi F. Recent advances in the mechanisms of NLRP3 inflammasome activation and its inhibitors. *Cell Death Dis* 2019;10(2):128.
58. Yin J, Zhao F, Chojnacki JE, et al. NLRP3 Inflammasome Inhibitor Ameliorates Amyloid Pathology in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Mol Neurobiol* 2018;55(3):1977-1987.
59. Danborg PB, Simonsen AH, Waldemar G, Heegaard NH. The potential of microRNAs as biofluid markers of neurodegenerative diseases-a systematic review. *Biomarkers* 2014;19(4):259-268.
60. Van Giau V, An SS. Emergence of exosomal miRNAs as a diagnostic biomarker for Alzheimer's disease. *J Neurol Sci* 2016;360:141-152.

61. Tan W, Liu B, Qu S, Liang G, Luo W, Gong C. MicroRNAs and cancer: Key paradigms in molecular therapy. *Oncol Lett* 2018;15(3):2735-2742.
62. Zhang ZQ, Meng H, Wang N, et al. Serum microRNA 143 and microRNA 215 as potential biomarkers for the diagnosis of chronic hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Diagn Pathol* 2014;9:135.
63. Dong H, Li J, Huang L, et al. Serum MicroRNA Profiles Serve as Novel Biomarkers for the Diagnosis of Alzheimer's Disease. *Dis Markers* 2015;2015:625659.
64. Cheng L, Doecke JD, Sharples RA, et al. Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle (AIBL) Research Group. Prognostic serum miRNA biomarkers associated with Alzheimer's disease shows concordance with neuropsychological and neuroimaging assessment. *Mol Psychiatry* 2015;20(10):1188-1196.
65. Lai SW, Chen HJ, Lin CL, Liao KF. No correlation between Alzheimer's disease and risk of hepatocellular carcinoma in older people: an observation in Taiwan. *Geriatr Gerontol Int* 2014;14(1):231-232.
66. Estrada LD, Ahumada P, Cabrera D, Arab JP. Liver Dysfunction as a Novel Player in Alzheimer's Progression: Looking Outside the Brain. *Front Aging Neurosci* 2019;11:174.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Relapsing Remitting Multipl Skleroz Hastalarında Ekstrakraniyal ve İntrakraniyal Venöz Yapıların Doopler Sonografi, Kranial MR Venografi ve Selektif Venografi ile Değerlendirilmesi ve Sağlıklı Kontroller ile Karşılaştırılması

Emine KAYGILI ÖKSÜZ¹, Ömer Faruk TURAN², Özlem TAŞKAPILIOĞLU³, Bahattin HAKYEMEZ⁴, Aylin BİCAN DEMİR²

¹ Mersin İl Sağlık Müdürlüğü, Mersin.

² Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Bursa.

³ Bursa Acıbadem Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Bursa.

⁴ Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Son yıllarda Multipl skleroz (MS) etyolojisinde, internal juguler ven (IJV) ve/veya azigos venlerde venöz drenaj bozukluğu olarak tanımlanan kronik serebrospinal venöz yetmezliğin (KSSVY) etkili olduğu ileri sürülmektedir. Bu teori, MS etyopatogenezinde etkili olduğu düşünülen otoimmün teoriyi toptan yadsıması nedeni ile ciddi tartışmalar başlatmıştır. Bu teori ile, MS etyopatogenezine farklı açılardan bakılması nedeniyle ilgi çekmiş ve bununla ilgili birçok çalışma başlatılmıştır. Çalışmamızda Doppler sonografi (DS), kranial MR venografi (MRV) ve selektif venografi (SV) ile MS hastalarında KSSVY'nin varlığının tespiti, ekstrakraniyal-intrakraniyal venöz yapıların yapısal-fonksiyonel açıdan incelenmesi, sağlıklı kişilerle karşılaştırılması amaçlanmıştır. 25 Relapsing Remitting MS hastasına DS, SV ve kranial MRV yapılırken, 20 sağlıklı kişiye kranial MR venografi ve Doppler sonografi yapıldı. Hastalarda DS' de reflü varlığı açısından kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,05$ $P=0,001$). Kranial MRV' de intrakraniyal venlerde morfolojik açıdan hasta ve sağlıklı grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Selektif venografide hastaların %72'sinde sağ IJV'de, %76'sında sol IJV'de, %12'sinde azigos vende %50 ve üzeri darlık saptanırken; hastaların %60 da sağ IJV de, %48 inde sol IJV de ve %16 sında ise azigos vende %75 ve üzeri darlık izlendi. Hastaların %44'ünde azigos vende anomali izlendi. Çalışmamızdaki MS hastalarında KSSVY görülme oranı %76 idi. Saptamış olduğumuz yüksek orandaki kolateral dolaşım varlığı, hastalarda saptadığımız reflünün bir göstergesi olabilir. Kontrol grubuna etik kurul selektif selektif venografiye izin vermediği için normalde nasıl olduğunu bilmiyoruz. Bu çalışmada sınırlı sayıda hasta grubunda bu teoriyi destekleyecek darlık bazı hastalarda gösterilmiştir. KSSVY'liğin MS hastasına özgü bir patoloji mi yoksa herkeste olabilecek fizyolojik bir varyasyon olup olmadığını söylemek mümkün değildir. Buna karar vermek için incelemeleri ilerletmek MS ve KSSVY arasındaki ilişkiyi ve/veya bunun MS belirtileri üzerindeki etkilerini saptamak için daha çok sayıda hastada yapılacak geniş çalışmalara ihtiyaç olduğu düşüncesindeyiz. Bu konuda daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Kronik serebrospinal venöz yetmezlik. Multipl skleroz. Serebral ven. İntraniyal. Ekstrakraniyal ven.

Evaluation of Extracranial and Intracranial Venous Structures with Doppler Sonography, Cranial MR Venography and Selective Venography in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Patients and Their Comparisons with Healthy Controls

ABSTRACT

Chronic cerebrospinal venous insufficiency (CCSVI), defined as impaired drainage at internal jugular vein (IJV) and/or azygos veins, has been accused of as an etiological factor in multiple sclerosis (MS) recently. This theory has initiated serious discussions due to negation of the autoimmune theory in MS. With this theory, MS etiopathogenesis has attracted attention due to its different perspectives and many studies have been started. A lot of studies are being conducted at many centers and conflicting results have been reported recently. We aimed to evaluate extracranial and intracranial venous structures by Doppler sonography (DS), cranial MR venography (MRV), and selective venography (SV) for the presence of CCSVI in MS patients and compare the results with healthy subjects. DS, SV and cranial MRV were performed in 25 relapsing-remitting MS patients whereas cranial MRV and DS were performed in 20 healthy subjects. We found significantly more reflux in MS by DS than the control group ($p<0.05$, $p=0.001$). There was no significant difference in the intracranial veins by cranial MRV between two groups. Presence of 50% or more stenosis, detected by selective venography, in right IJV, left IJV, and azygos vein was in 72%, 76%, and 16% of MS patients, respectively. Presence of seventy five or more- stenosis in right IJV, and left IJV was detected in 60% and 48% of MS patients, respectively. There was azygos vein anomaly in 44% of MS patients. The CCSVI rate in our study was 76% in MS patients. The high rate of collateral circulation that we detected may be an indication of the reflux we detected in patients. Presence of stenosis supporting the CCSVI theory was shown in our study with a limited number of MS patients. Further studies with more patients should be carried out to verify the results. It is not possible to say whether CSSVR is a pathology specific to the MS patient or if there is a physiological variation that may occur in everyone. In order to decide this, we think that more studies are needed in a larger number of patients to further the investigations and to determine the relationship between MS and CSR and / or its effects on MS symptoms.

Key Words: Chronic cerebrospinal venous insufficiency. Multiple sclerosis. Cerebral veins. Intra-extracranial veins.

Geliş Tarihi: 13.Mayıs.2020
Kabul Tarihi: 08.Temmuz.2020

Dr. Aylin BİCAN DEMİR
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Nöroloji Anabilim Dalı,
Bursa.
Tel: 0 532 4881907
E-Posta: aylinbd@uludag.edu.tr

Yazarların ORCID ID Bilgisi:

Emine KAYGILI ÖKSÜZ: 0000-0003-2826-2822
Ömer Faruk TURAN: 0000-0002-6752-1519
Özlem TAŞKAPILIOĞLU: 0000-0001-8832-7857
Bahattin HAKYEMEZ: 0000-0002-3425-0740
Aylin BİCAN DEMİR: 0000-0001-6739-8605

Multipl skleroz (MS); merkezi sinir sisteminin (MSS) inflamasyon, demiyelinizasyon, aksonal kayıp ve gliozis ile seyreden, ak madde tutulumun ön planda olduğu, korteks ve derin gri maddeyi de etkileyebilen fokal demiyelinize plaklarla karakterize kronik bir hastalıktır¹. Genç erişkinlerde en sık nörolojik özüllük nedeni olan MS'in görülme sıklığı coğrafi konuma göre değişen şekilde 5-200/100.000 bulunmuştur. Hastaların yaklaşık 2/3'ünde başlangıç yaşı 20 ile 40 arasındadır. Çeşitli prevalans çalışmalarında kadın/erkek oranı 2-3/1 olarak bildirilmektedir. Ülkemizde MS prevalansı ve insidansı net olarak bilinmemektedir, ancak Edirne'de yapılan bir epidemiyolojik çalışmada MS prevalansı 100.000'de 34 iken Maltepe merkezli çalışmada ise 100.000'de 101 olarak bulunmuştur².

Etiyolojisi henüz net olarak bilinmemekle birlikte, son yıllarda yapılan çalışmalar, birçok farklı immün mekanizmanın demiyelinazasyon ve aksonal hasarlanmaya yol açtığını göstermiştir³. Hastalığın en önemli özelliği heterojen olmasıdır. Klinik prezentasyon, seyir, tedavi cevabı ve patolojik bulgular başta olmak üzere birçok yönden hastalar arasında büyük farklılıklar vardır. Bu farklılıklar, MS'in tek bir hastalık olmayıp bir sendrom olarak kabul edilme eğiliminin oluşmasına neden olmuştur.

Günümüzde MS hakkında en fazla kabul edilen görüş, MS'in genetik duyarlılığı olan kişilerde, çevresel faktörlerin (enfeksiyonlar, aşılarda, stres, meslek, iklimler) tetiklediği otoimmün bir hastalık olduğu şeklindedir. Fakat son zamanlarda otoimmün teoriye karşı MS hastalarında sık görüldüğü düşünülen internal ve/veya azigos venlerde stenoz ya da diğer anormalliklerin MS etyopatogenezinden sorumlu olduğu iddia edilmektedir⁴. Zamboni ve arkadaşları⁵ kronik venöz yetmezlikte hastalıklarda görülen histolojik değişiklikler ile MS'de görülen histolojik değişikliklerin değişikliklerin etkileyici benzerliğinden yola çıkarak ikisinde de patolojinin benzer infamatuar inflamatuvar yanıt sonucu oluştuğunu ve bunun bozulmuş venöz hemodinaminin kanıtı olduğunu düşünmektedir. İlk kez 2006 yılında kendi üniversite dergisinde bu konuya değinen Zamboni, kronik venöz hastalıklar ve MS'de demir

bağımlı inflamasyonun benzer olduğunu ileri sürmüştür^{5,6}.

Son yıllarda Multipl skleroz (MS) etyolojisinde, internal juguler ven (IJV) ve/veya azigos venlerde venöz drenaj bozukluğu olarak tanımlanan kronik serebrospinal venöz yetmezliğin (KSSVY) etkili olduğu ileri sürülmektedir. Bu teori, MS etyopatogenezinde etkili olduğu düşünülen otoimmün teoriyi toptan yadsıması nedeni ile ciddi tartışmalar başlatmıştır. Çalışmamızda Doppler sonografi (DS), kranial MR venografi (MRV) ve selektif venografi (SV) ile MS hastalarında KSSVY'nin varlığının tespiti, ekstrakraniyal-intrakraniyal venöz yapıların yapısal- fonksiyonel açıdan incelenmesi, sağlıklı kişilerle karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmaya Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda Haziran-Ekim 2011 tarihleri arasında, McDonald kriterlerine göre tanı konmuş ve MS Polikliniği'nde takipli 25 RRMS hastası ile 20 sağlıklı gönüllü alındı. Hasta grup, 18-65 yaş aralığında, EDSS'si 0-5,5 arası olan, son MS atağını 30 gün ve öncesinde geçirmiş olan, başka nörodejeneratif hastalığı, kalp yetmezliği, kronik obstrüktif akciğer hastalığı olmayan, geçirilmiş venöz sinüs trombozu veya idyopatik intrakranial hipertansiyon, alkol kullanımı ve kafa travması öyküsü olmayan gönüllü kişilerden oluşmaktaydı. Sağlıklı kontrol grubuna herhangi bir sağlık problemi olmayan hastane çalışanlarından gönüllü olan kişiler dahil edildi. Tüm hastaların fiziksel ve nörolojik muayene yapıp, EDSS skoru hesaplandı. RRMS'i olan 25 gönüllü hastaya Radyoloji Anabilim Dalı tarafından kranial MRV, transkranial-ekstrakraniyal venöz DS ve ekstrakraniyal SV yapıldı. 20 kişiden oluşan sağlıklı kontrol grubuna ise kranial MRV ile transkranial-ekstrakraniyal venöz DS yapıldı.

Çalışma Uludağ Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'na onaylandı (Onam tarihi: 8 Eylül 2011 Karar no: 2011-4/3). Araştırmaya katılanlardan onam yazısı alındı.

Doppler Sonografi Değerlendirme

Aplio Toshiba (Tokyo, Japonya) Renkli Doppler USG kullanıldı. İncelemeler tüm hastalara ve sağlıklı kontrol grubuna aynı nöroradyolog tarafından 7-11 hz lineer prob ile olgular supin pozisyonda, baş kontrolateral çevrilmiş durumda iken yapıldı. Yatar pozisyonda internal juguler venin en geniş olduğu yerden çap, debi ölçüldü. IJV, vertebral venler, derin serebral venlerde reflü bakılıp B mod ile anulus, web, septa, flap ya da stenoz varlığı araştırıldı. Valsalva sırasında ve spontan solunum sırasında en az 0,08 sn'lik geriye kan akımı varlığı, reflü pozitif olarak kabul edildi.

Multipl Sklerozda Venöz Yapıların Değerlendirilmesi

Kraniyal MRV Değerlendirilmesi

Kranial MR venografi 3 Tesla Achieva TX MR cihazında (Philips Healthcare; Netherlands) ve 32-kanal faz-array koil sistemi kullanılarak gerçekleştirildi. Hem hasta hem sağlıklı kişilerin intrakraniyal venöz yapıları aynı nöroradyolog tarafından değerlendirildi: İntrakraniyal venler; yüzeysel serebral venlerden superior sagittal sinüs (SSS), kavernöz sinüs (CS), inferior petrozal sinüs (IPS); santral ve nükleer bölgelerin derin venlerinden septal ven, superior talamostriat ven, internal serebral ven (ICV), büyük serebral ven (Galen veni), inferior sagittal sinüs (İSS), Bazal ven (Rosenthal: RV), sinüs rektus, transvers sinüs (TS), sigmoid sinüs (SS), SAV(süperfisial anostomotik venler), IJV, fasiyal ve paraspinal venler incelenip sağlıklı kişiler ile karşılaştırıldı.

Selektif ekstrakraniyal venografi (SV)

Tüm hastalara anjiyografik üniteye lokal anestezi altında kateter venografi işlemi gerçekleştirildi. Görüntüleme, bi-plan flat panel detektör sabit dijital anjiyografik sistemi kullanılarak yapıldı (AXIOM Artis; Siemens Medical Systems, Erlangen, Germany). İşlem sırasında nabız sayısı, kan basıncı, elektrokardiyogram ve arteriyel oksijen saturasyon değerleri monitörize edildi. Tüm olgularda giriş yeri olarak femoral venöz taraf kullanıldı. 5F venöz introducer yerleştirildikten sonra, 0.035 inç kılavuz tel (Angle Glidewire; Terumo, Tokyo, Japonya) 5F anjiyografik kateter (Angle Glidewire veya Kobra 2, Terumo) içerisinden önce IJV'ye ilerletildi. Kateter ucu sigmoid sinüsün hemen altına yerleştirilerek her bir IJV'nin dört ayrı yönde venogramları elde edildi. Daha sonra azigos venöz sisteme girilerek oblik projeksiyonlarda imajlar elde edildi. İşlem sırasında kontrast madde, her projeksiyon için otomatik enjektörle 3ml hızla, 12 cc non iyonik kontrast madde (Visipaque 320 mgI/mL) verilerek elde edildi. Venografi tamamlandıktan sonra introducer çıkartıldı ve giriş yeri hemostazı manuel olarak sağlandı. Olguların hiçbirinde komplikasyon gelişmedi.

İstatistiksel değerlendirme

Çalışmanın analizleri SPSS 13.0 for Windows (Chicago, IL.) programında yapılmıştır. Sürekli değer alan değişkenler, ortalama, medyan, minimum ve maksimum değerleri ile birlikte verilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testi ile incelenmiş olup test sonucunda göre gruplar arasındaki karşılaştırmalarda, verilerin dağılım yapısına Mann Whitney U testi kullanılarak bakılmıştır. Kategorik değer alan değişkenler, sayı ve yüzde ile birlikte verilmiş olup gruplar arası karşılaştırmalarında Pearson ki-kare testi, Yates'in düzeltilmiş ki-kare testi ve Fisher'in kesin ki-kare testi kullanılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişkiler korelasyon analizi ile incelenmiş olup Pearson ve Spearman korelasyon katsayıları hesaplanmıştır. Çalışmada $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Çalışmaya katılan 25 RRMS hastasının ve 20 sağlıklı kişinin gruplar arası yaş ve cinsiyet dağılımı Tablo I'de gösterilmiştir. Hastaların ortalama atak sayısı 8(2-15) idi. Hastaların 8 (%32)'inde serebral yerleşimli lezyon varken 17 (%68)'sinde hem serebral hem de spinal lezyon var idi. Ortalama hastalık süresi 72 ay (12-312 ay), ortalama EDSS skoru 1,98 (0-4,5) idi.

Tablo I. Hasta ve kontrollerin yaş ve cinsiyet dağılımı

		Hasta (n=25)	Kontrol (n=20)
Yaş (medyan)		35 (23-51)	29,5 (22-40)
Cinsiyet	Kadın n(%)	19(76)	12(60)
	Erkek n(%)	6(24)	8(40)

Transkraniyal venöz DS tüm hastalarda ve sağlıklı gönüllülerde normal saptandı. Her iki grupta da intrakraniyal venlerde reflü izlenmedi. Hem hasta hem de sağlıklı grupta ekstrakraniyal DS ile IJV'de anulus, web ya da stenoz izlenmedi. Sağ IJV'de sadece hasta grupta 10 (%40) hastada reflü saptandı. Sol IJV'de reflü, 15 hastada (%60) ve 2 sağlıklı (%10) kişide saptandı. Beş hastada USG'de her iki jugular vende de reflü saptanmadı. Hastaların USG ile IJV'de reflü görülme oranı %80 idi.

Hastalarda USG ile sağ ve sol IJV'de reflü varlığı, kendi aralarında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$). Hasta ve kontrol grubunun sağ ve sol IJV'de reflü varlığı açısından karşılaştırılmasında hem sağ hem de sol IJV'de reflü hastalarda istatistiksel olarak anlamlı oranda saptandı ($P = 0,001$). (Tablo II)

Tablo II. Hasta ve kontrol gruplarının USG ile sağ ve sol IJV reflü varlığının karşılaştırılması

	Sağ IJV reflü n(%)	Sol IJV reflü n(%)	P
Hasta(n=25) %	10(40)	15(60)	0,442
Kontrol(n=20) %	0(0)	2(10)	----
P*	0,001*	0,001*	

*: İstatistiksel açıdan anlamlı

Selektif venografi sonuçlarına göre venöz yapılar da %50 ve üzeri stenoz varlığı patolojik olarak kabul edilmiştir. Buna göre sağ IJV'de 18 (%72); sol IJV'de 19 (%76) hastada stenoz saptandı. Azigos vende 3 (%12) hastada stenoz saptandı. Hastaların %60 da sağ IJV de, %48 inde sol IJV de ve %16 sında ise azigos vende %75 üzerinde ciddi darlık izlendi. Hastaların 11 (%44)'inde azigos vende septum, membran ve twist saptanmıştır (Şekil 1, Şekil 2). Hastaların IJV'lerinde %50 ve üzerinde stenoz varlığı patolojik kabul edildiğinde hastaların %72'sinde sağ

IJV, %76'sında sol IJV'de stenoz saptandı. Azigos vende stenoz hastaların %16 (3 hastada %50'nin üzerinde darlık vardı)'sinde saptanırken, azigos vende anomali hastaların %44'ünde bulundu. Anjiyografide saptanan stenoz ve USG'de saptanan reflü birlikte ele alındığında Zamboni'nin 5 parametresinden 2'si karşılandığı için çalışmamızda MS hastalarında KSSVY görülme oranı %76 (19/25) idi. KSSVY saptadığımız MS hastalarını Zamboni'nin tanımladığı KSSVY alt tiplerine göre ayırdığımızda %8 (n=2)'inde tip A, %16 (n=4)'sında tip B, %52 (n=13)'sinde tip C KSSVY vardı. Selektif venografide saptanan IJV ve/veya azigosta stenoz ve kollateral dolaşım varlığının hastaların atak sayısı, lezyon yerleşimi, cinsiyet, hastalık yaşı ile karşılaştırılmasında sadece hastalık yaşı ile sol IJV'de stenoz arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardı. (Tablo III) SV'de saptanan IJV ve/veya azigos vende stenoz ve kollateral dolaşım ve anomali varlığının hastaların EDSS, hastalık yaşı ve atak sayısı ile karşılaştırılmasında; bahsedilen anomali varlığı ile EDSS ve atak sayısı arasında istatistiksel olarak ilişki saptanmazken sol IJV'de stenoz varlığı ile hastalık yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu (P=0,025 p<0.05). (Tablo IV)



Şekil 1.
Normal Azigos ven



Şekil 2.
Azigos ven twisting grade III darlık

Tablo III. Hastaların SV sonuçlarının hastaların atak sayısı, lezyon yerleşimi, cinsiyet, hastalık yaşı ile karşılaştırılması

Hasta	Sağ iJV stenoz	Sağ iJV kollateral	Sol iJV stenoz	Sol iJV kollateral	azigos v stenoz	azigos v anomali
EDSS	P=0,029	P=1,000	P=0,555	P=0,677	P=0,503	P=0,434
Atak sayısı	P=0,244	P=0,642	P=0,828	P=0,978	P=0,979	P=0,767
Lezyon yeri	P=0,640	P=0,618	P=0,274	P=0,637	P=0,387	P=0,496
Hastalık yaşı	P=0,534	P=0,113	P=0,025*	P=0,229	P=0,894	P=0,536
Cinsiyet	P=0,637	P=0,234	P=0,547	P=0,626	P=0,637	P=0,548

*: istatistiksel olarak anlamlı

Tablo IV. Hastaların SV sonuçlarının EDSS, atak sayısı ve hastalık yaşı ilişkisinin değerlendirilmesi

	EDSS medyan(min-mak)	Atak sayısı medyan (min-mak)	Hastalık yaşı medyan (min-mak)
Sağ iJV stenoz	Var n=18 2,7(0-4,5)	3,5(2-15)	78(12-312)
	Yok n=7 1,5(0-2,00)	2(2-7)	60(24-120)
	P P=0,029	P=0,244	P=0,534
sol iJV stenoz	Var n=19 1,5(0-4,5)	3(2-15)	96(12-312)
	Yok n=6 1,7(0-3,00)	3,5(2-5)	39(20-72)
	P P=0,555	P=0,828	P=0,025*
Azigosv- stenozu	Var n=13 2(0-4,5)	3(2-15)	72(12-312)
	Yok n=12 1,5(0-4,0)	3(2-12)	72(24-240)
	P P=0,503	P=0,979	P=0,894
Azigos Anom alisi	Var n=11 2,5(0-4,00)	4(2-8)	72(12-312)
	Yok n=14 1,5(0-4,5)	2,5(2-15)	66(22-240)
	P P=0,434	P=0,767	P=0,536

*: istatistiksel olarak anlamlı

Tartışma ve Sonuç

MS, MSS'nin inflamasyon, demiyelinizasyon, aksonal kayıp ve gliosis ile karakterize ak madde etkilenmesinin ön planda olduğu, korteks ve derin gri maddenin de etkilendiği fokal demiyelinize plak varlığı ile karakterize kronik bir hastalıktır¹. MS'te kabul gören otoimmün teoriye karşı son zamanlarda MS hastalarında sık görüldüğü düşünülen IJV ve/veya azigos venlerde stenoz ya da diğer anormallik nedeniyle serebrospinal venöz drenajın bozulmasının beyin hasarına, MS gelişimine ve progresyonuna neden olduğu, bu anormalliklerin anjiyografik yöntemler kullanılarak açılması ile hastalığın ilerlemesinin durdurulabileceği iddia edilmektedir⁷.

Literatürde KSSVY varlığını göstermek için birçok nörogörüntüleme kullanılmış olmasına rağmen hangi yöntemin (Doppler sonografi, MRI venografi ya da selektif venografinin) daha iyi olduğu konusunda henüz ortak bir görüş oluşmamıştır. Zamboni ve ark., transkraniyal ve ekstrakraniyal USG kullanarak oluşturulan 5 hemodinamik parametre ile KSSVY tanısı koymanın kontrol grubundan %100 duyarlılık ve özgüllük ile ayrımının yapılabileceğini iddia etmiştir. Zamboni ve ark.⁷ DS'nin, intralüminal yapısal ve fonksiyonel anomaliyi saptamada daha duyarlı olduğunu belirtirken, Hojnacki ve ark.⁸ da kollateralleri ve stenoz düzeyini göstermede venöz MR anjiyografinin daha iyi olduğu fakat duyarlılık ve özgüllüğününün

Multipl Sklerozda Venöz Yapıların Değerlendirilmesi

belirlenmemiş olduğu vurgulanmıştır. Zamboni ve ark.⁷ anormal stenotik lezyonu göstermek için SV'nin altın standart yöntem olduğunu vurgulamıştır. Dolic ve ark.⁹ MS hastalarında, MS alt tiplerinde ve sağlıklı kontrol grubunda KSSVY gösterme konusunda DS ve MRV'nin göreceli olarak yüksek özgüllüğe sahip olmalarına rağmen düşük duyarlılığa sahip olduğunu belirtmiştir. MS hastalarında USG'de saptanan bulguların MR venografide bulunan anormallikler ile kombine edilmesi durumunda tanı özgüllüğü %90'lara çıkacaktır⁹. USG, MS hastalarında KSSVY tanısı koymada %100 özgül iken IJV'de darlık konusunda MRV ile USG karşılaştırıldığında MRV'nin daha duyarlı olduğu, darlık %80 üzerine çıktıktan sonra USG'de hemodinamik etkilerinin saptanabildiği sonucuna varılmıştır^{10,9}. Trabouise ve arkadaşlarının Kanada'da yaptığı çalışmada 79 MS hastası toplam 177 katılımcının 171'ine ultrasonografi, 149 katılımcıya venografi kateter uygulandı. Sonuçta venöz daralmaların MS'de olası bir neden olmadığını, bunun bir anatomik daralma olabileceğini, MS'li hastalar dahil toplumda venöz daralmanın benzer oranda olabileceği sonucuna varıldı^{11,10}.

Çalışmaların çoğunluğunun girişimsel işlemleri içermemesi ve duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek olduğu için DS kullanılarak yapılması nedeni ile çalışmamızda DS kullanıldı. Literatürde intrakraniyal venöz yapıların morfolojisine çok fazla değinilmediği için intrakraniyal venöz yapılar kranial MRV kullanılarak değerlendirildi. Hasta ve sağlıklı grubun karşılaştırılması DS ve kranial MRV ile yapıldı. Hasta grubunu daha ayrıntılı değerlendirmek amacıyla literatürde altın standart olduğu kabul edilen SV tercih edildi. Çalışmamızda Doppler USG'de IJV'de stenoz ve kollateral, anulus, web, twist, membran gibi anomaliler gösterilememesine karşın SV yapıldığında hastalarda bu venöz anormalliklerden bir kısmını saptadık. Hastalarımızda SV işlemi sırasında ve sonrasında herhangi bir komplikasyon gelişmedi. MS hastalarında KSSVY varlığını taramada, DS'nin kullanılabileceği, bir patoloji saptanması halinde SV ile bunun doğrulanması gerektiği, SV'nin güvenli ve duyarlılığı yüksek bir yöntem olduğu kanaatindeyiz. Zamboni ve ark.^{12,11} MS hastaların da herhangi bir pozisyonda DCV'lerde reflü oranını %50, IJV ve/veya VVs'de reflü oranını %70, IJV stenoz oranını USG ile %28 olarak belirtmiştir.

Al-Omari ve Rousan¹³ tarafından 25 hastanın 23'ünde (%92) internal jugular vende anormal bulgular bulunmuştur. Baracchini ve ark.^{14,12} klinik izole sendromlu 50 kişiye ve 50 sağlıklı kişiye DS yaptıklarında, herkeste transkraniyal venöz sonografinin normal olduğunu, fakat ekstrakraniyal renkli venöz sonografi ile hastaların %52'sinde, kontrol grubunun %32'sinde anormalliler saptandığını belirtmişlerdir. Sundstrom ve ark.¹⁵ 21 RRMS ve 20 sağlıklı kişide faz-kontrast MR ile yaptıkları çalışmada, IJV'de reflü saptamadıklarını, sadece 21 MS hastasından 3 tanesinde IJV'de

darlık saptadıklarını belirtmişlerdir. Doppler USG ile 181 MS hastası ve 50 sağlıklı kişide IJV ve VV kan akımı ve morfolojisi değerlendirildiğinde, hastaların %82 (148/181)'sinde kontrol grubunun ise %14 (7/50)'ünde ekstrakraniyal jugular vende patolojik değişiklik saptanmıştır. Hasta grupta IJVs ve/veya VVs'de reflü varlığı % 54, darlık varlığı % 54, IJV'nin tamamen tıkalı olduğu olgu oranı % 10, postürüel değişiklik ile anormal serebral kan akımı olan olgu oranı % 25 olarak belirtilmiştir. Doppler USG hem kolay ulaşılabilir olması hem de yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olması nedeniyle CCSVI patogenezinde ön tarama amaçlı kullanılabileceği vurgulanmıştır^{16,13}. Tsivgoulis ve arkadaşlarının 1250 MS'li hasta ve 899 kontrol grubunu içerdiği çalışmada CCSVI sıklığını ultrasonografi ile karşılaştırdı ve MS ile CCSVI arasında anlamlı istatistiksel ilişki bulunmadığı sonucuna varıldı¹⁷.

Kanada ve İtalya'da 6 merkezde 710 MS hastasının katılımı ile venöz USG kullanılarak yapılan çalışmada Zamboni prosedürüne göre IJVs ve VVs reflü oranı %75, DCV reflü oranı %45, IJV'de venöz anormallik (stenoz, anulus septum) oranı %80 olarak bildirilmiştir^{18,14}. Çalışmamızda intrakraniyal ve ekstrakraniyal venlere baktığımızda; transkraniyal venöz DS tüm hastalarda ve sağlıklı gönüllülerde normal saptandı. Her iki grupta intrakraniyal venlerde reflü izlenmedi. Hem hasta hem de sağlıklı grupta ekstrakraniyal DS'de IJV de anulus web ya da stenoz izlenmedi. Sağ IJV'de sadece hasta grupta, hastaların %40'ında reflü saptandı. Sağlıklı kontrollerde sol IJV'de reflü oranı %10, hasta grupta %60 idi. MS hastalarında sağ ve/veya sol IJV'de reflü varlığı, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı idi. Hastalarda USG ile IJV'de reflü varlığı %80 idi. Hastaların sağ ile sol IJV'deki reflü varlığının karşılaştırılmasından istatistiksel olarak anlamlılık elde edilmedi. USG ile KSSVY varlığını saptarken değişik sonuçlar bildirilmektedir. USG ile IJV'de tıkanma nedeni olan bir lezyon gösterilmesi MS hastalarında %62-100 arasında bildirilirken kontrol grubunda % 0-25, başka merkezlerde ise tıkanıklık saptanmadığı ya da düşük oranda (%16-52) saptandığı bildirilmiştir^{19,15}. Bu değişkenliğin sebebi, çoğu çalışmada USG'de reflünün baz alınması, faz kontrast MRV ile de reflünün tespit edilmesi, USG'de farklı teknik ve cihazın kullanılması, USG'nin yapan kişiye (eğitim, tecrübe) bağlı bir tetkik olmasından ya da kullanılan kriterlerden kaynaklanmaktadır. Merkezler arası sonuçların doğrulanmasını sağlamak için standart bir metod ve kriterlerden oluşan protokollerin oluşturulması gerekmektedir. Doepp ve arkadaşları²⁰ 56 MS ve 20 sağlıklı kişiye transkraniyal ve ekstrakraniyal sonografi ile ekstrakraniyal venöz yapıların otururken ve yatarken debileri incelediğinde, otururken MS hastalarında debinin kontrol grubundan daha yüksek olduğu, yatar konumda ise her iki grupta anlamlı fark saptamadıklarını belirtmişlerdir.

Çalışmamızda çap açısından hasta ve sağlıklı kontrol grubu arası istatistiksel olarak farklılık yokken, debi açısından hastaların sadece sağ IJV debileri sağlıklılardan istatistiksel olarak yüksek idi. Literatürde USG'de IJV'nin çap ve debisinin ele alındığı başka çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda MS hastalarında sadece sağ IJV'de debiyi yüksek bulmamıza rağmen USG'de IJV'nin çap ve debisine bakılmasının KSSVY tanısı ya da venöz hemodinamik bozukluklar konusunda bugünkü veriler dahilinde yol göstermediği kanaatindeyiz.

Hojnacki ve ark.⁸ sağlıklı grupta DS, 2D-Time-Of-Flight venografi (TOF) ve 3D-Time Resolved Imaging of Contrast Kinetics angiografi (TRICKS), hasta gruba ilave olarak SV de yaptıkları çalışmalarında; MS hastalarının hepsinde, sağlıklı kişilerden birinde KSSVY saptanmış ve SV ile doğrulanmıştır. MRV sonuçları, SV ve DS ile karşılaştırıldığında; SV'nin MS hastalarında KSSVY tanısı için altın standart olduğu; MRV ile MS hastalarında KSSVY tanısı koymanın bazı kısıtlılıklarının olduğu; DS veya SV ile doğrulanması gerektiği kanaatine varmışlardır.

Literatürde venöz anormalliklerin gösterilmesinde USG ve MRV sıklıkta kullanılmıştır. Servikal MRV ile yapılan birçok çalışma vardır. Bu çalışmalarda IJV morfolojisi ve kollateral yapıları göstermede MRV'nin daha duyarlı olduğu belirtilmektedir. Literatürde intrakraniyal venöz yapıların USG ile değerlendirilmesi ve USG'de daha çok fonksiyonel anomalilerden bahsedilmesi nedeniyle MRV ile intrakraniyal venöz yapıların morfolojisine çok fazla değinilmediği için çalışmamızda kranial MRV'ye yer verilmiş ve intrakraniyal venlerin morfolojisi açısından hasta ile sağlıklı kontroller arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. İntrakraniyal venlerin morfolojilerinin belirlenmesi açısından kranial MRV'nin iyi bir tetkik olduğunu fakat fonksiyonel olarak yol göstermediği için KSSVY tanısı konusunda pek yol gösterici bir tetkik olmadığını düşünmekteyiz.

Zamboni'nin 65 hastaya yaptığı SV'de IJV'de tek veya çift taraflı stenoz oranının %91 (59/65) olarak belirtmiştir. IJV'de anormallikler 3 kategoride sınıflandırılmıştır: İntraluminal yapısal anomali olarak web, flap, septa, membran, malforme valv; ekstraluminal olarak stenoz ve annulus; fonksiyonel olarak da reflü, çift yönlü akım, paradoks ve akım olmaması⁷.

Dolic ve ark.⁹ 150 MS (104 RR, 46 PMS) ve 63 sağlıklı kontrole DS ve MRV kullanarak yaptıkları çalışmada DS ile intra-ekstrakraniyal yapısal ve fonksiyonel venöz anormallikleri MS'lilerde sağlıklılardan istatistiksel olarak daha yüksek bulmuştur. Progresif MS grubunda ekstraluminal anomali istatistiksel olarak fazla iken intraluminal ve fonksiyonel anomali açısından progresif ve RRMS grubu arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Progresif ve progresif olmayan MS'liler arasında MRV ile saptanan kollateral sayısı açısından fark saptanmamıştır.

Kollateral dolaşımın IJV'deki fonksiyonel ve intraluminal anomalinin yüksek olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir^{22,16}. Çalışmamız SV'de hastaların %72'de (18/25) sağ IJV'de, %76 (19/25)'inde sol IJV'de stenoz saptandı. Azigos vende stenoz görülme oranı %16 (4/25) idi. (IJV/azigos vende %50'nin üzerinde stenoz kayda değer kabul edilmiştir). Hastaların %60 da sağ IJV de, %48 inde sol IJV de ve %12 sinda ise azigos vende %75 ve üzeri darlık izlendi. Azigos vende anomali olarak çalışmamızda membran, septum ve twist saptandı. Azigos vende anomali oranı %44 olarak bulundu. Literatürde azigos vende stenoz ve anomali oranı belirten bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda kollateral sayısı açısından bir ve üzeri kollateral saptadığımız hasta sayısı, sağ IJV için 11 (%44), sol IJV için 17 (%68) idi. Saptanmış olduğumuz yüksek orandaki kolateral dolaşım varlığı, hastalarda saptadığımız reflünün bir göstergesi olabilir. Selektif venografi sadece hasta gruba yapıldığı için bulunan anormalliklerin sağlıklı grupta ne oranda olduğu ve bunun istatistiksel olarak anlamlılığı konusunda bir şey söylemek mümkün olmamıştır. Literatür bilgileri KSSVY varlığı ve sıklığı konusunda çok farklı sonuçlar bildirmektedir. Bazı çalışmalarda MS hastalarının %90-100'de olduğu ve kontrol grubunda hiç olmadığı şeklinde bir bilgi olduğu gibi MS hastalarının %56'sında varken kontrol grubunda %23 olarak bildirildiği bir çalışma da vardır. Simka M ve ark.²³ tarafından 70 MS hastasına (49 RRMS, 5 PPMS ve 16 sekonder PMS) ekstrakraniyal DS yapıldığında venöz yetmezlik için tanımlanan 5 kriterden en az ikisini karşılayan 63 hasta (%90) saptanması üzerine MS ve KSSVY arasında güçlü bir ilişki olduğu öne sürülmüş; KSSVY'ye neden olan genel patoloji olarak terse çevrilmiş valf üzerinde durulmuştur. Zivadinov ve ark.^{24,17} tarafından 500 katılımcı ile yapılan transkranial ve ekstrakraniyal DS ile yapılan çalışmada KSSVY MS hastalarında oranı %56.4, sağlıklı kişilerde %22.4 olarak saptanmış ve KSSVY'nin varlığı hastalığın ilerlemesi ile ilişkilendirilmiştir. Literatürlerde USG tekniği ile Zamboni'nin 5 hemodinamik kriteri baz alınarak 2 kriter ve üzerinde anormallik saptanan hastalar KSSVY pozitif kabul edilirken biz USG tekniği ile intrakraniyal ve ekstrakraniyal yapılarda reflü dışında anormallik saptayamadığımız için hem hasta hem sağlıklı kontrol grubunda USG'ye göre KSSVY kriterleri karşılanmazken MS grubunda selektif venografide IJV ve azigos vende anormallikler görülmesi, USG'nin yapan kişiye, cihaza çok bağımlı olması nedeniyle çalışmamızda selektif venografide saptanan anormallikler ile USG'de saptanan reflü kombine ederek 5 parametreden 2'sini karşılayan hastalar KSSVY pozitif kabul edilmiş ve hastalarda KSSVY görülme oranı %76 (19/25) olarak saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda hastaların IJV de reflü varlığı ile hastalık süresi, EDSS, lezyon yerleşimi, atak sayısı, cinsiyet karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı

Multipl Sklerozda Venöz Yapıların Değerlendirilmesi

bir ilişki saptanmadı. Literatürde reflü hastalık süresi, atak sayısı, cinsiyet değerlendirilmesi hiç yapılamamışken; lezyon yerleşimi benzeri olarak hastanın atak semptomu ile yapılan bir çalışmada hastanın semptomuna göre KSSVY hemodinamik tiplerin değiştiği belirtilmiştir. Fakat bizim çalışmamızda lezyon yerleşimi ile reflü ve stenoz arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Bu bizim hasta grubumuzun sadece RRMS' lilerden oluşmasından ve hasta sayımızın az olmasından kaynaklanmış olabileceği düşünüldü. Hastaların IJV' de debi ve çaplarının hastalık süresi, EDSS, lezyon yerleşimi, atak sayısı, cinsiyet ile karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı. Literatürde çap ve debi değerlendirilmesi hiç yapılmadığı için hastalık şiddeti ile ilişkisi bilinmemektedir. (Tablo-V)

Tablo V. Literatürde MS-KSSVY sıklığı

Araştırmacı(kaynak)	MS hastası		Kontrol		Yöntem
	KSSVY	Total	KSSVY	Total	
Zamboni ve ark. 2009	65(%100)	65	0(%0)	235	DS,SV
Zivadnov ve ark. 2011	162(%56,1)	289	374(%22,7)	163	DS
Doepf ve ark. 2011	0(%0)	56	0(%0)	20	DS
Mayer ve ark. 2011	0(%0)	20	1(%5)	20	DS
Yamout ve ark. 2010	19(%45)	42	---	---	SV
Baracchini ve ark 2011	8(%16)	50	1(%2)	50	DS, SV
Al-omari ve ark 2010	21(%84)	25	0(%0)	25	DS
Simka ve ark. 2010	64(%91)	70	---	---	DS
Bastianello ve ark 2011	610(%86)	710	---	---	DS
Çalışmamız 2012 *	19(%76)	25	---	---	DS,SV

*Çalışmamızda sağlıklı kontrol grubuna venografi yapılmadığı için KSSVY oranı belirlenemedi.

Anjiyografide saptanan IJV/azigos vende stenoz, kollateral, azigos vende anormalli varlığı ile hastaların EDSS, hastalık yaşı, atak sayısı, lezyon yerleşimi, cinsiyet karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı. Bu sonuç, çalışmamızda sadece RRMS hastalarının olmasından ya da hasta sayımızın az olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Literatürde atak sayısı ile venöz anomali ilişkisi hiç değerlendirilmemiştir. Bir çalışmada hastaların venöz anomalilerinin düzeltilmesi neticesinde hastaların ataksızlık oranlarının arttığı ve lezyon yüklerinde azalma olduğu iddia edilmesi üzerine hastalarımızda atak sayısı ile venöz anomali ilişkisini değerlendirdiğimizde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Zamboni ve ark.¹¹ tarafından hemodinamik tiplerin MS alt tiplerinde önemli farklılıklar gösterdiğini belirterek KSSVY hemodinamik parametreler oluşturmuş 4 tip hemodinamik parametre tanımlanmıştır. MS hastalarında KSSVY de hemodinamik tipler klinik gidiş ve hastalık başlangıç semptomu ile korelasyonu değerlendirildiğinde optik nörit de en sık patern A ve B, beyin prankim ve/veya serebellar tutu-

lum daha çok tip B, spinal kord tutulumlu olgularda tip D görülürken RRMS olgularında tip A ve B, SPMS de ise tip C'nin sık görüldüğü belirtilmiştir.

Zamboni'nin MS alt tiplerine göre selektif venografide stenozun Azigos ve IJV de görüldüğü yere göre yapılan KSSVY tipi belirlenmiştir. Bizim KSSVY pozitif saptadığımız MS hastalarını %8(n=2) inde tip A, %16(n=4) tip B, %52(n=13) tip C KSSVY bulundu. Bu Zamboni'nin MS alt tiplerinde KSSVY hemodinamik tiplerinin değişiklik gösterdiği hipotezi ile çelişmektedir. Bu çelişkinin hasta sayısının az olmasından kaynaklandığı düşünüldü.

Sonuç olarak; Zambonin kriterleri kullanılarak yapılan USG'de hastalarda herhangi yapısal bir anormallik olmaksızın sadece IJV'de reflü saptanmasına rağmen SV'de stenoz ve anomali saptamış olmamız, USG'nin klinik deneyime çok bağımlı ve yapısal anomalileri göstermede zayıf olması nedeniyle başka bir tetkik ile kombine edilmesi gerektiği düşüncesindeyiz. USG'de reflü pozitif hastalara SV yapılarak KSSVY tanısı konulması uygun olabilir. Girişimsel olmaması nedeniyle USG tarama yöntemi olarak kullanılabilir.

USG ile yapılan değerlendirmede MS hastalarında sağlıklı kontrollere göre fonksiyonel olarak IJV'de anormallik olduğu, yapısal olarak venografide ciddi patolojilerinin bulunduğu görülmüştür. Sağlıklı kontrol gruba SV yapılamadığı için bu yapısal anormalliklerin MS hastasına özgü bir patoloji mi yoksa herkeste olabilecek fizyolojik bir varyasyon olup olmadığını söylemek mümkün değildir. Buna karar vermek için incelemeleri iletirmek MS ve KSSVY arasındaki ilişkiyi ve/veya bunun MS belirtileri üzerindeki etkilerini saptamak için daha çok sayıda hastada yapılacak geniş çalışmalara ihtiyaç olduğu düşüncesindeyiz.

Teşekkür

Uludağ Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu'na çalışmamızda hastalara yapılan tetkikler için gerekli olan mali desteklerinden dolayı teşekkür ederiz.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu.

Onay Tarihi: 08.02.2011

Karar No: 2011-4/3

Kaynaklar

1. Lassmann H, Brück W and Lucchinetti CF. The immunopathology of multiple sclerosis: an overview. *Brain Pathol* 2007;17:210-8.
2. Türk Börü U, Alp R, Sur H. and Gül L. Prevalence of multiple sclerosis door-to-door survey in Maltepe, Istanbul, Turkey. *Neuroepidemiology*, 2006;27:17-21.

3. Kabat EA, Glusman M and Knaub V. Immunochemical estimation of albumin and gamma globulin in normal and pathological cerebrospinal fluid. *Fed Proc* 1948;7:306.
4. Zamboni P, Menegatti E, Bartolomei I, et al. Intracranial venous haemodynamics in multiple sclerosis. *Current Neurovasc. Research* 2007;4: 252–8
5. Zamboni P. The big idea: iron-dependent inflammation in venous disease and proposed parallels in multiple sclerosis. *J R Soc Med.* 2006;99:589-93
6. Zamboni P, Lanzara S, Mascoli F, Caggiati A, Liboni A. Inflammation in venous disease. *Int Angiol* 2008;27:361-93
7. Zamboni P, Galeotti R, Menegatti E, et al. Chronic cerebrospinal venous insufficiency in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:392–99
8. Hohnacki D, Zamboni P, Lopez-Soriano A, et al. Use of neck magnetic resonance venography, Doppler sonography and selective venography for diagnosis of chronic cerebrospinal venous insufficiency: a pilot study in multiple sclerosis patients and healthy controls. *Int Angiol* 2010;29:127-39.
9. Dolic K, Marr K, Valnarov V, et al. Sensitivity and specificity for screening of chronic cerebrospinal venous insufficiency using a multimodal non-invasive imaging approach in patients with multiple sclerosis. *Funct Neurol.* 2011;26:205-14
10. Doepp F, Würfel JT, Pfueller CF, et al. Venous drainage in multiple sclerosis: a combined MRI and ultrasound study. *Neurology.* 2011;77:1745-51.
11. Traboulsee AL et al. Prevalence of extracranial venous narrowing on catheter venography in people with multiple sclerosis, their siblings, and unrelated healthy controls: a blinded, case-control study. *Lancet.* 2014 Jan 11;383(9912):138-45
12. Zamboni P, Menegatti E, Galeotti R, et al. The value of cerebral Doppler venous haemodynamics in the assessment of multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2009;282:21–7.
13. Al-Omari MH, Rousan LA. Internal jugular vein morphology and hemodynamics in patients with multiple sclerosis. *Int Angiol* 2010 ;29:115-20
14. Baracchini C, Perini P, Calabrese M, et al. No evidence of chronic cerebrospinal venous insufficiency in clinically isolated syndrome suggestive of MS. *Ann Neurol* 2011;69:90-9
15. Sundstrom P, Wahlin A, Ambarki K, et al. Venous and cerebrospinal fluid flow in multiple sclerosis: a case-control study. *Ann Neurol* 2010; 68: 255–9.
16. Zaniewski M, Kostecki J, Kuczmik W, et al. Neck duplex Doppler ultrasound evaluation for assessing chronic cerebrospinal venous insufficiency in multiple sclerosis patients. *Phlebology* 2012;22.
17. Georgios Tsivgoulis et al. Chronic cerebrospinal venous insufficiency and multiple sclerosis: a comprehensive meta-analysis of case-control studies. *Ther Adv Neurol Disord.* 2014 Mar; 7(2): 114–136.
18. Bastianello S, Romani A, Viselner G, et al. Chronic cerebrospinal venous insufficiency in multiple sclerosis: clinical correlates from a multicenter study. *BMC Neurol* 2011;11:132.
19. Nicolaidis AN, Morovic S, Menegatti E, Viselner G, Zamboni P. Screening for chronic cerebrospinal venous insufficiency (CCSVI) using ultrasound: recommendations for a protocol. *Funct Neurol.* 2011;26:229-48.
20. Doepp F, Paul F, Valdueza JM, et al. No cerebrocervical venous congestion in patients with multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2010;68: 173–83
21. Neglen P, Darcey R, Olivier J, Raju S. Bilateral stenting at the ilioacaval confluence. *J Vasc Surg.* 2010;51:1457–66
22. Zamboni P, Galeotti R, Menegatti E, et al. A prospective open-label study of endovascular treatment of chronic cerebrospinal venous insufficiency. *J Vasc Surg* 2009;50:1348–58.
23. Simka M, Kostecki J, Zaniewski M et al. Extracranial Doppler sonographic criteria of chronic cerebrospinal venous insufficiency in the patients with multiple sclerosis. *Int Angiol* 2010 29:109-14.
24. Zivadinov R, Marr K, Cutter G, et al. Prevalence, sensitivity, and specificity of chronic cerebrospinal venous insufficiency in MS. *Neurology* 2011;77:138-44

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Luteal Fazda Vajinal Laktobasil Desteğinin IVF/ICSI Sikluslarında Taze Embriyo Transferi Uygulanan Hastalarda İmplantasyon Oranlarına Etkisi

Kiper ASLAN¹, Işıl KASAPOĞLU¹, Göktan KUŞPINAR², Berrin AVCI²,
Gürkan UNCU¹

¹ Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Bursa.

² Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Bu prospektif çalışmanın amacı IVF/ICSI sikluslarında taze embriyo transferi uygulanan infertil hastalarda luteal fazda vajinal laktobasil desteğinin implantasyon oranlarına etkisini araştırmaktır. Vajinal mikrobiyota ve infertilite ilişkisi günümüzde oldukça popüler bir araştırma konusudur ve yapılan çalışmalarda bozulmuş vajinal mikrobiyotanın infertil hastalarda gebelik sonuçlarını olumsuz olarak etkilediği bilinmektedir. Biz de bu sebeple çalışmamızda 88 infertil hastaya kontrollü ovarian hiperstimülasyon sonrası oosit toplandığı gün vajinal 1x4 tablet vajinal laktobasil desteği sağlayarak, gebelik sonuçlarını laktobasil desteği uygulanmayan 88 kontrol hastası ile karşılaştırdık. Sonuçlarda grupların demografik verileri birbirine benzerdi. Ve çalışmanın birincil sonucu olan implantasyon oranları çalışma grubunda %38,6 kontrol grubunda %32,9 olarak bulundu. Sonuçlar kontrol grubunda daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak benzerdi. Çalışmanın sonucu olarak taze embriyo transferi yapılan infertil hastalarda luteal fazda laktobasil desteği sağlanmasının gebelik sonuçlarına etkisi gözlenmedi.

Anahtar Kelimeler: İnfertilite. Mikrobiyota. Laktobasil. Luteal Faz Desteği.

Implantation Rates with Adding Vaginal Lactobacilli to Luteal Phase Support in Patients Undergoing Fresh Embryo Transfer in IVF/ICSI Cycles.

ABSTRACT

This prospective study aims to clinically evaluate the effect of adding vaginal lactobacilli to luteal phase support implantation rates in patients undergoing fresh embryo transfer in IVF/ICSI cycles. The relationship between vaginal microbiota and infertility is a popular investigation field, and recent studies show that dysbiotic vaginal microbiota is related to poor pregnancy results in infertile patients. Thus, we enrolled 88 infertile patients who underwent ICSI procedure in the study group. We applied 1x4 tablets of lactobacillus through the vagina on the day of the oocyte pick up procedure. The pregnancy results were compared with the 88 patients who did not receive any lactobacillus support. The demographic parameters of the groups were comparable. Implantation rates were 38.6% in the study group and 32.9% percent in the control group. Although the implantation rate was higher in the study group, the difference was not statically significant. As a result, adding vaginal lactobacilli to luteal phase support does not improve implantation rates in patients undergoing fresh embryo transfer in IVF/ICSI cycles.

Key Words: Infertility. Microbiota. Lactobacillus. Luteal Phase Support.

Geliş Tarihi: 04.Mayıs.2020

Kabul Tarihi: 09.Temmuz.2020

Dr. Kiper ASLAN
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı,
Bursa.
Tel: 0224 295 25 41
E-posta: kiperaslan@yahoo.com.tr

Yazarların ORCID ID Bilgisi:

Kiper ASLAN: 0000-0002-9277-7735
Işıl KASAPOĞLU: 0000-0002-1953-2475
Göktan KUŞPINAR: 0000-0002-0338-8368
Berrin AVCI: 0000-0001-8135-5468
Gürkan UNCU: 0000-0001-7660-8344

İnsan Genom Projesi'nin 2001 yılında tüm dünyaya duyurulması, biyoloji alanında oldukça önemli gelişmelere öncülük etmiştir.¹ Bu projenin devamında 2007 yılında İnsan Mikrobiyom Projesi açıklanmıştır.² Mikrobiyom, insan vücudunda sağlık ve hastalık durumları ile ilişkili olduğu düşünülen, vücuttaki tüm mikroorganizmaların ekolojik ilişkilerinin oluşturmuş olduğu tablodur. İnsan mikrobiyom projesinde, mikrobiyomlar vücutta birçok alanda tanımlanmıştır ve vajinal mikrobiyota bunlar arasında çalışmalara en çok konu olanlardan biridir. Vajinal mikrobiyota yaş, cinsel aktivite, gebelik, hormon kullanımı gibi faktörlerden etkilenebilmektedir.³ Doğum şeklinin vajinal doğum ya da sezaryen olması durumunda doğan çocukta

mikrobiyota farklılıklarının olduğu ve doğum şeklinin mikrobiyom gelişimi üzerinde önemli etkisi olduğu birçok çalışmada savunulmuştur.^{4,5}

Vajinal mikrobiyotanın infertilite ve yardımcı üreme tekniklerindeki yeri henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak Mikoplazma, Klamidya ve Neisseria Gonore gibi mikroorganizmaların infertilite ile ilişkili olabileceği ve bakteriyel vajinozis gibi hastalıklara sebep olarak mikrobiyotada değişiklikler üzerinden infertiliteye yol açabileceği düşünülmektedir.⁶ Vajinal floranın büyük çoğunluğunu laktobasil türleri oluşturmaktadır ve laktobasiller gebeliğin oluşabilmesi için uygun ortamın sağlanmasında önemli rol oynamaktadırlar.⁷ Laktobasillerin bu uygun ortamı laktik asit üretimi ve hidrojen peroksit geri dönüşümünü sağlayarak yaptığı bilinmektedir.⁸ Tüp bebek tedavisi alan hastaların %17.7'inin üreme organlarında anormal mikrobiyom olduğu gösterilmiştir ve günümüzde bu anormalliği gösterebilmek için vajinal mikrobiyom gen haritası üzerinde çalışmalar yapılmaktadır.⁹ Biz de çalışmamızda taze embriyo transferi yapılacak olan infertil hastalarda luteal faz sırasında vajinal laktobasil kullanımının embriyo implantasyonuna etkisini araştırmayı hedefledik.

Gereç ve Yöntem

Bu prospektif çalışma Bursa Uludağ Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Tüp Bebek Merkezi'nde yapıldı. Çalışma için etik kurul onayı Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 2019-11/24 numaralı karar ile alındı. Çalışmaya 40 yaş altında olan, herhangi sistemik hastalığı olmayan, öncesinde pelvik enfeksiyon öyküsü olmayan, son 1 ay içerisinde antibiyotik kullanımı olmayan ve 5.günde taze – tek embriyo transferi uygulanan infertil hastalar dahil edildi. Tüm hastalardan onam alındı. Hastalar tüp bebek merkezi hemşiresi tarafından demografik özelliklerine bakılmaksızın randomize edilerek çalışma ve kontrol grubuna dahil edildi. Hastaların menstrual döngülerinin 3. gününde yapılan trans vajinal ultrasonografi ile antral folikül sayımları yapıp, bazal hormonal değerlendirmeleri ile birlikte günlük gonadotropin dozları hesaplanarak kontrollü ovaryan hiperstimulasyona (KOH) başlandı. KOH protokolü olarak sıklıkla antagonist ve daha az oranla mikrodoz agonist protokol seçilmiş olup stimülasyon sentetik folikül uyarıcı hormon (FSH) ya da insan menopozal gonadotropin (HMG) ile günlük enjeksiyonlar ile sağlandı. Hastalar aralıklı takipler ile trans vajinal ultrasonografi ile değerlendirilerek önde gelen folikül boyutu 14 mm olduğu zaman günlük antagonist (Cetrorelix, 0,25 mg) enjeksiyonlarına başlandı ve en az 3 folikül 17 - 18 mm ve üzerinde çıktığında ise yumurta toplama (OPU) işlemi planlandı. OPU işleminin 34-36 saat öncesinde ovulasyonu sağlamak amacı ile 250 mcg

koriogonadotropin alfa enjeksiyonu yapıldı. Hastalara OPU işlemi genel anestezi altında steril ortamda, 17 gauge tek lümenli iğne ile trans vajinal ultrason eşliğinde yapıldı. Çalışma süresince OPU uygulanan ve taze embriyo transferi planlanan tüm hastalara OPU sonrasında daha önceden reçete edilmiş olan ve her tabletinde 100 milyon canlı laktobasil içeren 4 tablet (GYNOFLOR vajinal tablet, Abdi İbrahim İlaç, İstanbul Türkiye) vajina içerisine yerleştirildi. Kontrol grubunda yer alan hastalara herhangi bir ilaç uygulanmadı. Ve her hastaya OPU işleminde antibiyotik profilaksisi açısından 1x3 azitromisin 500 mg tablet oral yoldan verildi. OPU sonrası toplanan oositler embriyoloji takibinde değerlendirildi. Maturasyonunu tamamlamış olan oositlere, hastanın eşinden alınan semen örneğinden izole edilmiş spermiler ile intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) işlemi uygulanarak fertilizasyon sağlandı. Oluşan embriyolar embriyoloji ekibi tarafından 2.gün, 3. Gün ve 5. Gün gözlenerek, pronukleus, klivaj ve blastokist aşamaları değerlendirildi ve var olan en iyi kalite blastokist transfer için hazırlandı. Dorsolitotomide steril ortamda, trans abdominal ultrason eşliğinde hastalara embriyo transferi uygulandı. Transfer sonrası hastalar mobilize edildi. Luteal faz desteği olarak hastalara günlük iki dozda 90 mg vajinal progesteron uygulandı.

Embriyo transferi yapılmayan hastalar analize dahil edilmedi. Kontrol grubundaki hastalar için de tüp bebek prosedürleri çalışma grubundaki hastalar ile tamamen aynıydı. Çalışmanın birincil sonucu olarak, embriyo implantasyonu ele alındı. İmplantasyon intrauterin gestasyonel kesenin gözlenmesi şeklinde tanımlandı.

Biyoistatistiksel Analiz

Tüm değişkenlerin dağılımı histogramlar yapılarak görsel olarak değerlendirildi. Sürekli değişkenlerden normal dağılım gösterenler ortalama ve standart sapma ile normal dağılım göstermeyenler medyan ve 25. – 75. çeyrek değerleriyle tanımlandı. Kategorik değişkenler oransal olarak tanımlandı. Gruplar arasındaki karşılaştırmalarda sürekli değişkenler için dağılım özelliklerine göre bağımsız örnekler için t – test (normal dağılım) veya Mann Whitney U test (normal dağılım olmayanlar) yapıldı. Kategorik değişkenler için kare testi ve türevleri uygulandı. Çift yönlü p değeri <0.05 olduğunda gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışma grubunda 88, kontrol grubunda 88 olmak üzere toplam 176 hasta çalışmaya dahil edildi. Yaş ve vücut kitle indeksi (VKİ) her iki grupta benzerdi (Sırasıyla; Yaş 32.7 ± 4.6 ve 32.7 ± 4.6 p:0.98, VKİ 26.2 ± 4.9 ve $24.1 + 4.7$ p:0.06). 3.gün serum FSH düzeyle-

Vajinal Laktobasil Kullanımının IVF Sonuçlarına Etkisi

ri, 3.gün serum estradiol düzeyleri, anti-mülleryen hormon (AMH) düzeyleri ve antral folikül sayımları (AFS) her iki grupta benzer olarak sonuçlandı (Sırasıyla; FSH 4.5 (3.2-6.2) ve 5.3 (3.7-6.5) p:0.06, Estradiol 52(33-82) ve 47 (32-67) p:0.17, AMH 1.3 (0.76-2.4) ve 1.7 ((0.88-2.7) p:0.76, AFS 8 (6-13) ve 10 (6-13) p:0.78) Her iki grubun infertilite etiyojisi benzerdi, iki grupta da yaklaşık 3 te 1 oranında düşük yumurtalık rezervi nedeniyle tüp bebek tedavisi uygulanmıştı. (Tablo-I) İki grupta da KOH protokolü olarak benzer şekilde çoğunlukla antagonist protokol (%66 ve %73 p:0.7) uygulanmıştı. Günlük gonadotropin ihtiyacı her iki grupta da benzerdi (315 IU ± 58 ve 307 IU ± 68, p:0.44). Embriyoloji parametreleri; topolan oosit sayısı, metafaz-2 (M2) oosit sayısı, 2 Pronukleus (2PN) sayısı her iki grupta benzer olarak sonuçlandı. (Tablo-I) Çalışmanın birincil sonucu her iki grup arasındaki implantasyon oranları karşılaştırıldığında çalışma grubunda %38,6 kontrol grubunda %32,9 olmak üzere sonuçlar arasında çalışma grubunda oranlar daha yüksek olmasına rağmen anlamlı istatistiksel fark gözlenmedi (p:0.43). (Tablo-I)

Tablo I. Demografik Veri ve Gebelik Sonuçları

	Çalışma Grubu	Kontrol Grubu	p
Yaş*	32.72 ± 4.6	32.7 ± 4.6	0.98
Vücut Kitle İndeksi*	26.2 ± 4.9	24.1 ± 4.7	0.06
FSH (IU/L)	4.5 (3.2-6.2)	5.3 (3.7-6.5)	0.06
Estradiol (pg/ml)	52 (33-82)	47 (32-67)	0.17
AMH (ng/ml)	1.3 (0.76-2.4)	1.7 ((0.88-2.7)	0.76
AFS	8 (6-13)	10 (6-13)	0.78
Etiyoloji			
Açıklanamayan	%19,3	%23	0.78
Anovulasyon	%4,5	%4,4	
Düşük Over Rezervi	%34,1	%36,8	
Erkek Faktörü	%21,6	%21,8	
Erkek & Kadın	%20,5	%14	
Stimulasyon Protokolü	%66,3 Antagonist %33,7 Mikrodoz	%73,2 Antagonist %26,8 Mikrodoz	0.71
Günlük Gonadotropin Dozu (Ünite/gün) *	315 ± 58	307 ± 68	0.44
hCG günü Estradiol (pg/ml)	1338 (813-2176)	1599 (816-2085)	0.67
Oosit	8 (5-11)	8 (5-13)	0.7
M2	7 (4-9)	5 (3-9)	0.3
2PN	4 (2-5)	3 (2-6)	0.8
İmplantasyon Oranı	38.6% (34/88)	32.9 (29/88)	0.43

* işaretli parametreler standart sapmaları ile birlikte ortalama değerlerdir.

(FSH: Folikül Stimulan Hormon, AMH: Anti-Mülleryen Hormon, AFS: Antral folikül Sayısı, M2: metafaz2, 2PN: 2 pronukleus)

Tartışma ve Sonuç

Çalışmamızda sonuç olarak, tüp bebek tedavisi uygulanan infertil hastalarda luteal fazda vajinal laktobasil desteğinin, laktobasil kullanılmayan grupla karşılaştırıldığında implantasyon başarısına etki etmediği gözlemlendi.

Laktobasil kullanımındaki amaç bozulmuş olabilecek vajinal mikrobiyomun embriyo transferi öncesi normal florasını oluşturmaktır. Bozulmuş flora klinik pratikte karşımıza sıklıkla bakteriyel vajinozis olarak çıkmaktadır. Bakteriyel vajinozis (BV) üreme çağındaki kadınlarda en sık gözlenen vajinal enfeksiyon tablosudur ve vajinada var olan laktobasil hakimiyetinin kaybolması ve Gardnerella Vaginalis artmış kolonizasyonu ile oluşmaktadır. BV'in infertilite, erken doğum, endometrit ve pelvik enflamatuvar hastalık gibi olumsuz sonuçlara yol açtığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.^{10,11} Kyono ve arkadaşlarının çalışmasında, ICSI tedavisi uygulanan hastaların embriyo kateterlerinde yapılan 16s rDNA gen analizi sonuçlarına göre, %48.9 hastada laktobasil hakimiyeti kaybolmuş ve gebelik oranlarının sağlıklı gruba göre daha düşük olduğu raporlanmıştır.¹² Ancak bu bozuk mikrobiyomun düzeltilmesi ve gebelik sonuçları ile ilişkisi oldukça sınırlı çalışmada irdelenmiştir. BV dışında, infertil hastalarda vajinal ve uterin mikrobiyomu bozan diğer bir faktör de KOH sırasında oluşan suprafizyolojik hormon seviyeleridir.¹³ KOH sikluslarında suprafizyolojik gonadotropin düzeylerinin etkisi ve prematüre lutealiz nedeni ile endojen östrojen ve progesteron üretimi azalmaktadır. Bu sebeple başarılı implantasyon ve gebeliğin devamı için KOH siklusları progesteron desteği ile devam ettirilmelidir. Progesteron varlığının endometriyum üzerinde desidüalizasyonun düzenlenmesi, reseptivitenin ve moleküler değişikliklerin ayarlanması gibi etkileri mevcuttur.

