

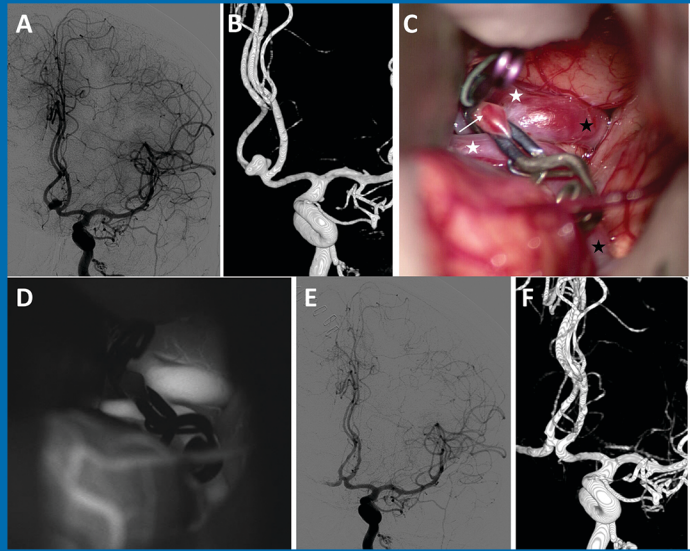


ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ



TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

Cilt / Volume 47 Sayı / Issue 1 Yıl / Year 2021



Bu Sayıda;

- Mukopolisakkaridoz Olgularının Retrospektif Değerlendirilmesi
- İTP Tanılı Hastalarda Splenektomi
- Romatooid Artrit ve Metotreksat Farkındalığı
- COVID-19 Hastalığında Serum GRP-78 Düzeyleri
- Üropatojenlerde Antibiyotik Direnci
- Streoide Bağlı Santral Seröz Koryoretinopati
- Ailevi Akdeniz Ateşinde Spondiloartrit
- COVID 19 Pandemisi Döneminde Oküler Travmalar
- Osteoporoz ve Kırık
- İntrauterin İnseminasyon Sikluslarında Prognostik Faktörler
- Subklinik Ateroskleroz ve Serum Endotelin-1 Düzeyi
- Whatsapp Yenidoğan Ebe Desteği
- Anevrizma Cerrahisinde ICG Videoanjyografi Kullanımı
- Nöropatik Ağrı Sıklığı
- Tip 1 Diyabet ve Ürik Asit
- Nanotüp Tünel: Hücreler Arası Köprü
- Preemptif ve Postoperatif Tenoksikam Kullanımı
- Fibroepitelyal Lezyonların US Bulguları
- Primer Sezaryen Doğum Oranı
- İndüklenmiş Pluripotent Kök Hücreleri
- Fiziksel Aktivitenin Kısıtlanması
- Kök Hücre Transplantasyonunda Hemşirenin Rolü
- Androgenetik Alopesi
- Halk Sağlığında Yapay Zeka
- Yutma Bozukluklarında Telesajlık

Yayın Kurulu

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

İÇİNDEKİLER

ÖZGÜN ARAŞTIRMALAR

Mukopolisakkaridoz Hastalarının Geriye Yönelik Olarak Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi Hüseyin BİLGİN, Şahin ERDÖL.....	1
Primer-Kronik İdiyopatik Trombositopenik Purpuralı Tanılı Hastalarda Splenektominin Uzun Dönem Sonuçları: 300 Hastadan Oluşan Tek Merkez Deneyimi Yüksel ALTINEL, Ersoy TAŞPINAR, Halil TÜRKAN, Fuat AKSOY, Yılmaz ÖZEN, Ridvan ALI.....	5
Romatoid Artrit Hastalarının Metotreksat Kullanımı ile İlgili Farklılıkları* Belkis Nihan COŞKUN, Burcu YAĞIZ, Yavuz PEHLİVAN, Ediz DALKILIÇ.....	11
Serum GRP-78 Düzeyleri Tedaviden 3 Ay Sonrasında Halen Yüksek Seyretmektedir: Bir Kohort Çalışması Ramazan SABIRLI, Aylin KÖSELER, Tarık GÖREN, Aykut KEMANCI, Neslihan TÜRKÇÜER, İbrahim TÜRKÇÜER, Özgür KURT.....	17
Üropatojenlerde Antibiyotiklere Direnç Durumu: Sık Kullandığımız Ajanlar Etkili mi? Aslı KARADENİZ, Aziz Ahmad HAMİDİ.....	23
Ekzojen Kortikosteroid Bağı Santral Seröz Koryoretinopate Retinal ve Koroidal Değişiklikler Gamze UÇAN GÜNDÜZ, Özgür YALÇINBAYIR.....	29
Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalığında Aksiyel Spondiloartrit Alt Grupları Arasında Klinik Bulguların ve Patojen Mutasyonların Karşılaştırılması Koray AYAR, Selime ERMURAT, Dilara TOKA, Esra KÖSEGİL ÖZTÜRK.....	35
Türkiye'nin En Çok Endüstrilemiş Bölgesinde Pandemi Döneminde Oküler Travma Sebebi ile Acile Başvuran Hastaların Özellikleri* Berna AKOVA, Sertaç Argun KIVANÇ.....	43
Postmenopozal Osteoporozlu Hastalarda Patolojik Kırık Oluşumu Öngörülebilir mi? Uğur ERTEM, JaleİRDESEL.....	49
Semen Parametrelerinin ve İnseminasyon Öncesi Hazırlık Periyodunun İntrauterin İnseminasyon Başarısına Etkisi Seda IŞIKLAR, Kiper ASLAN, Cihan ÇAKIR, Işıl KASAPOĞLU, Gürkan UNCÜ, Berrin AVCI.....	55
Subklinik Aterosklerozun Serum Endotelin-1 Düzeyi ile Değerlendirilmesi Şeyda GÜNAY, Emre SARANDÖL, Ali AYDINLAR.....	63
Whatsapp Yenidoğan Ebe Desteğinin Postpartum Sürece Etkisi Zeliha Burcu YURTSAL, Vasviye EROĞLU.....	67
Beyin Anevrizmalarının Cerrahi Tedavisinde Indosiyayan Yeşili Videoanjiyografi Kullanımı Barış KÜÇÜKYÜRÜK, Ahmet Faruk ÖZDEMİR, Kelvin NEMAYİRE, Saffet TÜZGEN, Ali Metin KAFADAR, Mehmet Yaşar KAYNAR, Ziya AKAR, Galip Zihni SANUS.....	75
Kas İskelet Sistemi Ağrısı ile Başvuran Hastalarda Nöropatik Ağrı Sıklığı Uğur ERTEM, JaleİRDESEL.....	81
Tip 1 Diabetes Mellitus Hastalarında Serum Ürik Asit Düzeyinin Değerlendirilmesi ve Ürik Asit Düzeyinin Mikrovasküler Komplikasyonlar ile İlişkisinin İncelenmesi Murat ÇALAPKULU, Muhammed Erkam SENCAR, İlnur ÖZTÜRK ÜNSAL, Seyit Murat BAYRAM, Davut SAKIZ, Mustafa ÖZBEK, Erman ÇAKAL.....	85
Endotel Hücreleri Arasında Nanotüp Tünellemenin ve Organellerin Görüntülenmesi Bilge Özerman EDİS.....	91
Postoperatif Ağrı Kontrolünde Preemptif ve Postoperatif Tek Doz Tenoksikam Uygulamasının Etkinliğinin Karşılaştırılması Ayşe Neslihan BALKAYA, Fatma Nur KAYA, Filiz ATA, Ümran KARACA.....	97
Memenin Fibroepitelyal Lezyonlarının US Bulgularının Eksizyonel Biyopsi Sonuçlarıyla Karşılaştırılması* Başak ERDEMLİ GÜRSEL, Şahsine TOLUNAY, Sedat Giray KANDEMİRLİ, Naile BOLCA TOPAL, Mehmet Onur KAYA.....	105
Primer Sezaryen Doğum Oranını Etkileyen Faktörler Mehmet BÜLBÜL.....	111
DERLEMELER	
İndüklenmiş Pluripotent Kök Hücrelerin Elde Edilmesi ve Rejeneratif Tıpta Uygulanabilirliği Nevra Pelin CESUR, Nelisa TÜRKÖĞLU LAÇIN.....	117
Fiziksel Aktivitenin Kısıtlanması: Yetişkin ve Yaşlı Yetişkin Bireyler Arasındaki Farklılıklar Ecem Büşra DEĞER, Selma Arzu VARDAR.....	127
Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu Sonrası Yaşam: Hemşirenin Bakım Rolü Hava KARA1, Fatma ARIKAN.....	133
Androgenetik Alopesi Gökhan ŞAHİN, Hilal ÖZDEMİR, Fatma AYDIN.....	141
Halk Sağlığında Yapay Zekanın Kullanımı Halit Emin ALICILAR, Meltem ÇÖL.....	151
Yutma Bozukluklarında Tele-Sağlık Uygulamaları Abdullah Yiğit YILMAZ, Selen SEREL ARSLAN.....	159
Kapak Fotoğrafi: Barış Küçükyürük ve ark. "Beyin Anevrizmalarının Cerrahi Tedavisinde Indosiyayan Yeşili Videoanjiyografi Kullanımı" başlıklı makalesinden alınmıştır.	

ISSN 1300-414X
e-ISSN 2645-9027



ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

Journal of Uludağ University Medical Faculty

Cilt 47 / Sayı 1 / 2021

Volume 47 / Issue 1 / 2021

Tıp Fakültesi Adına Sahibi

Prof. Dr. Ekrem KAYA

Editör

Dr. Özhan EYİGÖR

Yayın Kurulu

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

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

Journal of Uludağ University Medical Faculty

Cilt 47 / Sayı 1 / 2021

Tıp Fakültesi Adına Sahibi

Prof.Dr. Ekrem KAYA

Yayın Kurulu

Dr. Özhan EYİĞÖR (Editör) /

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

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

DANIŞMA KURULU

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

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

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

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Organıdır. Yılda 3 kez Nisan / Ağustos ve Aralık aylarında çevrimiçi olarak yayınlanır.

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

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

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

Dizgi-Baskı: Bursa Uludağ Üniversitesi Basımevi Bursa – 2021

İÇİNDEKİLER

ÖZGÜN ARAŞTIRMALAR

Mukopolisakkaridoz Hastalarının Geriye Yönelik Olarak Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi Hüseyin BİLGİN, Şahin ERDÖL	1
Primer-Kronik İdiyopatik Trombositopenik Purpuralı Tanılı Hastalarda Splenektominin Uzun Dönem Sonuçları: 300 Hastadan Oluşan Tek Merkez Deneyimi Yüksel ALTINEL, Ersoy TAŞPINAR, Halil TÜRKAN, Fuat AKSOY, Yılmaz ÖZEN, Rıdvan ALİ.....	5
Romatoid Artrit Hastalarının Metotreksat Kullanımı ile İlgili Farkındalıkları* Belkıs Nihan COŞKUN, Burcu YAĞIZ, Yavuz PEHLİVAN, Ediz DALKILIÇ	11
Serum GRP-78 Düzeyleri Tedaviden 3 Ay Sonrasında Halen Yüksek Seyretmektedir: Bir Kohort Çalışması Ramazan SABIRLI, Aylin KÖSELER, Tarık GÖREN, Aykut KEMANCI, Neslihan TÜRKÇÜER, İbrahim TÜRKÇÜER, Özgür KURT.....	17
Üropatojenlerde Antibiyotiklere Direnç Durumu: Sık Kullandığımız Ajanlar Etkili mi? Aslı KARADENİZ, Aziz Ahmad HAMİDİ	23
Ekzojen Kortikosteroidle Bağlı Santral Seröz Koryoretinopatide Retinal ve Koroidal Değişiklikler Gamze UÇAN GÜNDÜZ, Özgür YALÇINBAYIR.....	29
Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalığında Aksiyel Spondiloartrit Alt Grupları Arasında Klinik Bulguların ve Patojen Mutasyonların Karşılaştırılması Koray AYAR, Selime ERMURAT, Dilara TOKA, Esra KÖSEGİL ÖZTÜRK.....	35
Türkiye'nin En Çok Endüstrileşmiş Bölgesinde Pandemi Döneminde Oküler Travma Sebebi ile Acile Başvuran Hastaların Özellikleri Berna AKOVA, Sertaç Argun KIVANÇ	43
Postmenopozal Osteoporozlu Hastalarda Patolojik Kırık Oluşumu Öngörülebilir mi? Uğur ERTEM, Jale İRDESEL	49
Semen Parametrelerinin ve İnseminasyon Öncesi Hazırlık Periyodunun İntrauterin İnseminasyon Başarısına Etkisi Seda IŞIKLAR, Kiper ASLAN, Cihan ÇAKIR, Işıl KASAPOĞLU, Gürkan UNCU, Berrin AVCI	55
Subklinik Aterosklerozun Serum Endotelin-1 Düzeyi ile Değerlendirilmesi Şeyda GÜNAY, Emre SARANDÖL, Ali AYDINLAR.....	63
Whatsapp Yenidoğan Ebe Desteğinin Postpartum Sürece Etkisi Zeliha Burcu YURTSAL, Vasviye EROĞLU.....	67
Beyin Anevrizmalarının Cerrahi Tedavisinde Indosiyanin Yeşili Videoanjiografi Kullanımı Barış KÜÇÜKYÜRÜK, Ahmet Faruk ÖZDEMİR, Kelvin NEMAYİRE, Saffet TÜZGEN, Ali Metin KAFADAR, Mehmet Yaşar KAYNAR, Ziya AKAR, Galip Zihni SANUS.....	75

Kas İskelet Sistemi Ağrısı ile Başvuran Hastalarda Nöropatik Ağrı Sıklığı Uğur ERTEM, Jale İRDESEL	81
Tip 1 Diabetes Mellitus Hastalarında Serum Ürik Asit Düzeyinin Değerlendirilmesi ve Ürik Asit Düzeyinin Mikrovasküler Komplikasyonlar ile İlişkisinin İncelenmesi Murat ÇALAPKULU, Muhammed Erkam SENCAR, İlknur ÖZTÜRK ÜNSAL, Seyit Murat BAYRAM, Davut SAKIZ, Mustafa ÖZBEK, Erman ÇAKAL	85
Endotel Hücreleri Arasında Nanotüp Tünellemenin ve Organel İletiminin Görüntülenmesi Bilge Özerman EDİS	91
Postoperatif Ağrı Kontrolünde Preemptif ve Postoperatif Tek Doz Tenoksikam Uygulamasının Etkinliğinin Karşılaştırılması Ayşe Neslihan BALKAYA, Fatma Nur KAYA, Filiz ATA, Ümran KARACA	97
Memenin Fibroepitelyal Lezyonlarının US Bulgularının Eksizyonel Biyopsi Sonuçlarıyla Karşılaştırılması* Başak ERDEMLİ GÜRSEL, Şahsine TOLUNAY, Sedat Giray KANDEMİRLİ, Naile BOLCA TOPAL, Mehmet Onur KAYA.....	105
Primer Sezaryen Doğum Oranını Etkileyen Faktörler Mehmet BÜLBÜL.....	111

DERLEMELER

İndüklenmiş Pluripotent Kök Hücrelerin Elde Edilmesi ve Rejeneratif Tıpta Uygulanabilirliği Nevra Pelin CESUR, Nelisa TÜRKOĞLU LAÇİN.....	117
Fiziksel Aktivitenin Kısıtlanması: Yetişkin ve Yaşlı Yetişkin Bireyler Arasındaki Farklılıklar Ecem Büşra DEĞER, Selma Arzu VARDAR	127
Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu Sonrası Yaşam: Hemşirenin Bakım Rolü Hava KARA ¹ , Fatma ARIKAN	133
Androjenetik Alopesi Gökhan ŞAHİN, Hilal ÖZDEMİR, Fatma AYDIN	141
Halk Sağlığında Yapay Zekanın Kullanımı Halit Emin ALICILAR, Meltem ÇÖL.....	151
Yutma Bozukluklarında Tele-Sağlık Uygulamaları Abdullah Yiğit YILMAZ, Selen SEREL ARSLAN	159

Kapak Fotoğrafı: Barış Küçükyürük ve ark. "Beyin Anevrizmalarının Cerrahi Tedavisinde Indosiyenin Yeşili Videoanjiyografi Kullanımı" başlıklı makalesinden alınmıştır.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Mukopolisakkaridoz Hastalarının Geriye Yönelik Olarak Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi

Hüseyin BİLGİN, Şahin ERDÖL

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Metabolizma Bilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Bu çalışmada mukopolisakkaridoz tanısı ile izlediğimiz hastaların klinik, demografik ve laboratuvar verilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalında mukopolisakkaridoz (MPS) tanısı ile izlediğimiz 41 hasta geriye yönelik olarak değerlendirilmiştir. Hastalarımızın dosyalarından MPS tipleri, tanı yaşları, güncel yaşları, cinsiyetleri, doğum ağırlığı, doğum şekli, büyüme ölçütleri, anne-baba arasındaki akrabalık düzeyi ve kardeş ölüm öyküsü kaydedilmiştir. Hastaların yaş ortalaması $9,41 \pm 5,79$ yıl (dağılım, 0,91-23 yıl) olarak saptanmıştır. Tanı alma yaşları $4,64 \pm 4,01$ yıl (dağılım, 0,50-19 yıl) olarak izlenmiştir. Hastaların 12'si (% 29,3) MPS tip 4a, 10'u (% 24,4) MPS tip 3, 7'si (% 17) MPS tip 6, 5'i (% 12,2) MPS tip 1, 5'i (% 12,2) MPS tip 2 ve 2'si (% 4,9) MPS tip 7 tanısı ile izlenmektedir. 22 (% 53,6) hastada akrabalık öyküsü, 4 hastada (% 9,7) de ise kardeş ölüm öyküsü mevcut idi. Hastaların 24'ünde (% 58,5) kardiyak tutulum, 19'unda (% 46,3) korneal bulanıklık saptanmıştır. Ayrıca 33 (% 80,5) hastada 'dizostosis multiplex' tespit edilmiştir. Sonuç olarak, çalışmamızda MPS tip 4a en sık izlenen tiptir. MPS tip 4a'nın en önemli fizik muayene bulgusu büyüme geriliği, kaba yüz görünümü ve iskelet deformiteleridir. Görüntüleme de önemli bulgu 'dizostosis multiplex'tir'. Hastalarımızdaki en sık kardiyak tutulum ise mitral yetmezlik olarak saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Mukopolisakkaridoz. Enzim Yerine Koyma Tedavisi. Mitral Yetmezlik. Kaba yüz görünümü.

Retrospective Evaluation of Patients with Mucopolysaccharidosis: A Single Center Experience

ABSTRACT

In this study, we aimed to evaluate the clinical, demographic and laboratory data of patients who were followed up with a diagnosis of mucopolysaccharidosis. 41 patients were evaluated retrospectively which followed up with the diagnosis of mucopolysaccharidosis in the Department of Pediatric Metabolism, Faculty of Medicine, Bursa Uludağ University. MPS types, age of diagnosis, current age, gender, birth weight, mode of delivery, growth metrics, parental consanguinity and sibling death history were recorded from the files of our patients. The mean age of the patients was found to be 9.41 ± 5.79 years (range, 0.91-23 years). The age at diagnosis was 4.64 ± 4.01 years (range, 0.50-19 years). Of the patients, 12 (29.3%) MPS type 4a, 10 (24.4%) MPS type 3, 7 (17%) MPS type 6, 5 (12.2%) MPS type 1, 5 (12.2%) were followed up with MPS type 2 and 2 (4.9%) with MPS type 7. There was a consanguinity history in 22 (53.6%) patients, and a history of sibling death in 4 (9.7%) patients. Cardiac involvement was found in 24 (58.5%) of the patients, and corneal blurring was found in 19 (46.3%). In addition, dysostosis multiplex was detected in 33 (80.5%) patients. In conclusion, MPS type 4a was the most common type in our study. The most important physical examination findings of MPS type 4a were growth retardation, coarse facial appearance and skeletal deformities. The most important finding in imaging was dysostosis multiplex. The most common cardiac involvement in our patients was determined as mitral insufficiency.

Key Words: Mucopolysaccharidosis. Enzyme replacement therapy. Mitral insufficiency. Coarse facies.

Geliş Tarihi: 01.Aralık.2020

Kabul Tarihi: 04.Ocak.2021

Dr. Şahin ERDÖL
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Çocuk Metabolizma Bilim Dalı,
Bursa.
Tel:+90 224 295 04 07
E-Posta: dr_sahinerdol@hotmail.com

Yazarların ORCID ID Bilgisi:

Hüseyin BİLGİN: 0000-0002-5946-7356

Şahin ERDÖL: 0000-0003-4402-9609

Mukopolisakkaridozlar (MPS'ler), bağ dokusunun yapısal bileşenlerinden olan glikozaminoglikanların (GAG) lizozomlarda yıkımını sağlayan enzimlerin eksikliği sonucu gelişen, kronik, ilerleyici ve çok sayıda sistemi etkileyen lizozomal depo hastalıklarıdır. Glikozaminoglikanların hücre içi birikimi doku ve organlarda fonksiyon bozukluğuna neden olmaktadır. Toplam 11 enzim eksikliği olup, yedi tipe ayrılır (MPS tip I, II, III, IV, VI, VII ve IX). Avrupa'da yapılan çalışmalarda mukopolisakkaridozların görülme sıklığı $1.56-4.8/100.000$ 'dir¹. X'e bağlı resesif kalıtılan MPS Tip II dışında tüm MPS tipleri otozomal resesif geçiş gösterir.

Etkilenmiş bireyler genellikle doğum sırasında ve yenidoğan döneminde normal görünüme sahiptir ve zamanla klinik bulgular ortaya çıkar. MPS'lerin fenotipi hafiften şiddetli forma kadar değişen geniş bir spektruma sahiptir. Genel olarak hastalığın şiddeti, hastanın genotipi ile ilişkili rezidüel enzim miktarına bağlıdır. Rezidüel enzim aktivitesi varlığına yol açan mutasyonlar, daha hafif klinik fenotipe neden olur². Etkilenmiş kardeşler arasındaki fenotip, bilinmeyen diğer genetik ve çevresel faktörlere bağlı olarak farklılık gösterebilir. MPS'lerin klinik bulguları arasında; kaba yüz görünümü, zihinsel gerilik, gelişme geriliği, işitme kaybı, tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları ve otitis media, obstrüktif ve restriktif akciğer hastalığı, kalp hastalığı, hepatosplenomegali, korneal bulanıklık, inguinal herni, umbilikal herni, eklem kontraktürleri, boy kısalığı ve kemik deformiteleri yer almaktadır.

Özellikle kaba yüz görünümü, hepatosplenomegali ve kemik deformiteleri olan çocuklarda MPS'lerden şüphelenilmelidir. Fizik muayene, periferik yayma, radyolojik bulgular ile şüphelenilen olgularda idrar GAG analizi, enzim aktivitesi ölçümü ve moleküler genetik analiz ile kesin tanı konulmaktadır. Hastalığın tedavisinde multidisipliner yaklaşım önemlidir. Destekleyici ve semptomatik tedavi hastaların yaşam kalitesinin artmasını sağlar. MPS I, MPS II, MPS IVA, MPS VI ve MPS VII'de ERT (enzim replasman tedavisi veya enzim yerine koyma tedavisi) kullanılmaktadır. MPS'lerde kullanılan diğer tedavi yöntemleri hematopoetik kök hücre transplantasyonu (HSCT) ve gen tedavisidir^{3,4}.

Bu çalışmamızda MPS tanısı ile izlediğimiz hastaların klinik, demografik ve laboratuvar verilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Metabolizma Bilim Dalında mukopolisakkaridoz tanısı ile izlediğimiz 41 hasta geriye yönelik olarak değerlendirilmiştir. Çalışma için 08.07.2020 tarihinde Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 2020-12/28 karar numarası ile etik kurul onamı alınmıştır. Çocuk Metabolizma Bilim Dalı Polikliniğinde takip edilen, enzim düzeyi ve moleküler genetik analiz ile mukopolisakkaridoz tanısı konulan 41 hastanın dosyası geriye yönelik olarak incelenmiştir.