Ancak her ne kadar luteal fazda progesteron desteği sağlansa da KOH sikluslarında suprafizyolojik hormon seviyelerine bağlı olarak üreme sisteminde mikrobiyom etkilenmektedir. Bu sebeple belki de taze embriyo transferi yerine daha fizyolojik bir ortamda transfere olanak sağlayan donmuş embriyo transferi tercihi konusu tartışılmalıdır. Biz çalışmamızda taze embriyo transferlerinde luteal faz desteğinde laktobasil kullanımını araştırdık ancak donmuş embriyo transferlerinde laktobasil kullanımının implantasyona etkisini araştırmak mikrobiyotada suprafizyolojik hormonal etkiyi dışlamış olacaktır.

Vajinanın tersine uterin kavite yakın zamana kadar steril bir ortam olarak bilinmekteydi, ancak histerektomi spesmenlerinde yapılan incelemelerde endometriyumunda bir mikrobiyotaya sahip olduğu gösterildi.¹⁴ İmplantasyon üzerine mikrobiyom etkisini araştıran bir çalışmada infertil kadınların endometriyal sıvı örneklerinde incelemeler yapılmış ve laktobasil yo-

günlükte (>%90) ve laktobasil az yoğunlukta olan gruplar olarak ikiye ayrılmış ve laktobasil hakimiyetinin daha az olduğu grupta implantasyon, gebelik oranları ve devam eden gebelik oranlarında azalma olduğu gözlenmiştir.¹⁵ Biz de çalışmamızda bu sonuçtan yola çıkarak, luteal fazda laktobasil desteği ile implantasyon oranlarında olumlu sonuçlar almayı hedefledik. Ancak sonuçları değerlendirdiğimizde luteal fazda vajinal yolla laktobasil desteğinin implantasyon oranlarına etki etmediğini gözlemledik.

Literatürde OPU günü proflaktik antibiyotik kullanımının mikrobiyom üzerinde olumsuz etkileri olabileceğine dair yorumlar olsa da yapılan çalışmalarda kullanılan proflaktik antibiyotik laktobasil hakimiyetini azaltmadığı gözlemlenmiştir. Yapılan bir çalışmada doksisisiklin bir başka çalışmada ise metronidazol için laktobasil seviyeleri irdelenmiş ve antibiyotik kullanımı sonrası embriyo kateterinde virulan bakteri miktarının azaldığı ve laktobasil hakimiyetinin değişmediği ve hatta gebelik oranlarını olumlu etkilediği gözlenmiştir.^{16,17} Biz de çalışmamızda OPU günü proflaktik olarak hem çalışma hem de kontrol grubunda azitromisin-1x3 tablet antibiyoterapi uyguladık.

Çalışmamız her ne kadar prospektif bir çalışma olsa da bazı sınırlılıkları mevcuttu. İlk olarak çalışma ve kontrol grubunda embriyo transfer günü vajinal mikrobiyomların değerlendirilmesi ve karşılaştırılması mevcut değildi. Bu değerlendirme sayesinde laktobasil kullanımının çalışma grubunda etkilerini daha objektif olarak gözlemleyebirdik. İkinci olarak literatürde vajinal florayı düzenlemesi amacıyla ne kadar dozda laktobasil kullanılacağına yönelik bir fikir birliği sağlanamamıştır. Biz çalışmamızda 1x4 tablet olarak vajinal laktobasil desteği uyguladık. Son olarak örneklem hacmi çalışmanın gücünü azaltmaktadır.

Sonuç olarak günümüzde artık endometriyal mikrobiyota varlığı kabul edilmiş olup, infertilitede, tekrarlayan implantasyon başarısızlıklarında vajinal ve endometriyal mikrobiyomun rolünün oldukça büyük olduğu bilinmektedir. Çalışmalar endometriyal mikrobiyotanın implantasyona en uygun şekilde hazırlanması yönünde olmalıdır. Biz de çalışmamızda implantasyona olumlu katkı sağlayabilecek olan luteal laktobasil desteğini inceledik ancak, implantasyon oranları her ne kadar kontrol grubuna göre yüksek olsa da istatistiksel anlamlılığa ulaşamadı. Hipotezimiz örneklem hacmi daha büyük olan başka çalışmalar ile anlamlı sonuca ulaşabilir ve eş zamanlı endometriyal mikrobiyomun 16s rDNA analizinin yapılması bu sonuçları daha da anlamlı kılabilir.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

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

Onay Tarihi: 26.06.2019

Karar No: 2019-11/24

Kaynaklar

1. Lander ES, Linton LM, Birren B, Nusbaum C, Zody MC, Baldwin J, et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*. 2001 Feb 15;409(6822):860–921.
2. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-liggett C, Knight R, Gordon JI. The human microbiome project: exploring the microbial part of ourselves in a changing world. *Nature*. 2007;449(7164):804–10.
3. Mendling W. Vaginal microbiota. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Springer New York LLC; 2016. p. 83–93.
4. Hurley E, Mullins D, Barrett MP, O’Shea CA, Kinirons M, Ryan CA, et al. The microbiota of the mother at birth and its influence on the emerging infant oral microbiota from birth to 1 year of age: a cohort study. *J Oral Microbiol*. 2019 Jan 1;11(1).
5. Kervinen K, Kalliala I, Glazer-Livson S, Virtanen S, Nieminen P, Salonen A. Vaginal microbiota in pregnancy: Role in induction of labor and seeding the neonate’s microbiota? Vol. 44, *Journal of biosciences*. NLM (Medline); 2019.
6. Haahr T, Jensen JS, Thomsen L, Duus L, Rygaard K HP. Abnormal Vaginal Microbiota May Be Associated With Poor Reproductive Outcomes: A Prospective Study in IVF Patients - PubMed. *Hum Reprod*. 2016;795–803.
7. Ravel J, Gajer P, Abdo Z, Schneider GM, Koenig SSK, McCulle SL, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 Mar 15;108(SUPPL. 1):4680–7.
8. Tachedjian G, Aldunate M, Bradshaw CS, Cone RA. The role of lactic acid production by probiotic *Lactobacillus* species in vaginal health. *Res Microbiol*. 2017 Nov 1;168(9–10):782–92.
9. R Koedooder, M Singer, S Schoenmakers, P H M Savelkoul, S A Morré, J D de Jonge, L Poort, W J S S Cuyppers, N G M Beckers, F J M Broekmans, B J Cohen, J E den Hartog, K Fleischer, C B Lambalk, J M J S Smeenk, A E Budding JSEL. The Vaginal Microbiome as a Predictor for Outcome of in Vitro Fertilization With or Without Intracytoplasmic Sperm Injection: A Prospective Study - PubMed. *Hum Reprod*. 2019. p. 1042–54.
10. Mangot-Bertrand J, Fenollar F, Bretelle F, Gamarre M, Raoult D, Courbiere B. Molecular diagnosis of bacterial vaginosis: Impact on IVF outcome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2013 Apr;32(4):535–41.
11. Brabant G. Bacterial vaginosis and spontaneous preterm birth. *J Gynecol Obstet Biol la Reprod*. 2016 Dec 1;45(10):1247–60.
12. Kyono K, Hashimoto T, Kikuchi S, Nagai Y, Sakuraba Y. A pilot study and case reports on endometrial microbiota and pregnancy outcome: An analysis using 16S rRNA gene sequencing among IVF patients, and trial therapeutic intervention for dysbiotic endometrium. *Reprod Med Biol*. 2019 Jan 1;18(1):72–82.
13. Hyman RW, Herndon CN, Jiang H, Palm C, Fukushima M, Bernstein D, et al. The dynamics of the vaginal microbiome during infertility therapy with in vitro fertilization-embryo transfer. *J Assist Reprod Genet*. 2012 Feb;29(2):105–15.
14. Miles SM, Hardy BL, Merrell DS. Investigation of the microbiota of the reproductive tract in women undergoing a total hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy. *Fertil Steril*. 2017 Mar 1;107(3):813–820.e1.
15. Moreno I, Codoñer FM, Vilella F, Valbuena D, Martinez-Blanch JF, Jimenez-Almazán J, et al. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. In: *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. Mosby Inc.; 2016. p. 684–703.
16. Moore DE, Soules MR, Klein NA, Fujimoto VY, Agnew KJ, Eschenbach DA. Bacteria in the transfer catheter tip influence the live-birth rate after in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2000;74(6):1118–24.
17. Selim SA, El Alfy SM, Aziz MHA, Mohamed HM, Alasbahi AA. Effective of metronidazole to bacterial flora in vagina and the impact of microbes on live birth rate during intracytoplasmic sperm injection (ICSI). *Arch Gynecol Obstet*. 2011 Dec;284(6):1449–53.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Kisspeptin'in Gelişimsel Döneme Bağlı Olarak Dişi Sıçanlarda Medial Preoptik Bölgede in Vitro Noradrenalin Salıverilmesi Üzerine Etkisi*

Zülfiye GÜL¹, Rıfat Levent BÜYÜKUYSAL²

¹ Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul.

² Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Üçüncü ventrikülün rostral periventriküler bölgesinde lokalize olan kisspeptin nöronlarının, ovulasyon öncesi LH salıverilmesinden sorumlu olan GnRH nöronlarının major stimülatörü olduğu son yıllarda yapılan çalışmalar ile ortaya konmuştur. GnRH salıverilmesinin bir diğer ana modülatörü ise noradrenerjik sistemdir. Kisspeptinerjik ve noradrenerjik nöronların medial preoptik bölgedeki (MPB) yerleşimleri çok yakınlık göstermekle birlikte, bu iki sistem arasındaki ilişkinin yapılacak çalışmalar ile aydınlatılmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Yapılan bu çalışma gelişim dönemi farklı dişi Sprague Dawley sıçanların MPB'sinden hazırlanan beyin dilimleri kullanılarak kisspeptinin noradrenalin (NA) salıverilmesi üzerine direk etkisinin olup olmadığını ortaya koymak amacı ile yapılmıştır. Oksijenlenmiş Krebs solüsyonu içeren inkübasyon kuyucuklarına yerleştirilen dilimler preinkübasyon dönemi ardından 60 dakika boyunca kisspeptin (40 ve 400 µM) ile inkübe edildi. Inkübasyon periyodu sonrasında inkübasyon ortamı salınan NA düzeylerinin belirlenmesi amacıyla kullanıldı. Salıverilmenin Ca²⁺ ile ilişkisini incelemek amacıyla Ca²⁺-suz Krebs solüsyonu ve hücre dışı Ca²⁺ şelasyonu için 400 µM BAPTA kullanıldı. Prepubertal, adolesan ve yetişkin dişi sıçanların MPB'den elde edilen dilimlerin 40 ve 400 µM kisspeptin ile inkübasyonu prepubertal dönemdeki dilimlerden NA salıverilmesini etkilemezken, adolesan ve yetişkin sıçanlarda ise salıverilmenin anlamlı olarak arttığı gözlemlendi. Ca²⁺'un ortamdaki uzaklaştırılmasının kisspeptin kaynaklı NA salıverilmesinde anlamlı bir düşüşe (p<0.05) neden olması veziküler salım mekanizmasının ekstrasellüler Ca²⁺ iyonlarına bağımlı olduğunu göstermiştir. Kisspeptinin NA salıverilmesini direkt olarak uyurabildiğini gösteren bu bulgular, söz konusu peptidin NA salıverilmesi üzerinden GnRH salıverilmesini indirekt olarak modüle edebileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kisspeptin. Noradrenalin. GnRH. Medial preoptik alan. Beyin dilimleri.

Kisspeptin Stimulates In Vitro Noradrenaline Release in Medial Preoptic Area of the Female Rats Depending on Developmental Stage

ABSTRACT

Kisspeptin neurons localized in the rostral periventricular area of the third ventricle are considered to provide a major stimulatory input to the GnRH neuronal network which is responsible for triggering the preovulatory LH surge. Noradrenaline (NA) is one of the main modulators of GnRH release. Although NA fibers are found in close opposition to kisspeptin neurons, interaction between kisspeptin and NA neurons needs to be clarified. Thus, present study was undertaken to determine whether kisspeptin can directly regulate NA release from brain slices prepared from medial preoptic area (MPOA) of the rats. Brain slices prepared from female prepubertal, adolescents or adult Sprague Dawley rats were placed in incubation wells containing oxygenated Krebs. After preincubation period, slices were incubated with two different concentrations of kisspeptin (40 and 400 µM) for 60 min. At the end of kisspeptin incubation, incubation medium was used for determination of NA released from the slices. When used Ca²⁺-free medium, 400 µM of BAPTA was also added into the medium to chelate the extracellular Ca²⁺. Incubation of the brain slices prepared from MPOA of the adolescent and adult female rats with 40 and 400 µM of kisspeptin caused significant increase in NA release, unlike prepubertal rat. Since removal of the Ca²⁺ from the medium caused significant decline in kisspeptin-induced NA release (p<0.05), a vesicular release mechanism seems to be likely involved. The results presented here probably indicate that in addition to direct effect of kisspeptin, it may also modulate GnRH release indirectly by increasing NA release from MPOA of hypothalamus.

Key Words: Kisspeptin. Noradrenaline. GnRH. Medial preoptic area. Brain slices.

Geliş Tarihi: 17.Nisan.2020

Kabul Tarihi: 07.Ağustos.2020

Dr. Zülfiye GÜL
Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı,
İstanbul.
Tel: 0541 384 12 68
E-posta: zulfkiye.gul@med.bau.edu.tr

* "17th European Congress of Neuroendocrinology" kongresinde (Milano/İtalya, 2015) poster bildiri olarak sunulmuştur.

Yazarların ORCID ID Bilgisi:
Zülfiye GÜL: 0000-0002-8872-0074
Rıfat Levent BÜYÜKUYSAL: 0000-0003-0749-2426

Hipotalamo-hipofizer-gonadal aks, üreme yeteneğinin kazanılması ve sürdürülmesine aracılık eden ve diğer sistemlerle kompleks ilişkileri olan merkezi bir sistem olarak bilinmektedir¹. Pubertede üreme sistemi aktivasyonunun nöroendokrin kontrolünde rol alan başlıca hormonlar pulsatil salgılanan gonadotropin saliverici hormon (GnRH), folikül stimüle edici hormon (FSH) ve lüteinleştirici hormondur (LH)¹. GnRH sistemi, hormon saliverilmesini inhibitör ve eksitatör sinyallerle düzenleyen ve hipotalamusun farklı bölgelerinde kümelenmiş nöronlardan oluşmaktadır¹. Puberte sırasında bu sistemin nasıl aktive olduğu, uyarıcı veya inhibitör sistemler arasındaki ilişki uzun yıllar araştırılmış, ancak aydınlatılamayan yönleri ile popüler bir araştırma alanı olma özelliğini korumuştur. Son yıllarda yapılan çalışmalar ile, GnRH etkinliğinin hipotalamustan salıveren kisspeptinler tarafından regüle edildiği saptanmış ve kisspeptinin puberte başlangıcındaki tetikleyici mekanizmanın kritik bir bileşeni olduğu ortaya konmuştur²⁻⁶.

Kisspeptinler, Kiss-1 geni tarafından transkribe edilen öncül bir proteinden türeyen, puberte ve fertilitede önemli roller aldıkları yapılan çalışmalarla gösterilen, farklı aminoasit uzunluklarındaki peptidler olarak bilinmektedirler³⁻⁵. Hipotalamusta biri rostral periventriküler alanda (RP3V) diğeri arkuat çekirdekte olmak üzere iki ana kisspeptin nöron popülasyonu bulunur⁷. Hem RP3V'daki hem de ARC'daki kisspeptin nöronlarının doğrudan GnRH nöronlarına projeksiyon yaptıkları gösterilmiştir^{8,9}. Kisspeptinin ve reseptörü olan G-protein reseptör 54'ün (GPR54) üreme fonksiyonlarının kazanılması ve bu fonksiyonların sürdürülmesine aracılık ettiği literatürde birçok çalışma ile rapor edilmiştir³. Kisspeptin reseptörü GPR54 ile ilgili insan ve hayvanlarda yapılan çalışmalarda, bu reseptör fonksiyonunun kaybına neden olan mutasyonların pubertal gelişim geriliği ve üreme fonksiyon kaybı ile karakterize hipogonadotropik hipogonadizme neden olduğu tespit edilmiştir; bu bulgular GPR54 reseptörünün puberte döneminde normal GnRH aktivitesi için gerekli olduğunu göstermektedir^{2,6,7}. GPR54 -/- farelerde yapılan bir çalışmada pubertal gelişim geriliği ve üreme fonksiyon kaybı görülmesine rağmen, GnRH nöronlarının median eminense projeksiyon yaptıkları ve normal morfolojiye sahip oldukları gösterilmiş ve kisspeptin-GPR54 sisteminin, GnRH sistemi üzerinde yer alacak bir mekanizma olarak devreye girebileceği yorumu yapılmıştır¹⁰. Bu bilgilere ek olarak kisspeptinin sıçanlarda ve primatlarda GnRH antagonistleri ile geri döndürülebilir LH ve FSH düzeylerini arttırdığı^{11,12} ve prepubertal dişilerde kisspeptinin ovulasyonu indüklediği de bildirilmiştir¹³.

Alfa adrenerjik reseptör antagonistleri ile tedavi altındaki hastalarda gözlenen önemli bir bulgu, GnRH salgılanmasının bozulması ve buna bağlı olarak FSH ve LH düzeylerinin azalmasıdır¹⁴⁻¹⁷. Bu bulgular ile

birlikte noradrenalin (NA) nöronlarının hipotalamusta GnRH nöronlarının terminalleriyle aynı bölgede bulunduğu gösterilmesi sonrası GnRH ve NA arasında saliverilme miktarı ve ritmi açısından yakın bir ilişki olduğu da gösterilmiştir¹⁸⁻²². Diğer taraftan NA geri alım inhibitörü desmetilimipramin (DMİ) kullanılarak yapılan bir mikrodializ çalışmasında, söz konusu ilacın hipotalamusta GnRH ve NA saliverilmesini benzer aralıklarla arttırdığı rapor edilmiştir²³.

GPR54-null farelerde yapılan bir çalışmada, intraserebroventriküler NMDA enjeksiyonu ile düşük olan LH düzeylerinde kontrol düzeylerine varan bir artış gözlenmiş ve immünohistokimyasal analizler ile bu artışa medial preoptik alandaki (MPOA) katekolaminerjik nöronların aktivasyonunun aracılık ettiği bulunmuştur²⁴. Kisspeptin nöronlarının, noradrenerjik ve GnRH nöronları ile aynı bölgede bulunması ve GnRH saliverilmesini doğrudan etkilemesi, kisspeptin ve NA arasında bir ilişki olabileceğini düşündürmekle birlikte, kisspeptin saliverilmesinin ve/veya kisspeptin reseptör aktivasyonunun söz konusu bölgede NA düzeylerini nasıl etkilediği bilinmemektedir. Bu çalışma ile kisspeptinin MPOA'da NA saliverilmesi üzerine direkt bir etkisinin varlığı ve eğer varsa bu etkinin gelişimsel dönem ile ilişkili olup olmadığı araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Materyaller

Deneylerde kullanılan Kisspeptin-10 Tocris Bioscience (Bristol, UK) firmasından, BAPTA, NA ve albumin Sigma Chem Co firmasından (St. Louis, MO, USA) temin edilmiştir. Krebs solüsyonu hazırlamada kullanılan kimyasallar ile diğer kimyasallar Carlo Erba Reagents (Val de Reuil, FR) veya Merck firmalarından temin edilmiştir.

Deney Hayvanı:

Bu çalışmada yapılan deneyler için Uludağ Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan (HADYEK) 16.02.2016 tarih ve 2016-03/05 numaralı etik kurul onayı alındı. Tüm deneysel çalışmalarda hipogonadal aksın farklı çalıştığı zaman aralıkları göz önünde bulundurularak, henüz efektif çalışmaya başlamadığı için prepubertal (23-25 günlük), çalışmaya yeni başladığı adolesan (35-40 gün) ve düzenli çalışmaya devam ettiği yetişkin (2-3 aylık) dişi Sprague Dawley sıçanlar kullanıldı. Uludağ Üniversitesi Deney Hayvanları Yetiştirme Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden temin edilen sıçanlar, ısısı 20-24 °C olacak şekilde sabit tutulan, 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık (07.00-19.00 arası aydınlık) döngüsüyle çalışan bir ortamda barındırıldı ve herhangi bir su ve yem kısıtlaması yapılmadı.

Kisspeptin'in Noradrenalin Salıverilmesi Üzerine Etkisi

Beyin dilimlerinin hazırlanması ve inkübasyonu:

Dekapitasyon sonrası en kısa sürede çıkartılan beyinler önceden soğutulmuş ve oksijenlendirilmiş (%95 O₂ ve %5 CO₂ ile) fizyolojik Krebs içine alındı. Kullanılan Krebs çözeltisinin kompozisyonu şöyledir (mmol/L): NaCl 120, CaCl₂ 1.3, MgSO₄ 1.2, NaH₂PO₄ 1.2, KCl 3.5, NaHCO₃ 25 ve 10 mmol/L glukoz. Hızlı bir şekilde preoptik bölge diseke edildi ve doku dilimleyicisine (McIlwain) yerleştirilerek 0.3 mm kalınlığında dilimlendi. Dilimlenmiş doku, içinde soğuk ve oksijenlenmiş fizyolojik sıvı bulunan petri kabına alınıp ve fırça yardımıyla dilimler birbirlerinden ayrıldı. Elde edilen doku dilimleri fırça yardımıyla 0.3 ml oksijenlenmiş Krebs içeren ve 37°C dereceye ayarlanmış su banyosu içindeki inkübasyon kuyucuklarına, her bir kuyucukta 1 dilim olacak şekilde yerleştirildi^{25,26}. Bir sıçandan elde edilen dilimler her gruba n sayısı 1 olarak dağıtıldı ve her deney 7 kez tekrar edildi (her grup için n=7 sıçan). Bir saatlik preinkübasyon döneminde, dilimlerin inkübe edildikleri ortam her 15 dakikada bir taze oksijenlenmiş Krebs ile değiştirildi. Denge döneminin ardından aşağıdaki deney protokolleri uygulandı.

Deney Protokolü

Protokol 1: Prepubertal, adölesan ve yetişkin sıçanlardan hazırlanan preoptik dilimlerde bazal NA salıverilmesinin ve doku NA düzeylerinin incelenmesi

0.3 ml Krebs içeren inkübasyon kuyucuklarına yerleştirilen dilimler 60 dakikalık pre-inkübasyon döneminin ardından 60 dakika boyunca 0.3 ml Krebs içinde inkübasyona bırakıldı. Bu sürenin sonunda inkübasyon ortamları salıverilen NA ölçümü için toplandı ve NA oksidasyonunu önlemek için HClO₄ ile asitlendirildi (son konsantrasyon 0.4 N). Dokular ise 0.3 ml 0.4 N HClO₄ içine alınarak homojenize edildi. Homojenatın bir kısmı (50 µl) doku total protein ölçümü için kullanılırken, kalan homojenat santrifüj edildi (10 dakika, 12.000 rpm) ve elde edilen süpernatant doku NA düzeyinin ölçümü için kullanıldı.

Protokol 2: Prepubertal, adölesan ve yetişkin sıçanlardan hazırlanan preoptik dilimlerden NA salıverilmesi üzerine kisspeptidin etkisi:

Çalışmamızda kullanılacak kisspeptin dozunu belirlemek amacıyla değişen kisspeptin dozlarında (0,1, 1, 10, 40, 400 µM) adölesan sıçanlardan elde edilen dilimlerde tarama testi yapıldı ve çalışmanın devamında etkili bulunan 40 ve 400 µM dozlarında kullanıldı. Pre-inkübasyon döneminin ardından dilimler kisspeptin (40, 400 µM) içeren veya içermeyen ortamda 60 dakika boyunca inkübe edildi. İnkübasyon süresinin bitmesinin ardından dokular 0.4 N perklorik asit içine alındı. Bu sürenin sonunda toplanan inkübasyon ortamları ve dokular *Protokol 1*'de belirtildiği salıverilen ve doku NA düzeylerinin ölçümü için kullanıldı.

Protokol 3: Kisspeptinin preoptik dilimlerde NA salıverilmesi üzerine etkisinin ekstrasellüler Ca⁺² ile ilişkisi:

Protokol 2'de inkübasyon ortamına eklenen kisspeptinin preoptik dilimlerden NA salıverilmesini arttırdığı gösterildikten sonra, bu artışın ekstrasellüler Ca⁺² ile bağımlılığı Ca⁺² içermeyen ve ekstrasellüler Ca⁺² ile şelat oluşturarak onu bağlayan BAPTA (200 µM; 1,2-bis(o-aminophenoxy)ethane-N,N,N',N'-tetraacetic acid) eklenmiş Krebs kullanılarak test edildi.

Noradrenalin ölçümü

Dilimlerden salıverilen ve doku NA düzeyleri elektrokimyasal dedektör (Electrochemical cell: Model 5041, Guard cell: Model 5020) bağlantılı yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (ESA, Coulochem 3, Model 5300-32) sistemi kullanılarak ölçülmüştür. Bu sistemde mobil faz olarak 150 mM NaH₂PO₄ tamponu, (1 mM 1-Octane sulfonik asit, 100 µM EDTA, %15 Metanol), analitik kolon olarak da C₁₈ kolon (ESA C18 narrowbore) kullanıldı. Sistemde kolon sıcaklığı 30 °C olacak ve mobil faz akış hızı 0,4 ml/dakikaya ayarlandı. HClO₄ ile asitlendirilmiş inkübasyon ortamları (20 µl) ve doku süpernatant örnekleri (20 µl) direkt olarak HPLC sistemine enjekte edildi. Kromatografik analiz sonrası elde edilen pikler, 0,4 N asit içinde hazırlanan ve örneklerle paralel bir şekilde çalışılan standartların pikleri ile karşılaştırılarak miktar tayini yapıldı.

Protein Ölçümü

Ölçülen NA miktarları total doku proteinine oranlanarak verildi. Total doku protein düzeyi Lowry ve arkadaşlarının⁴⁶ yöntemine göre 50 µl doku homojenatı kullanılarak ölçüldü. Protein standartları koyun serum albümini kullanılarak 0,4 N HClO₄ içinde hazırlandı ve doku örnekleriyle birlikte çalışıldı.

İstatistiksel Analizler

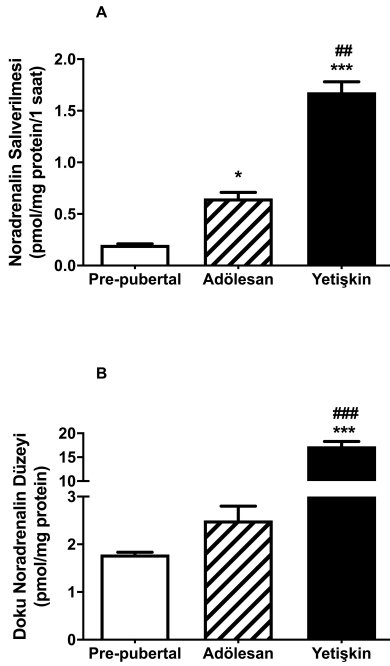
Elde edilen bütün değerler "ortalama ± standart sapma" şeklinde verildi. İstatistiksel analizler SPSS 22.0 programı kullanılarak yapıldı (SPSS Inc. Chicago, IL, USA). Verilerin normallik analizleri Kolmogorov-Smirnov Z testi ile gerçekleştirildi. Karşılaştırmalarda One Way ANOVA testi ardından post-hoc testi olarak, Tukey testi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel anlamlılık değeri p<0,05 olarak kabul edildi.

Bulgular

Prepubertal, adölesan ve yetişkin sıçanlardan hazırlanan preoptik dilimlerden bazal NA salıverilmesi ve doku NA düzeyleri:

Bir saatlik kontrol koşullarında bazal NA salıverilmesi prepubertal sıçanlarda 0,2 ± 0,01 pmol/mg protein,

adölesan sıçanlarda $0,65 \pm 0,06$ pmol/mg protein, yetişkin sıçanlarda ise $1,68 \pm 0,1$ pmol/mg protein bulundu. İstatistiksel olarak karşılaştırıldığında spontan NA salıverilmesinin adölesan ($p < 0,05$) ve yetişkin sıçanlarda ($p < 0,01$) prepubertal sıçanlara göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı (Şekil 1A). Doku NA düzeyleri prepubertal ve adölesan sıçanlarda sırası ile $1,79 \pm 0,05$ ve $2,50 \pm 0,3$ pmol/mg protein bulundu ($p > 0,05$). Yetişkin sıçanlarda ölçülen doku NA miktarının ise diğer iki yaş grubundaki sıçanlardan çok daha yüksek olduğu saptandı ($17,3 \pm 1$ pmol/mg protein; $p < 0,001$; Şekil 1B).



Şekil 1.

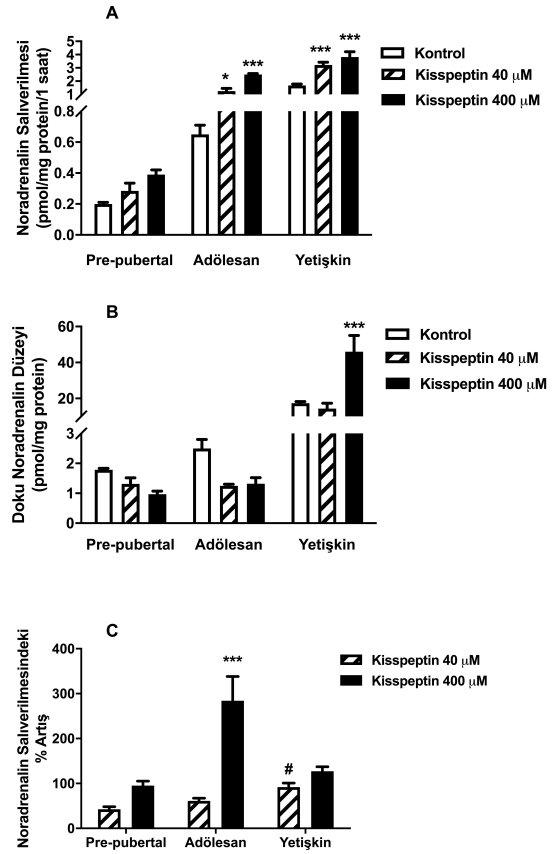
Yaşın MPOA'daki NA salıverilmesi (A) ve doku düzeyleri (B) üzerine etkisinin pre-pubertal, adölesan ve yetişkin dişi sıçanlarda değerlendirilmesi

Pre-pubertal, adölesan ve yetişkin sıçanlardan hazırlanan beyin dilimlerinin kontrol koşullarında 1 saatlik inkübasyon sonrası ortama salıverilen NA düzeyleri (A) ve inkübasyon sonrası homojenize edilen dokulardan elde edilen süpernatant doku NA düzeyleri (B) elektrokimyasal detektörlü HPLC aracılığı ile ölçüldü. Data ortalama \pm standart hata olarak sunuldu ($n=7$). * $p < 0,05$, *** $p < 0,001$ pre-pubertal gruba göre anlamlı; ## $p < 0,01$, ### $p < 0,001$ adölesan gruba göre anlamlı.

Prepubertal, adölesan ve yetişkin sıçanlardan hazırlanan preoptik dilimlerden NA salıverilmesi üzerine kisspeptinin etkisi:

İnkübasyon ortamına eklenen kisspeptin (40 ve 400 μ M) pre-pubertal sıçanlardan hazırlanan preoptik dilimlerden NA salıverilmesini hafif arttırsa da bu artış istatistiksel olarak anlamlılık seviyesine ulaşmadı (40 μ M için $0,29 \pm 0,05$ pmol/mg protein, 400 μ M için

$0,39 \pm 0,03$ pmol/mg protein; $p > 0,05$, Şekil 2A). Doku NA düzeylerinin de NA salıverilmesi ile benzer olarak 40 ve 400 μ M kisspeptin dozunda bir miktar azaldığı ancak bu azalmanın da anlamlı olmadığı tespit edildi ($p > 0,05$, Şekil 2B).



Şekil 2.

Kisspeptin dozlarının MPOA'daki NA salıverilmesi (A), doku düzeyleri (B) ve kontrole göre yüzde salıverilmesi (C) üzerine etkisinin pre-pubertal, adölesan ve yetişkin dişi sıçanlarda değerlendirilmesi

Pre-pubertal, adölesan ve yetişkin sıçanlardan hazırlanan beyin dilimlerinin kisspeptin dozları ile (40 ve 400 μ M) 1 saatlik inkübasyon sonrası ortama salıverilen NA düzeyleri (A) ve inkübasyon sonrası homojenize edilen dokulardan elde edilen süpernatant doku NA düzeyleri (B) elektrokimyasal detektörlü HPLC aracılığı ile ölçüldü. Grupların NA salınım yüzdeleri kontrol NA düzeylerine göre oranlanarak hesaplandı (C). Data ortalama \pm standart hata olarak sunuldu ($n=7$). * $p < 0,05$, *** $p < 0,001$ kendi kontrol grubuna göre anlamlı.

Adölesan sıçanlardan hazırlanan preoptik dilimlerde 40 μ M konsantrasyonda kisspeptin NA salıverilmesini bazal değeri olan $0,65 \pm 0,06$ pmol/mg proteinden $1,25 \pm 0,2$ pmol/mg proteine yükseltti ($p < 0,05$). İnkübasyon ortamındaki kisspeptin miktarı 400 μ M'a çıkartıldığında ise NA salıverilmesinin daha da arttığı saptandı ($2,5 \pm 0,08$ pmol/mg protein, $p < 0,001$, Şekil 2A). Doku NA düzeylerinin ise 40 ve 400 μ M

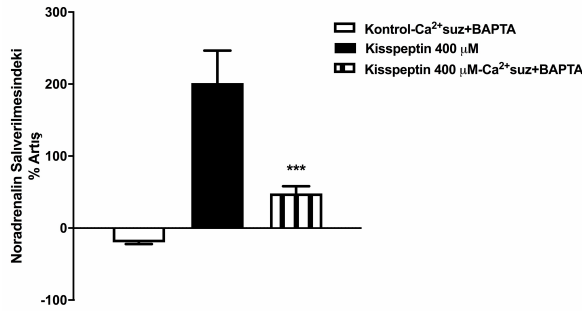
Kisspeptin'in Noradrenalin Salıverilmesi Üzerine Etkisi

kisspeptin konsantrasyonlarında bir miktar azaldığı ancak bu azalmanın anlamlılık seviyesine ulaşmadığı görüldü ($p>0,05$, Şekil 2B ve Şekil 2C).

Yetişkin sıçanlardan elde edilen veriler değerlendirildiğinde, 40 μM konsantrasyonda kisspeptinin NA salıverilmesini $3,22 \pm 0,2$ pmol/mg protein'e, 400 μM dozunda ise $3,82 \pm 0,4$ pmol/mg protein'e yükselttiği saptandı (her iki kisspeptin konsantrasyonu için de $p<0,001$; Şekil 2A). Doku NA düzeylerinin ise 400 μM kisspeptin ile anlamlı olarak arttığı görüldü ($p<0,001$, Şekil 2B ve Şekil 2C).

Kisspeptinin preoptik dilimlerde NA salıverilmesi üzerine olan etkisinde ekstrasellüler Ca^{2+} 'un rolü:

Kisspeptinin neden olduğu NA salıverilmesinde ekstrasellüler Ca^{2+} 'un rolü adölesan sıçanlardan hazırlanan preoptik dilimlerde test edildi ve ölçülen değerler kontrol koşullarda saptanan NA salıverilme miktarlarına göre yüzde değişim olarak hesaplandı. Buna göre inkübasyon ortamından ekstrasellüler Ca^{2+} 'un çıkartılması bazal NA salıverilmesini $\%19,7 \pm 2,5$, ($p>0,05$), 400 μM kisspeptin'in neden olduğu NA salıverilmesini ise anlamlı olarak azaldığı gözlemlendi ($\%153,3$; $p<0,001$, Şekil 3).



Şekil 3.

Ca^{2+} 'un kisspeptin ile indüklenen NA salıverilmesi üzerine etkisinin adölesan dişi sıçanlarda değerlendirilmesi

Adölesan sıçanlardan hazırlanan beyin dilimlerinin kisspeptin ile 1 saatlik normal Krebs ve Ca^{2+} suz Krebs+BAPTA çözeltisinde inkübasyon sonrası ortama salıverilen NA düzeyleri elektrokimyasal detektörlü HPLC aracılığı ile ölçüldü. Data ortalama \pm standart hata olarak sunuldu ($n=7$). *** $p<0,001$ Kisspeptin 400 μM grubunun Kisspeptin 400 μM - Ca^{2+} suz-BAPTA grubuna göre anlamlı.

Tartışma ve Sonuç

Noradrenerjik sistemin GnRH salıverilmesinin regülasyonunda önemli bir role sahip olduğu bilinmektedir²⁷. A1, A2 ve A6 noradrenerjik hücre grupları GnRH nöronlarının perikarya ve terminalerinde yerleşim gösterirler ve buradan MPOA ve medial bazal hipotalamusa projeksiyon yaparlar^{28,29}. NA salıverilmesi ile ilgili çalışmalarda, ovariektomize sıçanlarda

proestrus fazında LH dalgalanmasından hemen önce NA salıverilmesinin arttığı bildirilmiştir^{30,31}. GnRH nöronlarının adrenerjik reseptörlere sahip olduğu bilgisi de literatürde mevcuttur^{34,48}. Bu bilgilere ek olarak, NA sentez inhibisyonunun^{32,33}, alfa-adrenerjik reseptörlerin bloke edilmesinin^{34,35} veya A6 noradrenerjik çekirdeğin³⁶ elektrolitik lezyonunun sıçanlarda LH artışını baskıladığı da çalışmalar ile ortaya konmuştur. Farelerde yapılan diğer bir çalışmada da A2 ve A6 noradrenerjik hücrelerin GnRH nöronları ile direkt bağlantılı olduğu saptanmıştır⁴⁹. Elektrofizyoloji çalışmaları ile NA'nın GnRH nöron aktivitesi üzerinde direk bir etkisinin olduğu da gösterilmiştir³⁷. Bütün bu bulgular noradrenerjik sistemin GnRH salıverilmesinin regülasyonunda oldukça önemli bir role sahip olduğunu açık bir şekilde ortaya koymaktadır.

Kisspeptin ile bunun reseptörü olan GPR54'ün GnRH ve LH salıverilmelerinin regülasyonunda önemli bir role sahip olduğu özellikle son 10 yıldır yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir²⁻⁶. Kisspeptin preoptik bölgedeki GnRH nöronlarını stimüle ederek GnRH salıverilmesini artırır. Bu stimülasyonun, insan ve hayvanlarda pubertal gelişimin başlaması ve üreme fonksiyonları için gerekli ve temel bir fizyolojik fonksiyon olduğu araştırmacılar tarafından ortaya konmuştur³⁻⁷. Kisspeptinlerin pubertede ve hipotalamus-hipofiz-gonadal aksdaki kritik rollerinin aydınlatılması sonrası, infertilite ve üreme bozukluklarının tedavisinde yeni bir potansiyel terapötik hedef olarak görülmeye başlanmıştır⁴. Kisspeptinin GnRH salıverilmesi üzerinde sadece direkt etkili olmadığı, bazı düzenleyici mekanizmalar aracılığı ile GnRH salıverilmesi üzerinde indirekt etkisinin olabileceği bildirilmiştir³⁸. Bu çalışmalar detaylı incelendiğinde, GnRH salıverilmesi üzerinde etkili nöropeptid Y³⁹, agouti ilişkili protein⁴⁰ ve melanosit stimüle edici hormon⁴¹ gibi nöropeptidlerin kisspeptin ile direkt veya indirekt ilişkisinin olabileceği görülmektedir. Bu çalışmalara ek olarak nörotransmitterler ile ilgili yapılan çalışmalarda, kisspeptinin glutamat⁴², GABA⁴³ ve serotonin⁵⁰ gibi nörotransmitterler ile direkt veya indirekt ilişkisi olduğu rapor edilmiştir

NA ve kisspeptin ilişkisi literatürde detaylı incelendiğinde, Fernandois ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yaş ile beraber sıçan yumurtalıklarında kisspeptin ekspresyonunun anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir. Bununla birlikte yumurtalık NA düzeylerinin de yaş ile beraber arttığı ve bu artışın kisspeptin artışı ile yüksek korelasyon gösterdiği ortaya konmuştur⁴⁴. Fernandois ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada ise beta adrenerjik blokerlerin yumurtalık kisspeptin ekspresyonunu azalttığı bulgusu⁴⁵, kisspeptin ile noradrenerjik sistem arasındaki ilişki olabileceğini göstermiştir. Diğer taraftan alfa-1 antagonist prazosinin sıçanlarda MPOA'da kisspeptin ve GnRH ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir⁴⁶. Yukarı-

rıda özetlenen konu ile ilgili çalışmalar bu iki sistemin ilişkili olabileceğini göstermesine rağmen, kisspeptinin NA salıverilmesi üzerine direkt etkisi olup olmadığına dair herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızdaki bulgulardan ilki MPOA'daki spontan NA salıverilmesinin ve doku düzeylerinin gelişimsel dönemle ilişkili olarak arttığının gösterilmesidir. Bu bulgu literatürdeki daha önceki çalışmalar ile uyumludur^{27-31,44,45}. Yaş ile beraber MPOA'da kisspeptin ekspresyonunun değişimi ile ilgili literatürde herhangi bir çalışma olmamasına rağmen yumurtalıklarda yaş ile birlikte kisspeptin ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir^{44,46}. Çalışmamızdaki diğer bir önemli bulgu da adölesan ve yetişkin sıçanlardan (fakat prepubertal değil) elde edilen dilimlerin kisspeptin ile inkübasyonu sonucu NA salıverilmesinin artmış olmasıdır. Ancak bu artışın bazal NA salıverilmesine göre yüzdesi hesaplandığında en yüksek yüzde artışın adölesan grupta meydana gelmiş olmasıdır. Bu bulguların ışığında adölesan MPOA'daki noradrenerjik nöronların kisspeptine karşı daha duyarlı olduğu söylenebilir. Kisspeptin ile NA salıverilmesi adölesan ve yetişkin sıçanlarda artmasına rağmen, doku NA düzeyleri sadece yetişkin sıçanlarda değişiklik göstermiştir. Pre-pubertal ve adölesan sıçanlarda kisspeptin ile doku NA düzeylerinin bir miktar azaldığı ancak bu azalışın anlamlı olmadığı, yetişkin sıçanlarda ise düşük doz kisspeptin de değişmeyip yüksek doz kisspeptin ile arttığını gözlemledik. Bu durum ile, kisspeptinin pre-pubertal ve adölesan sıçanlarda veziküllerde biriken NA salıverilmesini uyardığını, ancak yetişkin sıçanlarda hem salıverilmeyi, hem de NA sentezini arttırdığı ileri sürülebilir. Ancak bu hipotezin ekspresyon çalışmaları ile desteklenmesi gerekmektedir. Diğer taraftan kisspeptin ile uyarılan NA salıverilmesinin, ekstrasellüler Ca²⁺ iyonlarına bağlı olması, salıverilmenin veziküler olabileceğini düşündürmekle, mekanizmanın tam olarak aydınlatılması (endojen firing veya voltaja duyarlı Na⁺ kanallarının rolü gibi) için daha fazla çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Beyin dilimlerini kullanarak daha önce yaptığımız çalışmaların bir kısmında, cinsiyete bağlı bir farklılık görmediğimiz için dişi sıçanları kullanmıştık^{25,51}. Her ne kadar, dişi sıçanlarda menstrual siklusun hipotalamus nörotransmitter düzeylerinin değiştirdiği gösterilmişse de⁵⁰, in vitro beyin dilimlerinde siklusun nörotransmitter salıverilmesi etkileyebileceği ile ilgili herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Siklusun in vitro nörotransmitter salıverilmesi üzerinde olası bir etkisinin olabileceği düşünülürse, bu çalışmada kullanılan yetişkin sıçanların sikluslarının göz ardı edilmiş olması, çalışma sonuçlarının yorumlanmasını sınırlayan bir olasılık gibi görülmektedir. Bu nedenle, konunun aydınlatılması için daha fazla çalışma yapılması gerektiği kanısındayız.

Sonuç olarak bu çalışma, kisspeptinin NA salıverilmesini direkt olarak arttırabildiğini göstermesi ve bu etkinin kisspeptin ile noradrenerjik sistemin direkt ilişkisinin ortaya koyan literatür bilgileri ile uyumlu olması açısından önemlidir. Hipotalamo-hipofizer-gonadal aks üzerinde kisspeptin molekülünün rolünün daha detaylı bir şekilde incelenerek ortaya konması, kisspeptin reseptör mutasyonlu hastalarda yeni tedavi seçeneklerinin araştırılması veya puperteden sorumlu hormonların salgılanmasının düzenlemeleri konusunda yeni çalışmalara ışık tutabilir.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Uludağ Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu.

Onay Tarihi: 16.02.2016

Karar No: 216-03/05

Kaynaklar

1. Herbison AE. Physiology of the adult gonadotropin-releasing hormone neuronal network. In: Plant T, Zeleznik A, eds. Knobil and Neill's Physiology of Reproduction. 4th ed. London: Elsevier 2015;399-467.
2. Seminara SB, Messenger S, Chatzidaki EE, et al. The GPR54 gene as a regulator of puberty. N Engl J Med 2003;349:1614-27.
3. Dhillo WS. Kisspeptin: a novel regulator of reproductive function. J Neuroendocrinol 2008;20:963-70.
4. Seminara SB, Crowley WF Jr. Kisspeptin and GPR54: discovery of a novel pathway in reproduction. J Neuroendocrinol 2008;20:727-31.
5. Jayasena CN, Dhillo WS, Bloom SR. Kisspeptin and the control of gonadotropin secretion in humans. Peptides 2009;30:76-82
6. de Roux N, Genin E, Carel JC, Matsuda F, Chaussain JL, Milgrom E. Hypogonadotropic hypogonadism due to loss of function of the KiSS1-derived peptide receptor GPR54. Proc Natl Acad Sci U S A 2003;100:10972-6.
7. Dungan HM, Gottsch ML, Zeng H, et al. The role of kisspeptin GPR54 signaling in the tonic regulation and surge release of gonadotropin-releasing hormone/luteinizing hormone. J Neurosci 2007; 27(44):12088-95.
8. Herbison AE. Estrogen positive feedback to gonadotropin-releasing hormone (GnRH) neurons in the rodent: the case for the rostral periventricular area of the third ventricle (RP3V). Brain Res Rev. 2008;57(2):277-287.
9. Han S-K, Gottsch ML, Lee KJ, et al. Activation of gonadotropin releasing hormone neurons by kisspeptin as a neuroendocrine switch for the onset of puberty. J Neurosci. 2005;25(49):11349-56.
10. Messenger S, Chatzidaki EE, Ma D, et al. Kisspeptin directly stimulates gonadotropin releasing hormone release via G protein-coupled receptor 54. Proc Natl Acad Sci U S A 2005;102:1761-6.
11. Matsui H, Takatsu Y, Kumano S, Matsumoto H, Ohtaki T. Peripheral administration of metastatin induces marked gonadotropin release and ovulation in the rat. Biochem Biophys Res Commun 2004;320:383-8.
12. Navarro VM, Castellano JM, Fernández-Fernández R, et al. Effects of KiSS-1 peptide, the natural ligand of GPR54, on follicle-stimulating hormone secretion in the rat. Endocrinology 2005;146:1689-97.

Kisspeptin'in Noradrenalin Salıverilmesi Üzerine Etkisi

13. Shahab M, Mastronardi C, Seminara SB, Crowley WF, Ojeda SR, Plant TM. Increased hypothalamic GPR54 signaling: a potential mechanism for initiation of puberty in primates. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:2129–34.
14. Sawyer CH. First Geoffrey Harris Memorial lecture. Some recent developments in brain-pituitary-ovarian physiology. *Neuroendocrinology* 1975;17: 97–124.
15. Weiner RI, Ganong WF. Role of brain monoamines and histamine in regulation of anterior pituitary secretion. *Physiol Rev* 1978; 58: 905–976.
16. Gallo RV. Neuroendocrine regulation of pulsatile luteinizing hormone release in the rat. *Neuroendocrinology* 1980; 30: 122–131.
17. Kalra SP. Neural circuitry involved in the control of LHRH secretion: a model for preovulatory LH release. *Front Neuroendocrinol* 1986; 9: 31–75.
18. Ramirez VD, Ramirez AD, Slamet W, Nduka E. Functional characteristics of the luteinizing hormone-releasing hormone pulse generator in intact, unrestrained female rabbits: activation by norepinephrine. *Endocrinology* 1986; 118: 2331–2339.
19. Terasawa E, Krook C, Hei DL, Gearing M, Schultz NJ, Davis GA. Norepinephrine is a possible neurotransmitter stimulating pulsatile release of luteinizing hormone-releasing hormone in the rhesus monkey. *Endocrinology* 1988; 123: 1808–1816.
20. Pau KY, Hess DL, Kaynard AH, Ji WZ, Gliessman PM, Spies HG. Suppression of mediobasal hypothalamic gonadotropin-releasing hormone and plasma luteinizing hormone pulsatile patterns by phentolamine in ovariectomized rhesus macaques. *Endocrinology* 1989; 124: 891–898.
21. Pau KY, Gliessman PM, Oyama T, Spies HG. Disruption of GnRH pulses by anti-GnRH serum and phentolamine obliterates pulsatile LH but not FSH secretion in ovariectomized rabbits. *Neuroendocrinology* 1991; 53: 382–391.
22. Kafa MI, Eyigör Ö. Kisspeptins and Kisspeptin Neurons: Effects on Reproductive System and Hypothalamic Localizations. *Uludağ Tıp Fakültesi Dergisi* 2011;37 (1) 53-60,
23. Francis Pau KY, Cyrus JL, Cowles A, Yang SP, Hess DL, Spies HG. Possible Involvement of Norepinephrine Transporter Activity in the Pulsatility of Hypothalamic Gonadotropin-Releasing Hormone Release: Influence of the Gonad. *Journal of Neuroendocrinology* 1998; 10:21–29.
24. Tassigny X, Ackroyd K.J, Chatzidaki E.E, Colledge WH. Kisspeptin Signaling Is Required for Peripheral But Not Central Stimulation of Gonadotropin-Releasing Hormone Neurons by NMDA. *The Journal of Neuroscience*, June 23, 2010. 30(25):8581– 8590.
25. Gul Z, Buyukuysal MC, Buyukuysal RL. Brain slice viability determined under normoxic and oxidative stress conditions: involvement of slice quantity in the medium. *Neurological Research* 2020;42:228-238.
26. Gul Z, Demircan C, Bagdas D, Buyukuysal RL. Aging protects rat cortical slices against to oxygen-glucose deprivation induced damage. *International Journal of Neuroscience* 2020;1-9.
27. Herbison AE. Noradrenergic regulation of cyclic GnRH secretion. *Rev Reprod* 1997;2(1):1– 6.
28. Helena CVV, Szawka RE, Anselmo-Franci JA. Noradrenaline involvement in the negative-feedback effects of ovarian steroids on luteinizing hormone secretion. *J Neuroendocrinol* 2009;21(10):805–12.
29. Haywood SA, Simonian SX, van der Beek EM, Bicknell RJ, Herbison AE. Fluctuating estrogen and progesterone receptor expression in brainstem norepinephrine neurons through the rat estrous cycle. *Endocrinology* 1999;140(7):3255–63.
30. Szawka RE, Franci CR, Anselmo-Franci JA. Noradrenaline release in the medial preoptic area during the rat oestrous cycle: temporal relationship with plasma secretory surges of prolactin and luteinising hormone. *J Neuroendocrinol* 2007;19(5):374–382.
31. Szawka RE, Poletini MO, Leite CM, et al. Release of norepinephrine in the preoptic area activates anteroventral periventricular nucleus neurons and stimulates the surge of luteinizing hormone. *Endocrinology* 2013;154(1):363–374.
32. Gnodde HP, Schuiling GA. Involvement of catecholaminergic and cholinergic mechanisms in the pulsatile release of LH in the longterm ovariectomized rat. *Neuroendocrinology* 1976;20(3):212–23.
33. Kalra PS, Kalra SP, Krulich L, Fawcett CP, McCann SM. Involvement of norepinephrine in transmission of the stimulatory influence of progesterone on gonadotropin release. *Endocrinology* 1972;90(5):1168–76.
34. Le W, Berghorn KA, Smith MS, Hoffman GE. 1-Adrenergic receptor blockade blocks LH secretion but not LHRH cFos activation. *Brain Res* 1997;747(96):236–45.
35. Weick RF. Acute effects of adrenergic receptor blocking drugs and neuroleptic agents on pulsatile discharges of luteinizing hormone in the ovariectomized rat. *Neuroendocrinology* 1978;26(2):108–17.
36. Anselmo-Franci JA, Franci CR, Krulich L, Antunes-Rodrigues J, McCann SM. Locus coeruleus lesions decrease norepinephrine input into the medial preoptic area and medial basal hypothalamus and block the LH, FSH and prolactin preovulatory surge. *Brain Res* 1997;767(2):289–296.
37. Han S-K, Herbison AE. Norepinephrine suppresses gonadotropin releasing hormone neuron excitability in the adult mouse. *Endocrinology* 2008;149(3):1129–35.
38. Marraudino M, Miceli D, Farinetti A, Ponti G, Panzica G, Gotti S. Kisspeptin innervation of the hypothalamic paraventricular nucleus: sexual dimorphism and effect of estrous cycle in female mice. *J Anat* 2017;230:775–86.
39. Navarro VM, Castellano JM, McConkey SM, et al. Interactions between kisspeptin and neurokinin B in the control of GnRH secretion in the female rat. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2011;300:E202–E210.
40. Padilla SL, Qiu J, Nestor CC, et al. AgRP to Kiss1 neuron signaling links nutritional state and fertility. *Proc Natl Acad Sci USA Biol Sci* 2017: 201621065.
41. Manfredi-Lozano M, Roa J, Ruiz-Pino F, et al. Defining a novel leptin-melanocortin-kisspeptin pathway involved in the metabolic control of puberty. *Mol Metab* 2016;5:844–57.
42. Min L, Adeola O, Carroll RS, Kaiser UB. Glutamate Acts as a Cofactor in the Activation of KISS1R by Kisspeptin, Signaling Originating from Membrane Receptors. *Endocrine Society* 2013; SUN-402-SUN-402.
43. Cheong RY, Czielesky K, Porteous R, Herbison AE. Expression of ESRI in glutamatergic and GABAergic neurons is essential for normal puberty onset, estrogen feedback, and fertility in female mice. *J Neurosci* 2015;35:14533–43.
44. Fernandois D, Na E, Cuevas F, Cruz G, Lara H, Paredes AH. Kisspeptin is involved in ovarian follicular development during aging in rats. *J Endocrinol* 2016;228:161–70.
45. Fernandois D, Cruz G, Na EK, Lara HE, Paredes AH. Kisspeptin level in the aging ovary is regulated by the sympathetic nervous system. *J Endocrinol* 2017;232:97–105.
46. Kalil B, Ribeiro AB, Leite CM, et al. The Increase in Signaling by Kisspeptin Neurons in the Preoptic Area and Associated Changes in Clock Gene Expression That Trigger the LH Surge in Female Rats Are Dependent on the Facilitatory Action of a Noradrenaline Input. *Endocrinology* 2016;157:323–35.
47. Du XJ, Bobik A, Esler MD, Dart MA. Effects of Intracellular Ca²⁺ Chelating on Noradrenaline Release in Normoxic and Anoxic Hearts. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 1997;24:819-23.

48. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *Journal of Biological Chemistry* 1951;193: 265-275.
49. Campbell RE, Herbison AE. Definition of brainstem afferents to gonadotropin-releasing hormone neurons in the mouse using conditional viral tract tracing. *Endocrinology* 2007;148:5884-90.
50. Barth C, Villringer A, Sacher J. Sex hormones affect neurotransmitters and shape the adult female brain during hormonal transition periods. *Front Neurosci* 2015;37:1-20.
51. Demircan C, Gul Z, Buyukuysal RL. High glutamate attenuates S100B and LDH outputs from rat cortical slices enhanced by either oxygen-glucose deprivation or menadione. *Neurochemical research* 2014;39:1232-1244.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Hemodiyaliz Tedavisi Gören Diyabetik Hastalarda Ölçülen HbA1c Değerlerindeki Değişkenliğin Sağkalım ile İlişkisi

Cihan UYSAL¹, Seher KIR¹, Nurol ARIK²

¹ Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Genel Dahiliye Bilim Dalı, Samsun.

² Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, Samsun.

ÖZET

Hemodiyaliz hastalarının yaklaşık üçte birini oluşturan diyabetik grupta sağkalım diyabetik olmayanlara kıyasla daha kısadır. Diyabetik hastalarda glukoz ve HbA1c değişkenliğinin artmasının, sağkalımı olumsuz yönde etkilediği gözlenmiştir. Çalışmamızda hemodiyaliz yapılan diyabetik hastalarda HbA1c ölçümlerindeki değişkenlik ile sağkalım arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık. Çalışmamızda Ocak 2006 ile Aralık 2014 tarihleri arasında en az bir yıl süreyle merkezimizde hemodiyaliz yapılmış ve en az dört adet HbA1c ölçümü olan diyabetik böbrek yetmezliği hastaları retrospektif olarak değerlendirildi. Her hasta için değişkenlik ölçütü olarak hemodiyaliz yapıldığı süreçte ölçülen HbA1c, hemoglobin ve glukoz ölçümlerinin standart sapma (SD) ve varyasyon katsayısı (CV) kullanıldı. Çalışmaya dahil edilen 38 hastanın (21E, 17K) yaş ortalaması 62,1±11,86 (24-81) yıl ve ortalama sağkalım süresi 67,4±40,6 ay olup 20'si (%52,6) hayatını kaybetmişti. Hastalarda ortalama hemoglobin 10,8±1,0 mg/dl, glukoz 87±68 mg/dl ve HbA1c %7,1±1,4'tü. Değişkenlik en fazla glukozda (%31,7) sonra HbA1c'de (%12,4) ve en az hemoglobindeydi (%10,6). Cox regresyon analizinde sağkalım süresiyle yaş, kronik böbrek hastalığı süresi, ortalama hemoglobin ve HbA1c ilişkili bulundu (p=0,036, p=0,001, p=0,001, p=0,001, sırasıyla). Hastaların HbA1c, glukoz ve hemoglobin ölçümleri için hesaplanan SD ve CV değerleriyle sağkalım süreleri arasında ilişki saptanmadı (p>0,05, her biri için). Hastalar HbA1c'ye göre iki gruba ayrıldı (Grup 1: <%8,5 ve grup 2: ≥%8,5). Sağkalım hızları Kaplan-Meier yöntemi kullanılarak değerlendirildi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,021). Elde ettiğimiz veriler diyabetik hemodiyaliz hastalarında artmış HbA1c ve azalmış hemoglobin değerlerinin mortalite riskinde artış ile ilişkili olduğunu fakat normal böbrek fonksiyonuna sahip diyabetik hastalardan farklı olarak HbA1c değişkenliğinin sağkalım süresi ile ilişkili olmadığını desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Hemodiyaliz. Diyabet. HbA1c değişkenliği. Kronik böbrek hastalığı. Sağkalım.

The Relationship between Variability in Measured HbA1c Values and Survival in Diabetic Patients Undergoing Hemodialysis Treatment

ABSTRACT

Survival of the diabetic patients, which accounts for approximately one-third of hemodialysis patients, is shorter than non-diabetics. Increase in variability of glucose and HbA1c negatively affects survival in diabetic patients. In this study, we aimed to evaluate the relationship between HbA1c variability and survival in diabetic hemodialysis patients. We evaluated diabetic patients receiving hemodialysis for at least one year and had at least four HbA1c measurements retrospectively. The standard deviation (SD) and coefficient of variation (CV) of the HbA1c, hemoglobin and glucose were used as the index of variability for each patient. The mean age of 38 patients (21M, 17F) was 62.1±11.86 (24-81) years, the mean survival time was 67.4±40.6 months. Twenty (52.6%) patients died in the follow-up. The mean values of hemoglobin, glucose and HbA1c was 10.8±1.0 mg/dl, 87±68 mg/dl and 7.1±1.4%, respectively. The variability was greatest in glucose (31.7%), then in HbA1c (12.4%) and least in hemoglobin (10.6%). In Cox regression analysis, age, chronic kidney disease duration, hemoglobin and HbA1c were found to be related with survival (p=0.036, p=0.001, p=0.001, p=0.001, respectively). There was no relationship between the survival and the SD and CV values calculated for HbA1c, glucose and hemoglobin (p> 0.05, for all). The patients were divided into two groups according to HbA1c values (Group 1:<8.5% and group 2:≥8.5%). and a statistically significant difference was found between the groups by Kaplan-Meier method (p=0.021). We found that the increased HbA1c and decreased hemoglobin values in diabetic hemodialysis patients are associated with an increased risk of mortality, but HbA1c variability is not associated with survival unlike diabetic patients with normal renal function.

Key Words: Hemodialysis. Diabetes. HbA1c variability. Chronic renal disease. Survival.

Geliş Tarihi: 18.Nisan.2020
Kabul Tarihi: 07.Ağustos.2020

Dr. Seher KIR
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları AD,
Atakum / Samsun.
Tel: 0362 312 19 19
E-posta: seherkr@yahoo.com

Yazarların ORCID ID Bilgisi:
Cihan UYSAL: 0000-0002-6214-0354
Seher KIR: 0000-0003-2835-1745
Nurol ARIK: 0000-0001-5278-5207

Kronik böbrek hastalığı (KBH) dünyada ve ülkemizde önemli bir halk sağlığı sorunudur ve genel popülasyonda KBH oranı %11-13 arasındadır¹. Chronic Renal Disease in Turkey (CREDIT) çalışmasında ülkemizde genel erişkin popülasyonda KBH prevalansı %15,7 olarak bulunmuştur². KBH seyirinde hastalarda mortalite artmıştır ve hastalık ilişkili morbidite ve mortalite son dönem böbrek yetmezliği gelişiminden çok daha önce ortaya çıkmaktadır. Yüksek mortalite nedenleri arasında hastaların genellikle ileri yaşta olmaları, yetersiz beslenme ve böbrek yetmezliğine eşlik eden diyabetes mellitus, kardiyovasküler hastalıklar, enfeksiyon, malignite gibi hastalıkların bulunması sayılabilir³.

Hemodiyaliz yapılan hastalarda da hastaneye yatış ve mortalite oranlarının yüksek seyretmesi önemli bir sorundur⁴ ve en önemli mortalite nedeni kardiyovasküler olaylardır⁵. Ülkemizde kronik hemodiyaliz programında izlemde olan hastaların etiyolojik nedenlerini incelediğimizde en sık %35,8 ile diyabet ve %27,38 ile hipertansiyon bulunmaktadır⁵. Diyabetik hemodiyaliz hastalarında sağkalım diyabetik komplikasyonlar ve komorbid durumlar nedeniyle daha kısadır⁶. Hiperglisemi, diyabetik nefropati gelişmesinde en önemli faktör olup ilerlemesi sıkı glisemik kontrol ile yavaşlatılabilir⁷.

Günümüzde glikozile hemoglobin (HbA1c) diyabetik hasta grubunda kan şekerinin takibinde kullanılan en önemli ve güvenilir parametredir. Diyabetik KBH hastalarında da glisemik takipte HbA1c kullanılmaktadır ve yılda 2-4 kez takip edilmesi önerilmektedir. Standardize edilmiş yöntemlerle ölçüm yapıldığında HbA1c değeri \geq %6,5 olması diyabet ve %5,7-6,5 arası değerlerde olması ise pre-diyabetik durum için tanı koydurucudur⁸. Hasta takibinde hedeflenen HbA1c değeri olarak yaklaşık %7 olmalıdır. Diyaliz yapılan hastalarda ise HbA1c hedef değerinin %7-8 olması önerilir. Yüksek hipoglisemi riski ve ek komorbid durumu olanlarda HbA1c hedefi %8'in üzerinde tutulabilir⁹.

HbA1c değeri ile diyabetik komplikasyonların gelişimi ve hastaların sağkalımı arasında ilişki olduğu bilinmektedir fakat hiperglisemiden bağımsız olarak glisemik değişkenliğin de hastalığın prognozunu olumsuz etkilediği gösterilmiştir¹⁰. Günümüzde glisemik değişkenlik kısa ve uzun dönem olmak üzere iki şekilde değerlendirilmektedir. Gün içinde ölçülen kan glukoz düzeyleri kısa dönem değişkenliği göstermektedir. HbA1c değişkenliğinin uzun dönem glisemik değişkenliği yansıtabileceği öngörülerek HbA1c ölçümlerindeki değişkenliğin mortalite ve diyabetik komplikasyonlar ile ilişkisi bazı çalışmalarda değerlendirilmiştir¹⁰⁻¹³. Çalışmaların sonucu diyabetik hastalarda HbA1c değişkenliğinin artmasının sağkalımı olumsuz yönde etkilediği ve diyabetik komplikasyon gelişimi ile ilişkili olduğu yönündedir¹⁰⁻¹². Bu bilgiler ışığında çalışmamızda, diyabetik hemodiyaliz hastala-

rında HbA1c ölçümlerindeki değişkenlik ile hastaların sağkalımı arasında ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi diyaliz merkezinde 01.01.2006-31.12.2014 tarihleri arasında en az bir yıl süreyle hemodiyaliz yapılan 18 yaş ve üstü ve en az dört HbA1c ölçümü olan diyabetik hastaları dahil ettik. Hastaların verileri diyaliz merkezi hasta dosyalarından ve hastane bilgi sisteminden elde edildi. Takipten çıkan hastaların son durumlarıyla ilgili bilgiler MERNİS (Merkezi Nüfus İdare Sistemi) üzerinden elde edildi. Hastaların laboratuvar verileri elde edilirken HbA1c ile aynı zamanda bakılan glukoz ve hemoglobin ölçümleri kullanıldı. HbA1c (%4,0-6,0) ölçümleri spektrofotometrik yöntemiyle, glukoz (70-110 mg/dl) ölçümleri ise hegzokinaz yöntemiyle ve hemoglobin (kadınlarda 12-15 mg/dl, erkeklerde 13-17 mg/dl) ölçümü elektriksel impedans yöntemiyle LH 750 analizatörde yapılmıştır.

Her hasta için HbA1c, hemoglobin ve glukoz parametrelerinin değişkenliği hesaplandı. "Değişkenlik" (variability) ölçüsü olarak, merkezimizde hemodiyaliz tedavisi yapıldığı süreçte üç aylık aralar ile ölçülen HbA1c, hemoglobin ve glukoz ölçümlerinden oluşan serilerin standart sapma (SD) ve varyasyon katsayısı (CV) kullanıldı. Varyasyon katsayısı "CV= standart sapma/ortalama x 100" formülü ile hesaplandı.

Çalışma etik kurul onayı Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından verilmiştir (OMÜ KAEK 2015/243). Çalışma süresince İnsan Hakları Helsinki Deklarasyonu'na sadık kalınmıştır.