Hastalarımızın dosyalarından MPS tipleri, tanı yaşları, güncel yaşları, cinsiyetleri, doğum ağırlıkları, doğum şekilleri, büyüme ölçütleri, anne-baba arasındaki akrabalık düzeyleri ve kardeş ölüm öyküleri kaydedildi. Tüm hastaların kaba yüz görünümü, kalp tutulumu, göz tutulumu, işitme kaybı, 'dizostozis multipleks' varlığı, inguinal/umbilikal herni ve hepatosplenomegali bulguları değerlendirildi. Klinik, demografik ve

laboratuvar verilerine ulaşılamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Tüm hastaların klinik, demografik ve laboratuvar verileri analiz edildi.

İstatistiksel analiz

Tüm veriler bilgisayar ortamına aktarılarak SPSS (Statistical Package for Social Science) versiyon 22.0 paket programı kullanılarak istatistiksel analiz yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum olarak gösterildi. Kategorik değişkenler ise frekans ve yüzde değerleri ile sunuldu.

Bulgular

Hastaların yaş ortalaması $9,41 \pm 5,79$ yıl (dağılım, 0,91-23 yıl) olarak saptandı. Tanı yaşları $4,64 \pm 4,01$ yıl (dağılım, 0,50-19 yıl) olarak izlendi. Hastaların 23'ü (% 56,1) erkek, 18'i kız (% 43,9) idi (Tablo I). Hastaların 12'si (% 29,3) MPS tip 4a, 10'u (% 24,4) MPS tip 3, 7'si (% 17) MPS tip 6, 5'i (% 12,2) MPS tip 1, 5'i (% 12,2) MPS tip 2 ve 2'si (% 4,9) MPS tip 7 tanısı ile izlenmekte idi. 22 (% 53,6) hastada akrabalık öyküsü, 4 hastada ise (% 9,7) de ise kardeş ölüm öyküsü mevcut idi.

Tablo I. Hastaların demografik özellikleri

Klinik özellik	Hasta sayısı (n: 41)
Cinsiyet (K/E)	18/23
Doğum şekli (sezeryan/normal)	17/24
Doğum ağırlığı (gr)	2600-5500
Gebelik haftası	35-41
Şu andaki yaşı ortalaması \pm SS (yıl)	$9,41 \pm 5,79$ yıl (dağılım, 0,91-23 yıl)
Tanı yaşı ortalaması \pm SS (yıl)	$4,64 \pm 4,01$ yıl (dağılım, 0,50-19 yıl)
Ortalama ERT süresi (ay)	$43,75 \pm 43,28$ ay (dağılım, 1-157 ay)
Akraba evliliği varlığı	22/41 (% 53,6)
Kardeş ölüm öyküsü	4/41 (% 9,7)

Hastaların 24'ünde (% 58,5) kardiyak tutulum (mitral valv prolapsusu, mitral yetmezlik, aort yetmezliği, aort stenozu, biküspit aorta, interventriküler septal ve sol ventrikül hipertrofisi), 19'unda (% 46,3) korneal bulanıklık saptandı (Tablo II). En sık kardiyak bulgu olarak mitral yetmezlik (n= 23/41; % 56,09) tespit edildi (Tablo III). 33 (% 80,5) hastada 'dizostozis multipleks' tespit edildi. 29 (% 70,7) hasta enzim yerine koyma tedavisi aldı ve izlemde 4 (% 9,7) hastada alerjik reaksiyon görüldü. Ortalama enzim yerine koyma tedavi süresi $43,75 \pm 43,28$ (dağılım, 1-157) ay olarak hesaplandı.

Mukopolisakkaridoz Olgularının Retrospektif Değerlendirilmesi

Tablo II. Hastaların klinik ve laboratuvar bulguları

Bulgular	Hasta sayısı (yüzde)
Kaba yüz görünümü	38/41 (% 92,7)
Dizostozis multipleks	33/41 (% 80,5)
Kalp tutulumu	24/41 (% 58,5)
Göz tutulumu	19/41 (% 46,3)
Umbilikal/inguinal herni	14/41 (% 34,1)
Hepatosplenomegali	12/41 (% 29,2)
İşitme kaybı	4/41 (% 9,7)

Tablo III. Hastalarda tespit edilen kardiyak bulgular

Bulgular	Hasta sayısı (yüzde)
Mitral yetmezlik	23/41 (% 56,09)
Aort yetmezliği	14/41 (% 34,14)
Mitral valv prolapsusu	13/41 (% 31,70)
Biküspit aorta	6/41 (% 14,63)
Aort stenozu	4/41 (% 9,75)
Sol ventrikül hipertrofisi	4/41 (% 9,75)
İnterventriküler septal hipertrofi	2/41 (% 4,87)

Tartışma ve Sonuç

Bu çalışmada hastanemizde MPS tanısı ile izlediğimiz hastaların demografik ve klinik bulguları geriye yönelik olarak incelenmiştir. Çalışmamızdaki hastaların çoğunluğu MPS tip 4a ve MPS tip 3 idi. Mukopolisakkaridozlar farklı coğrafi bölgelerde farklı sıklıkta görülmektedir. Mısır'da yapılan bir çalışmada en sık MPS tip 6, Avustralya'da en sık MPS tip 3 ve tip 1, Filipinler'de ise en sık MPS tip 2'nin görüldüğü bildirilmiştir⁵⁻⁷. Avrupa'da yapılan çalışmalarda Almanya'da en sık MPS tip 1 ve tip 3 izlenmiştir⁸. Ülkemizde yapılan çalışmalarda Kısa ve arkadaşları en sık MPS tip 3 ve tip 2, Kılıç ve arkadaşları en sık MPS tip 3 ve tip 4, Koca ve arkadaşları en sık MPS tip 1 ve tip 3'ün görüldüğünü tespit etmişlerdir⁹⁻¹¹.

Hastalarımızın en sık geliş bulgusu büyüme geriliği, kemik deformiteleri ve kaba yüz görünümü olarak saptanmıştır. MPS hastaları genellikle doğumda normal olup, klinik bulgular yaşamın ilk yıllarında ortaya çıkmaktadır. Hastalığın hafif formları daha ileri yaşlarda bulgu verebilir. MPS hastalığı organomegali, kaba yüz görünümü, gelişme geriliği, iskelet deformiteleri ve nörolojik bulgular ile ortaya çıkabilir. MPS tanısı alan hastaların diğer aile üyelerinin benzer klinik bulgular açısından değerlendirilmesi önemlidir. Hastalarımızın % 19,51'i kardeş öyküsü nedeni ile tanı almıştır. Mukopolisakkaridozlarda sıklıkla kardiyak tutulum izlenmektedir ve önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Hastalarımızın % 58,5'inde kardiyak tutulum saptanmıştır. En sık olarak ta mitral yetmezlik tespit edilmiştir.

Mukopolisakkaridozlarda enzim yerine koyma tedavisi (enzim replasman tedavisi, ERT) MPS tip 1, MPS tip 2, MPS tip 4a, MPS tip 6 ve MPS tip 7 için birçok ülkede kullanılmaktadır. Hastalarda ERT ile zorlu vital kapasite, yürüme mesafesi, hepatomegali, splenomegali, uyku apnesi ve eklem hareket kısıtlılığında kısmen düzelme bildirilmiştir¹²⁻¹⁵. Ayrıca idrar ile GAG atılımı azalmaktadır, ancak nörolojik ve iskelet sistemi tutulumunda belirgin bir düzelme izlenmemektedir. MPS tip 1, MPS tip 2, MPS tip 4a ve MPS tip 6 tanısı ile izlediğimiz hastalarımız ERT almaktadır. Ancak MPS tip 7 tanısı ile izlediğimiz 2 hastaya henüz ERT başlanmamıştır. Ayrıca MPS tip 4a tanısı ile izlediğimiz bir hasta da ERT alamamaktadır. Bu hastamıza kıyasla, ERT alan diğer hastalarımızda yürüme mesafesinde artma, zorlu vital kapasitede düzelme, uyku apnesi sıklığı ve karaciğer boyutlarında azalma subjektif olarak izlenmiştir.

ERT ile ilişkili olarak en sık görülen yan etkiler kaşıntı, kızarıklık ve baş ağrısıdır. Bu yan etkiler genellikle ilaç infüzyon hızını yavaşlatarak, antihistaminik ve/veya steroid verilerek tedavi edilmektedir¹⁶. ERT alan MPS hastalarında sıklıkla IgG anti-ilaç antikorları gelişmektedir. Yaşamı tehdit eden anafilaktik reaksiyonlar daha nadir izlenmektedir. Anafilaktik reaksiyon riskinden dolayı ERT, müdahale için gerekli ekipmanların bulunduğu sağlık kuruluşlarında verilmelidir. Alerjik reaksiyon geliştiği durumlarda, hemen müdahale edilmeli ve hasta gözlem altında tutulmalıdır. ERT alan hastalarımızdan toplam 4'ünde alerjik reaksiyon görülmüştür. MPS tip 4a tanısı ile izlediğimiz üç hastada hipersensitivite reaksiyonu gelişmiştir, ilaç infüzyon hızı yavaşlatılıp, antihistaminik ilaç verilerek kontrol altına alınmıştır. MPS tip 2 tanısı ile izlediğimiz bir hastada da hafif hipersensitivite reaksiyonu gelişmiştir. Bu hastamıza idursulfase kullanmakta iken idursulfase beta verilmeye başlanmıştır. Tedaviye idursulfase beta ile devam edildikten sonra alerjik reaksiyon tekrar izlenmemiştir.

Hematopoetik kök hücre transplantasyonu (Hematopoietic stem cell transplantation, HSCT) en sık Hurler sendromu'nda uygulanmaktadır. HSCT ile hepatosplenomegali, havayolu obstrüksiyonu ve kafa içi basınç azalmaktadır. Ayrıca eklem hareketlerinde, kardiyak fonksiyonlarda düzelme ile işitmede artış sağlanmaktadır^{3,17}. HSCT mevcut tutulumların geriye döndürülmesinden ziyade hastalığın oluşumunu engelleme daha etkindir. MPS tip 1'in hafif formları, MPS tip 2, MPS tip 4a, MPS tip 6 ve MPS tip 7'de daha az sıklıkta uygulanmaktadır^{3,18}. MPS tip 3 tanılı hastalar HSCT'den fayda görmemektedir¹⁹. MPS tip 1 tanısı ile izlediğimiz sadece bir hastamıza HSCT yapılmıştır. Bu hastamıza HSCT 6 yaşında iken yapılmıştır. HSCT sonrası havayolu obstrüksiyonunda, kaba yüz görünümünde ve enfeksiyon geçirme sıklığında azalma izlenmiştir. Göz, kalp ve iskelet sistemi tutulum bulguları açısından, HSCT yapılmayan diğer hastalara

kıyasla farklılık gözlenmemiştir. 13 yaşında alt solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle exitus olmuştur.

Sonuç olarak, çalışmamızda MPS tip 4a en sık izlenen tiptir. MPS tip 4a'nın en önemli fizik muayene bulguları büyüme geriliği, kaba yüz görünümü ve iskelet deformiteleridir. Görüntüleme en önemli bulgu 'dizostozis multipleks'tir. Hastalarımızdaki en sık kardiyak tutulum mitral yetmezliktir. Mukopolisakkaridoz hastalığında ERT ve HSCT önemli tedavi yöntemleridir. Bu tedavi yöntemleri tanı sırasındaki mevcut organ tutulumlarını geriye döndürememektedir, ancak hastalığın ilerleyişini yavaşlatmaktadır. Bu nedenle hastalığın erken tanısı için, farklı branşlardaki hekimler arasında bu hastalığın ortaya çıkma şekli, klinik semptom ve bulguları hakkında bilgilendirme ihtiyacı bulunmaktadır.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik

Araştırmalar Etik Kurulu.

Onay Tarihi: 08.07.2020

Karar No: 2020-12/28

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: Ş.E., H.B.; Veri toplama ve işleme: H.B., Ş.E.; Analiz ve verilerin yorumlanması: Ş.E., H.B.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: Ş.E., H.B.

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Çalışmamızda herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Khan SA, Peracha H, Ballhausen D, et al. Epidemiology of mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab* 2017;121(3):227-240.
2. Scott HS, Bunge S, Gal A, et al. Molecular genetics of mucopolysaccharidosis type I: diagnostic, clinical, and biological implications. *Hum Mutat* 1995; 6:288.
3. Prasad VK, Kurtzberg J. Transplant outcomes in mucopolysaccharidoses. *Semin Hematol* 2010; 47:59.
4. Fraldi A, Serafini M, Sorrentino NC, et al. Gene therapy for mucopolysaccharidoses: in vivo and ex vivo approaches. *Ital J Pediatr* 2018; 44:130.
5. Elmonem MA, Mahmoud IG, Mehaney DA, et al. Lysosomal storage disorders in egyptian children. *Indian J Pediatr* 2016;83:805-13.
6. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA* 1999;28:249-54.

7. Chiong MA, Canson DM, Abacan MA, et al. Clinical, biochemical and molecular characteristics of Filipino patients with mucopolysaccharidosis type II-Hunter syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12:7.
8. Baehner F, Schmiedeskamp C, Krummenauer F, et al. Cumulative incidence rates of the mucopolysaccharidoses in Germany. *J Inher Metab Dis* 2005;28:1011-7.
9. Kisa P, Kose E, Ateşoğlu M, Arslan N. Evaluation of Demographic and Clinical Characteristics of Patients with Mucopolysaccharidosis. *The Journal of Pediatric Research* 2017; 4: 59-62.
10. Kılıç M, Kalkanoglu Sivri SH, Tokatlı A, Dursun A, Coşkun T. Mukopolisakkaridozlar: 3 Yıllık Hacettepe Deneyimi. *J LSD* 2010;2:83.
11. Koca S, Okur I, Eminoglu TF, ve ark. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı'nda takip edilen mukopolisakkaridozlu hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri. *J LSD* 2008;1:81-3.
12. Wraith JE, Beck M, Lane R, et al. Enzyme replacement therapy in patients who have mucopolysaccharidosis I and are younger than 5 years: results of a multinational study of recombinant human alpha-L-iduronidase (aronidase). *Pediatrics* 2007;120:e37_46.
13. Clarke LA, Wraith JE, Beck M, et al. Long-term efficacy and safety of laronidase in the treatment of mucopolysaccharidosis I. *Pediatrics* 2009;123:229_40.
14. Muenzer J, Wraith JE, Beck M, et al. A phase II/III clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfase in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Genet Med* 2006;8:465-73. Erratum in: *Genet Med* 2006;8(9):599.
15. Harmatz P, Giugliani R, Schwartz I, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multinational study of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase (recombinant human arylsulfatase B or rhASB) and follow-on, open-label extension study. *J Pediatr* 2006;148:533_9.
16. Burton BK, Whiteman DA. On behalf of the HOS Investigators. Incidence and timing of infusion-related reactions in patients with mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome) on idursulfase therapy in the real-world setting: a perspective from the Hunter Outcome Survey (HOS). *Mol Genet Metab* 2011;103: 113-20.
17. Peters C, Shapiro EG, Anderson J, et al. Hurler syndrome: II. Outcome of HLA-genotypically identical sibling and HLA-haploidentical related donor bone marrow transplantation in fifty-four children. The Storage Disease Collaborative Study Group. *Blood* 1998; 91:2601-8.
17. Sawamoto K, Álvarez González JV, Piechnik M, et al. Mucopolysaccharidosis IVA: Diagnosis, Treatment, and Management. *Int J Mol Sci* 2020;21(4):1517.
18. Shapiro EG, Lockman LA, Balthazor M, Krivit W. Neuropsychological outcomes of several storage diseases with and without bone marrow transplantation. *J Inher Metab Dis* 1995; 18:413-29.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Primer-Kronik İdiyopatik Trombositopenik Purpuralı Tanılı Hastalarda Splenektominin Uzun Dönem Sonuçları: 300 Hastadan Oluşan Tek Merkez Deneyimi

Yüksel ALTINEL¹, Ersoy TAŞPINAR², Halil TÜRKAN³, Fuat AKSOY⁴,
Yılmaz ÖZEN⁴, Rıdvan ALİ⁵

- ¹ Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul.
- ² Bursa Medica Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Bursa.
- ³ Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Sivas.
- ⁴ Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Bursa.
- ⁵ Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Mevcut çalışma kapsamında, İdiyopatik Trombositopenik Purpuralı (İTP) hastalarında yapılan splenektominin uzun sonuçlarını belirleyerek literatür eşliğinde tartışmak amaçlanmıştır. 2008 ve 2017 yılları arasında Kronik İTP nedeniyle splenektomi yapılan 300 hasta, retrospektif olarak çalışmaya dahil edildi. Veriler, hastaların tıbbi kayıtlarından ve ameliyat notlarından elde edildi. Hastalar, cinsiyet, başvuru anındaki şikayet, majör kanama durumu, trombosit sayıları ve diğer hematolojik parametreler, ilk basamak tedavi kombinasyonları, splenektomi prosedürleri (açık veya laparoskopik), postoperatif trombosit sayıları ve splenektomi ile ilgili olarak, splenektomi sonrası erken ve geç dönem sonuçları, rekürrens, mortalite ve morbidite, splenektomi sonrası üçüncü basamak tedavi ihtiyacı açısından değerlendirildi. Kronik İTP nedeniyle splenektomi yapılan 306 hastanın 6'sı veri eksikliği nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Verisine ulaşılan 300 hasta (88 erkek ve 212 kadın) çalışmaya dahil edildi. 254 (% 84,6) hastada tam yanıt, 2 (% 4) hastada yanıt vardı ve 46 (% 15,3) hastada ise yanıtızlık vardı. İTP'nin iki yıldaki rekürrens oranı 44 (% 14,6) idi. İTP hem medikal hem de cerrahi tedavilerin uygulanabilirliği açısından en çok görülen hematolojik hastalıklardan biridir ve günümüz tedavi algoritmasında ilk seçenek steroid olarak bilinmektedir. Medikal tedaviye yanıt alınmayan, ilaç yan etkisi gelişen veya yüksek doz steroid ihtiyacı olan hastalarda ise splenektomi halen önemli bir tedavi seçeneği olarak görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: İmmün (idiyopatik) trombositopenik purpura. Tedaviye yanıt. Splenektomi.

Long-Term Results of Splenectomy in Patients Diagnosed with Primary-Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: A Single Center Experience of 300 Patients

ABSTRACT

The aim of this study was to determine the long results of splenectomy performed in patients with Idiopathic Thrombocytopenic Purpura (ITP) and to discuss them in the light of the literature. Three-hundred patients who underwent splenectomy for chronic ITP between 2008 and 2017 were retrospectively included in the study. Data were obtained from patients' medical records and surgical notes. Patients, gender, complaints at presentation, major bleeding status, platelet counts and other hematological parameters, first-line therapy combinations, splenectomy procedures (open or laparoscopic), postoperative platelet counts and splenectomy, early and late results after splenectomy, recurrence, mortality and morbidity, and the need for tertiary treatment after splenectomy were analyzed. Six of all patients who underwent splenectomy due to chronic ITP were excluded from the study due to lack of data. Thus, 300 patients (88 men and 212 women) were included in the study. 254 (84,6%) patients had complete response, 2 (4%) patients had response, and 46 (15,3%) patients had no response to treatment. The recurrence rate of ITP at two years was 44 (14,6%). ITP is one of the most common hematological diseases in terms of applicability of both medical and surgical treatments and is known as the first choice steroid in today's treatment algorithm. Splenectomy still seems to be an important treatment option in patients who do not respond to medical treatment, develop drug side effects or need high-dose steroids.

Key Words: Immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura. Response to treatment. Splenectomy.

Geliş Tarihi: 04.Aralık.2020
Kabul Tarihi: 03.Şubat.2021

Dr. Fuat AKSOY
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Bursa.
Tel: 0505 841 41 84
E-posta: drfuatakssoy@gmail.com

Yazarların ORCID ID Bilgisi:
Yüksel ALTINEL: 0000-0003-0113-4839
Ersoy TAŞPINAR: 0000-0002-6663-0190
Halil TÜRKAN: 0000-0003-2315-0311
Fuat AKSOY: 0000-0001-5808-9384
Yılmaz ÖZEN: 0000-0002-4185-0082
Rıdvan ALİ: 0000-0001-6486-3399

ITP, trombositlere karşı gelişen otoantikolar nedeniyle, trombositlerin başta dalak olmak üzere retikuloendotelyal hücrelerde yıkılması sonucu, trombositopeni ile karakterize bir otoimmün hastalıktır. Bu hastalık kemik iliğinde normal veya yüksek sayıda megakaryosit ile kendini göstermektedir¹⁻³ ve son yıllarda görülme sıklığı giderek artmaktadır¹⁻⁴. ITP primer olarak ortaya çıkabilmekte yada kanser, viral enfeksiyonlar gibi diğer hastalıklara sekonder olarak da görülebilir.

Tanı konmasının ardından hastaların takip süresine olan sınıflandırmada ise, ilk 3 aylık süre 'yeni tanı'; 3-12 ay arası 'Persistan'; 12 dan sonra da Kronik ITP olarak bilinmektedir.

ITP'nin ilk tedavi seçeneği oral kortikosteroidlerdir. Bu tedavinin amacı kanama olmamasını sağlamaktır. Splenektomi ise medikal tedaviden sonraki uygulanan cerrahi yöntemdir. Splenektomi genellikle steroide dirençli hastalarda ve tıbbi tedaviye ilk yanıtın ardından nükseden hastalarda ikinci basamak tedavi olarak kabul edilmektedir⁴. İntravenöz immüno globulin (IVIg), yüksek doz deksametazon, azatioprin, interferon alfa (IFN-a), vinkristin diğer immünomodülatör ajanlar ek tedavi seçenekleri arasındadır³⁻⁷. Bu tedavi seçeneklerine rağmen splenektomi terapötiktir ve klinisyenler için en çok tercih edilen seçenektir.

Çalışmamızda, Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi hematoloji kliniğinde, ITP nedeniyle splenektomi yapılan hastaların sonuçlarını değerlendirmek ve sonuçlarını literatürle karşılaştırmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı tarafından Primer ITP tanısıyla değerlendirilen ve medikal tedaviye dirençli splenektomi yapılan toplam 306 hasta retrospektif olarak değerlendirildi.

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurul onayının ardından (Etik kurul onay no: 2017 - 10/3) Ocak 1980-Mart 2017 tarihleri arasında tüm Primer ITP için splenektomi yapılan hastalar dosya tarama yöntemi ile çalışmaya dahil edildi. İkincil ITP tanısı alan hastalar, pediyatrik hastalar ve verileri net olarak bulunmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların postoperatif takip süresi en az 36 ay olarak belirlendi. Splenektomiye yanıt, ameliyattan sonraki 30 gün içinde belirlendi ve mevcut son takipte yeniden değerlendirildi. Yanıt süresi, splenektomi tarihi ile tam yanıt (TY) veya yanıt (Y) elde edilmesi arasındaki süre olarak hesaplandı. Uzun süreli takiplerde hastalar yıllık olarak hematoloji birimi tarafından semptom değerlendirilmesi ve trombosit sayımı ile takip edildi.

Hastalar; cinsiyet, tanı anındaki yaş, şikayet, majör kanama durumu, tanı anındaki gebelik durumu, eşlik eden hastalıklar, trombosit sayıları ve ilk adım kombinasyonları, splenektomi prosedürleri (açık veya lapa-

roskopik), postoperatif trombosit sayıları, tanı ile splenektomi arasındaki süre, splenektomi sonrası takipler olarak incelendi. Erken ve geç sonuçlar, rekürens varlığı, postoperatif mortalite, splenektomi sonrası üçüncü tedavi ihtiyacı değerlendirildi.

Tedaviye yanıt, Amerikan Hematoloji Derneği kılavuzları³ tarafından onaylanan Uluslararası Çalışma Grubu⁴ kriterlerine göre tanımlanır. Tam Yanıt (TY), 7 günden fazla aralıklarla ve kanama olmadığında 2 kez ölçülen $100 \times 10^9/L$ trombosit sayısıdır. Bir haftadan fazla aralıklarla ölçülen $100 \times 10^9/L$ den düşük bir postoperatif trombosit sayısı, ancak yine de preoperatif göre iki kat yüksek bulundu ise Remisyon (Y), Yanıtsızlık (Y) trombosit sayısının $<30 \times 10^9 / L$ veya başlangıca göre trombosit sayısında iki kattan az artış veya kanamanın varlığı olarak tanımlanır.

İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler Windows için SPSS sürüm 13.0 (Sosyal Bilimler için İstatistik Paketi SPSS Inc. Chicago, IL) ve Windows için MedCalc sürüm 9.2.0.1 kullanılarak yapıldı. P değeri 0,05'ten küçük olması durumu istatistiksel olarak anlamlı olarak belirlendi.

Bulgular

Bölümümüzde 1 Şubat 1980-30 Nisan 2017 tarihleri arasında İTP nedeniyle splenektomi yapılan 306 hastadan 6'sı veri eksikliği nedeniyle çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya dahil edilen hastalarının yaş ortalaması $40,6 \pm 12,3$, kadınlarda $41,4 \pm 11,5$ ve erkeklerde $40,1 \pm 9,4$ idi. Hastaneye yatış yaşı ve ameliyat yaşı daha düşük olan hastalar, splenektomiye takip eden üçüncü ayda CR'de istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p = 0,001$ ve $p = 0,002$) sırasıyla. Splenektomi yapılan hastaların 222'si (% 70,6) kadın, 88'i (% 29,4) erkekti. Kalıcı tam remisyon istatistik olarak anlamlı olan geç dönem takipte kadınlarda daha sıkı ($p = 0,02$) (Tablo I). Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması $40,6 \pm$, toplamda $12,3$, kadınlarda $41,4 \pm 11,5$ ve erkeklerde $40,1 \pm 9,4$ idi. Hastaneye yatış yaşı ve ameliyat yaşı daha düşük olan hastalar, splenektomiye takip eden üçüncü ayda TY için istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p = 0,001$ ve $p = 0,002$) sırasıyla. Splenektomi yapılan hastaların 222'si (% 70,6) kadın, 88'i (% 29,4) erkekti. Kalıcı tam yanıt (KTY) istatistik olarak anlamlı olan geç dönem takipte kadınlarda daha sıkı ($p = 0,02$) (Tablo I).

Hastaların şikayetleri 110 vakada (% 36,6) hem kutanöz hem de mukozal kanama, 75 ve 25 (% 25- 8,3) vakada sadece deri kanaması veya mukozal kanamadır, 300 hastanın 19'unda majör kanama gelişmiştir (6, % 3). 70 olgunun (% 23) tesadüfi laboratuvar bulguları ile teşhis edildi. Şikayetle başvuran hastalarda trombosit sayısı daha düşük ($<50 \times 10^9 / L$), tesadüfen tanı

İTP Tanılı Hastalarda Splenektomi

konulan vakalarda ise daha yüksek trombosit sayısı ($\geq 50 \times 10^9 / L$) vardı.

En sık eşlik eden hastalık 74 kişide (% 24,9) teşhis edilen hipertansiyon, ardından 51 olguda (% 17) görülen diyabetti. 30 vakada (% 10) gebelik sırasında İTP tanısı kondu. Gebelikte tanı alan İTP hastalarının% 26'sında maternal / fetal komplikasyonlar gelişti. Bu komplikasyonlar arasında 3 olguda düşük ve 2 gebe hastada erken membran rüptürü yer aldı.

İlk başvuru, ameliyat öncesi ve sonrası dönemdeki ortalama trombosit sayıları Tablo I ve Tablo II'de gösterilmektedir.

Tablo I. Hastaların demografik özellikleri

	Sayı	%
Ortalama Yaş		
Erkek	40,1 ± 9,4	
Kadın	41,4 ± 11,5	
Toplam	40,6 ± 12,3	
Cinsiyet		
Erkek	88	29,4
Kadın	212	70,6
Toplam	300	100
Major Kanama Durumu		
Var	19	6,3
Yok	281	93,57
İlk Tanıda Trombosit Sayısı	27 (0,460-79) $\times 10^9$	
Ortalama Preop Trombosit Sayısı	66 (2,96-301) $\times 10^9$	
Gebelik Durumu		
Var	30	10
Yok	270	90

Tanı ile splenektomi arasında geçen ortalama süre 6,8 (1-180) aydı ve tüm hastalara operasyon öncesi aşılama (Pnömonokok ve HIB) uygulandı. Ameliyat öncesi steroid alan hastalara steroid profilaksisi uygulandı. Ameliyat öncesi ortalama trombosit sayısı 66 (2,96-301) $\times 10^9 / L$, ortalama hemoglobin değeri 11,3 (8-17) gr / dl idi. Hepsinden önemlisi, splenektomi sonrası üçüncü aylarda ve preoperatif erken dönemde CR insidansının trombosit sayısı $50 \times 10^9 / L$ olan hastalarda daha yüksek olmasıdır.

Vakaların cerrahi endikasyonlarını; ilaç tedavisine yanıt alınamayan 108 (%60), tedaviye bağlı yan etkiler gelişen 20 (%6), yüksek doz steroid kullanımı 95 (%32) ve medikal tedaviyi reddeden 5 (%2) hasta oluşturdu.

Tablo II. Hastaların cerrahi tedavi sonrası özellikleri

	Sayı	%
Splenektomi Cerrahi Prosedürü		
Açık	201	67
Laparoskopik	99	33
Ortalama Postop Trombosit Sayısı	179,40 (1.6-697) $\times 10^9/L$	
Yanıt Durumu		
Yok	46	15
Postop Yanıt (3 Ay)	249	83
Erken (12 Ay)	234	
	78	
Devamlı Tam Yanıt	254	84,6
Rekürrens	44	14,6
Morbidite		
Var	36	12
Yok	264	88
Mortalite		
Var	5	1,6
Yok	295	98,4
3.Basamak Tedavi İhtiyacı		
Var	79	17
Yok	385	83

Ameliyat öncesi trombosit sayısı kritik değerin altında olan 152 (%51) hastaya hazırlık tedavisi verildi. Bu tedaviler ise, en çok İVİg, 3 olguda vinkristin ve bir olguda İVİg ile vinkristin birlikte kullanıldı. Preoperatif hazırlık tedavisi alan hastalarda postoperatif trombosit sayısı $\geq 50 \times 10^9 / L$ daha sık görüldü.

Tanı ile splenektomi arasındaki ortalama süre 6,6 (1-178) aydı. Altı aylık zamana göre yapılan analizde, tanı ile splenektomi arasındaki sürenin splenektomiye takip eden 3. ayın sonuçlarını etkilediği bulundu. Tanı tarihi ile splenektomi arasında 6 aydan az olan hastalarda TY oranı daha yüksekti (splenektomi sonrası 3. ay sonuçlarına göre; TY % 74'te ve tanı arasında <6 ay olan 175 hastanın% 28'inde yanıt yok ve splenektomi). Splenektomi 99 hastada (% 33) laparoskopik, 201 vakada (% 67) açık teknik kullanılarak yapıldı. Hastaların beşinde (% 2,8) operasyon laparoskopik teknikle

başlandı ancak kontrolsüz kanama nedeniyle açık cerrahi olarak devam edildi. 6 vakada dalak hilusunda aksesuar dalak, omentumda çoklu dalak olarak görüldü bir durumda. Ultrason ve / veya sintigrafide aksesuar dalağı olmadığı bildirilen 300 hastanın beşinde aksesuar dalak tespit edildi.

Splenektomi yapılan olguların 38'inde (% 12,1) operasyona bağlı komplikasyonlar gelişti. (Tablo III). Medikal tedavi sırasında komplikasyonların splenektomiye bağlı komplikasyonlara göre daha sık görüldüğü saptandı ($p < 0,001$).

Tablo III. Postoperatif Komplikasyonlar

Komplikasyon	Yara Enfeksiyonu	Kanın İçi Abse	Ciltaltı Hematom	Postop Kanama	İnizyonel İhemi	Derin Ven Trombozu	Pnömoni- Sepsis	Pulmoner emboli	iyatrojenik ince barsak vazalanması	Pankreas Phosuoikist
Sayı	8	10	5	3	5	1	5	4	1	1

Hastaların postoperatif takip süresi ortalama 112 (36-480) ay olarak saptandı. Postoperatif yanıt ameliyattan sonraki 30 gün içinde belirlendi ve mevcut son takipte yeniden değerlendirildi.

Nüks gelişimi için medyan süre 22 (4-268) aydı. Erken dönemde nüks gelişmesi için ortalama süre 6 (4-10) ay iken, geç dönem nüks süresi ortalama 44 (12-268) aydı (Tablo II).

Seksen iki hasta splenektomiye takiben 3. basamak tedavi aldı. Bu tedavileri; steroid, IVIg, kolşisin, danazol, imuran, eltrombopag ve rituksimab oluşturdu. 3. basamak tedaviler sonunda 30 vakanın tedaviye refrakter olduğu, 52 vakanın (% 66) CCR olduğu tespit edildi. Genel ölüm oranı % 1,6 olarak belirlendi.

Tartışma ve Sonuç

Primer ITP; herhangi bir altta yatan hastalığa bağlı olmaksızın, edinsel, otoimmün mekanizmalar ile gelişen anormal trombosit yıkımı ve üretim yetersizliği olarak tanımlanmaktadır. Tanı konmasının ardından 12 aydan daha uzun süren ITP, Kronik ITP olarak tanımlanır.

ITP'nin splenektomi ile tedavisi üzerine çok sayıda hasta ve uzun takip süresi olan az sayıda çalışma bildirilmiştir. Çalışmamız ise, kronik ITP tanısı alarak splenektomi uygulanan 300 hastalık bir seri ve uzun dönem takip sonuçlarının bildirilmesi bakımından önemlidir.

Yeneral ve ark. tarafından yapılan retrospektif bir çalışmada⁸, 162 vaka serisinin 122'si kadın, 40'ı erkek (K / E: 3,0) ve hastaların ortalama yaşı 35'tir. 208

kronik İTP'li hasta ile yapılan bir çalışmada Stasi ve ark.⁹, ITP'nin kadınlarda daha sık görüldüğünü ve yaş ortalamasının 44 olduğunu bildirmişlerdir. Son literatür, ITP'nin 30-60 yaş arası kadınlarda daha sık olduğunu bildirmektedir¹⁰. Ancak çalışmamızda 30-60 yaşları arasındaki vakaların 185'inin kadın, 63'ünün erkek olması, bu yaş aralığındaki insidansın kadın / erkek oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmadığını düşündürmektedir.

İTP, yaşamı tehdit etme potansiyeline sahip bir durumdur ve yıllık ölümcül kanama riski hastaların yaşına da bağlı olarak % 0,4 ile % 13 arasında değişmektedir (2-22). Daha eski literatürde ise trombosit sayısının $< 150 \times 10^9$ olması gerektiği belirtilirken, son yayınlar sayısının $< 100 \times 10^9$ olması gerektiği de öne sürülmektedir². Çalışmamızda tanı anında ortalama trombosit sayısı $27 (0,460-79) \times 10^9$ L idi.

Yeneral ve arkadaşları tarafından 162 vakalık bir seride⁸ purpura ile başvuran hastaların yaklaşık % 60'ında ilk şikayet olarak burun kanaması (% 8,64), menoraji (% 7,43) ve nadiren GİS kanaması (% 1,23) olduğunu bulmuşlardır. Olguların % 22,83'ünde kanama diyatezi görülmediği bildirilmiştir⁸. Kaya ve arkadaşları tarafından yürütülen 110 vakalık bir seride¹¹, kutanöz kanama ile başvuran 48 vakada mukozal kanama vardı. Çalışmamızda hastaların başvuru anında en çok görülen şikayetleri hem kutanöz hem de mukozal kanamadır. Bulgularımızla, başvuru şikayeti olan hastaların tesadüfen tanı alanlarla karşılaştırıldığı, cerrahi tedavi sonuçları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı ifade edilebilir.

ITP teşhisi sırasında literatürde bildirilen standart bir görüntüleme yöntemi bulunmamaktadır.²³ Ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve sintografi gibi yöntemler kullanılabilir. Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalar preoperatif dönemde ultrasonografi ile değerlendirilmiştir.

Aksesuar dalağın normal popülasyonun % 18-28'inde olduğu bildirilmiştir^{2,13} ve splenektomi sonrası relaps gösteren ITP hastalarının % 3-43'ünde bulunmuştur^{13,14}. İntraoperatif aksesuar dalak için en sık yerleşim yeri 16 hastada saptanan splenik hilusdu. Çalışmamızda ameliyat öncesi ultrason yapılan hastaların 3'ünde, ameliyat sırasında 5'inde aksesuar dalak saptandı. Ayrıca relaps gelişen olgularda saptanabilen aksesuar dalak yoktu.

Steroidler, standart başlangıç tedavisinin temelini oluşturur. Yapılan bir çalışmada hastaların % 10-15'inde standart doz steroid ile kalıcı remisyon bildirilmiştir¹⁵. Çalışmamızda steroid tedavisi başlangıç tedavisi olarak kabul edilmiş ve hastaların % 59,9'una sadece steroid verilmiştir. Yanıt vermeyen 306 hastaya ise splenektomi yapıldı. İlk basamak tedavi sırasında bazı vakalarda komplikasyonlar gelişti ve tedavi kesilerek yapılan splenektomi uygulandı. Splenektomi çoğunlukla kortikosteroid tedavisine yanıt vermeyen veya bu tedavi sırasında ciddi yan etki görülen, medi-

İTP Tanılı Hastalarda Splenektomi

kal tedaviyi kabul etmeyen, güvenli trombosit elde etmek için yüksek miktarda steroid gerektiren hastalarda endike olarak kabul edilir.

Literatüre göre hastaların % 80'i splenektomiye yanıt verdi, bunların% 66'sı kalıcı ve en az 5 yıl ek tedavi gerektirmiyordu. Tam yanıt alınamayan hastalarda da kısmi veya geçici yanıt görülebilir, ortalama olarak tüm vakaların % 14'ü hiç yanıt görülmez. Yanıt verenlerin % 20'sin de de yanıt zamanla kaybolur ve nüks haftalar, aylar veya yıllar içinde gelişir^{10,17}. Bütün bu sonuçlar ,bizim sonucumuzun literatür ile benzer olduğunu gösterdi. Preoperatif trombosit sayısı ve preoperatif hazırlık konusunda fikir birliği olmamakla birlikte^{2,5,15} preoperatif trombosit sayısı 50x10⁹ / L'nin üzerinde tutulmaya çalışıldı. Çalışmamızda ortalama preoperatif trombosit sayısı 66 (2,96-301) x10⁹ idi ve bazı olgularda hazırlık tedavisi uygulandı

Tanı ile splenektomi arasındaki süre değişmekte ve klinik tabloya bağlı olarak splenektominin mümkünse 6 ay ertelenmesi önerilmektedir. Bu yaklaşımın nedeni, bu dönemde hala kendiliğinden remisyon olasılığının olmasıdır. Ancak birden fazla ilaca yanıt vermeyen ve ciddi kanama bulguları olan erken başlangıçlı veya kalıcı İTP olgularında cerrahi daha erken düşünülebilir^{2,5,16,18-20}. Bu çalışmada tanı ile splenektomi arasındaki ortalama süre 6,5 (1-177) ay olarak bulunmuştur.

Splenektomi sonrası erken ve geç komplikasyonlarla ilgili yapılan çalışmalar farklı sonuçları temsil etmiş ve operatif morbidite % 5 ile% 25 arasında bildirilmiştir. Literatürde açık ve laparoskopik cerrahide komplikasyon oranı sırasıyla% 12,9 ve% 9,6 olarak bildirilmektedir^{10,17}. Mortalite ile ilgili sonuçlar daha değişkendir ve hasta azlığı düşünüldüğünde kesin bir sayı vermek zordur. Tüm İTP hastaları dikkate alındığında 1817 hasta üzerinde yapılan bir çalışma, ölümcül kanama gelişme riskinin yıllık 0,0162-0,0389 olduğunu ve trombosit sayısı 30x10⁹ / L'nin altında olduğunda bu riskin arttığını göstermiştir. Aynı çalışmada, ikisi kanama ve dördü enfeksiyonlar olmak üzere, İTP ve tedaviye bağlı nedenlerle altı hasta ölmüştür²¹.

Splenektomi sonrası relaps hakkında farklı sonuçlar bildirildi ve relapslar genellikle ilk iki yılda görüldü; relaps olasılığı daha sonra giderek azalmaktadır^{2,5,18}. Splenektomi sonrası 44 (% 14,6) hastada relaps gelişti, relaps oranı erken ve geç dönemde literatüre yakın idi. Ortalama relaps gelişimi süresi 22 (4-268) ay, ortalama nüks zamanı erken dönemde 6 (4-10) ay, geç dönemde 44 (12-268) aydı. Literatürle tutarlı olarak, nükslerin çoğu ilk iki yılda görüldü.

Sonuç olarak, erişkin kronik İTP, hem medikal hem de cerrahi tedavilerin uygulanabilirliği açısından en sık incelenen hematolojik hastalıklardan biridir. Günümüz tedavi algoritmasında ilk seçenek steroid olsa da uygun vakalarda splenektomi halen önemli bir seçenek olarak görünmektedir.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

Klinik Araştırmalar Etik Kurulu.

Onay Tarihi: 28.05.2009

Karar No: 2009-10/3

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım : Y.A , Y.Ö , R.A ; Veri toplama ve işleme E.T , H.T ; Analiz ve verilerin yorumlanması F.A , Y.A , Y.Ö ; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması Y.A , F.A , Y.Ö , R.A

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Destek ve teşekkür beyanı bulunmamaktadır.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Stasi R, Evangelista ML, Stipa E, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: current concepts in pathophysiology and management. *Thromb Haemost* 2008; 99: 4-13.
2. Stasi R, Provan D. Management of Immune Thrombocytopenic Purpura in Adults. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 504 -522.
3. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L Jr, Crowther MA (2011) The American Society of Hematology 2011 evidence- based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 117:4190-4207
4. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Cines DB, Chong BH, Cooper N, Godreau B, Lechner K, Mazzucconi MG, McMillan R, Sanz MA, Imbach P, Blanchette V, Kuhne T, Ruggeri M, George JN (2009) Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* 113:2386-2393
5. Provan D, Newland A, Norfolk D, Bolton P, Lileyman J, et al. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *British Journal of Haematology* 2003; 20: 574-596.
6. Ismet A, Irfan K, Emin K, M Ali E, Ramazan U, Mustafa B, Onur O. Splenectomy results in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: 10 years of experience in Turgut Ozal Medical Center. *Clin. Lab. Haematology* 2004; 26: 211-214.
7. Schwartz J, Leber MD, Gillis SI, Giunta A, Eldor A, Bussel JB. Long-term follow-up after splenectomy performed for immune thrombocytopenic purpura (ITP). *American Journal of Hematology* 2003; 72: 94-98.
8. Yenerel MN, Atamer T, Ayer M. Yüz altmış iki kronik idiopatik trombositopenik purpura olgusunun klinik seyir ve tedavi cevabı yönünden değerlendirilmesi. *İst Tıp Fak Derg* 2007; 70: 6-10.
9. Stasi R, Stipa E, Masi M, Cecconi M, Scimo MT, Oliva F, et al. Long-term observation of 208 adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med* 1995; 98: 436-442.
10. Drew Provan, Roberto Stasi, Adrian C. Newland, International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia bloodjournal.hematologylibrary.org by guest on July 23, 2010.
11. Kaya M, Demir C, Esen R, Engin A. Kronik İdiopatik Trombositopenik Purpuralı Olgularımız. *Van Tıp Derg* 2011; 18(3): 141-146.
12. David PW, Williams DA, Shamberger RC. Immune thrombocytopenia: surgical therapy and predictors of response. *J Pediatr Surg* 1991; 26(4): 407-13.
13. Stanton CJ. Laparoscopic splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura. A five-year experience. *Surg Endosc* 1999; 13(11): 1083-6.

14. Durakbasa CU, Timur C, Sehiralti V, Mutus M, Tosyali N, Yoruk A. Pediatric splenectomy for hematological diseases: outcome analysis. *Pediatr Surg Int* 2006; 22(8): 635-9.
15. George JN, Woolf SH, Raskolo GE, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood* 1996; 88: 3-40.
16. Stasi R. Pathophysiology and therapeutic options in primary immune thrombocytopenia. *Blood Transfus.* 2011; 9: 262-73.
17. Türk Hematoloji Derneği Ulusal Tedavi Klavuzu. İmmün trombositopeni tanı ve tedavi klavuzu 2011.
18. Vianelli N, Galli M, De Vivo A, et al. Efficacy and safety of splenectomy in immune thrombocytopenic purpura: Long term results of 402 cases. *Hematol J* 2005; 90: 72-77.
19. Worrest T. , Cunningham A., Dewey E. Immune Thrombocytopenic Purpura Splenectomy in the Context of New Medical Therapies , *Journal of Surgical Research* , January 2020
20. Gupta S. , Kalayarsan R. ,Chandrasekar S. Laparoscopic Splenectomy for Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP) Patients with Very Severe Thrombocytopenia , *Indian J Hematol Blood Transfus* (July-Sept 2018) 34(3):535–539
21. Lambert MP. , Gernsheimer TB. Clinical updates in adult immune thrombocytopenia , *Blood* 2017.
22. Liebman HA, Pullarkat V. Diagnosis and Management of Immune Thrombocytopenia in the Era of Thrombopoietin Mimetics, *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011; 2011: 384-390.
23. Neunert C. , Terrell DR. , Arnold DM et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia , *blood advances* 2019 , DOI 10.1182/ © 2019 by The American Society of Hematology bloodadvances.2019000966

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Romatoid Artrit Hastalarının Metotreksat Kullanımı ile İlgili Farkındalıkları*

Belkıs Nihan COŞKUN, Burcu YAĞIZ, Yavuz PEHLİVAN, Ediz DALKILIÇ

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Çalışmanın amacı, Romatoid artrit (RA) tedavisinde standart ilaç olan metotreksat (MTX) ile ilgili RA hastalarının bilgilerini bir anket aracılığıyla değerlendirmektir. Ağustos-Ekim 2017 tarihinde bir üniversite hastanesinde RA tanısı ile MTX kullanan hastalardan, MTX'in etki mekanizması, uygulama şekli, ilaç etkileşimi, yan etkileri, hastaların izlenme sıklığı ve yapılması gereken yaşam tarzı değişiklikleri ile ilgili soruları içeren anketi yanıtlamaları istendi. Yüz altmış iki hasta (144 kadın) çalışmaya dahil edildi. Ortalama hasta yaşı 52 (18-77), ortalama hastalık süresi 10.3 (1-40) yıl ve ortalama MTX kullanma süresi 7,1 (1-38) yıl idi. MTX'in hastalığı düzenleyen antiromatizmal bir ilaç olduğunu %50 hasta doğru yanıtladı. Uygulama sıklığının haftalık olduğunu %85; folik asid kullanma gerekçesinin, tedavi toksisitesini azaltmak olduğunu ise %19 hasta belirtti ve yine sadece %11'i trimetoprimin kontraendike olduğunu biliyordu. Hematolojik risklerden %11'i haberdardı ve %11'i aşırı duyarlılık pnömonisi riskinin farkındaydı. Laboratuvar testleri ile ilgili %51'inin bilgisi vardı. Doğurganlık çağında kadın ve erkeklerin MTX kullanırken kontrasepsiyon kullanması gerekliliğini bilenler %20 idi. %34'ü alkol tüketiminin sınırlı olması gerektiğini belirtti. Erkekler ve eğitim seviyesi yüksek olanlar istatistiksel olarak daha yüksek oranda doğru cevap verdi (p=0.019, p=0.000). Günlük pratikte RA hastalarında sıklıkla kullanılan MTX hakkında hastaların yetersiz bilgiye sahip olduğu görüldü. Özellikle ciddi yan etkiler, ilaç etkileşimleri ve doğum kontrolü gibi önemli konularda eksiklikler vardı. MTX'e ilişkin hasta bilgisi farklı eğitim araçlarını kullanarak düzenli olarak kontrol edilmeli ve desteklenmelidir.

Anahtar Kelimeler: Farkındalık. Metotreksat. Romatoid artrit.