Biyoistatistiksel Analiz

Verilerin hesaplanmasında Microsoft Excel 2010 kullanılmıştır. Analizler ve tanımlayıcı istatistikler için ise SPSS versiyon 15.0 kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadıkları Kolmogorov Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile değerlendirildi. Tanımlayıcı veriler normal dağılımlı değişkenler için ortalama±standart sapma ve normal dağılımlı olmayan değişkenler için medyan ve çeyrekler arası açıklık (IQR) kullanılarak verildi. Kategorik veriler frekans (yüzde) olarak verildi. Hastaların sağkalım analizi için Kaplan-Meier testi kullanıldı. Değişkenlerin sağkalım ile ilişkisi geriye doğru seçim yöntemi ile Cox regresyon analiziyle değerlendirildi. Spearman's rho testi ile korelasyon analizi yapıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

Hemodiyaliz Hastalarında HbA1c Değişkenliği

Bulgular

Çalışmaya diyaliz merkezinde takip edilen toplam 38 hasta dahil edildi. Hastaların klinik ve sosyodemografik özellikleri Tablo I'de verilmiştir. Hastaların yaş ortalaması $62,1 \pm 11,86$ (24-81) yıl olup 21'i (%55,3) erkekti. Hastaların 5'i (%13,1) tip 1 diyabet, 33'ü (%86,9) tip 2 diyabet tanılıydı. Hastaların ortalama diyabetik tanı süresi $18,0 \pm 9,3$ (2-46) yıl ve ortalama KBH tanı süresi $8,3 \pm 4,3$ (2-20) yıldır. Takip süreleri açısından değerlendirildiğinde hastaların 12'si (%31,5) 12-24 ay arasında takip edilmiş, 26'sı (%68,5) 24 aydan daha uzun süre takip edilmişti. Ayrıca hastaların takip süresince yapılan ortalama HbA1c ölçümü sayısı 8,5 (14) olarak saptandı. Hastalarda en sık komorbid hastalık olarak %92,1 ile hipertansiyon saptandı. Hastaların nefropati dışındaki diyabete bağlı komplikasyonları incelendiğinde en sık olarak 20 (%52,6) hastada koroner arter hastalığı ve 19 (%50) hastada retinopati öyküsü mevcuttu. Hastaların diyabet tedavileri değerlendirildiğinde hastaların 32'si (%84,2) insülin kullanmaktayken 6 (%15,8) hasta ise sadece diyabetik diyet ile takipliydi.

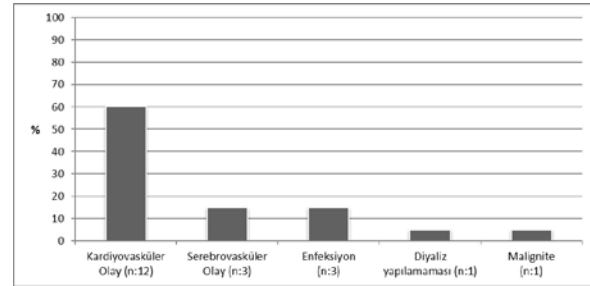
Tablo I. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

	Ortalama \pm SD (n=38)	Minimum- Maksimum
Yaş (yıl)	$62,18 \pm 11,86$	24-81
Diyabet tanı süresi (yıl)	$17,9 \pm 9,1$	2-46
KBH tanı süresi (yıl)	$8,3 \pm 4,3$	2-20
Sağkalım süresi (ay)	$67,4 \pm 40,6$	17-178
HbA1c ölçümü sayısı, medyan (IQR)	8,5 (14)	4-34
	Sayı (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet (erkek)	21	55,3
Diyabet tipi		
Tip 1	5	13,1
Tip 2	33	86,9
Eşlik eden hastalıklar		
Hipertansiyon	35	92,1
Kronik kalp yetmezliği	10	26,3
Periferik arter hastalığı	5	13,2
Serebrovasküler hastalık	2	5,3
Diyabet komplikasyonları		
Nefropati	38	100
Koroner Arter Hastalığı	20	52,6
Retinopati	19	50
Diyabetik ayak ya da ekstremiteler amputasyonu	10	26,3
Nöropati	5	13,2
Mortalite (eksitus)	20	52,6

* SD; Standart sapma, IQR; Çeyrekler arası açıklık, KBH; Kronik böbrek hastalığı.

Değerlendirme sırasında hastaların 20'si (%52,6) hayatını kaybetmişti. Hastaların sağkalım süresi hemodiyalize başladığı tarihten ölüm tarihi ya da halen

yaşamakta ise son takip tarihine kadar olan süre olarak değerlendirildi. Hastaların ortalama sağkalım süresi $67,4 \pm 40,6$ (17-178) ay olarak tespit edildi. Ölmüş olan 20 hastanın ortalama sağkalım süresi $60,3 \pm 26,6$ ay ve halen yaşamakta olan 18 hastanın ortalama sağkalım süresi $75,2 \pm 51,5$ ay olarak tespit edildi. Hastaların ölüm nedenleri değerlendirildiğinde en sık neden %60 (n:12) ile kardiyovasküler olaylardı (Şekil 1).



Şekil 1.
Hastaların ölüm nedenleri.

Hastaların HbA1c ile eş zamanlı ölçülen laboratuvar parametreleri ve hesaplanan değişkenlik parametrelerinin ortalama ve medyan değerleri Tablo II'de gösterilmiştir. Buna göre hastaların ortalama hemoglobin değeri $10,8 \pm 1,0$ mg/dl, glukoz değeri 187 ± 68 mg/dl ve HbA1c değeri $7,1 \pm 1,4$ olarak bulundu. Hastaların HbA1c ölçümlerinin oluşturduğu serinin ortalama, SD ve CV değerleri her hasta için ayrı hesaplandı. "HbA1c değişkenliği" göstergesi olarak hesaplanan HbA1c SD ve HbA1c CV değerleri kullanıldı. Aynı yöntemle hemoglobin ve glukoz ölçümleri için de değişkenlikler hesaplandı. CV dağılımı ya da değişimi ifade etmekte SD'ye nazaran daha güçlü olması nedeniyle değişkenlik ölçütü olarak CV göz önüne alındı. Değişkenliğin en fazla glukozda (%31,7) sonra HbA1c'de (%12,4) ve en az hemoglobinde (%10,6) olduğu tespit edildi.

Tablo II. Hastalara ait laboratuvar parametreleri ve hesaplanan değişkenlik değerleri

	Ortalama \pm SD	Medyan (IQR)
Hemoglobin (g/dL)	$10,8 \pm 1,0$	10,9 (0,9)
Glukoz (mg/dL)	187 ± 68	179,4 (85,4)
HbA1c (%)	$7,1 \pm 1,4$	6,83 (1,7)
Hemoglobin SD	$1,13 \pm 0,5$	1,04 (0,33)
Glukoz SD	$62,2 \pm 37,0$	49,1 (58,3)
HbA1c SD	$0,92 \pm 0,56$	0,83 (0,69)
Hemoglobin CV (%)	$10,6 \pm 4,4$	9,8 (3,1)
Glukoz CV (%)	$31,7 \pm 12,5$	30,7 (19,3)
HbA1c CV (%)	$12,4 \pm 6,1$	11,7 (7)

*SD; Standart sapma, IQR; Çeyrekler arası açıklık, CV; Varyasyon katsayısı

Önceki analizlerde belirlenen olası risk faktörleri kullanılarak multivaryant analiz ile sağkalımı öngörmedeki bağımsız etkenler iki model halinde geriye doğru seçim yöntemi ile Cox regresyon analizi yapılarak incelendi (Tablo III). Hemogloblin, glukoz ve HbA1c için hesaplanan SD değerleri model 1 içerisine dahil edilirken CV değerleri model 2 içerisine dahil edildi. Her iki modelin ortak sonucuna göre anlamlı çıkan parametreler yaş, KBH süresi, hemogloblin ve HbA1c ortalama değerleriydi ($p=0,036$, $p=0,001$, $p=0,001$, $p=0,001$, sırasıyla). Artmış yaş ve HbA1c değerlerinin azalmış sağkalım süresi ile ve artmış hemogloblin değeri ve KBH süresinin ise artmış sağkalım süresi ile ilişkili olduğu saptandı. Uzun KBH süresinin artmış sağkalım ile ilişkili saptanması sağkalım süresinin hemodiyaliz başlangıcından itibaren olan takip süresi olması nedeni ile olabilir. Hastaların HbA1c, glukoz ve hemogloblin ölçümleri için hesaplanan SD ve CV değerleri ile hastaların sağkalım süreleri arasında ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Yapılan Spearman's rho analizinde de HbA1c SD, HbA1c CV ve ortalama HbA1c değerleri ile sağkalım süresi arasında korelasyon tespit edilmedi ($p=0,379$, $p=0,538$, $p=0,224$, sırasıyla) (Tabloda gösterilmemiştir).

Tablo III. Hastalarda mortaliteyi etkileyen faktörlerin Cox regresyon analiz sonuçları

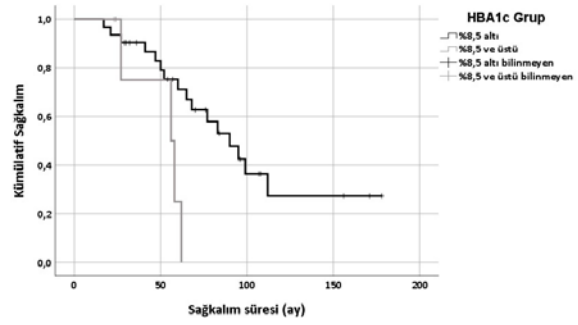
	OR (%95,0 CI)	P değeri
Model 1 ^a ve Model 2 ^b ortak sonucu		
Yaş	1,066 (1,004-1,133)	0,036
KBH süre	0,704 (0,571-0,869)	0,001
Hemogloblin (g/dL)	0,364 (0,198-0,668)	0,001
HbA1c (%)	2,063 (1,343-3,169)	0,001

* SD; Standart sapma, CI; Güven aralığı, OR; Odds oranı, KBH; Kronik böbrek hastalığı.

^aModel 1'de yaş, cinsiyet, diyabet süre, kronik böbrek hastalığı süre, hemogloblin, glukoz, HbA1c, HbA1c SD, hemogloblin SD ve glukoz SD parametreleri kullanılmıştır (X^2 : 23,718, $p < 0,001$).

^bModel 2'de yaş, cinsiyet, diyabet süre, kronik böbrek hastalığı süre, hemogloblin, glukoz, HbA1c, HbA1c CV, hemogloblin CV ve glukoz CV parametreleri kullanılmıştır (X^2 : 23,718, $p < 0,001$).

Hastalar HbA1c değerine göre %8,5 altında olanlar (n:31) ve %8,5 ve üzerinde olanlar (n:7) olarak iki gruba ayrıldı. Mortalite HbA1c değeri %8,5 ve üzerinde olanlarda %57,1 iken HbA1c değeri %8,5 altında olanlarda %51,6 olarak bulundu ve bu gruplara göre hastaların sağkalım hızları Kaplan-Meier yöntemi kullanılarak değerlendirildi (Şekil 2). Her 2 grup sağkalımı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (Log rank, $p=0,021$).



Şekil 2.

Hastaların Kaplan-Meier sağkalım analizi.

Tartışma ve Sonuç

Diyabetik son dönem böbrek yetmezliği hastalarında sağkalım, diyabetik olmayanlara kıyasla komorbid durumlar ve diyabetik komplikasyonlar nedeniyle daha kısadır⁶. Normal böbrek fonksiyonlarına sahip diyabetik hasta grubunda HbA1c'deki azalma diyabetik komplikasyonlarda azalmaya neden olur¹⁴. Benzer şekilde diyabetik kronik hemodiyaliz programındaki hastalarda HbA1c'nin %8,5 üzerinde olması artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur¹⁵. Biz de çalışmamızda aynı şekilde diyabetik hemodiyaliz hastalarında HbA1c'nin %8,5 ve üzerinde olmasının artmış mortalite ile ilişkili olduğunu bulduk. Bu durum artmış hipergliseminin kardiyovasküler riski artırması ile ilişkili olabilir. Nitekim hasta grubumuzda en sık mortalite nedeni %60 ile kardiyovasküler olaylar olarak saptanmıştır. Ayrıca bu grupta daha yoğun uygulanan glisemik tedavi ile ortaya çıkan hipoglisemi sıklığının da mortalite üzerine indirekt etkisi olmuş olabilir.

Glukoz değişkenliği için kullanılan çeşitli tanımlamalar vardır. Çoğunlukla, hastaların kan şekeri düzeyinde öğünler sonucu oluşan yükselme ve düşmeye bağlı gün içi dalgalanmalar ifade edilir. Kılavuzlarda hasta izleminde rutin takipte kullanılması önerilen glisemik değişkenlikte artışın diyabetik hastalarda mortaliteyi artırdığı düşünülmektedir. Glisemik değişkenliğin, kısa ve uzun dönem olmak üzere iki boyutu vardır. Gün içinde ölçülen kan glukoz düzeyleri değişkenlik için kısa süreli değerlendirme sağlarken günden güne, haftadan haftaya veya aydan aya değişimlerin de değerlendirilmesi mümkündür. HbA1c değişkenliği aracılığıyla glisemik değişkenliği uzun dönemde değerlendirmemiz mümkün olmaktadır^{12,13}. Bu amaçla yapılan çalışmalarda tip 2 diyabetes mellitus tanılı hastalarda ortalama HbA1c değerinden ve hiperglisemiden bağımsız olarak HbA1c ölçümlerindeki değişkenliğin mortalite ve diyabetik komplikasyonlar ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Japonya'da en az iki yıl takip edilmiş ve en az dört HbA1c ölçümü olan 754 tip 2 diyabet hastasının katılımıyla yapılan bir çalışmada HbA1c değişkenliğinin kanser dışı diğer tüm

Hemodiyaliz Hastalarında HbA1c Değişkenliği

nedenlere bağlı mortalite ile ilişkili olduğu saptanmıştır¹⁰. İtalya'da yapılan 8290 hastanın takip edildiği çok merkezli bir diğer çalışmada HbA1c değişkenliğinin tip 2 diyabetik hastalarda mikrovasküler komplikasyonlar ile ilişkisi araştırılmış ve nefropati gelişimi ve ilerlemesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir¹¹. Biz de diyabetik hemodiyaliz hastalarında HbA1c değişkenliğinin sağkalım üzerine olan etkisini araştırdık. Çalışmamız hemodiyaliz hastalarında HbA1c değişkenliği ile mortalite arasındaki ilişkiyi değerlendiren ilk çalışmadır. Çalışmamıza en az bir yıl süreyle merkezimizde hemodiyaliz yapılarak takip edilmiş ve en az dört HbA1c ölçümü olan hastaları dahil ettik. HbA1c değişkenliği olarak HbA1c SD ve HbA1c CV değerlerini kullandık. Hemodiyaliz hastalarında HbA1c değişkenliği ile sağkalım süresi arasında ilişki bulamadık. Çalışmamızda ortalama HbA1c değerleri 22 (%57) hastada kılavuzlara göre hedef HbA1c değeri olan %7,0'nin altındaydı ve tüm hastalarda HbA1c ortalaması %7,1'di. Ayrıca ortalama HbA1c CV değeri %12,4 olarak bulunmuştu ve hastaların yaklaşık %37 kadarında HbA1c değişkenliği %10'nun altındaydı.

Çalışmamızda hasta sayısının az ve takip süresinin kısa olması en önemli kısıtlılıklardır. Kan şekeri değişkenliği ile mortalite arasındaki ilişkinin mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber oksidatif stres ve kronik inflamasyonu tetiklemesinin mortaliteye sebep olabileceği ileri sürülmüştür¹⁰. Gelecek çalışmalarda HbA1c değişkenliğinin KBH seyrinde izlenen kronik inflamasyona etkisini değerlendirmek için hastaların CRP ölçümleri gibi inflamasyon göstergeleri de çalışmalara dahil edilebilir.

Son dönem böbrek yetmezliği olan diyabetik hasta grubu için glisemik takip parametrelerinin güvenilirliği açısından şüpheler vardır. Normal böbrek fonksiyonlarına sahip diyabetik hastalardaki en önemli takip parametresi olan HbA1c'nin, hemodiyaliz yapılan hastalarda kan şekeri ile olan korelasyonu zayıftır¹⁶. KBH seyrinde ortaya çıkan demir metabolizma değişiklikleri, eritrosit yaşam süresi değişiklikleri ve üremik ortam HbA1c ölçümlerini etkilemektedir¹⁷. Ayrıca renal anemi tedavisinde kullanılan eritropoet stimule edici ajanlar, dolaşımda glukozu maruziyet süresi kısa ve genç eritrositlerin sayısını artırır ve bu durum da düşük HbA1c düzeylerine neden olur¹⁸. Bir çalışmada tip 2 diyabetli 15 KBH hastası eritropoet stimule edici ajanlar uygulanarak 16 hafta boyunca takip edilmiştir ve takipte kan şekeri düzeylerinde değişiklik olmamasına rağmen hastaların HbA1c ortalaması %7,3'ten %6,6'ya düşmüştür¹⁹. Bu durum diyabetik diyaliz hastalarında farklı glisemik göstergelerin kullanım ihtiyacını doğurmaktadır. The Glycemic Indices in Dialysis Evaluation (GIDE) çalışması 1758 diyaliz hastasında glisemik takip göstergelerini değerlendirmiştir²⁰. Çalışmada günlük kan şekeri, HbA1c, glikozile albumin ve fruktozamin değerlerinin birbirleriyle korelasyonu değerlendirilmiştir. Sonuçlara bakıldığında uzun diyaliz süresi, anemi ve yüksek

doz eritropoet stimule edici ajan kullanımı düşük HbA1c düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur. Yine 3 aylık periyotlarda HbA1c'nin değişkenliğinin serum glukoz düzeyine göre daha az olduğu saptanmıştır. Ayrıca alternatif diyabetik takip parametreleri olan glikozile albumin ve fruktozamin, HbA1c'ye kıyasla gerçek glisemik değerleri yansıtmak açısından daha duyarlı bulunmuştur. Bu veriler ışığında hemodiyaliz hastalarına uygulanan tedavilerin HbA1c ile etkileşimleri sonuçlarımızı etkilemiş olabilir.

Verona çalışmasında tip 2 diyabetes mellitus hastalarında açlık kan şekeri değişkenliğinin tüm nedenlere bağlı ölüm ve kardiyovasküler olaylar için bağımsız risk faktörü olduğu tespit edilmiştir²¹. Benzer şekilde yoğun bakım ünitesindeki hastalarda kısa dönem glisemik değişkenliğinin mortalite ile ilişkili olduğu gösteren çalışmalar da vardır^{22,23}. Biz de çalışmamızda hastaların ortalama kan glukoz düzeyi ve glukoz CV ve glukoz SD değerlerinin sağkalım ile ilişkisini değerlendirdik ve her 3 parametrenin de sağkalım ile ilişkili olmadığını saptadık. Verona Diabetes Study çalışmasında hastaların takip edildiği üç yıl içindeki tüm glukoz ölçümleri kullanılmıştır²¹. Biz glukoz değişkenliğini hesaplarken hastaların yapılan tüm ölçümlerini değil sadece HbA1c ile eş zamanlı yapılan kan glukoz ölçümlerini kullandık. Bu nedenle hesapladığımız glukoz değişkenliği sonuçları daha kısıtlı bir glisemik değişkenliği ifade etmektedir. Bu durum da çalışmamızda bulduğumuz HbA1c değişkenliğinin sağkalım ile korelasyon göstermeme durumunu destekler nitelikteydi. Çalışmaya aldığımız hastalarının çoğunluğu (%84,2) insülin kullanmaktaydı. Bu hastalarda gün içi hiperglisemi ve hipoglisemi gelişme ihtimali yüksektir ve gün içi gerçek glukoz değişkenliğini saptamak için gün içinde sıkı kan şekeri takibi yapmak gerekir. Bizim sadece HbA1c ile eş zamanlı baktığımız kan şekeri ölçümleri ile glukoz değişkenliğini değerlendirmemizin kısa süreli glukoz değişkenliğinin değerlendirilmesinden farklı sonuçlar verdiği öngörülebilir.

Hastaların ortalama hemoglobin değerleri ile sağkalım arasındaki ilişkiyi de değerlendirdik. KBH seyrinde ortaya çıkan anemi normokrom normositerdir ve primer olarak azalmış eritropoietin üretimi ile kısalmış eritrosit yaşam süresi nedeniyledir²⁴. KDIGO 2012 kılavuzu, hemodiyaliz yapılan ve anemisi olan hastalarda aylık hemoglobin ölçümü yapılmasını ve hemoglobin değeri 10 g/dl'nin altına indiğinde eritropoet stimule edici ajan tedavisi başlanılmasını önermektedir²⁵. Anemi; düşük yaşam kalitesi, morbidite ve artmış mortalite ile ilişkilidir²⁶. Hemodiyaliz programındaki 432 hastanın izlenildiği bir çalışmada; ortalama hemoglobin değerindeki 1g/dl azalma ile sol ventrikül dilatasyonu, kalp yetmezliği gelişmesi ve mortalitede diğer faktörlerden bağımsız bir artış gözlemlenmiştir²⁷. Çalışmamıza aldığımız hastaların ortalama hemoglobin değeri 10,8±1,0 g/dl olarak bulundu. Hastalarımızdan beşinin (%13,1) ortalama hemoglobin değeri 10 g/dl'nin altında bulundu. Biz de çalışmamızda

literatüre benzer şekilde yüksek ortalama hemogloblin değerlerinin mortalite riskinde azalma ile ilişkili olduğunu tespit ettik ($p=0,001$, OR: 0,364).

Literatürde hemodiyaliz hastalarında HbA1c değişkenliğinin etkileri ile ilgili yapılmış çalışma olmaması nedeniyle sonuçlarımız ile karşılaştırma yapamadık ve çalışmaya alınan hasta sayısının az olması ve izlem süresinin kısa olması da bu konuda kesin bir sonuca varmayı da güçleştirmektedir. Ancak HbA1c değişkenliğinin mortalite ile ilişkisiz olarak saptanması son dönem böbrek yetmezliğinde HbA1c'nin glisemik monitorizasyondaki yerinin belirsizliği ile ilişkili olabilir ve bu belirsizlik nedeniyle HbA1c değişkenliği uzun dönem glisemik değişkenliği yansıtamayabilir. Ayrıca kronik böbrek hastalığının kendine ait yüksek mortalitesi ve kompleks mekanizmaları da başlı başına elde ettiğimiz sonuçlar üzerinde bir etken olabilir.

Sonuç olarak elde ettiğimiz veriler diyabetik hemodiyaliz hastalarında artmış ortalama HbA1c ve azalmış ortalama hemogloblin değerlerinin mortalite riskinde artış ile ilişkili olduğunu fakat HbA1c değişkenliğinin mortalite ile ilişkili olmadığını desteklemektedir.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Klinik Araştırma Etik Kurulu.

Onay Tarihi: 14.05.2015

Karar No: OMÜ KAEK 2015-243

Kaynaklar

- Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, et al. Global prevalence of chronic kidney disease—a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016; 11(7): e0158765.
- Süleymanlar G, Utaş C, Arınsoy T, et al. A population-based survey of Chronic Renal Disease In Turkey – The CREDIT study. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(6):1862–71.
- Mauri JM, Cleries M, Vela E, Catalan Renal Registry: Design and validation of a model to predict early mortality in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23:1690–6.
- Goodkin DA, Young EW, Kurokawa K, Prutz KG, Levin NW. Mortality among hemodialysis patients in Europe, Japan, and the United States: case-mix effects. *Am J Kidney Dis*. 2004;44(2):16–21.
- Süleymanlar G, Ateş K, Seyahi N. Türkiye’de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon Registry 2018. *Türk Nefroloji Derneği Yayınları*: 2019:13.
- Schroijen MA, van de Luitgaarden MW, Noordzij M, et al. Survival in dialysis patients is different between patients with diabetes as primary renal disease and patients with diabetes as a co-morbid condition. *Diabetologia*. 2013;56:1949–57.
- The absence of a glycemic threshold for the development of long-term complications: the perspective of the Diabetes Control and Complications Trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Diabetes* 1996; 45(10): 1289–98.
- International Expert Committee. International expert committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 1327–34.
- KDIGO. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements* 2013. 2012;3(1):1–163.
- Takao T, Matsuyama Y, Yanagisawa H, Kikuchi M, Kawazu S. Association between HbA1c variability and mortality in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2014;28:494–9.
- Penno G, Solini A, Bonora E, et al. Renal Insufficiency and Cardiovascular Events Study Group. HbA1c variability as an independent correlate of nephropathy, but not retinopathy, in patients with type 2 diabetes: the Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Italian Multicenter Study. *Diabetes Care* 2013;36: 2301–10
- Ma WY, Li HY, Pei D, et al. Variability in hemoglobin A1c predicts all-cause mortality in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2012;26:296–300.
- Kilpatrick ES. The rise and fall of HbA1c as a risk marker for diabetes complications. *Diabetologia* 2012;55:2089–91.
- Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. 1998;317(7160):703.
- Hill CJ, Maxwell AP, Cardwell CR, et al. Glycated hemoglobin and risk of death in diabetic patients treated with hemodialysis: A meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2014;63, 84–94.
- Shurraw S, Majumdar SR, Thadhani R, Wiebe N, Tonelli M. Glycemic control and the risk of death in 1,484 patients receiving maintenance hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 2010;55(5):875–84.
- Robinson TW and Freedman BI. Assessing glycemic control in diabetic patients with severe nephropathy. *J Ren Nutr* 2013; 23: 199–202.
- Panzer S, Drorik G, Lechner K, Bettelheim P, Neumann E, Dudezak R. Glycosylated hemoglobins (GHb): an index of red cell survival. *Blood* 1982;59:1348–50.
- Konya J, Ng JM, Cox H, et al. Use of complementary markers in assessing glycaemic control in people with diabetic kidney disease undergoing iron or erythropoietin treatment. *Diabet Med* 2013;30:1250–4.
- Williams ME, Mittman N, Ma L, et al. The Glycemic Indices in Dialysis Evaluation (GIDE) study: comparative measures of glycemic control in diabetic dialysis patients. *Hemodial Int* 2015;19:562–71.
- Muggeo M, Verlato G, Bonora E, Zoppini G, Corbellini M, de Marco R. Long-term instability of fasting plasma glucose, a novel predictor of cardiovascular mortality in elderly patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: the Verona Diabetes Study. *Circulation* 1997;96, 1750–4.
- Dossett LA, Cao H, Mowery NT, Dortch MJ, Morris JM, May AK. Blood glucose variability is associated with mortality in the surgical intensive care unit. *Am Surgeon* 2008;74, 679–85.
- Al-Dorzi HM, Tamim HM, Arabi YM. Glycemic fluctuation predicts mortality in critically ill patients. *Anaesth Intens Care* 2010;38, 695–702.
- Eschbach J. Erythropoietin 1991--an overview. *Am J Kidney Dis* 1991;18(4):3-9.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Inter Suppl* 2012;2(4): 279–335.
- Locatelli F, Pisoni RL, Akizawa T, et al. Anemia management for hemodialysis patients: Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) guidelines and Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) findings. *Am J Kidney Dis* 2004;44: 27–33.
- Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity, and mortality in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1996; 28(1): 53-61.

Yetmiş Beş Yaş ve Üstü Hastalarda Kemik İliği Değerlendirmesinin Klinik Yaklaşımına Katkısı Var mıdır?

Pelin AYTAN¹, Mahmut YERAL¹, Emrah Nazım KOÇER², Can BOĞA¹

¹ Adana Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Adana.

² Adana Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Adana.

ÖZET

Yaşlı hastalarda, özellikle de orta/ileri yaşlılık olarak tanımlanan ≥ 75 yaş grubunda kemik iliği değerlendirmenin klinik uygulamadaki yeri net değildir. Bu çalışmada ≥ 75 yaşındaki hastalarda yapılan kemik iliği biyopsi ve aspirasyon endikasyonlarının, sonuçlarının ve yapılan kemik iliği incelemesinin klinik yaklaşıma ve sonuçlara katkısının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Ocak 2014- Aralık 2018 yılları arasında kliniğimizde kemik iliği incelemesi yapılan tüm ≥ 75 yaş hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların klinik özellikleri ve laboratuvar kan değerleri, periferik yayma, kemik iliği aspirasyon ve biyopsi sonuçları, aldıkları tedaviler ve sağ kalımları değerlendirildi. Çalışmaya dâhil edilen 81 hastanın ortalama yaşı $80,4 \pm 4$ yıldır (75-95). İşleme bağlı komplikasyon görülmedi. Sitopeniler en sık endikasyondur. Anemi %87,6 oranında görülürken, lökopeni %25,9 ve trombositopeni %50,6 oranında görülmekteydi. En sık konulan tanı miyelodisplastik sendromdu (MDS). Yine multipl miyelom, miyeloproliferatif hastalıklar ve non-Hodgkin lenfoma MDS'yi takip ediyordu. Aspirasyon ve biyopsi yüksek oranda uyum göstermekteydiler. Genel olarak tedavi alan hastalarda ortalama sağ kalım süresi 69 ayken, almayan grupta 35 aydı. Yine 2 yıllık genel sağ kalım tedavi alan hastalarda %57 iken, almayan hastalarda %41,7 idi. Sonuç olarak ≥ 75 yaş hastalarda, ileri yaşa özgü hematolojik ve bazı non-hematolojik hastalıkların tanısının konulması için kemik iliği incelemesi güvenle yapılabilir. Kemik iliği incelemesinin endikasyonları çocuk ve genç erişkinlerinkinden farklıdır. Bu incelemeyle tanısı konulan hastalıklarda uygulanan tedaviler ile sağ kalım artmaktadır. Bu nedenle endikasyon varlığında, tanının konulması ve uygun tedavinin başlanması yolu ile sağ kalımı arttırmak için kemik iliği incelemesi bu yaş grubuna önerilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Kemik iliği. Biyopsi. Aspirasyon. Yetmiş beş yaş üstü. Yaşlı.

Does Bone Marrow Evaluation Have a Contribution to Clinical Management in Patients Seventy Five Years and Older?

ABSTRACT

In clinical practice the role of bone marrow evaluation (BM) in the elderly, especially in patients over 75 years old who are referred as middle/advanced old, is not clear. In this study the aim was to assess the indications, results and the contribution of BM aspiration and biopsies to the clinical management and outcomes in patients over 75 years old. All ≥ 75 years old patients to whom BM evaluation was performed between January 2014 and December 2018 in our clinic were assessed retrospectively. The clinical properties, laboratory, peripheral blood smear and BM aspiration/biopsy results, the applied treatments and the survival outcomes were evaluated. The mean age of the 81 included patients was 80.4 ± 4 (75-95). There was no procedure-related complication. Cytopenias were the most frequent indication. Anemia, leukopenia and thrombocytopenia were detected in 87.6%, 25.9% and 50.6% respectively. Myelodysplastic syndrome (MDS) was the most frequent diagnosis. Multiple myeloma, myeloproliferative diseases and non-Hodgkin lymphoma were the following diagnoses. Aspiration and biopsy showed high correlation. In general the median survival was 69 months in the treated patients and 35 months in non-treated patients. Two-years overall survival was 57% in the treated and 41.7% in non-treated patients. In conclusion in order to diagnose hematological and some non-hematological disorders confined to advanced age, BM evaluation may be performed safely in patients over 75 years old. The indications of BM evaluation is different than childhood and younger adulthood. Treatment of disorders that were diagnosed with this procedure provides a survival benefit. For this reason whenever indicated, in order to diagnose and improve the survival with appropriate treatment, BM evaluation may be offered to patients in this age group.

Key Words: Bone marrow. Biopsy. Aspiration. Over seventy five years old. Elderly.

Geliş Tarihi: 12.Mayıs.2020
Kabul Tarihi: 14.Ağustos.2020

Dr. Pelin AYTAN
Adana Başkent Üniversitesi Tıp
Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Hematoloji Bilim Dalı,
Dadaloğlu Mah, 2591 Sk, 4/A
Yüreğir / Adana
Tel: 0532 780 35 72
E-posta: drpelinaytan@gmail.com

Yazarların ORCID ID Bilgisi:
Pelin AYTAN: 0000-0002-4213-1565
Mahmut YERAL: 0000-0002-9580-628X
Emrah Nazım KOÇER: 0000-0003-3636-8109
Can BOĞA: 0000-0002-9680-1958

Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de ortalama insan ömrü uzamaktadır. Türkiye’de beklenen ortalama yaşam süresi 78,3 yıl¹ iken yaşlı nüfusun tüm nüfus içindeki oranı da gittikçe artmaktadır. Geriatrik yaş grubu olarak kabul edilen altmış beş yaş üstü nüfus ülkemizin toplam nüfusunun %9,1’ini oluştururken, toplumun %3,38’i yetmiş beş yaş ve üzerindedir¹. Altmışbeş yaşından sonra beklenen yaşam süresi kadınlarda 19,4 yıl iken, erkeklerde 16,2 yıldır (ortalama 17,9 yıl). Artan yaşlı nüfus ile birlikte aralarında hematolojik hastalıkların da olduğu yaşlılıkta daha sık görülen hastalıkların görülme sıklığının artacağı aşikârdır.

Kemik iliğinin değerlendirilmesi tüm yaş gruplarında hematolojik ve birçok non-hematolojik hastalıkların tanısının konulmasında ve takibinde anahtar rol oynar. Yaş ile birlikte kemik iliğinin kompozisyonu değişmektedir. Genel olarak hematopoietik doku azalırken yağ dokusu artar². Çocuk ve erişkinlerde kemik iliği örneklemesinin endikasyonları ve klinik yararı net olarak ortaya konulmuş iken^{3,4}, yaşlı hastalarda, özellikle de orta/ileri yaşlılık olarak tanımlanan ≥ 75 yaş grubunda⁵ az sayıda klinik çalışma nedeniyle net değildir. Bu bilgi ülkemizde de yaşlı nüfusun gittikçe artıyor olması nedeniyle önemlidir.

Aspirasyon ve biyopsi kemik iliği değerlendirmesi için kullanılan iki önemli tekniktir. Birbirinin tamamlayıcısı olan bu iki teknikte aspirasyon ile hücre sel morfolojik değerlendirme yapılırken, biyopsi de selüleritenin, fibrozisin ve infiltratif hastalıkların değerlendirilmesine olanak sağlar⁶. Bu çalışmada 75 yaş ve üzeri orta/ileri yaşlı hastalarda yapılan kemik iliği biyopsi ve aspirasyon endikasyonlarının, sonuçlarının ve yapılan kemik iliği incelemesinin klinik yaklaşıma ve sonuçlara katkısının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Kliniğimizde Ocak 2014- Aralık 2018 yılları arasında çeşitli nedenlerden dolayı kemik iliği aspirasyon ve biyopsi yapılan tüm yetmiş beş yaş ve üzeri hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların demografik özellikleri, başvuru şikâyetleri, komorbid hastalık durumları, kemik iliği biyopsi anında laboratuvar kan değerleri, periferik yayma sonuçları, kemik iliği aspirasyon ve biyopsi rapor sonuçları, aldıkları tedaviler ve sağ kalımları kaydedildi. Merkezimizde standart olarak tüm kemik iliği aspirasyon ve biyopsiler posterior superior iliak kemik çıkıntısından aynı biyopsi iğnesi girilip kemiğin farklı bölgesinden iki ayrı örnekleme yapılarak alınmaktadır. Aspirasyon ve imprint yayması için giemsa boyası, biyopsi kesitleri için hematoksilen/eosin boyası kullanılmaktadır. PAS, MPO, retikülün boyaları ise gerekli durumlarda

kullanılmaktadır. Kemik iliği biyopsi sonuçları altın standart olarak kabul edilmekte ve tanı bu sonuçlara dayalı olarak konulmaktadır. Kemik iliği aspirasyon ve biyopsi endikasyonları sitopeniler (en az bir adet), önceden tanı almış lenfomanın takibi, daha önce tanı almış miyelodisplastik sendromun (MDS) takibi, lökositoz ve trombositozdur. Tüm verilere hasta dosyaları ve hastane elektronik veri tabanı üzerinden ulaşıldı. Verilerine ulaşılamayan, takiplerine gelmeyen, endikasyonu tam olmayan ve hem aspirasyon hem de biyopsi sonucu birlikte olmayan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Çalışma için üniversitenin etik kurulundan onay alındı (KA20/48).

Kliniğimizde tanı konulan hastalıklar güncel kılavuzlara göre tedavi edilmektedir. Genel olarak MDS tedavisi için hipometile edici ajanlardan azasitidin ve eritropoietin stimüle edici ajanlar, akut miyeloid lösemi (AML) tedavisinde azasitidin, miyeloproliferatif hastalık (MPH) ve miyelofibroz tedavilerinde hidrokortizon, anagrelid ve JAK inhibitörü ruxsotinib, multipl miyelom (MM) tedavisinde immünomodülatörler, proteazom inhibitörleri, melfalan ve non-Hodgkin Lenfoma (NHL) tedavisinde R-CHOP (Ritüksimab, siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin, prednol), R-FC (Ritüksimab, fludarabin, siklofosfamid), aplastik anemi tedavisinde siklosporin kullanılmıştır.

İstatistiksel Analiz

Analizler SPSS programı kullanılarak yapıldı. Veriler yüzde, ortalama \pm standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) olarak sunuldu. Sağ kalım analizi Kaplan Meier analizi yapılarak gerçekleştirildi. Sağ kalımlar ortanca \pm standart hata olarak gösterildi. Sağ kalım %50’nin altına düşmediği durumlarda ortanca değerine erişilemeyeceğinden bu durumda sağ kalım ortalama \pm standart sapma ile gösterildi. Tedavi alan ve almayan grupların sağ kalım açısından karşılaştırılması için log rank testi kullanıldı. Anlamlılık seviyesi olarak p değeri $<0,05$ olarak alındı.

Bulgular

Dört yıllık zaman diliminde ≥ 75 yaşında olan toplam 85 hastaya kemik iliği değerlendirmesi yapılmıştı. Bu hastalardan 4 tanesi takiplerine gelmedikleri için çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dahil edilen 81 hastanın ortalama yaşı $80,4 \pm 4$, yaş aralığı 75-95 yıl idi. Hastaların %42’si kadın, %58’i erkeklerden oluşuyordu ve kadın/erkek oranı 0,72 idi. Tüm hastalara kemik iliği aspirasyonu ve trefin biyopsisi eşzamanlı uygulanmış olup, periferik kan yaymaları ve imprint yaymaları birlikte incelenmişti. Hastalar en sık halsizlik (%55,6), ikinci sıklıkta bel ağrısı (%13,6) ve karın ağrısı- kilo kaybı (%13,6) şikâyetleri ile başvurmuşlardı. En sık eşlik eden komorbid durum hipertansiyon

Yaşlılarda Kemik İliği Değerlendirmesi

yon (%18,5) olup onu konjestif kalp yetmezliği (%17,3) ve diyabetes mellitus (%14,8) takip etmekte idi. Tüm hastaların laboratuvar değerleri Tablo I'de gösterilmiştir. Anemi kadınların %79,4'ünde (n: 27/34), erkeklerin ise %93,6'sında (n: 44/47) görülen en sık saptanan bulguydu. Trombositoz (>400.000/mm³) %7,4 (n: 6/81) oranında görülürken, trombositopeni (<130.000/mm³) %50,6 (n: 41/81) oranında görüldü. Tüm hastalarda hem lökopeni (<4500/mm³) hem de lökositoz (>11.500/mm³) %25,9 oranında görüldü. Folik asit eksikliği tüm hastaların %8,6'sında (kadınlarda %7,7, erkeklerde %9,1) mevcut idi. Yine vitamin B12 ve demir eksiklikleri tüm hastalarda sırasıyla %7,1 (kadınlarda %3,7, erkeklerde %9,3) ve %49,1 oranında (kadınlarda %56, de %43,8) görülmekte idi.

Tablo I. Hastaların laboratuvar değerleri

	Ortalama ± SS / Ortanca (min-maks)*
Hemoglobin (g/dL)	9,2 ± 2,3
Hematokrit (%)	28,1 ± 7,3
Beyaz küre (/mm ³)	6585 (690 - 126.000)
MCV	89,6 ± 12,6
Kreatinin (mg/dL)	1,1 (0,4 - 5,5)
Sedimentasyon (mm/saat)	41 (3 - 140)
RDW (%)	18,2 ± 3,4
Trombosit (/mm ³)	134.000 (4000 - 1.000.000)
Vitamin B12 (pg/mL)	414 (106-2000)
Demir (mcg/dL)	58 (5-218)
Ferritin (ng/mL)	219 (24-1650)
Folat (ng/mL)	7,5 (1,5-24)
LDH (U/L)	224 (100-1114)
TSH (mIU/L)	1,4 (0,14-11,8)

MCV: Ortalama korpüsküler hacim, RDW: Kırmızı hücre dağılım genişliği, LDH: Laktik dehidrogenaz, TSH: Tiroid stimulan hormon

*: Veriler dağılımlarına göre ortalama ± standart sapma veya ortanca (minimum – maksimum) olarak gösterilmiştir.

Tablo III. Kemik iliği biyopsi ve aspirasyon sonuçları ve her iki yöntemin korelasyonu

	Normal	Eritroid MDS Hiperplazi	MPH	AML	MM	ASPIRASYON					Toplam(%)	
						LPS	Hiperselüler hücre	KLL	NHL	Hiposelüler		
BIYOPSİ												
Normal	7							3				10 (12,3)
MDS	2	1	21					2			1	27 (33,3)
Miyelofibrozis	1			2								3 (3,7)
MPH				7				1				8 (9,9)
AML					4							4 (4,9)
MM	1					8						9 (11,1)
NonDX						1	1	1				3 (3,7)
KLL									5			5 (6,2)
NHL										8		8 (9,9)
AA										2		2 (2,5)
MGUS	1											1 (1,2)
KH Anemisi								1				1 (1,2)
TOPLAM	12	1	21	9	4	9	1	8	5	8	3	81
(%)	(14,9)	(1,2)	(25,9)	(11,1)	(4,9)	(11,1)	(1,2)	(9,9)	(6,2)	(9,9)	(3,7)	

MDS: Miyelodisplastik Sendrom, MPH: Miyeloproliferatif hastalık, AML: Akut myeloid lösemi, MM: Multipl myelom, NonDX: Non-diagnostik, KLL: Kronik lenfositik lösemi, NHL: Nonhodgkin lenfoma, AA: Aplastik anemi, MGUS: Önemi belirsiz monoklonal gamopati, KH Kronik hastalık, LPS Lenfoplazmositer Lenfoma

Periferik yayma incelemesinde tespit edilen bulgular Tablo II'de, kemik iliği aspirasyon ve biyopsi sonuçları ile her iki yöntemin uyum durumu Tablo III'te gösterilmiştir. Hastaların %12,3'ünde kemik iliği biyopsi sonuçları normal olarak bulunurken, en sık olarak saptanan hastalıklar sırasıyla MDS ile MM idi. Bu hastalıkları MPH ve NHL izlemekte idi (Tablo III). Aspirasyon incelemesi sonucunda hastaların %14,8'inde normal bulgular rapor edilmiş iken, biyopsi ile olan uyum %70 olarak bulundu. Biyopsi yapılmamış olsa idi sadece aspirasyon ile iki MDS, bir miyelofibroz, bir MM, bir önemi belirsiz monoklonal gamopati (MGUS) vakası atlanacak idi. Her iki yöntem hematolojik malignansilerden KLL, AML ve NHL tanıları için yüzde yüz uyumlu iken, genel olarak MM (%88,9), MPH (%87,5) ve MDS (%77,8) tanıları yüksek oranda uyum göstermekteydiler.

Table II. Periferik yayma bulguları

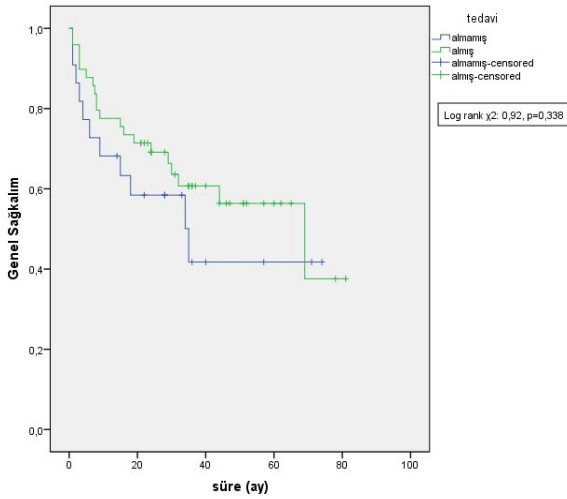
	Sayı	Yüzde
Normal	14	17,3
Polikromazi + trombositopeni + anizositoz	12	14,8
MDS ile uyumlu	11	13,6
Miyeloproliferatif hst	8	9,9
Polikromazi + anizositoz + makrositoz	10	12,3
AML	4	4,9
Lenfoplazmositer hücre	2	2,5
Demir eksikliği anemisi ile uyumlu	5	6,2
KLL ile uyumlu	3	3,7
Nötrofilik lökositoz	3	3,7
Rulo formasyonu	6	7,4
Toksik granülasyon	1	1,2
Talasemi taşıyıcılığı ile uyumlu	1	1,2
Lenfomonositoz	1	1,2

MDS: Miyelodisplastik Sendrom, AML: Akut myeloid lösemi, KLL: Kronik lenfositik lösemi

Biyopsilerinin %9,9'unda retikülün lif derecesi 3, %21'inde derece 2 ve %38,3'ünde derece 1 saptanıp %22,2'sinde retikülün lif saptanmamıştı. Altı hastanın retikülün lif derecesi değerlendirilmemişti.

Tüm hastalarda kemik iliği değerlendirmesini takiben toplam ortalama sağ kalım süresi 29 (1-81) ay olarak bulundu. Hastaların %59,3'ü (n:48) hayatta iken, %40,7'si (n:33) hayatta değildi. Hayatını kaybeden 33 hastanın 13'ü (%39,4) kemik iliği aspirasyon/biyopsi yapıldıktan sonra 6 ay içinde hayatını kaybetmişti.

Biyopsilerinde anlamlı patolojik bulgu saptanmayan 10 hasta dışındaki hastaların tespit edilen hastalıklarına yönelik tedavi alıp almamalarına göre sağ kalım karşılaştırmaları Şekil 1'de gösterilmiştir. Kırk dokuz hastaya (%69) tedavi verilmiş ve bu hastaların 29 tanesi (%59,2) hayatta kalmıştır. Bu hastaların sağ kalım ortalama (\pm standart hata) süresi $69 \pm 21,6$ ay (%95 GA: 26,7-111,3) olarak bulunmuştur. Tedavi almayan 22 hastanın 11 tanesi (%50) hayatta kalmış ve ortalama sağ kalım süreleri $35 \pm 12,8$ ay (%95 GA: 9,9-60) olarak bulunmuştur ve her iki grupta sağ kalım açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (Log rank χ^2 : 0,92, p=0,338) (Şekil 1). Tedavi alan ve almayan hastaların 2 ve 5 yıllık sağ kalım oranları sırasıyla %67,1 ile %57 ve %58,4 ile %41,7 idi (Şekil 1).

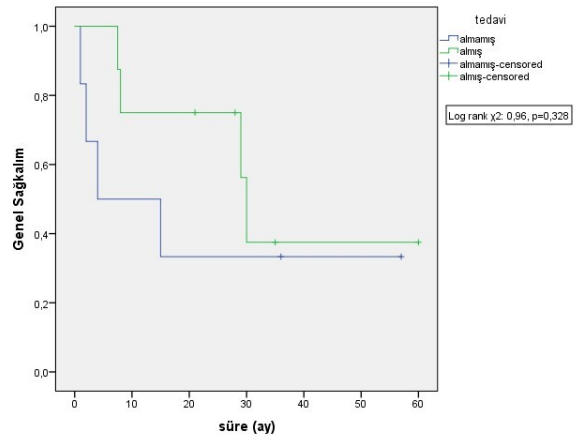


Şekil 1.

Biyopsi sonucunda hematolojik hastalık tanısı alan hastaların tedavi alıp almamaya göre sağ kalımlarının karşılaştırılması

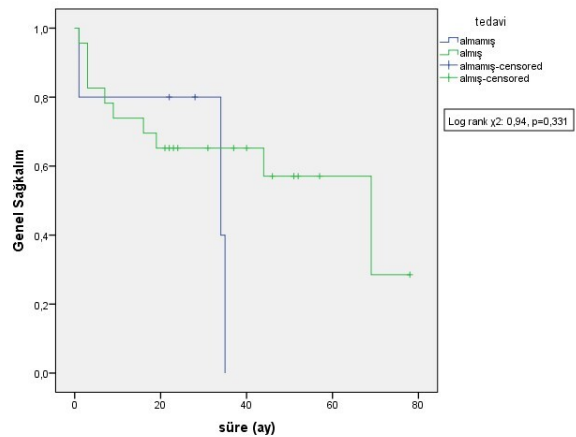
Tedavi vermenin hangi yaş grubu hastalarda daha etkili olduğunu belirlemek için hastalar 75-79, 80-84 ve ≥ 85 yaş olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Bu yaş gruplarında tedavi alan ve almayan hastaların sağ kalımları Şekil 2-4'te gösterilmiştir. ≥ 85 yaş hastalarda tedavi almayan grupta ortalama sağ kalım $4 \pm 7,9$ ay (%95 GA 0-19,6), alan grupta $30 \pm 8,8$ ay (%95 GA 12,7-47,3)

idi (Log rank χ^2 : 0,96, p=0,328) (Şekil 2). İki yıllık sağ kalım tedavi almayan grupta %33,2 iken, tedavi alan grupta %62,5 olarak bulundu. 80-84 yaş arası tedavi almayan hastalarda ortalama sağ kalım $34 \pm 24,5$ ay (%95 GA 0-81,9) ve 2 yıllık sağ kalım %58 iken, tedavi alanlarda sağ kalım $69 \pm 18,4$ ay (32,9-105,0) ve 2 yıllık sağ kalım %65 idi (Log rank χ^2 : 0,94, p=0,331) (Şekil 3). 75-79 yaş grubundaki hastalarda sağ kalım ortalama değerlerine ulaşamadı. Ortalama sağ kalım değerleri ise tedavi almayan grupta $49,6 \pm 9,7$ ay (%95 GA 30,6-68,6) ve 2 yıllık sağ kalım %62,3 iken, tedavi alan grupta sağ kalım ortalama $57,9 \pm 7,8$ ay (%95 GA 42,7-73,1) ve 2 yıllık sağ kalım %72,2 idi (Log rank χ^2 : 0,11, p=0,74) (Şekil 4).



Şekil 2.

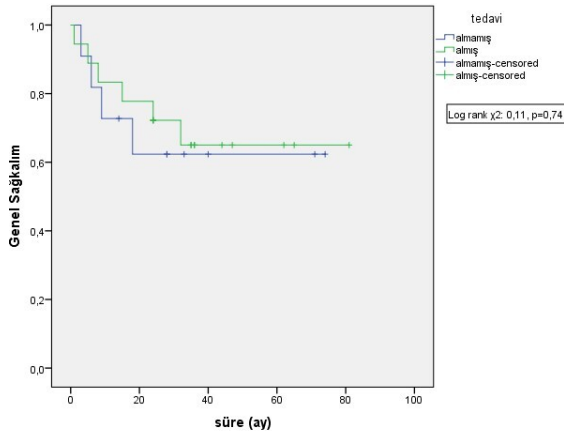
Seksen beş yaş ve üzeri hastalarda tedavi alanlarla almayanların sağ kalım karşılaştırması



Şekil 3.

Seksen – seksen dört yaş hastalarda tedavi alanlarla almayanların sağ kalım karşılaştırması

Yaşlılarda Kemik İliği Değerlendirmesi



Şekil 4.

Yetmiş beş – yetmiş dokuz yaş hastalarda tedavi alanlarla almayanların sağ kalım karşılaştırması

Tartışma ve Sonuç

Geriatric nüfusun kemik iliği profili ile ilgili yayımlar oldukça azdır. İleri yaşlılık olarak tanımlanan ≥ 75 yaş hasta grubunda yapılan kemik iliği incelemelerinin sonuçlarının değerlendirildiği bu çalışmada en sık endikasyonun sitopeni olduğu, en sık MDS tanısının konulduğu, aspirasyon ile biyopsinin özellikle malign hastalıklarda yüksek oranda uyumlu oldukları ve patolojik tanı konulduktan sonra tedavi verilen hastaların sağ kalımlarının uzadığı bulunmuştur.

Yaşlanma ile kemik iliğinde önemli değişimler görülür. Kemik iliği selülaritesinde ve adaptif immünitede azalma⁷⁻⁹ meydana gelirken, myeloproliferatif hastalıklar¹⁰ ve anemi^{11,12} gelişme riskinde artış görülür. Bu değişimler içinde en belirgin olanı selülaritenin azalmasıdır¹³. Otuzlu yaşlarda kemik iliğinin yaklaşık %50'sini oluşturan hematopoietik doku, 70'li yaşlarda %30'a düşer^{13,14}. Bu durum trabeküler kemikte azalma ile birlikte hematopoiezde azalmaya neden olur¹⁵. Böylece anemi gelişebilirken, periferik kanda lökosit sayısı azalmamakla birlikte lenfosit sayısı azalabilir¹⁶. Geriatric yaş grubundaki hastalarda anemilerin yaklaşık üçte birinde belirgin bir neden bulunamamaktadır². Bu bilgiler ışığında sitopenilerin her hangi bir hastalık zemininde olmadan, sadece yaşa bağlı değişikliklere sekonder gelişebileceği akılda tutulmalı, fakat gerçek aneminin yaşa bağlı değişikliklerden ayırt edilmesinin zor olacağı unutulmamalıdır. Nitekim çalışmamızda da anemisi olan hastaların %12,7'sinde kemik iliğinde anormallik tespit edilmemiştir. Bununla birlikte sitopeniler çalışmamızda incelenen ileri yaşlı grubu hastalarda en sık kemik iliği incelenmesi endikasyonunu oluşturuyordu. Anemi %87,6 oranında görülürken, lökopeni %25,9 ve trombositopeni de %50,6 oranında görülmekte idi. Çalışmamızdaki diğer sık endikasyon plazma hücre

diskrazileri şüphesi, daha az sıklıkla lökositoz, trombositoz olup genel popülasyonda da daha nadir görülen endikasyonlardandı. Çocukları ve genç erişkinleri kapsayan genel hasta popülasyonunda en sık kemik iliği değerlendirme endikasyonu akut lösemilerin tanı ve yönetimi ile lenfomanın evrelendirilmesidir^{3,4}. Fakat yaşlı hastalarda görülen hastalıkların prevalanslarının farklı olması dolayısı ile bu endikasyonlar farklılık gösterecektir¹⁷. Çalışmamızda olduğu gibi yaşlı hasta grubunda yapılan diğer çalışmalarda da sitopenilerin en sık endikasyonu oluşturduğu rapor edilmiştir¹⁷⁻²⁰. Yine açıklanamayan lökositoz ve trombositoz ile daha önce tanı almış lenfoma ve MDS'nin takibi diğer endikasyonları oluşturmaktadır. İncelenen hasta grubunda görülmemiş olsa da yine kemik iliğine metastaz yapan ve primeri bilinmeyen malignansilerde de kemik iliği değerlendirme endikasyonu mevcuttur. Daha önce kemik iliğine metastaz yapan non-hematolojik kanserleri incelediğimiz çalışmamızda 75 yaş üstü 2 hastada kemik iliği biyopsi sonucunda meme ve nöroendokrin kökenli malignansi tanısı konulmuştu²¹. Bu hastalar aspirasyon sonuçlarının olmaması dolayısı ile bu çalışmada değerlendirilmemişlerdir.

Yapılan inceleme sonucunda en sık konulan tanı MDS idi. Yine MM, miyeloproliferatif hastalıklar ve NHL MDS'yi takip ediyordu. Bizim çalışmamızda 75 yaş üstü hastalarımızın %46,9'u kemik iliği biyopsi yapılarak yeni MDS ve MPN tanısı almışlardı. Yine MDS tanısı olmadan akut lösemiden şüphelenilerek yaptığımız biyopsiler %4,9'du. Tüm bu hastalıklar ileri yaş grubunda daha sık görülmektedir. Ortanca görülme yaşı MDS'de 70 iken²², MM'de 66-70 yaş arası²³, MPH'lerde 60 yaş üstü²⁴ ve NHL'de 60-70 yaş arasıdır²⁵. Görülme sıklıkları yaşla artan tüm bu hastalıklar kemik iliği incelemesi sonucunda ileri yaşlı hasta grubunda daha sık olarak tespit edilmektedir. Diğer konulan tanılarına bakıldığında (5 KLL/SLL, 4 AML, 3 miyelofibroz, 2 aplastik anemi, 1 kronik hastalık anemisi, 1 MGUS) tüm tanı konulan hastalıkların ileri yaşta görülme sıklığı artan hastalıklar olduğu görülmektedir. Bu nedenle ileri yaşta kemik iliği incelenmesi yapıldığında bu hastalıklar ile karşılaşılma ihtimalinin arttığı göz önünde bulundurulmalıdır.

Diğer önemli bir konu da tanı koyma yöntemlerinin ileri yaşlı hasta grubundaki performansdır. Genel olarak anamnez ve muayene sonrası düşünülen olası tanıları ortaya koymak için istenen laboratuvar çalışmalarının referans değerleri yaşlı popülasyon için net olarak ortaya konulmalıdır²⁶. Özellikle anemi tanısında bu yaş grubu için yeni referans değerleri belirlenebilir. Bugün için erişkinler için DSÖ'nün kullandığı erkeklerde <13 g/dl, kadınlarda ise <12 g/dl olan hemoglobin değerleri anemi olarak kabul edilmektedir²⁷. Oysa yaşlı kadınlarda yapılan bir çalışmada hemoglobin değeri 13-15 g/dl olan kadınların 12-12,9 g/dl olanlara göre daha iyi fiziksel performansla sahip olduklarını gösterilmiştir²⁸. Son yapılan geniş çaplı

çalışmalarda sırasıyla 60 yaş üstü beyaz ırktan erkeklerde ve kadınlarda 13,2 g/dl ve 12,2 g/dl, siyah ırktan erkek ve kadınlarda 12,7 g/dl ve 11,5 g/dl sınırının alınması önerilmiştir²⁹. Yaşlılarda anemi önemli morbidite nedenlerindedir. Ilımlı bir kansızlık bile yaşam kalitelerini bozabilir. Çoğu zaman neden beslenme bozukluğu olup diğer nedenler kronik inflamasyon (diabetes mellitus, kollajen doku hastalıkları gibi), kronik karaciğer ve böbrek hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, inme ve MDS olup ve yine pek çoğunda neden açıklanamamıştır^{5-7,30-32}. Bizim çalışmamızda folik asit düzeyi 70 hastanın 6'sında 3 ng/ml ve altında, vitamin B12 düzeyi 70 hastanın 5'inde 211 pg/ml altında ve serum demir düzeyi bakılan 57 hastanın 28'inde 60mcg/dl altında tespit edilmiştir. Demir eksikliği saptanan tüm hastalarımıza endoskopik görüntüleme uygulanmış olup daha çok nütrisyonel alım eksiklikleri olarak değerlendirilmiştir.

Hematolojik incelemenin önemli bir parçası olan periferik kan yayma incelemesi basit ve ucuz bir yöntemdir. Çalışmamızda ilk değerlendirmede kullanılan bu yöntemin bu yaş grubu hastaların tanısı için de önemli bilgiler sağladığı görüldü. Örneğin kemik iliği biyopsisi ile tanı konulan nadir hastalıklar arasında olan KLL incelenen hasta grubunda %6,2 iken (5 hasta), eş zamanlı bakılan periferik yaymada bu vakaların %60'ı (3/5) tespit edilmişti. Bu nedenle ilk değerlendirmenin temel bir parçası olmalıdır. Kemik iliği değerlendirmesinin iki temel unsuru olan aspirasyon ve biyopsi sonuçları değerlendirildiğinde, altın standart olarak biyopsi sonucu kabul edildiği zaman her iki yöntemin yüksek oranda uyum içinde olduğu tespit edildi. Aspirasyon sitolojik bilgiler, daha iyi morfoloji ve farklılık gösteren hücre sayıları konusunda bilgi sağlarken, biyopsi ile selülarite ve kemik iliğinin yapısı daha iyi değerlendirilir. Ayrıca biyopsi ile aspirasyonda gelen dry tap sonuçları netleştirilirken, fokal lezyonların da saptanması mümkün olur³³. İncelenen hasta grubunda yeterli materyalin alınmamış olmasından dolayı non-diagnostik olarak raporlanan 3 hastanın aspirasyon sonuçları elde edilebilmiştir. Bu nedenle bu iki yöntem birbirlerinin tamamlayıcısı niteliğindedir ve bu yaş grubunda da birlikte yapılmalıdır.

Orta/ileri yaş grubundaki hastalarda ko-morbiditeler, fiziksel durum, sosyal destek, mevcut hastalığın risk kategorisi gibi sağ kalım üzerine etkili birçok faktör mevcuttur. Bu durum göz ardı edilmemek kaydıyla çalışmanın ana bulgularından bir diğeri de tüm tanı alan hastalar incelendiğinde, hastalığa özgü tedavi almanın istatistiksel olarak anlamlı olmasa da bir sağ kalım avantajına sahip olduğunun görülmesidir. Genel olarak tedavi alan grupta ortanca sağ kalım süresi 69 ay iken, almayan grupta bu süre 35 ay idi. Yine 2 yıllık genel sağ kalım tedavi alan grupta %57 iken, almayan grupta %41,7 idi. Yaş gruplarına ayrıldığında tüm yaş gruplarında da tedavi alan hastalarda tahmini kümülatif sağ kalımın daha uzun ve hayatta kalma

oranının daha yüksek olduğu görüldü. Bu durum ileri yaşlı hasta grubunda da hastalığa tanı koymanın ve tanıya uygun tedavi uygulamanın gerekli olduğunu göstermektedir. Bu nedenle 75 yaş ve üstü orta/ileri yaşlı hastalara da kemik iliği incelenmesi yapılmasından sakınılmamalıdır. Her ne kadar ileri yaş grubuna özgü komplikasyon oranları çalışılmamış olsa da genel popülasyonda ciddi komplikasyon görülme oranı %0,05 olarak rapor edilmiştir. Kanama en sık komplikasyon olarak bildirilmiş, MPH varlığı, aspirin kullanımı, warfarin tedavisi, disemine intravasküler koagülasyon ve obezite risk faktörleri olarak rapor edilmiştir³⁴. İleri yaşta daha sık görülen bu risk faktörlerin varlığında kemik iliği incelemesi yapılacak ise daha dikkatli olunması uygun olacaktır. Bu çalışmada hastalarda her hangi bir komplikasyon gelişmemiştir.

Sonuç olarak orta/ileri yaşlılık olarak tanımlanan 75 yaş ve üstü hastalarda, ileri yaşa özgü hematolojik ve bazı non-hematolojik hastalıkların tanısının konulması için aspirasyon ve biyopsiden oluşan kemik iliği incelemesi güvenle yapılabilir. Kemik iliği incelemesinin endikasyonları çocuk ve genç erişkinlerinkinden farklıdır. Bu inceleme ile tanısı konulan hastalıklarda uygulanan tedaviler ile sağ kalım artmaktadır. Bu nedenle endikasyon varlığında, tanının konulması ve uygun tedavinin başlanması yolu ile sağ kalımı arttırmak için kemik iliği incelemesi bu yaş grubuna önerilmelidir.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu.

Onay Tarihi: 18.02.2020

Karar No: KA20/48

Kaynaklar

1. Türkiye istatistik kurumu, Temel istatistikler, <http://www.tuik.gov.tr/UstMenu.do?metod=temelist>, en son erişim 07/05/2020
2. Prabhakar M, Ershler WB, Longo DL. Bone marrow, thymus and blood: changes across the lifespan. *Aging health*. 2009;5:385-93
3. Al-Gwaiz LA. Analysis of 3494 bone marrow examinations in a referral hospital: indications and interpretations. *Saudi Med J*. 1997;18:144-7
4. Bashawri LA. Bone marrow examination: indications and diagnostic value. *Saudi Med J*. 2002;23:191-6
5. World Health Organization. (2017). World report on Ageing and Health. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/186463/1/9789240694811_eng.pdf (Erişim tarihi: 07.05.2018)
6. Kaur G, Basu S, Kaur P, Sood T. Metastatic bone marrow tumors: Study of nine cases and review of the literature. *J Blood Disord Transfus* 2011;2:110
7. Longo, DL. Immunology of aging. In: Paul, WE., editor. *Fundamental Immunology*. Vol. 5th edition. Williams and Wilkins; Philadelphia, Lippincott: 2003. p. 1043-1075.
8. Hakim FT, Gress RE. Immunosenescence: deficits in adaptive immunity in the elderly. *Tissue Antigens* 2007;70:179-89.

Yaşlılarda Kemik İliği Değerlendirmesi

9. Linton PJ, Dorshkind K. Age-related changes in lymphocyte development and function. *Nat Immunol* 2004;5:133-9.
10. Lichtman MA, Rowe JM. The relationship of patient age to the pathobiology of the clonal myeloid diseases. *Semin Oncol* 2004;31:185-97.
11. Beghe C, Wilson A, Ershler WB. Prevalence and outcomes of anemia in geriatrics: a systematic review of the literature. *Am J Med* 2004;116(Suppl 7A):3S-10S
12. Guralnik JM, Eisenstaedt RS, Ferrucci L, Klein HG, Woodman RC. Prevalence of anemia in persons 65 years and older in the United States: evidence for a high rate of unexplained anemia. *Blood* 2004;104:2263-8.
13. Hartsock RJ, Smith EB, Petty CS. Normal variations with aging of the amount of hematopoietic tissue in bone marrow from the anterior iliac crest. a study made from 177 cases of sudden death examined by necropsy. *Am J Clin Pathol* 1965;43:326-31.
14. Ricci C, Cova M, Kang YS, et al. Normal age-related patterns of cellular and fatty bone marrow distribution in the axial skeleton: MR imaging study. *Radiology* 1990;177:83-8
15. Justesen J, Stenderup K, Ebbesen EN, Mosekilde L, Steiniche T, Kassem M. Adipocyte tissue volume in bone marrow is increased with aging and in patients with osteoporosis. *Biogerontology* 2001;2:165-71
16. MacKinney AA Jr. Effect of aging on the peripheral blood lymphocyte count. *J Gerontol* 1978;33: 213-6
17. Manion EM, Rosenthal NS. Bone marrow biopsies in patients 85 years or older. *Am J Clin Pathol*. 2008;130:832-5.
18. Sulakshana MS, Ahmed SM, Raghupati AR. Bone marrow changes in elderly. *IAIM*, 2015;2:27-33
19. Gulati A, Mandal T, Kaushal V, Kaushik R, Thakur S. Bone marrow disease profile in geriatric patients: an institutional experience. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2018;34:540-3
20. Öztörün HS, Turgut T, Sürmeli DM, ve ark. Geriatri kliniğimizde yapılan kemik iliği biyopsi sonuçlarının çok yönlü değerlendirilmesi: tanı, prezentasyon ve mortalite. *J Contemp Med*, 2018;8:122-7
21. Aytan P, Kocer NE, Yeral M, et al. Non-hematologic malignancies metastasing to the bone marrow: a record-based descriptive study from a tertiary center. *UHOD*, 2020;30:238-45
22. French registry of acute leukemia and myelodysplastic syndromes. Age distribution and hemogram analysis of the 4496 cases recorded during 1982-1983 and classified according to FAB criteria. *Groupe Francais de Morphologie Hematologique. Cancer*. 1987;60:1385-94.
23. Türk Hematoloji Derneği, Multipl Myelom ulusal tanı ve tedavi kılavuzu, ISBN: 978-605-80353-4-8, Edition 1.03 - Mart 2020:1, Galenos Yayınevi, İstanbul, Türkiye
24. Thapa B, Rogers HJ. *Cancer, Myeloproliferative Neoplasms*. [Updated 2019 Nov 13]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531464/>
25. Roman E, Smith AG. Epidemiology of lymphomas. *Histopathol* 2011;58:4-14.
26. Vászrhelyi B, Debreczeni LA. Lab test findings in the elderly. *EJIFCC*. 2017;28:328-32
27. Blanc B, Finch CA, Hallberg L. Nutritional anaemias. Report of a WHO Scientific Group. *WHO Tech Rep Ser* 1968;405:1-40
28. Chaves PH, Xue QL, Guralnik JM, Ferrucci L, Volpato S, Fried LP. What constitutes normal hemoglobin concentration in community-dwelling disabled older women? *J Am Geriatr Soc* 2004;52:1811-6
29. Beutler E, Waalen J. The definition of anemia: what is the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration? *Blood*. 2006;107:1747
30. Steensma DP, Tefferi A. Anemia in the elderly: how should we define it, when does it matter, and what can be done? *Mayo Clin Proc*. 2007;82:958-66.
31. Eisenstaedt R, Penninx BW, Woodman RC. Anemia in the elderly: current understanding and emerging concepts. *Blood Rev*. 2006;20:213-6
32. Balducci L. Epidemiology of anemia in the elderly: information on diagnostic evaluation. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51(3suppl):S2-S9
33. Block M. Bone marrow examination: aspiration or core biopsy, smear or sections, hematoxylin-eosin or Romanowsky stain— which combination? *Arch Pathol Lab Med* 1976;100:454-6
34. Bain BJ. Bone marrow biopsy morbidity and mortality. *Br J Haematol*. 2003;121:949-51.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Mide Kanserinde Pozitif Lenf Nodu Oranının Prognostik Önemi

Fatma YALÇIN MÜSRİ¹, Ahmet Erkan BİLİCİ², Melek KARAKURT ERYILMAZ³,
Özgür Cem MÜSRİ⁴, Gökhan TAZEGÜL⁵, Selver IŞIK⁶, Muhammed Ali KAPLAN⁷

- ¹ Medical Park Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Batman.
- ² Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji Bölümü, Erzurum.
- ³ Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı, Konya.
- ⁴ Medical Park Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Batman.
- ⁵ Ankara Polatlı Duatepe Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Ankara.
- ⁶ Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Erzurum.
- ⁷ Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır.

ÖZET

Bu çalışmada, evre 1-3 gastrik karsinomda (GK) metastatik lenf nodlarının toplam çıkarılan lenf nodu sayısına oranının (LNO) prognostik önemini değerlendirmeyi amaçladık. 2012-2019 yılları arasında opere edilen evre 1-3 GK'lı toplam 233 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Sağkalım eğrileri Kaplan-Meier yöntemi kullanılarak oluşturuldu. Medyan metastatik ve dissekte lenf nodu sayısı sırasıyla 5 ve 27 idi, ortalama LNO 0.1 idi. Hastalar LNO <0.1 ve ≥0.1 olanlar olmak üzere iki gruba ayrıldı. Medyan LNO <0.1 ve ≥0.1 olan hastalarda medyan genel sağkalım 26.9 ay ve 76 ay idi (p <0.001). Tek değişkenli analizde cinsiyet, lenfovasküler invazyon (LVİ) ve perinöral invazyon (PNI) medyan genel sağkalımda anlamlı bulundu (sırasıyla p=0.043, <0.001 ve <0.001). LNO ve LVİ, çok değişkenli analizde genel sağkalımın bağımsız prediktörleri olarak saptandı (sırasıyla p<0.01 ve 0.02). GK hastalarında artan LNO, opere edilen hastalarda azalmış genel sağkalım açısından prognostik bir öneme sahiptir. Bu nedenle, LNO, yetersiz lenf nodu diseksiyonu veya D1 diseksiyonu olan hastalarda patolojik nodal sınıflandırma yerine kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Mide kanseri. Lenf nodu oranı. Genel sağkalım.

Prognostic Importance of the Positive Lymph Node Ratio in the Gastric Cancer

ABSTRACT

Herein, we aimed to evaluate the prognostic significance of the ratio of metastatic lymph nodes to the total number of removed lymph nodes (LNR) in Stage 1-3 operated gastric carcinoma (GC). A total of 233 patients with stage 1-3 GC operated between 2012 and 2019 were retrospectively evaluated. Survival curves were constructed using the Kaplan-Meier method. The median number of metastatic and dissected lymph nodes were 5 and 27, respectively, with a median LNR of 0.1. Patients were categorized into two groups as those with a LNR <0.1 and ≥0.1. Median OS in patients with a median LNR of <0.1 and ≥0.1 were 76 vs. 26.9 months (p<0.001). In univariate analysis gender, lymphovascular invasion (LVI), and perineural invasion (PNI) were found to be significant predictors of median OS (p=0.043, <0.001 and <0.001, respectively). LNR and LVI emerged as independent predictors of OS in the multivariate analyses (p<0.01 and 0.02, respectively). LNR has prognostic significance for OS in operated GC patients where increasing LNR is associated with reduced overall survival. Thus, LNR may be used as a substitute for pathological nodal classification in patients with insufficient lymph node dissection or D1 dissection.

Key Words: Gastric cancer. Lymph node ratio. Overall survival.

Geliş Tarihi: 28.Haziran.2020
Kabul Tarihi: 19.Ağustos.2020

Dr. Fatma YALÇIN MÜSRİ
Medical Park Hastanesi,
Tıbbi Onkoloji Kliniği,
Ziya Gökalp, Atatürk Blv. No: 141,
Batman.
Tel: 0505 713 4247
E-posta: yalcinfatma@hotmail.com

Yazarların ORCID ID Bilgisi:

Fatma YALÇIN MÜSRİ: 0000-0003-2502-3797
Ahmet Erkan BİLİCİ: 0000-0003-4458-0791
Melek KARAKURT ERYILMAZ: 0000-0003-2597-5931
Özgür Cem MÜSRİ: 0000-0002-3104-6509
Gökhan TAZEGÜL: 0000-0002-0737-9450
Selver IŞIK: 0000-0002-2726-1740
Muhammed Ali KAPLAN: 0000-0003-0882-0524

Gastrik kanser (GK) dünyada en sık görülen beşinci, kansere bağlı ölümlerde üçüncü sıradadır¹. GK insidansı ve mortalitesi giderek azalsa da 5 yıllık sağkalım oranları %20-25 civarındadır². Sağkalımı belirleyen en önemli faktör evredir. İki ana evreleme sisteminden, Japon Gastrik Kanser Araştırma Derneği (JRS GC) tarafından geliştirilen Japon Gastrik Karsinom Sınıflandırması'nda (JCGC), bölgesel lenf nodları primer tümöre göre pozitif lenf nodlarının konumuna göre 3 gruba ayrılır (N1 – N3). UICC (Uluslararası Kanser Kontrol Birliği) / AJCC (Amerikan Kanser Ortak Komitesi) tarafından yaygın olarak önerilen diğer sistem ise yaygın olarak tümör-düğüm-metastaz (TNM) evreleme sistemi olarak bilinir^{3,4}. TNM en yaygın olarak kullanılan evreleme sistemi olup, nodal sınıflandırma metastatik lenf nodu sayısına göre yapılır. Metastatik lenf nodu olmayan pN0, 1-2 metastatik lenf nodu pN1, 3-6 metastatik lenf nodu pN2, 7 ve üstü metastatik lenf nodu N3 olarak tanımlanmaktadır. Bununla birlikte, Bununla birlikte, UICC / AJCC TNM sınıflandırması, yeterli N evrelemesi için en az 15 lenf nodunun değerlendirilmesi gereklidir.

Pozitif lenf nodlarının toplam çıkarılan lenf nodu sayısına oranı olarak tanımlanan metastatik lenf nodu oranının (LNO), küratif rezeksiyon uygulanan hastalarda gastrik karsinomlu hastalarda yeni bir prognostik belirteç olabileceğini öne sürülmektedir⁵⁻¹². Ayrıca, LNO'nun iki ana evreleme sistemine dayanan lokalizasyon ve sayı bazlı nod evrelemesinden üstün olduğu, GK'da bağımsız bir prognostik gösterge olduğu bildirilmiştir¹²⁻¹⁴.

Bu çalışmada amacımız, mevcut evreleme sistemlerinde nodal sınıflamanın yeterliliği üzerine tartışmalar sürerken, opere edilen GK hastalarında LNO'nun prognostik önemini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (Onay tarih: 20.05.2020, Onay sayısı: 37732058-514.10).

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 2012-2019 yılları arasında Evre 1-3 GK nedeniyle opere edilen toplam 233 hasta bu retrospektif çalışmaya alındı. Çalışmaya, tüm hastaların endoskopik biyopsi ile histopatolojik olarak GK tanısı doğrulanmış, küratif gastrik cerrahi ve lenf nodu diseksiyonu yapılmış, cerrahi sınır R0 (makroskopik rezidüel tümör ve cerrahi sınırda karsinom hücreleri olmadan tümörün tam çıkarılması) olan hastalar dahil edildi. Tanı anı metastatik hastalık saptanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Patolojik evreleme UICC/AJCC TNM 8. versiyona göre yapıldı. Hastaların tanı yaşı, cinsiyeti, operasyonun tipi (total vs. subtotal gastrektomi), tümör yerleşimi, histolojik tipi

ve derecesi, lenfovasküler invazyon (LVİ) ve perinöral invazyon (PNİ), çıkarılan ve metastatik lenf nodu sayısı ile adjuvan tedavi tipi kaydedildi. Lenf nodu oranı (LNO), tümör pozitif lenf nodunun cerrahi olarak çıkarılan lenf noduna oranı olarak tanımlandı ve medyan değerler kaydedildi.

İstatistiksel Analizler

İstatistiksel analizde SPSS 22.0 kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler oranlar ve medyan olarak hesaplandı. Sağkalım analizi için Kaplan–Meier yöntemi kullanıldı. Genel sağkalım (GS), tedavinin başlamasından herhangi bir nedenden ölene kadar geçen süre olarak tanımlandı. Diğer değişkenler arasında GS arasındaki ilişkiyi tanımlamak için tek değişkenli ve çok değişkenli regresyon analizleri Backwards metodu kullanılarak yapıldı. İstatistiki anlamlılık sınırı p<0.05 kabul edildi.

Bulgular

Opere evre 1-3 GK'lı 233 hasta çalışmaya alındı. Hastaların %6.4'ü evre 1, %15'i evre 2 ve %78.5'i evre 3 idi. Hastaların %32.6'sı kadın, %67.4'ü erkek idi. Hastaların medyan yaşı 61 idi. Medyan disseke edilen lenf nodu sayısı 27 (3-69) ve medyan tutulu lenf nodu sayısı 5 (0-57) saptandı. TNM'ye göre N0,N1,N2 ve N3 hasta sayısı sırası ile 79, 90, 41 ve 23 idi (sırasıyla %33.9, %38.6, %17.6, %9.9). LNO medyan değeri 0.1 saptandı. Hastalar, LNO <0.1 ve LNO≥0.1 olarak kategorize edildi. Hastaların 181'i (%77.7) adjuvan kemoterapi, 143'ü (%61.4) adjuvan radyoterapi, 44'ü (%18.9) neoadjuvan kemoterapi almıştı. Sekiz hasta (%3.4'ü) ise neoadjuvan kemo-radyoterapi sonrası opere edilmişti. Hastaların çoğunun tümör yerleşimi kardiya ve korpustu ve ana histoloji adenokarsinomdu. Hastaların çoğunluğuna total gastrektomi yapılmıştı (Tablo I).

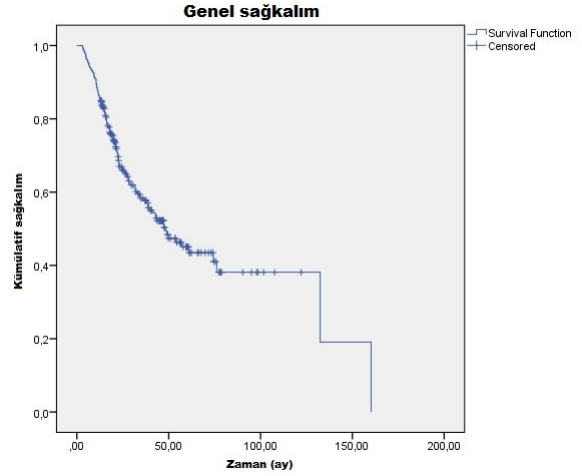
233 hastanın medyan genel sağkalımı 48.3 ay olarak izlendi (Şekil 1). TNM'nin patolojik lenf nodu sınıflamasına göre, hastaların genel sağkalımı (GS) analiz edildiğinde, N0, N1, N2 ve N3 hastalıkta medyan GS sırası ile 132, 43, 22 ve 22 ay olarak hesaplandı (p=0,0001, Şekil 2). LNO <0.1 olan grupta, ≥0.1 olan gruba göre medyan GS uzundu (76 aya karşın 26.9 ay, p<0.001, Şekil 3). Ayrıca, erkek cinsiyet (kadın/erkek; 132.4 ay/39.2 ay, p=0.043), LVİ olan (Var/Yok; 31.5 ay/76 ay, p<0.001) ve PNİ olan (Var/Yok; 31.5 ay/76 ay, p<0.001) hastalar daha kötü medyan GS'ye sahipti (Tablo II). Multivariate analizde LNO'nun ≥0.1 olması medyan GS için anlamlı bağımsız kötü prognostik bir faktördü (p<0.001, Tablo III). Ayrıca LVİ varlığı da medyan GS için anlamlı kötü prognostik faktördü (p=0.02).

Mide Kanserinde Pozitif Lenf Nodu Oranı

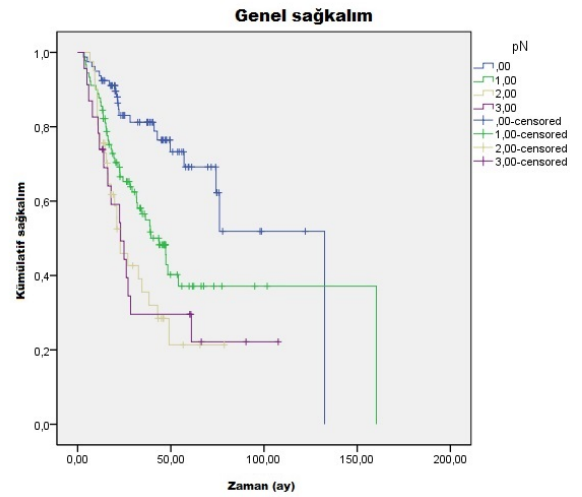
Tablo I. Çalışmaya alınan hastaların klinik ve patolojik özellikleri

	n(%)
Cinsiyet	
Kadın	76 (32.6)
Erkek	157 (67.4)
Evre	
I	15 (6.4)
II	35 (15)
III	183 (78.5)
Tümör lokalizasyonu	
Kardiya	107 (45.9)
Korpus	78 (33.5)
Antropilorik	43 (18.5)
Diffüz	5 (2.1)
Cerrahi tipi	
Total	175 (75.1)
Subtotal	58 (24.9)
Histoloji	
Adenokanser	183 (78.5)
Diğer	50 (21.5)
Derece	
İyi diferansiye	29 (12.4)
Orta derecede diferansiye	125 (53.6)
Undiferansiye	79 (33.9)
Lenfovasküler invazyon	
Var	147 (63.1)
Yok	86 (36.9)
Perinöral invazyon	
Var	123 (52.8)
Yok	110 (47.2)
Adjuvan kemoterapi	
Var	181 (77.7)
Yok	52 (22.3)
Kemoterapi Rejimi	
FUFA	102 (43.8)
ECX	26 (11.1)
Xelox/Folfox	44 (18.9)
FLOT	9 (3.9)
Adjuvan radyoterapi	
Var	143 (61.4)
Yok	90 (38.6)
Neoadjuvan kemoterapi	
Var	44 (18.9)
Yok	189 (81.1)
Definitif kemoradyoterapi	
Var	8 (3.4)
Yok	225 (96.6)
pN kategorisi	
pN0	79 (33.9)
pN1	90 (38.6)
pN2	41 (17.6)
pN3	23 (9.9)

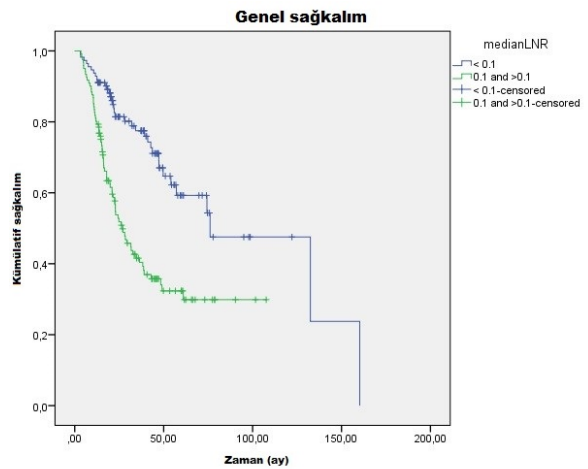
FUFA: 5-FU (Fluorourasil) ve Folinik Asit, ECX: Epirubisin, Sisplatin, Kapesitabin, Xelox: Kapesitabin, Oksaliptatin, Folfox: Folinik asit, Fluorourasil, Oksaliptatin, FLOT: Fluorourasil, Lökovorin, Oksaliptatin, Dosetaksel. pN: bölgesel lenf düğümlerinin patolojik değerlendirilmesi.



Şekil 1.
Tüm hasta grubunun genel sağkalım analizi (Kaplan-Meier eğrisi).



Şekil 2.
pN sınıflandırmasına göre hasta gruplarının genel sağkalım analizi (Kaplan-Meier eğrisi).



Şekil 3.
LNO sınıflandırmasına göre hasta gruplarının genel sağkalım analizi (Kaplan-Meier eğrisi).

Tablo II. Genel sağkalımı etkileyen değişkenlerin tek değişkenli analizi

Değişkenler	Genel sağkalım	
	P değeri	OO (%95 GA)
Yaş (<61/≥61)	0.47	0.87(0.59-1.27)
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	0.043	0.64 (0.41-0.98)
Histolojik tip (Adenokarsinom/Diğer)	0.20	1.32 (0.86-2.04)
LVI (Var/Yok)	<0.001	0.57 (0.45-0.72)
PNİ (Var/Yok)	<0.001	0.62 (0.51-0.77)
Medyan LNO (<0.1/≥0.1)	<0.001	0.61 (0.49-0.75)

OO: Olasılık oranı, %95 GA: %95 Güven aralığı, LVI: Lenfovasküler invazyon; PNİ: Perinöral invazyon; LNO: Lenf nodu oranı.

Tablo III. Genel sağkalımı etkileyen farklı değişkenlerin çok değişkenli analizi

Değişkenler	Genel sağkalım	
	P değeri	OO (%95 GA)
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	0.06	0.81 (0.65-1.01)
LVI (Var/Yok)	0.02	0.72 (0.54-0.96)
PNİ (Var/Yok)	0.07	0.79 (0.62-1.02)
Medyan LNO (<0.1/≥0.1)	<0.001	0.67 (0.55-0.83)

OO: Olasılık oranı, %95 GA: %95 Güven aralığı, LVI: Lenfovasküler invazyon; PNİ: Perinöral invazyon; LNO: Lenf nodu oranı.

Tartışma ve Sonuç

1997 ve 2002 yılında Uluslararası Kanserle Mücadele Birliği (UICC) ve AJCC, lenf nodu tutulumu kategorisinin metastatik lenf nodu sayısına göre sınıflandırılmasını önermiştir^{3,15}. Bunun başlıca nedeni, metastatik lenf nodu sayısının, metastatik lenf nodlarının konumuna göre daha duyarlı olduğunu gösteren çalışmalar¹⁶⁻¹⁸. Bununla birlikte, en az 15 lenf nodunun çıkarılması TNM sınıflandırması için bir ön koşuldur. Disseke olan lenf nodunun sayısı arttıkça metastatik lenf nodunun artma olasılığı mevcuttur. Ayrıca bir lenf nodunun artması veya azalması pN kategorisini değiştirmektedir. Bu duruma evre migrasyonu (state migration) denilmektedir. Rezeke edilen lenf nodu sayısı arttıkça evre migrasyonu artmakta ve bu oranın% 5 ile% 15 arasında değiştiği bildirilmektedir¹⁹.

GK'nın diğer sınıflandırma sistemi, yani JGCC sınıflandırması hakkında bir dizi farklı görüş önerilmiştir.

Batı ülkelerinden yapılan çalışmalar, D2 lenfadenektominin sağkalımda bir rolü olmadığını, morbidite ve mortaliteyi artırdığını göstermiştir. Ancak tam tersine, Doğu ülkelerinden bildirilen çalışmalarda sağkalımı iyileştirdiği öne sürülmektedir²⁰⁻²².

LNO, birçok araştırmacı tarafından yeni bir prognostik faktör olarak önerilmiştir (7, 9, 19). Örneğin, Yu ve ark. LNO'nun, metastatik lenf nodlarının N0 (metastaz yok), N1 (disseke lenf nodlarının %1 ila 25'inde metastaz) ve N2 (disseke lenf nodlarının>% 25'inde metastaz) temelinde kategorizasyondan sonra cerrahinin sonucunu tahmin etmek için basit, pratik ve tekrarlanabilir bir araç olabileceğini ifade etmiştir²³. Diğer çalışmalara benzer şekilde Bando ve ark., D2 lenf nodu diseksiyonu ile küratif gastrektomi yapılan toplam 650 hasta arasında LNO'yu 3 grupta kategorize etmiş (0=nodal metastaz yok, metastatik lenf nodlarının oranına göre 1=0-0.1, 2=0.1-0.25 ve 3= ≥0.25) ve grup 3 için anlamlı sağkalım farkı bulmuş ve Japon sınıflamasının, TNM ve LNO'nun bağımsız prognostik faktörler olduğunu bildirmişlerdir⁷. Inoue ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise R0 rezeksiyonu ve D2 lenf nodu diseksiyonu yapılan 474 hastada, LNO en anlamlı prognostik faktör olarak bulunmuştur⁸. Bu hasta grubundaki çoğu çalışmada LNO sınıflandırması için önceden tanımlanmış N oranı kategorileri (yani %10, %25 ve %50) kullanılmıştır. Sadece birkaç çalışmada, LNO'nun sağkalımdaki rolü üzerine prognostik analizle birlikte %11, %37 veya %20 gibi tek bir kesme değeri bildirmiştir²⁴⁻²⁶. Bizim çalışmamızda da, literatürdeki çoklu kesme noktası olan çoğu çalışmadan farklı olarak, tek bir kesme noktası alınarak, medyan LNO üzerinden analiz gerçekleştirilmiştir. Bulgularımız, literatür ile uyumlu olarak, LNO'nun genel sağkalım için bağımsız bir prognostik değere sahip olduğunu desteklemektedir.

Tek bir kesme değerini tanımlayan bir çalışmada, opere edilen GK hastalarında LNO için %11'lik bir kesme değeri kullanılmış ve bu değere dayanan analizde, sırası ile LNO ≥%11 ve <%11 grupları için için 14 ve 58 aylık bir medyan GS göstermiştir. İleri yaş, total gastrektomi ve daha geniş rezeksiyon ihtiyacı diğer anlamlı negatif prediktörler olarak gösterilmiştir²⁵. Bizim çalışmamızda da medyan LNO değeri, benzer olarak %10 hesaplanmıştır. LNO <0.1 olan grupta medyan GS 76 ay, LNO≥0.1 olan grupta ise medyan GS 26.9 ay saptanmış olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi. GS ile yaşın arasında ilişkisi olmadığı, cinsiyetin ise ilişkili olduğu gösterildi. Bu çalışmaya kıyasla, benzer kesme değerine rağmen, çalışmamızda sağkalım oranlarımız daha yüksekti. Yine çalışmamız ve bu çalışma arasında medyan yaş ve cinsiyet dağılımı benzerdi ve bu çalışmada evre dağılımı bildirilmemesine rağmen, bizim çalışmamızda çok sayıda Evre III hasta vardı. Yazarlar çalışmalarında sadece en az 15 disseke lenf nodu olan hastaların dahil edildiğini belirtmişlerdir. Öte yandan, bizim

Mide Kanserinde Pozitif Lenf Nodu Oranı

çalışmamızda lenf nodu diseksiyonu olan daha heterojen bir hasta grubuna rağmen, sadece R0 hastalarının (yani cerrahi sınır negatif) dahil edilmiş olması ve adjuvan tedavi alan hasta oranının fazla olmasının, bu GS farklılığına katkısı olduğunu düşünüyoruz.

D2 lenf nodu diseksiyonu olan 44 hastada, tek bir kesme değeri değeri bildiren başka bir çalışmada, hastalar %37'lik bir LNO'ya göre kategorize edilmiş, LNO yüksek olan grup, 1 yıllık genel ve hastaliksiz sağkalım açısından daha kötü saptanmıştır. Diğer faktörler (yaş, cinsiyet, histoloji, tümör derinliği, LVİ ve PNİ) genel ve hastaliksiz sağkalım açısından bağımsız bir prediktör olarak belirlenememiştir²⁴. Bizim çalışmamızda ise D1-3 disseke lenf nodu olan GK'lı hastalarda tek kesme değeri ile yapılan bir analizde, LNO'nun yanısıra LVİ ile de sağkalım arasında anlamlı ilişkili bulunmuştur.

GK hastalarını içeren bazı çalışmalar, lenf nodu oranının GS açısından²⁷ lenf nodu sayısından daha üstün olduğunu bildirmesine rağmen, literatürdeki tartışma en uygun nodal sınıflamanın yanı sıra LNO'ya göre lenf nodu sayısının göreceli önemi üzerinde devam etmektedir²⁸. Son yıllarda, özellikle sınırlı lenf nodu diseksiyonu olan hastalarda LNO, geleneksel N evrelemesine bir alternatif olarak değerlendirilmektedir^{14,29,30}.

Bu çalışmanın birincil amacı, LNO'nun pN üzerindeki üstünlüğünü göstermek değil, daha önce LNO'nun halihazırda yerleşik prognostik göstergelere ek olarak sağkalımı tahmin etmek için yeni ve pratik bir parametre olup olmadığını incelemektir. Bununla birlikte, heterojen bir lenf nodu diseksiyonu grubunun dahil edilmesi; hastaların aldığı adjuvan kemoterapi rejimleri farklı olduğundan, tedavi farklılığına göre analiz yapılamamış olması; veri eksiklikleri nedeni ile hastaların ne kadarının tedaviyi tamamladığının bilinemesi; çalışmamızın retrospektif tasarımı ve relaps/nüks verilerinin olmaması nedeni ile hastaliksiz sağkalım analizinin yapılamamış olması çalışmamızın önemli kısıtlılıklarıdır.

Sonuç olarak, bulgularımız LNO ve pN sınıflandırma sistemlerinin GK için radikal rezeksiyon uygulanan bir grup hastada GS'nin bağımsız prediktörleri olduğunu göstermiştir. Mevcut kılavuzlar ışığında, anatomik konum izin veriyorsa ve sayı temelli N evrelemesi mümkünse, lenf nodu metastazı için genişletilmiş bir lenf nodu diseksiyonu yapılması önerilebilir. Bununla birlikte, disseke lenf nodlarının sayısı 15'ten azsa veya D1 diseksiyonu durumunda, klinisyenin taraflılığını veya hatasını en aza indirmek için LNO kullanılabilir. Öte yandan, LNO'yu patolojik sınıflandırma sistemlerine dahil etmek veya halihazırda yerleşik sistemler üzerindeki üstünlüğünü göstermek için prospektif ve randomize çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu.

Onay Tarihi: 20.05.2020

Karar No: 37732058-514.10

Kaynaklar

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, ve ark. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68:394-424.
2. Hartgrink HH, Jansen EP, vanGrieken NC ve VandeVelde CJ. Gastric cancer. *Lancet* 2009; 374:477-490
3. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese Classification of Gastric Carcinoma-2nd English Edition. *Gastric Cancer* 1998; 1: 10-24.
4. Ajani JA, In H, Sano T, ve ark. Stomach. In: *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th ed. Amin MB (Ed). AJCC, Chicago, 2017; 203.
5. Kwon SJ ve Kim GS: Prognostic significance of lymph node metastasis in advanced carcinoma of the stomach. *Br J Surg* 1996;83:1600-3.
6. Kim JP, Lee JH, Kim SJ, ve ark. Clinicopathologic characteristics and prognostic factors in 10,783 patients with gastric cancer. *Gastric Cancer* 1998; 1:125-33.
7. Bando E, Yonemura Y, Taniguchi K, ve ark. Outcome of ratio of lymph node metastasis in gastric carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2002;9:775-84.
8. Inoue K, Nakane Y, Iiyama H, ve ark. The superiority of ratio-based lymph node staging in gastric carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2002; 9:27-34.
9. Kodera Y, Yamamura Y, Shimizu Y, ve ark. Metastatic gastric lymph node rate is a significant prognostic factor for resectable stage IV stomach cancer. *J Am Coll Surg* 1997; 185:65-9.
10. Hyung WJ, Noh SH, Yoo CH, ve ark. Prognostic significance of metastatic lymph node ratio in T3 gastric cancer. *World J Surg* 2002; 26:323-9.
11. Marchet A, Mocellin S, Ambrosi A, ve ark. The prognostic value of N-ratio in patients with gastric cancer: validation in a large, multicenter series. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34: 159-165
12. Rodríguez Santiago JM, Muñoz E, Martí M, ve ark. Metastatic lymph node ratio as a prognostic factor in gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2005; 31: 59-66
13. Kunisaki C, Shimada H, Nomura M, ve ark. Clinical impact of metastatic lymph node ratio in advanced gastric cancer. *Anti-cancer Res* 2005; 25:1369-75.
14. Celen O, Yildirim E ve Berberoglu U: Prognostic impact of positive lymph node ratio in gastric carcinoma. *J Surg Oncol* 2007; 96:95-101.
15. Sobin LH ve Wittekind CH. *International Union Against Cancer (UICC). TNM Classification of Malignant Tumours*. 5th ed. New York: Wiley, 1997.
16. Roder JD, Böttcher K, Busch R, ve ark. Classification of regional lymph node metastasis from gastric carcinoma. German Gastric Cancer Study Group. *Cancer* 1998; 82: 621-631
17. Ichikura T, Tomimatsu S, Uefuji K, ve ark. Evaluation of the New American Joint Committee on Cancer/International Union against cancer classification of lymph node metastasis from gastric carcinoma in comparison with the Japanese classification. *Cancer* 1999; 86: 553-558
18. Saito H, Fukumoto Y, Osaki T, ve ark. Prognostic significance of level and number of lymph node metastases in patients with gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 1688-1693

19. Nitti D, Marchet A, Olivieri M, ve ark. Ratio between metastatic and examined lymph nodes is an independent prognostic factor after D2 resection for gastric cancer: analysis of a large European monoinstitutional experience. *Ann Surg Oncol* 2003;10:1077-85.
20. Hartgrink HH, van de Velde CJ, Putter H, ve ark. Extended lymph node dissection for gastric cancer: who may benefit? Final results of the randomized Dutch gastric cancer group trial. *J Clin Oncol* 2004; 22:2069-2077.
21. Cuschieri A, Weeden S, Fielding J, ve ark. Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial. *Surgical Co-operative Group. Br J Cancer* 1999; 79:1522-1530.
22. Wu CW, Hsiung CA, Lo SS, ve ark. Nodal dissection for patients with gastric cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006; 7:309-315.
23. Yu W, Choi GS, Whang I, ve ark. Comparison of five systems for staging lymph node metastasis in gastric cancer. *Br J Surg* 1997; 84:1305-9.
24. Attaallah W , Uprak K, Gunal Ö, ve ark. Prognostic Impact of the Metastatic Lymph Node Ratio on Survival in Gastric Cancer *Indian J Surg Oncol* 2016; 7(1):67-72.
25. Wohnrath DR, Araujo RLC. Positive node-ratio in curative-intent treatment for gastric cancer is a strong independent prognostic factor for 5-year overall survival. *J Surg Oncol* 2020;121(5):777-783.
26. Siewert JR, Bottcher FK, Stein HJ, ve ark. Relevant prognostic factors in gastric cancer: ten-year results of the German Gastric Cancer Study. *Ann Surg* 1998; 228:449-61.
27. Wu HL, Tian Q, Peng CW, ve ark. Multivariate survival and outcome analysis of 154 patients with gastric cancer at a single Chinese institution. *Asian Pac J Cancer Prev* 2011; 12:3341-3345
28. Lee SY, Hwang I, Park YS, ve ark. Metastatic lymph node ratio in advanced gastric carcinoma: a better prognostic factor than number of metastatic lymph nodes? *Int J Oncol* 2010; 36(6): 1461-1467
29. Marchet A, Mocellin S, Ambrosi A, ve ark. The ratio between metastatic and examined lymph nodes (N ratio) is an independent prognostic factor in gastric cancer regardless of the type of lymphadenectomy. *Ann Surg* 2007; 245:543-552
30. Liu C, Lu P, Lu Y, ve ark. Clinical implications of metastatic lymph node ratio in gastric cancer. *BMC Cancer* 2007; 7:200

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Pediyatrik Kaudal Anestezi Uygulamalarının Değerlendirilmesi: Ulusal Anket Çalışması

Ümit Hüseyin TOPAL¹, Selcan YEREBAKAN AKESEN², Belgin YAVAŞCAOĞLU²

¹ Agaplesion Diakonie Kliniken Kassel, Anestezi Kliniği, Kassel, Almanya.

² Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Kaudal blok pediyatrik rejyonel anestezi pratiğinde çok sık kullanılan bir tekniktir. Ancak klinik pratikte kaudal blok uygulamaları hakkında çok az bilgi mevcuttur. Bu çalışmada Türkiye’de anestezi uzmanları tarafından yaygın olarak kullanılan kaudal blok ile ilgili; anestezi uzmanlarının deneyimini, uygulanan teknikleri, kullanılan ilaçları ve kaudal epidural kateter tekniğinin kullanım sıklığını değerlendirmeyi amaçladık. Anket çalışmasına, etik kurul onayı sonrası, 553 Anesteziyoloji ve Reanimasyon uzmanı ve araştırma görevlisi katıldı. Formlar ilgili kişilere posta yoluyla veya elden iletildi. Katılımcıların büyük kısmı uzman anestezi doktoru olarak görev yapmaktaydı ve genelde 5 yıldan az pediyatrik anestezi deneyimine sahipti. Sıklıkla 22- veya 24-gauge mandrenli kaudal iğne kullandıkları, kaudal epidural boşluğa dermoid doku implantasyonu riskinin yüksek olduğunu düşündükleri, aynı zamanda epidural aralığa yerleşimin doğrulanması için klinik belirteçleri kullandıkları saptandı. Lokal anestetik olarak sıklıkla % 0,125-0,25’lik bupivakain ve additif ilaç olarak çoğunlukla opioid kullandıkları, kaudal kateter kullanım oranının çok düşük olduğu ve aseptik yöntemi olarak genelde yalnızca eldiven kullanıldığı görüldü. Genellikle kaudal bloğun indüksiyon sonrası yapıldığı ve anestezi idamesinde inhalasyon anestezi kullanıldığı, aynı zamanda kaudal bloğun en sık ürogenital operasyonlarda tercih edildiği saptandı. Sonuç olarak, pediyatrik anestezi kaudal bloğun güvenli olarak uygulanması için kullanılan teknik ve ilaçların değerlendirileceği uluslararası katılımlı çok merkezli çalışmalara gereksinim olduğu kanısına vardık.

Anahtar Kelimeler: Pediyatrik anestezi. Kaudal blok. Kaudal anestezi.

Evaluation of Pediatric Caudal Anesthesia Administration: A National Survey Trial

ABSTRACT

Caudal block is the most commonly used regional technique in pediatric anesthesia but very little information is available about clinical practice of applications. The aim of the study is to evaluate a widely used technique caudal block; the experience of the anesthesiologist, applied techniques, the use of drugs and additives and caudal epidural catheter in Turkey. 553 Anesthesiology and Reanimation expert or research assistant joined the survey after getting the approval of Ethic Committee. A questionnaire form delivered by hand or mail to the relevant people. The majority of participants were expert anesthesiologists, and they generally had a pediatric anesthesia experience <5 years. It was founded that most commonly used needle is 22 or 24 gauge styled caudal needle, the anesthesiologists considered that the risk of dermoid tissue implantation to the caudal epidural space exists in a high rate, also it was detected that they were using clinical markers for verification of epidural space exists in a high rate. It was founded that bupivacaine 0,125-0,25 % as a local anesthetic was the commonly used drug, opioids were the most frequent drugs as additive. Also caudal catheter usage rates were very low and only sterile gloves were usually used as aseptic technique and that caudal block was usually performed after induction and anesthesia was maintained usually with inhalational anesthesia. Also caudal block was preferred most common in urogenital surgery. In conclusion, a lot of international multicenter studies should be considered to evaluate that used drugs and techniques for the safety of caudal block in pediatric anesthesia.

Key Words: Pediatric anesthesia. Caudal block. Caudal anesthesia.

Geliş Tarihi: 02. Haziran.2020

Kabul Tarihi: 25.Ağustos.2020

Dr. Selcan YEREBAKAN AKESEN
Bursa Uludağ Üniversitesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı,
Bursa.
Tel: 0532 397 17 16
E-posta: selcanyerebakan@hotmail.com

Yazarların ORCID ID Bilgisi:

Ümit Hüseyin TOPAL: 0000-0002-3275-0696
Selcan YEREBAKAN AKESEN: 0000-0002-9518-541X
Belgin YAVAŞCAOĞLU: 0000-0002-3980-4415

Çocuklarda postoperatif ağrı, hem çocuk hem hekim hem de ebeveyn için önemli bir problemdir. Cerrahi girişimlerden sonra analjezi sağlanması postoperatif izlemede hekime kolaylık sağlar, çocukları rahatlatır, anne-babanın memnuniyetini artırır. Çoğu pediyatrik anestezi uzmanı, genel anestezi ve rejyonel anesteziyi kombine ederek iyi bir anestezi ve uzun süreli bir analjezi sağlar¹.

Kaudal blok 1933’den günümüze pediyatrik anestezi pratiğinde en sık kullanılan rejyonel anestezi tekniklerinden biridir². Torasik, abdominal, ürogenital ve alt ekstremitelerde cerrahisinde sık olarak kullanılır³.

Kaudal blok ile ilgili uygulanan anestezi ve additif ilaçlar hakkında^{4,5}, kaudal bloğun hemodinamik etkileri üzerine^{6,7}, verilen lokal anestezinin farklı volüm ve konsantrasyonların etkinliklerinin karşılaştırılması konusunda^{8,9} bir çok çalışma bulunmaktadır. Fakat, özellikle ülkemizdeki klinik pratikte kaudal blok uygulamalarını genel olarak değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmada, Türkiye’de anestezi uzmanları tarafından pediyatrik anestezi uygulamalarında intraoperatif ve postoperatif analjezi amacıyla yaygın olarak kullanılan bir rejyonel anestezi tekniği olan kaudal blok ile ilgili anestezi uzmanlarının deneyimi, uygulanan teknikler, kullanılan ilaçlar ve kaudal epidural kateter tekniğinin kullanımını değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışma, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’nun 2013-21/17 numaralı kararı ile Aralık 2013 - Aralık 2014 tarihleri arasında yapıldı. Çalışmamızda ankete katılmayı kabul eden gönüllü uzman anesteziyoloji ve reanimasyon doktorlarından ve üçüncü yılını doldurmuş anestezi ve reanimasyon araştırma görevlilerinden, 20 soruluk bir anket formu doldurmaları istendi (Ek-1). Hazırlanan anket formları Türkiye’de aktif olarak çalışmakta olan anestezi ve reanimasyon uzmanlarından, gönüllü olarak katılmak isteyenlere, posta yolu ile veya elden ulaştırıldı. Geri dönmeyen anket formları çalışma dışı bırakıldı.

Anket formunda doktorların çalıştığı hastaneleri, hastanelerinde yıllık opere edilen çocuk hasta sayıları, pediyatrik anestezi deneyimleri, aylık olarak uyguladıkları kaudal blok sayıları, kullandıkları iğne tipleri, iğne boyutları, kaudal epidural boşluğa dermoid doku implantasyonu riski olduğunu düşünüp düşünmedikleri, bu riskin olduğunu inanıyorlarsa bunun olmaması için ne önlem aldıkları, kanül yerleşim yerinin doğrulanması için hangi teknik veya teknikleri kullandıkları, kullandıkları lokal anestezi, lokal anestezi konsantrasyonları, additif ilaç kullanıp kullanmadıkları, kaudal kateter kullanıp kullanmadıkları, kullanıyorlarsa hangi yaş gurubuna ne kadar süre ile kullandıkları, kullandıkları aseptik yöntemleri, kaudal bloğun yapılma zamanı, kaudal blok uygulanan hastanın anestezi idamesinde ne tür bir anestezi uyguladıkları, kaudal bloğu hangi cerrahi türlerinde tercih ettikleri gibi konular ile ilgili sorular sorularak pediyatrik kaudal bloğu uygulama şekilleri ile ilgili bilgi toplandı. Pediyatrik anestezi deneyimi hesaplanırken, anesteziye balama senesi baz alındı.

İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmanın istatistiksel analizleri IBM SPSS Statistics 22.0 paket programı (2013, IBM corp. Armonk NY,

USA) kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenler (n) ve yüzde (%) değerleri ile birlikte ifade edildi. Tablo lar ve grafikler Microsoft Excel 97 kullanılarak yapıldı.

Bulgular

Ankete Sağlık Bakanlığı Eğitim Araştırma Hastanesi, üniversite hastanesi, devlet hastanesi, dal hastanesi, özel hastaneler gibi kurumlarda çalışan Profesör Doktor, Doçent Doktor, Yardımcı Doçent Doktor, Uzman Doktor ve araştırma görevlisi olarak hizmet veren toplam 553 kişi katıldı. Katılımcıların 250’si (% 45) Uzman doktor, 192’si (% 35) araştırma görevlisi, 61’i (% 11) Yardımcı Doçent Doktor, 31’i (% 6) Doçent Doktor, 19’u (% 3) Profesör Doktor idi. Katılımcıların 233’ünün üniversite hastanesinde (%42), 195’inin (%35) Sağlık Bakanlığı Eğitim Araştırma Hastanesinde, 86’sının (% 16) devlet hastanesinde, 33’ünün (% 6) özel hastanede, 6’sının (% 1) dal hastanesinde çalıştıkları saptandı.

Katılımcıların yıllık opere olan çocuk hasta sayıları, deneyimleri ve aylık yaptıkları kaudal blok sayıları ile ilgili demografik veriler Tablo I’de görülmektedir.

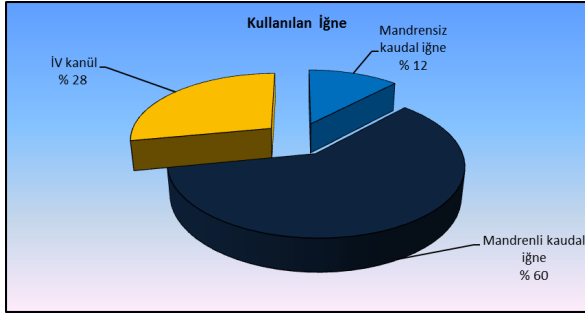
Tablo I. Demografik veriler

	n	%	
	250-500	136	25
	500-750	135	24
	750-1000	101	18
Yıllık opere edilen çocuk hasta sayısı	>1000	181	33
	1-5 yıl	343	62
	5-10 yıl	139	25
	11-15 yıl	30	6
	>15 yıl	41	7
	1-5 adet	219	40
Aylık yapılan blok sayısı	5-10 adet	139	25
	10-20 adet	100	18
	>20 adet	95	17

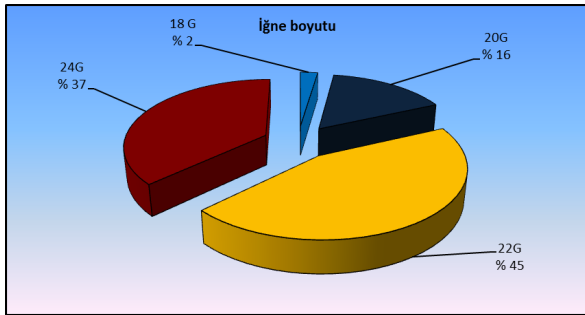
Kullanılan iğne tipi ve boyutu Şekil 1 ve Şekil 2’de görülmektedir. Anestezi uzmanlarının en çok kullandıkları iğne tipi mandrenli kaudal iğne (%60) olarak saptandı. En çok tercih edilen iğne boyutunun 22 gauge veya 24 gauge (%82) olduğu görüldü.

Kullanılan iğne tipleri ve boyutlarını deneyim yılına göre değerlendirdiğimizde tüm deneyim yıllarında anestezi uzmanlarının en çok tercih ettiği iğnenin mandrenli kaudal iğne olduğu, iğne boyutunun ise genelde 22 ve 24 gauge olduğu tespit edildi. Tablo II’de detaylı olarak deneyim yılına göre kullanılan iğne tipleri ve boyutları görülmektedir.

Türkiye'de Pediyatrik Kaudal Epidural Anestezi



Şekil 1:
Kullanılan iğne tipleri (%)



Şekil 2:
Kullanılan iğnelerin boyutları (%)

Tablo II. Kullanılan iğne tipi ve boyutlarının deneyim yılına göre dağılımı

Kullanılan İğne	Deneyim							
	1-5 yıl		5-10 yıl		11-15 yıl		>15 yıl	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Mandrensiz kaudal iğne	42	12,2	20	14,4	5	16,7	0	0,0
Mandrenli kaudal iğne	197	57,4	91	65,5	14	46,7	29	70,7
İV kanül	104	30,3	28	20,1	11	36,7	12	29,3
İğne boyutu								
18G	13	3,8	0	0,0	0	0,0	0	0,0
20G	62	18,1	11	7,9	6	20,0	9	22,0
22G	160	46,6	59	42,4	10	33,3	18	43,9
24G	108	31,5	69	49,6	14	46,7	14	34,1

İV: intravenöz G: gauge

Anestezistlerin blok sırasında kaudal epidural boşluğa dermoid doku implantasyonu riski olduğunu %45 gibi yüksek oranda düşündükleri saptandı. Deneyimi 15 yıldan fazla olan anestezistlerin %75 oranında bu riskin olduğunu düşündükleri gözlemlendi (Tablo III). Bu riskin olduğunu düşünen 248 (%45) anestezistin 170'i (%31) mandrenli iğne kullanımını, 51'i (%9) cilt çentiklenmesini, 23'ü (%4) kanül kullanımını, 4'ü (%1) içi boş iğne kullanımını tedbir olarak tercih ettikleri belirlendi.

Tablo III. Epidural boşluğa dermoid doku implantasyonu riski olduğunu düşünen katılımcıların deneyimlerine göre dağılımı

Epidural boşluğa implantasyon riski	Deneyim							
	1-5 yıl		5-10 yıl		11-15 yıl		>15 yıl	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Yok	190	55,4	82	59,0	23	76,7	10	24,4
Var	153	44,6	57	41,0	7	23,3	31	75,6

Tablo IV'de katılımcıların epidural aralığa erişimi doğrulamada kullandıkları teknikler görülmektedir. Anestezistlerin büyük bir çoğunluğunun bir veya birden çok tekniğin kombinasyonunu kullandığı gözlemlendi. En çok sakrokoksigeal membranı geçerken direnç kaybı, enjeksiyon öncesi aspirasyon, kaudal epidural boşluğa kanül ilerleme kolaylığı tekniklerinin kombine edildiği saptandı. Katılımcıların 40'ının (%7) ultrason kullandığı görüldü.

Tablo IV. Kaudal epidural aralığa erişim doğrulanması için kullanılan teknikler

	n	%
Kanül Yerleşim Yerinin Doğrulanması için kullanılan teknik		
Sakrokoksigeal membranı geçerken direnç kaybı	484	88
Kaudal epidural boşluğa kanül ilerleme kolaylığı	249	45
Enjeksiyon öncesi aspirasyon	342	62
Kaudal epidural boşluğa lokal anestezi enjeksiyonu	133	24
Kaudal epidural boşluğa SF enjeksiyonu	124	22
Kaudal epidural boşluğa hava enjeksiyonu	6	1
Ultrason görüntüleme	40	7
Sinir stimülatörü	4	1

Katılan anestezistlerin deneyim yılları ne olursa olsun kaudal aralığa erişim doğrulanması için genel olarak en çok kullanılan tekniklerin klinik belirteçler olduğu görüldü (Tablo V).

Tablo VI- VIII'de en çok tercih edilen lokal anestezipler, en çok tercih edilen lokal anestezi konsantrasyonları, en çok kullanılan additif ilaçlar görülmektedir. Katılımcıların çok büyük bir çoğunluğunun (%93) bupivakain kullandığı gözlemlendi. Katılımcıların 119'u (%22) additif ilaç kullandıkları belirlendi.

Tablo V. Kanül yerleşiminin doğrulanmasında kullanılan tekniklerin katılımcıların deneyimlerine göre değişimi

Kanül Yerleşim Yerin Doğrulanması İçin Kullanılan Teknik	Deneyim							
	1-5 yıl		5-10 yıl		11-15 yıl		>15 yıl	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Sakrokoksigal memmran gecerken direnç kaybı	302	88,0	115	82,7	30	100,0	37	90,2
Kaudal epidural boşluğa kanül ilerleme kolaylığı	153	44,6	66	47,5	9	30,0	21	51,2
Enjeksiyon öncesi aspirasyon	217	63,3	82	59,0	20	66,7	23	56,1
Kaudal epidural boşluğa lokal anestezi enjeksiyonu	72	21,0	38	27,3	11	36,7	12	29,3
Kaudal epidural boşluğa SF enjeksiyonu	93	27,1	20	14,4	3	10,0	8	19,5
Kaudal epidural boşluğa hava enjeksiyonu	32	9,3	4	2,9	0	0,0	4	9,8
Ultrason görüntüleme	6	1,7	0	0,0	0	0,0	0	0
Sinir stimülatörü	0	0,0	0	0,0	4	13,3	0	0

Tablo VI. Kaudal blokta tercih edilen lokal anestezi

	n	%
Kullanılan lokal anestezi		
Bupivakain	512	93
Levobupivakain	24	4
Ropivakain	4	1
Lidokain	13	2

Tablo VII. Katılımcıların en çok tercih ettikleri lokal anestezi konsantrasyonları

	Kullanılan lokal anestezi konsantrasyonları							
	Bupivakai		Levobupivakain		Ropivakai		Lidokain	
	n	%	n	%	n	%	n	%
% 0.01	0	0,0	4	16,7	0	0	0	0
% 0.125	192	37,5	4	16,7	0	0	0	0
% 0.20	29	5,7	4	16,7	0	0	0	0
% 0.25	247	48,2	8	33,3	4	100	0	0
% 0.50	44	8,6	4	16,7	0	0	0	0
% 1	0	0,0	0	0,0	0	0	13	100

Tablo VIII. Katılımcıların kullandıkları additif ilaçlar (n,%)

Ek İlaç	n	%
Klonidin	7	1
Ketamin	8	1
Opioid	68	12
Adrenalin	5	1
Midazolam	8	1
Neostigmin	24	4
Lidokain	4	1
Bikarbonat	2	0

Anestezistlerin en çok kullandıkları bupivakain, levobupivakain, ropivakain konsantrasyonunun %0,25, lidokain konsantrasyonunun ise %1 olduğu tespit edildi.

Ülkemizde en fazla kullanılan additif ilaçların opioidler ve neostigmin olduğu saptandı.

Kaudal kateter kullanım oranının ise çok düşük (%1) olduğu belirlendi. Kaudal kateter kullanan anestezistlerin genelde 2-8 yaş arası çocukları tercih ettikleri ve kateteri 24 saat süre ile kullandıkları tespit edildi.

Kullanılan asepsi sağlama yöntemlerine bakıldığında anestezistlerin 361'inin (%65) yalnız eldiven, 50'sinin (%9) "no touch" tekniği, 166'sının (%30) eldiven önlük ve maske kullandığı saptandı. Anestezistin deneyim yılı ne olursa olsun en çok tercih ettiği yöntemin yalnız steril eldiven giymek olduğu gözlemlendi (Tablo IX).

Tablo IX. Asepsi sağlamada kullanılan yöntemlerin deneyim yıllarına göre değişimi (n,%)

Asepsi Sağlama Yöntemleri	Deneyim							
	1-5 yıl		5-10 yıl		11-15 yıl		>15 yıl	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Yalnız eldiven	213	62,1	88	63,3	25	83,3	35	85,4
No touch	31	9,0	17	12,2	0	0,0	2	4,9
Eldiven-önlük-maske	115	33,5	42	30,2	5	16,7	4	9,8

Kaudal blok uygulama zamanı olarak anestezistlerin %85 induksiyon sonrasında, %8 sedasyon sonrasında, %8 ekstübasyon öncesini tercih ettikleri belirlendi. Tablo X'da kaudal bloğa ilave olarak uygulanan anestezi idame teknikleri görülmektedir. En çok sevofluran ile inhalasyon anestezisinin tercih edildiği saptandı.

Tablo X. Anestezi idamesi (n, %)

Anestezi idamesinde tercih	n	%
Tiva+ kaudal	58	10
Sevofluran +kaudal	449	81
Ketamin + kaudal	40	8
Midazolam+kaudal	6	1

Türkiye'de Pediyatrik Kaudal Epidural Anestezi

Kaudal bloğun tercih edildiği operasyon tipleri değerlendirildiğinde; anesteziistlerin %96'sının ürogenital operasyonlarda, %14'ünün alt ekstremitte operasyonlarında, %13'ünün abdominal operasyonlarda, %4'ünün torakal operasyonlarda kaudal bloğu uygulamayı tercih ettikleri gözlemlendi.

Tartışma ve Sonuç

Kaudal blok, pediyatrik hastalarda, perioperatif analjeziyi sağlamanın güvenli ve etkili bir yöntemidir². Bu çalışma, pediyatrik kaudal blok uygulamaları ile ilgili yapılmış ilk ulusal anket çalışmasıdır.

Çocuklarda kaudal epidural anestezi Campell tarafından tanımlandıktan sonra¹⁰, iğne tekniği geliştirilerek kullanılmaya devam etmektedir. Kaudal epidural aralığa erişim tekniği ile ilgili sınırlı sayıda derleme mevcuttur¹¹. Kaudal epidural aralığa erişim için çeşitli avantajlarından dolayı kanül kullanımının tercih edildiği çalışmalar yayınlanmıştır¹². Yapılan bir çalışmada anesteziistler kaudal blok yaparken %43 stilesiz iğne, %27 stileli spinal iğne, %30 iv kanül kullanmayı tercih etmişlerdir¹³. Kaudal kanala kolay yerleştirilmesi, vasküler ponksiyonların kolay tespit edilmesi, intraosseöz yerleşimlerden kaçınılmasını sağlaması gibi avantajlarından dolayı 22 gauge İV kanül kullanımı önerilmektedir¹⁴. Bizim çalışmamızda epidural kaudal aralığa erişim için en çok 22 gauge ve 24 gauge, mandrenli kaudal iğnenin tercih edildiği belirlendi. Epidural boşluğa dermoid doku implantasyonunu önlemek için kullanılan tedbirler arasında en çok seçilen önleme metodu olarak mandrenli kaudal iğne kullanımının olması en çok tercih edilen iğne tipi olmasını açıklar niteliktedir.

Teorik olarak epidural ya da subaraknoid aralığa kullandığımız iğne ya da kanül aracılığı ile dermoid doku implantasyonu sonucu tümör formasyonu riski mevcuttur¹⁵. Değişik mandrenli mandrensiz iğneler kullanılarak yapılan blok sonrası epidermal implantasyon riskini ölçme amacı ile gerçekleştirilen çalışmalardan birinde modern iğneler ile dermoid doku implantasyon miktarı çoğu iğne tipinde benzer bulunmuştur¹⁴. Ancak bildiğimiz kadarıyla şu ana kadar literatürde rapor edilmiş kaudal blok sonucu epidermoid tümör formasyonu oluşumu vakası yoktur¹⁶. Bu literatür bilgilerine rağmen çalışmamıza katılan anesteziistlerin yaklaşık %45 lik bir kısmı bu riskin olduğuna inanıyorlardı. Bu riskin olduğunu düşünen 248 (%45) anesteziistin 170'inin (%31) mandrenli iğne kullanımını, 51'inin (%9) cilt çentklenmesini, 23'ünün (%4) kanül kullanımını, 4'ünün (%1) içiboş iğne kullanımını tedbir olarak tercih ettikleri belirlendi.

Kaudal epidural aralığa sorunsuz erişim kaudal bloğun başarısı için çok önemlidir. Erişim doğrulama için klinik belirteçlerin yanında 'whoosh' testi, modifiye 'swoosh' testi, sinir stümülatorü gibi teknikler kulla-

nılmaktadır¹⁷. Yapılan bir çalışmada kaudal epidural aralığa erişimi doğrulamak için kullanılan klinik belirteçler, 'whoosh' testi, modifiye 'swoosh' testi karşılaştırıldığında hiçbirinin diğerine bir üstünlüğü olmadığı saptanmıştır¹⁸. Yine yapılan başka bir çalışmada çocuklarda kaudal epidural erişim doğrulaması için ultrasonografinin 'swoosh' testine üstün olduğu bulunmuştur¹⁹. Çalışmaya katılan anesteziistlerin büyük bir çoğunluğunun kaudal epidural aralığa yerleşimi doğrulamak için klinik belirteçlerin farklı kombinasyonlarını kullandıkları saptandı. Epidural boşluğa hava enjeksiyonu "Woosh testi", serum fizyolojik veya lokal anesteziik enjeksiyonu "Swoosh testi", sinir stümülatorü, ultrasound gibi testlerin çok az oranlarda kullanıldıkları saptanmıştır. Teorik avantajlarına rağmen USG kullanımının çok az olması yüksek maliyeti nedeniyle ulaşımın kolay olmaması, teorik eğitim ve eğitici gözetiminde pratik uygulama gerekmesi gibi sebeplere bağlanabilir. Buna ek olarak çalışmamızın yapıldığı 2013 yılına kıyasla günümüzde geliştirme kurslarının arttığı ve ultrasound ulaşılabilirliğinin kolay olduğu düşünülürse bu oran artmış olabilir. Klinik belirteçlerin bu kadar çok kullanılması yıllardır düşük komplikasyon ve yüksek başarı oranları ile kaudal blok uygulanmasına bağlanabilir.

Sağlıklı ve uygun postoperatif analjezi sağlamak için kaudal yolla çeşitli lokal anesteziikler uygulanabilir ve bloğun süresini uzatmak, kalitesini artırmak için de lokal anesteziiklere çeşitli ilaçlar ilave edilebilir. Sanders ark'nın²⁰ yaptığı çalışmadakine benzer olarak çalışmaya katılan anesteziistlerin en çok tercih ettikleri lokal anesteziik bupivakain olmuştur. Menzies ve ark¹² yaptığı çalışmada bupivakain ve levobupivakain kullanımı eşit oranda bulunmuştur. Levobupivakainin artan popülaritesi bupivakainle karşılaştırıldığında daha güvenli kardiyak profile sahip olmasından olabilir. Çalışmada %93 oranında bupivakain tercih edildiği saptandı. Bupivakainin %0,25 ve takiben %0,125 konsantrasyonlarını en çok tercih edilen konsantrasyonlar olduğu görüldü.

Kaudal blok genelde yaygın olarak tek doz şeklinde uygulanır. Bu durum analjezi süresinin kısa olmasına ya da yüksek dozda ilaç yapılmasına bağlı istenmeyen geçici motor bloklar ile sonuçlanabilir. Kaudal blokta kullanılan additif ilaçların çoğu lisans ve endikasyon dışı olarak kullanılmaktadır²¹. Menzies ve ark¹² yaptığı çalışmada additif ilaç kullanım oranı %77, Sanders ark²⁰ yaptığı çalışmada additif ilaç kullanım oranı %95 iken aksine bizim çalışmamızda additif ilaç kullanım oranı %22 olarak bulunmuştur. Menzies ve ark ve Sanders ark'nın yaptığı çalışmalarda en çok kullanılan additif ilaçlar klonidin ve ketamin iken, çalışmada en sık opioid (%57) takiben neostigmin (%20) olarak bulunmuştur. Klonidin kullanımının ülkemizde çok az olmasının sebebi ilaç teminindeki sıkıntılar ile ilgili olabilir.

Bhandal ve ark²² kaudal kateter kullanarak yüksek lumbal ve torasik seviyelere ulaşım için en iyi başarıyı 3 yaş altı çocuklarda sağladığını rapor etmiştir. Menzies ve ark¹² yaptığı çalışmada kaudal kateter kullanım oranını %43,6, Apthorp ve ark²³ yaptığı çalışmada ise %54 bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda ise kaudal kateter kullanım oranı ise %1 olarak bulunmuştur. Kaudal kateter kullanan anestezi uzmanları genelde 2-8 yaş arası çocukları tercih etmiştir ve kateteri 24 saat süre ile kullanmışlardır. Ülkemizde bu kadar düşük oranlarda kaudal kateter kullanımının olmasının sebebi, yetersiz iş gücü nedeniyle işlem sonrası kateter bakımına olan güvenin az olması ve bunun sonucunda enfeksiyon oranının yüksek olabileceğinin düşünülmesi olabilir. Bunun yanında ülkemizde küçük çocuklar için üretilmiş standardize edilmiş set ve ekipmanların olmaması da kaudal kateter kullanımının bu kadar az olmasını açıklayabilir.

Nöroaksiyel bloklar öncesi asepsi gerek anestezi kitaplarında gerek dergilerde yeterince önem verilmemiş bir konudur²⁴. Çocuklarda kaudal blok sonrası santral nöroaksiyel enfeksiyon çok nadir karşılaşılan bir olaydır²⁵. Menzies ve ark¹² yaptığı çalışmada katılımcıların %74'ü yalnız eldiven, %11'i eldiven önlük maske, %15'i ise 'no touch' tekniğini kullanmıştır. Yapılan başka bir çalışmada katılımcıların %81'i antiseptik el yıkamayı, %86'i steril eldiven giymeyi, %100'ü antiseptik cilt hazırlığını, %57'si cildi steril yara örtüsü ile kaplamayı tercih etmişlerdir¹³. Bizim çalışmamızda ise anestezi uzmanlarının %65'inin yalnız eldiven, %30'unun eldiven-önlük-maskeden oluşan tam bariyer önlemlerini, %9'unun 'no touch' tekniğini kullandığı saptandı. İngiltere ve İrlanda Anestezi uzmanları Birliği [Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland (AAGBI)] nin yayınladığı bir kılavuzda tam bariyer (cerrahi sterilizasyon) önlemlerinin kullanılmasının gerekliliği belirtilmiştir²⁶. Bu kılavuz önerilerine rağmen Maddock A. ve ark²⁷ yaptığı ankette tam aseptik önlemleri katılımcıların %5,5'unun sağladığını saptamıştır. Katılımcıların %90'ının klorheksidin, %8,5'unun iodin bazlı solüsyonlar kullandığını bildirmiştir. Çalışmamızda tam bariyer önlemlerinin kullanımı %30 gibi yüksek oranda saptanmıştır. Kaudal blok öncesi asepsi sağlanmasında kullanılacak solüsyon ile ilgili yapılmış randomize kontrollü geniş ölçekli bir çalışma bulunmamaktadır.

Kaudal blok uygulama zamanı ile ilgili anestezi uzmanlarının tercihine göre seçenekler bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada kaudal blokların %95'inin genel anestezi sonrası yapıldığı tespit edilmiştir²⁸. Bizim çalışmamızda kaudal blok uygulama zamanı olarak anestezi uzmanları %84 indüksiyon sonrası, %8 sedasyon sonrası, %8 ekstübasyon öncesini tercih etmişlerdir. Bizim çalışmamız da bu konudaki literatürde yapılmış az sayıda çalışma sonuçları ile benzer bulunmuştur²⁸.

Kural olarak kaudal yol kullanılarak sağlanan analjezi, tek doz blok kullanılarak umblikus altı tüm cerrahiler-

de, eğer kateter kullanılıyorsa torakal seviyelerdeki cerrahilerde de uygulanabilir. Yapılan çalışmalarda ürogenital^{29,30}, abdominal³¹, alt ekstremiteler³² ve torakal³³ operasyonlarda kaudal bloğun kullanıldığı gösterilmiştir. Yapılan başka bir çalışmada 2200 vakalık bir seride 2088 adet kaudal blok yapılmış ve bu blokların %36'sının (756) ürogenital operasyonda, %64'ünün (1332) abdominal operasyonda yapıldığı tespit edilmiştir³⁴. Çalışmamızda kaudal bloğun tercih edildiği operasyon tiplerine bakacak olursak; anestezi uzmanlarının %96'i ürogenital operasyonlarda, %14'ü alt ekstremiteler operasyonlarında, %13'ü abdominal operasyonlarda, %4'ü torakal operasyonlarda kaudal blok uygulamayı tercih etmiştir.

Türkiye'de pediatrik anestezi kaudal blok uygulayan anestezi uzmanlarının genel olarak değerlendirildiği anket çalışmamızda; uygulayıcıların sıklıkla kaudal blok uygulamalarında epidural boşluğa dermoid doku implantasyonu riski olduğunu düşünerek mandrenli kaudal iğne kullanımını tercih ettiklerini, epidural aralığa erişim doğrulanmasında sakrokoksigal membranı geçerken direnç kaybı ve enjeksiyon öncesi aspirasyon gibi klinik belirteçleri kullandıklarını, lokal anestetik ajan olarak %0,125-0,25 konsantrasyonda bupivakaini uyguladıklarını, asepsi sağlamada sıklıkla yalnızca eldiven giymenin yeterli olduğunu düşündüklerini saptadık. Kaudal bloğu anestezi indüksiyon sonrası cerrahi insizyon öncesinde ve daha çok ürogenital cerrahilerde uygulamayı tercih ettiklerini belirledik.

Anketin sadece Türkiye'de çalışan anestezi uzmanlarına uygulanması nedeni ile global bir karşılaştırma yapılamadı. Ülkemizde bulunmayan medikal ajanlar nedeni ile literatür ile farklı sonuçlar bulundu. Anketin dizaynı aşamasında; kaudal bloğun tercih edildiği yaş grubu, tercih edildiği kilo aralığı, yaşa ya da kiloya uygulanan ilaç volümü, karşılaşılan komplikasyonlar, aseptide kullanılan solüsyonun içeriği gibi sorular sorulmadı. Bu soruların sorulması değerlendirme aşamasında bize daha değerli bilgiler sunabilirdi.