Awareness of Rheumatoid Arthritis Patients About Methotrexate Use

ABSTRACT

The aim of the study is to evaluate the rheumatoid arthritis (RA) patients' knowledge about methotrexate (MTX), the standard drug in the treatment of RA, through a questionnaire. In August-October 2017, patients who used MTX with a diagnosis of RA in a university hospital were asked to answer questionnaire about the mechanism of action of MTX, administration method, drug interaction, side effects, frequency of follow-up of patients and changes to the lifestyle that should be done. One hundred and sixty-two patients (144 women) were included in the study. The mean patient age was 52 (18-77) years, the mean disease duration was 10.3 (1-40) years, and the mean duration of MTX use was 7.1 (1-38) years. 50% of the patients correctly answered that MTX is an anti-inflammatory drug that regulates the disease. 85% of patients correctly responded to the weekly application frequency correctly.; 19% of the patients stated that the reason for using folic acid was to reduce the toxicity of the treatment and again only 11% knew that trimethoprim was contraindicated. 11% were aware of the hematological risks and 11% were aware of the risk of hypersensitivity pneumonia. 51% of them had knowledge about laboratory tests. 20% of women and men of childbearing age knew that they should use contraception while using MTX. 34% stated that alcohol consumption should be limited. Men and those with a high level of education gave a statistically higher rate of correct answers. (p=0.019, p=0.000) It was observed that the patients had insufficient knowledge about MTX, which is frequently used in RA patients in daily practice. There are shortcomings on important issues, especially serious side effects, drug interactions, and birth control. Patient information regarding MTX should be checked and supported regularly by using different training tools.

Key Words: Awareness. Methotrexate. Rheumatoid arthritis.

Geliş Tarihi: 07.Aralık.2020

Kabul Tarihi: 18.Ocak.2021

Dr. Belkıs Nihan COŞKUN
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı,
Romatoloji Bilim Dalı,
Bursa.
Tel: 0 533 225 55 13
E-posta: belkisnihanseniz@hotmail.com

* Uludağ İç Hastalıkları Günleri'nde (Uludağ, Bursa, 2018) sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

Yazarların ORCID ID Bilgisi:

Nihan COŞKUN: 0000-0003-0298-4157

Burcu YAĞIZ: 0000-0002-0624-1986

Yavuz PEHLİVAN: 0000-0002-7054-5351

Ediz DALKILIÇ: 0000-0001-8645-2670

Metotreksat (MTX), romatoid artrit (RA) tedavisinin vazgeçilmez ilacıdır¹. RA tedavisinde 30 seneyi aşkın bir süredir yer almasına ve bu sürede birçok yeni tedavinin kullanıma girmesine rağmen hala ilk seçenek konumundadır. MTX oral ya da parenteral (subkutan veya intramüsküler) olarak kullanılabilen bir geleneksel hastalığı modifiye edici antiromatizmal ilaçtır (DMARD). Tek başına veya diğer geleneksel DMARD'lar veya biyolojik tedaviler ile kombine olarak kullanılabilir²⁻⁴.

Gastrointestinal rahatsızlık, bulantı, oral ülserler, saç dökülmesi, transaminazlarda hafif yükselme en yaygın minör yan etkilerdir ve hastaların tedaviye uyumunu azaltabilir³. Başta oral ülserler olmak üzere gastrointestinal yan etkileri azaltmak, transaminaz yüksekliğine bağlı yan etkileri önlemek ve etkinlik kaybını ortadan kaldırmak için MTX tedavisi ile birlikte folik asit kullanımı önerilmektedir⁵. Daha nadir olarak hipersensitivite pnömonisi ve pansitopeni gibi ciddi yan etkiler görülebilir³.

MTX doğru kullanıldığında oldukça güvenilir bir ilaç olmasına rağmen yanlış kullanılması durumunda pansitopeni, mukozit, ateş, hepatotoksisite, renal yetmezlik bulgularının görülebildiği intoksikasyon tablosu gelişebilir. Bir çalışmada, MTX intoksikasyonu gelişen 31 hasta takip edilmiş ve 4 hastanın tedaviye rağmen hayatını kaybettiği görülmüştür⁶.

MTX teratojendir ve gebelikte kullanılmamalıdır. Doğurganlık çağındaki hastalar kontrasepsiyon konusunda uyarılmalıdır. Trimetoprim MTX ile aynı enzimi inhibe etmektedir. İki ilacın beraber kullanımı toksisite riskini artırabilmektedir. Trimetoprim/sulfametoksazol (TMP/SMX), MTX kullanan hastalarda kontrendikedir. Diyaliz uygulanan ve kreatinin klirensi <30 mL/dk olan hastalarda MTX kullanılmamalıdır. Alkol bir hepatotoksindir. MTX ile birlikte alkol alımı hepatotoksisite riskini arttırabilmektedir. Alkol alımından kaçınılmalı veya sınırlandırılmalıdır².

MTX, 1980'li yıllardan beri başta RA olmak üzere pek çok romatolojik hastalığın tedavisinde etkin olarak kullanılmasına rağmen hastaların MTX hakkındaki bilgileri üzerine çok az çalışma yayınlanmıştır⁷⁻¹⁰. Çalışmamızın amacı, RA hastalarımızın, en yaygın kullanılan DMARD olan MTX hakkındaki bilgilerini bir anket aracılığıyla değerlendirmektir. Böylelikle hangi alanda daha az bilgi sahibi olduğunu göstermek ve buna etki eden klinik özellikleri belirlemektir.

Gereç ve Yöntem

Hasta seçimi:

Bu çalışma yerel etik kuruldan onay alındıktan sonra Ağustos-Ekim 2017 tarihinde bir üniversite hastanesinde yapıldı. RA tanısı ile tek başına veya diğer DMARD'lar ya da biyolojikler ile kombine olarak MTX kullanan hastalar anket çalışmasına katılmaya davet edildi.

Anket:

Fayet ve arkadaşlarının 183 RA hastasında MTX ile ilgili bilgi düzeyini ölçmek için yapmış oldukları anket soruları kullanıldı⁹. Anketin soruları MTX ilacı ile ilgili bilgiler (uygulama yöntemi, dozu, ilaç etkileşimleri ve folik asit ile kombinasyonu), yan etkiler, ilaç kullanırken izleme sıklığı, yaşam tarzında yapılması gereken değişiklikleri (alkol, doğum kontrolü) içermektedir. Ayrıca aşılama, olası yan etkiler, diş çekimi ve cerrahiye hazırlık prosedürü ile ilgili sorular da mevcuttur. Ankette her sorunun bir doğru cevabı vardır. Anketin sonunda MTX ile ilgili daha fazla bilgi almak için bir hemşire ile görüşmek isteyip istemedikleri de soruldu.

Skorlama:

Soruların doğru cevapları 1 yanlış cevapları 0 olarak skorlandı. Sonuçlar toplanarak bir puan elde edildi. Bu puanlama sonucunda ortancanın üzerinde olan 5 ve üzerinde yanıt verenler yüksek doğru cevap veren grup, 5'in altında olanlar da düşük doğru yanıt veren grup olmak üzere iki gruba ayrıldı.

Verilerin Değerlendirilmesi:

İstatistiksel analizlerde SPSS 23.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, yüzde, minimum, maksimum) kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygun olup olmadığını analiz etmek için Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Veriler normal dağılım göstermediğinden analizlerde nonparametrik testler kullanıldı. Birbirinden bağımsız iki grubun nitel değişkenleri karşılaştırılırken Ki-kare testi, nicel değişkenlerinin ortalamaları karşılaştırılırken Mann-whitney u testi kullanıldı. Hastaların iki grup arasındaki etkili faktörlerin incelenmesinde, tek değişkenli analiz ve daha sonra da çok değişkenli analiz, binary lojistik regresyon analizi (Forward LR) kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık değeri $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya toplam 162 RA tanılı hasta dahil edildi. Hastaların %88,9'u kadın olup hastaların özellikleri Tablo I'de belirtilmiştir. Sorulara verilen doğru ve yanlış cevap oranları Tablo II'de belirtilmiştir. Yanıtlar; ilacın etki mekanizması, yan etkiler ve yaşam tarzı olmak üzere üç ana başlıkta toplanmıştır. Yüksek doğru yanıt veren grup ile düşük doğru yanıt veren grubun özellikleri karşılaştırıldı (Tablo III). Erkeklerin, aktif çalışanların ve eğitim durumu daha yüksek olanların anket sorularını istatistiksel olarak doğru yanıtladığı görüldü (Sırasıyla $p=0.019$, $p=0.007$, $p=0.000$). Hastaların yaşı, RA hastalık süresi, MTX kullanım süresi, MTX dozu ve kullanım şekli karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Tek değişkenli ve çok değişkenli analizlerde de cinsiyet ve

Romatoid Artrit ve Metotreksat Farkındalığı

eğitim seviyesinin yüksek yanıt oranıyla yakından ilişkili olduğu saptandı (Tablo IV). Anketin sonunda hastalara eğitim hemşiresinden bilgi almak isteyip istemediği soruldu. Hastaların %80'i bilgi almak istedi.

Tablo I: Hasta özellikleri.

Yaş ortalaması	52.39±13.03 yaş (18-77)
Kadın	144 (% 88.9)
Romatoid artrit tanı süresi	10.31±7.26 yıl (1-40)
MTX* kullanım süresi	7.1±5.91 yıl (1-38)
MTX dozu	
<10 mg	56 (%34.6)
>10 mg	106 (%65.4)
MTX	
Oral	119 (%73.5)
Subkutan	43 (%26.5)
Meslek %	
Çalışıyor	27 (%16.7)
Çalışmıyor	109 (%67.3)
Emekli	26 (%16)
Eğitim seviyesi %	
İlkokul	101 (%62.3)
Ortaokul-Lise	44 (%27.2)
Üniversite	17 (%10.5)

*MTX: Metotreksat

Tablo II: Anket cevapları.

	Doğru cevap Yüzdeleri (%)	Yanlış cevap Yüzdeleri (%)	Cevapsız (%)
Etki mekanizması			
MTX* bir DMARD'dır	50.6	9.9	39.5
Etki başlama süresi	27.2	14.8	58
Semptom geçince kesilmemeli	21	21	58
Doz ağrıya göre ayarlanmamalı	42.6	19.8	37.7
Maksimum doz	22.2	6.8	71
Haftalık uygulama	85.8	6.2	8
Folik asid MTX toksisitesini azaltır	19.1	8.6	72.2
Yüksek dozda etkinliği azaltır	4.3	15.4	80.2
MTX etkinliğini artırmaz	9.9	12.3	77.8
Trimetoprim ile birlikte kullanılmamalı	11.1	7.4	81.5
İlaç etkileşimi olmaz -analjezik	29	17.9	53.1
NSAID**	26.5	16.7	56.8
Kortikosteroidler	27.8	14.2	58
DMARD***	26.5	19.1	54.3
Diğer antibiyotiklerle etkileşim olmaz	11.1	13.6	75.3
Yan etkiler			
Hematolojik	11.7	5.6	82.7
Hipersensitivite pnömonisi	11.7	13.6	74.7
Doğru olmayan yan etkiler: kanser	20.4	7.4	72.2
İnfarkt	17.3	7.4	75.3
Peptik ülser	9.9	26.5	63.6
Laboratuvar testlerinin yapılması	51.9	40.7	7.4
Yaşam tarzı			
Kontrasepsiyon gerekliliği	20.4	9.3	70.4
Erkekler kontrasepsiyondan 3 ay önce kesmeli	56.2	20.4	23.4
Alkol kısıtlanmalı	34.6	5.6	59.9
Aşılama yapılabilir	18.5	9.9	71.6
Cerrahiden 2 ay önce kesilmemeli	6.8	11.7	81.5
Diş çekiminden önce kesilmemeli	12.3	9.3	78.4

*MTX: Metotreksat, ** NSAID: Nonsteroid antiinflatuar ilaç, *** DMARD: Geleneksel hastalığı modifiye edici antiromatizmal ilaç

Tablo III: Doğru yanıt düzeylerine göre karşılaştırma

	Grup 1*	Grup 2**	p
Yaş	53.98±13.96	50.95±12.03	0.105 ^a
RA [†] hastalık süresi	10.16±8.04	10.44±6.52	0.425 ^a
MTX ^{††} kullanım süresi	6.70±5.54	7.47±6.24	0.417 ^a
Cinsiyet			
Kadın (n=144)	73 (%)	71 (%)	0.019 ^b
Erkek (n=18)	4 (%)	14 (%)	
Çalışma durumu			
Çalışıyor (n=27)	7 (%)	20 (%)	0.007 ^b
Çalışmıyor (n=109)	61 (%)	48 (%)	
Emekli (n=26)	9 (%)	17 (%)	
Eğitim durumu			
İlkokul (n=101)	58 (%)	43 (%)	0.000 ^b
Ortaokul/Lise (n=44)	17 (%)	27 (%)	
Üniversite (n=17)	2 (%)	15 (%)	
MTX doz			
<10 mg (n=56)	26 (%)	30 (%)	0.485 ^b
≥10 mg (n=106)	51 (%)	55 (%)	
MTX kullanım şekli			
Oral (n=119)	58 (%)	61 (%)	0.370 ^b
Subkutan (n=43)	19 (%)	24 (%)	

* Grup 1: Doğru yanıt skoru < 5, ** Grup 2: Doğru yanıt skoru ≥ 5,

^a Mann-Whitney u testi, ^b Ki-kare testi,

[†] Romatoid artrit, ^{††} Metotreksat

Tablo IV: Tek değişkenli model ile çok değişkenli indirgenmiş model karşılaştırılması

	Tek Değişkenli Model			Çok Değişkenli İndirgenmiş Model		
	OR*	95% GA**	p	OR	95% GA	p
Cinsiyet	4.41	1.26 - 15.39	0.02	3.77	1.14 - 12.48	0.03
Yaş	0.98	0.95 - 1.02	0.50			
Çalışma durumu	0.91	0.44 - 1.88	0.80			
Eğitim durumu	2.58	1.45 - 4.60	0.001	2.62	1.54 - 4.46	0.000
RA [†] tanı süresi	1.02	0.96 - 1.08	0.45			
MTX ^{††} kullanım süresi	1.00	0.93 - 1.07	0.93			
MTX doz	0.89	0.26 - 3.07	0.85			
MTX oral/sc ^{†††}	1.26	0.57 - 2.75	0.56			

*OR: Odds ratio **GA: Güven aralığı

[†] Romatoid artrit, ^{††} Metotreksat, ^{†††} Subkutan

Tartışma ve Sonuç

RA hastalarımızın MTX ile ilgili bilgi düzeylerinin düşük olduğu gözlemlendi. Özellikle en ciddi yan etkiler (hematolojik ve aşırı duyarlılık pnömonisi), TMP/SMX ile etkileşimler, diğer antibiyotiklerle etkileşimlerle ilgili bilgiler daha da sınırlıydı. Eğitim seviyesi arttıkça ve erkek cinsiyette bilgi düzeyi daha yüksekti. Bununla birlikte, MTX'in etki mekanizmasının, kullanım şeklinin ve dozun ağrıya göre ayarlanmaması gerektiğinin ve laboratuvar çalışması izleme kılavuzlarının göreceli olarak daha fazla bilinmesi mutluluk vericidir.

Romatoloji pratiğinde MTX çok önemli bir yere sahiptir. Literatürde hastaların MTX hakkındaki bilgilerini ölçen sınırlı sayıda çalışma mevcuttur⁷⁻⁸⁻¹⁰. Biz de kendi hastalarımızın MTX hakkındaki bilgilerini ölçtük ve eğitim seviyesi ve erkek cinsiyet dışında, yaş,

RA tanı süresi, MTX kullanım süresi, doz ve kullanım şeklinde anlamlı farklılık bulamadık. Eğitim seviyesi arttıkça doğru cevap oranlarının artması beklenen bir sonuçtur. Hastalarımızın bilgi skor aralığı 0-20 arasındaydı. Ortalama doğru cevap 5 puandı. Barton ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada katılımcıların %54'ünün MTX bilgi puan ortalaması 5'in altındaydı (Aralık, 0 ila 10). Puanlardaki en önemli fark, yaştı. 55 yaş üzerindeki hastalar sorulara daha az yanıt vermişti. Cinsiyet, ırk / etnik köken veya hastalık süresine göre önemli bir farklılık bulunamadı⁸.

Araştırmalar, bir doktor tarafından sözlü olarak sağlanan bilgilerin %40-80'inin hemen unutulduğunu ve hatırlanan bilgilerin de yarısının yanlış olduğunu göstermektedir¹¹. Burma ve ark çalışmasında 138 hastanın her biri MTX hakkında yazılı bilgi almış ve hepsi romatoloji hemşiresi tarafından görülmüş olmasına rağmen, 23 hasta yapılan ankette MTX hakkında yazılı bilgi almadıklarını veya romatoloji hemşiresi tarafından görülmediklerini bildirmişler. Eğitim, cinsiyet, yaş, MTX dozu ve MTX süresi gibi değişkenlerde iki grup arasındaki önemli ölçüde farklılık saptanmamıştı⁷.

MTX, etkinliğine rağmen, hastaların %70'inden fazlasında istenmeyen yan etkilere neden olmaktadır. Hastaların çoğunluğu ilacı kullanmaya devam etse bile; 2 yıl veya daha uzun süredir MTX kullanmış RA hastalarının değerlendirildiği sistematik bir incelemede, yan etkiler sebebiyle hastaların üçte birinde MTX'in kesildiği görülmüştür¹². Hastaların MTX'in yan etkileri ve potansiyel toksisitelerini anlamaması, MTX ile ilişkili yan etkilerin insidansını artırabilir ve dolayısıyla MTX kullanımını sınırlayabilir veya hastada olası gereksiz zarara neden olabilir. Hastalarımızın %11'i hematolojik yan etkiler ve hipersensitivite pnömonisi hakkında bilgi sahibiydi. Ayrıca doğru olmayan yan etkilerden kanser gelişim riski, myokard infarktüs riski ve peptik ülser riski gibi yan etkiler hakkında da çoğunlukla fikirleri yoktu.

İlaçların hatalı kullanımı hem birey hem de toplum için maliyetli olabilir. Romatoloji pratiğinde MTX kullanımının yaygın olması ve özellikle yanlış kullanım sonucunda ciddi yan etki potansiyeline sahip olabileceğinden kaliteli hasta eğitimi çok önemlidir⁷. Kivity ve ark 28 hastada düşük doz MTX toksisitesinin klinik özelliklerini, risk faktörlerini ve sonuçlarını araştırdı. Düşük doz MTX toksisitesinin en yaygın belirtisi olan pansitopeninin hastaların %78,5'inde görüldüğünü bildirdi. Doz hatasının önemli potansiyel risk faktörlerinden biri olduğuna dikkat çekildi. Yedi (%25) hasta hayatını kaybetti¹³. MTX aslında doğru kullanıldığında göreceli olarak güvenli bir ilaçtır. Ancak, en önemli, hatta ölümcül olabilecek yan etkisi yanlış kullanımdır. İlacın kullanımı ile ilgili hasta ve hasta yakınına ayrıntılı bilgi verilmeli, kullanım şeması yazılı olarak verilmelidir. Çalışmamızda hastalarımızın %85'i haftada bir gün MTX kullanması gerektiğini biliyordu.

Çalışmamızın temel kısıtlılıkları, sınırlı sayıda hastada yapılmış olan yerel bir çalışma olması ve sonuçların genellenememesidir. Bu çalışma, hastaların MTX ile ilgili bilgilerini gözden geçirmek ve ilaç için bir tedavi eğitim programı tasarlamak için bir temel oluşturmak amacıyla yapılmıştır. Bu değerlendirmenin bulgusu, tedavi eğitim programını oluşturmak için bir temel olarak kullanılacaktır. Daha büyük ve daha çeşitli popülasyonlarla bazı doğrulama çalışmaları yapılarak daha da geliştirilebilir.

Sonuç olarak; RA hastalarımızın MTX ile ilgili bilgilerinin yetersiz olduğunu gördük. Özellikle kadınların ve düşük eğitim seviyesi olan hastaların daha iyi şekilde bilgilendirilmeleri ve gerekirse bu eğitimlerin düzenli hale getirilmesi ve her kontrolde gözden geçirilmesi gerekmektedir.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik

Araştırmalar Etik Kurulu.

Onay Tarihi: 22.08.2017

Karar No: 2017-13/100

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: B.N.C., B.Y.; Veri toplama ve işleme: E.D.;

Analiz ve verilerin yorumlanması: Y.P.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: B.N.C., B.Y.

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Makalemiz çalışmalarına finansal destek sağlanmamıştır.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210715>
2. Cannella AC, O'Dell JR. Traditional DMARDs. In: Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, et al (Eds). *Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology*. 10th ed. Philadelphia: Elsevier Inc. 2017. 958-982. Doi:10.1016/b978-0-323-31696-5.00061-9.
3. Snow MH, Cannella AC. (2019) Systemic Antirheumatic Drugs. West S. (Eds) *Rheumatology Sec- rets*. 4th E. S. A. D; Philadelphia: Elsevier. 2019. 662-670.
4. Hazlewood GS, Barnabe C, Tomlinson G, et al. Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis: Abridged cochrane Systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2016;353:i1777. <https://doi.org/10.1136/bmj.i1777>
5. Shea B, Swinden M V., Tanjong Ghogomu E, et al. Folic acid and folic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst. Rev*.2013(5):CD000951.
6. Dalkilic E, Coskun BN, Yağız B, et al. Methotrexate intoxication: Beyond the adverse events. *Int J Rheum Dis*. 2018;1557-1562. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.13339>
7. Burma MR, Rachow JW, Kolluri S, Saag KG. Methotrexate patient education: A quality improvement study. *Arthritis Rheum* 1996; 9:216-222. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(199606\)9:3<216::AID-ANR1790090310>3.0.CO;2-5](https://doi.org/10.1002/1529-0131(199606)9:3<216::AID-ANR1790090310>3.0.CO;2-5)

Romatoid Artrit ve Metotreksat Farkındalığı

8. Barton JL, Schmajuk G, Trupin L, et al. Poor knowledge of methotrexate associated with older age and limited English-language proficiency in a diverse rheumatoid arthritis cohort. *Arthritis Res Ther* 2013;15(5):R157. <https://doi.org/10.1186/ar4340>
9. Fayet F, Savel C, Rodere M, et al (2016) The development of a questionnaire to evaluate rheumatoid arthritis patient's knowledge about methotrexate. *J Clin Nurs* 2016;25:682–689. <https://doi.org/10.1111/jocn.12999>
10. Sowden E, Hassan W, Gooden A, et al. Limited end-user knowledge of methotrexate despite patient education: An assessment of rheumatologic preventive practice and effectiveness. *J Clin Rheumatol* 2012;18:130–133. <https://doi.org/10.1097/RHU.0b013e31824e1e63>
11. Kessels RPC. Patients' Memory for Medical Information. *J R Soc Med* 2003;96:219–222. <https://doi.org/10.1177/014107680309600504>
12. Salliot C, Van Der Heijde D. Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: A systematic literature research. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1100–1104. <https://doi.org/10.1136/ard.2008.093690>
13. Kivity S, Zafrir Y, Loebstein R, et al. Clinical characteristics and risk factors for low dose methotrexate toxicity: A cohort of 28 patients. *Autoimmun Rev* 2014;13:1109–1113. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.08.027>

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Serum GRP-78 Düzeyleri Tedaviden 3 Ay Sonrasında Halen Yüksek Seyretmektedir: Bir Kohort Çalışması

Ramazan SABIRLI¹, Aylin KÖSELER², Tarık GÖREN³, Aykut KEMANCI³,
Neslihan TÜRKÇÜER⁴, İbrahim TÜRKÇÜER³, Özgür KURT⁵

- ¹ Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, Kars.
- ² Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, Denizli.
- ³ Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı, Denizli.
- ⁴ Pamukkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Denizli.
- ⁵ Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul.