Sonuçta, pediatrik anestezi kaudal bloğun güvenli olarak uygulanması için kullanılan teknik ve ilaçların değerlendirileceği uluslararası katılımlı çok merkezli çalışmalara gereksinim olduğu kanısına vardık.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

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

Onay Tarihi: 17.12.2013

Karar No: 2013-21/17

Kaynaklar

1. Dalens BJ. Regional anesthesia in children. In: Miller RD.ed.,Anesthesia. 5th edition Volume II. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. 1549-85.

Türkiye'de Pediyatrik Kaudal Epidural Anestezi

- Lönnqvist P, Marhofer P, Wiecek M. Caudalepidural blocks in paediatric patients: a review and practical considerations. *Br J Anaesth* 2019; 122(4):509-17
- Cyna AM, Middleton P. Caudal epidural block versus other methods of postoperative pain relief for circumcision in boys. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 4
- Shukla U, Prabhakar T, Malhotra K. Postoperative analgesia in children when using clonidine or fentanyl with ropivacaine given caudally. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2011; 27: 205-10.
- Singh R, Kumar N, Singh P. Randomized controlled trial comparing morphine or clonidine with bupivacaine for caudal analgesia in children undergoing upper abdominal surgery. *Br J Anaesth* 2011; 106: 96- 100.
- Beyaz SB. Comparison of preemptive intravenous paracetamol and caudal block in terms of analgesic and hemodynamic parameters in children. *J Clin Exp Invest* 2012; 3: 202- 8.
- Karacalar KS, Korfalı G. Pediyatrik olgulardaki kaudal blok uygulamalarında bupivacain solüsyonuna eklenen klonidinin hemodinami, postoperatif analjezi ve sedasyon üzerine etkileri. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2006; 32: 71- 5.
- Çelik JB, Apilioğulları S, İnci İ ve ark. A comparison of the effects of caudal anesthesia with constant dosage of levobupivacaine in different volumes and concentrations in children. *Erciyes Med J* 2013; 35: 42-5.
- Ingelmo P, Frawley G, Astuto M et al. Relative analgesic potencies of levobupivacaine and ropivacaine for caudal anesthesia in children. *Anesth Analg* 2009; 108: 805-13.
- Dalens B Cudal Anesthesia. In: Dalens B (ed). *Regional Anesthesia in Infants, Children and Adolescents* 1st edition. London: Williams & Wilkins ; 1995. 171-94.
- Ivani G. Caudal block: the 'no turn technique'. *Pediatr Anesth* 2005; 15: 80-4.
- Menzies R, Congreve K, Herodes V et al. A survey of pediatric caudal extradural anesthesia practice. *Paediatr Anaesth* 2009; 19: 829-36.
- Fahy CJ, Costi DA, Cyna AM. A survey of aseptic precautions and needle type for paediatric caudal block in Australia and New Zealand. *Anaesth Intensive Care*. 2013; 41: 102-7.
- Baris S, Guldogus F, Baris YS et al. Is tissue coring a real problem after caudal injection in children? *Pediatr Anesth* 2004; 14: 755-8.
- Jeong IH, Lee JK, Kim JH. Iatrogenic intraspinal epidemoid tumor. *J Korean Neurosurg Soc* 2004; 36: 254-6.
- Jöhr M, Berger TM. Caudal blocks. *Paediatr Anaesth* 2012; 22: 44-50.
- Orme RM, Berg SJ. The 'swoosh' test – an evaluation of a modified 'whoosh' test in children. *Br J Anaesth* 2003; 90: 62-5.
- Talwar V, Tyagi R, Mullick P et al. Comparison of 'whoosh' and modified 'swoosh' test for identification of the caudal epidural space in children. *Paediatr Anaesth* 2006; 16: 134-9.
- Raghunathan K, Schwartz D, Connelly NR. Determining the accuracy of caudal needle placement in children: a comparison of the swoosh test and ultrasonography. *Paediatr Anaesth* 2008; 18: 606-12.
- Sanders JC. Paediatric regional anaesthesia, a survey of practice in the United Kingdom. *Br J Anaesth* 2002; 89: 707-10.
- Hill P. Off licence and off label prescribing in children: litigation fears for physicians. *Arch Dis Child* 2005; 90: i17-i18.
- Bhandal N, Rogers R, Berg S et al. Paediatric caudal extradural catheterisation: an evaluation of a purpose designed equipment set. *Anaesthesia* 2006; 61: 277- 81.
- Apthorp M, Challands J, Visram A. A survey of the usage of caudal catheters amongst paediatric anaesthetists practising in the UK. *Paediatr Anesth* 2000; 10: 692- 5.
- Goodman NW. Evidence based medicine: cautions before using. In: Tramer M, ed. *Evidence Based Resource in Anaesthesia and Analgesia*. London: BMJ Books, 2000: 3-25.
- Cook TM, R Mihai, Wildsmith JAW. A national census of central neuraxial block in the UK: results of the snapshot phase of the Third National Audit. *Anaesthesia* 2008; 63: 143- 6.
- Gemmell L, Birks R, Radford P et al. Guidelines: Infection control in anaesthesia. *Anaesthesia* 2008; 63: 1027- 36.
- Maddock A, Ball DR, Jefferson P. Aseptic precautions for caudal anaesthesia. *Anaesthesia* 2015; 70: 233-4.
- Polaner DM, Taenzer AH, Walker BJ et al. Pediatric Regional Anesthesia Network (PRAN): a multi-institutional study of the use and incidence of complications of pediatric regional anesthesia. *Anesth Analg* 2012; 115: 1353-64.
- Morrison K, Herbst K, Corbett S et al. Pain management practice patterns for common pediatric urology procedures. *Urology* 2014; 83: 206-10
- Wang T, Xiang Q, Liu F et al. Effects of caudal sufentanil supplemented with levobupivacaine on blocking spermatic cord traction response in pediatric orchidopexy. *J Anesth* 2013; 27: 650-6.
- Ahuja S, Aggarwal M, Joshi N et al. Efficacy of caudal clonidine and fentanyl on analgesia, neuroendocrine stress response and emergence agitation in children undergoing lower abdominal surgeries under general anaesthesia with sevoflurane. *J Clin Diagn Res* 2015; 9: UC01-5.
- Schloss B, Martin D, Tripi J et al. Caudal epidural blockade for major orthopedic hip surgery in adolescents. *Saudi J Anaesth* 2015; 9: 128-31.
- Tamai H, Sawamura S, Kanamori Y et al. Thoracic epidural catheter insertion using the caudal approach with an electrical nerve stimulator in young children. *Reg Anesth Pain Med* 2004; 2: 92- 5.
- Beyaz SG, Tokgöz O, Tüfek A. Regional anaesthesia in paediatric surgery: results of 2200 children. *J Pak Med Assoc* 2011; 61: 782-6.

EK-1

Ek 1: Anket formu

Türkiye'de Pediatrik Kaudal Epidural Anestezi Uygulamalarının Değerlendirilmesi

- 1) Unvan : Arş görv/ yıl:.....
Uzman: Yrd. Doç: Doçent : Prof:
- 2) Çalıştığınız hastane ?
SB Eğt Arş : Üniversite: Devlet hastanesi :
Dal hastanesi: Özel Hast :
- 3) Hastanenizde yıllık opere edilen çocuk sayısı nedir ?
250-500 500-750 750-1000 1000>
- 4) Pediatrik anestezi deneyimi : 1-5 yıl : 5-10 yıl:
11-15 yıl: 15 yıl >:
- 5) Ayda yaptığınız kaudal blok sayısı : 1-5: 5-10:
10-20: 20>:
- 6) Kullandığımız iğne? mandrensiz kaudal iğne:
mandrenli kaudal iğne : İV kanül: diğer :
- 7) İğne boyutu : 18G: 20G: 22G: 24G:
- 8) Kaudal epidural boşluğa dermoid doku implantasyonu riski olduğunu düşünüyor musunuz?
Evet : Hayır:
- 9) Bu riskin olduğuna inanıyorsanız bunun olmaması için ne önlem alıyorsunuz ?
cilt çentikleme: mandrenli iğne kullanımı :
kanül kullanımı : içi boş iğne kullanımı:
- 10) Kanül Yerleşim Yerinin Doğrulanması için hangi teknik veya teknikleri kullanıyorsunuz ?
 - Sakrokoksigeal membrandan geçerken direnç kaybı oluşması:
 - Kaudal epidural boşluğa kanül ilerleme kolaylığı:
 - Enjeksiyon öncesi aspirasyon:
 - Kaudal epidural boşluğa lokal anestezi enjeksiyonu:
 - Kaudal epidural boşluğa SF enjeksiyonu:
 - Kaudal epidural boşluğa hava enjeksiyonu:
 - Ultrason görüntüleme:
 - Sinir sitümlatörü:
 - Diğer:

- 11) Kullandığımız lokal anestezikler ve konsantrasyonları nelerdir ? (birden çok işaretleme yapılabilir)
Bupivakain : levobupivakain :
Ropivakain: lidokain:
Kons:..... Kons:.....
Kons:..... Kons:.....
- 12) İlave ilaç kullanıyorsunuz ?
evet : hayır :
klonidin: ketamin: opioid:
adrenalin: midazolam: diğer :
- 13) Kaudal Katater Kullandığınız mı ? Evet: Hayır:
- 14) 10. Soruya yanıtınız evet ise bu amaçla hangi kateteri kullanıyorsunuz ?
.....
- 15) Kaudal Katater kullandığımız hastaların yaş gurupları nelerdir ?
 0-2: 2-4: 4-8: 8>:
- 16) Kaudal Katater kaç saat sonra çıkartıyorsunuz ?
 0-24 saat: 24-48 saat : 48-72 saat: 72 saat >:
- 17) Asepsi Sağlama Yöntemleri
yalnız eldiven: 'no touch' tekniği:
eldiven, önlük ve maske ile tam aseptik önlem:
diğer:
- 18) Kaudal blok uygulama zamanı olarak tercihiniz nedir ?
Sedasyon sonrası : indüksiyon sonrası: ekstübasyon öncesi : diğer:
- 19) Kaudal blok uyguladığımız hastalarda anestezi idamesinde tercihiniz nedir?
GA(TİVA)+ Kaudal :
sedasyon(ketamin)+ kaudal:
GA(sevofluran)+ Kaudal :
sedasyon(midazolam)+ kaudal:
sedasyon (diğer)+ kaudal:
- 20) Kaudal blok uygulamasını tercih ettiğiniz operasyon tipleri nelerdir? Abdominal : torakal :
alt ekstremitte: ürogenital :

OLGU BİLDİRİMİ

Yeni Tanı Akut Myeloblastik Lösemide Femur Başı Avasküler Nekrozu Benzeri Görünüm*

Atakan TURGUTKAYA, İrfan YAVAŞOĞLU

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Aydın.

ÖZET

Avasküler nekroz kemiğin vasküler yapısına veya direkt olarak kemik ve kemik iliği yapılarına hasarlanma sonucu oluşan ve kemik ve kemik iliği hücrelerinin ölümüne yol açan; sonuç olarak kısa sürede eklem destruksiyonuna yol açan bir durumdur. Hematolojik veya hematolojik olmayan sebepleri mevcuttur. Özellikle hematolojik malignitelerden akut lenfoblastik lösemi gösterilse de geç dönemde özellikle tedavinin bir komplikasyonu olarak akut myeloblastik lösemide de gözlenebilmektedir. AML'li olguların femur başı avasküler nekrozu ile prezente olması çok nadir bir durumdur ve septik artritten ayrımı zordur.

Anahtar Kelimeler: Femur başı. Nekroz. Lösemi.

Femoral Head Avascular Necrosis Like Appearance on the New Onset Acute Myeloblastic Leukemia

ABSTRACT

Avascular necrosis is a process that occurs with the destruction of directly to the bone or bone marrow itself or to the vascular compartments and becomes the reason of joint destruction consequently in a short manner of time. It has hematological and non-hematological reasons. It has been postulated to accompany with acute lymphoblastic leukemia among hematological malignancies but also has been observed during late stages of acute myeloblastic leukemia especially as a complication of its treatment. The presentation with femoral head avascular necrosis on new onset AML is a rare situation and it can be challenging to discriminate it from septic arthritis.

Key Words: Femoral Head. Necrosis. Leukemia.

Avasküler nekroz (aseptik nekroz, atravmatik nekroz, iskemik nekroz) kemiğin vasküler yapısına veya direkt olarak kemik ve kemik iliği yapılarına hasarlanma sonucu oluşan ve bu hücrelerinin ölümüne yol açan; sonuç olarak kısa sürede eklem destruksiyonuna yol açan bir durumdur. Gözden kaçabilmesi nedeniyle gerçek prevalansı bilinmemektedir. Patofizyolojisi tartışmalı olsa da intraosseöz basınç artışı, sitotoksik hücresel faktörler, damar içi pıhtılaşma, venöz staz ve hiperviskosite sendromunun altta yatabileceği bildi-

rilmektedir¹. Hematolojik hastalıklar, femur başı avasküler nekrozu (FBAVN) tablosuna sebep olan hastalıkların bir grubunu oluşturmaktadır. Bunlara en sık örnek olarak orak hücreli anemi, hemofili, aplastik anemi, talasemi ve akut lenfoblastik lösemi (ALL) gösterilmektedir². Literatürde de çoğunlukla hematolojik malignite olarak ön planda pediatrik ALL olguları yer almaktadır. Akut myeloblastik lösemi (AML) önde gelen nedenlerden birisi değildir ve bu olgularda FBAVN gelişimini kolaylaştıran nedenler arasında kemik iliği nakli ve uzun süreli steroid kullanımı mevcuttur³. Burada kalça ve yaygın kemik ağrısı nedeniyle hekime başvuran ve kalça MR'ında FBAVN benzeri değişiklikleri olan, sonrasında AML tanısı alan bir olgu sunulmuştur.

Geliş Tarihi: 01.Haziran.2020
Kabul Tarihi: 11.Ağustos.2020

* 6. Hematolojik Onkoloji Kongresi'nde (Girne/Kıbrıs, 19-21.09.2019) Olgu Sunumu bildirisi olarak sunulmuştur.

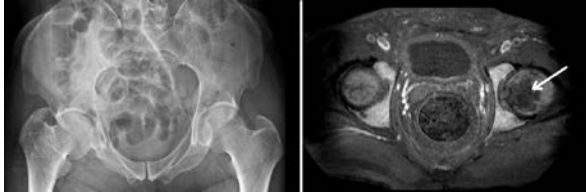
Dr. Atakan TURGUTKAYA
Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Hematoloji Bilim Dalı,
Aytepe Mevki, Efeler,
Aydın.
Tel: 0546 413 97 52
E-posta: atakanturgutkaya@yahoo.com.tr

Yazarların ORCID ID Bilgisi:
Atakan TURGUTKAYA: 0000-0001-8428-4730
İrfan YAVAŞOĞLU: 0000-0003-1703-2175

Olgu Sunumu

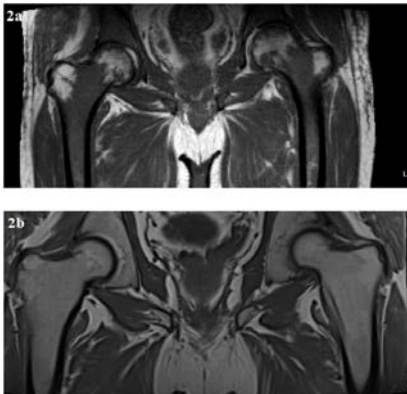
Kırk sekiz yaşında erkek hasta, 10 gündür, özellikle sol kalça eklemine olmak üzere tüm vücutta yaygın ağrı hissetmesi ve dış merkezde lökositoz ve bisitopeni saptanması üzerine polikliniğimize başvurdu. Özgeçmişinde bir hastalık öyküsü ve ilaç veya alkol kullanımı yoktu. Hemogram tetkikinde WBC: 45930/mkrL, Neu:22370/mkrL, Monosit:18600/mkrL,

Hb:9,5 gr/dl, PLT: 17000/mkrL saptandı. Periferik yaymasında auer body içeren %20 oranında myeloblast görülen olgu AML tanısıyla hematoloji servisine yatırıldı. Yapılan kemik iliği aspirasyon/biyopsisinde de %60 oranında auer body içeren blastik hücre görüldü. Kemik iliğinden kromozom analizinde özellik olmayan hastada yeni nesil dizileme analizi ile bakılan NPM-1, FLT-3, CFBF-MYH11, CEBPA, PML-RAR α , ASXL1 ve RUNX1-RUNX1T1 mutasyonları negatif bulundu. Standart risk grubu olarak kabul edildi. Olgunun tedavisine başlandıktan hemen sonra, kalça ağrısı nedeniyle tetkik edildi. Eklem bölgesinde sıcaklık artışı ve şişlik yoktu. Kalça ve femura yönelik çekilen direkt grafisi normaldi. Çekilen kalça MR'ında sol femur başı torakanter majör düzeyinde yağlı kemik iliği değişiklikleri ve diğer kemik alanlarında yaygın sinyal değişiklikleri saptandı. Efüzyon, sinovial kalınlaşma gibi septik artrit bulguları görülmeydi. Olgunun radyolojik görünümü FBAVN benzeri değişiklikler olarak yorumlandı. Ateşi mevcut olan olguda kalça bölgesinin septik aritri dışlanamadı. Eklem ponsiyonu ile eklem içi sıvıya yönelik direkt bakı-kültür incelemeleri koagülopati nedeniyle yapılamadı. Ortopedi bölümü tarafından total kalça artroplastisi önerilse de mevcut durumu nedeniyle opere edilemedi ve parenteral antibiyoterapi ile izlendi. AML tedavisi ile remisyona giren olguda takip sürecinde kalça hareketleri veya yürüme fonksiyonunda bir azalma veya kalça ağrısında artış saptanmadı. Olgunun direkt grafi ve tanı anındaki MR görüntüsü Şekil-1 de gösterilmiştir. MR'da FBAVN benzeri görünüm okla belirtilmiştir. Remisyona girdikten sonra çekilen kontrol MR görüntüsü, tanı anındaki MR görüntüsü ile karşılaştırmalı olarak Şekil-2'de gösterilmiş olup FBAVN'nu destekleyen patolojik bulgu saptanmamıştır.



Şekil 1.

Hastanın direkt grafisi ve tanı anındaki MR görüntüsü.



Şekil 2.

a) Hastanın tanı anındaki MR görüntüsü. b) Hasta remisyona girdikten sonraki kontrol MR görüntüsü.

Tartışma

FBAVN, travmatik veya non-travmatik nedenlere bağlı iskemik kemik nekrozudur. Bilinen non-travmatik nedenler arasında alkolizm, steroidler, kemoterapötik ilaçlar, orak hücreli anemi, talasemi gibi hematolojik hastalıklar, gaucher hastalığı ve gebelik sayılsa da idiopatik olgular mevcuttur⁴. FBAVN riski, lösemilerden özellikle steroidlerin anti-lösemik tedavide uzun süre ve yüksek dozda kullanıldığı ALL olgularında artmaktadır⁵. AML için ise tedavi sürecinde antiemetik amaçlı veya allojenik kök hücre nakli yapılan hastalarda graft versus host hastalığı tedavisine yönelik verilen steroid tedavisi ile risk artmaktadır. Bu grup hastalarda erken tanı için görüntüleme yöntemleri ile rutin tarama konusunda görüş birliği yoktur⁶. Lösemilerde koagülopati nedeniyle FBAVN'ye yönelik cerrahi tedavi seçenekleri kısıtlı olabileceğinden medikal tedavi ön plana çıkmaktadır. Bu yaklaşımlar arasında yatak istirahati ve analjezik tedavinin yanında; patofizyolojisine yönelik olarak farmakolojik tedaviler (bifosfonatlar, ilioprost gibi vazodilatörler, statinler ve koagülopati nedeni kontrendike değilse warfarin, enoksaparin gibi antikoagülan ilaçlar) sayılabilir^{7,8}. Burada sunduğumuz kemoterapi ve steroid naif AML olgumuzda FBAVN benzeri görünüm, lösemi ile eş zamanlı olarak ortaya çıkmış, hatta hastanın hekime başvurmasını sağlayan neden olmuştur. Bu olguda FBAVN gelişimine AML'nin katkıda bulunmuş olabileceği veya iki durumun rastlantısal olması durumu da belirsizdir, ancak AML tedavisiyle progresyon göstermemesi AML patogenezi ile bağlantılı olabileceği görüşünü destekleyebilir. FBAVN'de Evre 0 olgular ancak histolojik olarak tanımlanırken evre 1 de MR'da erken sinyal değişiklikleri fark edilir. Ölü trabeküllerde yeni kemik gelişimine sekonder bulguların direktgrafide ortaya çıkması ancak evre 2 de farkedilir. Evre 3'te subkondral fraktür varken evre 4'de kalçada sekonder artrit mevcuttur⁴. Olgumuzda bahsedilen MR değişiklikleri ve mevcut durumunun biyopsi işlemine uygun olmaması nedeniyle histolojik inceleme yapılmamıştır. Ayırıcı tanıda monoartiküler eklem ağrısı ve ateş gibi benzer klinik bulgularla prezente olup tedavisi geciktirildiği takdirde hızla eklem hasarı, sepsis ve mortaliteye yol açabilen septik artrit de bulundurulmalıdır⁹. FBAVN ile septik artrit ayırımında kullanılacak ideal bir test mevcut değildir¹⁰. Eklem sıvısı incelemesinde mikrobiyolojik bulgu saptanmaması septik aritri ekarte etmemektedir⁹. Olgunun ateşinin olması AML'ye veya başka bir odağa bağlı enfeksiyon nedeniyle oluşabileceği gibi septik artrit de ihtimal dahilinde olduğu için hızlıca septik artrite yönelik empirik geniş spektrumlu antibiyoterapi başlanmıştır.

Sonuç

FBAVN ve benzeri görünüm AML gibi beklenmeyen hematolojik hastalıklarda, tanı anında bile karşımıza çıkabilir. İmmüno-supresif hastalarda FBAVN fizik muayene ve görüntüleme bulgularının silik olabileceği ve kalça eklemine septik artritinden ayırımının zor olduğu, bu nedenle antibiyoterapi gerekebileceği unutulmamalıdır³. Olgumuzda AML'ye yönelik remisyon-indüksiyon tedavisi dışında FBAVN'na spesifik bir tedavi uygulanmadığı halde klinik ve radyolojik bulguların kaybolması; bu iki patolojinin ilişkiselliği açısından dikkat çekicidir. Tanı ve tedavide gecikme ciddi morbidite ve mortalite sebebi olabileceğinden; klinisyen, FBAVN ve benzeri artropatilere yönelik farkındalık geliştirmeli ve özellikle semptomatik hastalarda gerekli tanısal incelemeleri vakit geçirmeden uygulamaya koymalıdır.

Etik Kurul Bilgisi:

Olgu sunumu çalışma Etik Kurul onayı gerektirmemektedir.

Kaynaklar

1- Chang CC1, Greenspan A, Gershwin ME. Osteonecrosis: current perspectives on pathogenesis and treatment. *Semin Arthritis Rheum.* 1993 Aug;23(1):47-69.

- 2- Sorich MM, Cherian JJ, McElroy MJ et al. Osteonecrosis of the Hip in Hematologic Disease: A Review of Conditions and Treatment Options. *J Long Term Eff Med Implants.* 2015;25(4):253-68
- 3- Tan TJ, Tan SC. Concomitant early avascular necrosis of the femoral head and acute bacterial arthritis by enteric Gram-negative bacilli in four oncologic patients. *Singapore Med J.* 2013 May;54(5): e108-12.
- 4- Drescher W, Pufe T, Smeets R et al. Avascular necrosis of the hip- diagnosis and treatment., *Z Orthop Unfall.* 2011 Apr;149(2):231-40; quiz 241-2. doi: 10.1055/s-0030-1270984. Epub 2011 Apr 5.
- 5- Arico M, Boccalatte MF, Silvestri D et al. Osteonecrosis: An emerging complication of intensive chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia., *Haematologica.* 2003 Jul;88(7):747-53.
- 6- Alguacil Pinel, P. Vila Vives, M. Salom Taverner. Avascular necrosis of the femoral head in patients treated for leukaemia. Assessment of the need for a diagnostic protocol. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol Sep-Oct 2017;61(5):331-338.*
- 7- Mont MA, Carbone JJ, Fairbank AC. Core decompression versus nonoperative management for osteonecrosis of the hip. *Clin Orthop Relat Res.* 1996
- 8- <https://www.uptodate.com/contents/osteonecrosis-avascular-necrosis-of-bone>
- 9- Niels Christian Kromann, Maria Egede Johansen, Jesper Hvolris. Septic Arthritis. *Ugeskr Laeger.* 2017 Jan 16;179(3): V03160183.
- 10- P Christopher Cook. Transient Synovitis, Septic Hip, and Legg-Calvé-Perthes Disease: An Approach to the Correct Diagnosis. *Pediatr Clin North Am.* 2014 Dec;61(6):1109-18.

OLGU BİLDİRİMİ

66 Yaşında Kadın Hastada Yeni Tanı ALCAPA Sendromu

Murat KERKÜTLÜOĞLU, Enes ÇELİK, Bayram ÖZTÜRK, Hakan GÜNEŞ

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Kahramanmaraş.

ÖZET

Sol koroner arterin pulmoner arterden (ALCAPA) anormal kökeni, nadir görülen doğuştan kalp anomalisidir. Genellikle klinik seyir; ileri sol kalp yetmezliği ve yaşamın ilk aylarında ortaya çıkan mitral kapak yetersizliğidir. Bununla birlikte, bazı durumlarda sağ koroner arterden oluşan kollateraller miyokard perfüzyonu için yeterlidir. ALCAPA'lı hastalarda aritmi veya erişkin yaşamda ani kalp ölümü ilk klinik başvuru olabilir. Göğüs ağrısı ve çarpıntı şikayetleri ile acil servise başvuran ve sol koroner arterde anormal köken saptanan 66 yaşında kadın hastayı sunmaktayız.

Anahtar Kelimeler: L-ALCAPA. Koroner anomali. Kardiyak arrest. Yetişkin.

New Diagnosis ALCAPA Syndrome in a 66-Year-Old Woman

ABSTRACT

Abnormal origin of the left coronary artery from the pulmonary artery (ALCAPA) is a rare congenital heart anomaly. Usually the clinical course; advanced left heart failure and mitral valve insufficiency that occurs in the first months of life. However, in some cases collaterals consisting of the right coronary artery are sufficient for myocardial perfusion. Arrhythmia or sudden cardiac death in adult life may be the first clinical presentation in patients with ALCAPA. We present a 66-year-old female patient who was admitted to the emergency department with complaints of chest pain and palpitations and was found to have an abnormal origin in the left coronary artery.

Key Words: L-ALCAPA. Coronary anomaly. Cardiac arrest. Adult.

Pulmoner arterdeki anormal sol koroner arter (ALCAPA; Bland-White-Garland sendromu olarak da adlandırılır), kalp gelişiminin erken evrelerinde koroner arter malformasyonunun neden olduğu nadir, doğuştan kalp anomalisidir. ALCAPA bebeklik döneminde uygun şekilde tedavi edilmedikçe, sol koroner arter (LCA) bölgesindeki miyokard iskemisi ve iskemik mitral yetersizliği nedeniyle yaşamın ilk yılında genellikle ölümle sonuçlanmaktadır. Ancak, sağ koroner arterden (RCA) LCA'ya kollateral dolaşımın gelişmesi durumunda yetişkinlerin semptomsuz olarak hayatta kaldıkları bildirilmiştir. Bununla birlikte kalp

yetmezliği ve ani kardiyak ölümü önlemek için cerrahi tedavi esastır.

Olgu Sunumu

Acil servise ani başlangıçlı göğüs ağrısı ve çarpıntı şikayeti ile başvuran, daha önce bilinen bir hastalığı olmayan 66 yaşında kadın hastanın elektrokardiyografisinde atriyal fibrilasyon görülmüş ve monitör takiplerinde non-sustained ventriküler taşikardi atakları izlenmiştir. Başvuru sonrası yapılan tetkikleri sırasında kardiyak arrest gelişmesi üzerine 17 dakika uygulanan etkin kardiyopulmoner resüsitasyon sonrasında da non-sustained ventriküler taşikardi ataklarının devam ettiği görülmüştür. Kardiyak oskültasyonda sol sternal sınırdaki sürekli üfürüm saptanmıştır. Laboratuvar incelemesinde; high sensitivity (hs) Troponin 1.3 ug /L, kreatin kinaz-MB(CK-MB) 12.9 ug/L, brain natriüretik peptid (BNP) 4900 ng/L olarak tespit edilmiştir. Arteriyel kan basıncı 100/55 mmHg, kalp hızı ise 124/dk olarak değerlendirilmiştir. Entübe takip edilen hasta, akut koroner sendrom olarak değerlendirilmiş ve acil koroner anjiyografi işlemi planlanarak 600 mg klopidogrel ile 300 mg asetilsalisilik asit yüklemesi yapılarak koroner anjiyografi laboratuvarına alınmıştır. Yapılan koroner anjiyografide

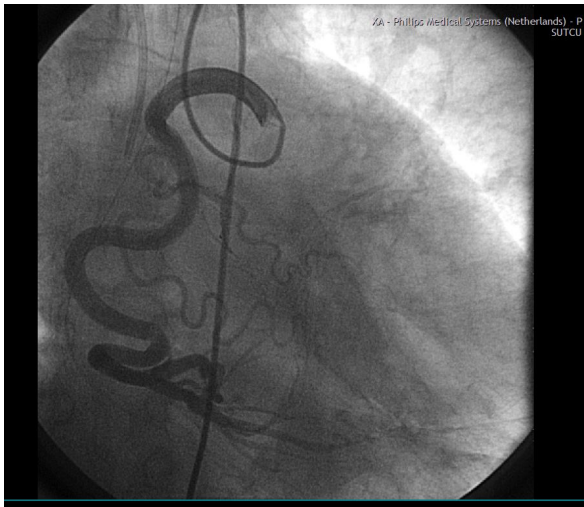
Geliş Tarihi: 17.Mart.2020
Kabul Tarihi: 02.Eylül.2020

Dr. Murat KERKÜTLÜOĞLU
Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kardiyoloji Anabilim Dalı,
Kahramanmaraş.
Tel:0505 773 30 09
E-posta: dmmuratkerk@gmail.com

Yazarların ORCID ID Bilgisi:

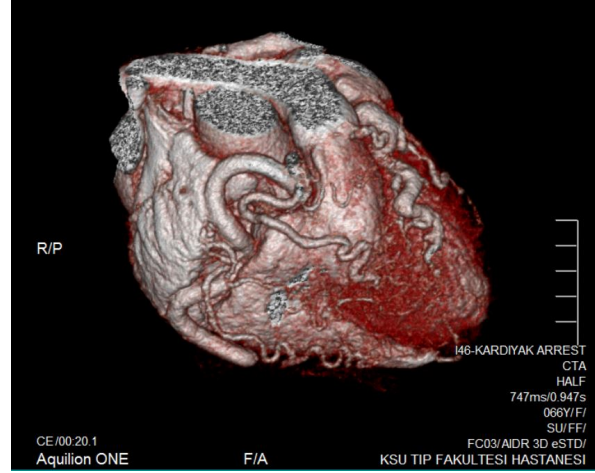
Murat KERKÜTLÜOĞLU 0000-0003-1007-0574
Enes ÇELİK 0000-0002-4540-7571
Bayram ÖZTÜRK 0000-0001-7014-6484
Hakan GÜNEŞ 0000-0003-3853-5046

RCA'nın sağ koroner ostiumdan çıktığı görülürken LMCA görüntülenememiştir. RCA ileri ektazik olarak değerlendirilmiştir (Şekil-1). Koroner çıkış anomalisi düşünülen hasta nefroloji kliniğinin önerileri ile 6 saat hidrasyon sonrası kardiyak bilgisayarlı tomografik anjiyografi ile ileri değerlendirmeye alınmış ve ana pulmoner arterden kaynaklanan anormal LMCA varlığı ortaya çıkarılmıştır (Şekil-2). LMCA'nın sol sinüs valsava yerine pulmoner arterden orjin aldığı ve L-ALCAPA sendromu ile uyumlu olduğu görülmüştür. Ko-dominant koroner dolaşım tespit edilirken, LMCA'nın anormal olarak ana pulmoner arterin kapakçık seviyesinin yaklaşık 1 cm üzerinden orjin aldığı tespit edilmiştir. Sol anterior desendan arter (LAD) proksimal ve mid segmentte ektazik (9.3 mm) olup lümen patentti ancak kalp apeksine yakın distal kesimlerde çapı belirgin olarak azalmakta ve intramyokardiyal seyir göstermekteydi (Şekil-3). Sirkumfleks arter (LCx) seyri boyunca ektazik (6,5 mm) olup cidarı doğaldı. Sağ ve sol koroner dolaşım arasında kalp çevresinde ve mediastende çok sayıda kollateral vasküler yapılar izlenmekteydi (Şekil-4). Transtorasik ekokardiyografi ile yapılan değerlendirmede sol kalp boşlukları dilate izlenmiştir. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu % 42 olarak ölçülmüş, renkli doppler incelemesinde orta seviye mitral yetmezliği tespit edilmiş ve sol atrium çapı 46 mm ile dilate izlenmiştir. Entübe takip edilen hastanın hemodinamik parametreleri ve kan gazı takiplerinin optimum seyretmesi üzerine ekstübe edilmiş ve hastaya LMCA'nın aortaya tekrar yerleştirilmesi operasyonu önerilmiştir. Hastanın operasyonu reddetmesi üzerine; intrakardiyak defibrilatör tedavisi planlanmıştır. CHA₂DS₂-VASc skoru 2 olan hastaya varfarin tedavisi başlanmış ve klopidogrel 75 mg, asetilsalisilik asit 100 mg, metoprolol 50 mg, atorvastatin 20 mg, ramipril 5 mg olarak düzenlenen medikal tedavi ile hasta taburcu edilmiştir.



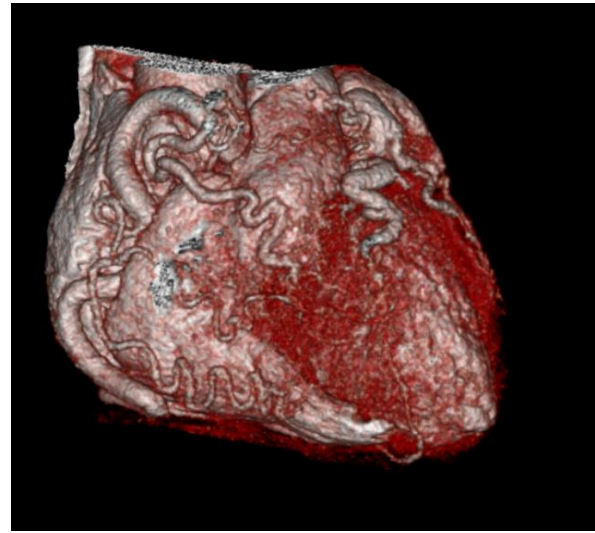
Şekil 1.

Koroner anjiyografide ektazik RCA.



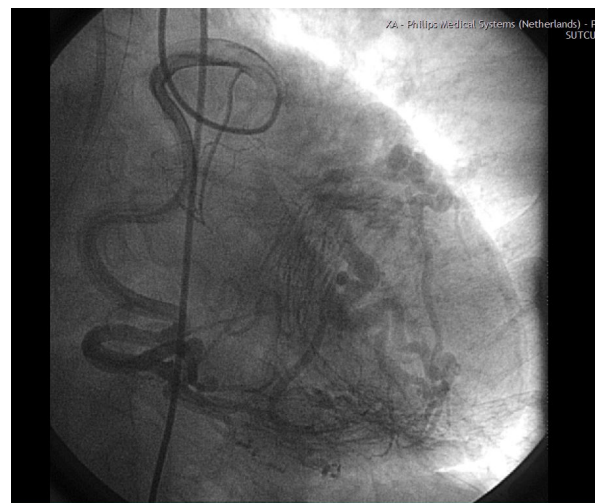
Şekil 2.

Koroner BT Anjiyografi görüntüsü



Şekil 3.

Koroner BT Anjiyografi görüntüsü



Şekil 4.

Koroner anjiyografide kollateral dolaşım

Tartışma

ALCAPA, 300.000 canlı doğumda 1'i etkileyen ve doğumsal kalp defektlerinin yaklaşık % 0.5'ini temsil eden nadir bir hastalıktır³. ALCAPA'nın semptomlarının ortaya çıkışı ve tanısı, pulmoner vasküler rezistansa, sağ ve sol koroner arter sistemleri arasında kollateral damarların varlığına bağlı olarak değişir. ALCAPA'lı yetişkin hastalar anjina, efor dispnesi veya ani kalp ölümü ile ortaya çıkabilir veya ALCAPA tesadüfen bulunabilir⁴. Görüntüleme teknolojisi ilerledikçe, koroner bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme ve miyokard perfüzyon görüntüleme gibi invazif olmayan teknikler, koroner arter malformasyonlarını değerlendirmek ve böylece ALCAPA'nın teşhisine yardımcı olmak için kullanılmıştır⁵. ALCAPA hastalarının fetal ve erken bebeklik dönemlerinde, Pulmoner arterden (PA) LAD'ye yüksek PA basıncı nedeniyle PA'dan antegrad akışa neden olabilir. Bununla birlikte, PA basıncı doğumdan sonra azaldıkça, LAD – PA şantı meydana gelir. Bu, LAD'nin beslediği alana zarar veren, sol ventrikülün perfüzyonunu etkileyen ve subendokardın iskemisine yol açan gerçek yüksek akımlı, düşük basınçlı şanttır. Bu yüksek hızlı, düşük basınçlı akım nedeniyle epikardiyal arter genişler. İyi gelişmiş kollateral dolaşım, hipoperfüzyonunu ve akut semptomları önler. Anterolateral miyokard bölgesinde iskemi geliştiğinden DI, aVL ve V4-V6'da patolojik Q dalgaları görülebilir. Kollateral dolaşımı iyi gelişmiş olan hastalarda çeşitli EKG değişiklikleri izlenebilir⁶. Tipik EKG bulguları olan hastalarda sol ventrikül (LV) işlev bozukluğunun eşlik etmesi anormal koroner arter varlığını işaret edebilir⁷. İntrauterin dönemde, sol koroner arter basıncı, pulmoner arter basıncından daha yüksek olması nedeniyle pulmoner arterden antegrad kan akımına sahiptir. Pulmoner direnç ve oksijen içeriği yenidoğan fazında pulmoner arter sisteminde düşerken, miyokard düşük oksijen içeriğine sahip kanla perfüze edilir. Sonunda, sol koroner sistemin dallarını beslemek için sağ koroner arterden kollateraller gelişir ve sol koroner sistemdeki basınç artar. Bu, sol koroner sistemden düşük basınçlı akciğer sistemine akışın tersine dönmesine neden olur. Bu fenomen genellikle "koroner çalma" olarak kabul edilir. Klinik spektrum dört türe ayrılabilir:

(1) İnfantil tip: ölüm sonrası vakaların gözden geçirilmesinde, Kaunitz, 2 ay civarında duktus arteriosusun kapanmasının semptomların gelişimine neden olduğunu belirtti⁸. Bu durum sol ventrikül iskemisine yol açar. Semptomların yaklaşık %90'ı, 2 ila 4 ay arasında ortaya çıkmakta, zayıf büyüme, taşipne, bol terleme ve anjina benzeri atak belirtileri ortaya çıkmaktadır. Semptomatik olan ve tedavi edilmeyen bebeklerin yaklaşık %90'ı yaşamın ilk iki yılını da ölmektedir.

(2) Asemptomatik yetişkin tipi: ALCAPA ile bebeklik döneminde sağ kalan yetişkinlerin çoğunun geniş bir kollateralizasyona ve genişlemiş bir RCA'ya sahip olduğu bulunmuştur. Bebeklik çağında, RCA'nın sadece arka değil, aynı zamanda lateral duvarı beslediği varsayılmaktadır. Bu hastalarda kollateral kan akımı nedeniyle hafif üfürüm veya akciğer grafisinde hafif mitral yetersizliği veya rastlantısal kardiyomegali vardır.

(3) Semptomatik yetişkin tipi: Bu yetişkinler, kollaterallerden düşük basınçlı pulmoner artere veya stres sırasında ortaya çıkan koroner çalmaya artan akış nedeniyle anjina belirtileri gösterir. Bu hastalarda orta ila şiddetli mitral yetersizliği de olabilir. Mitral yetersizliği sol ventrikül dilatasyonu veya papiller kas fonksiyon bozukluğu nedeniyle ortaya çıkar⁹.

(4) Ani kardiyak ölüm: yetişkin vakaların yaklaşık %85'inde önceden kardiyak semptomları yoktur. Histolojik çalışmalar, ölümcül ventriküler taşiaritmilerin öncüsü olduğuna inanılan miyokard dokusunda önemli miktarda canlı ancak depresif kasılma dokusunu ve değişken miktarda fibrozisi göstermiştir¹⁰.

Pulmoner arterden anormal bir koroner arteri tamir etmek için çeşitli cerrahi yöntemler kullanılabilir, bunların hepsi iki koroner arterli bir sistem kurmayı amaçlar. En yaygın yöntemlerden biri, koroner arterin aort içine doğrudan reimplantasyonudur. Diğer aorttan kan akışını LCA'ya (Takeuchi) yönlendiren bir aortopulmoner pencere yaratmaktır. Bu işlemlerden sonra ventrikül fonksiyonları ne kadar bozulmuş olursa olsun, miyokard fonksiyonu hızla iyileşebilir¹¹.

ALCAPA hastalarında LV fonksiyonu mitral kapak disfonksiyonu ile karakterizedir. Preoperatif mitral kapak yetersizliği önemli bir risk faktörüdür. Ancak, ALCAPA hastalarında mitral kapak onarımı tartışmalıdır. Vouhé ve diğ., miyokard iskemisinin çözülmesinin papiller kas fonksiyonunun iyileşmesine yol açtığını öne sürmüşlerdir¹². Bu nedenle mitral kapak onarımının ilk başta yapılmaması gerektiğini öne sürdüler. Devam eden mitral kapak yetersizliği olan hastalarda, koroner arter restenozu araştırılmalı ve gerekirse mitral kapak bu aşamada onarılmalıdır. Buna karşın, diğer araştırmacılar, koroner arter reimplantasyonu sırasında eş zamanlı mitral kapak onarımı ve anterolateral kommissural annuloplasti'nin LV fonksiyonlarının erken iyileşmesini artırdığını iddia etmişlerdir¹³.

ALCAPA nadir ve hayatı tehdit eden bir durum olmakla birlikte yeni tanı yöntemlerinin gelişmesi, yaşlı popülasyonda görülme sıklığının artması ile ilişkilidir¹⁴. Görüntüleme yöntemleri, özellikle ekokardiyografi, ALCAPA'nın tanı ve takibinde büyük öneme sahiptir. Makroskopik yapının değerlendirilmesi açısından bilgisayarlı tomografik anjiyografi doğumsal koroner arter anomalilerini ortaya koymada çok iyi sonuçlar verir. Kollateral dolaşımın oluşumu nedeniyle-

le yetişkin çağa ulaşan hastalar asemptomatik olabilir. Bununla birlikte hastalık ilerledikçe kardiyak yapılar değişir, sol kalp genişlemeye başlar, mitral yetersizliği ortaya çıkar. Bu hastaların kalp yetmezliği ve ani kardiyak ölüm açısından yüksek riskli oldukları unutulmamalıdır.

Etik Kurul Bilgisi:

Olgu sunumu çalışma Etik Kurul onayı gerektirmemektedir.

Kaynaklar

1. Rodriguez-Gonzalez M, Tirado AM, Hosseinpour R, Soto JS. Anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery diagnoses and surgical results in 12 pediatric patients. *Tex Heart Inst J.* 2015;42(4):350–356.
2. Birk E, Stamler A, Katz J, Berant M, Dagan O, Matitiau A, et al. Anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery diagnosis and postoperative follow up. *Isr Med Assoc J.* 2000;2(2):111–114.
3. Karr SS, Parness IA, Spevak PJ, van der Velde ME, Colan SD, Sanders SP. Diagnosis of anomalous left coronary artery by Doppler color flow mapping distinction from other causes of dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 1992;19(6):1271–1275.
4. Dilaveris, P, Koutagiar, I, Alexopoulos, N. Secondary prevention of sudden cardiac death in a 65 year untreated alcapa patient. *Int J Cardiol* 2014; 176: 73–74.
5. Oncel, G, Oncel, D. Anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery: diagnosis with CT angiography. *J Clin Imaging Sci* 2013; 3: 4.
6. Zheng JY, Han L, Ding WH, Jin M, Zhang GZ, Xiao YY, et al. Clinical features and long-term prognosis of patients with anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery. *Chin Med J (Engl)* 2010;123(20):2888–2894.
7. Ceylan Ö, Örün UA, Koç M, Özgür S, Dogan V, Karademir S, et al. Anomalous coronary artery originating from the pulmonary artery a report of four cases. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi.* 2013;21:122–126.
8. P. E. Kaunitz, “Origin of left coronary artery from the pulmonary artery: review of the literature and report of two cases,” *American Heart Journal*, vol. 33, no. 2, pp. 182–206, 1947.
9. G. Dahle, A. Fiare, and H. Lindberg, “ALCAPA, a possible reason for mitral insufficiency and heart failure in young patients,” *Scandinavian Cardiovascular Journal*, vol. 41, no. 1, pp. 51–58, 2007.
10. B. Shivalkar, M. Borgers, W. Daenen, M. Gewillig, W. Flameng, “ALCAPA syndrome: an example of chronic myocardial hypoperfusion?” *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 23, no. 3, pp. 772–778, 1994.
11. Alsofi B, Sallehuddin A, Bulbul Z, Joufan M, Khouqeer F, Canver CC, et al. Surgical strategy to establish a dual-coronary system for the management of anomalous left coronary artery origin from the pulmonary artery. *Ann Thorac Surg.* 2008;86(1):170–176.
12. Vouhé PR, Tamisier D, Sidi D, Vernant F, Mauriat P, Pouard P, et al. Anomalous left coronary artery from the pulmonary artery results of isolated aortic reimplantation. *Ann Thorac Surg.* 1992;54(4):621–626.
13. Huddleston CB, Balzer DT, Mendeloff EN. Repair of anomalous left main coronary artery arising from the pulmonary artery in infants long-term impact on the mitral valve. *Ann Thorac Surg.* 2001;71(6):1985–1988.
14. Yau JM, Singh R, Halpern EJ, Fischman D. Anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery in adults: a comprehensive review of 151 adult cases and a new diagnosis in a 53-year-old woman. *Clin Cardiol.* 2011 Apr;34(4):204-10.

DERLEME

İmmunoterapi ve Radyoterapi Kombinasyonu

Süreyya SARIHAN

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

ÖZET

İmmunoterapi, bağışıklık sisteminin güçlendirilmesi ile birçok kanser türünde yanıt, yanıt süresi ve sağkalım açısından etkinliği kanıtlanmış bir tedavidir. Yanıt oranları %20 olup dirençli hastalarda immunoterapi ile sinerjik etki yaratan yeni tedavilere gereksinim vardır. Radyoterapi ile tümör hücrelerinden salınan antijenik uyarı tümörün bağışıklık sistemi tarafından daha kolay tanınmasını sağlayarak immunoterapinin tamamlayıcısı olabilir. Radyoterapinin, ışınlanan hedef dışındaki metastazlar üzerindeki sistemik etkisi "abscopal" etki olarak tanımlanmış olup immuno-radyoterapinin temel amacı "abscopal" etkiyi uyandırmaktır. İmmuno-radyoterapinin yanıt ve sağkalıma anlamlı katkısı öncelikle malign melanom ve akciğer kanserlerinde gösterilmiş olup diğer solid tümörlerde de gelecek vaat eden önemli bir tedavi yöntemi olarak görülmektedir.

Anahtar Sözcükler: İmmunoterapi. Radyoterapi. Kombine model tedavi. Abscopal etki.

Immunotherapy and Radiotherapy Combination

ABSTRACT

Immunotherapy is a treatment proven to be effective in terms of response, duration of response and survival in many types of cancer by strengthening the immune system. The response rates are 20%, and new treatments that produce synergistic effect with immunotherapy are needed in resistant patients. Antigenic stimulation released from tumor cells with radiotherapy can complement immunotherapy by making the tumor more easily recognized by the immune system. The systemic effect of radiotherapy on metastases other than the irradiated target is defined as "abscopal" effect and the main purpose of immuno-radiotherapy is to evoke the "abscopal" effect. The significant contribution of immuno-radiotherapy to response and survival has been shown primarily in malignant melanoma and lung cancers, and is seen as a promising treatment method in other solid tumors as well.

Key Words: Immunotherapy. Radiotherapy. Combined modality therapy. Abscopal effect.

İmmunoterapi (IT) bağışıklık sisteminin güçlendirilmesi ile birçok kanser türünde yanıt, yanıt süresi ve sağkalım açısından etkinliği kanıtlanmış bir tedavidir^{1,2}. Klinikte ilk olarak, 2011 yılında metastatik malign melanomlu (MM) olgularda sitotoksik T lenfosit-ilişkin protein 4 (CTLA-4) antikorunu ipilimumab onaylanmış, daha sonra birçok kanser türünde programlanmış hücre ölüm reseptör (PD-1/PD-L1) inhibitörleri ve bunların kombinasyonları kullanılmıştır.

Günümüzde kullanılan kanser immunoterapileri aşağıda sıralanmaktadır:

1. Nonspesifik IT- bağışıklık sistemini aktive eden proteinler (IL-2, INF- α , BCG aşısı, dendritik hücre uyarıcı GM-CSF) yoluyla etkili olur.
2. Monoklonal (hedefe yönelik) antikorlar -immün sistemin daha önce tanıyamadığı kanser hücrelerinin tanınmasını sağlar (trastuzumab, bevacizumab, verituximab, vb)
3. İmmün "checkpoint" inhibitörleri (ICI)- bağışıklık sistemi fren mekanizmalarını serbest bırakırlar (anti CTLA4: ipilimumab, tremelimumab, PD-1 inhibitörleri: pembrolizumab, nivolumab, cepilimumab, PD-L1 inhibitörleri: atezolizumab, avelumab, durvalumab).
4. Kanser aşılari- koruyucu (Hep-B, HPV) ve tedavi edici (Spiluecel-T, PSA-TRICOM, T-Vec, OncoVEX, Cimavax-EGF) aşı kullanımı.
5. Adoptif hücresel IT (genetik modifikasyon)- tümör infiltrate edici lenfosit (TIL), sitokinle indüklenmiş öldürücü hücre (CIK), dendritik hücre-sitokinle indüklenmiş öldürücü hücre (DC-CIK), kimerik

Geliş Tarihi: 29.Mart.2020
Kabul Tarihi: 17.Haziran.2020

Dr. Süreyya SARIHAN
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı,
Bursa.
Tel: 0532 623 94 50
E-posta: ssarihan@uludag.edu.tr

Yazarların ORCID ID Bilgisi:
Süreyya SARIHAN: 0000-0003-4816-5798

antijen reseptörü-T hücre tedavisi (CAR-T), modifiye T hücre, modifiye doğal öldürücü (NK) hücre tedavileri.

6. Diğer yöntemler: fotoimmunoterapi, hipertermi, kombine tedaviler.

İmmünoterapi İle Tedavi Sonuçları Nasıl Değişti?

2011 yılında başlatılan KEYNOTE-001 çalışması, progresif lokal ileri veya metastatik evre MM ve küçük hücreli dışı akciğer kanserli (KHDAK) olgularda tek ajan pembrolizumabın tolerabilite ve etkinliğini değerlendiren ilk prospektif çalışmadır³.

A) Refrakter/Metastatik evre

Metastatik MM'lu olgularda kemoterapi (KT) ve biyo-KT'yi karşılaştıran randomize bir çalışmada ortalama genel sağkalım (GSK) 9 vs 12 ay bildirilmektedir⁴. KEYNOTE-001 çalışması ile önceki tedavilere refrakter veya tedavisiz 655 evre (E) III/IV MM'lu olguda progresyon veya toksisite gelişinceye dek ortalama 5,6 ay pembrolizumab uygulanmıştır⁵. Tüm olgular için ortalama ve 5 yıllık GSK sırasıyla 24 ay, %34 iken ilk hat IT uygulananlarda sırasıyla 39 ay ve %41 olarak bildirilmiştir. Grad (G) 3-4 yan etki %17, tedaviyi bırakma oranı %8 olmuştur. BRAF "wild" tip EIII-IV MM'lu olgularda ilk basamakta nivolumab veya dacarbazin'in karşılaştırıldığı CHECKMATE 066 çalışmasında %43 objektif yanıt ve %15 oranında G3-4 yan etki ile (vs %18) ortalama ve 3 yıllık GSK, nivolumab lehine artmıştır (37 ay, %51 vs 11 ay, %22)⁶.

Metastatik KHDAK'li olgularda 5 yıllık GSK oranı %5,5 olarak bildirilmektedir⁷. KEYNOTE-001 çalışması ile 550 lokal ileri/metastatik KHDAK'li olguda pembrolizumab ile 5 yıllık GSK, önceki tedavilere refrakter olgularda %15, tedavisiz olgularda %23 bulunmuş olup G3-5 yan etki oranı %13'tür⁸.

B) Lokal ileri evre

Yüksek riskli EIII MM'lu olgularda postoperatif INF- α ile 5 yıl sağkalımda < %4 fayda (olaysız sağkalım %38 vs %34, GSK %49 vs %46) sağlanmıştır⁷.

EORTC 18071 çalışmasında yüksek riskli EIII 951 MM'lu olgu 3 yıl boyunca adjuvan ipilimumab ve plasebo kollarına randomize edilmiştir⁹. İpilimumab kolunda 3 yıl yinelemesiz sağkalım (RFS) artmış (%46 vs %35), G3-4 gastrointestinal yan etki %16 (vs < %1), ilk 4 kürde tedaviyi bırakma oranı %39 bulunmuştur. Çalışmanın 2019 güncellenmesinde 7 yıl GSK için ipilimumab lehine %8,7 fayda (%60 vs %51) bildirilmiştir¹⁰. KEYNOTE-054 çalışmasında EIII 1019 olgu için, 1 yıl pembrolizumab koluna

randomize edilenlerde plasebo koluna göre 1 yıl RFS'nin (%75 vs %61) ve yan etkinin anlamlı olarak arttığı (%37 vs %9) ve yan etki varlığında RFS'nin daha iyi olduğu gösterilmiştir¹¹. CHECKMATE-238 randomize çalışmasında ise adjuvan nivolumab, G3-4 yan etki (%14 vs %46) ve 1 yıllık RFS (%70 vs %61) açısından ipilimumab koluna üstün bulunmuştur¹².

Lokal ileri evre KHDAK'li olgularda standart tedavi eşzamanlı kemo-radyoterapi (kemo-RT) olup 5 yıllık GSK oranı %33'tür⁷. Eşzamanlı kemo-RT'ye konsolidasyon KT veya eşzamanlı ve konsolidasyon "cetuximab" eklenmesi ile GSK farkı gösterilememiştir^{13,14}. Güncel PACIFIC çalışmasında 713 EIII KHDAK'li olguda eşzamanlı kemo-RT sonrası adjuvan durvalumab ve plasebo tedavileri karşılaştırılmıştır¹⁵. Ortanca progresyonsuz sağkalım (PFS) 17 ay vs 6 ay, yanıt %28 vs %16, G3-4 yan etki %30 vs %26 olup RTOG 0617 çalışması ile karşılaştırıldığında 2 yıllık PFS'nin PACIFIC çalışması lehine arttığı bildirilmiştir (%31 vs %49)¹⁶.

Yukarıdaki çalışma sonuçları standart tedaviye göre IT'nin daha etkin bir tedavi olduğunu vurgulamakla birlikte birçok tümör IT'ye direnç göstermektedir¹⁷. IT ile sinerjik etki yaratan yeni tedavilere gereksinim vardır. Kemoterapi ve RT gibi tedaviler ile tümör hücrelerinden salınan antijenik uyarı, tümörün bağışıklık sistemi tarafından daha kolay tanınmasını sağlayarak IT'nin tamamlayıcısı olabilir.

İmmünoterapi ve RT Kombinasyonu Nasıl Etki Eder?

Radyasyon immun sistemi farklı yollarla etkilemektedir¹⁷⁻¹⁹. Düşük mutasyon yükü ve az sayıda TIL içeren fonksiyonel olarak immunolojik "soğuk" tümörleri "sıcak" tümör haline getirir²⁰.

- 1- Tümör antijen ekspresyonunu artırır (hücre yüzeyinde "MHC class I" ekspresyonu, GM-CSF sekresyonu uyarısı). Radyasyon hasarı ile ilişkili moleküllerin (kalretikülün, ATP, "C-type lectin receptor", "mobility group box 1 protein") salınımı artar ve dendritik hücre olgunlaşmasına yol açar.
- 2- Lokal RT, CD45+ hücrelerinin tümör içine alınımından sorumlu kemokin üretimini artırır. Reaktif oksijen türleri, IL-1 β , TNF, TGF β , IFN- γ ve FGF gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımını artırarak antijen spesifik yanıtı ve T hücrelerinin tümör mikroçevresine kemotaksisini sağlar. Dendritik hücreler yoluyla çapraz antijen sunumunu artırır. Yüksek doz RT, reguler T hücrelerinin (CD4+, Treg) immun supresif etkisini inhibe eder
- 3- CD8+ T hücre artışı ve stromada "myeloid derived suppressor cell" (MDSC) kaybı yolu ile tümör immunosupresif mikroçevresini değiştirerek tam yanıt (TY) ve süresini artırır.

İmmünoterapi ve Radyoterapi Kombinasyonu

- 4- Radyasyon in-situ aşısı gibi davranır. T hücrelerinin radyasyonun ürettiği bağışıklık tepkisi belleğine sahip oldukları gösterilmiştir.
- 5- Radyasyon, TIL sayısı ve fonksiyonunda artışla birlikte PD- L1 blokajı direncinin üstesinden gelir.
- 6- Radyasyonun “abscopal” etkiyi uyarması, pre-klinik, olgu sunumu ve klinik çalışmalarla gözlenmiştir.

Preklinik çalışmalar:

Lokal RT'nin bağışıklık uyarıcı etkilerine rağmen, “abscopal” etki az görülmekte olup radyasyonun tümörü tamamen ortadan kaldırmak için yeterince güçlü bir adaptif bağışıklık tepkisi oluşturmadığını göstermektedir.

Preklinik çalışmalarda farklı IT ajanları ile RT kombinasyonlarının sinerjistik etkileri bildirilmiştir. Metastazlı olgularda TNF ile RT kombinasyonu daha iyi lokal kontrol (LK) sağlamıştır²¹. Metastatik akciğer kanseri deneysel modelinde anti PD-1 ve RT kombinasyonu ile hem primer ışınlanmış tümör hem de ışınlanmamış metastatik tümörlerin büyümesinin azaldığı gösterilmiştir²². Radyasyona karşı kazanılmış direncin, PD- L1 blokerlerinin eşzamanlı uygulanmasıyla aşıldığı bildirilmektedir^{23,24}. Fare glioma modelinde lokal RT ile kombine verildiğinde ışınlanmış tümör hücrelerinin tanınması ile NK-2 D CAR-T hücrelerinin tümör içine girişinin arttığı ve sinerjistik aktivite gösterdiği vurgulanmaktadır²⁵.

Preklinik çalışmalar ile kombine tedavinin tümör-spesifik bellek bağışıklık yanıtı oluşturarak TY'ı artırdığı ve tümör büyümesinin inhibe edildiği gösterilmiştir.

Klinik çalışmaların ilk sonuçları:

İmmüno-RT çalışmalarının çoğu retrospektif veya az hasta sayılı prospektif çalışmalardır¹⁷.

Silk ve ark. beyin metastazlı 70 MM'lu olguda tüm beyin RT veya stereotaktik radyocerrahi (WBRT/SRS) ± ipilimumab ile IT lehine yanıt (%40 vs %9) ve GSK (18 vs 5 ay) faydası bildirmektedir²⁶. Retrospektif bir çalışmada MM ve beyin metastazlı 11 olgu (23 lezyon) için objektif yanıt (OY); SRS ile %22 iken eşzamanlı SRS ve pembrolizumab ile %70 bildirilmiştir²⁷. Faz I KEYNOTE-001 çalışmasında, pembrolizumab alan progresif lokal ileri/metastatik KHDAK'li olgularda daha önce RT almış olanlarda almayanlara göre GSK artmış (10.7 vs 5.3 ay) ancak tedavi ile ilişkili akciğer toksisitesi de artmıştır (%13 vs %1)²⁸.

Kombine tedavi ile fayda görülmemeyen çalışmalar da vardır. CA184-043 çalışmasında kastrasyon ve dosetaksel tedavisine dirençli prostat kanserli 799 olgu, en az 1 kemik metastazına 8 Gy/1 fraksiyon (fx) aldıktan sonra ipilimumab ve plasebo kollarına randomize edilmiştir²⁹. İpilimumab kolunda artmış

toksinite (G3-4 %26 vs %3) ile birlikte GSK açısından fark gösterilememiştir (11 vs 10 ay). Beyin metastazlı MM'lu olguları içeren diğer iki çalışmada da SRS ± ipilimumab ile LK ve GSK açısından fark bulunamamıştır^{30,31}. Bu çalışmalarda supresör T hücre yanıt inhibisyonu veya bağışıklık yetkinliğinin daha az, inhibitör T hücre yanıtının daha fazla olduğu veya seçim yanılıgısı olabileceği düşünülmektedir.

İmmünoterapi Alanlarda Sağkalıma RT'nin Katkısı Nedir?

ICI ile yanıt oranı %20 olup çoğu hasta tedaviye dirençlidir¹⁷. Malign melanomlu olgularda primer direnç %60, kazanılmış direnç 21 ayda %25 olarak bildirilmektedir³². Bu olgularda RT ile tümör mikroçevresinin dönüştürülmesi, neoantijen oluşumunun artırılması ve CD8+ T hücrelerinin aktive edilmesi yoluyla sistemik yanıtın artırılması mümkün olup primer ve kazanılmış direncin üstesinden geldiği gösterilmiştir³³.

“Abscopal” Etki

Radyoterapinin, RT alanı dışındaki tümör hücrelerinde yaptığı sistemik etkiye “abscopal” etki denir. “Abscopal” etki Latince “ab scopus”dan gelir, ışınlanan hedeften uzaktaki metastazların gerilemesi demektir. İlk olarak 1953'te Mole tarafından gösterilmiştir³⁴. Işınlanan tümör çevresinde efektör T hücre fonksiyonu, sitokin salınımı ve MDSC delesyonunu içeren hücrel “feedback” mekanizmasının sonucudur.

İmmüno-RT'nin temel amacı, “abscopal” etkiyi uyararak olup klinik çalışmalarda %10-27 oranında bildirilmektedir¹⁷. Kombinasyon tedavisi ile uyarılan güçlü bir sistemik bağışıklık tepkisi, RT tarafından hedeflenen ve hedeflenmeyen bölgelerdeki tümörlerin büyümesini inhibe ettiğinde, bir “abscopal” etki meydana gelmiştir. “Abscopal” etki, kısmi veya TY şeklinde olabilir ve kombine tedavi ile TY artar³⁵. “Abscopal” yanıt öncelikle CD8+ hücreleri ile ilişkili olup en yüksek CD8+ infiltrasyon skoru, akciğer adenokarsinomu, MM ve renal hücreli karsinomda (RCC) gösterilmiştir. Yüksek T hücre infiltrasyon skoruna sahip diğer tümörler; baş-boyun skuamöz hücreli karsinom (SCC), serviks ve kolo-rektal kanserler, akciğer SCC olup immüno-RT ile abscopal yanıt daha olasıdır.

İpilimumab tedavisi altında iken paraspinal kitlesi progrese olan ve yeni dalak metastazları gelişen MM'lu bir olguda paraspinal kitleye 28,5 Gy/3 fx stereotaktik vücut radyoterapisi (SBRT) verildiğinde diğer lezyonlarda “abscopal” etki bildirilmiştir³⁶. Kropp ve ark. ipilimumab tedavisinde iken progrese olan 16 MM'lu olguda primer veya uzak metastazlara hipofraksiyone RT uygulamıştır³⁷. Bu çalışmada 2

yıllık LK, hastalık kontrolü ve GSK sırasıyla %60, %44 ve %61 bulunmuş, ayrıca immun tedavisiz progresyonsuz durumun RT alanlarda anlamlı olarak uzadığı gösterilmiştir (19 vs 5 ay). Golden ve ark. metastatik solid tümörlü 45 hastada bir metastatik bölgeye eşzamanlı RT (35 Gy/10 fx) ve GM-CSF (125 µg/m²/gün, 2 hafta) uygulanması ile %27 (11/41) “abscopal” yanıt bildirmiştir³⁸. Bu çalışmada PET/BT ile lezyonun en uzun çapında en az %30 yanıt olması “abscopal” etki olarak kabul edilmiştir. Hiniker ve ark. metastatik MM’lu 22 olguda ipilimumab sonrası 5 gün içinde uygulanan palyatif RT ile ortanca 55 haftada %50 klinik fayda (objektif ve stabil yanıt) ve %14 TY bildirmiştir³⁹. Öte taraftan tek başına ipilimumab kullanımı ile TY oranı %1,5 bildirilmektedir⁴⁰. Koller ve ark. ipilimumab ± RT alan 101 metastatik MM’lu olguda toksisitede artış olmaksızın, ortanca GSK (19 vs 10 ay), TY (%26 vs %6.5) ve OY’ın (%37 vs %19) anlamlı olarak arttığını göstermiştir⁴¹. Tang ve ark.’nın faz I çalışmasında karaciğer ve akciğer metastazlarına eşzamanlı veya ardışık 50 Gy/4 fx SBRT ile birlikte ipilimumab alan 31 hastanın %10’unda RT alanı dışında parsiyel yanıt ve %23 klinik fayda (parsiyel ve stabil yanıtın ≥ 6 ay devam etmesi) gösterilmiştir⁴². Uygulanan IT ajanına bağlı olarak daha fazla “abscopal” etki görülebilir. Chen ve ark. metastatik akciğer kanserli 33 olguda SBRT ve PD-1 inhibitörü tedavisi ile SBRT ve anti CTLA-4 tedavisine göre “abscopal” yanıt (%37 vs %24), tüm yanıt (%56 vs %24), 1 yıllık PFS (%80 vs %31) ve GSK’ın (%80 vs %47) arttığını bildirmektedir⁴³.

Yukarıdaki çalışmalara dayanarak IT’ye RT eklenmesinin hastalık kontrolü ve sağkalım üzerinde anlamlı katkısı olduğu anlaşılmaktadır. Ancak çalışmalar az sayıda hasta içermekte olup immuno-RT’nin klinikte yaygın kullanımı için yanıtlanması gereken birçok soru vardır.

Immuno-RT Uygulamalarında Yanıtlanması Gereken Sorular

A) RT doz ve fraksiyasyon seçimi

IT ile çeşitli doz ve fraksiyonda RT kombinasyonları denenmiştir⁴⁴.

Düşük gradlı B hücre lenfomalı bir olguda 4 Gy/2 fx ve Toll-like reseptör-9 agonist enjeksiyonu ile “abscopal” etki gözlenmiştir⁴⁵. Rosenberg ve ark. metastatik MM’lu 93 olguda KT, KT + 2 Gy tüm vücut ışınlanması (TBI) veya KT + 12 Gy TBI tedavilerini karşılaştırmıştır⁴⁶. TBI öncesi TIL ve IL-2 ile adoptif IT uygulanmıştır. Yanıtın KT + 12 Gy TBI lehine arttığı gözlenmiştir (OY %49, %52, %72 ve TY %12, %20 ve %40).

Neoadjuvan kemo-RT (45-50,4 Gy/1,8-2 Gy) alan 62 rektal kanserli olguda CD8 + ve CD4 + TIL değerlerinin önemli ölçüde arttığı gözlenmiştir⁴⁷. PACIFIC

çalışmasında, konvansiyonel kemo-RT ve durvalumab ile anlamlı PFS artışı (17 vs 6 ay) görülmesi günlük düşük doz RT rejimleri ile de immun yanıtın artabileceğini vurgulamaktadır¹⁵. Cushman ve ark. bu sonucu mikroskobik “abscopal” etki olarak tanımlamışken, Liu ve ark. bunun bir “abscopal” etki mi yoksa kemo-RT’nin immun sistem üzerinde geçici baskılayıcı etkisine mi bağlı olduğu konusunda yeni bilgilere gereksinim olduğunu vurgulamaktadır^{48,55}.

Stereotaktik RT, vasküler hasar yanında antitümör immunitiyi de artırarak sekonder hücre ölümü yoluyla tümör eradikasyonunu artırmaktadır⁴⁹. IT ile tek doz 8-25 Gy RT uygulanmasının primer ve uzak tümörler üzerinde sinerjistik etki gösterdiği bildirilmiştir⁵⁰. Filatenkov ve ark. kolon kanserli fare deneyinde tek doz 30 Gy RT ile MDSC sayısının azaldığını ve CD8+ T hücre sayısının arttığını gözlemişlerdir⁵¹. Öte taraftan meme kanserli fare deneyinde CTLA-4 antikoru ile üç farklı RT rejimi kombine edilmiş (20 Gy/1 fx, 24 Gy/3 fx, 30 Gy/5 fx) ve en yüksek etkinlik 8 Gy x 3 fx ile elde edilmiştir⁵². Schaeve ve ark.’nın melanom modelinde 15 Gy RT, 1-2-3 veya 5 fx ile verilmiş ve en iyi antijen spesifik T hücre yanıtı 7,5 Gy x 2 fx ile elde edilmiştir⁵³. Marconi ve ark. prelinik çalışmalarda “abscopal” etkinin biyolojik efektif dozla ilişkili olduğunu bildirmektedir⁵⁴.

Radyoterapi, hücre içi sinyal ağı yolu ile immun sistemi aşağı veya yukarı regüle edebilmektedir^{18,48}. >12-18 Gy/1 fx ile bir DNA ekzoonukleaz olan Trex1 aktive olurken 3-5 fx ile oluşmadığı gösterilmiştir. Trex1 sitozolik DNA’yı azaltarak CD8+ aktivitesini ve immun etkiyi azaltır. Fraksiyone SBRT ile “abscopal” etki, sitozolik DNA birikimi, STING sinyal yolu ile dendritik hücre ve CD8+ hücre aktivasyonu olması ile ilişkilendirilmiş olup “abscopal” etki daha fazla görülmektedir.

İnsanlarda RT’nin konakçı bağışıklık yanıtı ile etkileşimi daha karmaşıktır. Yukarıdaki çalışmalara dayanarak SBRT’nin immun yanıtı başlatmada daha etkili olduğu düşünülmekte ve IT ile kombine tedavide SBRT kullanılması önerilmektedir.

B) RT’de hedef alan ve volüm seçimi

Tümör yükünün artması ile IT etkinliğinin azaldığı gösterilmiştir⁵⁵. Çoklu metastaz bölgelerine RT uygulanması antijen sunumu ve immun yanıtı artırır da, 4-10 metastaza SBRT uygulamak hem tedavi süresinin uzaması hem de toksisite açısından riskli bulunmaktadır⁴⁸. SBRT uygulaması keskin hedef doğruluğu, pozisyon ve hareket kontrolü gerektiren bir tedavi olup anatomik yerleşim ve riskli organlar nedeniyle ≤ 5 cm lezyonlarda ve kısıtlı hastada uygulanabilmektedir. Birçok çalışma tedavi volümü ve emniyeti açısından eşzamanlı uygulamalarda en fazla 3 metastazın ışınlanmasını önermektedir⁵⁶. Luke ve ark.’nın faz I çalışmasında metastatik solid tümörlü 68 olgu, pembrolizumab ve birden fazla bölgeye SBRT almış-

İmmunoterapi ve Radyoterapi Kombinasyonu

tır⁵⁷. Metastaz volümü > 65 cc olanlarda parsiyel SBRT uygulanmış olup tüm volüm ışınlananlar ile 3 aylık LK açısından fark gösterilememiştir. Bu çalışma az sayıda hasta içermekte olup gruplar arasında başlangıç tümör yükü farklı ve izlem süresi kısadır. Hedef volüm etkisi randomize çalışmalar ile araştırılmalıdır.

“Abscopal” etki miyelosupresyon derecesi, nötrofil/lenfosit oranı ve önce kemo-RT maruziyeti olup olmamasına bağlıdır³⁸. Kemoterapiye bağlı lenfopeni, kemik iliği tümör infiltrasyonu veya uzamış RT rejimlerinin efektör ve hafıza hücrelerini azaltmasına bağlı olarak daha az “abscopal” etki görüldüğü ve sağkalımın azaldığı bildirilmektedir. T hücreleri oldukça radyoduyarlı olup D90, 0,5 Gy bildirilmiştir⁵⁸. Daha fazla tümör yükü ve daha büyük tedavi alanı, daha fazla T hücre azalmasına yol açar. Küçük tedavi alanları, hipofx RT rejimleri ve kısa tedavi süresi lenfopeniyi azaltarak immün yanıtı artırabilir³⁵.

“Daha büyük hedef volümün ışınlanması, daha fazla immün yanıt sağlar mı yoksa daha az yan etki ile parsiyel ışınlama yeterli olacak mı?” sorularının yanıtı henüz bilinmemektedir. Çoklu metastazı olan olgularda RT hedef ve volümü dikkatle değerlendirilmelidir.

Kanser hücrelerinde radyasyon doz depolanmasını artıran nanopartiküller, tümör/stroma oranı, hasta ve tümör heterojenitesi, farklı genetik profil, T hücre reseptör durumu ve neoantijenlerin varlığı ile ilişkin birçok araştırma devam etmektedir⁴⁸.

Kombine Tedavide RT Zamanlaması ve İmmunoterapi Ajanları

İmmuno-RT tedavisinde RT zamanı ve sırasının önemi araştırılmıştır^{17,58}.

1- Önce IT ardından RT:

İmmunoterapinin etki yaratması ve ışınlama sırasında daha fazla TIL infiltrasyonu sağlamak için IT, RT’den önce verilir.

Grimaldi ve ark. ipilimumab ile progresse metastatik MM’lu 21 olguda kranyal veya ekstrakranyal metastaza RT uygulamıştır⁵⁹. “Abscopal” etkinin ortanca 1 ayda (1-4) %52 olguda ve özellikle lokal yanıtı (%62) olanlarda daha fazla görüldüğü (%85) ve bunlarda GSK’ın daha uzun olduğu bildirilmiştir (22 vs 8 ay). Hiniker ve ark. ipilimumab başladıktan sonra 5 gün içinde 1-2 metastazına RT alan %50 olguda (11/22) klinik yarar göstermiştir³⁹. İki kür ipilimumab sonrası gelişen karaciğer metastazına 54 Gy/3 fx RT ve ardından 2 kür ipilimumab verilen MM’lu bir hastada TY ve uzun süreli klinik fayda gösterilmiştir⁶⁰. Bir başka çalışmada ise metastatik solid tümörlü ve anti PD-1 tedavisi ile progresse olanlarda RT ile %17 “abscopal” etki ve 3/18 olguda lokal yanıt gözlenmiştir⁶¹.

2- Önce RT ardından IT:

Önce RT verilerek hafif bir radyasyon yanıtı ile immün etki başlatılır ve ardından verilen IT sistemik yanıtı artırabilir.

PACIFIC çalışmasında, EIII KHDAK’li olgularda konsolidasyon durvalumab ile plaseboya göre daha fazla yanıt, daha uzun yanıt süresi ve daha iyi PFS elde edilmiştir¹⁵. KEYNOTE-001 çalışmasında pembrolizumab öncesi RT alan metastatik KHDAK’li hastalarda ortanca PFS ve GSK anlamlı olarak artmıştır²⁸. Fiorica ve ark. progresse metastatik KHDAK’li olgularda nivolumab alanlara göre hipofx RT + nivolumab ile toksisitede fark olmaksızın 1 yıl GSK (%58 vs %27) ve PFS (%58 vs %21) artışı bildirmektedir⁶². Karşıt olarak; PRACTICE çalışmasında metastatik solid tümörlü olgularda IT’den 6 ay önce RT almak immün sistemi olumsuz etkilemiştir (GSK 3,6 vs 12 ay, PFS 1,8 vs 5,2 ay)⁶³.

3- Eşzamanlı immuno-RT:

Eşzamanlı immuno-RT tanımı \pm 2-4 hafta olarak bildirilmektedir⁶⁴. Anderson ve ark. eşzamanlı SRS ve pembrolizumab ile tedavi edilen beyin metastazlı, MM’lu 11 olguda (23 lezyon) %35 TY (8/23) ve %35 parsiyel yanıt (8/23) elde etmiştir²⁷. Bir diğer çalışmada inoperabl/ metastatik 15 olguda eşzamanlı durvalumab ve palyatif RT ile alan içi %13 TY, %28 parsiyel yanıt elde edilirken alan dışı “abscopal” yanıt görülmemiştir⁶⁵.

Eşzamanlı immuno-RT ile fark bulunmayan çalışmalar da vardır. Liniker ve ark. önce RT ve anti-PD-1, eşzamanlı immuno-RT veya anti PD-1 ile progresse ve salvaj RT alan 42 metastatik MM’lu olguda yanıt açısından fark gösterememiştir⁶⁶. Ahmed ve ark.’nın retrospektif çalışmasında da nivolumab alan beyin metastazlı MM’lu olgularda, önce, eşzamanlı veya sonra SRS ile GSK ve LK açısından fark bulunamamıştır⁶⁷.

Hangi IT’nin RT ile ne zaman etkileştiği Aliru ve ark. tarafından değerlendirilmiştir⁶⁸. Spiluecel-T tedavisi RT öncesi ve sırasında, anti-CTLA-4 RT öncesi, anti-PD-L1 RT sırasında, CAR-T tedavisi RT’den sonra daha etkin bulunmuştur. Qian ve ark. ise beyin metastazlı MM’lu olgularda, eşzamanlı SRS ve anti CTLA-4 tedavisini yanıt ve GSK açısından ardışık tedaviye üstün bulmuştur (19 vs 9 ay)⁶⁹.

Günümüzde kombinasyon ve tedavi sırasının etkinliğini değerlendiren birçok klinik çalışma devam etmekte olup tedaviye IT ile başlanması ve IT’e dirençli olanlarda salvaj RT uygulanması kabul edilebilir bir tedavi yöntemi olarak görülmektedir.

Beyin Metastazında Immuno-RT

Kanserli olgularda hastalık sürecinde %20-40 beyin metastazı görülmektedir⁷⁰. Lokal tedavi yaklaşımı semptomatik ve çapı > 3 cm olanlarda öncelikle cerrahi olup SRS ± WBRT alternatif, noninvaziv bir seçenektir. Tedavi rehberleri inoperabl veya < 4 cm ve 1-4 metastaz olanlarda önce SRS, > 4 metastaz olanlarda WBRT önermektedir⁷. Beyin metastazında, KT, hedeflenmiş ve immun tedavi etkinliği en fazla MM ve akciğer kanserinde araştırılmıştır.

a) Melanom ve beyin metastazı

Kohort çalışmasında, 2753 olguda eşzamanlı veya RT sonrası ilk hat hedeflenmiş tedavi ve IT ile sonuçların dramatik şekilde iyileştiği gösterilmiştir (GSK beyin dışı metastaz olanlarda 10 vs 4 ay, olmayanlarda 56 vs 8 ay)⁷¹. İpilimumab ile asemptomatik olgularda %16, semptomatik olgularda %5 OY ve bir diğer çalışmada ise asemptomatik (5-20 mm) olgularda pembrolizumab ile %22 OY bildirilmiştir^{72,73}. Randomize bir çalışmada asemptomatik (5-30 mm) beyin metastazlı olgularda, nivolumab tedavisine karşın kombine IT (nivolumab + ipilimumab) ile yanıtın arttığı (%46 vs %20), ancak G3-4 yan etkinin de arttığı vurgulanmaktadır (%54 vs %16)⁷⁴. Qian ve ark. ≥ 10 mm ve en az >16 Gy SRS ve ICI alan beyin metastazlı MM'lu olgularda tümörde küçülmenin 1,5 ayda başladığını ve 6 aya dek devam ettiğini, eşzamanlı uygulamanın ardışık tedaviye üstün olduğunu (6 ay; %95 vs %66) ve anti CTLA-4'e göre anti PD-1 ile daha fazla olduğunu (6 ay; %88 vs %71) bildirmektedir⁶⁹. Ahmed ve ark. SRS'den en az 3 ay önce anti-PD-1, anti CTLA-4, kombine BRAF/MEK inhibitörleri, BRAF inhibitörü veya KT alan 96 olguyu karşılaştırmıştır⁷⁵. Bir yıllık LK %83 olup fark yokken 1 yıllık uzak beyin kontrolü (sırasıyla %38, %21, %20, %8 ve %5), PFS (%41, %27, %39, %12 ve %5) ve GSK'ın (%48, %41, %65, %24 ve %10) anti-PD-1 tedavisi alanlarda anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir. ≤ 2 cm ve asemptomatik olgularda ICI ve MRI ile yakın izlem, semptomatik, >2 cm ve ICI/BRAF tedavisi ile progresse olanlarda lokal tedavi önerilmektedir⁷⁰.

b) KHDAK ve beyin metastazı

KHDAK'li ve beyin metastazlı olgularda, ALK, ROS1, EGFR pozitifliği sırasıyla %40, %36 ve %40 olarak bildirilmektedir. Mutasyon olmayan asemptomatik beyin metastazlı olgular standart KT ile %30-50 yanıtı olup MR ile izlem önerilebilir^{70,76}. Mutasyon olan, hedeflenmiş tedaviler ile progresse ve tedavi direnci olan asemptomatik beyin metastazlı olgularda 3. jenerasyon osimertinib ve MR ile izlem öncelikli tedavi seçeneği olarak bildirilmektedir⁷⁰.

Tedavi direnci olmayan ve progresse olgularda ise lokal tedavi önerilmektedir.

Gandhi ve ark.nın iki KEYNOTE çalışması analizine göre ilk hat platinli KT ± pembrolizumab ile özellikle non-SCC, asemptomatik ve ≤ 1,5 cm çaplı beyin metastazlı olgularda klinik fayda bildirilmiştir⁷⁷. Golberg ve ark. KT ile progresse, semptomatik ve PD-L1 ≥ %50 olanlarda pembrolizumab ve MR izlemi ile %33 yanıt bildirmiştir⁷³. Metastatik KHDAK'li 850 olgulu bir çalışmada atezolizumab ve dosetaksel karşılaştırılmıştır⁷⁸. Olguların %14'ü asemptomatik ve daha önce tedavi almış beyin metastazı olup ICI ile yeni metastaz gelişiminde azalma ve GSK artışı görülmüştür (16 vs 12 ay).

Diğer solid tümörlü ve beyin metastazlı olgularda ICI ile yanıt az veya gösterilememiş olup lokal tedavi önceliklidir⁷⁰.

Beyin metastazlı olgularda immuno-RT sıralaması ve yanıt değerlendirilmesi

Cohen-Inbar ve ark.nın 32 olgulu çalışmasında MM'lu olgularda önce ICI almak RFS açısından daha kötü bulunmuş (20 vs 3 ay) iken 1 yıllık radyonekroz (RN) oranı önce ve eşzamanlı SRS alanlarda daha fazla bildirilmiştir (%19 vs %10)⁶⁴. Chen ve ark. önce ve eşzamanlı SRS ve ICI ile tedavi edilenlerde ICI sonrası SRS alanlara göre daha uzun GSK bildirmektedir (15-18 ay vs 12 ay)⁷⁹. KHDAK ve beyin metastazlı 37 olgulu bir çalışmada eşzamanlı SRS ve anti PD-1 uygulanması, 1 yıllık GSK (%87 vs önce SRS %70 vs sonra SRS %0) ve 1 yıllık uzak beyin nüksü (%38 vs önce SRS %66 vs sonra SRS %100) açısından ardışık tedaviye üstün bulunmuştur⁸⁰.

ICI tedavisi ile hızlı yanıt, stabil yanıt, önce progresyon sonra regresyon ve lezyonda gerileme ile birlikte yeni lezyon gelişmesi şeklinde 4 farklı yanıt paterni bildirilmektedir⁸¹. Son iki yanıt tipi psödoprogresyon (PP) olup enflamatuar hücre infiltrasyonu, ödem ve nekrozla karakterizedir. Sistemik PP %5-7 oranında bildirilirken beyin metastazlı olgularda daha fazla görülmektedir^{5,82}. Gerçek progresyon ve radyonekrozla (RN) karıştırılabilir. Steroidlere yanıt vermesi ve 6 hafta sonraki değerlendirmede gerilemesi PP lehine kabul edilmektedir⁷⁴.

KHDAK, beyin metastazlı ve immuno-RT alan 53 olgulu bir çalışmada 6-8 hafta sonra MRI ile %57 progresyon görülmüş olup ¹⁸F-FET-PET veya bir sonraki MRI ile bunların %50'sinin PP olduğu anlaşılmıştır⁸². Galldiks ve ark. SRS alan beyin metastazlı olgularda PP'un 1,5 haftadan itibaren görülebildiğini (1,5-18 hafta), 6 aydan sonra görülmediğini, eşzamanlı immuno-RT ile arttığını (%20 vs tek başına SRS ile %5) ve PP görülenlerde PFS'in daha iyi olduğunu (1 yıl %30 vs %12) bildirmiştir⁸³. Martin ve ark. beyin metastazlı solid tümörlü olgularda SRS ile, semptomatik RN oranı %7 iken SRS ve IT alanlarda %20 oranında ve RCC ile ilişkili olduğunu bildirmek-

İmmünoterapi ve Radyoterapi Kombinasyonu

tedir⁸⁴. Minniti ve ark. >2 cm ve 1-4 beyin metastazlı solid tümörlü olgularda fraksiyone stereotaktik RT (SRT) ile tüm ve semptomatik RN oranlarının azaldığını (sırasıyla; %20 vs %8 ve %9 vs %3) bildirmektedir⁸⁵. Aynı çalışmacının MM ve 1-10 beyin metastazlı olan 80 olgulu çalışmasında; SRS/SRT ile eşzamanlı nivolumab veya ipilimumab alanlarda RN %15, PP %25 bildirilmiş olup sağkalım için nivolumab, SRT, iyi performans durumu, ekstrakraniyal metastazın olmaması anlamlı bulunmuştur⁸⁶.

Beyin metastazlı yönetiminde tedavi yanıtı, gerçek progresyon, PP ve RN ayırımı önemlidir. irRANO çalışma grubu PP tanısında standart MR önermektedir⁸⁷. SRS sonrası 6-12 haftada perfüzyon MRI ile yanıt tahmin doğruluğu %90 olup perfüzyon MR ve MRspect görüntülemenin nüks ve RN'ü ayırt edebildiği bildirilmiştir⁸³. MR görüntüleme ile 5 mm lezyonlar ayırt edilebilirken MET/PET görüntüleme lezyonun en az 10 mm olması gerektiği bildirilmektedir.

Beyin metastazlı ve IT alan olgularda RT zamanı, sıralaması ve re-RT açısından gerçek progresyon, PP ve RN ayırımı önemli olup radyasyon Onkologların tedavi kararında daha dikkatli olmaya yöneltmelidir.

Hasta Seçimi İçin Belirteç Tanımlanması

Tek model tedavi ile TY alınanlarda kombine tedavi gereksiz olup yan etkileri artırabilir. Tek model tedavi ile parsiyel/stabil yanıtı veya progresse olgular için immüno-RT ile daha iyi yanıt elde edilecek hastaları öngörebilen kesin bir belirteç henüz mevcut değildir.

Günümüzde IT'e yanıt için onaylı tek prediktif belirteç PD-L1 ekspresyonudur (\geq %1)⁸⁸. Ancak PACIFIC çalışmasında durvalumab ile elde edilen klinik fayda PD-L1 ekspresyonu ile ilişkili bulunmamıştır¹⁵. Bauml ve ark.nın faz II çalışmasında oligometastatik (\leq 4) akciğer kanserli 51 olgu, lokal tedavi sonrası 16 kür pembrolizumab almıştır⁸⁹. Ortanca PFS'nin tarihi çalışmalara göre arttığı (19 ay vs 6 ay) gözlenmiş olsa da GSK, PD-L1 ve CD8+ ile ilişkili bulunmamıştır. PD-L1 ekspresyonu bulunmayan hastalarda da yanıt elde edilmesinin olası açıklaması, tümör hücrelerinde düşük derecede PD-L1 ekspresyonu olması ancak bunun güncel yöntemlerle saptanamamasıdır⁸⁸.

Lenfosit sayısı kombine tedavi faydasını belirlemede prediktif belirteç olarak kullanılabilir. Tang ve ark.nın çalışmasında ipilimumab ve RT kombinasyonu ile elde edilen klinik yarar, periferik CD8+ T hücre, CD8+ / CD4+ T hücre oranı ve PD-1 ekspresyon eden CD8+ T hücre oranında artışla ilişkili bulunmuştur⁴². Golden ve ark. RT ve GM-CSF tedavisi ile "abscopal" yanıt görülen metastatik solid tümörlü olgularda, tedavi öncesi nötrofil/lenfosit oranının anlamlı olarak daha az (2,29 vs 4,24) ve GSK'ın daha fazla olduğunu bildirmektedir (21 vs 8 ay)³⁸. Ayrıca progresse, stabil veya OY'lı hastalarda tedavi öncesi ortalama lökosit

değerinin [10,90 vs 6,74 vs 5,06 ($\times 10^3/\mu\text{l}$)] ve nötrofil/lenfosit oranının (9,71 vs 4,84 vs 2,73) farklı olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada örnekler periferik kan hücrelerinden alınmış olup dolaşan immün hücrelerin tümör immün mikroçevresini doğru yansıtmaması nedeniyle spesifitesi yoktur. Li ve ark. akciğer kanserli, beyin metastazlı 125 olgunun SRS si %48'inin lenfopenik olduğunu ve bu hastalarda sağkalımın azaldığını bildirmektedir (sırasıyla PFS: 112 vs 282 gün, GSK: 191 vs 936 gün)⁹⁰. Chen ve ark. 260 beyin metastazlı hastada, lenfosit sayısı $\geq 1 \times 10^9$ olanlarda SRS sonrası ICI ile fayda görüldüğünü bildirmektedir⁸⁰. An ve ark. ipilimumab tedavisi sırasında beyin metastazlı gelişen metastatik MM'lu ve lenfosit sayısı >1000 μl olan hastalarda, erken SRS ile intrakraniyal kontrolün arttığını vurgulamaktadır⁹¹.

Tümör antijen ve mutasyon yükü, TIL, somatik kopya skoru, mikrosatellit instabilite, tamir defekti, moleküler alt tip gibi belirteçlerin rolü araştırılmaktadır⁹². Farklı radyofarmasötiklerle PET/BT görüntüleme yöntemleri, PD-L1 ekspresyonunu belirleme, tedavi duyarlılığını değerlendirme, yanıt tahmin etme ve dirençli hastaları tanımda faydalı olabilir¹⁷.

Tedavi Güvenliği

Weber ve ark. IT ile yan etkilerin %85'inin ilk 16 haftada başladığını bildirmektedir⁹³. En fazla görülen yan etkiler yorgunluk, kaşıntı/raş, iştah-kilo kaybı, miyalji-artralji, hipo-hipertiroidi olarak sıralanmaktadır. Immüno-RT alanlarda ise daha çok pnömoni, merkez sinir sistemi toksisitesi ve RT alanı içindeki organ toksisitesi (örneğin kolit) gözlenmekte olup birçok çalışmada immüno-RT'nin iyi tolere edildiği ve yan etkilerin artmadığı bildirilmektedir^{17,57}. Kombine IT ajanları kullanılması durumunda ise yan etkilerin artabileceği, kompleks mekanizma nedeniyle uzun izlem süresi ile daha fazla yan etki gözlenebileceği bildirilmektedir.

PACIFIC çalışmasında durvalumab kolunda G3-4 yan etki %30 (vs %26), G3-4 pnömoni %3,6 (vs %3), ölüm %1,1 (vs %2,1) ve tedaviyi bırakma %15 (vs %10) bulunmuştur¹⁵. Akciğer ve karaciğer metastazlarına ipilimumab ile eşzamanlı SBRT uygulanan bir çalışmada \geq G3 yan etki %34 oranında gözlenmiştir⁴². 60 Gy toraks RT sonrası nivolumab alan 2 olguda "recall" pnömoni bildirilmiştir⁹⁴. RT ve GM-CSF ile tedavi edilen 30 olgulu bir çalışmada G3-4 yorgunluk %20, hematolojik toksisite %33 ve pulmoner emboli %3 oranında gözlenmiştir³⁸. NICOLAS çalışmasında EIII KHDAK'li olgularda eşzamanlı kemo-RT ve nivolumab ile 6 ayda %5 oranında \geq G3 radyasyon pnömonisi görülmüş olup güvenli ve tolerabl bulunmuştur⁹⁵. Verma ve ark.nın çalışmasında metastatik akciğer kanserli olgularda G3 yan etki, 50-60 Gy SBRT alanlarda %25, hipofx 45 Gy RT alan-

larda %21 iken hiperfx 45 Gy RT alanlarda %45 oranında bildirilmiştir⁹⁶. Yan etkilerin çoğu hematolojik olup G3-4 akciğer toksisitesi %13 bulunmuştur. Kroeze ve ark. eşzamanlı kranyal SRT ve ipilimumab ile %13 oranında G2-3 nöbet, %13 hemoraji, SRT ve nivolumab ile %10 oranında G4 ödem bildirmektedir⁹⁷.

İpilimumab kullanılan bir çalışmada yan etki yönetimi için %35 oranında steroid kullanımı bildirilmektedir⁹⁸. Ancak antijen spesifik T hücre aktivasyonunu inhibe ettiğinden RT ve IT öncesi verilmemesi önerilir⁶⁸. İmmüsupresif etkisi nedeniyle, IT alanlarda steroid kullanımı ve eşik doz (≥ 10 mg prednizon eşdeğeri) tartışmaları devam etmektedir. Beyin metastazlı olgularda yaşam kalitesi ve sağkalım açısından erken semptom yönetimi önemlidir. MM ve beyin metastazlı olgularda SRS öncesi steroid verilmesi ile GSK'ın azaldığı, tedavi sırasında ise T hücreleri zaten aktive olduğundan yanıtı etkilemediği bildirilmektedir^{30,68}. Arbour ve ark.nın 640 olgulu çalışmasında, anti-PD-L1 tedavisi alan ve dispne, yorgunluk, anoreksi, ağrı, beyin metastazı nedeniyle 1-30 gün önce ≥ 10 mg prednizon eşdeğeri steroid kullanan akciğer kanserli olgularda (olguların %14'ü) yanıt (%6 vs %19), PFS (1,9 vs 2,6 ay) ve GSK'ın (5,4 vs 12,1 ay) azaldığı gösterilmiştir⁹⁹. Scott ve ark. beyin metastazı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve diğer nedenlerle nivolumab öncesi 30 gün içinde ≥ 10 mg prednizon alan akciğer kanserli %31 olguda GSK (4 vs 11 ay) ve kür sayısının (2 vs 5) daha az olduğunu bildirmiştir¹⁰⁰. İmmun yan etki nedeniyle steroid alanlarda ise GSK farkı bulunmamıştır (16 vs 10 ay).

Özellikle MM, beyin metastazlı ve daha önce steroid kullanan olgularda optimal IT zamanı için klinik çalışmalara gereksinim vardır.

Sonuç

Immuno-RT gelecek vaat eden önemli bir tedavi yöntemidir. Immuno-RT ile öncelikle malign melanom ve akciğer kanserlerinde olmak üzere lokal-uzak kontrol ve sağkalım artışı gösterilmiştir. Melanom, KHDAK, baş-boyun kanseri, jinekolojik kanserler, sarkom, lenfoma ve diğer solid tümörlerde farklı IT ajanları ve RT kombinasyonları ile birçok çalışma halen devam etmektedir¹⁰¹. RT zamanı, fraksiyonasyon ve RT alanlarının küçültülmesi araştırılmaktadır. Bugüne kadar elde edilen verilerle klinik faydayı öngörece rehberler oluşturmak güçtür. Faz I/II çalışmalarının sonuçlarını konvansiyonel tedaviler ile karşılaştıran randomize veya kohort çalışmalarına gereksinim vardır. Kanserli olguların yaşam süresi uzadıkça lokal tedaviler önem kazanmakta olup Radyasyon Onkologları en az yan etki ile gerçekten fayda sağlayan kombine tedavi kararları açısından dikkatli olmalıdır.

Etik Kurul Bilgisi:

Derleme türünde makale olması nedeniyle Etik Kurul onayı gerek-tirmemektedir.

Kaynaklar

1. Mellman I, Coukos G, Dranoff G. Cancer immunotherapy comes of age. *Nature*, 2011; 480 (7378): 480-9.
2. Li Z, Song W, Rubinstein M, Liu D. Recent updates in cancer immunotherapy: a comprehensive review and perspective of the 2018 China Cancer Immunotherapy Workshop in Beijing. *J Hematol Oncol*. 2018, 21;11(1):142.
3. Kang SP, Gergich K, Lubiniecki GM, et al. Pembrolizumab KEYNOTE-001: an adaptive study leading to accelerated approval for two indications and a companion diagnostic. *Ann Oncol*, 2017; 28(6): 1388-1398.
4. Eton O, Legha SS, Bedikian AY, et al. Sequential biochemotherapy versus chemotherapy for metastatic melanoma: results from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol*, 2002; 20 (8): 2045-52.
5. Hamid O, Robert C, Daud A, et al. Five-year survival outcomes for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. *Ann Oncol*, 2019; 30 (4): 582-588.
6. Ascierto PA, Long GV, Robert C, et al. Survival Outcomes in Patients With Previously Untreated BRAF Wild-Type Advanced Melanoma Treated With Nivolumab Therapy: Three-Year Follow-up of a Randomized Phase 3 Trial. *JAMA Oncol*, 2019; 5 (2): 187-194.
7. www.nccn.org
8. Garon EB, Hellman MD, Rizvi NA, et al. Five-Year Overall Survival for Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Treated With Pembrolizumab: Results From the Phase I KEYNOTE-001 Study. *J Clin Oncol*, 2019; 37 (28): 2518-2527.
9. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2015; 16 (5): 522-30.
10. Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of stage III melanoma: long-term follow-up results of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer 18071 double-blind phase 3 randomised trial. *Eur J Cancer*, 2019; 119: 1-10.
11. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, et al. Prognostic and predictive value of AJCC-8 staging in the phase III EORTC1325/KEYNOTE-054 trial of pembrolizumab vs placebo in resected high-risk stage III melanoma. *Eur J Cancer*, 2019; 116: 148-157.
12. Weber J, Mandala M, del Vecchio M, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Eng J Med*, 2017; 377 (19): 1824-1835.
13. Gandara DR, Chansky K, Albain KS, et al. Consolidation docetaxel after concurrent chemoradiotherapy in stage IIIB non-small-cell lung cancer: phase II Southwest Oncology Group Study S9504. *J Clin Oncol*, 2003; 21 (10): 2004-10.
14. Bradley JD, Paulus R, Komaki R, et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol*, 2015; 16 (2): 187-99.
15. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. PACIFIC Investigators. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2017; 377: 1919-1929.

İmmünoterapi ve Radyoterapi Kombinasyonu

16. Bradley JD, Hu C, Komaki RR, et al. Long-Term Results of NRG Oncology RTOG 0617: Standard- Versus High-Dose Chemoradiotherapy With or Without Cetuximab for Unresectable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*, 2020; 38 (7): 706-714.
17. Meng X, Feng R, Yang L, et al. The Role of Radiation Oncology in Immuno-Oncology. *Oncologist*, 2019; 24 (Suppl1): S42-S52.
18. Vanpouille-Box C, Formenti SC, Demaria S. Toward Precision Radiotherapy for Use with Immune Checkpoint Blockers. *Clin Cancer Res*, 2018; 24 (2): 259-265.
19. Yang H, Jin T, Li M, et al. Synergistic effect of immunotherapy and radiotherapy in non-small cell lung cancer: current clinical trials and prospective challenges, *Precision Clinical Medicine*, 2019; 1-14
20. Bath C. In Era of Immunotherapy, Radiation Therapy May Become Essential Component of Systemic Treatments of Cancer, February 25, 2019, www.ascopost.com/issues
21. Lee Y, Auh SL, Wang Y, et al. Therapeutic effects of ablative radiation on local tumor require CD8+ T cells: Changing strategies for cancer treatment. *Blood*, 2009; 114:589-595.
22. Wang X, Schoenhals JE, Li A, et al. Suppression of type I IFN signaling in tumors mediates resistance to anti-PD-1 treatment that can be overcome by radiotherapy. *Cancer Res*, 2017; 77:839-850.
23. Dovedi SJ, Adlard AL, Lipowska-Bhalla G, et al. Acquired resistance to fractionated radiotherapy can be overcome by concurrent PD-L1 blockade. *Cancer Res*, 2014; 74:5458-5468.
24. Deng L, Liang H, Burnette B, et al. Irradiation and anti-PD-L1 treatment synergistically promote antitumor immunity in mice. *J Clin Invest*, 2014; 124:687-695.
25. Weiss T, Weller M, Guckenberger M, et al. NKG2D-based CAR T cells and radiotherapy exert synergistic efficacy in glioblastoma. *Cancer Res*, 2018; 78:1031-1043.
26. Silk AW, Bassetti MF, West BT, et al. Ipilimumab and radiation therapy for melanoma brain metastases. *Cancer Med*, 2013; 2: 899-906.
27. Anderson ES, Postow MA, Wolchok JD, et al. Melanoma brain metastases treated with stereotactic radiosurgery and concurrent pembrolizumab display marked regression; efficacy and safety of combined treatment. *J Immunother Cancer*, 2017; 5: 76.
28. Shaverdian N, Lisberg AE, Bornazyan K, et al. Previous radiotherapy and the clinical activity and toxicity of pembrolizumab in the treatment of non-small-cell lung cancer: A secondary analysis of the KEYNOTE-001 phase 1 trial. *Lancet Oncol*, 2017; 18: 895-903.
29. Kwon ED, Drake CG, Scher HI, et al. Ipilimumab versus placebo after radiotherapy in patients with metastatic castration resistant prostate cancer that had progressed after docetaxel chemotherapy (CA184-043): A multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2014; 15:700-712.
30. Mathew M, Tam M, Ott PA, et al. Ipilimumab in melanoma with limited brain metastases treated with stereotactic radiosurgery. *Melanoma Res*, 2013; 23:191-195.
31. Patel KR, Shoukat S, Oliver DE, et al. Ipilimumab and stereotactic radiosurgery versus stereotactic radiosurgery alone for newly diagnosed melanoma brain metastases. *Am J Clin Oncol*, 2017; 40:444-450.
32. O'Donnell JS, Smyth MJ, Teng MW. Acquired resistance to anti-PD1 therapy: checkmate to checkpoint blockade? *Genome Med*, 2016; 8 (1): 111.
33. Weichselbaum RR, Liang H, Deng L, et al. Radiotherapy and immunotherapy: A beneficial liaison? *Nat Rev Clin Oncol*, 2017; 14: 365-379.
34. Mole RH. Whole body irradiation; radiobiology or medicine? *Br J Radiol*, 1953; 26(305):234-41.
35. By Jason Liu, BS; Heath B. Mackley MD, FACRO, Combining immunotherapy with radiation therapy to induce the abscopal response: What clinical and treatment variables matter?, March 2019, www.appliedradiationoncology.com, 13-19.
36. Postow MA, Callahan MK, Barker CA, et al. Immunologic correlates of the abscopal effect in a patient with melanoma. *N Engl J Med*, 2012; 366:925-931.
37. Kropp LM, De Los Santos JF, McKee SB, Conry RM. Radiotherapy to Control Limited Melanoma Progression Following Ipilimumab. *J Immunother*, 2016; 39 (9): 373-378.
38. Golden EB, Chhabra A, Chachoua A, et al. Local radiotherapy and granulocyte-macrophage colony stimulating factor to generate abscopal responses in patients with metastatic solid tumours: A proof of-principle trial. *Lancet Oncol*, 2015; 16:795-803.
39. Hiniker SM, Reddy SA, Maecker HT, et al. A prospective clinical trial combining radiation therapy with systemic immunotherapy in metastatic melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2016; 96:578-588.
40. Hodi FS, Lee S, McDermott DF, et al. Ipilimumab plus sargramostim vs ipilimumab alone for treatment of metastatic melanoma: a randomized clinical trial. *JAMA*, 2014; 312 (17): 1744-53.
41. Koller KM, Mackley HB, Liu J, et al. Improved survival and complete response rates in patients with advanced melanoma treated with concurrent ipilimumab and radiotherapy versus ipilimumab alone. *Cancer Biol Ther*, 2017; 18 (1): 36-42.
42. Tang C, Welsh JW, de Groot P, et al. Ipilimumab with stereotactic ablative radiation therapy: Phase I results and immunologic correlates from peripheral T cells. *Clin Cancer Res*, 2017; 23:1388-1396.
43. Chen D, Menon H, Verma V, et al. Response and outcomes after anti-CTLA4 versus anti-PD1 combined with stereotactic body radiation therapy for metastatic non-small cell lung cancer: retrospective analysis of two single-institution prospective trials. *J Immunother Cancer*, 2020; 8 (1): doi: 10.1136/jitc-2019-000492
44. Demaria S, Formenti SC. Radiation as an immunological adjuvant: Current evidence on dose and fractionation. *Front Oncol*, 2012; 2:153.
45. Brody JD, Ai WZ, Czerwinski DK, et al. In situ vaccination with a TLR9 agonist induces systemic lymphoma regression: A phase I/II study. *J Clin Oncol*, 2010; 28:4324-4332.
46. Rosenberg SA, Yang JC, Sherry RM, et al. Durable complete responses in heavily pretreated patients with metastatic melanoma using T-cell transfer immunotherapy. *Clin Cancer Res*, 2011; 17 (13): 4550-7.
47. Teng F, Meng X, Kong L, et al. Tumor infiltrating lymphocytes, forkhead box P3, programmed death ligand-1, and cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4 expressions before and after neoadjuvant chemoradiation in rectal cancer. *Transl Res*, 2015; 166:721-732.e721
48. Cushman TR, Caetano MS, Welsh JW, Verma V. Overview of ongoing clinical trials investigating combined radiotherapy and immunotherapy. *Immunotherapy*, 2018; 10 (10):851-60
49. Bernstein MB, Krishnan S, Hodge JW, et al. Immunotherapy and stereotactic ablative radiotherapy (ISABR): A curative approach? *Nat Rev Clin Oncol*, 2016; 13:516-524.
50. Verbrugge I, Hagekyriakou J, Sharp LL, et al. Radiotherapy increases the permissiveness of established mammary tumors to rejection by immunomodulatory antibodies. *Cancer Res*, 2012; 72:3163-3174.
51. Filatenkov A, Baker J, Mueller AM, et al. Ablative tumor radiation can change the tumor immune cell microenvironment to induce durable complete remissions. *Clin Cancer Res*, 2015; 21:3727-3739

52. Dewan MZ, Galloway AE, Kawashima N, et al. Fractionated but not single-dose radiotherapy induces an immune-mediated abscopal effect when combined with anti-CTLA-4 antibody. *Clin Cancer Res*, 2009; 15:5379–5388.
53. Schaeue D, Ratikan JA, Iwamoto KS, McBride WH. Maximizing tumor immunity with fractionated radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012; 83 (4): 1306-1310.
54. Marconi R, Strolin S, Bossi G, Strigari L. A meta-analysis of the abscopal effect in preclinical models: Is the biologically effective dose a relevant physical trigger? *PLoS One*, 2017; 12 (2): e0171559.
55. Huang AC, Postow MA, Orlowski RJ, et al. Tcell invigoration to tumour burden ratio associated with anti-PD-1 response. *Nature*, 2017; 545:60–65.
56. Herrera FG, Bourhis J, Coukos G. Radiotherapy combination opportunities leveraging immunity for the next oncology practice. *CA Cancer J Clin*, 2017; 67:65–85.
57. Luke JJ, Lemons JM, Karrison TG, et al. Safety and clinical activity of pembrolizumab and multisite stereotactic body radiotherapy in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol*, 2018;36:1611–1618.
58. Nakamura N, Kusunoki Y, Akiyama M. Radiosensitivity of CD4 or CD8 positive human T-lymphocytes by an in vitro colony formation assay. *Radiat Res*, 1990; 123(2):224-7.
59. Grimaldi AM, Simeone E, Giannarelli D, et al. Abscopal effects of radiotherapy on advanced melanoma patients who progressed after ipilimumab immunotherapy. *Oncoimmunology*, 2014; 3: e28780.
60. Hiniker SM, Chen DS, Reddy S, et al. A systemic complete response of metastatic melanoma to local radiation and immunotherapy. *Transl Oncol*, 2012; 5:404–407.
61. Ribeiro Gomes J, Schmerling RA, Haddad CK, et al. Analysis of the abscopal effect with anti-PD1 therapy in patients with metastatic solid tumors. *J Immunother*, 2016; 39:367–372.
62. Fiorica F, Belluomini L, Stefanelli A, et al. Immune Checkpoint Inhibitor Nivolumab and Radiotherapy in Pretreated Lung Cancer Patients: Efficacy and Safety of Combination. *Am J Clin Oncol*, 2018; Jan 31. doi: 10.1097/COC.0000000000000428.
63. Bersanelli M, Lattanzi E, D'Abbio N, et al. Palliative radiotherapy in advanced cancer patients treated with immune-checkpoint inhibitors: The PRACTICE study. *Biomed Rep*, 2020; 12(2): 59-67.
64. Cohen-Inbar O, Shih H-H, Xu Z, et al. The effect of timing of stereotactic radiosurgery treatment of melanoma brain metastases treated with ipilimumab. *J Neurosurg*, 2017; 127:1007-1014.
65. Levy A, Massard C, Soria JC, et al. Concurrent irradiation with the anti-programmed cell death ligand-1 immune checkpoint blocker durvalumab: Single centre subset analysis from a phase 1/2 trial. *Eur J Cancer*, 2016; 68:156–162.
66. Liniker E, Menzies AM, Kong BY, et al. Activity and safety of radiotherapy with anti-PD-1 drug therapy in patients with metastatic melanoma. *Oncoimmunology*, 2016; 5:e1214788.
67. Ahmed KA, Stallworth DG, Kim Y, et al. Clinical outcomes of melanoma brain metastases treated with stereotactic radiation and anti-PD-1 therapy. *Ann Oncol*, 2016; 27:434–441.
68. Aliru ML, Schoenhals JE, Venkatesulu BP, et al. Radiation therapy and immunotherapy: what is the optimal timing or sequencing? *Immunotherapy*, 2018; 10 (4): 299-316.
69. Qian JM, Yu JB, Kluger HM, Chiang VL. Timing and type of immune checkpoint therapy affect the early radiographic response of melanoma brain metastases to stereotactic radiosurgery. *Cancer*, 2016; 122 (19): 3051-8.
70. Moravan MJ, Fecci PE, Anders CK, et al. Current multidisciplinary management of brain metastases. *Cancer*; 2020; 126 (7): 1390-1406.
71. Iorgulescu JB, Harary M, Zogg CK, et al. Improved risk-adjusted for melanoma brain metastases in the era of checkpoint blockade immunotherapies: results from a National Cohort. *Cancer Immunol Res*, 2018; 6 (9): 1039-1045.
72. Margolin K, Ernstoff MS, Hamid O, et al. Ipilimumab in patients with melanoma and brain metastases: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2012; 13 (5):459–465.
73. Goldberg SB, Gettinger SN, Mahajan A, et al. Pembrolizumab for patients with melanoma or non-small-cell lung cancer and untreated brain metastases: early analysis of a non-randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2016; 17 (7): 976-983.
74. Long GV, Atkinson V, Lo S, et al. Combination nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone in melanoma brain metastases: a multicentre randomised phase 2 study. *Lancet Oncol*, 2018; 19 (5): 672-681.
75. Ahmed KA, Abuodeh YA, Echevarria MI, et al. Clinical outcomes of melanoma brain metastases treated with stereotactic radiosurgery and anti-PD-1 therapy, anti-CTLA-4 therapy, BRAF/MEK inhibitors, BRAF inhibitor, or conventional chemotherapy. *Ann Oncol*, 2016; 27 (12): 2288-2294.
76. Lim SH, Lee JY, Lee MY, et al. A randomized phase III trial of stereotactic radiosurgery (SRS) versus observation for patients with asymptomatic cerebral oligo-metastases in non-small cell lung cancer. *Ann Oncol*, 2015; 26 (4): 762-8.
77. Gandhi L, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Eng J Med*, 2018; 378 (22): 2078-2092.
78. Gadgeel SM, Lukas RV, Goldschmidt J, et al. Atezolizumab in patients with advanced non-small cell lung cancer and history of asymptomatic, treated brain metastases: Exploratory analyses of the phase III OAK study. *Lung Cancer*, 2019; 128: 105-112.
79. Chen L, Douglass J, Kleinberg L, et al. Concurrent Immune Checkpoint Inhibitors and Stereotactic Radiosurgery for Brain Metastases in Non-Small Cell Lung Cancer, Melanoma, and Renal Cell Carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2018; 100 (4): 916-925.
80. Schapira E, Hubbeling H, Yeap BY, et al. Improved Overall Survival and Locoregional Disease Control With Concurrent PD-1 Pathway Inhibitors and Stereotactic Radiosurgery for Lung Cancer Patients With Brain Metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2018; 101 (3): 624-629.
81. Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res*, 2009; 15 (23): 7412-20.
82. Akhoundova D, Hiltbrunner S, Mader C, et al. 18F-FET PET for Diagnosis of Pseudoprogression of Brain Metastases in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Nucl Med*, 2020; 45 (2): 113-117.
83. Galldiks N, Kocher M, Ceccon G, et al. Imaging challenges of immunotherapy and targeted therapy in patients with brain metastases: response, progression, and pseudoprogression. *Neuro Oncol*, 2020; 22 (1): 17-30.
84. Martin AM, Cagney DN, Catalano PJ, et al. Immunotherapy and Symptomatic Radiation Necrosis in Patients With Brain Metastases Treated With Stereotactic Radiation. *JAMA Oncol*, 2018; 4 (8): 1123-1124.
85. Minniti G, Scaringi C, Paolini S, et al. Single-Fraction Versus Multifraction (3 × 9 Gy) Stereotactic Radiosurgery for Large (>2 cm) Brain Metastases: A Comparative Analysis of Local Control and Risk of Radiation-Induced Brain Necrosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2016; 95 (4): 1142-8.

İmmünoterapi ve Radyoterapi Kombinasyonu

86. Minniti G, Anzellini D, Reverberi C, et al. Stereotactic radiosurgery combined with nivolumab or Ipilimumab for patients with melanoma brain metastases: evaluation of brain control and toxicity. *J Immunother Cancer*, 2019; 7 (1): 102.
87. Okada H, Weller M, Huang R, et al. Immunotherapy response assessment in neuro-oncology: a report of the RANO working group. *Lancet Oncol*, 2015; 16 (15): e534-e542.
88. Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PDL1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): A randomised controlled trial. *Lancet*, 2016; 387:1540–1550
89. Bauml JM, Mick R, Ciunci C, et al. Pembrolizumab After Completion of Locally Ablative Therapy for Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer: A Phase 2 Trial. *JAMA Oncol*, 2019; Jul 11: doi: 10.1001/jamaoncol.2019.1449.
90. Li YD, Lamano JB, Kaur G, et al. Lymphopenia predicts response to stereotactic radiosurgery in lung cancer patients with brain metastases. *J Neurooncol*, 2019; 143 (2): 337-347.
91. An Y, Jiang W, Kim BYS, et al. Stereotactic radiosurgery of early melanoma brain metastases after initiation of anti-CTLA-4 treatment is associated with improved intracranial control. *Radiother Oncol*, 2017; 125:80–88.
92. Havel JJ, Chowell D, Chan TA. The evolving landscape of biomarkers for checkpoint inhibitor immunotherapy. *Nat Rev Cancer*, 2019; 19 (3): 133-150.
93. Weber JS, Hodi FS, Wolchok JD, et al. Safety Profile of Nivolumab Monotherapy: A Pooled Analysis of Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol*, 2017; 35 (7): 785-792.
94. Shibaki R, Akamatsu H, Fujimoto M, et al. Nivolumab induced radiation recall pneumonitis after two years of radiotherapy. *Ann Oncol*, 2017; 28:1404–1405.
95. Peters S, Felip E, Dafni U, et al. Safety evaluation of nivolumab added concurrently to radiotherapy in a standard first line chemo-radiotherapy regimen in stage III non-small cell lung cancer-The ETOP NICOLAS trial. *Lung Cancer*, 2019; 133: 88-87.
96. Verma V, Cushman TR, Tang C, Welsh JW. Toxicity of radiation and immunotherapy combinations. *Adv Radiat Oncol*, 2018; 3 (4): 506-511.
97. Kroeze SG, Fritz C, Hoyer M, et al. Toxicity of concurrent stereotactic radiotherapy and targeted therapy or immunotherapy: A systematic review. *Cancer Treat Rev*, 2017; 53: 25-37.
98. Horvat TZ, Adel NG, Dang TO, et al. Immune-Related Adverse Event, Need for Systemic Immunosuppression, and Effects on Survival and Time to Treatment Failure in Patients With Melanoma Treated With Ipilimumab at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. *J Clin Oncol*, 2015; 33(28): 3193-8.
99. Arbour KC, Mezquita L, Long N, et al. Impact of Baseline Steroids on Efficacy of Programmed Cell Death-1 and Programmed Death-Ligand 1 Blockade in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*, 2018; 36 (28): 2872-2878.
100. Scott SC, Pennell NA. Early Use of Systemic Corticosteroids in Patients with Advanced NSCLC Treated with Nivolumab. *J Thorac Oncol*, 2018; 13 (11): 1771-1775.
101. www.clinicaltrials.gov

DERLEME

Nörodejeneratif Hastalık Araştırmalarında *Drosophila melanogaster* Modeli

Cem HAZIR, Gamze BORA, Hayat ERDEM-YURTER

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Ankara.

ÖZET

Drosophila melanogaster yaşam döngüsünün kısa olması, nükleotit dizisi bilinen küçük bir genoma sahip olması, insan hastalıklarına neden olan genlerin birçoğunun ortologunu bulundurmaması, temel hücresel olayların/sinyal yollarının korunmuş olması ve etik problem yaratmaması gibi önemli avantajları olan omurgasız bir canlıdır. Bu avantajlar sayesinde insan hastalıklarının modellenmesi mümkün olmuş ve patofizyolojilerin araştırılması, yeni genlerin ve genetik düzenleyicilerin tanımlanması, klinik çeşitlilik nedenlerinin açıklanabilmesi ve yeni tanı/tedavi geliştirme çalışmaları hız kazanmıştır. Bu derlemede *Drosophila melanogaster*'in model organizma olarak avantajları ve nörodejeneratif hastalıklarla ilişkili araştırmalarda kullanılmasına ilişkin bilgiler özetlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: *Drosophila melanogaster*. Model organizma. Nörodejeneratif hastalık. Genetik.

Drosophila melanogaster Model in Neurodegenerative Disease Research

ABSTRACT

Drosophila melanogaster is an invertebrate organism which has several advantages including having a short life cycle, a small genome with known sequence, orthologues of several human disease genes, conserved cellular processes/pathways without ethical concerns. Due to these advantages, human disease modelling is possible and research areas such as investigating pathophysiology, identifying new genes/modifiers, understanding the reasons of clinic variability, developing new diagnostics/therapeutics have been accelerated. In this review, advantages of *Drosophila melanogaster* as a model organism as well as its use in neurodegenerative diseases are summarized.

Key Words: *Drosophila melanogaster*. Model organism. Neurodegenerative disease. Genetics.

Drosophila melanogaster'in (*D.melanogaster*/meyve sineği) araştırma amaçlı kullanımı, ilk kez 1901 yılında Harvard Üniversitesi Laboratuvarları'nda W. Castle ve grubu tarafından bildirilmiş olmasına rağmen, *D.melanogaster* araştırmalarının atası olarak kabul edilen ilk bilim insanı T. H. Morgan'dır¹. Morgan, *D.melanogaster*'i model organizma olarak kullanarak, genlerin kromozomlar içerisinde yer aldığını kanıtlamayı başarmış, beyaz göz renginin X kromozomu üzerinde taşındığını göstererek bilim camia-

sının dikkatinin bu modele çevrilmesini sağlamıştır. Genetik alanında yeni bir kapının açılmasına öncülük eden Morgan 1933 yılında "kromozomun kalıtmadaki rolü" ile ilgili keşiflerinden dolayı Fizyoloji ve Tıp Alanında Nobel Ödülü'ne layık görülmüştür². Bundan sonra X ışınlarının mutasyon oranları üzerindeki etkisi, erken embriyonik gelişimin genetik kontrolü, doğuştan gelen bağışıklığın tanımlanması, sirkadyan ritmi kontrol eden moleküler mekanizmaların aydınlatılması başta olmak üzere birçok değerli çalışmada *D.melanogaster* kullanılmasıyla, hücresel ve genetik mekanizmaların aydınlatılması mümkün olmuştur^{3,4}.

Geliş Tarihi: 06.Mayıs.2020
Kabul Tarihi: 10.Ağustos.2020

Dr. Hayat ERDEM-YURTER
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı,
Sıhhiye, Ankara
Tel: 0312 305 25 41
E-posta: herdem@hacettepe.edu.tr

Yazarların ORCID ID Bilgisi:
Cem HAZIR: 0000-0002-3139-3113
Gamze BORA: 0000-0002-4206-8332
Hayat ERDEM-YURTER: 0000-0002-5883-0643

1. Model organizma olarak *D. melanogaster*

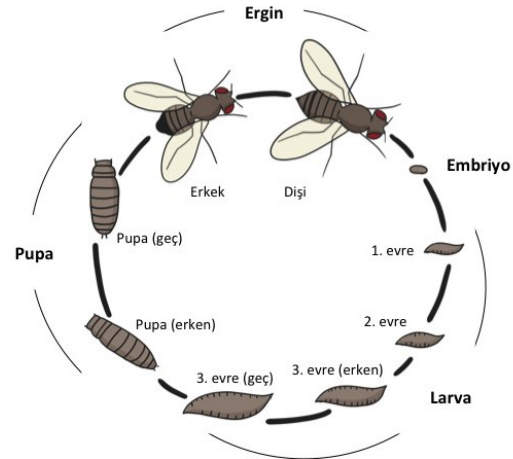
Model organizmalar, insanlarla çalışmanın uygun ve etik olmadığı durumlarda tercih edilen, nörodejeneratif hastalıklar, kanser, immün sistem hastalıkları, enfeksiyon hastalıkları başta olmak üzere insanlarda görülen hastalıkların altında yatan mekanizma ve patolojilerin aydınlatılması, evrimsel biyoloji çalışmalarında taksonlar arasındaki filogenetik ilişkilerin (benzerlik ve farklılıklar) belirlenmesi, gelişim

biyolojisi çalışmalarında omurgalı gelişim sürecinin aydınlatılması, ilaç tarama ve geliştirme çalışmaları gibi farklı alanlarda laboratuvar ortamında kullanılan canlılardır. Kısa sürede hızla çoğalmaları, düşük maliyetle yetiştirilebilmeleri, insan genomu ile kıyaslandığında daha basit bir genoma sahip olmaları, genom haritalarının çıkartılmış olması ve en önemlisi, insan hastalıklarına neden olan birçok genin model organizmalarla homoloji göstermesi, model organizmaları hastalıklarla ilgili araştırmalarda oldukça önemli kılmaktadır^{5,6}.

Drosophilidae ailesine ait bir cins olan *Drosophila*'nın *D.melanogaster*, *D.erecta*, *D.yakuba*, *D.simulans*, *D.santomea* gibi 1500'ün üzerinde türü olduğu bilinmektedir⁷. Tür çeşitliliği çok fazla olsa da hastalık modeli çalışmalarında en sık tercih edilen *D.melanogaster* türünün öne çıkmasında; endemik olmaması, dünyanın her yerinde bulunabilmesi ve kolaylıkla ulaşılabilir olması gibi temel nedenler bulunmaktadır. Ayrıca yüzyılı aşkın süredir çalışılması sayesinde anatomisinin ve fizyolojisinin çok iyi açıklanmış olması, hücre tiplerinin iyi bilinmesi, birçok genin tanımlanmasında kullanılmış olması ve ardından bu genlerin homologlarının insanlarda keşfedilmesi, bu türü diğer türlerden ayırarak ön plana çıkmasını sağlamıştır^{8,9}. İnsan hastalıklarının aydınlatılması için transgenik farelerin model olarak kullanılması da oldukça elverişli bir yol olmakla birlikte bu farelerin oluşturulması ve analizleri pahalı/zaman alıcı olmaktadır¹⁰. Bu nedenle, genetik manipülasyonların *D.melanogaster*'de olduğu gibi yaşam döngüsü daha kısa ve maliyetleri daha düşük olan modellerde gerçekleştirilmesi önemli avantajlar sağlamaktadır. *D.melanogaster*'in omurgalı bir canlı olmaması, kan, kemik, kıkırdak gibi bazı doku tiplerini bulundurmaması, açık dolaşım sistemine sahip olması, insana ait bazı organları bulundurmaması, akıllara insan hastalıkları ile ilişkili araştırmalar için ne kadar uygun olduğu sorusunu getirmektedir⁸. Buna karşılık, gen ifadesi/düzenlenmesi, hücre içi protein trafiği, sinaptogenez, hücre iskelet sisteminin işleyişi ve hücre ölümü başta olmak üzere hücre biyolojisinin temel mekanizmalarının insana benzer olduğu bilinmektedir¹⁰. Kısa zamanda hızla çoğalabilmesi, boyutunun küçük olması (2-3 mm), genomunda değişiklik yapılabilmesi, laboratuvar ortamında kolay/düşük maliyetle yetiştirilebilmesi ve kullanımları için etik izinlere ihtiyaç olmaması, *D.melanogaster*'in model organizma olarak tercih edilme nedenleri arasında bulunmaktadır. 2000 yılında genom dizileme çalışmalarının tamamlanması ile insanda bulunan genlerin %60'ının, insan hastalıklarına neden olan genlerin ise yaklaşık olarak %70'inin *D.melanogaster*'de ortoloğunun bulunduğu açıklanmıştır. Bu benzerlik korunmuş bölgelerde %80-%90'a kadar çıkmaktadır. Bu nedenlerle, *D.melanogaster* insanda görülen hastalıkların modellenmesine ve araştırılmasına uygun bir model olarak kabul edilmektedir^{4,11,12}.

2. *D. melanogaster*'in Yaşam Döngüsü

D.melanogaster metamorfoz geçiren bir canlı olup yaşam döngüsü; embriyo, larva, pupa ve ergin olmak üzere farklı gelişimsel dönemlerden oluşmaktadır. 25°C sıcaklıkta 10-12 gün (28°C'de 8 gün) olan yaşam döngüsü, uygun laboratuvar koşullarında 50 güne kadar uzayabilmektedir. Gelişim süreci, sıcaklığın yanı sıra beslenme şekilleri ve laboratuvar koşullarından da etkilenmektedir¹³. Laboratuvar koşullarında, dişi sinek üzerinde yaşadığı besiyerine bir günde yüzlerce yumurta bırakır ve 24 saatin sonunda yavruların tamamı yumurtadan çıkar. 10-12 günlük süreçte sürekli olarak besiyerinden beslenen larvalar (1. 2. ve 3. evre larva) ortalama olarak 5. günün sonunda larva dönemini tamamlayarak pupa dönemine geçerler. (Şekil 1). Bu dönemde beslenmeye artık ihtiyaç duymayan ve besiyerinden uzaklaşarak depoladıkları besinleri kullanan pupalar, buldukları uygun bir yere tutunarak metamorfoz geçirmeye başlar ve bu sürecin ardından erginleşirler^{1,14}.



Şekil 1.

D.melanogaster'in yaşam döngüsü. Sırasıyla, embriyo, larva dönemleri (1. evre, 2. evre, 3. evre), pupa ve ergin gelişimsel dönemlerinden oluşmaktadır.

3. İnsan Hastalıklarının Modellemesinde *D.melanogaster* Kullanımı

D.melanogaster kullanılarak insan hastalıkları modelenebilmekte ve bu sayede hastalıkların genetik ve kompleks hücresel mekanizmalarının araştırılmasına yönelik genomik ve fonksiyonel genomik çalışmalar yürütülebilmekte, ayrıca ilaç araştırmaları da gerçekleştirilebilmektedir. En sık modellenen hastalıklar arasında; kanser, kardiyovasküler sistem hastalıkları, metabolik hastalıklar, immün sistem hastalıkları, nörodejeneratif hastalıklar, diyabet ve poliglutamin hastalıkları sayılmakta, son yıllarda yaşlanma ve bağımlılık konularındaki araştırmalarda da yaygın olarak kullanılmaktadır^{11,15,16}.

Nörodejeneratif Hastalıklar ve *Drosophila melanogaster*

- Kanserler, *D.melanogaster* üzerinde en uzun süredir çalışılan hastalık grubudur. Kansere neden olan mutasyonun ilk olarak 1967 yılında G. Schneiderman tarafından bu modelde keşfedilmesini takiben tümör oluşumu ve metastaza neden olan genlerin aydınlatılması amacı ile çok sayıda çalışma yapılmıştır¹⁷⁻¹⁹.
- Kardiyovasküler sistem hastalıklarının araştırılmasında da bu model sıklıkla kullanılmaktadır. İnsan ve *D.melanogaster* kalplerinin gelişim süreçlerinin hem yapısal hem de fonksiyonel benzerlikler göstermesi, kardiyovasküler hastalık araştırmalarında kullanılmasını sağlamıştır. *D.melanogaster* kalbinin tıpkı insan kalbinde olduğu gibi 4 odacıklı olması, sinyal yollarının ve kalp gelişimi için temel olan genlerin oldukça korunmuş olması, *Drosophila*'yı uygun bir model haline getirmiştir. Özellikle korunmuş genlerde çeşitli mutasyonlar yaratılarak kalp fonksiyonlarının araştırılması mümkün olmuştur^{20,21}.
- *D.melanogaster*'de karaciğer benzeri bir organ bulunmaması bazı metabolik hastalıkları bu canlılarda çalışmayı zorlaştırmaktadır. Ancak yapılarında yağları ve şekerleri depolamak için bulundukları yağ cisimciklerinin insan hepatositlerine benzer işlev gördüğü ve evrimsel olarak korunmuş olan insülin mekanizması tarafından düzenlendiği bilinmektedir. İnsan hepatositlerinde ifade edilen bazı genlerin homologunun bulunması sayesinde, *D.melanogaster* hepatosit hücrelerinde işlev kaybı görülen bazı metabolik hastalıkları araştırmak üzere kullanılmaktadır²¹.
- *Drosophila* modelinde sıklıkla çalışılan diğer bir grup immün sistem hastalıklarıdır. *D.melanogaster*'de fagositoz, otofaji gibi mekanizmaların evrimsel olarak korunmuş olması, bakteri ve mantar enfeksiyonları sonrasında epitel bariyerler, reaktif oksijen bileşikleri ve antimikrobiyal peptitler gibi yanıtların oluşması immün sistem hastalıklarının araştırılmasına imkan vermiştir²².

4. Nörodejeneratif Hastalıklar ve *D.melanogaster*

Nörodejeneratif hastalıklar, nöron hücrelerinin yapı ve fonksiyon kaybına uğramasıyla ortaya çıkan bilişsel bozukluk, hafıza kaybı, solunum yetmezliği ya da hareket yetersizliği gibi farklı patofizyolojiler ile karakterize olan geniş bir hastalık grubudur. Alzheimer, Parkinson, Spinal müsküler atrofi (SMA), Amyotrofik lateral skleroz (ALS) ve Huntington hastalığı bu gruba örnek olarak verilebilir. Son yüzyılda bu hastalık grubunun içerdiği karmaşık mekanizmaları aydınlatmak için birçok alanda çalışmalar gerçekleştirilmiş, hasta

dokusu eldesindeki zorluklar ve etik sınırlandırmalar bilim insanlarını hayvan modelleri üzerinde çalışmaya yönlendirmiştir^{23,24}.

D.melanogaster, nörodejeneratif hastalıkların modellenmesinde kullanılmasını olanaklı hale getiren bazı avantajlara sahiptir. Bu avantajlar sayesinde, model organizma olarak kullanılabilen ve farklı araştırma yaklaşımları izlenebilmesine imkan yaratmaktadır^{9,25,26}. *D.melanogaster*, genlerin fonksiyonlarının aydınlatılması ve bu sayede hastalıklarla ilgili temel mekanizmaların açıklanmasına katkı sağladığı gibi, hastalıkların tedavisine yönelik araştırmaların yürütülebilmesi nedeniyle translasyonel çalışmalara da katkı sağlamaktadır (Tablo I, Şekil 2). Aşağıda sık görülen bazı nörodejeneratif hastalıkların araştırılmasında *D.melanogaster* kullanılmasına ilişkin bilgiler özetlenmiştir.

4.1. Spinal Müsküler Atrofi (SMA)

SMA genellikle çocukları etkileyen, omuriliğin ön boynuzunda bulunan motor nöron kaybı ile karakterize olan ve kalıtsal bebek ölümlerinin en yaygın nedenini oluşturan nörodejeneratif bir hastalıktır. Hastalık 5q13 kromozom bölgesinde bulunan *SMN1* (*Survival of Motor Neuron 1*) geninin homozigot delesyonu sonucunda ortaya çıkmakta ve SMN protein eksikliği SMA hastalığına neden olmaktadır. Aynı kromozom bölgesinde *SMN1* geninin kopyası olan *SMN2* geni de bulunmakta, iki gen arasındaki birkaç nükleotidik fark *splicing* hatalarına neden olarak, *SMN2* gen bölgesinden fonksiyonel SMN protein üretimini de yaklaşık %90 oranında engellemektedir²⁷⁻³⁰.