ÖZET

GRP-78 proteininin bat koronavirüs, Mers-Cov, ebola virüs, deng virüsü, japon ensefalit virüsü, influenza virüs ve zika virüs gibi birçok virüsün hücreye girişinde rol oynadığı bilinmektedir. Bu çalışmada COVID-19 enfeksiyonu geçirmiş ve tedavi almış ve tamamen iyileşmiş olan hastalarda tedavi başlangıcından üç ay sonrasındaki Glucose Regulated Protein-78 (GRP-78) düzeylerini incelemeyi amaçladık. Daha öncesinde Sabırlı ve ark. tarafından yapılan çalışma grubunda yer alan, COVID-19 hastalığı tanısı almış ve hastalığı geçirip tamamen iyileşmiş olan 20 hasta prospektif kohorta dahil edildi. Hastaların acil servise ilk tanıda başvurusu ve 3 ay sonra kontrole çağrıldığında alınan kanlardan enzyim-linked immunosorbent assay (ELISA) metodu ile GRP-78 düzeyi çalışıldı. Acil servise ilk başvuruda alınan kanda serum GRP-78 düzeyi $1393,31 \pm 306,33$ pg/ml; tedavi başlangıcından 90 gün sonra bakılan serum GRP-78 düzeyi ise $1451,73 \pm 336,65$ pg/ml olarak saptandı. İlk başvuru ve 3 ay sonraki kontrolde ölçülen GRP-78 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,451$). Sonuç olarak bu çalışmada COVID-19 enfeksiyonunda tedavi başlangıcından 3 ay sonrasında dahi yüksek seyrettiğini ortaya koyduk. GRP-78 düzeyinin yüksek kalmasının kişinin Sars-CoV-2 virüsüne karşı immunitesi konusunda fikir verdirici olabilir fakat bu hususun gerek hücre kültürü çalışması ve gerekse daha uzun süreli kohort çalışması yapılarak incelenmesine ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Endoplazmik Retikulum Stresi. GRP-78. COVID- 19 enfeksiyonu. Pnömoni.

Serum GRP-78 Levels Still Remain High 3 Months Later After the Treatment: A Cohort Study

ABSTRACT

Glucose Regulated Protein (GRP-78) plays a role in the intrusion of many viruses such as bat coronavirus, MERS-CoV, ebola virus, dengue virus, Japanese encephalitis virus, influenza virus, and Zika virus. This study, however, aims to examine the GRP-78 levels in patients who were infected with COVID-19, treated and recovered completely three months after the initiation of treatment. A total of 20 patients who were diagnosed with the COVID-19 disease and fully recovered, and who had participated in a previous study conducted by Sabırlı et al., were included in this prospective cohort study. Using the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method, the GRP-78 levels were examined in the blood samples. The mean serum GRP-78 level was found to be 1393.31 ± 306.33 pg / ml in the blood samples drawn from the patients when they were first admitted to the emergency department while the mean serum GRP-78 level measured 90 days after the initiation of treatment was 1451.73 ± 336.65 pg / ml. No statistically significant differences were found between the GRP-78 levels measured during the first admission and the follow-up control 3 months later ($p = 0.451$). In conclusion, this study revealed that the GRP-78 levels remained high in patients with COVID-19 infections even after 3 months following the initiation of treatment. This high GRP-78 level may provide insight into the immunity of the person against the Sars-CoV-2 virus; however, this issue should be further examined both in a cell culture study and in a longer-term cohort study.

Key Words: Endoplasmic Reticulum Stress. GRP-78. COVID-19 infection. Pneumonia.

Geliş Tarihi: 12.Ocak.2021
Kabul Tarihi: 12.Şubat.2021

Dr. Aylin KÖSELER
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Biyofizik Anabilim Dalı,
Denizli.
Tel: +90 533 612 24 77
E-posta: aylinkoseler@gmail.com

Yazarların ORCID Numaraları
Ramazan SABIRLI: 0000-0003-4599-5833
Aylin KÖSELER: 0000-0003-4832-0436
Tarık GÖREN: 0000-0002-8292-6717
Aykut KEMANCI: 0000-0002-6308-3830
Neslihan TÜRKÇÜER: 0000-0002-2029-8751
İbrahim TÜRKÇÜER: 0000-0001-8342-4615
Özgür KURT: 0000-0001-5575-588X

2019 yılının sonlarında Çin’de ortaya çıkan yeni tip koronavirüsün etken olduğu (SARS-CoV-2) COVID-19 enfeksiyonu daha sonrasında tüm dünya çapında yayılmış ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından 11 Mart 2020 tarihinde global pandemi halini almıştır¹. Damlacık yoluyla insandan insana bulaşan COVID-19 enfeksiyonu asemptomatik olarak geçebilmekle birlikte semptomatik hastalarda üst solunum yolu enfeksiyonu kliniğinden pnömoni, akut respiratuvar distress sendromu (ARDS), sepsis ve septik şok gibi ciddi klinik durumlara yol açmaktadır².

Koronavirüslerin infektivitesinde spike proteinleri önemli rol oynamaktadır. Virüs Spike proteininin (S) hücre yüzeyi reseptörüne bağlanması koronavirüs enfeksiyonunu başlatmaktadır. COVID-19 enfeksiyonuna yol açan SARS-CoV-2 virüsü hücre içine reseptör aracılı endositoz mekanizmasıyla giren, zarflı ve tek sarmallı bir RNA virüsüdür³⁻⁶.

Glucose Regulated Protein 78 (GRP-78) proteini başlıca endoplazmik retikulum (ER) lümeninde bulunmakla birlikte, hücre yüzeyinde, sitozolde, mikonodride ve nükleusta da bulunan ER stres regülasyonunda rol oynayan en önemli şaperon proteinlerindedir⁷. ER stresi ortaya çıktığında GRP-78 ekspresyonu artışı olduğu ve ER’den hücre membranına translokasyon gösterdiği saptanmıştır⁸.

GRP-78 proteininin bat koronavirüs, Mers-Cov, ebola virüs, deng virüsü, japon ensefalit virüsü, influenza virüs ve zika virüs gibi birçok virüsün hücreye girişinde rol oynadığı bilinmektedir⁹. SARS-CoV-2 virüs enfeksiyonunda GRP-78 protein ekspresyonunda ve serum GRP-78 düzeyinde artış olduğu daha önceki çalışmalarda saptanmıştır¹⁰⁻¹².

Bu çalışmada ise COVID-19 enfeksiyonu geçirmiş ve tedavi almış ve tamamen iyileşmiş olan hastalarda tedavi başlangıcından üç ay sonrasındaki GRP-78 düzeylerini incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışma Tipi

Çalışma bir prospektif kohort çalışması olup çalışmaya başlamadan önce Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’ndan 08.12.2020 tarih ve 23 numaralı onay alınmıştır. Çalışmanın yapılması Sağlık Bakanlığı’na uygun görülmüştür (28.11.2020).

Hasta Popülasyonu

Daha öncesinde Sabırlı ve ark.¹² tarafından yapılan çalışma grubunda yer alan, acil servise başvurmuş ve COVID-19 hastalığı tanısı almış, hiçbir ilaç kullanmayan, herhangi bilinen bir hastalığı olmayan, dönemin güncel kılavuzuna¹³ göre 5 gün favipiravir, hidroklorokin, düşük molekül ağırlıklı heparin ve

parasetamol tedavisinin tamamını birlikte alan, çalışmaya katılmak için yazılı onamı olan, pnömoni tanısı olmayan yetişkin hastalar ile pnömonisi olup azitromisin tedavisi alan yetişkin hastalar prospektif kohorta dahil edildi. Hastaların tedavi başlangıcından 90 gün süre içinde tekrar hastaneye başvuru yapıp yapmadığı, başka bir enfeksiyon geçirip geçirmediği takip edildi. Doksan gün sonrasında hastadan tekrar laboratuvar parametresi bakılmak üzere çağrıldı ve kan alındı, vital parametreleri ölçüldü (ateş, nabız, oksijen saturasyonu, sistolik ve diyastolik kan basıncı).

Dahil edilme kriterleri

- Daha önce Sabırlı ve ark.¹² tarafından yapılan çalışmaya dahil olmak.
- Herhangi bilinen başka bir hastalığı olmamak.
- Herhangi bir ilaç kullanmamak (tedavi bitişi sonrası ve tedavi başlangıcı öncesinde).
- COVID-19 enfeksiyonu sonrasında 90 sürede herhangi bir enfeksiyöz hastalık geçirmemiş olmak.
- COVID-19 enfeksiyonu sonrasında 90 sürede herhangi bir sebeple hastane başvurusu olmamak.
- Çalışmaya katılmaya yazılı onam vermek.
- On sekiz yaş üzeri olmak.

Dışlama kriterleri

- Bilinen bir ilaç kullanımı veya hastalığın olması
- On sekiz yaş altı olmak
- COVID-19 enfeksiyonu sonrasında 90 sürede herhangi bir enfeksiyöz hastalık geçirmiş olmak.
- COVID-19 enfeksiyonu sonrasında 90 sürede herhangi bir sebeple hastaneye başvurmuş olmak.
- Çalışmaya devam etmek istememek.

Çalışma grubunda yer alan ve COVID-19 enfeksiyonu tanılı 72 hastanın 15 tanesi komorbid hastalığı var olduğu için, 27’si çalışmaya devam etmek istemedikleri için, 10’u ise takip sürecinde enfeksiyöz sebepler dolayısıyla tekrar hastaneye başvurdukları için çalışma grubundan çıkartıldı. Toplamda 20 hasta prospektif kohorta dahil edildi.

Kan Örneği Alınması ve Laboratuvar Parametreleri

Acil servise başvuru sırasında rutin olarak bakılan tam kan sayımı, C reaktif protein (CRP), d-dimer, ferritin parametreleri data setine kaydedildi. GRP-78 düzeyi ölçümü için 3 cc kan örneği kuru tüpe alınarak 5000 rpm hızda 10 dakika santrifüj edildikten sonra serum kısmı ayrılarak Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) metoduyla GRP-78 düzeyi çalışıldı.

Hastalar tedavi başlangıcından 3 ay sonra tekrar çağrıldığında 5 cc kan kuru tüpe, 3 cc kan da EDTA’lı tüpe alınarak GRP-78 düzeyi, tam kan sayımı ve CRP düzeyi aynı metodlarla çalışıldı. Hastadan acil serviste tetkik amaçlı istenen laboratuvar parametreleri data setine kaydedildi.

COVID-19 Hastalığında Serum GRP-78 Düzeyleri

Serum GRP-78 Düzeyi Ölçümü

Serum GRP78 düzeyi piyasada hazır olan uygun ELISA kiti ile (Human Glucose Regulated Protein 78(GRP78) ELISA Kit, Sun Long, SL2048Hu, China), üreticinin önerdiği protokol doğrultusunda çalışıldı. Bu kitin saptama sınırı 16pg/ml idi.

İstatistiksel Analiz

Benzer olarak düzenlenmiş referans bir çalışma olmadığından, varsayımlar doğrultusunda yapılan güç analizi sonucunda, çalışmadan beklediğimiz etki büyüklüğünün orta-yüksek düzey olacağı ($f=0.8$) varsayıldığında %95 güvenle %90 güç elde edebilmek için çalışmaya en az 19 kişi alınması gerekli olduğu saptandı. Veriler SPSS paket programıyla analiz edildi. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma, medyan (IQR) olarak; kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde olarak verildi. Sürekli verilerin parametrik dağılımının değerlendirilmesinde Kolmogrov Smirnov analizi uygulandı. Bağımlı ve parametrik dağılım gösteren verilerin karşılaştırılmasında paired samples t test; bağımlı ve nonparametrik verilerin karşılaştırılmasında ise wilcoxon işaretli sıra testi uygulandı. Tüm incelemelerde $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen hastalardan 11'i (%55) erkek; 9'u (%45) ise kadındı. Çalışma grubunun yaş ortala-

ması $36,45\pm 6,5$ yıl olarak saptandı. Hastaların 8 (%40)'i COVID-19 pnömonisi tanısına sahipti. Acil servise ilk başvurudaki vital (ateş, oksijen saturasyonu, sistolik ve diyastolik kan basıncı) parametrelerine bakıldığında; ateş ortalaması $36,75\pm 0,48$ °C; sPO₂ $96,45\pm 1,6$; sistolik kan basıncı $119\pm 12,52$ mmHg; diyastolik kan basıncı ortalaması ise $76,5\pm 10,01$ mmHg olarak saptandı. Medyan semptom süresi ise 3 (2-6,5) gün olarak saptandı (Tablo I).

Acil servise ilk başvuruda alınan kanda serum GRP-78 düzeyi $1393,31\pm 306,33$ pg/ml; tedavi başlangıcından 90 gün sonra bakılan serum GRP-78 düzeyi ise $1451,73\pm 336,65$ pg/ml olarak saptandı. İlk başvuru ve 3 ay sonraki kontrolde ölçülen GRP-78 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,451$) (Tablo II).

Hastaların ilk başvuru ve 3 ay sonraki kontrolde ölçülen diğer laboratuvar parametrelerine bakıldığında; tam kan sayımında lenfosit sayısı ilk ölçümde $2,24\pm 0,86$ K/ μ l; kontrol ölçümünde $2,65\pm 0,62$ K/ μ l olarak saptandı. Serum CRP düzeyi ise ilk ölçümde $1,77$ (0,65-13,24) mg/l; kontrol ölçümünde $0,95$ (0,47-2) mg/l olarak saptandı. Laboratuvar parametrelerinden sadece lenfosit sayısı kontrol ölçümünde ilk ölçüme göre yüksek saptanırken; CRP düzeyi kontrol ölçümünde ilk ölçüme göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük saptanmıştır (sırasıyla $p=0,034$ ve $p=0,032$) (Tablo III).

Tablo I. Çalışma grubunda bazal sosyodemografik ve vital bulgu verileri

	Erkek	11 (%55)
Cinsiyet, sayı (%)	Kadın	9 (%45)
	Var	8 (%40)
Pnömoni tanısı (%)	Yok	12 (%60)
	Ort. \pm SS	Medyan (25-75. Çeyrekler)
Yaş (Yıl)	$36,45\pm 6,5$	36,5 (32-41)
Semptom Süresi (Gün)	$4,75\pm 4,98$	3 (2-6,5)
Ateş (°C)	$36,75\pm 0,48$	36,6 (36,35-37)
sPO ₂	$96,45\pm 1,6$	96 (95-98)
Sistolik KB (mmHg)	$119\pm 12,52$	115 (110-127,5)
Diyastolik KB (mmHg)	$76,5\pm 10,01$	80 (70-80)

Ort; ortalama, SS; Standart sapma, KB; kan basıncı,

Tablo II. Çalışma grubunda serum GRP-78 düzeyleri

	Çalışma Başlangıcı		3 Ay Sonra		p Değeri
	Ort \pm SS	Medyan (25-75. Çeyrekler)	Ort \pm SS	Medyan (25-75. Çeyrekler)	
GRP-78 (pg/ml)	$1393,31\pm 306,33$	1407,59 (1195,32-1452,93)	$1451,73\pm 336,65$	1392,5 (1220,41-1656)	0,451

*p- değeri bağımlı gruplarda t testinden elde edilmiştir.

GRP-78; Glucose regulated protein 78, Ort; Ortalama, SS; Standard sapma.

Tablo III. Çalışma Grubunda Laboratuvar Parametreleri

	Çalışma Başlangıcı		3 Ay Sonra		p Değeri
	Ort±SS	Medyan (25-75. Çeyrekler)	Ort±SS	Medyan (25-75. Çeyrekler)	
WBC (K/µl)	8,46±3,72	8,28 (5,57-11,03)	8,29±2,18	7,99 (6,77-9,21)	0,791
Hemoglobin (g/dl)	13,77±2,12	13,85 (12,27-15,4)	13,88±2,05	14,2 (12,12-15,67)	0,702
Nötrofil Sayısı (K/µl)	5,44±3,51	4,22 (3,21-7,75)	4,79±1,5	4,48 (3,77-5,45)	0,322
Lenfosit Sayısı (K/µl)	2,24±0,86	2,01 (1,5-2,92)	2,65±0,62	2,54 (2,28-3,12)	0,034
Trombosit Sayısı (K/µl)	250,15±85,99	262,5 (198,5-310,75)	262,35±70,39	271 (218,75-302,5)	0,355
C-Reaktif Protein (mg/l)	14,17±33,12	1,77 (0,65-13,24)	1,35±1,13	0,95 (0,47-2)	*0,032
D-Dimer (ng/mL)	138,73±91,34	101 (61-201)			
Ferritin (ug/L)	199,02±357,62	54,28 (19,18-238)			
hsTnT (µg/l)	3,18±0,37	3 (3-3,16)			

p-değerleri bağımlı gruplarda t testinden elde edilmiştir.

WBC; Beyaz küre sayısı, hsTnT; high sensitif troponin t, Ort; Ortalama, SS; Standart sapma.

Tablo IV. Çalışma alt gruplarında serum GRP-78 düzeyleri

		Covid-19 Pnömonisi (N=8)		BT Negatif Covid-19 Enfeksiyonu (N=12)		p Değeri
		Ort.±SS	Medyan (25-75. Çeyrekler)	Ort.±SS	Medyan (25-75. Çeyrekler)	
GRP-78 (pg/ml)	Çalışma Başlangıcı	1396,54±154,38	1446,94 (1250,13-1482,52)	1391,17±383,29	1289,52 (1102-1552,25)	¹ p=0,036 ² p=0,875
	3 Ay Sonra	1549,28±204,02	1274,32 (1178,65-1444,3)	1386,8±397,2		³ p=0,27 ⁴ p=0,115

¹p değeri Wilcoxon İşaretili Sıra testinden elde edilmiştir ve Covid-19 pnömoni alt grubunda başlangıç ve 3. Ay GRP-78 düzeylerinin istatistiksel analizini ifade etmektedir.

²p değeri Wilcoxon İşaretili Sıra testinden elde edilmiştir ve BT (-) Covid-19 enfeksiyonu alt grubunda başlangıç ve 3. Ay GRP-78 düzeylerinin istatistiksel analizini ifade etmektedir.

³p değeri Mann Whitney U testinden elde edilmiştir ve Covid-19 pnömonisi olan ve olmayan grupların çalışma başlangıcındaki serum GRP-78 düzeyinin istatistiksel analizini ifade etmektedir.

⁴p değeri Mann Whitney U testinden elde edilmiştir ve Covid-19 pnömonisi olan ve olmayan grupların 3. aydaki serum GRP-78 düzeyinin istatistiksel analizini ifade etmektedir.

Ort; Ortalama, SS; Standard sapma, GRP78, Glucose Regulated Protein 78

Çalışma grubu COVID-19 pnömonisi ve BT (-) COVID-19 enfeksiyonu alt gruplarına ayrıldığında her iki grubun GRP-78 düzeyleri açısından hem başlangıç hem de 90 gün sonraki ölçümde istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı saptandı (sırasıyla p=0,27 ve p=0,115). COVID-19 pnömonisi olan hastalarda kontrol GRP-78 düzeyinde başlangıçta ölçülen düzeye göre istatistiksel olarak anlamlı düşüş gözlenmişken; BT (-) Covid enfeksiyonu grubunda önceki ve sonraki ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim saptanmadı (sırasıyla p=0,036 ve p=0,875) (Tablo IV).

Tartışma ve Sonuç

Viral enfeksiyonlarda ER stresi ortaya çıktığında GRP-78 protein aşırı salınımının olduğu ve ER'dan hücre membranına geçiş gösterdiği saptanmıştır ve GRP-78 yarasa coronavirüsü, mers-Cov, ebola virüs, dengue virüs, japon ensefalit virüsü, influenza virüs ve

Zika virüs gibi birçok virüsün hücreye girişinde rol oynamaktadır. Ayrıca SARS-CoV enfeksiyonunda GRP-78 salınımında artış olduğu gösterilmiştir^{9,14}. Versteeg ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada MHV ve SARS-CoV enfeksiyonlarının ER stresini indüklediği ortaya konmuştur¹⁵. Farelerde sepsis modeli oluşturularak yapılan bir çalışmada septik farelerde serum GRP-78 düzeyinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu saptanmış ve GRP-78'in sepsis için bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği öne sürülmüştür¹⁶. Yine sepsis üzerine yapılan bir başka çalışmada ise yüksek GRP-78 gen ekspresyonu olan hastalarda yoğun bakım kötü klinik gidiş ile korele olarak saptanmıştır¹⁷. Sabırlı ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada gerek COVID-19 pnömonisinde gerekse BT (-) COVID-19 enfeksiyonunda serum GRP-78 düzeyinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu saptanmıştır^{10,12}. Hücre kültüründe yapılan bir çalışmada GRP-78 proteinin interferon beta aracılı bir mekanizma ile anti-HBV faktör gibi işlev gördüğü gösterilmiştir¹⁸.

COVID-19 Hastalığında Serum GRP-78 Düzeyleri

GRP-78 düzeylerinin gerek COVID-19 enfeksiyonu ve pnömonisinde, gerekse sepsis hastalarında yükseldiği gösterilmiş olsa da bu durumun ne kadar devam ettiğine dair bir literatür verisine rastlamadık.

Her ne kadar ilk başvurudaki düzeyle benzer sonuçlar bulsak da daha önceki çalışmamızda sağlam popülasyonda saptadığımız GRP-78 düzeylerine göre 3 ay sonraki ölçülen GRP-78 düzeyi belirgin olarak yüksektir. Çalışmamızda ise 3 ay sonra hastaların serum GRP-78 düzeyleri ile ilk başvuru tarihindeki düzeylerine benzer şekilde yüksek olmasının enfeksiyon sona erse de hücrede ER stresin devam ettiğini göstermektedir. Hepatit B enfeksiyonundakine benzer şekilde Sars-CoV-2 virüsü ile ER stresin tetiklenmesi sonrasında enfeksiyon sona erse de GRP-78 proteini yine interferon aracılı bir mekanizma ile antiviral faktör olarak etki gösteriyor olabilir. Bu durum ayrıca GRP-78 yüksekliğinin sürmesinin immun yanıtın sürmekte olduğuna işaret edebileceğini de düşündürmektedir. Her ne kadar bu durum paradoks gibi görünse de immun yanıtın devamlılığında GRP-78 proteininin rolü daha geniş bir çalışmada araştırılmalıdır.

COVID-19 pnömonisi geçiren hastalarda 3 ay sonrasında serum GRP-78 düzeyindeki düşüş her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı görünse de hasta popülasyonu çok küçük olduğu için hastaların bireysel immunité farklılığı sebebi mi, kullanılan antibiyotik sebebi mi yoksa tesadüfen bir düşüş mü olduğu konusunda bir yargıya varılması mümkün değildir. Bu hususta daha büyük COVID-19 pnömoni popülasyonunda çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. COVID-19 hastalarından akciğer dokusu veya bronkoalveolar lavaj sıvısı örneği alınmamış olması ve doku örneğinden GRP-78 düzeyi çalışılmamış olması önemli bir kısıtlılıktır fakat hastalığın bulaş riski sebebiyle periferik kandan örnek çalışılması tercih edilmiştir. Ayrıca GRP-78 düzeylerinin ne kadar süre yüksek kaldığına dair bir literatür verisi mevcut değildir (invivo ortamda). Ayrıca hastaların COVID-19 immunoglobulin düzeylerinin ölçülmemiş olması da çalışmamızın kısıtlılıklarındandır. Daha geniş bir çalışma popülasyonunda bu çalışmanın yapılması daha değerli sonuçlar ortaya çıkabilecektir.

Sonuç olarak bu çalışmada COVID-19 enfeksiyonunda tedavi başlangıcından 3 ay sonrasında dahi yüksek seyrettiğini ortaya koyduk. GRP-78 düzeyinin yüksek kalmasının kişinin Sars-CoV-2 virüsüne karşı immunitesi konusunda fikir verdirici olabilir fakat bu hususun gerek hücre kültürü çalışması ve gerekse daha uzun süreli kohort çalışması yapılarak incelenmesine ihtiyaç vardır.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu.

Onay Tarihi: 08.12.2020

Karar No: 23

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve Tasarım: Ay.Kö.,R.S.,İ.T.,Ö. K.; Veri toplama ve işleme: T.G.,Ay.Ke.,N.T.; Analiz ve verilerin yorumlanması: İ.T., Ay.Kö., T.G., N.T.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: R.S., Ö.K., Ay.Ke.