D.melanogaster genomunun insan genomu kadar karmaşık olmaması ve çoğu insan geninin sadece bir kopyasını bulundurması bu canlıda yapılan modelleme çalışmalarını kolaylaştırmaktadır. Örneğin, *D.melanogaster*'in insandaki *SMN1* genine oldukça benzer tek bir ortoloğa sahip olması (*Smn*) ve bu gen bölgesinin kolay manipüle edilebilmesi, SMA araştırmaları için uygun bir model olmasını sağlamıştır³¹. Diğer model organizmalardan farklı olarak, SMA'lı *D.melanogaster* modellerinde, aneden köken alan düşük düzeyde yabancıl tip SMN proteini bulunmakta, bu nedenle SMN yokluğunda diğer model organizmalarda görülen embriyonik letalite görülmemektedir²⁵. *D.melanogaster*'in *Smn* geninde farklı mutasyonlar yaratılarak oluşturulan fenotiplerde, hasta bireylere benzer olarak anormal motor davranışlar, sinaptik ve nöromüsküler kavşak bozuklukları gözlenmiştir. Örneğin, DmSMN^{73A0} mutant *Drosophila* modelinde SMN proteinin azalması sineklerde nöromüsküler kavşak bölgelerinde bozukluğa neden olmuştur³².

D. melanogaster modelinde, SMN proteininin kas dokusundaki önemini göstermek de mümkün olmuştur. Chang ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, SMN proteininin ifadesi kaslarda ve nöron hücrelerinde baskılandığında, her iki dokudaki azalışın birbirlerin-

den bağımsız olarak erken ölüme neden olduğu, SMN proteininin nöronlar gibi kas hücrelerinde de mutlaka ifade edilmesi gerektiği gösterilmiştir. Ayrıca, SMN proteininin omurgalı canlılarda olduğu gibi Z disklerinde alfa aktin ile kompleks oluşturduğu saptanmış ve bu bulgular SMN proteininin kas dokusuna özel bir fonksiyonunun olabileceğini düşündürmüştür^{31,33}.

SMA'da önemli olan başka bir konu da aynı tip mutasyonu bulduran hastaların fenotiplerinin birbirlerinden çok farklı olmasıdır. Bu farkı açıklamak üzere, hastalığın seyri değişirebilecek aday genlerin ve SMN proteininin etkileşimde olduğu proteinlerin araştırılmasında *D.melanogaster* modelinden yararlanılmaktadır. Örneğin; *D.melanogaster*'in fibroblast büyüme faktörü (FGF) reseptör geni olan *breathless* geninde mutasyon yaratılması, *Smn* ifadesinin RNA interferans ile baskılandığı durumda görülen nöromusküler kavşak hatalarını şiddetlendirmiştir. Ayrıca, *Smn* ifadesi RNA interferans ile baskılandığında FGF sinyal yolağında rol alan bazı proteinlerin transkript düzeylerinin azalması da SMA'da FGF sisteminin önemli olabileceğini göstermiştir³⁴.

4.2. Amyotrofik Lateral Skleroz (ALS)

ALS üst ve alt motor nöronların dejenerasyonu ile karakterize edilen, nörodejeneratif bir hastalıktır. Sporadik ve ailesel olmak üzere iki tipi bulunan hastalık, en sık 60-85 arası yaş grubunda görülmektedir^{9,35,36}. ALS vakalarının %90-95'i sporadik, %5'i aileseldir. Hastalığa neden olan mutasyonlar ilk olarak *süperoksit dismutaz (SOD1)* geninde tanımlanmış ve bunu izleyen yıllarda hastalığa neden olan (*TDP43*, *VAPB*, *FUS/TLS*, *C9orf72*, *TBK1*, *CHCHD10*, *PFN1* vb) çok sayıda gen bildirilmiştir³⁷.

SOD1 geni, hücreleri oksidatif strese karşı koruyan, toksik süperoksit radikallerini hidrojen peroksit ve oksijene dönüştüren bakır bağımlı bir enzimi kodlamaktadır. *D.melanogaster* ile yapılan bir çalışmada, aşırı ifade edilen *SOD1* proteininin motor nöronlarda biriktiği ve hasara neden olduğu gösterilerek ALS'nin protein birikimi hastalıkları grubuna dahil olabileceği ilk kez düşünülmüştür³⁸.

İnsanlarda ailesel ALS'ye neden olan *SOD1* geni mutasyonlarından A4V ve G85R, *D.melanogaster* nöronlarında ifade ettirildiğinde tırmanma bozuklukla-

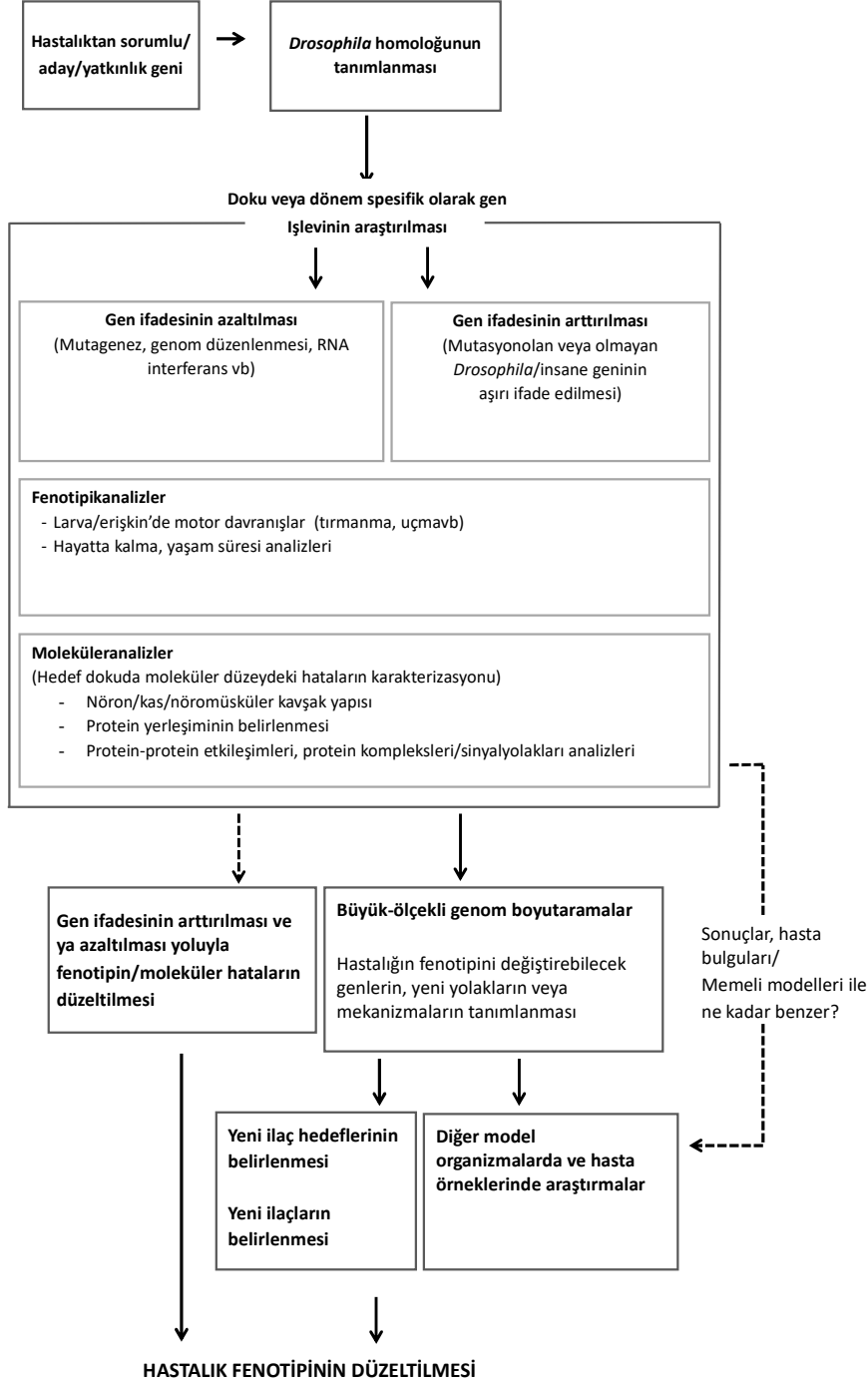
Tablo I. *D. melanogaster*'in model organizma olarak kullanılmasındaki avantajlar/dezavantajlar ve nörodejeneratif hastalıklarla ilgili çalışmalara sağladığı katkılar.

Avantajlar		Temel Bilgi Üretilmesi
<ul style="list-style-type: none"> • Kısa yaşam döngüsü ve süresinin olması • Bakım maliyetlerinin pahalı olmaması • Etik problemlerin olmaması • Temel hücresel olayların ve sinyal yollarının korunmuş olması • Küçük bir genomun olması ve genom dizisinin bilinmesi • Genom manipülasyonun kolaylığı • Transgenik modellerin hızlı ve ucuz bir şekilde oluşturulması • Kompleks merkezi sinir sisteminin, kan beyin bariyerinin ve nöromusküler sistemin varlığı 	→	<ul style="list-style-type: none"> • Gen fonksiyonlarının anlaşılması • Yeni genlerin tanımlanması • Genetik düzenleyicilerin tanımlanması • Moleküler ağların açıklanması
	→	Translational Yararlar <ul style="list-style-type: none"> • Hastalık patolojilerinin açıklanması • Klinik çeşitliliğin anlaşılması • Yeni tanı yaklaşımlarının geliştirilmesi • Tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi • İlaç geliştirilmesi
Dezavantajlar		
<ul style="list-style-type: none"> • Omurgalı olmaması • İnsandaki tüm doku (ör; kan, kemik, kıkırdak) ve organları (ör; karaciğer) bulundurmaması • İnsandaki tüm hastalıkların modellenememesi 		

Nörodegeneratif Hastalıklar ve *Drosophila melanogaster*

rına neden olmuştur. Ayrıca SOD1 proteininin nöronlarda yaşa bağlı olarak biriktiği ve glia etrafında stres yanıtı oluşturduğu gözlenmiştir. Bu bulgular daha sonra yapılacak olan çalışmalarda nöron-glia etkileşimlerinin incelenmesinin önemli olacağı fikrini doğurmuştur³⁹.

İnsanlarda ALS'nin patolojik bir göstergesi olarak kabul edilen mitokondri işlev bozukluğuna *SOD1* mutasyonlarının neden olabileceği hipotezi öne sürülmüş ve *Drosophila* üzerinde test edilmiştir. *SOD1* geni D83S mutasyonu, SOD1 proteininin çinko iyonlarına bağlanmasını engelleyerek hücrel toksisiteye neden olmaktadır. Transgenik bir model oluşturularak,



Şekil 2.

Drosophila modeli kullanılarak yürütülen çalışmalarda izlenen bazı stratejik yaklaşımlar.

çinko iyonlarına bağlanması engellenen insan mutant SOD1 proteini *Drosophila*'da ifade ettirilmiş ve mutant SOD1 ile mitokondri işlev bozukluğu arasındaki ilişkiyi destekleyen kanıtlar elde edilmiştir. Yapılan çalışmalar uçmayı sağlayan kaslarda mitokondri yapılarının bozulduğunu, mutantların beyinlerindeki ATP miktarının kontrole göre azaldığını, vücutlarındaki ATP miktarının ise mutant ve yabancıl tipte değişmediğini göstermiştir. Böylece *SOD1* geni D83S mutasyonunun, nöronlarda ATP miktarını azalttığı ve mitokondri işlev bozukluğuyla ilişkili olduğu görüşü desteklenebilmiştir⁴⁰.

Vesicle-associated membrane protein associated protein B/C (VAPB) gen mutasyonları otozomal dominant geçişli ALS'ye neden olmaktadır. *Drosophila*'daki ortoloğunda yaratılan P58S mutasyonunun nöronlarda aşırı ifadesi, larvaların nöron hücrelerinde mikrotübül organizasyonunu bozulmasına, nöron ölümüne, larva hareketinin azalmasına neden olmuştur. Ayrıca mutantlardaki sinaptik taşınımın bozulmasının, VAPB proteininin aşırı ifade edilerek düzeltilebilmesi, bu proteinin sinaptik fonksiyonda görevi olduğunu düşündürmüştür^{41,42}.

TDP43 proteininin ALS patogenezindeki toksik rolü, *Drosophila*'da fonksiyon kaybı (*loss of function*) ya da fonksiyon kazanımı (*gain of function*) mutasyonları oluşturularak incelenmiştir. Yabancıl tip TDP43 proteininin nöronlarda baskılanması, erişkin sineklerde yaşam süresinin kısalmasına ve hareket yeteneklerinde azalmaya, aşırı ifadesi ise erişkin sineklerin yaşam süresinin kısalmasının yanı sıra hem larva hem erişkin sineklerin hareket yeteneğinin azalmasına neden olmuştur. *Drosophila* beyininde TDP43 proteininin hem baskılanması hem de aşırı ifadesi durumunda, nöron ve akson kayıpları oluşması, TDP43 proteininin fonksiyonel kaybında olduğu gibi fonksiyon kazanımında da toksik etki yaratabileceğini göstermiştir⁴³.

ALS'de fenotipi değiştirebilecek genleri araştırmak amacıyla da *Drosophila* modelinden yararlanılmaktadır. Örneğin *TDP43* genindeki Q331K mutasyonunun retinada yarattığı toksisitenin, *Ataxin 2* geninin aşırı ifade edilmesiyle arttığı, baskılanması ile ise azaldığı gösterilmiş ve aday düzenleyici gen olarak kabul edilmiştir⁴⁴.

4.3. Parkinson Hastalığı (PD)

Parkinson hastalığı (PD), dopaminerjik nöron hasarı/kayıbı nedeni ile motor fonksiyon hataları gözlenen, alfa sinüklein birikimlerinin görüldüğü Lewy cisimciklerinin oluşması ile karakterize nörodejeneratif bir hastalıktır⁴⁵. Vakaların çoğunun sporadik olduğu bilinmekle birlikte, hastalığın ortaya çıkmasında genetik ve çevresel faktörler de rol oynamaktadır. Ubikitin-proteozom sistemi tarafından yanlış katlanan proteinler, Lewy cisimcikleri içerisinde anormal protein birikimi, oksidatif stres, dopaminerjik nöronların kaybı, anormal protein yıkımı, mitokondri işlev bozukluğu,

hastalığın ortaya çıkmasında rol oynayan bazı anomaliler olarak bilinmektedir⁴⁶⁻⁴⁸. Hastalığa neden olan *LRRK2*, *ATP13A2*, *GBA*, *SNCA*, *PINK1*, *Omi-Htra2*, *DJ-1*, *UCHL1* gibi çok sayıda gen tanımlanmıştır. Bu genlerden bazılarının ortoloğu *D.melanogaster*'de bulunmaktadır (örneğin, *PINK1*, *DJ-1*, *LRRK2*)^{49,50}.

Bugüne kadar Parkinson hastalığının mekanizmasını çözümlenmek, hastalığa neden olan protein etkileşimlerini aydınlatmak, hastalık fenotipini değiştiren genetik düzenleyicileri tanımlamak, hatalı hücre mekanizmalarıyla hastalık fenotipini düzelteren ilaç hedeflerini belirlemek ve çevresel etkileri incelemek amacıyla *D.melanogaster*'de çeşitli modeller yaratılmıştır^{10,51}. Örneğin, *Parkin* ve *Pink1* mutant *Drosophila* modellerinin oluşturulması, *Parkin* ve *Pink1* arasındaki ilişkiyi ve mitokondri hasarındaki rollerini anlamakta önemli olmuştur. *Parkin* mutant *Drosophila*'da, yaşam süresinin kısalması, uçmada görev yapan kasların dejenerasyonu, hareket problemleri, kas hücrelerinde mitokondri yapı bozuklukları ve oksidatif strese karşı duyarlılık gözlenmiştir. *Pink1* mutantlarda da kas dejenerasyonu ve benzer mitokondri hatalarının görülmesi *Parkin* ve *Pink1*'in aynı moleküler yolakta görev aldığını düşündürmüştür^{52,53}. *Pink1* mutant *Drosophila*'da görülen fenotipik bulgular, *Parkin* geninin aşırı ifade edilmesi ile düzeltilirken, *Parkin* mutantların bulgularının *Pink1* geninin aşırı ifadesi ile düzeltilememesi, rol aldıkları yolakta *Pink1* geninin *Parkin*'in yukarısında yer aldığını göstermiştir. *Pink1* ve *Parkin* mutant *Drosophila*'da mitokondri hasarı görülmesi, mitokondri morfolojinin düzenlenmesinde rol oynayan proteinlerin araştırılmasına da imkan sağlamıştır. Örneğin, mitokondri fisyon proteini olan Drp1 proteininin ifadesinin artırılmasıyla mitokondri hasarı düzeltilebilmesi mümkün olmuştur⁵⁴.

İnsan alfa sinüklein ve mutantları *Drosophila* dopaminerjik nöronlarında ifade ettirildiğinde nöron kaybı saptanmış, bu bulgu mutasyon içermesinden bağımsız olarak alfa sinüklein protein miktarındaki fazlalığı toksik etki yaratarak dopaminerjik nöron kaybına neden olabileceğini düşündürmüştür. İnsan Hsp70 şaperon proteininin ifadesi sağlandığında ise alfa sinüklein birikimi tarafından indüklenen dopaminerjik nöron hasarı kısmen düzeltilebilmiştir. Hsp70'in alfa sinüklein toksisitesi üzerindeki etkisini araştırmak amacıyla *Drosophila*'da Hsp70 proteinin ortoloğu olan Hsc4 şaperon proteininin trifosfat bağlanma domaininde mutasyon yaratılmıştır. Mutant Hsc4 ve alfa sinüklein proteinin birlikte ifade edildiği bu modelde dopaminerjik nöron kaybının artması, şaperon aktivitesinin yükseltilmesinin Parkinson tedavisinde etkili olabileceğini göstermiştir⁵⁵. Bir başka çalışmada da, *Drosophila*'ların şaperon aktivitesini indükleyen geldanamisin ile beslendiklerinde dopaminerjik nöronlarda alfa sinüklein tarafından indüklenen toksisiteden korundukları gösterilmiştir⁵⁶.

Sporadik Parkinson'un çevresel faktörler ve gen-çevre etkileşimleri sonucunda meydana geldiği düşünülmektedir. *Drosophila*'da 6-hidroksidopamin, rotenon ve paraquat gibi nörotoksinler uygulanarak hastalığın sporadik formları modellenmiştir. Bu modellerde, Parkinson hastalığında görülen Lewy cisimciklerinde protein birikimi olmamakla birlikte, nörodejenerasyon ve mitokondri yapısında bazı değişiklik/bozuklukların ortaya çıktığı gözlenmiştir⁵⁷.

4.4. Alzheimer Hastalığı

Alzheimer, ilerleyen hafıza kaybı ile sonuçlanan, korteks ve hipokampüste nöron kaybına neden olan bilincin ve davranışların etkilendiği nörodejeneratif bir hastalıktır. Hastalığın patogeneğinde hücre dışı amiloid plak birikimi, sinaptik bozulmalar ve nöron ölümleri görülmektedir⁵⁸⁻⁶¹. Amiloid beta plak birikimi Alzheimer hastalığının en temel nedenleri arasındadır. Plaklar, beta sekretaz enziminin öncül amiloid proteinini kesmesiyle meydana gelen amiloid beta peptitlerinin birikmesiyle oluşturulmaktadır. Amiloid beta birikimi, tau-mikrotübül bağlanmasının kontrol bozukluğunu da içeren nörotoksik mekanizmaları aktive etmektedir. Tau, mikrotübüllere bağlanarak stabilize sağlayan bir proteindir. Hiperfosforile olması durumunda tau-mikrotübül etkileşimi bozulmakta, tau birikmekte ve nörofibriler düğümler (*neurofibrillary tangles*) oluşmaktadır^{62,63}.

D.melanogaster modelinde tau ve plazma amiloid beta protein (*Aβ42*) genlerinin aşırı ifade edilmesi ile hastalarda gözlenen nöron kaybı, yaşam süresinin kısalması, lökomotor hareketin bozulması gibi fenotipik değişimler yaratılabilmektedir. *Drosophila* retinasında normal ve mutant tau proteinin aşırı ifadesi retina hücrelerinin ölmesine ve kaba göz fenotipine (*REP*) neden olmuştur. Bu fenotip sineklerde genetik etkileşimleri taramak için sıklıkla kullanılmaktadır. Örneğin, *glikojen sentaz kinaz 3β* (*GSK3β*) geninin ortoloğu olan *shaggy*'nin, tau'nun etkisini modifiye ettiği bu fenotip ile saptanmıştır⁶⁴.

Transgenik *Drosophila* modelleri ilaç araştırmalarının hızlı, etkili ve ekonomik bir şekilde yapılmasını da mümkün kılmaktadır. Örneğin, Aβ40 ve Aβ42 proteinlerinin nörodejenerasyondaki rolünün ve toksisiteye olan etkilerinin araştırılması için transgenik *Drosophila* modellerinden yararlanılmıştır⁶⁵. Aβ40 ve Aβ42 peptitleri ile oluşturulan plaklar, yaşa bağlı nörodejenerasyona ve erken ölümlere neden olmuş ve oluşturulan bu modeller, β-sekretaz inhibitör tarama çalışmaları için kullanılmıştır. Aday inhibitör bileşiklerle beslenen transgenik *Drosophila* larvalarında β-sekretaz enzim aktivitesi azaltılarak, yaşa bağlı nörodejenerasyon fenotipinin normale dönmesi ve erken ölümlerin sonlanması sağlanmıştır⁶⁶.

Sonuç/Tartışma

Morgan'ın laboratuvarında beyaz gözlü mutantları keşfetmesiyle dikkatleri çeken *D.melanogaster*, genetik araştırmalar alanında yeni bir kapı açmış, nörodejeneratif hastalıklar dahil olmak üzere birçok hastalığın patofizyolojisini, hastalık etiyojisini etkileyen mekanizmaların aydınlatılmasını ve semptomlarının anlaşılmasını sağlamış ve halen sağlamaya devam etmektedir. Hastalıkla ilişkili temel moleküllerin ve sinyal yollarının birçoğunun insandan önce *D.melanogaster*'de keşfedilmesi, moleküler genetik ve hücre biyolojisi alanlarındaki keşiflere hız kazandırmış, model canlıların önemini arttırmıştır. Çalışmalarda, fare, sıçan gibi insana evrimsel açıdan daha yakın model organizmalarla birlikte *Drosophila* modelinin kullanılması ile farklı türler arasında korunmuş düzenleyici genlerin/moleküler yolların tanımlanması mümkün olabilmekte, ortak bulgular aynı moleküler değişikliklerin insanlarda olma olasılığını güçlendirmektedir. *Drosophila* modelinin günümüzde hastalıklara ilişkin birçok bilinmeyen gün yüzüne çıkarma potansiyelinin bulunması, bundan sonraki yıllarda yeni teknolojiler geliştikçe tıp alanındaki sorularımıza cevap arayışımızda önemli roller üstlenmeye devam edeceğinin açık göstergesidir.

Teşekkür

Şekil çizimindeki katkılarından dolayı Nazlı Tunalı'ya teşekkür ederiz.

Etik Kurul Bilgisi:

Yazımızın türünün derleme olması nedeniyle etik kurul onayına gerek bulunmamaktadır.

Kaynaklar

1. Jenning BH. *Drosophila* – a versatile model in biology and medicine. *Materials Today*. 2011;14:190-195.
2. The Nobel Prize in Physiology or Medicine (1933). <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1933/summary/>
3. Tolwinski NS. Introduction: *Drosophila*- a model system for developmental biology. *J Dev Biol*. 2017;5:9.
4. Allocca M, Zola S, Bellosta P. The fruit fly, *Drosophila melanogaster*: the making of a model (Part I). In: Perveen FK, (eds). *Drosophila melanogaster: Model for Recent Advances in Genetics and Therapeutics*. Rijeka, Croatia: InTech;2018:113-130.
5. Ankeny RA, Leonelli S. What's so special about model organisms. *Studies in History and Philosophy of Science*. 2011;42:314-323.
6. Hedges SB. The origin and evolution of model organisms. *Nature*. 2002;3:838-849.
7. Bachli G. TaxoDros: The database on taxonomy of Drosophilidae, (taxodros.uzh.cs). (1999-2006).

8. Gonzalez C. *Drosophila melanogaster*: a model and tool to investigate malignancy and identify new therapeutics. *Nature Rev.* 2013;13:172-183.
9. McGurk L, Berson A, Bonini NM. *Drosophila* as *in vivo* model for human neurodegenerative disease. *Genetics.* 2015;201:377-402.
10. Sang TK, Jackson RG. *Drosophila* models of neurodegenerative disease. *The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics.* 2005;2:438-446.
11. Pandey UB, Nichols CD. Human disease models in *Drosophila melanogaster* and the role of the fly in therapeutic drug discovery. *Pharmacol Rev.* 2011;63:412-431.
12. Baenas N, Wagner AE. *Drosophila melanogaster* as an alternative model organism in nutrigenomics. *Genes Nutr.* 2019;14:1-11.
13. Moreno MA, Farr CL, Kaguni LS, Garesse R. *Drosophila melanogaster* as a model system to study mitochondrial biology. *Methods Mol Biol.* 2007;372:33-49.
14. Flatt T. Life history evolution and the genetics of fitness components in *Drosophila melanogaster*. *Genetics.* 2020;214:3-48.
15. He Y, Jasper H. Studying aging in *Drosophila*. *Methods.* 2014;68:129-133.
16. Ryvkin J, Bentzur A, Krispil SZ, Ophir GS. Mechanisms underlying the risk to develop drug addiction, insights from studies in *Drosophila melanogaster*. *Front Physiol.* 2018;9:1-12.
17. Yamaguchi M, (eds). *Drosophila models for human diseases.* 1st edition. Singapore: Springer; 2018.
18. Potter CJ, Turenchalk GS, Xu T. *Drosophila* in cancer research an expanding role. *Trends in Genetics.* 2000;16:33-39.
19. Villegas SN. One hundred years of *Drosophila* cancer research: no longer in solidute. *Disease Models and Mechanisms.* 2019;12:1-5.
20. Bodmer R. The gene tinman is required for specification of the heart and visceral muscles in *Drosophila*. *Development.* 1993;118:719-729.
21. Allocca M, Zola S, Bellosta P. The fruit fly, *Drosophila melanogaster*: modeling of human diseases (Part II). In: Perven FK, (eds). *Drosophila melanogaster: Model for Recent Advances in Genetics and Therapeutics.* Rijeka, Croatia: In Tech; 2018:131-156.
22. Bergman P, Esfahani SS, Engstrom Y. *Drosophila* as a model for human diseases—focus on innate immunity in barrier epithelia. *Curr Top Dev Biol.* 2017;121:30-66.
23. Gitler AD, Dhillon P, Shorter J. Neurodegenerative disease: models, mechanisms and a new hope. *Dis Models Mech.* 2017;10:499-502.
24. Peng C, Trojanowski JQ, Lee VM. Protein transmission in neurodegenerative disease. *Nature.* 2020;16:199-212.
25. Aquilina B, Cauchci RJ. Modelling motor neuron disease in fruit flies: Lessons from spinal muscular atrophy. *J Neurosci Methods.* 2018;310:3-11.
26. Ugar B, Chen K, Bellen HJ. *Drosophila* tools and assays for the study of human diseases, disease models and mechanisms. *Dis Model Mech.* 2016;9:235-244.
27. Cartegni L, Krainer AR. Disruption of an SF2/ASF-dependent exonic splicing enhancer in *SMN2* causes spinal muscular atrophy in the absence of *SMN1*. *Nature.* 2002;30:377-384.
28. Lefebvre S, Burglen L, Reboullet S, ve ark. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell.* 1995;80:155-165.
29. Melki J, Lefebvre S, Burglen L, ve ark. De novo and inherited deletions of the 5q13 region in spinal muscular atrophies. *Science.* 1994;264:1474-1477.
30. Groen EJM, Talbot K, Gillingwater TH. Advances in therapy for spinal muscular atrophy: promises and challenges. *Nature Rev Neurol.* 2018;14:214-224.
31. Kreipke RE, Kwon YV, Shcherbata HR, Baker HR. *Drosophila melanogaster* as a model of muscle degeneration disorders. *Current Topics in Developmental Biology.* 2017;121:83-109.
32. Chang HC, Dimlich DN, Yokokura T, ve ark. Modelling spinal muscular atrophy in *Drosophila*. *PLoS ONE.* 2008;3:1-18.
33. Lloyd TE, Taylor JP. Flightless flies: *Drosophila* models of neuromuscular disease. *Ann N Y Acad Sci.* 2010;1184:1-25.
34. Sen A, Yokokura T, Kankel MW, ve ark. Modeling spinal muscular atrophy in *Drosophila* links Smn to FGF signaling. *J Cell Biol.* 2011;192:481-495.
35. Martin S, Khleifat AA, Chalabi AA. What causes amyotrophic lateral sclerosis. *FI000Res.* 2017;6:1-10.
36. Blacher E, Bashiardes S, Shapiro H, ve ark. Potential roles of gut microbiome and metabolites in modulating ALS in mice. *Nature.* 2019;572:474-480.
37. Tortarolo M, Coco DL, Veglianes P, ve ark. Amyotrophic lateral sclerosis a multisystem pathology: Insights into the role of TNF α . *Mediators of Inflammation.* 2017;2017:1-16.
38. Casci I, Pandey UB. A fruit fly endeavor: Modeling ALS in the fruitfly. *Brain Res.* 2015;1607:1-28.
39. Watson MR, Lagow RD, Xu K, Zhang B, Bonini NM. A *drosophila* model for amyotrophic lateral sclerosis reveals motor neuron damage by human SOD1. *J Biol Chem.* 2008;283:24972-24981.
40. Bahadorani S, Mukai ST, Rabie J, ve ark. Expression of zinc-deficient human superoxide dismutase in *Drosophila* neurons produces a locomotor defect linked to mitochondrial dysfunction. *Neurobiol Aging.* 2013;34:2322-2330.
41. Chai A, Withers J, Koh YH, ve ark. *hVAPB*, the causative gene of a heterogeneous group of motor neuron diseases in humans, is functionally interchangeable with its *Drosophila* homologue *DVAP-33A* at the neuromuscular junction. *Hum Mol Genet.* 2008;17:266-280.
42. Ratnaparkhi A, Lawless GM, Schweizer FE, Golshani P, Jackson GR. *Drosophila* model of ALS: Human ALS-associated mutation in VAP33A suggests a dominant negative mechanism. *PLoS ONE.* 2008;3:1-13.
43. Diaper DC, Adachi Y, Lazarou L, ve ark. *Drosophila* TDP-43 dysfunction in glia and muscle cells cause cytological and behavioural phenotypes that characterize ALS and FTL. *Hum Mol Genet.* 2013;22:883-889.
44. Elden AC, Kim HJ, Hart MP, ve ark. Ataxin-2 intermediate-length polyglutamine expansions are associated with increased risk for ALS. *Nature.* 2010;466:1070-1077.
45. Radhakrishnan DM, Goyal V. Parkinson's disease: A review. *Neurol India.* 2018;66:26-35.
46. Yamaguchi M, (eds). *Drosophila models for human diseases.* 1st edition. Singapore: Springer; 2018.
47. Baroli B, Loi E, Solari P, ve ark. Evaluation of oxidative stress mechanisms and the effects of phytotherapeutic extracts on Parkinson's disease *Drosophila* PINK1B9 model. *FASEB J.* 2019;33:11028-11034
48. DeMaagd G, Philip A. Parkinson's disease and its management. *P & T.* 2015;40:504-532
49. Wang D, Tang B, Zhao G, ve ark. Dispensable role of *Drosophila* ortholog of LRRK2 kinase activity in survival of dopaminergic neurons. *Mol Neurodegener.* 2008;3:1-7
50. Poole AC, Thomas RE, Andrews LA, ve ark. The PINK1/Parkin pathway regulates mitochondrial morphology. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105:1638-1643.
51. Xiong Y, Yu J. (2018) Modeling Parkinson's disease in *Drosophila*: What have we learned from dominant traits?. *Front Neurol.* 2018;9:1-15

Nörodegeneratif Hastalıklar ve *Drosophila melanogaster*

52. Pesah Y, Pham T, Burgess H, ve ark. *Drosophila* parkin mutants have decreased mass and cell size and increased sensitivity to oxygen radical stress. *Development*. 2004;131:2183–2194
53. Greene J., Whitworth A., Kuo I, ve ark. Mitochondrial pathology and apoptotic muscle degeneration in *Drosophila* parkin mutants. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100:4078–4083
54. Deng H, Dodson M, Huang H, Guo M. The Parkinson's disease genes Pink1 and Parkin promote mitochondrial fission and/or inhibit fusion in *Drosophila*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105: 14503– 14508.
55. Auluck PK, Chan HY, Trojanowski JQ, Bonini NM, Lee VM. Chaperone suppression of alpha synuclein toxicity in a *Drosophila* model for Parkinson's disease. *Science*. 2002;295:865-868
56. Auluck PK., Bonini NM, Meulener MC. Mechanism of suppression of alpha synuclein neuro toxicity by geldanamycin in *Drosophila*. *J Biol Chem*. 2005;280:2873-2878
57. Soriano VM, Paricio N. *Drosophila* models of Parkinson's disease: Discovering relevant pathways and novel therapeutic strategies. *Parkinsons Dis*. 2011; 2011:1-14
58. Khanahmadi M, Farhud DD, Malmir M. Genetic of Alzheimer's disease: A narrative review article. *Iran J of Public Health*. 2015;44:892-901
59. Yamaguchi M, (eds). *Drosophila* models for human diseases. 1st edition. Singapore: Springer; 2018.
60. Ulep MG, Saraon SK, Mclea S. Alzheimer disease. *The Journal for Nurse Practitioners*. 2018;14:129-135
61. Tue NT, Dat TQ, Ly LL, Anh VD, Yoshida H. Insights from *Drosophila melanogaster* model of Alzheimer's disease. *Front Biosci*. 2020;25:134-146
62. Tan FHP, Azzam G. *Drosophila melanogaster*: Deciphering Alzheimer's disease. *Malays J Med Sci*. 2017;24:6-20
63. Buhl E, Higham JP, Hodge JLL. Alzheimer's disease-associated tau alters *Drosophila* circadian activity, sleep and clock neuron electrophysiology. *Neurobiol Dis*. 2019;130:1-9
64. Prüßing K, Voigt A, Schulz JB. *Drosophila melanogaster* as a model organism for Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener*. 2013;8:2-11
65. Iijima K, Liu HP, Chiang AS, ve ark. Dissecting the pathological effects of human A β 40 and A β 42 in *Drosophila*: A potential model for Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101:6623-6628
66. Greeve I, Kretschmar D, Tschäpe JA, ve ark. Age-dependent neurodegeneration and Alzheimer-amyloid plaque formation in transgenic *Drosophila*. *J Neurosci*. 2004;24:3899–3906.

DERLEME

Mukozal Bağışıklığın Anahtarı ‘M’ Hücreleri

Tuğba DAĞDEVİREN, Serpil ÜNVER SARAYDIN

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

ÖZET

Vücuttaki lenfoid dokunun büyük bir kısmı bağırsaklarda bulunur. Burası aynı zamanda yabancı antijenlerin vücuda giriş çıkış yaptığı yerdir. Gıdasal patojenler, komensal bağırsak florası ve istilacı patojenler sindirim sistemi lümeninden vücuda girebilir. Bu patojenlere karşı oluşturulan mukozal bir tabaka engeli vardır. Bu mukoza tabakası, mukoza hücreleri, mikroflora ve bağışıklık sistemine ait hücreler tarafından çevrilmiştir. Mukozal bariyer, immunolojik ya da patojenik potansiyeli yüksek olan faktörlere karşı en önemli savunma mekanizmasıdır. Mukozal epitel içerisine yerleşmiş bağışıklık sistemi hücreleri olan M hücreleri, mukozal bariyerin en önemli bileşenlerinden biridir. T ve B lenfositler, makrofajlar ve bağırsakta bulunan diğer bağışıklık hücreleri ile sürekli etkileşim içindedirler. Bağırsak ilişkili lenfoid doku (GALT) insan vücudunun en büyük lenfoid dokusudur ve neredeyse bağışıklık sistemi hücrelerinin çoğunu barındırır. GALT yapısını Peyer plakları oluşturur. Lenf foliküllerinden oluşan GALT, antijene spesifik IgA üretilir, mukozal yüzeye salgılayarak induktif ve efektör bir fonksiyonla bağışık yanıt oluşmasını gerçekleştirir. Peyer plaklarında M hücresi tarafından alınan antijen, subepitelyal dom bölgesindeki dendritik ya da makrofaj hücreleri gibi antijen sunan hücrelere verilir. M hücreleri, bağırsak epitel bariyeri boyunca bağırsak boşluğundaki partiküllerin, makro ve mikromoleküllerin, mikroorganizmaların aktarımını gerçekleştirir. M hücrelerinin folikül ilişkili epitel ve kript epitelinde bulunan Lgr5⁺ kök hücrelerden köken aldığı bilinmektedir. M hücrelerinin bilinen en önemli özelliği, mukoza altında yer alan mukoza ilişkili lenfoid dokuya antijen sunmalarıdır. Böylece hem sistemik hem de mukozal immün yanıt oluşturarak mukozal bağışıklığın ilk basamağını gerçekleştirirler. Bu derlemede M hücrelerinin gelişimi, yapısal özellikleri ve fonksiyonları hakkında bilgiler verilmiştir.

Anahtar Sözcükler: GALT. M hücreleri. Mukozal Bağışıklık.

The Key to Mucosal Immunity: “M” Cells

ABSTRACT

Many of the lymphoid tissue in the body is found in the intestines. This is also where foreign antigens enter and exit the body. In our body, food pathogens, commensal intestinal flora and invasive pathogens can enter through the lumen of the digestive system, and there is a mucosal layer barrier created against these pathogens. This mucosal layer is surrounded by mucous cells, microflora and immune cells. Mucosal barrier is the most important defense mechanism against factors with high immunological or pathogenic potential. M cells, which are immune system cells located within the mucosal epithelium, are one of the most important components of the mucosal barrier. T and B lymphocytes constantly interact with macrophages and other immune cells found in the intestinal. Intestinal-associated lymphoid tissue (GALT) is the largest lymphoid tissue in the human body and almost contains most of the immune system cells. Peyer plaques form the Galt structure. GALT, consisting of lymph follicles, produces antigen-specific IGA and secretes it onto the mucosal surface, producing an inductive and effector immune response. Peyer plaques are rich in carrying immune cells. The antigen taken by the M cell in Peyer plaques is delivered to antigen presenting cells such as dendritic or macrophage cells in the subepithelial dome region. M cells transport the particles, macro, micromolecules and microorganisms in the intestinal cavity through the intestinal epithelial barrier. It is known that M cells originate from Lgr5 positive stem cells in follicle-related epithelium and crypt epithelium. The most important feature of M cells is that it presents antigens to mucosal-associated lymphoid tissue located under the mucosa. Thus, they perform the first step of mucosal immunity by creating both a systemic and mucosal immune response. This review also provides information about the development, structural properties and functions of M cells.

Key Words: GALT. M cells. Mucosal Immunity.

Geliş: 22.Haziran.2020
Kabul: 12.Ağustos.2020

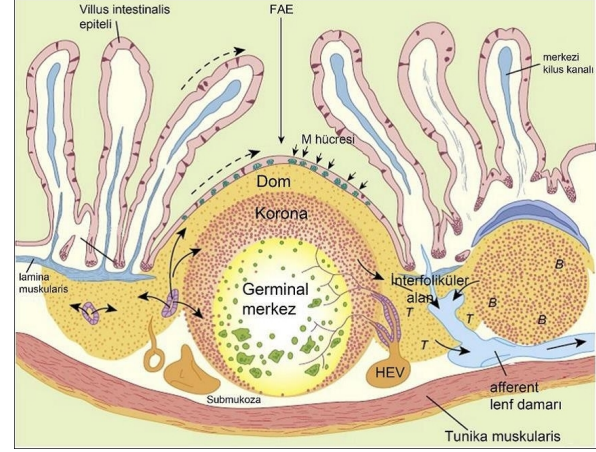
Dr. Serpil ÜNVER SARAYDIN
Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Histoloji Embriyoloji Anabilim Dalı,
Sivas.
Tel: 0 346 219 10 10-2121
E-posta: unversaraydin@gmail.com

Yazarların ORCID ID Bilgisi:
Tuğba DAĞDEVİREN: 0000-0003-3616-1183
Serpil ÜNVER SARAYDIN: 0000-0001-7639-7487

Sindirim kanalı ağızla başlayıp anüsle sona eren yaklaşık olarak 8-10 m uzunluğunda içi boş bir tüp ve bu tüpe eşlik eden dil, diş, tükürük bezleri, pankreas, karaciğer ve safra kesesinden oluşur^{1,2}. Normal bir yaşam sürecinde insanın sindirim kanalından ortalama 60 ton kadar yiyecek geçmektedir. Vücut içerisine organizma için yararlı yiyecek ve içeceklerin yanı sıra zararlı kimyasal ajanlar, bakteriler, virüsler, mantarlar da alınmaktadır. Sindirim sistemi, dışarıdan yiyecek içeceklerle gelen zararlı patojenlere, besin maddelerinden oluşan antijenlere ve normal sindirim sistemi florası orjinli antijenlere karşı sürekli bir savaş halin-

dedir. Bu ajanlara karşı sindirim sisteminde farklı savunma mekanizmaları gelişmiştir. Sindirim sistemine ait mukozal yüzeyin salgıları ve lümeneye geçen dış salgılar savunmada oldukça önemlidir. Sindirim kanalı ilişkili immun sistem, özellikle zararsız diyet antijenlerine ve normal intestinal flora için tolerans (yanıtsızlık-veya azalmış yanıt) gösterirken, potansiyel olarak patojen olan mikroorganizmalara karşı ciddi bir immunolojik yanıt verir³. Mukoza hücreleri, mikroflora ve mukus ile beraber seçici geçirgen bir bariyer oluşturur. Sindirim sisteminin ilk savunma basamağı bu bariyerdir. Bu mukozal tabaka lümeneye yer alan ya da burayı istila edecek her türlü immünolojik veya patojenik potansiyeli olan faktörlere karşı en önemli savunma sistemidir^{4,5}. Mukozal bağışıklık sistemi üç farklı fiziksel grubu içerebilir; bağırsak epitelyal bariyeri, lamina propria ve bağırsakla ilgili lenfoid doku (Gut-Associated-Lymphoid-Tissue: GALT)⁶. Lenfoepitelyal hücreler, mukoza epiteli içerisinde yerleşim gösteren ve mukoza yüzeyinde ki antijen yükü ile mukoza altında bulunan lenfoid doku arasında bağlantıyı gerçekleştiren epitelyal bağışıklık sistemi hücreleridir ve folikül ilişkili epitel hücrelerinin yaklaşık %10'unu oluştururlar^{7,8}. Lenfoepitelyal hücrenin parçası olduğu mukoza ilişkili lenfoid doku (MALT); vücutta mukozalar boyunca yer alır. Bu lenfoid doku bulunduğu yere göre farklı isimlerle anılır: Bronş ilişkili lenfoid doku (BALT), nazal ilişkili lenfoid doku (NALT) ve bağırsak ilişkili lenfoid doku (Gut-Associated-Lymphoid-Tissue: GALT) olarak isimlendirilir⁸. GALT, insan vücudunun en büyük lenfoid dokusudur ve neredeyse tüm bağışıklık sistemi hücrelerinin %70'ini barındırır⁹. GALT yapısını oluşturan Peyer plakları; yamalar halinde izole olmuş lenfoid foliküllerden oluşmuştur. Farklı mekanizmalarla yabancı ajanlara ve komensal mikroorganizmalara karşı adaptif bağışıklık oluşturur^{10,11}. GALT, sekonder lenfoid organlar (Peyer plakları), tersiyer lenfoid organlar (izole lenf folikülleri, cryptopatch), lamina propriada T ve B lenfositler, bağırsakta rastgele dağılmış intraepitelyal T lenfositler, dendritik hücreler (DC) ve tamamen organize olmuş makrofaj hücrelerini içerir¹². Peyer plakları, ileumda yerleşim gösteren GALT yapısının primer tamamlayıcı kısmını oluşturan lenfoid dokularıdır^{13,14}. Mukozal bağışıklıkla ilişkili, ince bağırsağın bir araya gelmiş lenf foliküllerinden oluşan Peyer plakları, antimezenterik yerleşim gösterir. Peyer plakları hücresel dağılımı dikkate alındığında her folikülün germinal merkez, korona, dom bölgesi olarak isimlendirilen kubbe şeklinde bir yapı ve interfoliküler bölümden oluşur (Şekil 1)¹⁴. Peyer plaklarının germinal merkezinde dendritik retikulum hücreleri, makrofajlar ve farklı büyüklükte lenfositler yer alır¹⁴. Germinal merkez çevresinde daha küçük lenfositlerin oluşturduğu bir korona tabakası bulunur, korona tabakasındaki hücreler ise dom alanının hücre topluluğu içeren bölgesinde diğer hücrelerle karışır. GALT'ın dom epiteli, enterositler, M hücreleri

ve daha az kadeh hücrelerinden oluşmaktadır¹⁴. Folikül ilişkili epitelde özelleşmiş M hücreleri ve bu hücrelerin sitoplazması arasında dağınık halde yerleşen intraepitelyal lökositler de yer almaktadır. M hücre tabakası tek sıra halinde ince bir tabakadır. T lenfositlerin çoğunluğu buradaki hücrelerden gelir. Folikül ile folikül ilişkili epitel (FAE) arasında kubbe şeklinde ya da hemisfer şeklinde bir bölge bulunur, burası subepitelyal dom bölgesi olarak isimlendirilir. Özellikle T ve B lenfositler, dendritik hücreler ve makrofaj hücreleri tarafından oluşmuştur¹⁶.



Şekil 1.

Peyer plaklarının yapısı. M: M hücreleri, FAE: Folikülle ilişkili epitel, B: B lenfosit, T: T lenfosit, HEV: Yüksek endotelial venül¹⁵.

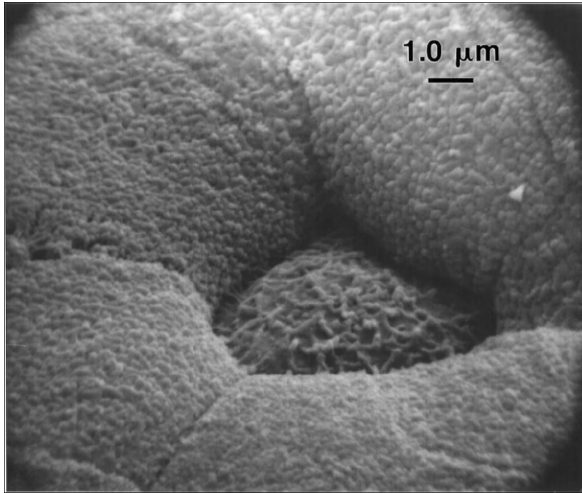
M hücrelerinin, mukozal ve sistemik bir bağışık yanıt oluşturmak için altında bulunan lenfoid dokuya antijen sunması gerekir^{9,17}. Sindirim kanalı boyunca yer alan bariyerler aminoasit, yağ asitleri ve monosakaritler gibi çok düşük moleküler ağırlıklı maddeler için geçirgen olmasına karşın, makromoleküller için geçirgen değildir¹⁴. İmmun sistemin, spesifik bir immun yanıt oluşturabilmesi için patojenlerin makromoleküler epitoplarnın bu bariyerleri doğrudan geçmesi gerekir. Bu görev ise antijen alınması ve taşınması için özelleşmiş M hücreleri tarafından antijenlerin lümenenden toplamasıyla gerçekleştirilir^{14,18}. Bu hücreler, sitoplazmalarında topladıkları intraluminal antijenleri, epiteller arası etkileşim ile altlarında bulunan immun sistem hücrelerine taşıyarak bağışık yanıtın oluşmasını gerçekleştirirler ya da antijenlere karşı tolerans oluşmasını sağlarlar^{19,20}. GALT'ın görevi, antijene özgü IgA üretilip mukoza yüzeyine salgılayarak efektör ve indüktif fonksiyon oluşturup, bağışık yanıtta rol almasını sağlamaktır^{21,22}. Peyer plaklarında M hücreleri tarafından alınan antijen, subepitelyal dom bölgesinde bulunan dendritik hücreler ya da makrofajlar gibi antijen sunan hücrelere verilir. Bu hücrelerde antijenler işlenerek, interfoliküler alanda T lenfositlere sunulur. T lenfositler farklılaşarak çeşitli faktörlerle indüklenir ve B hücre aktive edici faktör salgılayarak antijene özgü immun yanıtın başlamasına neden olurlar²³.

Bağışıklıkta M Hücresi

Bu derlemede, mukozal bağışıklığın anahtarı olan "M" hücrelerinin özellikleri, fonksiyonları ve sindirim sistemi üzerinden nasıl bir bağışık yanıt oluşturduğu değerlendirilmiştir.

M Hücreleri Yapısal ve Fiziksel Özellikleri

M hücreleri, ilk olarak tavşan apandisinde yarı ince elektron mikroskopik kesitlerde ve insanlarda Peyer plaklarında, taramalı elektron mikroskopik olarak belirlenmiştir (Şekil 2)^{13,24}. Bu hücreler sıçan, kobay, fare, sığır, domuz, köpek, at ve tavukların bağırsakla ilişkili lenfoid dokusu (GALT) ve diğer mukoza ile ilişkili epitel dokularında tanımlanmıştır²⁵.



Şekil 2.

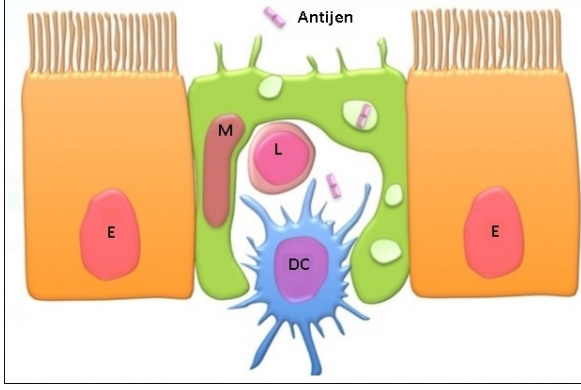
İnsan Peyer plak folikül yüzeyinin SEM görüntüsü. Merkezdeki M hücreleri sıkıca paketlenmiş mikrovilluslar ile kaplı poligonal absortif hücreler tarafından çevrelenmiştir²⁶.

M hücrelerinin, sindirim sisteminde hala karmaşık bir fonksiyonu olduğu düşünülse de özellikle, Peyer plaklarına komşu villus alanlarında bulunmaları ve intraepitelyal lenfositlerle (İEL) devamlı ilişki içerisinde olmaları, ek olarak bazı bakteri ve diğer patojenlerin apikal hücre membranlarıyla bağlantı kurabilmeleri intestinal immün sisteme ait hücreler olduklarını göstermektedir^{27,28}. Sitoplazmalarında bol miktarda mitokondri, iyi gelişmiş endoplazmik retikulum, Golgi kompleksi, az sayıda lizozom ve çokça vezikülleri vardır. Bu özellikleri ile M hücrelerinin antijen iletimi için uygun olabileceği düşünülmektedir^{14,29}. M hücrelerinin apikal yüzeyinde, bağırsak enterositlerinden farklı olarak bu hücreye özgü mikrofold adı verilen kısa ve düzensiz mikrovillus bulunur. Mikrofold ve bazal invajinasyonlar hücreye membranöz bir görünüm verir. M hücrelerinin ismi buradan gelir^{25,30-31}. M hücreleri, GALT ve GALT dışındaki diğer mukoza ilişkili lenfoid dokuların lümeneye bakan yüzeylerini örten FAE veya dom epitel olarak isimlendirilmiş özel bir epitelde bulunurlar^{14,32-33}. Genetiği değiştiril-

miş farelerde yapılan çalışmalar, M hücreleri ve diğer folikül ilişkili epitel oluşturan bütün hücrelerin kript epitelinde lokalize olan Lgr5⁺ hücrelerinden köken aldığını göstermektedir³⁴⁻³⁶. Kök hücrelerin, bu bölgede iki farklı hareket özelliği ve farklılaşma gösterdiği bilinmektedir. Kriptin villus tarafının ucunda yer alan kök hücreler emici epitel, goblet hücreleri ve endokrin hücrelere dönüşür ve bu hücreler villus ucuna doğru hareket ederler. Buraya ulaşan hücreler programlı hücre ölümü (apoptoz) ile boşluğa dökülür^{37,38}.

Kerneis ve ark. yaptıkları bir model araştırmasında, insan enterositlerinin fare Peyer plağında bulunan lenfositler ile M hücrelerine dönüştüğünü göstermiştir ve bu durumu in vivo şartlarda geçerli olmadığını söylemişlerdir¹⁵. Yine Gebert ve ark. Peyer plağı folikül ilişkili epitelde M hücrelerinin öncül hücrelerini bulduklarını söylemişlerdir⁴⁰. Kriptin boyunun, şeklinin, hücre içeriğinin ve yerleşim yerinin daha farklı olduğunu savunmuşlardır. Aynı çalışmada lenfositlerin indükleyici özelliğini kaybetmediğini ve dolayısıyla M hücrelerinin ortaya çıkışında ayrı bir hücre soyundan ve kendine özgü kriptlerden meydana gelebileceğini göstermişlerdir. Kernes ve Pringault birbirinden farklı bu çalışmaları birleştirerek kript kök hücrelerinin uygun ve yeterli uyarılar altında çeşitli hücre tiplerine dönüşebileceklerini göstermişlerdir. Bu farklılaşma intestinal hücre plastisitesini tanımlamaktadır. Uygun uyarılar altında henüz tam olgunlaşmamış tamamlanmamış eritrositlerin M hücrelerine dönüşebileceğini bildirmişlerdir⁴¹.

M hücre yüzeyinin ince glikokaliks tabakası antijen aktarımı için kolaylık sağlar. Enterosit yüzey glikoproteinlerinden sukraz-izomaltaz ve alkalin fosfataz aktivitelerinin olmayışı yine M hücrelerinin ayırımı negatif bir belirteç olarak kullanılır⁴². M hücrelerinin bazolateral alanında hücre membranının içeriye doğru kıvrılması ile bir cep oluşur. Bu bazolateral cepte B ve T lenfositler, makrofaj hücreleri ve dendritik hücreler bulunur (Şekil 3) Bazolateral cep, hücre içi mesafeyi azaltarak antijenin M hücreleri içerisindeki seyrini kısaltır⁴³. Bazı çalışmalar, nispeten daha kısa ömürlü olan B lenfositlerin M hücrelerinin yaşamı boyunca ilişkili olduğunu göstermektedir^{20,44}. B hücreleri mukozal bağışıklığın en önemli faktörü olan IgA üretiminden sorumlu olsa da bazolateral cepte bulunan B hücrelerinin aslında IgA üreten hücreler olmadığı ve M hücreleri ile bu çelişkiyi kapatmak için işbirliği yaptığı düşünülmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda lenfositlerin aktivasyonu ile uyarılan CD137 proteininin kısmen de olsa M hücreleri ekspresyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir. Çünkü CD137 proteini ile genetiği değiştirilmiş farelerde yapılan deneylerde, bazolateral cep B hücreleri oluşumu gerçekleşmediği için M hücrelerde de transsitöz fonksiyonunun olmadığı bildirilmiştir. B lenfositler doğrudan M hücreleri ile etkileşime girerek, M hücrelerinin Peyer plaklarında fonksiyonel olgunlaşmasına yardımcı olurlar³⁰⁻³¹.



Şekil 3.

İntestinal bölgede M hücresi ve folikülle ilişkili hücre yapısı, M hücresi bazolateral cep oluşumu. M: M hücresi, L: Lenfositler, DC: Dendritik hücreler, E: Enterositler⁴⁵.

M hücrelerinde majör histokompatibilite kompleks sınıf II (MHC II) molekülü yoktur ve lizozomları az gelişmiştir. Bunun sonucu olarak M hücreleri MHC II antijen sunumuna da katılmazlar. Emici epitelyal hücreler, herhangi bir inflamasyon durumunda MHC II antijeni eksprese eder. Subepitelyal dom alanında yer alan hücrelerin ise MHC II antijenini taşıyıp sunma özelliği vardır^{46,47}. M hücreleri, bağışıklık tepkisinin karakteri üzerinde doğrudan etkisi olmadan nötr araçlar olarak hareket edebilirler, bu işlev dendritik hücrelere ve diğer bağışıklık efektör hücrelerine ya da sitokinlere bırakılır. İşte bu yüzden M hücresi hedefli antijen iletimi, altta yatan mukozal bağışıklık hücrelerinin cevabına bağlı olarak mukozal immün yanıtları ya da mukozal toleransı indükleyebilir^{31,36,48-49}. M hücrelerinin yokluğunda, mukoza bağışıklığı hatalı olur. M hücrelerinin yapısı, invaziv ajanları yakalamak için oldukça idealdir⁵⁰. M hücreleri, Katepsin E ve Toll- benzeri reseptörleri eksprese ederler ve proinflamatuvar sitokinler ve kemokinler üretebilirler^{29,51}. Bu hücrelerin üst zarının eksprese ettiği glikoproteinler veya yapışma molekülleri hakkında çok az şey bilinmektedir. Glikoproteinler, oldukça fazla çeşitlilik gösteren glikolizasyon türlerine sahip karbonhidrat belirteç ekspresyonu gösterirler. Bu çeşitliliğin en karakteristik örneği lektindir^{52,53}. Glikolizasyondaki bu çeşitlilik, tek bir Peyer plağı içinde veya farklı yerleşimlerdeki M hücrelerinde çeşitlilik gösterebilir^{33,54}.

M hücresi üst zarının fırçamsı kenar yapısının bozulması ve hücrenin enzimatik aktivitesindeki değişiklik enterosit hücrelerinden farklı olarak emilim ve sindirimde görev yapmadığına işaret eder. M hücre yapısı, birincil görevinin epitel içinden aktarım olduğunu göstermektedir. M hücreleri bağırsak epitel bariyeri boyunca bağırsak boşluğundaki partiküllerin, parçacıkların, makro ve mikromoleküllerin, mikroorganizmaların aktarımını gerçekleştirir. Ayrıca immün yanıtın başladığı ve devam ettiği, epitel altı lenfoid dokuya

sunumunu sağlar^{8,55}. Bu aktarma transselüler endositoz yoluyla gerçekleşir³⁹. Aslında burada M hücresinin yaptığı görev, antijenlerin lümenenden doğrudan subepitelyal lenfoid dokulara transepitelyal veziküllerle taşınmasıdır⁵⁶. Bu aktarım üç basamak şeklinde gerçekleşir; birincisi substrat apikal yüzeyden endositoz yoluyla içeri alınır, hemen sonra intraselüler veziküller aracılığıyla 50-150 nm aralığında endozom içerisine yerleşir, en son bazolateral membrandan ekzositoz ile dışarı verilir. *Vibrio kolera* (*V.kolera*) ve *Salmonella tifimurium* (*S. tifimurium*)'un da in vitro olarak bu yolu kullandığı gösterilmiştir^{39,54,57}. Bu aşamaların her biri molekülün hidrofilik durumu, büyüklüğü, apikal membranı, yüzey pH ve en önemlisi M hücresi spesifik reseptör varlığına bağlıdır. Örneğin, büyük moleküller ve bakteriler fagositozu uyarırken, yapışkan moleküller ve virüsler endositoz, yapışkan olmayan diğer moleküller ise sıvı faz endositoz ile alınır⁵⁸. Aktarım esnasında antijen çok büyük bir değişikliğe uğramaz ve neredeyse farklılaşmamış olarak bazolateral cebe salınır.

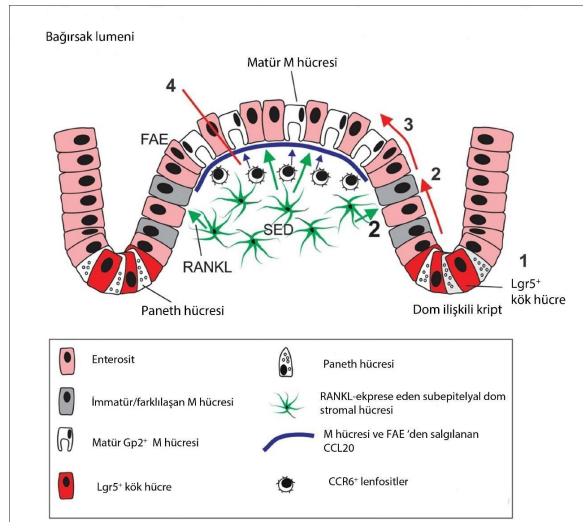
M hücrelerinin bazı enzimatik aktivitelere sahip olduğuna dair kanıtlar vardır. Örneğin sıçan M hücresinde asit fosfataz, MHC sınıf II belirleyicileri ve lizozomal veziküller bazolateral membranda saptanmıştır. İşte bu durum akla ilk olarak antijen sunumunu ve hazırlanmasını getirir. Katepsin'e antijen sunan hücrelerde lizozomal bölgelerde aspartik proteinaz bulunur ve insan M hücrelerinde varlığı gösterilmiştir. Bütün bu gözlemlere rağmen antijen sunumu ve hazırlanmasındaki görevi karmaşık bir durumdur⁴³. M hücresinin antijen aktarımından farklı bir diğer görevi ise aktarım esnasında T ve B hücrelerini uyaran kofaktörler salgılamasıdır. M hücrelerinin interlökin 1 (IL-1) ürettiği gösterilmiştir. Sitokin üretimi, M hücresinin sadece antijen aktarımını yapmadığını ve mukozal bağışıklık yanıtının erken evresinde düzenleyici olduğunu göstermektedir⁵⁹.

M Hücrelerinin Farklılaşmasını Yöneten Anahtar Moleküller

Yapılan son çalışmalar M hücrelerinin farklılaşmasını yöneten anahtar moleküllerin de varlığını ortaya çıkarmıştır. Nagashima ve arkadaşları RANKL (tümör nekroz ailesi üyelerinden reseptör aktivatör nükleer kapp B ligand)'ın M hücresi farklılaşması için gerekli olduğunu açıklamışlardır⁶⁰. RANKL ile reseptörü olan reseptör aktivatör nükleer kapp B (RANK) arasındaki etkileşim M hücresi için önemlidir. RANK bağırsak epiteli boyunca bulunurken, RANKL yalnızca FAE'nin altında bulunan stromal hücrelerden salgınır⁶⁰⁻⁶². Bağırsak epitel hücreleri yapısal olarak bir RANKL reseptörü olan RANK (TNFRSF11A) eksprese ettiğinden rekombinant RANKL'in intraperitoneal uygulamaları bağırsağın villöz bölge-

Bağışıklıkta M Hücresi

sinde M hücresi transkripsiyon faktörü Spi-B temin eder. Spi-B immatür M hücrelerinin olgun M hücrelerine dönüşmesini sağlar böylece M hücrelerinde glikoprotein 2 (Gp2), TNF alfa-indükleyici protein 2 (Tnfaip2) ve kemokin ligand 9 (CCL9) görülmeye başlar^{63,64} (Şekil 4). Gp2, M hücresi tarafından yüksek oranda eksprese edilen fakat diğer enterositler tarafından ifade edilemeyen bir proteindir. Bu çalışmada dikkat çeken M hücrelerinin RANKL ile tedavi edilen farelerin bağırsak villuslarında ve tedavi edilmeyen farelerin FAE'sinde dağılımı olmalarıdır. Bu sebepten RANKL ve M hücresi arasında bir ilişki olabileceği fikri ortaya çıkmıştır^{63,65-66}. M hücrelerinin transitozu sonrası, epitel altında yer alan ve makrofaj, lenfosit, dendritik hücrelerden oluşan bu miyobiyotik çevre, bağışıklık sistemine antijen sunumunun uygun bir şekilde gerçekleşmesini sağlar^{8,67-68}. Farelerde *S. tifimurium* ile yapılan çalışmalarda, M hücresi yokluğunda bağışıklık cevabının azaldığı gösterilmiştir^{67,69}. Bu gözlemler ve çalışmalar sonucunda bağışıklık yanıtın gelişiminde M hücresi antijen örnekleme, önemli bir başlangıç basamağıdır sonucuna ulaşılmaktadır¹⁴.



Şekil 4.

Lgr5⁺ hücreleri tarafından M hücrelerinin farklılaşması. SED: Subepitelyal dom bölgesi, FAE: Folikülle ilişkili epitel (8).

M hücrelerinin gerçekleştirdiği antijen örnekleme patojenlerin salgınlarında kolaylaştırıcı özellik gösterebilir⁷⁰. Patojenlere özgü örnekleme yapma özellikleri Shigella, Salmonella ve Yersinia çalışmaları ile gösterilmiştir⁷¹. Patojenlerin M hücresi tarafından alınması, M hücrelerinin parçalanmasına ve sonuçta epitel engelinin bütünlüğünün bozulmasına sebep olur. Fakat her bakteriyel saldırı için böyle sonuçlanmadığı da gösterilmiştir⁷².

M Hücresi ve Patogenez

Kronik bağırsak inflamasyonunda M hücresi gelişimini gösteren bir çalışmada iki bağırsak inflamasyonu izlenmiştir. Birincisi *Citrobakter* tarafından kolit üreten bir enfeksiyon, ikincisi ise içme suyundaki dekstran sodyum sülfat (DSS)'in bağırsak lenfoid dokusundaki epitelyal bariyeri bozması ile sonuçlanan kronik inflamasyonda M hücre sayısında önemli ölçüde artış izlenmiştir. Bu nedenle kronik inflamasyon mukozal dokularda M hücresi indüksiyonu ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Böylece M hücrelerinin herhangi bir bariyeri atlayarak bakterilerin lamina propriyaya gelmesini engelleyip bağışıklık sinyali ve inflamatuvar hücre alımını teşvik eden mikroorganizmaların transitozu yoluyla patogeneze katkıda bulunabileceği ifade edilmiştir^{31,73-74}.

M Hücre Belirteçleri

M hücreleri ve lektin boyaları arasında farklı glikolizasyona bağlı çeşitli boyanma özellikleri verilmiştir. Yüzey glikokonjugatlarının çeşitli özellikleri bakteriler ve M hücreleri arasındaki etkileşimde önemlidir ve yüzey bağlayıcı molekülde bakteriler için geniş bir glikokonjugat sağlar. M hücrelerine ait glikokonjugatların varlığı ise aşı hedefi olması bakımından uygunluk sağlar. M hücrelerine ait glikokonjugatlar, antijenlerin ve taşıyıcıların oral yolla ve burundan alınımının uygun olduğu gösterilmiştir^{75,76}. Shima ve ark. M hücreleri üzerinde tanımlanan reseptör bölgelerin ve hücre yüzey moleküllerinin mukozal aşı geliştirilmesi için uygun olduğunu bildirmişlerdir⁷⁷.

S.tifimurium, *V. kolera* ve *Poliovirus* gibi mikroorganizmaların ağızdan aşı uygulamaları ve ağız bağırsak yolu ilaç çalışmalarında M hücrelerinin kullandığı sinyal yollarının nasıl çalıştığının aydınlatılması, bağışık yanıtta daha fazla başarı elde edilmesi için faydalı olacaktır¹⁴.