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Makale yazarlarının destek ve teşekkür beyanı yoktur.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. CDC. 2019 Novel Coronavirus, Wuhan, China. CDC. Available at <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/about/index.html>. January 26, 2020; Accessed: January 27, 2020. Gallegos A. WHO Declares Public Health Emergency for Novel Coronavirus. Medscape Medical News. Available at <https://www.medscape.com/viewarticle/924596>. January 30, 2020; Son Erişim Tarihi:1 Aralık, 2020.)
2. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, et al. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19) [Updated 2020 Aug 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>
3. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: Classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat. Microbiol* 2020;5: 536-44.
4. Huang Y, Yang C, Xu XF, Xu W, Liu SW. Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: potential antiviral drug development for COVID-19. *Acta Pharmacol Sin* 2020;41:1141-9.
5. Kuo L, Godeke GJ, Raamsman MJ, Masters PS, Rottier PJ. Retargeting of coronavirus by substitution of the spike glycoprotein ectodomain: crossing the host cell species barrier. *J Virol* 2000;74: 1393-1406.
6. Yamada Y, Liu XB, Fang SG, Tay FP, Liu DX. Acquisition of cell-cell fusion activity by amino acid substitutions in spike protein determines the infectivity of a coronavirus in cultured cells. *PLoS One* 2009;4:e6130.
7. Zhang Y, Liu R, Ni M, Gill P, Lee AS. Cell surface relocalization of the endoplasmic reticulum chaperone and unfolded protein response regulator GRP78/BiP. *J Biol Chem* 2010;14:285:15065-75.
8. Ibrahim IM, Abdelmalek DH, Elfiky AA. GRP78: A cell's response to stress. *Life Sci* 2019;226:156-63.
9. Chu H, Chan CM, Zhang X, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus and bat coronavirus HKU9 both can utilize GRP78 for attachment onto host cells. *J J Biol Chem*. 2018;293:11709-26.
10. Köseleler A, Sabirli R, Gören T, Türkçüer I, Kurt Ö. Endoplasmic Reticulum Stress Markers in SARS-COV-2 Infection and Pneumonia: Case-Control Study. *In Vivo* 2020;34:1645-50.
11. Palmeira A, Sousa E, Köseleler A, et al. Preliminary Virtual Screening Studies to Identify GRP78 Inhibitors Which May Interfere with SARS-CoV-2 Infection. *Pharmaceuticals (Basel)* 2020;13:132.
12. Sabirli R, Koseler A, Goren T, Turkcuer I, Kurt O. High GRP78 levels in COVID-19 infection: A case-control study. *Life Sci* 2021;265:118781.
13. <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39061/0/covid19rehberieri-skinhastatedavisipdf.pdf>. (Son Erişim Tarihi:11.12.2020)
14. Chan CP, Siu KL, Chin KT, Yuen KY, Zheng B, Jin DY. Modulation of the unfolded protein response by the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein. *J Virol* 2006;80:9279-87.
15. Versteeg GA, van de Nes PS, Bredenbeek PJ, Spaan WJ. The Coronavirus Spike Protein Induces Endoplasmic Reticulum Stress and Upregulation of Intracellular Chemokine mRNA Concentrations. *J Virol* 2007; 81: 10981-90.

16. Doerflinger M, Reljic B, Menassa J, et al. Circulating BiP/Grp78 is a novel prognostic marker for sepsis-mediated immune cell death. *FEBS J.* 2020 Sep 7. doi: 10.1111/febs.15552. Epub ahead of print. PMID: 32894892.
17. Stan RC, Pinto Bonin C, Porto R, Soriano FG, de Camargo MM. Increased grp78 transcription is correlated to reduced tlr4 transcription in patients surviving sepsis. *Clin Exp Immunol* 2019;198:273-80.
18. Ma Y, Yu J, Chan HL, et al. Glucose-regulated protein 78 is an intracellular antiviral factor against hepatitis B virus. *Mol Cell Proteomics* 2009;8:2582-94.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Üropatojenlerde Antibiyotiklere Direnç Durumu: Sık Kullandığımız Ajanlar Etkili mi?

Aslı KARADENİZ, Aziz Ahmad HAMİDİ

Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul.

ÖZET

Üriner sistem enfeksiyonu (ÜSİ) klinik pratikte en sık karşılaşılan enfeksiyonlardandır. Bu çalışmada, ÜSİ etkenlerinin ve antimikrobiyal duyarlılıklarının incelenmesi ve ampirik tedavide sıkça kullandığımız antibiyotikeri gözden geçirmek amaçlanmıştır. Ocak 2018-Aralık 2019 tarihlerinde, hastanemiz klinik mikrobiyoloji laboratuvarına ÜSİ ön tanısı ile gönderilen idrarlar incelendi. Üropatojenlerin identifikasyonu ve antibiyotik duyarlılıkları tam otomatize sistemle belirlendi. ÜSİ tanısı olan hastalardan izolen edilen 537 (%68,5 ayaktan ve %31,5 yatan hastalardan elde edilen) üropatojen arasında *E.coli* (%66,5) en sık etkendi. Gram-negatif bakterilerde genişlemiş spektrumlu beta-aktamaz (GSBL) üretimi %14,9 oranında saptandı. Antibiyotiklere duyarlılıkları incelendiğinde; siprofloksasin ve trimetoprim-sulfametoksazol için %40, sefuroksim için %50, gentamisin için %17, nitrofurantoin için %15 ve fosfomisin için %6 civarında direnç saptandı. Direnç oranları, yatarak tedavi gören hastalarda anlamlı olarak daha yüksekti. Üropatojenlerde direnç artışı tedavide önemli bir sorundur. Bölgesel antibiyotik duyarlılıklarının bilinmesi, akılcı antibiyotik kullanımı için önem arz eder. Tedavide kinolon kullanımından kaçınılmalıdır. Komplike olmayan üriner sistem enfeksiyonlarında nitrofurantion ve fosfomisin kullanımı güvenli olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Üriner sistem enfeksiyonu. Antibiyotik. Direnç.

Antibiotic Resistance in Uropathogens: Are the Most Frequently Used Agents Effective?

ABSTRACT

Urinary system infection (UTI) is one of the most common infections in clinical practice. In this study, we aimed to examine the UTI agents and their antimicrobial susceptibility and to evaluate the antibiotics we use frequently in empirical treatment. The urine samples obtained from patients diagnosed with UTI were analyzed at the clinical microbiology laboratory of our hospital (from January 2018 to December 2019). A fully automated system was used to identify uropathogens and determine antibiotic susceptibilities. Among 537 (68.5% outpatients and 31.5% inpatients) isolates were evaluated. *E.coli* (66.5%) was the most common uropathogen. Extended spectrum beta-lactamase (ESBL) production was found in 14.9% of Gram-negative bacteria. The analysis of the antibiotic susceptibility test results indicated that resistance to ciprofloxacin and trimethoprim-sulfamethoxazole was 40%, cefuroxime was 50%, gentamicin was 17%, nitrofurantoin was 15% and fosfomycin was 6%, approximately. Resistance rates were found to be significantly higher in inpatients. Increased resistance rates in uropathogens is a serious problem for UTI treatment. It is important to know the local antibiotic resistance patterns for rational antibiotic use. The use of quinolone should be avoided for empiric treatment. Nitrofurantoin and fosfomycin use will be safe in uncomplicated urinary tract infections.

Key Words: Antibiotic. Resistance. Urinary tract infection.

Geliş Tarihi: 05.Ocak.2021

Kabul Tarihi: 22.Şubat.2021

Dr. Aslı KARADENİZ
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi,
Fezullah Cad. No: 39,
İstanbul.
Tel: 0532 424 29 37
E-posta: asli.karadeniz@maltepe.edu.tr

Yazarların ORCID ID Bilgisi:

Aslı KARADENİZ: 0000-0003-3799-1090

Aziz Ahmad HAMİDİ: 0000-0003-4108-0847

Üriner sistem enfeksiyonu (ÜSİ) klinikte toplum kaynaklı ve nozokomiyal en sık karşılaştığımız enfeksiyonlardan biridir. Bu enfeksiyonlardan çoğunlukla Gram-negatif bakteriler sorumludur; *Esherichia coli* dünya genelinde en sık saptanan etkidir. Üropatojenlerde antibiyotik duyarlılıkları çeşitli faktörlere bağlı olarak bölgesel farklar göstermektedir. Ampirik tedavi seçiminde bölgesel direnç durumunu bilmek akılcı antibiyotik kullanımı ve antibiyotik direncini azaltmaya katkı sağlar¹⁻⁴.

Gereç ve Yöntem

Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarında, Ocak 2018- Aralık 2019

tarihleri boyunca ÜSİ ön tanısı ile ayaktan ve yatan hastalardan gönderilen idrar kültürleri retrospektif olarak değerlendirildi. Steril şekilde alınan orta akım idrarı örnekleri, %5 koyun kanlı agar ve “Eosin Metylene blue” (EMB) agar besiyerlerine ekilerek, 37°C’de 18-24 saat aerob koşullarda inkübasyon sonrası 100.000 koloni/ml tek tip üreme olan idrarlar çalışmaya dahil edildi. İzole edilen suşların idenfikasyonu ve antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesinde tam otomatize sistem (VITEK 2, bioMerieux-Fransa) kullanıldı. Antibiyotik duyarlılıkları “European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing” (EUCAST) standartlarına uygun olarak yorumlandı. Üropatojen olmayan etkenler çalışmadan çıkarıldı. Birden fazla örneği olan hastanın, ilk üreyen örneği çalışmaya alınarak sonraki kültür sonuçları çalışmadan çıkarıldı. Üropatojenlerin antibiyotik duyarlılıkları incelenerek, genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üretimi, karbapenem, siprofloksasin, trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMX), gentamisin, fosfomisin, sefuroksim ve nitrofurantoin duyarlılıkları değerlendirildi. Ayaktan ve yatan hastalardaki dağılımı karşılaştırıldı.

Veriler yüzde ve sayı olarak ifade edildi. Verilerin istatistiksel analizi için, SPSS Version 15.0 (SPSS Inc., Chicago, ABD) paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler, ortalama, standart sapma, kategorik değişkenlerin oranların arasındaki farklılığın anlamlılığının değerlendirilmesi için Ki-Kare testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için p<0.05 kabul edildi.

Maltepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan etik kurul onayı alındı (23.09.2020 tarih 461 no).

Bulgular

Çalışmamızda, 2 yıllık süreçte laboratuvarımıza gönderilen 2324 idrar örneği incelendi. ÜSİ tanısı olan

hastalardan izole edilen 537 (%23,1) etken çalışmaya alındı. Bu etkenlerin %68,5’i (368 etken) ayaktan ve %31,5’i (169 etken) klinikte yatan hastalardan elde edildi. Ayaktan olan olgularda, 344 hastadan Gram-negatif çomak, 20 hastadan *Enterococcus* spp. ve dört olgudan *Pseudomonas aeruginosa* izole edildi. Yatan hastalarda, 121 olguda Gram-negatif çomak, 26 olguda *Enterococcus* spp. ve 12 hastada non-fermentatif Gram-negatif çomak üredi. *E.coli*, ÜSİ’de en sık (%66,5) etken olarak saptandı. Her iki grupta *E. coli* en sık saptanan etken olmakla birlikte; *Klebsiella* spp., *E. faecium*, ve *P.aeruginosa* suşlarının yatan hastalarda sıklığı artmış bulundu. Etkenlerin ayaktan ve yatan hasta gruplarındaki dağılımı Tablo I’de özetlenmiştir. Gram-negatif üropatojenlerde direnç; siprofloksasinde %40,7, TMP-SMX’de %38, gentamisinde %17, sefuroksimde % 50,3, nitrofurantoinde %15,5 ve fosfomisinde % 6,1 olarak saptandı. GSBL oranı tüm etkenlerde %14,9 ve *E.coli* suşlarında %14 olarak saptandı. *E.fecalis* suşlarında penisiline direnç saptanmazken *E. faecium* suşlarında bu direnç ayaktan olan hastalarda %40, yatan hastalarda %93,3 bulundu. GSBL pozitifliği ve direnç oranları Tablo II ve III’te sunulmuştur. Yatan ve ayaktan hastalar karşılaştırıldığında, yatan hastalardaki etkenlerde antibiyotik direnç oranları istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksekti (Tablo IV).

Tablo I. Etkenlerin dağılımı

Etkenler (%)	Ayaktan	Yatan	p
<i>E.coli</i>	74.4	48.5	<0.001
<i>Klebsiella</i> spp.	13.3	21.3	0.019
<i>E. fecalis</i>	4.1	6.5	0.223
<i>E. faecium</i>	1.3	7.9	<0.001
<i>Proteus</i> spp.	2.7	5.3	0.129
<i>P. aeruginosa</i>	1.1	4.7	0.008
<i>Acinetobacter</i> spp.	-	2.4	-
Diğer Gram negatifler	2.7	2.4	0.813

Tablo II. Ayaktan gelen hastalardan izole edilen etkenlerin direnç oranları

Etkenler (n=368)	n (%)	GSBL (%)	Penisilin direnci (%)	Meropenem direnci (%)	CiP direnci (%)	TMP-SMX direnci (%)	Genta direnci (%)	F direnci (%)	CXM direnci (%)	NF (%)
<i>E.coli</i>	275(74.7)	34 (12.4)	-	1 (0.4)	100 (36.4)	100 (36.4)	34 (12.4)	2 (0.7)	134 (48.7)	12(4.4)
<i>Klebsiella</i> spp.	49 (13.3)	1(2.0)	-	0(0)	4 (8.2)	7 (14.3)	1 (2.0)	10 (20.4)	10 (20.4)	18 (36.7)
<i>E. fecalis</i>	15 (4.1)	-	0 (0)	-	9 (60.0)	9 (60.0)	-	-	-	-
<i>E. faecium</i>	5 (1.3)	-	2 (40.0)	-	5 (100)	2 (40.0)	-	-	-	-
<i>Proteus</i> spp.	10 (2.7)	2 (20.0)	-	0 (0)	1 (10.0)	2 (20.0)	0 (0)	0 (0)	2 (20)	10 (100)
<i>P. aeruginosa</i>	4 (1.1)	-	-	0(0)	1 (25.0)	-	0(0)	-	-	-
Diğer Gram-negatif bakteriler	10 (2.7)	7 (70.0)	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (10.0)	1 (10.0)	6 (60)	3 (30)
Toplam	368 (100)	*44 (12.9)	**2 (10)	*1 (0.3)	120 (32.6)	120 (33.0)	*36 (10.3)	13 (3.8)	152 (44.4)	43 (12.3)

*: Gram negatif bakterilerdeki oran, **: Enterokoklardaki penisilin direnci oranı
CiP: Siprofloksasin TMP-SMX: trimetoprim-sulfametoksazol Genta:gentamisin F: fosfomisin CXM:sefuroksim NF:nitrofurantoin

Üropatojenlerde Antibiyotik Direnci

Tablo III. Yatan hastalardan izole edilen etkenlerin direnç oranları

Etkenler (n=169)	n (%)	GSBL (%)	Penisilin direnci (%)	Meropenem direnci (%)	CİP direnci (%)	TMP-SMX direnci (%)	Genta direnci (%)	F direnci (%)	CXM direnci (%)	NF direnci (%)
<i>E.coli</i>	82 (48.5)	16 (19.5)	-	4 (4.8)	53 (64.6)	50 (60.9)	27 (32.9)	4 (4.9)	58 (70.7)	3 (3.6)
<i>Klebsiella spp.</i>	36 (21.3)	11 (30.5)	-	10 (27.8)	30 (83.3)	20 (55.5)	12 (33.3)	10 (27.8)	30 (83.3)	21 (58.3)
<i>E. fecalis</i>	11 (6.5)	-	0 (0)	-	8 (72.7)	9 (81.8)	-	-	-	-
<i>E. faecium</i>	15 (8.9)	-	14 (93.3)	-	14 (93.3)	12 (80.0)	-	-	-	-
<i>Proteus spp.</i>	9 (5.3)	0 (0)	-	0 (0)	3 (33.3)	3 (33.3)	2 (22.2)	1 (11.1)	3 (33.3)	8 (88.8)
<i>P. aeruginosa</i>	8 (4.7)	-	-	3 (37.5)	3 (37.5)	-	2 (55.0)	-	-	-
<i>Acinetobacter spp.</i>	4 (2.4)	-	-	3 (75.0)	3 (75.0)	3 (75.0)	3 (75.0)	-	-	-
Diğer gram negatif bakteriler	4(2.4)	4 (100)	-	0 (0)	2 (50.0)	2 (50.0)	1 (25.0)	2 (50.0)	4 (100)	1 (25)
Toplam	169 (100)	*36 (29.7)	**14 (53.8)	*20 (13.9)	116 (68.6)	99 (58.6)	*47 (32.8)	*17 (14.0)	95 (78.5)	33 (27.2)

*: Gram negatif bakterilerdeki oran, **: Enterokoklardaki penisilin direnci oranı
CİP: Siprofloksasin TMP-SMX: trimetoprim-sulfametoksazol Genta:gentamisin F: fosfomisin CXM:sefuroksim NF:nitrofurantoin

Tablo IV. Direnç oranlarının ayakta ve yatan hastalarda karşılaştırılması

Direnç oranı (%)	Ayaktan	Yatan	p
GSBL direnci	12.9	29.7	<0.001
Gram negatiflerde karbapenem direnci	0.3	13.9	<0.001
Tüm etkenlerde siprofloksasin direnci	32.6	68.6	<0.001
Tüm etkenlerde TMP-SMX direnci	33.0	61.5	<0.001
Gram-negatiflerde gentamisin direnci	10.3	32.8	<0.001
Gram-negatiflerde fosfomisin direnci	3.8	14.0	<0.001
Enterokoklarda penisilin direnci	10	53.8	0.002
Sefuroksim direnci	44.4	78.5	<0.001
Nitrofurantoin direnci	12.3	27.2	<0.001

Tartışma ve Sonuç

ÜSİ dünya genelinde önemli ölçüde morbiditeye ve bakteriyemi varlığında mortaliteye nedeni olduğu bilinen enfeksiyonlardandır¹⁻⁵. ÜSİ'de *E.coli* (ülkemizde yapılan çalışmalarda %70-95) en sık etkindir⁶. Çalışmamızda etken patojenler arasında *E.coli* sıklığı %66,5 olup bu ülkemiz verileri uyumludur.

ÜSİ'de kinolonlar, TMP-SMX, beta-laktam antibiyotikler, nitrofurantoin ve fosfomisin rehberlerde ampirik tedavide kullanımı önerilen antibiyotiklerdir, ancak antibiyotiklere zaman içerisinde artan direnç tedavide sorun yaratmaktadır¹⁻⁶. Üropatojenlerde GSBL üretimi de özellikle son 10-15 yıl içinde artış gösteren önemli bir direnç problemidir. GSBL direncini kodlayan plazmidler kinolonlar, aminoglikozidler gibi diğer antibiyotiklere direnç genlerini de taşır. Bu durum, karbapenem grubu antibiyotik kullanımının artmasına yol açmaktadır⁷⁻¹⁰. Ülkemizdeki çalışmalarda GSBL

oranının %10-30 arasında olduğu, GSBL üreten bakterilerde antibiyotiklere direnç oranlarının arttığı ve kinolon ile TMP-SMX dirençlerinin yüksek oranlarda saptandığı bildirilmiştir⁷⁻⁹. Duman ve arkadaşlarının GSBL oranını yatan hastalarda %27,5 ve ayakta hastalarda %13,9 olarak saptadığı çalışma¹¹ ile benzer şekilde çalışmamızda GSBL oranı, ayakta hastalarda %13 ve yatan hastalarda %30 civarında saptanmıştır.

Kinolonlar ÜSİ tedavisinde patojenlere etkinliği bilinen, üriner sisteme geçişi iyi olan antibiyotik grubu olmakla birlikte, son yıllarda kinolonlara direnç artmıştır^{4,7,11}. Kinolon kullanımı ile direnç artışının paralel olduğu gösterilmiştir. Türkiye'de kinolonlar için 1990'larda %10'un altında olan direnç oranlarının yaygın kullanıma bağlı olarak 2000'lerde %37'ye yükseldiği gösterilmiştir¹². Çeşitli çalışmalarda ülkemizde %20-40 civarında görülen kinolon direnci, Öztürk ve arkadaşlarının çalışmasında ayakta hastalarda %44 ve yatan hastalarda %73 bulunmuştur¹³. Çalışmamızda siprofloksasine direnç %40,7 (yatan hastalarda %69 ve ayakta hastalarda %33) saptanmıştır. Komplike olmayan piyelonefritli hastalarda, florokinolonlara direnç prevalansı toplumda %10'u aşmıyorsa siprofloksasin ile yedi gün tedavi yeterli olduğu bildirilen yayınlar^{14,15} göz önünde bulundurulduğunda, yüksek direnç oranları nedeniyle kinolonların ampirik tedavide kullanımından kaçınılmalıdır.

Özellikle dirençli suşlarda artış ile tedavi seçenekleri sınırlı hale gelmektedir. Klinik pratikte, ayakta tedavide kullanılacak antibiyotik veya oral tedavi seçeneği olmayan durumlarda, tek başına kullanılabilirdiği görülen aminoglikozidlere direnç oranlarında yine zaman içinde artış gözlenmiştir⁴. Gentamisin direnci ülkemizdeki çalışmalarda %13-37 arasında değişmektedir^{4,7,11}; çalışmamızda %17 civarında saptanmıştır.

ÜSİ tedavisinde özellikle ayakta tedavide sıkça kullanılan sefalosporinlerden sefuroksime direnç, Öztürk ve arkadaşlarının çalışmasında¹³ ayakta hastalarda %23 ve yatan hastalarda %61 oranında saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda da yatan hastalarda (%80) ayak-tan başvuran hastalardan daha yüksek sefalosporinle-re direnç (%44) mevcuttu. Duman ve arkadaşlarının çalışmasında¹¹ yatan ve ayakta hastalardaki %48 civarındaki oranla benzer şekilde, çalışmamızda tüm suşlarda direnç %50 civarındadır. Bu oranlar, sefurok-simi ampirik tedavide ilk sıralarda değerlendirmemek gerektiğini ortaya koymaktadır.

Amerika Birleşik Devletleri verilerinde, nitrofurantoi-ne son 10 yılda direnç artışı olmadığı (%92 duyarlı), fosfomisin %99 duyarlı olduğu bildirilmiştir, rehber-ler ışığında, TMP-SMX'in duyarlı ise tedavide seçile-bileceği, ampirik kullanımda lokal verilere dikkat edilmesi gerektiği vurgulanmıştır²³. Direnç oranı-nın %20'yi aşmadığı durumlarda, rehberlerde^{14,17} ampirik tedavide ilk tercih edilmesi önerilen TMP-SMX için ülkemizde üropatojenlerde direnç oranları değişken (%30-55) oranlarda bildirilmiştir^{3,9,10,11}. ÜSİ'de en sık saptanan etkenlerde TMP-SMX diren-cinin değerlendirildiği çalışmalarda ayakta ve yatan hastalarda benzer oranlar saptanmıştır^{3,4,13}. Çalışma-mızda %38 olarak saptanan TMP-SMX direnci, yatan hastalarda %60 ve ayakta hastalarda %30 civarındaki oranlarla anlamlı olarak farklı bulunmuştur.

Komplike olmayan ÜSİ tedavisinde önerilen fosfomi-sin için direnç, dünya genelinde % 0-19, ülkemiz-de %0-11.5 civarında (çoğu çalışmada %1'in altında) saptanmıştır^{9,18,19}. Fosfomisin direncini %8.6 saptayan Sönmezer ve arkadaşlarının çalışmasında²⁰ belirtildiği gibi, farklı oranlar; coğrafi bölge, hasta popülasyonu-nun özellikleri, çalışmanı yapıldığı yıllar gibi bir çok faktöre bağlı olabilir. Çalışmamızda %6 (ayaktan hastalarda %4, yatan hastalarda %14) oranındaki fos-fomisin direnci çoğu çalışmalardaki oranlardan hafif yüksek olsa da fosfomisin komplike olmayan enfeksi-yonlar için en uygun seçeneklerden biri olarak belir-mektedir.

Nitrofurantoin için, gelişmekte olan ülkelerde *E.coli* suşlarında direnç oranı %27, diğer Gram-negatif ço-maklarda %50 civarında saptanmıştır^{21,22}. Ülkemizde nitrofurantoin için direnç oranları çeşitli çalışmalarda %3-35 oranındadır^{5,19}. Ayaktan tedavide sıkça tercih edilen nitrofurantoin %15 (ayaktan hastalar-da %12, yatan hastalarda %27) direnç oranı ile, teda-vide seçilmesi uygun bir ilaçtır.