Sonuç

Vücudumuzdaki lenfoid dokunun çoğunluğu bağırsaklarda bulunmaktadır. Bağırsak, yabancı antijenlerin vücuda girişi için önemli bir kapıdır. Bu yüzden M hücreleri bu giriş yolu üzerinde anahtar hücre niteliğindedir. M hücreleri, sindirim sistemi boyunca yer alan lenfoid dokularda mukozal bağışıklık için kritik rollere sahiptir. M hücrelerinin kesintisiz bir mukozal bağışıklık için potansiyel patojenler ile epitelyal yüzey arasında bariyer olduğu açıktır. M hücresi üzerindeki patojenlere ve/veya komensallere özgü reseptörlerin tanımlanması mukozal immun gözetim için belirli

antijenlerin alınmasını örneklemektedir. Patojenik engellemeyi sağlamakla beraber bağırsak mikrobiyal topluluğunu da şekillendirir. Sindirim kanalı mikrobiyotasının düzenlenmesinde, M hücrelerinin diğer yardımcı hücrelerle yaptığı iş birliği ilgi çekicidir. M hücrelerinin benzersiz bir morfolojik özelliğe sahip olduğu açıktır. M hücrelerinin FAE içerisinde sayısının değişikliğe uğraması nedeniyle *in vitro* çalışmaların yapılması zor olabilir fakat, bağırsak mukozasında diğer hücrelere oranla daha az olmasına rağmen antijen örneklemesinde, bakteriyel translokasyonda ve mukozal bağışıklık yanıtının başlamasında oldukça önemlidir. Antijen örneklemesinde görev alması, ağızdan bağışıklık tedavileri için hedef bir hücre olabileceği fikri de doğmaktadır. M hücrelerinin, yokluğunda mukozal bağışıklığın yanıtında hata olacağı düşünülmektedir. M hücrelerinin antijen aktarımını esnasında T ve B hücrelerini uyarıcı kofaktörler salgıladığı görülmüştür. Mukozal bağışıklık esnasında sitokin üretiminin de düzenleyici olduğu görülmektedir. M hücrelerinin farklılaşmasını uyarıcı B hücreleri veya diğer hücre popülasyonları tarafından sağlanan faktörler belirsizliğini korusa da CD hücreleri ve M hücrelerinin öncülleri arasında bir sinyal göçü olduğu söylenebilir. M hücrelerine özgü yüzey markırlarının tanımlanmasında ve immün gözetimin ilerlemesinde reseptör ligand ilişkisinin önemi yeni çalışmalarla aydınlatılacaktır. M hücreleri hedeflemesinin etkinliğini önemli ölçüde artırmak ve uzun ömürlü koruyucu mukozal bağışıklık sağlamak mümkün olabilir. Sindirim sistemi mikrobiyomunun, M hücreleri sürveyansının mikrobiyomu şekillendirmede herhangi bir rol oynayıp oynamaması açısından önemli olabilir. M hücreleri hakkında yapılan çalışmalar henüz çok eksik olup, ileride yapılacak yeni araştırmalar M hücrelerinin bağışıklık yanıtında çok daha fazla söz sahibi olacağını vurgulamaktadır. Sindirim sisteminde emilim ve immunolojik fonksiyonlar için bağırsak epiteli ve mukozal ilişkili immün sistem arasında iyi bir organizasyon olduğu kesindir. *In vitro* yapılan çalışmalarla M hücreleri kültürlerinin, gelişimi ile ilgili bilgilerimizi artıracak ve M hücreleri ile ilişkili bakteriyel translokasyon, ağızdan aşı uygulamaları, M hücreleri yüzey reseptörleri ve çeşitli bağırsak inflamasyonu hastalıkları konusunda gelişme sağlayacaktır.

Etik Kurul Bilgisi:

Bu derleme de hayvan ve insan deneyi yapılmamıştır. Çalışmamız sadece bilimsel kaynaklara dayanan bir derleme makalesi olması nedeniyle Etik Kurul onayı gerektirmemektedir.

Kaynaklar

1. Keshav S, Allan P. Anatomy and Physiology of the Gastrointestinal Tract. *Metabolism of Human Disease*. 2014;123.

2. Göçer E, Ergin F, Küçükçetin A. Sindirim Sistemi Modellerinde Probiyotik Mikroorganizmaların Canlılığı. *Akademik Gıda*. 2016;14(2):158-165.
3. Özden A. Gastro-intestinal Sistem ve Probiyotik-prebiyotik Synbiyotik. *Güncel Gastroenteroloji* 2005;9(3):124-133.
4. Shanahan F. Probiotics in Perspective. *Gastroenterol* 2010;139:1808-1812.
5. Karakan M, Elmacioğlu MA, Nazlıkul H. Probiyotikler-Prebiyotikler ve Bağışıklık Sistemi. *Bilimsel Tamamlayıcı Tıp, Nöralterapi Dergisi* 2016;10(1): 22-25.
6. Ahluwalia B, Magnusson M, Öhman L. Mucosal immune system of the gastrointestinal tract: maintaining balance between the good and the bad. *Scand. J Gastroenterol* 2017;52(11):1185-1193.
7. Tahoun A, Mahajan S, Paxton E, et al. Salmonella transforms follicle-associated epithelial cells into M cells to promote intestinal invasion. *Cell Host Microbe* 2012;12(5):645-656.
8. Mabbott NA, David DS, Ohno H, Williams IR, Mahajan A. Microfold (M) cells: important immunosurveillance posts in the intestinal epithelium. *Mucosal Immunol* 2013;6:666-77.
9. Şimşek Y, Yılmaz Ö, Yüksel H. Mukozal Bağışıklığın Anahtar Hücreleri: M Hücreleri. *Türk J Immunol* 2014;2(3):52-56.
10. Reboldi A, Cyster JG. Peyer's patches: organizing B-cell responses at the intestinal frontier. *Immunol Rev* 2016;271(1):230-245.
11. Kobayashi N, Takashi D, Takano S, Kimura S, Hase K. The Roles of Peyer's Patches and Microfold Cells in the Gut Immune System: Relevance to Autoimmune Diseases. *Front Immunol* 2019;10:23-45.
12. Eberl G, Marmon S, Sunshine MJ, et al. An essential function for the nuclear receptor ROR γ t in the generation of fetal lymphoid tissue inducer cells. *Nat Immunol* 2004;5(1):64-73.
13. Gebert A, Rothkötter HJ, Pabst R. M cells in Peyer's patches of the intestine. *Int Rev Cytol* 1996;167:91-159.
14. Beyaz F, Aşti RN. Development of ileal Peyer's patches and follicle associated epithelium in bovine fetuses. *Anat Histol Embryol* 2004;33(3):172-179.
15. Mestecky J, Bienenstock J, McGhee JR, et al. Historical aspects of mucosal immunology. *Mucosal Immunol* 2005;23-43.
16. Williams AE. *Immunology: mucosal and body surface defences*; 2011.
17. Neutra MR. M cells in antigen sampling in mucosal tissues. *Curr Top Microbiol Immunol* 1999;236:17-32.
18. Clark MA, Jepson MA. Intestinal M cells and their role in bacterial infection. *Int J Med Microbiol* 2003;293:17-39.
19. Hathaway LJ, Kraehenbuhl JP. The role of M cells in mucosal immunity. *Cell Mol Life Sci* 2000;57:323-332.
20. Mach J, Hshieh T, Hshieh D, Grubbs N, Chervonsky A. Development of intestinal M cells. *Immunol Rev* 2005;206(1):177-189.
21. Yan Z, Wang JB, Gong SS, Huang X. Cell proliferation in the endolymphatic sac in situ after the rat Waldeyer ring equivalent immunostimulation. *The Laryngoscope* 2003;113(9):1609-1614.
22. Kiyono H, Fukuyama S. NALT-versus Peyer's-patch-mediated mucosal immunity. *Nat Rev Immunol* 2004;4(9):699-710.
23. Kunisawa J, Kurashima Y, Kiyono H. Gut-associated lymphoid tissues for the development of oral vaccines. *Adv Drug Deliv Rev* 2012;64(6):523-530.
24. Owen RL. Uptake and transport of intestinal macromolecules and microorganisms by M cells in Peyer's patches—a personal and historical perspective. *Sem Immunol* 1999;11(3):157-163.
25. Kurtdede N, Aşti RN, Ergün L, Ergün E. Ankara keçilerinin alt solunum yolları mast hücreleri üzerine histolojik çalışmalar. *AÜ Vet Fak Derg* 2000;47:339-349.

Bağışıklıkta M Hücresi

26. Kato T. Structure and function of intestinal mucosal epithelium. *Hand Mucosal Immunol* 1999;11-26.
27. Fujimura Y, Lida M. A new marker for cup cells in the rabbit small intestine: expression of vimentin intermediate filament protein. *Med Electron Microsc* 2001;34(4):223-229.
28. Iwatsuki H, Ogawa C, Suda M. Vimentin-positive cells in the villus epithelium of the rabbit small intestine. *Histochem Cell Biol* 2002;117(4):363-370.
29. Jang MH, Kweon MN, Iwatani K, et al. Intestinal villous M cells: an antigen entry site in the mucosal epithelium. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101(6):6110-6115.
30. Hsieh EH, Fernandez X, Wang J, et al. CD137 is required for M cell functional maturation but not lineage commitment. *Am J Pathol* 2010;177(2):666-676.
31. Lo DD, Dillon A. M cells: Intelligent engineering of mucosal immune surveillance. *Front Immunol* 2019;10:1499.
32. Cesta MF. Normal structure, function, and histology of mucosa-associated lymphoid tissue. *Toxicol Pathol* 2006;34(5):599-608.
33. Neutra MR, Mantis NJ, Kraehenbuhl JP. Collaboration of epithelial cells with organized mucosal lymphoid tissues. *Nat Immunol* 2001;2(11):1004-1009.
34. Lopez-Garcia C, Klein AM, Simmons BD, Winton DJ. Intestinal stem cell replacement follows a pattern of neutral drift. *Science* 2010;330(6005):822-825.
35. Snippert HJ, Van Der Flier LG, Sato T, et al. Intestinal Crypt Homeostasis Results From Neutral Competition Between Symmetrically Dividing Lgr5 Stem Cells. *Cell* 2010;143(1):134-144.
36. Lau W, Kujala P, Schneeberger K, et al. Peyer's Patch M Cells Derive From Lgr5 Stem Cells, Require SpiB and are Induced by Rankl In Cultured 'miniguts'. *Mol Cell Biol* 2012;32(18):3639-3647.
37. Heath JP. Epithelial cell migration in the intestine. *Cell Biol Int* 1996;20(2):139-146.
38. Sierro F, Pringault E, Assman PS, Kraehenbuhl JP, Debard N. Transient expression of M-cell phenotype by enterocyte-like cells of the follicle-associated epithelium of mouse Peyer's patches. *Gastroenterol* 2000;119(3):734-743.
39. Kerneis S, Bogdonova A, Kraehenbuhl JP, Pringault E. Conversion by Peyer's patch lymphocytes of human enterocytes into M-cells that transport bacteria. *Science* 1997;277(5328):949-952.
40. Gebert A, Fassbender S, Werner K, Wiessferdt A. The development of M cells in Peyer's patches is restricted to specialized dome-associated crypts. *Am J Physiol* 1999;154(5):1573-1582.
41. Kerneis S, Pringault E. Plasticity of the gastrointestinal epithelium: the M cell paradigm and opportunism of pathogenic microorganisms. *Semin Immunol* 1999;11(3):205-215: Academic Press.
42. Kanaya T, Aso H, Kido T, et al. Staining patterns for actin and villin distinguish M-cells in bovine follicle-associated epithelium. *Res Vet Sci* 2007;82(2):141-149.
43. Corr SC, Gahan CC, Hill C. M-cells: origin, morphology and role in mucosal immunity and microbial pathogenesis. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2008;52(1):2-12.
44. Golovkina TV, Shlomchik M, Hannum L, Chervonsky A. Organogenic role of B lymphocytes in mucosal immunity. *Science* 1999;286(5446):1965-1968.
45. Kanaya T, Ohno H. The Mechanisms of M-cell Differentiation. *Biosci Microb Food H* 2014;33(3):91-97.
46. Inagaki-Ohara K, Chinen T, Matsuzaki G, et al. Mucosal T cells bearing TCR $\gamma\delta$ play a protective role in intestinal inflammation. *J Immunol* 2004;173(2):1390-1398.
47. Mowat AM. Dendritic cells and immune responses to orally administered antigens. *Vaccine* 2005;23(15):1797-1799.
48. Wu Y, Wang X, Csencsits KL, et al. M cell-targeted DNA vaccination. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98(16):9318-9323.
49. Garinot M, Fiévez V, Pourcelle V, et al. Pegylated PLGA-based nanoparticles targeting M cells for oral vaccination. *J Control Release* 2007;120(3):195-204.
50. Baptista AP, Olivier BJ, Goverse G, et al. Colonic patch and colonic SILT development are independent and differentially regulated events. *Mucosal Immunol* 2013;6(3):511-521.
51. Wershil BK, Furuta GT. Gastrointestinal mucosal immunity. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121(2):380-383.
52. Neutra MR, Giannasca PJ, Giannasca KT, Kraehenbuhl JP. M cells and microbial pathogens. *Infections of the GI tract* 1995;163-78: Raven Press.
53. Kraehenbuhl JP, Neutra MR. Epithelial M cells: differentiation and function. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2000;16(1):301-332.
54. Clark MA, Jepson MA, Simmons NL, Booth TA, Hirst BH. Differential expression of lectin binding sites defines mouse intestinal M cells. *J Histochem Cytochem* 1993;41(11):1679-87.
55. Lorenz RG, Newberry RD. Isolated lymphoid follicles can function as sites for induction of mucosal immune responses. *Ann New York Acad Sci* 2004;1029(1):44-57.
56. Miller H, Zhang J, KuoLee R, Patel GB, Chen W. Intestinal M cells: the fallible sentinels. *World J Gastroenterol* 2007;13(10):1477.
57. Maib H, Smythe E, Ayscough K. Forty years on: clathrin-coated pits continue to fascinate. *Mol Biol Cell* 2017;28(7):843-847.
58. Liang E, Kabcenell AK, Coleman JR, et al. Permeability measurement of macromolecules and assessment of mucosal antigen sampling using in vitro converted M cells. *J Pharmacol Toxicol Methods* 2001;46(2):93-101.
59. Pappo J, Mahlman RT. Follicle epithelial M cells are a source of interleukin-1 in Peyer's patches. *Immunol* 1993;78(3):505.
60. Nagashima K, Sawa S, Nitta T, et al. Identification of subepithelial mesenchymal cells that induce IgA and diversity gut microbiota. *Nat Immunol* 2017;18(6):675.
61. Taylor RT, Patel SR, Lin E, et al. Lymphotoxin-Independent Expression Of TNF-Related Activation-Induced Cytokine by Stromal Cells In cryptopatches, isolated lymphoid Follicles, and Peyer's Patches. *J Immunol* 2007;178(9):5659-5667.
62. Katakai T, Suto H, Sugai M, et al. Organizer-Like Reticular Stromal Cell Layer Common To Adult Secondary Lymphoid Organs. *J Immunol* 2008;181(9):6189-6200.
63. Kanaya T, Hase K, Takahashi D, et al. The Ets transcription factor Spi-B is essential for the differentiation of intestinal microfold cells. *Nat Immunol* 2012;13(8):729.
64. Sato S, Kaneto S, Shibata N, et al. Transcription Factor Spi-B-Dependent and -Independent Pathways for The Development of Peyer's Patch M Cells. *Mucosal immunol* 2013;6(4):838-846.
65. Knoop KA, Kumar N, Butler BR, et al. RANKL is necessary and sufficient to initiate development of antigen-sampling M cells in the intestinal epithelium. *J Immunol* 2009;183(9):5738-5747.
66. Nakamura Y, Kimura S, Hase K. M cell-dependent antigen uptake on follicle-associated epithelium for mucosal immune surveillance. *Inflammation and Regeneration* 2018;38(1):15.
67. Wang J, Gusti V, Saraswati A, Lo DD. Convergent and divergent development among M cell lineages in mouse mucosal epithelium. *J Immunol* 2011;187(10):5277-5285.
68. Lelouardi H, Fallet M, De Bovis B, Meresse S, Gorvel JP. Peyer's patch dendritic cells sample antigens by extending dendrites through M cell-specific transcellular pores. *Gastroenterol* 2012;142(3):592-601.

69. Hase K, Kawano K, Nochi T, et al. Uptake through glycoprotein 2 of FimH+ bacteria by M cells initiates mucosal immune responses. *Nature* 2009;462(7270):226-230.
70. Granucci F, Ricciardi-Castagnoli P. Interactions of bacterial pathogens with dendritic cells during invasion of mucosal surfaces. *Curr Options Microbiol* 2003;6(1):72-76.
71. Jones BD, Ghori N, Falkow S. Salmonella typhimurium initiates murine infection by penetrating and destroying the specialized epithelial M cells of the Peyer's patches. *J Exp Med* 1994;180(1):15-23.
72. Meynell HM, Thomas NW, James PS. Up-regulation of microsphere transport across the follicle-associated epithelium of Peyer's patch by exposure to Streptococcus pneumoniae R36a. *The FASEB J* 1999;13(6):611-619.
73. Bennett KM, Parnell EA, Sanscartier C, et al. Induction of Colonic M Cells during Intestinal Inflammation. *Am J Pathol* 2016;186(5):1166-1179.
74. Parnell EA, Walch EM, Lo DD. Inducible Colonic M Cells Are Dependent on TNFR2 but Not Ltβr, identifying distinct signalling requirements for constitutive versus inducible M cells. *J Crohns Colitis* 2017;11(6):751-760.
75. Clark MA, Blair H, Liang L, et al. Targeting polymerised liposome vaccine carriers to intestinal M cells. *Vaccine* 2001;20(1-2):208-217.
76. Jepson MA, Clark MA, Hirst BH. M cell targeting by lectins: a strategy for mucosal vaccination and drug delivery. *Adv Drug Del Rev* 2004;56(4):511-525.
77. Shima H, Watanabe T, Fukuda S, et al. A novel mucosal vaccine targeting Peyer's patch M cells induces protective antigen-specific IgA responses. *Int Immunol* 2014;26(11):619-625.

Siborg Teknolojisi ve Uygulamalarının Tıp Etiği Açısından Değerlendirilmesi*

Filiz BULUT, Gülten ÖZKAN

Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Sağlık hizmetlerinde kullanılan tıbbi teknolojinin olanakları giderek genişlemektedir. Tıbbi teknolojinin hızlı gelişimi sayesinde günümüz tıbbında, insan vücudunun hemen her yerini değiştirme ve geliştirme olanağından sıkça söz edilir olmuştur. Protez uzuvlardan beyin içine implante edilen protezlere, kalp pillerinden kusma yetisine sahip plastik mideye, koklear implantlardan giyenin ne yapmak istediğini anlayabilen biyonik kol ve bacaklara uzanan birçok gelişme bulunmaktadır. Günümüz tıbbındaki bu gelişim çağının en önemli örneğini Siborg teknolojisi oluşturmaktadır. Kişisel duygularını, yeteneklerini geliştirmek amacıyla insan vücuduna kalıcı olarak yerleştirilmiş veya kalıcı olarak tutturulmuş elektronik bir cihaza sahip insan biçiminde tanımlanan Siborg, birçok tartışmayı da beraberinde getirmiştir. Bu teknolojinin en büyük riski olarak gelişmiş motor ve hesaplama yeteneklerine sahip bir sınıfa ortaya çıkarması ve bu sınıfa ait kişilerin yeteneklerinin genel popülasyonun ötesine geçmesi gibi etik ve hukuki boyutları açısından kaygı verici sorun alanları bulunmaktadır. Bu sorunları Tıp Etiği açısından değerlendiren bu çalışmada, Siborg teknolojisinin tıpta kendini tedavi edici bir hizmet alanı olarak sunduğu saptaması yapılmıştır. Bu durum sağlık hizmetlerinin boyutlarının dönüşümüne işaret etmektedir. Bununla birlikte bir tedavi edici hizmet alanı olarak Siborg uygulamalarının modern tıbbın içinde yer alması Tıp Etiği açısından da daha kabul edilebilir görünmektedir. Bu saptamadan hareketle Siborg uygulamalarının sağlık hizmetlerinin dönüşümüne olası etkileri tartışılmaya açılmakta ve Siborg uygulamalarına yaklaşımın nasıl olması gerektiği Tıp Etiği açısından değerlendirilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Siborg. Sağlık gereksinimi. Sağlık hizmeti. Tıp etiği. İleri teknoloji.

Evaluation of Siborg Technology and Practices in terms of Medical Ethics

ABSTRACT

The opportunities of medical technology used in health services are gradually expanding. Thanks to the rapid development of medical technology, the opportunity of changing and developing almost every part of the human body has been frequently mentioned in today's medicine. There are many improvements from prosthetic limbs to the implants implanted into the brain, from the pacemakers to the plastic stomach with vomiting, and from the cochlear implants to the bionic arms and legs that can understand what the wearer wants to do. Cyborg technologies constitute the most important instance of this era of development in today's medicine. Cyborg, defined as a human with an electronic device permanently put or attached to the human body in order to improve his personal senses and abilities has caused many discussions. As the biggest risks of this technology, there are areas of concern for its ethical and legal dimensions, such as creating a class with advanced engine and computing abilities and the abilities of individuals belonging to this class that go beyond the general population. In this study that evaluates these issues in terms of Medical Ethics, it has been determined that Cyborg technology offers itself as a therapeutic service area in medicine. This points to the transformation of the dimensions of health services. Nevertheless, in terms of Medical Ethics it seems more acceptable that as a therapeutic service area Cyborgs take place in modern medicine. Based on this determination, the possible effects of Cyborg technologies on the transformation of health cares are opened for discussion and how the approach to Cyborg technologies should be evaluated in terms of Medical Ethics.

Key Words: Cyborg. Health requirement. Health care. Medical Ethics. Advanced technology.

Geliş Tarihi: 22.Nisan.2020

Kabul Tarihi: 25.Ağustos.2020

* X. Türkiye Biyoetik Sempozyumu 'Sağlıkta İleri Teknoloji ve Etik' (17-18 Ekim 2019, İstanbul) konulu sempozyumda "Sağlık Hizmetlerinin Yeni Boyutu: Tedavi Edici Sağlık Hizmetlerinden Geliştirici Hizmetlere Dönüşümün İzleri" başlığında sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

Filiz BULUT, MSc.

Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü,

Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı, Bursa.

Tel: 0 224 295 41 60

E-posta: filizbulut.2816@gmail.com

Yazarların ORCID ID Bilgisi:

Filiz BULUT: 0000-0002-3674-8294

Gülten ÖZKAN: 0000-0002-1679-0380

İnsanlık var olduğu tarihten bu yana birtakım ihtiyaçlarını karşılayacak ve hayatını kolaylaştıracak araçların yapımı için bilgiye, yeteneğe ve deneyime gereksinim duymuştur (Dülger, 2018). Varoluştan teknoloji çağına uzanan süreçte insanın sahip olduğu özellikler, kendini hemen her alanda göstermiş, özellikle tıbbi teknolojinin gelişiminde ve kullanım alanında oldukça etkili olmuştur.

İnsanın ve ürettiği teknolojinin bu gelişim evresini bir geçiş çağı olarak yorumlamak mümkündür. Bu ilerleme toplumun bir bütün olarak teknolojiyle simbiyoz bir ilişki oluşturmasına neden olurken bireylerin artık teknoloji ile birleşmeye başladığı bir etkileşimi ifade

etmektedir (Park, 2014). İnsan yaşamını, makineler olmadan daha 'insancıl' bir biçimde sürdürmekteyken, günümüzde teknolojik gelişmeleri sayesinde günlük yaşantı, birtakım cihazlara bağımlı halde sürdürülmektedir. Bu bağımlılık daha kolay ve daha rahat bir yaşam arayışı için devam ederken, insan-makine kavramları arasındaki çizgi de giderek belirsizleşmektedir. Bu durumun ilk olarak transplantasyon tıbbının ortaya çıkışı ile başladığı ileri sürülebilir. 1954 yılında gerçekleşen ilk böbrek nakli ve Türkiye'de 1967 yılındaki ilk kalp nakli operasyonlarından bu yana akciğer, karaciğer, pankreas gibi organların yanı sıra el, kol, yüz nakli gibi insan vücudunun diğer parçalarının da transplantasyonunun gerçekleştirilmesi mümkün hale gelmiştir. Bugün gelinen noktada, vücudun kendi organizmasına ait organların yanında insan vücuduna giderek daha fazla yapay organlar yerleştirilmektedir. Yapay kalp kapakçıkları, kalp pilleri, arteryel stentler, deri altı ilaç pompaları ve yapay uzuvlar kolaylıkla yerleştirilebilmektedir. Özellikle yapay uzuvlar, vücuda tutturulmuş protezler eski moda ahşap bir bacağın aksine daha da geliştirilmekte ve vücuttan çıkarılması daha zor hale getirilmektedir (Schermer, 2009). Bu durum beden bir makine olarak algılanması ve vücudun yapay parçalarla birleştirilmesinin mümkün hale geldiği gerçeğini kabul etmek olarak yorumlanmaktadır (Schermer, 2009). Protez uzuvlardan beyin içine implante edilen protezlere, kalp pillerinden retinal protezlere, kök hücrelerden yapılan kuma yetisine sahip plastik mideye, işitme testini geçebilecek düzeyde geliştirilen koklear implantlara, giyenin ne yapmak istediğini anlayabilen biyonik bacaklara uzanan birçok gelişme bir transhuman çağı içinde olduğumuza işaret etmektedir.

Bedenlerin klonlanması, hibernasyon, insan-varlığın geliştirilmesi, CRISPR teknolojisi gibi hali hazırda etik tartışma konularını oluşturan bu başlıklara yeni bir etik sorun alanı olarak Siborg teknolojisinin boyutlarını eklemek mümkündür. Siborg (Cyborg), insan vücudunu daha nitelikli ve biyolojik olarak daha üstün hale getirmeyi hedefleyen yarı robot insanı ifade etmektedir (van Hooijdonk, 2017).

Siborg Nedir?

Sözlük anlamı incelendiğinde, Yunanca 'kybernetes' in karşılığı olarak siberetik organizma biçiminde tanımlanmakta ve dümençilik, dümeni idare eden kişi anlamlarını taşımaktadır (Nişanyan Sözlük). Siberetik organizmadan türetilen 'Siborg' teriminin ilk olarak 1960 yılında ortaya atıldığı bildirilmektedir. Savunmasız durumdaki insan vücudunun uzay yolculuğu ve keşif gereksinimlerinin teknolojik olarak nasıl karşılanacağı sorunu üzerine bu tanım Amerikalı araştırmacılar Manfred Clynes ve Nathan Kline tarafından ortaya atılmıştır (Schermer, 2009). Bir diğer tanım, Siborg'u bir metafor olarak kullanan Donna

Haraway'a aittir. Haraway, bir Siborg Manifestosu yayınlarken Siborg'u, makine ile organizmanın oluşturduğu melez, kurgusal, toplumsal gerçekliğe ait bir yaratık olarak tanımlamıştır (Haraway, 2006). Günümüzde yaygın olarak kullanılan ve bilinen tanımı ise, kişisel duyularını, yeteneklerini geliştirmek amacıyla insan vücuduna kalıcı olarak yerleştirilmiş veya kalıcı olarak tutturulmuş elektronik bir cihaza sahip insan biçimindedir (Park, 2014).

Siborg tanımının ortaya çıkmasından çok sonra resmi olarak kabul edilen dünyanın ilk siborgu Neil Harbisson'dur (The Guardian, 2014). Kafasına yerleştirilen Eyeborg isimli bir cihazla, sesli titreşimler yoluyla beyinde renkleri algılaması sağlanmıştır. Bununla birlikte internet bağlantısı ve bluetooth özelliği sayesinde herhangi bir cihaza ya da internete bağlanabildiğini belirtmektedir. Kendini yüzde yüz insan olarak hissetmediğini bildiren Harbisson 2010 yılında Moon Ribas ile insanların Siborg olmasına yardım etmek ve Siborg olmayı teşvik etme amacı taşıyan uluslararası bir organizasyon olan Siborg Vakfı'nı kurmuştur (CYBORG ARTS, 2020). Harbisson'un yakın arkadaşı olan Moon Ribas da ayaklarında dünyanın herhangi bir yerinde meydana gelen depremleri gerçek zamanlı titreşimlerle algılayan implantlara sahip bir Siborgdur. 2017 yılında ayrıca yeni duyu ve yeni organların yaratılmasını destekleyen bir dernek olan Transpecies Society'yi kurmuşlardır (CYBORG ARTS, 2020).

Dünyada ilk örneklerini gördüğümüz bu Siborglar, birçok tartışmayı da beraberinde getirmiştir. Bu teknolojinin en büyük riski olarak gelişmiş motor ve hesaplama yeteneklerine sahip bir sınıfı ortaya çıkarması ve bu sınıfa ait kişilerin yeteneklerinin genel popülasyonun ötesine geçmesi olarak belirtilmektedir (Barfield & Williams, 2017). Bazı fütüristler tarafından, insan vücudunu askeri veya savaş operasyonlarının dayattığı belirli koşullara uyarlamak için Siborg teknolojisinin yaygın bir şekilde kullanılacağı tahmin edilmiştir (Schermer, 2009).

Siborg teknolojisinin insanlık için ciddi boyutlarda etkilerinin olabileceği, etik ve yasal ilkelerin nasıl yorumlanacağı, bir akım haline gelebileceği, insanı insan yapan değerlerin değişikliğine sebep olacağı gibi birtakım kaygı verici değerlendirmeler yapılmaktadır (Barfield & Williams, 2017; Gillett, 2006; Hansson, 2005; Miles, Siegler, Schiedermayer, Lantos & La Puma, 1988; Park, 2014; Reinales-Lara, Olarte-Pascual & Pelegrín-Borondo, 2018; Schermer, 2009; Warwick, 2003). Bu riskler göz önüne alındığında günümüz modern tıbbının kabul ettiği ve sağlık hizmetlerinin içerisinde yer verdiği bu türden uygulamaların yapıyor olması, temel olarak günümüzdeki sağlık hizmetlerinin amacını sorgulatmaktadır. Siborg teknolojisinin genel olarak tıbbın amaçlarına ve hastanın tedavisine hizmet etmesinin yanı sıra Miles ve arkadaşlarının 1988 yılında belirtmiş olduğu 'sağlıklı

Siborg ve Tıp Etiği

bir insanın fiziksel gücünü veya hafızasını kendi doğal yapısının üzerine yükselten bu teknolojiye yaklaşımın nasıl olması gerektiği' önemli bir etik sorusu olarak karşımıza çıkmaktadır (Miles et al., 1988). Bu soru günümüzde ne tür bir insan olmak gerektiği bakımından ilgisinin kurulması açısından da önemli görünmektedir. Bu açıdan sağlık hizmetlerinde giderek bir akım haline gelen bu kavramın günümüz sağlık hizmetlerinin tedavi edici ve esenlendirici boyutlarını nasıl etkilediği ve sağlık hizmetlerinin içeriğini ne derece dönüştürdüğü tartışılması gereken önemli bir sorun alanı olarak karşımıza çıkarmaktadır. Tıbbi teknolojinin sınırlarının bu denli genişlemesi ile Siborg teknolojisinin, kaynakların adil dağılımından sağlıkta eşitsizliklerin artmasına, insan vücudunun değişen tanımlarından sağlık gereksinimlerinin değişmeye başladığına ve buna bağlı olarak yeni bir sağlık hizmeti altyapısını ortaya çıkarmak gibi bir potansiyele sahip olduğuna ilişkin sorun alanları oluşturmaktadır. Bu kapsamda Siborgun sağlık hizmetlerindeki yerini Tıp Etiği açısından sorgulamak önemli bir girişim olarak görünmektedir. Bu bağlamda çalışmanın amacı, insanı geliştirmeye yönelik ileri teknoloji uygulamalarının kabul edilebilir görünen yüzü olarak betimleyebileceğimiz Siborg teknolojisinin, sağlık hizmetlerinin dönüşümüne olası etkilerini tartışmaya açmak ve Siborg teknolojiye yaklaşımın nasıl olması gerektiğini tıp etiği açısından değerlendirmektir.

Bu amaçla John Harris'in 'sağlık gereksinimi' tanımı ile Wright ve arkadaşlarının önerdiği 'sağlık gereksinim değerlendirilmesi' bir ölçüt olarak alınarak değerlendirme yapılmaya çalışılmıştır (Harris, 2004; Wright, Williams & Wilkinson, 1998).

Tıp Etiği Açısından Siborg

Geleceğin Sağlık Hizmetlerine Olası Etkileri

İnsan vücuduna implante edilen Siborg cihazlarının birincil özelliği, gelişmiş motor ve hesaplama yetenekleri kazandırmasıdır. Bu nedenle sadece uzuv kayıplarında bir tedavi yöntemi olarak değil, daha üstün bir insan yaratma potansiyeli taşımaktadır. Siborg teknolojisinin başta gelen bu özelliği nedeniyle şimdiden hukuk ve politika açısından önemli sorunlar yarattığı belirtilmektedir (Barfield & Williams, 2017). Sağlıklı insanların da Siborg teknolojisine yönelmesi ve tıptan bunu talep etmeye başlaması, sağlık hizmetlerinin gelecekte nasıl şekilleneceğini düşündürmektedir. Tıbbi teknolojinin gelecekte ölüme dahi tedavi edilebilir bir hastalık olarak yaklaşabilmesi eleştirel bir örnek olarak verilmektedir (Leonhard, 2018). Teknolojinin hızı dikkate alındığında, Siborg teknolojisinin sağlık hizmetlerinin temel özelliklerini nasıl ve ne şekilde etkileyeceğini, ne gibi etik sorunlar yaratacağını sorgulamak gerekir.

Siborg teknolojisinin görünmeyen ve dile getirilmeyen yanı, kendisini bir sağlık gereksinimi olarak sunması ve bu bağlamda sağlık hizmetlerine yön vermesidir. İnsanlık tarihi boyunca tıbbın amacı, insanın iyilik hali üzerine kurulu olması ve insanın bir anlamda mutluluğunu sağlamasıdır. Yaşanan teknolojik gelişmelerle koruyucu, tedavi edici ve rehabilite edici etkinlikleri ile bütüncül bir bakış açısının kazanıldığı bir gelişim yaşanmıştır. Bu süreçte teknolojinin ve tıbbi teknolojinin bir araç olarak tıpta kullanılması söz konusu olmuştur. Bu durum Siborg teknolojisinin geldiği noktada, teknolojinin insan vücudunda parçalara bölünerek, insanı dönüştürmeye ve insanı varlıktan uzaklaştırmaya yarayan bir hizmete dönüşmektedir (Leonhard, 2018). Genel olarak teknolojinin bir amaç olarak insanın hayatında varlık kazandığını bildiren bu saptama haksız sayılmamakla birlikte, çağa ayak uydurmak adına makineleşmenin Siborg teknolojisi ile ılımlı bir biçimde hayatımıza girdiğini vurgulamak gerekir. Teknoloji şirketlerinin modern tıbbın içine bu denli müdahil olması, sağlık hizmetlerinde göz kamaştırıcı bir etki yaratmış ve tıbbi teknolojinin bu göz kamaştırıcı etkisi karşısında nasıl bir taraf olmak gerektiğini neredeyse sorgulamaya dahi izin vermemiştir. İnsanın vücudunu makineleştiren, hafıza için çipler takabilen, daha üstün bir insan yaratan bu teknoloji karşısında insanlık kendinden uzaklaşmakta, başka bir türe bürünmektedir. Bununla birlikte sağlıkta eşitsizlikler artmaktadır. Sağlık hizmetlerinde kaynakların dağılımında yaşanan sorunlar, Siborg teknolojisinde farklı bir boyut kazanmaktadır. Örneğin 1980'lerde mekanik kalp araştırmalarının durdurulması gerektiği çünkü dağıtım maliyetinin çok yüksek olacağı iddia edilmiştir. Bu durumun tedavi edici kullanımlarda sosyal eşitsizlikleri azaltabilirken, kapasite artırmaya yönelik implantlar için ödeme yapabilenler olduğunda ise tam tersi bir etki yaratacağı belirtilmektedir (Miles et al., 1988). Tüm insanlık adına kendini var eden tıbbın, belli bir kesime hizmet vererek sağlıkta eşitsizliğe dayalı mekanik bir yapıya dönüşmekte olduğunu göstermektedir.

Günümüz modern tıbbını çeşitli açılardan eleştirmek mümkündür. Ancak en önemli eleştiri tıbbın hasta merkezli yaklaşımdan uzaklaşarak hastalık merkezli bir yaklaşım benimsemesiyle insancıl özünü yitirdiği yönündeki temel eleştiridir (Bulut & Civaner, 2016). Bu eleştiri Siborg teknolojisi bağlamında ele alındığında, makine merkezli bir mühendislik hizmetine dönüşen ve böylece bireyleri kendi insani denetimlerinden yoksun bırakan bir kurum haline gelerek, geleneksel hasta hekim ilişkisinin söz konusu olamayacağı bir dönüşüme karşılık geldiği ileri sürülebilir. Bununla birlikte Siborg teknolojisinin tıpta yer alması, insanın makineleşmesinin sıradan bir olgu olarak algılanmasına sebep olarak hayatımıza sessizce girmektedir. Bu durum, sağlık hizmetlerinin doğasına aykırı olmakla birlikte sağlık hizmetlerinin temelden değişim potansiyelini artırabilir.

İnsanın Geliştirilmesine Yönelik İleri Sürülen Argümanlar Açısından Siborg

Tıp etiği açısından Siborg teknolojisini insanın geliştirilmesine karşı ileri sürülen argümanlarla birlikte değerlendirilmek mümkündür. Bu savların, Siborg teknolojisi için ortaya atılan soruları bir yere kadar yanıtlayabildiği belirtilebilir. İnsanın geliştirilmesine karşı ileri sürülen argümanlar şu şekilde ifade edilmektedir (Miah, 2012):

- İnsan madde anlamına gelir: Eğer bir kişi bir amaçla ulaşmak için teknolojik bir kısa yol uygularsa, bu onun değerini baltalayabilir.
- Otantik bir yaşam: Belirli kullanımların, bir kişiyi başkasına dönüştürmesiyle/herhangi bir arabulucu unsur ile yaşanan hayatın daha az anlamlı olması.
- Açık gelecek: Kişinin yaşamdaki beklentilerini makul bir şekilde daraltması.
- Morfolojik özgürlük: Devletin sınırlandırması gereken bir şeyden ziyade birisinin biyolojisini geliştirmenin bir insan hakkı olup olmadığı tartışması.
- Mesleki kaygılar: Bir profesyonelin, insanı geliştiren bir uygulama sırasında etik ilkelere uygunluğuna karar verirken geliştirici teknolojinin değerinin belirsizliği.
- Toplumsal kaygılar: İnsanların kullanımını destekleyen bir politika geliştirilmesi ve insanların bunlara uygun bir şekilde erişebileceği bir sosyal sisteme işaret etmesinin gerekliliği.
- Adil olma ve adalet: Nasıl finanse edileceği, adaletin nasıl sağlanacağı hakkındaki sorular.
- Yuck faktör: Doğallığımızı aykırı oluşu.
- Sıfır toplam sorunu: Birey için faydalar sağlasa da genel/toplam faydanın ortadan kalkacağı.
- Pratik endişeler: Etkili bir şekilde uygulanmadığı durumlar.

Siborg teknolojisini insanı geliştirmeye yönelik amacı dikkate alındığında, bu savların her birinin tanımladığı sorunlar oldukça anlamlı görünmektedir. Siborg teknolojisini insanı parça halinde değerlendirmesi, insanı madde olarak tanımladığı ileri sürülebilir. Makine ve organizmanın bütünleşmesi ile kişiyi başka bir insana dönüştürerek hayata daha farklı bir bakış açısıyla bakmasına, bu bakış açısının insanın makineleşmesinin yanlış bir şey olmadığı inancı ile otantik bir yaşamı ortadan kaldırılabilir. Öne sürülebilir. Yuck faktörün önemli bir sav olarak Siborg teknolojisi için geçerli olduğu açıkça belirtilebilir. İnsanın doğal yapısını ortadan kaldırabilme potansiyeli mevcuttur. Açık gelecek savı açısından değerlendirildiğinde, kişinin yaşamındaki beklentilerini daraltmasından ziyade teknoloji odaklı değiştirdiği belirtilebilir. Toplumsal kaygılar, adil olma, pratik endişeler gibi savlar da Siborg teknolojisine karşı ileri sürülebilecek savlardır. Morfolojik özgürlük savını ayrıca değerlendirmek gerek-

mektedir. Siborg teknoloji uygulamaları, bir insan hakkı olarak tanımlanabilir mi? Eğer bir insan hakkı olarak tanımlayabiliyorsak, devletin desteklemesi ve herkesin bu haktan eşit yararlanmasını sağlaması beklenir. Bu gerçekten mümkün müdür? Mümkün olmasının yanı sıra, bir şey ne zaman hak olarak tanımlanabilir sorusunun yanıtlanması gerekmektedir.

Özetle bu savlar, insanın geliştirilmesinin niçin doğru olmayacağını açık ifadeleridir. Siborg teknolojisi açıkça göstermektedir ki, bizi rasyonel düşüncenin başlayıp kendine dönerek sorduğu “İnsan nedir?” sorusunun felsefi temellerine götürmektedir. Bu soru bağlamında aynı derinlikteki “İnsanın amacı nedir?” sorusu da beraberinde düşünülebilir. İnsanın bu sorular ile kendini ve yaşamın amacını aradığı yüzyıllar öncesinden kendini bulduğunu düşündüğünü varsayabileceğimiz 21. yüzyıl insanı için çok daha önemli hale geldiği belirtilebilir. Bugün birçok olanağa sahip insan, teknolojiyi aktif bir biçimde kullanarak hayatını inanılmaz kolaylaştırırken açlık, küresel ısınma, savaş, çevre kirliliği, bulaşıcı hastalık salgınları gibi birçok sorunla da sürekli olarak karşı karşıyadır. Bütün bu süreçte insanı parçalara ayıran, kapasitesini artırarak ‘üstün bir insan yaratma’ iddiası taşıyan ve bu iddiayı hayata geçirebilen teknoloji karşısında, insan varlığının özünü ve insanın bu dünyadaki varoluş amacını sorgulamak gerekmektedir.

İnsan zihni ve davranışı üzerinde en net etkiye sahip olan nöroprostatik ve Deep Brain Simulation gibi teknolojilerin, insanın sadece karmaşık bir makine olduğuna ve beynin sadece bir bilgisayar olup düşüncelerimizin ve kimliğimizin bir yazılımdan ibaret olduğuna kanıt gibi gösterilebildiği belirtilmektedir (Schermer, 2009). Teknolojinin insanı bir makine olarak değerlendirmesi, teknolojinin kendi mantığı ile oldukça tutarlı görünmektedir. Ancak organizma ve makine arasındaki sınırı bozan ve insanı salt makineye indirgeyebilen Siborg teknolojisindeki, insan ve makine arasındaki kavramsal ayrımlar gözden geçirilmelidir (Schermer, 2009). Bu yeni teknolojinin insan zihni ve davranışı üzerinde kalıcı etkileri dolayısıyla bilişsel yetenekleri artmış, kişilikleri değişmiş, daha iyi akıl yürütebilen, yeni değer yargıları oluşturmuş, nöral implantlar üstün kapasitelerde bellek oluşturarak insanları insan-makine melezler haline getireceği bildirilmektedir (Jotterand, 2008; Reinares-Lara et al., 2018). Bu gelişmelerle ortaya çıkan yeni türdeki geliştirilmiş insanın, her açıdan sorgulamaya açık hale geldiğini belirtmek gerekir.

Siborg Uygulamaları ‘Sağlık Gereksinimi’ Olarak Tanımlanabilir mi?

Temel savı insanın geliştirilmemesi yönünde olan ve bunu sağlık hizmetlerinin dönüşümünü vurgulayarak bildiren bu makale, tıp etiği açısından bir değerlendirme yaparak bu savı desteklemektedir. Siborg teknolojisini uygulama alanları dikkate alındığında, dile

Siborg ve Tıp Etiği

getirilen etik sorunları tıp etiği bağlamında değerlendirmek üzere “Siborg bir sağlık hizmeti gereksinimi içinde tanımlanabilir mi?” sorusu yol gösterici olmaktadır. Bu bakımdan bu soru için sağlık hizmeti gereksiniminin ne olduğu, hangi hizmet ve taleplerin bu tanımın içine girdiği, bununla birlikte bir sağlık gereksinim değerlendirmesinin nasıl yapıldığının açıklanması gerekmektedir. Siborg uygulamalarının nereye kadar sağlık hizmeti olarak tanımlanabileceği ancak bu başlıklardan sonra tartışılmaya açılabilir.

Sağlık Gereksinimi Nedir?

Sağlığa ilişkin farklı tanımlar yapılmakla birlikte, en çok bilinen Dünya Sağlık Örgütü'nün “sağlık, sadece hastalık ve sakatlığın olmayışı değil, aynı zamanda fiziksel, ruhsal ve sosyal yönden tam bir iyilik hali” tanımıdır. Sağlığa ilişkin bu tanımı hayata geçirebilmek temelde sağlık hizmeti sağlanması ile mümkündür. Sağlık Hizmetlerinin Yürütülmesi Hakkında Sağlık Bakanlığı Yönergesi'nin (2005), 4. maddesinde sağlık hizmetleri, “insan sağlığına zarar veren çeşitli etmenlerin yok edilmesi ve toplumun bu etmenlerin etkilerinden korunması, hastaların tedavi edilmesi, bedensel ve ruhsal yetenek ve becerileri azalmış olanların rehabilite edilmesi için yapılan hizmetler” biçiminde tanımlanmaktadır (Sağlık Bakanlığı, 2005).

Herkes için gerekli olanı sunması beklenen sağlık hizmeti, temelde gereksinime göre belirlenmektedir ve gereksinime göre sunulması beklenir. Çünkü gereksinim, sağlık hizmeti sunumunda öncelikleri belirlemek için kullanılan en önemli ölçüttür. John Harris, gereksinimin sıklıkla hizmetten yararlanma kapasitesiyle tanımlandığını ve yararlanma kapasitesinin artmasıyla gereksinimin artacağını belirtir. Sağlık gereksinimini sağlıkta kaynakların mikro dağılımına ilişkin olarak değerlendirmiş ve sağlık hizmeti gereksiniminin derecesini “1. Gereksinimin acilliği, yoğunluğu ya da önemi, 2. Gereksinim duyulan şeyin miktarı, 3. Bireyin gereksinim duyduğu şeyden yararlanma kapasitesi” boyutları ile belirleyici olduğunu söylemiştir. Bununla birlikte tanımladığı gereksinim örneği ile ‘daha fazla miktara gereksinim duyma’nın ‘daha fazla gereksinim’ ile aynı olmaması gibi, ‘yararlanma kapasitesinin daha fazla olması’, ‘gereksinimin daha uzun süre karşılanması’, ‘gereksinimin acilliği, yoğunluğu ya da önemi’ ya da ‘gereksinim duyulan şeyin miktarı’ ölçütlerinden daha iyi olmadığını belirtmektedir. Bu durumda “gereksinimin hangi boyutlarının sağaltım ya da var olan sağlık hizmeti kaynaklarına daha fazla işaret etmekte haklı bir gösterge oluşturduğuna karar vermek” yapılması gereken olarak belirtilir (Harris, 2004). Harris’in işaret ettiği ‘gereksinim’ tanımı, ister öznel bir gereksinim, ister herkes için ortak olduğuna inanılan ‘nesnel’ bir tanım olsun, haklı gerekçeler üzerine kurulu bir sağlık gereksinim değerlendirmesi yapılması gerektiğine işaret etmektedir.

Sağlık Gereksinimi Değerlendirmesi Nasıl Yapılır?

Sağlık gereksiniminin, sağlık hizmetlerindeki kaynakların sınırlı olması ve hükümetlerin sağlık hizmetlerine erişimi evrensel sağlayamadığı sebebiyle önemli olduğu belirtilmektedir. Bu bağlamda sağlık gereksinimi değerlendirmesi, sağlık hizmetinin toplumun sağlığını en verimli şekilde iyileştirmek için kaynakların adil kullanılmasına yönelik sistematik bir yaklaşım olarak tanımlanmaktadır (Wright et al., 1998).

Sağlık gereksinimi değerlendirmesinin yapılması, sağlık maliyetlerinin giderek artması ve her daim sağlıkta kaynakların sınırlı olması gibi temel sorunlardan dolayı çok daha önemli hale gelmektedir (Wright et al., 1998). Dolayısıyla bu değerlendirmenin yapılması, modern tıbbın geldiği noktayı da dikkate alarak özellikle hekimler için adil, etkili ve pratik çözümler sağlayabilir. Sağlık gereksinim değerlendirmesi yapılırken, sağlık hizmetlerine erişimdeki eşitsizlikleri tespit etmek, kaynakların etkin kullanımı için öncelikleri belirlemek özetle maliyet etkinliği sağlamak adına gerekli olduğu kadar hastaların bakış açılarını içeren bir denge kurmayı da sağlaması gerekir. Bu dengeyi sağlayabilmek adına Wright ve arkadaşları, doğru yapılmış bir sağlık gereksinim değerlendirmesi için sistematik bir yaklaşım önermektedirler. Bir toplumun karşılanmamış sağlık ve sağlık bakım ihtiyaçlarını belirlemek ve bu karşılanmayan ihtiyaçları karşılayabilmeye değişiklikler yapabilmeyen ancak sistematik bir yöntem ile sağlanabileceğini vurgularlar (Wright et al., 1998).

Bu yöntemin, sorunun ne olduğu, boyutu ve niteliği, mevcut hizmetlerin neleri kapsadığı, en uygun ve etkili çözümlerin neler olduğu, kaynak etkileri ve değişimi değerlendirmenin sonuçları ile başarıyı denetleme kriterlerinin neler olduğu sorularının yanıtlanması ile gerçekleştiği belirtilmektedir (Wright et al., 1998). Bu soruların yanıtlanması ile yapılacak olan sağlık değerlendirmesinin ilk aşamasında, normatif ihtiyaçlar ile arz ve talepleri belirlemektir. Normatif ihtiyaçlar, karşılanmayacak taleplerle veya arz ile çakışabilir. Bu noktada bireysel ihtiyaçlar ile toplumun genel ihtiyaçları arasında ayırım yapmak, kaynakları etkili ve verimli bir şekilde kullanabilmek için rasyonel olarak karar vermek gerekmektedir. Sağlık hizmetlerinin, salt kişisel isteklere dayanan bir süreç olarak anlaşılması gerektiği, bireysel ihtiyaçlar ile toplumun genel ihtiyaçları arasında ayırım yapılarak gerçekleşmesi gerektiği vurgulanmaktadır (Wright et al., 1998). Sağlık taleplerine tepki vermek yerine sağlık gereksinim değerlendirmesi ile süreci yönetmek tıp etiği açısından da bir gereklilik olarak belirtilebilir. Çünkü bu değerlendirme, sağlık hizmetlerinin sağlanması ve kullanımında çeşitli açılardan hizmete erişim sorunlarının ele alınması için bir yöntem de sağlamaktadır (Wright et al., 1998).

Siborg'un "Sağlık Gereksinimi" Boyutu

Sağlık hizmetleri, tıbbi teknolojinin olanaklarına bağlı olarak sürekli gelişmekte ve buna bağlı olarak insanın gereksinimlerine göre şekillenebilmektedir. Tıbbi teknolojinin olanaklarından biri olarak belirtebileceğimiz Siborg, tıbbi teknolojinin insanlığın hizmetine sunduğu oldukça popüler olmaya başlayan bir sağlık hizmeti olarak karşımıza çıkmaktadır.

İnsanın geliştirilmesine ahlaki açıdan karşı çıkan savların Siborg teknolojisi için de geçerli olduğu belirtilebilir. Ancak Siborg hizmeti için bu savların yeterince ikna edici olmadığını belirtmek gerekmektedir. Sağlık hizmetlerinin içinde kendini tedavi edici bir hizmet olarak sunan Siborg teknolojisinin sağladığı imkanların, birer sağlık gereksinimi olup olmadığını tartışmak gerekmektedir. Değişen dünyada, değişmekte olan insanın, ihtiyaçları da değişmektedir. Dolayısıyla günümüz sağlık hizmetlerinin içinde ihtiyaçlar değişmekte, değişen sağlık gereksinimleri içinde de sağlık hizmetleri değişerek genişlemektedir. Bu değişimin tıp etiği açısından tartışılması sağlık hizmetlerinin geleceği açısından önemli görünmektedir. John Harris ile Wright ve arkadaşlarının önerdiği sağlık gereksinim değerlendirmesi, bu konuya yaklaşım açısından yol gösterici görünmektedir. Yanı sıra günümüz toplumundaki devam eden eşitsizlikler, sağlığa erişim sorunları ve sağlığın giderek ticarileşmesi gibi sorun başlıkları dikkate alındığında önerilen tanımların gerekli ve hala geçerliliğini koruduğu belirtilebilir.

Daha önce de belirtildiği üzere Siborg, insanı geliştirmek amacıyla insan vücuduna kalıcı olarak yerleştirilmiş veya kalıcı olarak tutturulmuş elektronik bir cihaz takılan insanı ifade etmektedir. Bu tanıma göre Siborg, insanı geliştiren bir hizmet alanı olarak karşımıza çıktığında, tıbbin amacı dikkate alınıp bir sağlık gereksinimi olamayacağı yönünde bir değerlendirme yapılabilir. Ancak Siborg teknolojileri incelendiğinde, insanı geliştiren uygulamaların yanı sıra tedavi eden bir yönünün de bulunduğunu göz ardı etmemek gerekir. Dolayısıyla sınırın nerede çizileceği veya çizilmesi gerektiği oldukça belirsiz görünmektedir. Bu belirsizlik, Siborg'un bir sağlık gereksinimi olup olmadığını tartışması ile bir yere kadar giderilebilir.

Yukarıda belirtildiği üzere bir sağlık gereksinim değerlendirmesi yapıldığında Siborg'un hangi gereksinime karşılık geldiğine yanıt vermek gerekmektedir. Buna göre Siborg'un tanımı kabul edildiğinde normatif bir ihtiyaç olamayacağı açıktır. Ancak Siborg hizmetinin bir ihtiyaçtan doğduğu belirtilebilir. Bir kolu veya bir bacağı olmayan bir kişinin, olmayan uzvun yerine kullanabileceği bir uzvun getirilmesini isteyebilir. Bu durum bireyin psikolojik sağlığı başta olmak üzere, hayatını daha nitelikli sürdürebilme gibi durumlar açısından sağlık hizmetlerinin bir gereği olarak açıklanabilmektedir. Siborg teknolojisinde tanımlanan sorun ise hayatı daha nitelikli bir biçimde devam etmeyi sağlamanın yanı sıra organizmayı teknoloji ile

uyumlu hale getirmek gibi bir vaadi bulunmaktadır. Bununla birlikte, insanın diğer insanlardan üstün niteliklere sahip, bir üst insan yaratmayı hedeflemektedir. Teknoloji ile uyumlu hale getirilen birey, örneğin daha iyi görebildiği gibi kontakt lensler sayesinde gece görüşü ile de görebilmektedir. İnsan için oldukça çekici olan bu durum, bir sağlık gereksinimi olarak değerlendirilebilir mi? Sağlık hizmetlerinin böyle bir amacı var mıdır?

İnsanların her türlü biyo-teknolojik gelişimi, olması gereken bir gelişim olarak algılanıp memnuniyetle karşılanması söz konusu olabilir. Diğer yandan bu gelişim, mevcut doğal düzene karşı bir tehdit olarak da algılanabilir. Bu durumda Siborg teknolojisi durdurulması ve önlenmesi gereken bir konu olarak karşımıza çıkar. Bu iki görüş, tıbbın ve beraberinde sağlık hizmetlerinin amacını sorgulatmaktadır. Tarih boyu süregelen gelenek dikkate alındığında tıbbin amacı hiçbir zaman insanı mevcut doğal durumundan daha üst bir hale getirmek olmamıştır. Tıp, insanı daha sağlıklı kılmak, daha nitelikli bir yaşam sürdürmek için vardır. Bu süreçte 'sağlık' adına insanın mevcut durumunu da korumak zorundadır. Bu zorunluluğu tıp etiği açısından savunmakla birlikte bir sağlık gereksinim değerlendirmesi açısından da Siborg hizmetlerinde tıbbin rolünü değerlendirmek gerekir. Buna göre yapılacak olan uygulamanın terapötik mi yoksa kapasite artırıcı bir uygulama mı olup olmadığına karar verilmelidir.

Terapötik ve kapasite artırıcı ayrımının, hastalığın veya engelliliğin tedavisi için yapılan müdahaleler ile bir kişinin normal işleyişini geliştirmek veya tamamen yeni kapasitelere sahip olmak için yapılan müdahaleler arasında yapıldığı belirtilmektedir (Reinares-Lara et al., 2018). Siborg teknolojisi örneğin parkinson hastalığını tedavi etmek için kullanıldığında ya da kişiye kalp pilinin takılması durumunda terapötik bir etkiye sahiptir. Ancak hafızayı artırarak yeni hesaplama teknikleri sağlayan beyin implantları doğrudan kapasite artırıcı bir uygulama olarak karşımıza çıkmaktadır. Bununla birlikte sıklıkla Siborg teknolojisinde kullanılan protez kol veya bacaklar hem terapötik hem kapasite artırıcı etkiye sahip olabilmektedir. Protez kol veya bacaklar, mevcut insan kol ve bacak özelliklerini taşıyorsa terapötik taşıımıyorsa kapasite artırıcı bir uygulamadır. Terapötik olanlara karşı kapasite artırıcı uygulamaların benimsenmesi tartışmasında Siborglar bireyin bilincini, insan vücudu ile makinanın birleştirilmesiyle değiştirdiğinde etik ikilem yaratmaktadır (Park, 2014). Örneğin, atletik rekabette biyonik bir bacağa sahip koşucu insanüstü yetenekleri nedeniyle diskalifiye edilebilirken günlük etkileşimde ise aynı kişi herhangi bir kişi kadar davranışları için ahlaki olarak sorumludur (Schermer, 2009).

Siborg teknolojisi hem tedavi edici hem de kapasite artırıcı olarak da kullanılabilir. Bu iki durum geliştirici hizmetler başlığında değerlendirilmektedir.

Siborg ve Tıp Etiği

Örneğin kaza veya hastalık nedeniyle kaybedilen organ değiştirildiğinde, beyin ile bireye yerleştirilen uzvun etkileşiminin sağlanması tedavi olarak anlaşılabilir (Schermer, 2009). Bu durum, tıp etiği sınırları içerisinde kabul edilebilir görünmektedir. Ancak diğer yandan bu aşamada geliştirici sağlık hizmetlerinin sağlık hizmeti kapsamı içine girip girmediği sorunu ortaya çıkmaktadır. Bu sorun, toplum sağlığı ihtiyaçları ve kişisel ihtiyaçlar bağlamında değerlendirilebilir.

Toplum sağlığı ihtiyaçlarını kişisel ihtiyaçlarla bütünleştirmek, sağlık hizmeti sunumunu gerçekleştirmek amacına yardımcı olabilir. Kişinin sağlık hizmetlerinden faydalanma durumu toplumun sağlık hizmetlerinden faydalanma kapasitesini daraltıyorsa bu aşamada sağlanan hizmet kapsamını sınırlandırmak yararlı olabilir. Siborg teknolojisi kişiye özel bir sağlık hizmeti alanı sunmaktadır. Ancak bu alan, kişinin kapasite artırmaya yönelik salt isteklerinden oluşan sınırsız bir alan olmamalıdır. Bu nedenle taleplerin bir sağlık gereksinimi olup olmadığı değerlendirilmesini iyi yapmak gerekir. İnsanın görme yetisini geri kazanması ile gece görüşü kazanması arasında sağlık gereksinimi açısından fark vardır. Kapasite artırmaya yönelik talepler, bireylerin gerçek amaçları açısından daima risk taşır. Bireyin hangi amaç için kapasitesini artırmak istediği, bu durumu nasıl kullanacağını kestirmek oldukça güç olacaktır. Bu nedenle, genel olarak sağlık gereksinimi, sağlık hizmetleri içerisinde tedavi olmak gibi toplumun ortak nesnel ihtiyaçları ile birlikte değerlendirilebilir.

Son olarak tıp etiği açısından yapılan değerlendirmede, Siborg'un bir sağlık gereksinimi olmadığı Harris'in gereksinim tanımından hareketle ortaya konmuştur. Siborg teknolojisinin, modern tıbbın içinde giderek talep yaratan bir durum olarak karşımıza çıkacağı öngörülebilir. Sağlık hizmetlerinin bireylerin salt amaçlarına indirgenemeyeceği, bu durumun toplum sağlığı başta olmak üzere bireyin varoluşu açısından da riskler taşıyacağı söylenebilir. İnsan olmanın taşıdığı anlam, insan vücudunun parçalarında aranması, gelecekte bir varoluş krizine yol açabileceği gibi sağlık hizmetlerinin var oluş amacını da dönüşüme uğratabilecek bir potansiyele sahiptir. Bu ve benzeri kaygılarla Siborg teknoloji uygulamalarının sağlık hizmetlerinde yer alması sınırlandırılmalı, ilgili düzenlemeler oluşturularak organizmanın kapasitesinin artırılmasına yönelik uygulamalar yasaklanmalıdır.

Sonuç

Sonuç olarak sağlık hizmetlerinin içinde yer almaya başlayan Siborg teknolojisi, sağlık hizmetlerini dönüşüme uğratan bir sorun alanı olarak tanımlanabilir.

İnsanın geliştirilmesine yönelik uygulamalar açısından Siborg teknolojisine ılımlı bir yaklaşım sergilenmektedir. Bu teknoloji ile insan tedavi edilebilir olma

pozisyonundan tamir edilebilir bir pozisyona geçmekte, sağlık hizmetleri de bu pozisyona ortak olmaktadır. Bu bağlamda sağlık hizmetinin koruyucu, tedavi edici, rehabilite edici etkinliklerine yeni bir boyut eklenmiştir: Organizmayı teknoloji ile uyumlu hale getirici.

Modern tıbbın teknoloji ile bu denli yakınlığı sorgulanmalıdır. Tıbbi teknolojinin bütün imkanlarını hastalıkları önlemek, tedavi etmek, rehabilite etmek gibi hizmetlerde sağlıkta eşitsizliklerin önünü açmadan kullanmak gerekmektedir. Bu bağlamda Siborg teknolojisi, bireyin salt kişisel isteklerinden oluştuğu için eşitsizliğin önünü kolaylıkla açabilen bir hizmet alanıdır.

Siborg hizmetlerinin bir gereksinim olup olmadığı konusunda yapılan sağlık gereksinim değerlendirmesinde, gereksinim olmadığı buna karşın talep yaratan bir teknoloji alanı olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Siborg teknolojisi hem tedavi edici hem de kapasite artırıcı bir uygulama alanı yaratmaktadır. Bu bağlamda tıp etiği, Siborg teknolojisinin kapasite artırıcı uygulamalarına karşı çıkmalı, iyi bir sağlık gereksinimi değerlendirmesi yapılması gerektiğini savunmalıdır. Ayrıca yasal düzenlemelerde Siborg teknolojisine yer verilmeli, sınırları belirlenmelidir: Talepler, karşılanamayacak düzeyde yeni talepler yaratacağından olası riskleri göz önünde bulundurulmalıdır.

Teşekkür

Katkı ve özenli değerlendirmelerinden dolayı Prof. Dr. M. Murat Civaner'e teşekkür ederiz.

Etik Kurul Bilgisi:

Derleme türünde makale olması nedeniyle Etik Kurul onayı gerektirmemektedir.

Kaynaklar

1. Barfield W, Williams A. Law, Cyborgs, and Technologically Enhanced Brains. *Philosophies*, 2017;2:6
2. Bulut F, Civaner MM. Modern tıp insancıl özünü yitiriyor: Artık "Hasta yok, Hastalık var!". *Turkish Journal of Bioethics*, 2016;3:66-73
3. CYBORG ARTS. (2020). CYBORG ARTS. Retrieved March 1, 2020, from <https://www.cyborgarts.com/>
4. Dülger MV. Yapay Zekalı Varlıkların Hukuk Dünyasına Yanması: Bu Varlıkların Hukuki Statüleri Nasıl Belirlenmeli? *Tezrazi Hukuk Dergisi*, 2018;13:82-87.
5. Gillett G. Cyborgs and moral identity. *Journal of Medical Ethics*, 2006;32:79-83.
6. Hansson SO. Implant ethics. *Journal of Medical Ethics*, 2005;31:519-525.
7. Haraway DJ. *Siborg Manifestosu*, çev. Akınhay, O., 1rd edition, Agora kitaplığı, İstanbul, 2006.
8. Harris J. Mikro Dağılım: Hastalar arasında seçim yapma. çev. Civaner MM. *Toplum ve Hekim*, 2004;19:2

9. Jotterand F. Beyond therapy and enhancement: The alteration of human nature. *NanoEthics*, 2008;2;15–23.
10. Leonhard G. Teknolojiye Karşı İnsanlık, çev. Akkartal, İ; Akkartal, C., 1rd edition, Siyah Kitap, İstanbul, 2018.
11. Miah A. Ethics Issues Raised by Human Enhancement. Retrieved March 2, 2020, 2012: from OpenMind website: <https://www.bbvaopenmind.com/wp-content/uploads/2012/02/BBVA-OpenMind-Ethics-Issues-Raised-by-Human-Enhancement-Andy-Miah.pdf>.
12. Miles SH, Siegler M, Schiedermaier DL, Lantos JD & La Puma J. The total artificial heart: An ethics perspective on current clinical research and deployment. *Chest*, 1988;94;409–413.
13. Park E. Ethical Issues in Cyborg Technology: Diversity and Inclusion. *NanoEthics*, 2014;8;303–306.
14. Reinales-Lara E, Olarte-Pascual C, Pelegrín-Borondo J. Do you want to be a cyborg? The moderating effect of ethics on neural implant acceptance. *Computers in Human Behavior*, 2018;85;43–53.
15. Schermer M. The mind and the machine. On the conceptual and moral implications of brain-machine interaction. *NanoEthics*, 2009;3;217–230.
16. Sağlık Bakanlığı. Sağlık Hizmetlerinin Yürütülmesi Hakkında Sağlık Bakanlığı Yönergesi, 2005:Retrieved from https://www.ttb.org.tr/mevzuat/index.php?option=com_content&id=240
17. The Guardian. Neil Harbisson: the world's first cyborg artist. 2014: Retrieved from <https://www.theguardian.com/artanddesign/2014/may/06/neil-harbisson-worlds-first-cyborg-artist>
18. van Hooijdonk R. 10 technologies that could one day turn us all into real cyborgs. Retrieved March 1, 2020, 2017:from <https://www.richardvanhooijdonk.com/blog/en/10-technologies-that-could-one-day-turn-us-all-into-real-cyborgs>
19. Warwick K. Cyborg morals, cyborg values, cyborg ethics. *Ethics and Information Technology*. 2003;5;131-137
20. Wright J, Williams R, Wilkinson JR. Health needs assessment. Development and importance of health needs assessment. *British Medical Journal*, 1998;316;1310–1313.
21. Nişanyan Sözlük, <https://www.nisanyansozluk.com/?k=sibernetik&lnk=1>, Erişim Tarihi: 20.02.2020