Çalışmalarda yatan hastalardaki direnç oranları, bir çok faktöre bağlı olarak, ayakta hastalara oranla daha yüksektir^{8,9}. Özellikle yatan hastalarda, dirençli suş-larda ve GSBL varlığında en uygun tedavi olarak beliren karbapenemler için, artan karbapenemaz di-renci günümüzde problem olmaktadır²³. Çalışmamızda *E.coli* suşlarında (ayaktan ve yatan hastalarda %0,4 ve %4,8) ve *Klebsiella* suşlarında (%0 ve %27,8) oranındaki meropenem direnci Çaskurlu ve arkadaşla-rının⁵ saptadığı (*E.coli* için %0,3 ve *Klebsiella spp.* için %2,8) oranlara kıyaslandığında yatan hasta örnek-lerinde nispeten yükseklik göstermekle birlikte, kar-

bapenemlerin komplike enfeksiyonların tedavisinde etkinliklerini koruduğu görülmektedir.

Sonuç olarak, hastanede yatan hastalarda dirençli bakterilerin izole edilme oranları artmaktadır. Düzenli sürveyanslarla antibiyotik direnç profilinin belirlen-mesi, tedavi yaklaşımlarının direnç profiline göre şekillendirilmesi için önemlidir.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Maltepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu.

Onay Tarihi: 23.09.2020

Karar No: 461

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: A.K., A.A.H.; Veri toplama ve işleme: A.K., A.A.H.; Analiz ve verilerin yorumlanması: A.K., A.A.H.; Makale-nin önemli bölümlerinin yazılması: A.K., A.A.H.

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Biyolog Seher Gürlü'ye patojenlerin antimikrobiyal duyarlılık testleri çalışması aşamasında verdiği destek için teşekkür ederiz.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Pezeshki Najafabadi M, Dagoohian A, Rajaie S, Zarkesh-Esfahani SH, Edalati M. Common microbial causes of significant bacteriuria and their antibiotic resistance pattern in the Is-fahan Province of Iran. J Chemother. 2018 Oct;30(6-8):348-53.
2. Bader MS, Loeb M, Leto D, Brooks AA. Treatment of urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance and new antimicrobial agents. Postgrad Med. 2019 Oct 24;1-17.
3. Temiz H, Akkoç H, Gül K. Laboratuvarımızda idrar kültürlerin-den izole edilen Gram negatif bakterilerde antibiyotiklere di-renç. Dicle Tıp Derg 2008; 35: 234-9.
4. Budak S, Sarı U, Aksoy E, ve ark. Üriner sistem enfeksiyonları-na yol açan bakterilerin dağılımı ve *E. coli* için antibiyotik di-renç oranlarının incelenmesi. Yeni Üroloji Dergisi. 2015;10(1):21-4.
5. Caskurlu H, Culpan M, Erol B, Turan T, Vahaboglu H, Caskur-lu T. Changes in antimicrobial resistance of urinary tract infec-tions in adult patients over a 5-year period. Urol Int. 2020;15:1-6.
6. Avcıoğlu F, Behçet M. Üriner sistem enfeksiyonu etkeni *Esche-richia coli* izolatlarının çeşitli antibiyotiklere direnç oranlarının değerlendirilmesi. Turk Mikrobiyol Cem Derg 2020;50(3):172-7
7. Aykan SB, Ciftci IH. Antibiotic resistance patterns of *Esche-richia coli* strains isolated from urine cultures in Turkey: a meta-analysis. Mikrobiyol Bul. 2013;47:603-18.
8. Alpaz Y, Yavuz MT, Aslan T, Büyükgengin B. Can oral antibi-otics be an alternative to carbapenems in the treatment of non-complicated urinary tract infections caused by extendedspec-trum beta-lactamase positive *Escherichia coli*? ANKEM Derg 2017;31(3):85-91
9. Karamanlioğlu D, Aysert-Yıldız P, Kaya M, Sarı N. Extended-spectrum β -lactamase production rates and antibiotic suscepti-bilities among Enterobacteriaceae isolated from urine. Klinik Derg. 2019; 32(3): 233-9.
10. Mert D, Çeken S, Ertek M. İdrar yolu enfeksiyonlarında kültür-den izole edilen bakteriler ve antibiyotik duyarlılıkları. Turk Hij Den Biyol Derg, 2020; 77(1): 25-32.
11. Duman Y, Güçlüer N, Serindağ A, Tekerekoğlu MS. *Esche-richia coli* suşlarında antimikrobiyal duyarlılık ve Genişlemiş

Üropatojenlerde Antibiyotik Direnci

- Spektrumlu-Beta Laktamaz (GSBL) varlığı Fırat Tıp Dergisi 2010;15(4): 197-200.
12. Karaca Y, Coplu N, Gozalan A, Oncul O, Cital BE, Esen B. Cotrimoxazole and quinolone resistance in *Escherichia coli* isolated from urinary tract infections over the last 10 years. *Int J Antimicrob Agents* 2005;26(1):75-7.
 13. Öztürk Mİ, Koca O, Kalkan S, ve ark. Üroloji kliniklerinde görülen patojenlere karşı antimikrobiyal direncin güncel durumu. *Türk Üroloji Dergisi* 2008;34:363-7.
 14. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, et al; Infectious Diseases Society of America; European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis* 2011; 52(5):103-20
 15. Picozzi S, Ricci C, Gaeta M, et al. Do we really know the prevalence of multi-drug resistant *Escherichia coli* in the territorial and nosocomial population? *Urol Ann* 2013 Jan;5(1):25-9.
 16. Waller TA, Pantin SAL, Yenior AL, Pujalte GGA. Urinary tract infection antibiotic resistance in the United States. *Prim Care*. 2018 Sep;45(3):455-66.
 17. Mazzulli T. Diagnosis and management of simple and complicated urinary tract infections (UTIs). *Can J Urol* 2012;19 Suppl 1:42-8.
 18. İrvem A, Küçük EV, Pala E ve ark. Üriner sistem enfeksiyonlarından izole edilen *Escherichia coli* suşlarında fosfomisin tro-
metamol duyarlılığının araştırılması. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2015; 45(2):88-91
 19. Denk A, Tartar AS. İdrar kültürlerinden izole edilen toplum kökenli *escherichia coli* suşlarında antibiyotik direnci F.Ü. Sağ. Bil. Tıp Derg 2015; 29 (2): 51 - 55
 20. Sönmezer MÇ, Tülek N, Köksal E, Temoçin F, Ertem G, Erdinç FŞ. Toplum Kökenli Üriner Sistem Enfeksiyonlarında Etken Olan Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz Üreten *Escherichia coli* İzolatlarında Fosfomisin Trometamolün İn Vitro Etkinliği. *FLORA* 2016;21(4):153-158
 21. Mandal J, Acharya NS, Buddhapriya D, Parija SC. Antibiotic resistance pattern among common bacterial uropathogens with a special reference to ciprofloxacin resistant *Escherichia coli*. *Indian J Med Res* 2012;136(5):842-9.
 22. Beyene G, Tsegaye W. Bacterial uropathogens in urinary tract infection and antibiotic susceptibility pattern in jimma university specialized hospital, southwest ethiopia. *Ethiop J Health Sci* 2011;21(2):141-6.
 23. Karadoğan E, Sümer Ş, Demir Na, Ural O. Toplum ve hastane kökenli genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten *escherichia coli* ve *klebsiella pneumoniae* ile oluşan üriner sistem enfeksiyonlarında risk faktörleri ve tedavi yaklaşımları *Nobel Med* 2016; 12(3): 67-72

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Ekzojen Kortikosteroide Bağlı Santral Seröz Koryoretinopatide Retinal ve Koroidal Değişiklikler

Gamze UÇAN GÜNDÜZ, Özgür YALÇINBAYIR

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

ÖZET

Bu çalışmanın amacı ekzojen steroid kullanımına bağlı santral seröz koryoretinopati (SSKR) ile idiyopatik SSKR'li gözlerde retinal ve koroidal bulguları karşılaştırmaktır. Bu retrospektif çalışmada Ocak 2017 – Ocak 2020 tarihleri arasında steroidle bağlı SSKR (Grup I) ve idiyopatik SSKR (Grup II) tanısı alan olguların demografik ve klinik özellikleri karşılaştırılmıştır. Tüm hastaların en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri kaydedilmiştir. En fazla 3 ay süreyle semptomu olan ve tanı anında optik koherens tomografi (OKT) yapılmış olan olgular çalışmaya dahil edilmiştir. İki grubun santral makula kalınlığı (SMK), subretinal mayi (SRM) yüksekliği, pigment epitel dekolmanı (PED) yüksekliği ve subfoveal koroid kalınlığı (SFKK) karşılaştırılmıştır. PED varlığı, PED ve SRM ilişkisi, subretinal hiperreflektif materyal varlığı, fotoreseptör uzaması, elipsoid zon hasarı, intraretinal ödem, koroidal ve retinal hiperreflektif noktalar, sığ irregüler PED gibi OKT bulguları kaydedilmiştir. Grup I 17 olgunun 23 gözünü, grup II 22 olgunun 23 gözünü içerdi. Her iki grupta da erkek cinsiyet baskındı ($p=0,458$). İki grup arasında ortalama yaş açısından farklılık yoktu. Grup I'de bilateral tutulum daha fazlaydı ($p=0,030$). İki grup arasında SMK, SRM yüksekliği ve PED yüksekliği açısından anlamlı farklılık yoktu ancak ortalama SFKK grup I'de grup II'den daha fazlaydı ($p=0,046$). PED sayısı grup I'de grup II'den anlamlı olarak daha fazlaydı ($p=0,042$). Diğer OKT bulguları iki grupta benzer oranlardaydı. Steroide bağlı SSKR'li gözlerde, ortalama subfoveal koroid kalınlığı ve PED sayısı idiyopatik SSKR'li gözlerden daha fazladır. Ekzojen kortikosteroidlerin hem koroid dolaşımını hem de retina pigment epitelini etkileyerek SSKR'ye neden olabilecekleri düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Kortikosteroid. Optik koherens tomografi. Retina pigment epiteli. Santral seröz koryoretinopati. Subfoveal koroid kalınlığı.

Retinal and Choroidal Changes in Exogenous Corticosteroid Associated Central Serous Chorioretinopathy

ABSTRACT

The aim of this study is to compare retinal and choroidal findings in eyes with exogenous steroid induced central serous chorioretinopathy (CSCR) and idiopathic CSCR. In this retrospective study, demographic and clinical characteristics of patients diagnosed with steroid-induced CSCR (Group I) and idiopathic CSCR (Group II) between January 2017 and January 2020 were compared. Best corrected visual acuity of all patients were recorded. Cases who were symptomatic for up to 3 months and who had optical coherence tomography (OCT) images were included to the study. Central macular thickness (CMT), the heights of subretinal fluid (SRF) and pigment epithelial detachment (PED) and subfoveal choroidal thickness (SFCT) were compared between the two groups. Presence of PED, association between PED and SRF, subretinal hyperreflective material, photoreceptor elongation, ellipsoid zone damage, intraretinal edema, choroidal and retinal hyperreflective dots and flat irregular PED were recorded. Group I included 23 eyes of 17 cases and group II included 23 eyes of 22 cases. Male gender was dominant in both groups ($p=0,458$). There was no significant difference in terms of age between the two groups. Bilaterality was higher in Group I ($p=0,030$). Although there was no significant difference in CMT and the height of SRF and PED, mean SFCT was higher in group I than group II ($p=0,046$). Number of PEDs was significantly higher in group I than group II. Other OCT features were similar in two groups. Subfoveal choroidal thickness and number of PEDs is higher in steroid-induced CSCR than idiopathic CSCR. Exogenous steroids may cause CSCR by affecting both choroidal circulation and retinal pigment epithelium.

Key Words: Central serous chorioretinopathy. Corticosteroids. Optical coherence tomography. Retinal pigment epithelium. Subfoveal choroidal thickness.

Geliş Tarihi: 11.Ocak.2021

Kabul Tarihi: 22.Şubat.2021

Dr. Gamze UÇAN GÜNDÜZ
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı,
Sahra Binası, Görükle,
Bursa.
Tel: 0506 234 20 70
E-posta: gamzeucan@gmail.com

Yazarların ORCID ID Bilgisi:

Gamze UÇAN GÜNDÜZ: 0000-0002-5458-1686
Özgür YALÇINBAYIR: 0000-0002-1219-8304

Santral seröz koryoretinopati (SSKR), pakikoroid spektrumunda yer alan ve çoğunlukla genç-orta yaş erkekleri etkileyen idiyopatik bir hastalıktır. Sıklıkla makulada yerleşim gösteren nörosensoryel retina dekolmanı ve/veya pigment epitel dekolmanı (PED) ile karakterizedir. Cerrahi dışı retina hastalıkları arasında sıklık açısından dördüncü sırada yer alır¹.

SSKR patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte koroid dolaşımındaki değişikliğe bağlı olduğu düşünülmektedir ve koroid damar dilatasyonu, koroidal aşırı geçirgenlik ve pakikoroid ile birlikte görüldüğü bilinmektedir^{1,2}. Koroiddeki değişiklikler indosiyanın yeşili anjiyografisi (İSYA) ve arttırılmış derinlik görüntüleme-optik koherens tomografi (ADG-OKT) yardımıyla gözlenebilmektedir³. Geçirgenliği artmış olan koroid damarlarının koroidde hidrostatik basıncı artırarak PED oluşumuna, retina pigment epitelinde (RPE) çatlaklara ve subretinal alanda sıvı birikimine neden olduğu düşünülmektedir^{1,4}.

Endojen kortizol artışı ya da ekzojen kortikosteroid kullanımı akut SSKR gelişimi için risk faktörü olarak kabul edilmektedir^{1,5-7}. Oral steroid kullanımının yanı sıra lokal uygulamaların da (inhaler, epidural, intraartiküler ve topikal cilt uygulamaları gibi) SSKR'ye yol açabileceği bilinmekle birlikte^{8,9}; kortikosteroidlerin SSKR patogenezindeki rolü henüz tam olarak anlaşılamamıştır^{1,2}.

İdiyopatik SSKR ile steroide bağlı SSKR'nin klinik ve optik koherens tomografi (OKT) bulgularını karşılaştıran az sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda idiyopatik ve steroide bağlı SSKR'de retinal ve koroidal değişiklikler ile ilgili çelişkili sonuçlar bildirilmiştir^{5-7,10}. Steroide bağlı SSKR'nin neden olduğu retinal ve koroidal değişikliklerin idiyopatik SSKR ile farklı yönlerinin belirlenmesi, hastalık patogenezinde öne sürülen çeşitli mekanizmaların daha iyi anlaşılmasına katkı sağlayabilir.

Bu çalışmada steroide bağlı SSKR tanısı alan olguların klinik ve OKT görüntüleme bulgularının idiyopatik SSKR'li olgular ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

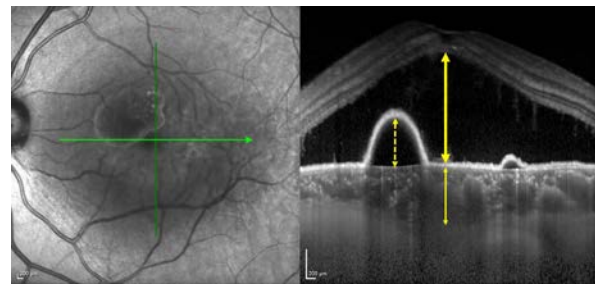
Gereç ve Yöntem

Bu çalışma için Ocak 2017- Ocak 2020 tarihleri arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Göz Hastalıkları kliniğinde SSKR tanısı ile takip edilen hastaların dosyası taranmıştır. Onsekiz yaşından büyük, 3 aydan kısa süreli yakınması olan, tanı anında OKT yapılmış ve foveada subretinal mayi (SRM) ve/veya PED'i olan hastalar çalışmaya alınmıştır. Hastalar SSKR tanısı öncesinde ve/veya tanı anında ekzojen kortikosteroid kullanma öyküsüne göre 2 gruba ayrılmıştır. Grup I'e SSKR başlangıcından önceki 1 yıl içinde sistemik ya da lokal olarak kortikosteroid kullanma öyküsü olan hastalar dahil edilmiştir. Grup II'ye kortikosteroid

kullanma öyküsü olmayan akut idiyopatik SSKR tanılı hastalar dahil edilmiştir.

Fotodinamik tedavi, argon lazer fotokoagülasyon, vitreoretinal cerrahi ve/veya intravitreal enjeksiyon yapılan hastalar ile SSKR dışında başka bir retina ya da makula hastalığı olanlar çalışmaya alınmamıştır. Sferik ekivalanı $\geq \pm 6$ dioptri olanlar, 6 ay içinde katarakt cerrahisi geçirmiş olanlar ve gebeler hariç tutulmuştur. Ayrıca SSKR tedavisi için oral tedavi verilen hastalar ile OKT yapılmayan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Hasta dosyalarından demografik özellikler, semptom süresi ile Grup I'deki hastaların steroid kullanım nedenleri ve uygulama yolları kaydedilmiştir. Tüm olguların başvuru anındaki en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri (EIDGK) ETDRS eşeli ile belirlenmiş, biyomikroskopik ve fundoskopik muayeneleri yapılmıştır. Makula ve ADG-OKT çekimleri için Spectralis OKT (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Almanya) cihazı kullanılmıştır. Tüm OKT ölçümleri sabah saat 9.00 – 12.00 arasında yapılmıştır. OKT kesitlerinden santral makula kalınlığı (SMK), SRM yüksekliği, PED yüksekliği ve subfoveal koroid kalınlıkları (SFKK) ölçülmüştür. SMK cihaz tarafından otomatik olarak ölçülürken; SRM yüksekliği, PED yüksekliği ve SFKK manuel olarak aynı araştırmacı (GUG) tarafından ölçülmüştür. Sıvının en yüksek olduğu yerde, nörosensoryel retina ile RPE arasındaki vertikal mesafenin ölçümü ile "SRM yüksekliği" belirlenmiştir. PED'in en yüksek olduğu kısımda RPE ile Bruch membranı arasındaki vertikal mesafe "PED yüksekliği" olarak hesaplanmıştır. "SFKK" ise subfoveal alanda Bruch membranı ile koroid sklera arasındaki hiperreflektif çizgi arasındaki vertikal mesafe olarak hesaplanmıştır (Şekil 1).



Şekil 1.

Akut santral seröz koryoretinopatili bir gözün arttırılmış derinlik optik koherens tomografi kesitinde manuel ölçümlerin gösterilmesi. Kalın sarı ok: subretinal mayi yüksekliği, ince sarı ok: santral subfoveal koroid kalınlığı; kesik çizgili sarı ok: pigment epitel dekolmanı yüksekliği

OKT kesitlerinden, etkilenen gözde PED varlığı, PED ve SRM ilişkisi, subretinal hiperreflektif materyal (SRHM) varlığı, fotoreseptör uzaması, elipsoid zon hasarı, intraretinal ödem, koroidal ve retinal hiperref-

Steroide Bağlı Santral Seröz Koryoretinopati

lektif noktalar (HRN), sıg irregüler PED gibi bulgular kaydedilmiştir. Ayrıca diğer gözde PED, SRM ve pigment epitel değişikliği varlığı değerlendirilmiştir. Tüm değişkenler iki grup arasında karşılaştırılmıştır.

Bu çalışma için Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alınmış ve çalışma Helsinki Bildirgesinin ilkelerine uygun şekilde yürütülmüştür.

İstatistiksel Analiz

Verinin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Tanımlayıcı istatistikler nicel veri için ortalama ve standart sapma veya medyan (minimum-maksimum), nitel veri için frekans ve yüzde olarak belirtilmiştir. Normal dağılım gösteren veri için iki grup karşılaştırmalarında t-testi normal dağılmayan veri için iki grup karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik verinin incelenmesinde Pearson Ki-kare testi, Fisher'in Kesin Ki-kare testi ve Fisher-Freeman-Halton testi kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi $\alpha=0.05$ olarak belirlenmiştir. Verinin istatistiksel analizi IBM SPSS 23.0 (IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.) istatistik paket programında yapılmıştır.

Bulgular

Bu çalışmaya akut SSKR tanısı konulan 39 hastanın 46 gözü dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması $45,5 \pm 9,5$ yıl olup, 25 hasta (64,1%) erkekti. Grup I steroide bağlı SSKR'li 17 hastanın 23 gözünü, grup II idiyopatik SSKR'li 22 hastanın 23 gözünü içerdi. İki grup arasında yaş ortalaması ve cinsiyet açısından istatistiksel anlamlı farklılık yoktu (Tablo I). Grup I'de 6 hastada (35,3%), grup II'de 1 hastada (4,5%) bilateral tutulum mevcuttu, bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,030$).

Tablo I. Olguların başvuru anındaki demografik ve klinik özelliklerinin iki grup arasında karşılaştırılması

	Steroide bağlı SSKR (n = 17 hasta)	İdiyopatik SSKR (n = 22 hasta)	P
Yaş (yıl)	$43,8 \pm 9,3$	$46,9 \pm 9,6$	0,318
Cinsiyet (K/E)	5/12	9/13	0,458
Bilateralite	6	1	0,030
Semptom süresi (gün)	30 (7-90)	30 (1-90)	0,740
Başlangıç GK	$0,65 \pm 0,33$	$0,71 \pm 0,26$	0,714

Tanımlayıcı istatistikler nicel veriler için ortalama \pm standart sapma, medyan (minimum-maksimum), nitel veriler için frekans (n) şeklinde verilmiştir. SSKR: santral seröz koryoretinopati; GK: Görme keskinliği

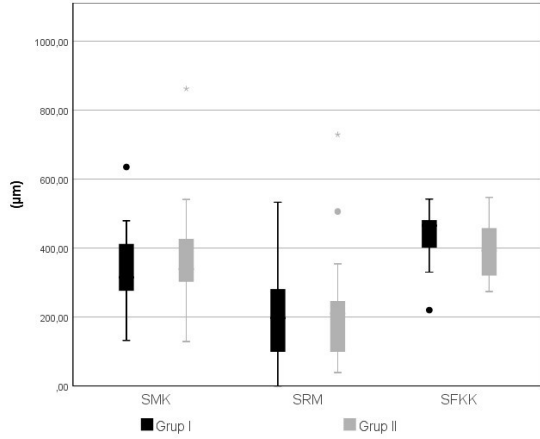
Grup I'de bulunan 4 hastada bronşiyal astma, 4 hastada renal transplantasyon, birer hastada myastenia gravis, multipl skleroz, pemfigus, skleroderma, romatoid artrit ve travmatik optik nöropati nedeniyle steroid tedavisi öyküsü mevcuttu. Üç hastanın ise hangi tanımlarla steroid tedavisi aldığı bilinmiyordu. Onüç hastada sistemik steroid tedavisini takiben SSKR gelişirken; bronşiyal astması olan 4 hastada ise steroid inhaler şeklinde alınmıştı.

Hastaların başvuru anındaki EİDGK, ETDRS eşeline göre grup I'de ortalama $0,65 \pm 0,33$ ve grup II'de ortalama $0,71 \pm 0,26$ düzeyinde olup iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0,714$) (Tablo II). OKT'de tespit edilen ortalama SMK ve SRM yüksekliği iki grupta benzerdi. SFKK ise grup I'de ($442,8 \pm 78,5 \mu\text{m}$), grup II'den ($397,3 \pm 84,8 \mu\text{m}$) istatistiksel anlamlı olarak daha fazlaydı ($p=0,046$) (Şekil 2).

Tablo II. İki grubun optik koherens tomografi ile tespit edilen retinal ve koroidal özelliklerinin karşılaştırılması

	Steroide bağlı SSKR (n=23 göz)	İdiyopatik SSKR (n=23 göz)	p
SMK (μm)	$328,0 \pm 124,0$	$368,0 \pm 148,6$	0,468
SRM yüksekliği (μm)	$191,9 \pm 123,0$	$209,7 \pm 158,3$	0,974
SFKK (μm)	$442,8 \pm 78,5$	$397,3 \pm 84,8$	0,046
PED varlığı	11 (%47,8)	5 (%21,7)	0,063
PED sayısı	1 (0-3)	0 (0-2)	0,042
RPE düzensizliği	6 (%26,1)	1 (%4,3)	0,096
PED & SRM ilişkisi			
- SRM içi	6 (%66,7)	5 (%100)	0,670
- SRM dışı	1 (%11,1)	0 (%0)	
- SRM içi ve dışı	2 (%22,2)	0 (%0)	
PED yüksekliği (μm)	85 (39-309)	130 (21-407)	1,000
Sıg irregüler PED	6 (%26,1)	6 (%26,1)	1,000
SHRM	2 (%8,7)	4 (%17,4)	0,665
Fotoreseptör uzaması	3 (%13,0)	7 (%30,4)	0,153
Elipsoid zon hasarı	6 (%26,1)	1 (%4,3)	0,096
İntraretinal kistik ödem	4 (%17,4)	0 (%0)	0,109
Koroidal HRN	4 (%17,4)	3 (%13)	1,000
İntraretinal HRN	9 (%39,1)	5 (%21,7)	0,200
Diğer gözde PED	13 (%56,5)	9 (%39,1)	0,238
Diğer gözde RPE düzensizliği	2 (%11,1)	4 (%17,4)	0,679

Tanımlayıcı istatistikler nicel veriler için ortalama \pm standart sapma, medyan (minimum-maksimum), nitel veriler için n (%) şeklinde verilmiştir. SSKR: santral seröz koryoretinopati; SMK: santral makula kalınlığı, SRM: subretinal mayi; SFKK: subfoveal koroid kalınlığı; PED: pigment epitel dekolmanı, RPE: retina pigment epiteli; HRN: hiperreflektif noktalar; SHRM: subretinal hiperreflektif materyal



Şekil 2.

İki grubun santral makula kalınlığı, subretinal mayi yüksekliği ve subfoveal koroid kalınlığının karşılaştırılması. SMK: santral makula kalınlığı; SRM: subretinal mayi; SFKK: subfoveal koroid kalınlığı; Grup I: Steroide bağlı SSKR; Grup II: İdiyopatik SSKR

Steroide bağlı SSKR'de PED görülme oranı ve bir gözde bulunan PED sayısı idiyopatik SSKR'den daha fazlaydı. Grup I'de 11 gözde (%48,8), grup II'de ise 5 gözde (%21,7) PED mevcuttu, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bir gözde bulunan PED sayısı değerlendirildiğinde; grup I'de PED sayısı grup II'ye göre anlamlı olarak daha fazlaydı ($p=0,042$). Grup I'de PED'lerin çoğu (66,7%), grup II'de ise PED'lerin tümü (100%) seröz retina dekolmanının olduğu alanda yerleşim göstermekteydi.

RPE düzensizliği grup I'de %26,1, grup II'de %4,3 oranındaydı; ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Elipsoid zon hasarı grup I'de 6 gözde, grup II'de 1 gözde mevcuttu. İntraretinal kistik ödem ise grup I'de 4 gözde saptanırken, grup II'de hiçbir gözde tespit edilmemişti. Elipsoid zon hasarı ve intraretinal kistik ödem steroide bağlı SSKR'li gözlerde daha fazla oranlarda görülse de, iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu. OKT ile tespit edilen diğer retinal ve koroidal bulgular açısından iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu (Tablo II).

Hastaların diğer gözlerinde PED varlığı ve RPE düzensizliği oranı iki grupta benzerdi.

Tartışma ve Sonuç

Endojen veya ekzojen olarak kortikosteroid seviyelerinin artması SSKR için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir^{11,12}. Ancak steroidlerin SSKR patogenezindeki yeri henüz bilinmemekle birlikte bu konuda çeşitli hipotezler mevcuttur. Steroidlerin kollajen sentaz inhibisyonu ile koroidal kapillerlerde geçirgenlik artışı ve retina pigment epiteli (RPE) pompasında fonksiyon bozukluğuna neden olarak subretinal mayi

(SRM) birikimine yol açabileceği düşünülmektedir^{13,14}. Ayrıca katekolamin salınımını ve etkilerini artırarak koroid perfüzyonunda değişikliklere sebep olduğu öngörülmektedir¹⁵. Öte yandan platelet agregasyonunu artırıp hiperkoagülabilitate, hiperviskozite ve mikrotrombüs oluşumuna yol açarak koroid dolaşımını etkileyebilmektedirler^{16,17}.

Steroide bağlı SSKR ile ilgili literatürde çok sayıda olgu sunumu bulunmaktadır. Ancak steroide bağlı SSKR ile idiyopatik SSKR'de OKT ile tespit edilen retinal ve koroidal bulguları karşılaştıran birkaç adet retrospektif kontrollü çalışma mevcuttur. Son yıllarda yayınlanmış olan bu çalışmaların sonuçları birbirleriyle çelişmektedir. Bu çalışmada steroide bağlı SSKR'de koroid kalınlığının ve PED sayısının idiyopatik SSKR'ye göre daha fazla olduğu saptanmıştır. Bu sonuç, steroidlerin koroidal vasküler değişikliklere yol açarak SSKR'ye neden olabileceği görüşünü desteklemektedir. Literatürde, steroide bağlı SSKR'de koroid kalınlığı ve PED sayısının daha fazla olduğu ve hastalık şiddetinin idiyopatik SSKR'den daha fazla olduğu bildirilmiştir⁶.

Steroide bağlı SSKR'nin doz-bağımlı bir cevaptan çok idiyosenkratik bir olay olduğu hipotezi mevcuttur. Bu konu ile ilgili, Han ve ark⁴ yaptıkları prospektif çalışmada çeşitli tanılarla yüksek doz sistemik steroid tedavisi planlanan 18 hastanın steroid tedavisi öncesinde ve sonrasında 1 aylık dönemde koroid kalınlıklarını ölçmüşler; yüksek doz steroidin koroid kalınlığında değişikliğe neden olmadığını bildirmişlerdir. Ancak steroid tedavisinden önce koroidi kalın olan ve aynı zamanda PED'i olan bir hastada, steroid tedavisini takiben koroid kalınlığında artma saptanmış ve mevcut PED'in etrafında subretinal sıvı ortaya çıktığı gözlenmiştir. Bu nedenle çeşitli tanılarla sistemik steroid tedavisi planlanan hastalarda koroid kalınlığı ölçülmesi ve PED varlığı araştırılması, kalın koroidi olan hastaların steroide bağlı SSKR gelişimi açısından uyarılması önerilmektedir⁴.

Başka bir çalışmada ise idiyopatik ve steroide bağlı SSKR'de koroid kalınlıkları arasında fark olmadığı ancak koroidal vaskülarite indeksinin (KVİ) steroide bağlı SSKR gelişen gözlerde daha yüksek olduğu bildirilmiştir⁵. KVİ, koroid damar lümeni alanının tüm koroid alanına oranıdır; OKT kesitinin otomatik segmentasyonu ve binarizasyonu ile hesaplanır. İlgili çalışmada, iki grubun koroid kalınlıklarında fark olmamasına rağmen steroide bağlı SSKR'li hastalarda KVİ'nin daha fazla olması steroidlerin koroidal damarları etkilediği hipotezini desteklemektedir. Bir hayvan çalışmasında, farelerde koroid damarlarının endotelinde mineralokortikoid reseptörlerinin bulunduğu gösterilmiştir¹⁸. Ekzojen kortikosteroidlerin bu reseptörleri etkileyerek koroid damarlarında vazodilatasyona ve geçirgenlik artışına neden olup, SSKR'ye yol açabilecekleri düşünülmektedir.

Steroide Bağlı Santral Seröz Koryoretinopati

Öte yandan literatürde çelişkili veriler de mevcuttur. Olgulara OKT ile birlikte İSYA'nın da yapıldığı bir diğer çalışmada, steroide bağlı SSKR olgularında koroid kalınlığının idiyopatik SSKR hastalarından daha az olduğu bildirilmiştir⁷. Yazarlar, bu sonucu büyük oranda vaka sayısının az olmasına bağlasalar da, steroidlerin koroidle ilişkili olmayan mekanizmalarla, örneğin RPE'deki mineralokortikoid reseptörlerini¹⁸⁻²⁰ etkileyerek SSKR'ye neden olabileceğini ileri sürmüşlerdir⁷. Çalışmamızda steroide bağlı SSKR'li gözlerde daha fazla oranda PED ve RPE düzensizliği mevcuttur. Bu durum steroidlerin, koroid dolaşımına etki etmesi yanında, RPE'ye de doğrudan etkide bulunduğu ve pigment epitel fonksiyon bozukluğuna yol açtığı şeklinde açıklanabilir.

OKT'de saptanan birçok bulgu hastalığın kronisitesi açısından yol gösterici olabilmektedir. İntraretinal hiperreflektif noktalar (HRN) fotoreseptör dış segmentlerini fagosite eden makrofajların ya da proteinlerin birikimine bağlı olabilir^{5,21}. Koroidal HRN'nin ise koroidin yeniden şekillenmesini gösterdiği öne sürülmektedir^{21,22}. Hem akut hem de kronik SSKR'de intraretinal ve/veya koroidal yerleşimli HRN görülebilmeyle birlikte bu bulgunun hastalığın kronikleştiğini gösterdiği düşünülmektedir^{21,23}. Tipik fokal kubbe şekilli seröz PED çoğunlukla akut SSKR'de görülür ve subretinal sıvının içinde ya da dışında bulunabilir²⁴. Sığ irregüler PED ise daha uzun süredir semptomatik olan ve koroidi daha kalın olan hastalarla ilişkili bulunmuştur ve koroidal neovaskülarizasyon ile birlikte gösterilebilir²². Fotoreseptör uzaması, elipsoid zon hasarı ve intraretinal kistik ödem çoğunlukla kronik SSKR'de görülür^{5,21}. Çalışmamızda steroide bağlı SSKR ve idiyopatik SSKR grupları arasında, bu bulgular açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu sonucun iki grubun semptom süresi arasında farklılık olmamasına bağlanması mümkündür.

Literatürde steroide bağlı SSKR ile idiyopatik SSKR arasındaki klinik farklılıklar daha önceden de bildirilmiştir. Steroide bağlı SSKR'nin idiyopatik SSKR'den en belirgin farkı bilateral görülme oranının daha fazla olmasıdır. Bilateral tutulum oranı değişik çalışmalarda %30-41 oranında bildirilmiştir^{5,6}. Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak steroide bağlı SSKR grubundaki hastaların %35'inde bilateral tutulum mevcut iken idiyopatik SSKR grubunda bu oran %4,5 idi.

Subretinal hiperreflektif materyalin (SHRM) daha çok gebelikle ya da steroidle ilişkili SSKR'de görüldüğü bildirilmiştir ve dış limitan membran hasarı yoksa iyi prognoz göstergesi olabileceği öne sürülmüştür²⁵. Çalışmamızda SHRM, steroide bağlı SSKR grubunda 2 gözde (%8,7) ve idiyopatik grupta 4 gözde (%17,4) mevcut olup, iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Çalışmamızın retrospektif yapıda olması, nispeten az sayıda olgu içermesi, olgulara İSYA yapılmaması ve olguların kortikosteroid kullanım sürelerinin bilinme-

mesi çalışmanın kısıtlılıklarını oluşturmaktadır. Ayrıca steroide bağlı SSKR grubundaki olguların eşlik eden sistemik hastalıkları ortalama koroid kalınlıklarını etkilemiş olabilir. Olguların aksiyel uzunluk ölçümlerinin olmaması da çalışmanın dezavantajı olmakla birlikte, bu konuda yapılan diğer çalışmalarda da olguların aksiyel uzunlukları belirtilmemiştir⁵⁻⁷. Literatürde steroide bağlı SSKR'nin her iki cinsiyette eşit oranda ve özellikle daha yaşlı hastalarda görüldüğü bildirilmektedir⁵⁻⁷. Literatürden farklı olarak çalışmamızda steroide bağlı SSKR grubunda erkek cinsiyet oranı fazla olup, her iki grubun yaş ortalamasının benzer olduğu saptanmıştır; bu durum hasta sayısının azlığına bağlanabilir. Ancak steroide bağlı SSKR ile idiyopatik SSKR'nin görüntüleme bulgularını karşılaştıran çok az sayıda çalışmadan biri olmasının çalışmamızı değerli kılabileceğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak steroide bağlı SSKR ile idiyopatik SSKR'nin akut döneminde görme keskinlikleri birbirine benzer düzeylerde dir. İki hastalıkta da OKT ile tespit edilen retinal ve koroidal bulgular benzerlik göstermektedir. Ancak subfoveal koroid kalınlığının ve PED sayısının steroide bağlı SSKR'li gözlerde anlamlı olarak daha yüksek bulunması, steroidlerin hem koroid dolaşımını hem de RPE'yi etkileyerek SSKR'ye yol açtığını düşündürmektedir. SSKR'de steroidlerin etki mekanizmasını ortaya koymak için geniş kapsamlı ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik

Araştırmalar Etik Kurulu.

Onay Tarihi: 02.09.2020

Karar No: 2020-15/23

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: G.U.G., Ö.Y.; Veri toplama ve işleme: G.U.G.;

Analiz ve verilerin yorumlanması: G.U.G., Ö.Y.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: G.U.G., Ö.Y.

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Sayın Doç. Dr. Güven Özkaya'ya ve Dr. Sevd e İşleker'e değerli katkılarından dolayı teşekkür ederiz.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Liu B, Deng T, Zhang J. Risk factors for central serous chorioretinopathy: A systematic review and meta-analysis. *Retina* 2016;36(1):9-19.
2. Liegl R, Ulbig MW. Central serous chorioretinopathy. *Ophthalmologica* 2014;232(2):65-76.
3. Sezer T, Altınışık M, Koytak İA, Özdemir MH. Koroid ve optik koherens tomografi. *Turk J Ophthalmol* 2016;46:30-7.
4. Han JM, Hwang JM, Kim JS, Park KH, Woo SJ. Changes in choroidal thickness after systemic administration of high-dose corticosteroids: a pilot study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(1):440-5.
5. Ambiya V, Goud A, Rasheed MA, Gangakhedkar S, Vupparaboina KK, Chhablani J. Retinal and choroidal changes in ste-

- roid-associated central serous chorioretinopathy. *Int J Retina Vitreous* 2018;4:11. doi: 10.1186/s40942-018-0115-1.
6. Araki T, Ishikawa H, Iwahashi C, et al. Central serous chorioretinopathy with and without steroids: A multicenter survey. *PLoS One* 2019;14(2):e0213110. doi: 10.1371/journal.pone.0213110.
 7. Honda S, Miki A, Kusuhara S, Imai H, Nakamura M. Choroidal thickness of central serous chorioretinopathy secondary to corticosteroid use. *Retina* 2017;37(8):1562-7.
 8. Karaçorlu M, Özdemir H. Central serous chorioretinopathy after intranasal steroid use. *Turk J Ophthalmol* 2005;35:72-4.
 9. Artunay HÖ, Rasier R, Yüzbaşıoğlu E, Şengül A, Senel A, Bahçecioglu H. Acute, bilateral central serous chorioretinopathy associated with topical, periorbital dermal glucocorticoid treatment - case report. *Turk J Ophthalmol* 2010;40:113-7.
 10. Abalem MF, Machado MC, Santos HN, et al. Choroidal and retinal abnormalities by optical coherence tomography in endogenous Cushing's Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2016;7:154. doi: 10.3389/fendo.2016.00154.
 11. Kılıç R. Genetics, risk factors and pathogenesis in the spectrum of pachychoroid diseases. *Güncel Retina* 2020;4(2):62-6.
 12. Nicholson BP, Atchison E, Idris AA, Bakri SJ. Central serous chorioretinopathy and glucocorticoids: an update on evidence for association. *Surv Ophthalmol* 2018;63(1):1-8.
 13. Cassel GH, Brown GC, Annesley WH. Central serous chorioretinopathy: a seasonal variation? *Br J Ophthalmol* 1984;68(10):724-6.
 14. Siaudvytyte L, Diliene V, Miniauskiene G, Balciuniene VJ. Photodynamic therapy and central serous chorioretinopathy. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol* 2012;1(4):67-71.
 15. Jampol LM, Weinreb R, Yannuzzi L. Involvement of corticosteroids and catecholamines in the pathogenesis of central serous chorioretinopathy: a rationale for new treatment strategies. *Ophthalmology* 2002;109(10):1765-6.
 16. Caccavale A, Romanazzi F, Imperato M, Negri A, Morano A, Ferentini F. Central serous chorioretinopathy: a pathogenetic model. *Clin Ophthalmol* 2011;5:239-43.
 17. Yamada R, Yamada S, Ishii A, Tane S. Evaluation of tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 in blood obtained from patients of idiopathic central serous chorioretinopathy. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 1993;97(8):955-60.
 18. Zhao M, Célérier I, Bousquet E, et al. Mineralocorticoid receptor is involved in rat and human ocular chorioretinopathy. *J Clin Invest* 2012;122(7):2672-9.
 19. Golestaneh N, Picaud S, Mirshahi M. The mineralocorticoid receptor in rodent retina: ontogeny and molecular identity. *Mol Vis* 2002;8:221-5.
 20. El Zaoui I, Behar-Cohen F, Torriglia A. Glucocorticoids exert direct toxicity on microvasculature: analysis of cell death mechanisms. *Toxicol Sci* 2015;143:441-53.
 21. Manayath GJ, Ranjan R, Shah VS, Karandikar SS, Saravanan VR, Narendran V. Central serous chorioretinopathy: Current update on pathophysiology and multimodal imaging. *Oman J Ophthalmol* 2018;11(2):103-12.
 22. Hanumunthadu D, Matet A, Rasheed MA, Goud A, Vuppurabina KK, Chhablani J. Evaluation of choroidal hyperreflective dots in acute and chronic central serous chorioretinopathy. *Indian J Ophthalmol* 2019;67(11):1850-4.
 23. Yalçınbayır O, Gelisken O, Akova-Budak B, Ozkaya G, Gorkem Cevik S, Yucel AA. Correlation of spectral domain optical coherence tomography findings and visual acuity in central serous chorioretinopathy. *Retina* 2014 Apr;34(4):705-12.
 24. Hwang H, Kim JY, Kim KT, Chae JB, Kim DY. Flat irregular pigment epithelium detachment in central serous chorioretinopathy: a form of pachychoroid neovasculopathy? *Retina* 2020;40(9):1724-33.
 25. Sahoo NK, Govindhari V, Bedi R, et al. Subretinal hyperreflective material in central serous chorioretinopathy. *Indian J Ophthalmol* 2020;68(1):126-9.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalığında Aksiyel Spondiloartrit Alt Grupları Arasında Klinik Bulguların ve Patojen Mutasyonların Karşılaştırılması

Koray AYAR¹, Selime ERMURAT¹, Dilara TOKA², Esra KÖSEGİL ÖZTÜRK³

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bölümü, Bursa.

² Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa.

³ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Bu çalışmada, Ailevi Akdeniz ateşi (FMF) hastalığı olan radyografik olan ve olmayan aksiyel spondiloartrit (aks-SpA) hastaları arasında, Akdeniz Ateşi (MEFV) gen mutasyonlarının ve FMF ilişkili klinik bulguların karşılaştırılması amaçlanmıştır. Çalışmada Ocak 2015-Temmuz 2020 tarihleri arasında FMF hastalığı tanısı ile takip edilmekte olan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastaların genetik tetkikleri, klinik bulguları ve sakroilyak eklemin röntgen ve manyetik rezonans görüntüleme tetkikleri incelendi. Uluslararası Spondiloartrit Değerlendirme Birliği (ASAS) kriterlerine göre aks-SpA hastaları radyografik olan ve olmayan şekilde gruplandırılarak çalışmaya dahil edildi ve bulgular gruplar arasında karşılaştırıldı. Aks-SpA tespit edilen toplam 36 hasta (24 radyografik, 12 radyografik olmayan) çalışmaya dahil edildi. Test sonuçlarına ulaşılabilen 11 aks-SpA hastasının hepsinde insan lökosit antijeni (HLA)B27 genetik test sonucu negatif bulundu. Radyografik olan ve olmayan aks-SpA hastaları arasında klinik bulgular, kolşisin yanıtı ve aile öyküsü farklı değildi. M694V mutasyonunun fenotipik frekansı radyografik olan ve olmayan aks-SpA grupları arasında sırasıyla, %91,7 ve %50,0 bulundu (p=0,005). V726A mutasyonunun fenotipik frekansı radyografik olan ve olmayan aks-SpA grupları arasında sırasıyla, %0 ve %25,0 bulundu (p=0,011). Sonuç olarak FMF'ye eşlik eden aks-SpA'nın alt grupları arasında FMF klinik bulguları farklı değildir. M694V mutasyonu röntgen bulgularının belirgin olduğu SpA alt grubunda, V726A mutasyonu da röntgen bulguları belirgin olmayan SpA alt grubunda daha sıklıkla ve bu mutasyonlar sık görüldükleri SpA alt gruplarının etyolojisinde rol oynuyor olabilirler.

Anahtar Kelimeler: Ailevi Akdeniz ateşi. M694V. Spondiloartrit. Sakroilit. V726A.

Comparison of Clinical Findings and Pathogenic Mutations Among Axial Spondyloarthritis Subgroups in Familial Mediterranean Fever Disease

ABSTRACT

In this study, it was aimed to compare the Mediterranean Fever (MEFV) gene mutations and familial Mediterranean fever (FMF)-related clinical findings between radiographic and non-radiographic axial spondyloarthritis (ax-SpA) patients with FMF disease. In the study, the charts of the patients who were followed up with a diagnosis of FMF disease between January 2015 and July 2020 were retrospectively examined. Genetic examinations, clinical findings and x-ray graphs and magnetic resonance imaginations of the sacroiliac joints were examined. According to The Assessment of Spondyloarthritis International Society (ASAS) criteria, ax-SpA patients were grouped as radiographic and non-radiographic, and the findings were compared between the groups. A total of 36 patients (24 radiographic, 12 non-radiographic) with ax-SpA were included in the study. Human leukocyte antigen (HLA) B27 genetic test results were negative in all 11 patients with ax-SpA whose test results were available. Clinical findings, colchicine response, and family history were not different between radiographic and non-radiographic ax-SpA patients. The phenotypic frequency of the M694V mutation was 91.7% and 50.0% among the radiographic and non-radiographic ax-SpA groups, respectively (p = 0.005). The phenotypic frequency of the V726A mutation was 0% and 25.0%, among the radiographic and non-radiographic ax-SpA groups, respectively (p = 0.011). As a result, FMF clinical findings are not different among subgroups of ax-SpA accompanying FMF. M694V mutation is more common in the SpA subgroup where X-ray findings are evident, and the V726A mutation is more common in the SpA subgroup with no X-ray findings, and these mutations may play a role in the etiology of the SpA subgroups in which they are common.

Key Words: Familial Mediterranean fever. M694V. Spondyloarthritis. Sacroiliitis. V726A.

Geliş Tarihi: 22.Ocak.2021
Kabul Tarihi: 02.Mart.2021

Dr. Koray AYAR
Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma
Hastanesi,

İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Romatoloji Bölümü,
Bursa.
Tel: 0532 561 84 50
E-posta: ayarkoray@hotmail.com

Yazarların ORCID ID Bilgisi:

Koray AYAR: 0000-0002-8798-4828
Selime ERMURAT: 0000-0001-9945-8940
Dilara TOKA: 0000-0001-6692-7501
Esra KÖSEGİL ÖZTÜRK: 0000-0001-6388-3347

Ailevi Akdeniz ateşi (FMF) tekrar eden ateş ve serozit atakları ile seyreden kalıtsal ve otoinflamatuar bir hastalıktır. FMF ile spondiloartrit (SpA) arasındaki ilişki 1960'lı yıllardan beri bilinmektedir. İlk olarak 1963 yılında Dilşen ve arkadaşları FMF hastalığına eşlik eden diz, kalça ve sakroilyak eklemlerde ankilozaya neden olacak düzeyde ağır eklem tutulumu olan genç bir ankilozan spondilit (AS) olgusu rapor ettiler¹. Bu tarihten itibaren her iki hastalığın birlikteliğini ve ilişkisini gösteren çalışmalar yayınlandı. Şu ana kadar yürütülmüş olan çalışmalarda FMF hastalarında SpA sıklığı %0,4 ile %7,5 arasında değişen oranlarda rapor edilmiş ve sağlıklı bireylerden sık görüldüğü tespit edilmiştir²⁻⁴. SpA ile Mediterranean Fever (MEFV) gen mutasyonlarının ilişkisi değerlendirildiğinde, FMF hastalarında sakroilit varlığında M694V mutasyonunun daha sık görüldüğü ve AS hastalarında da topluma göre patojen MEFV gen mutasyonlarının ve özellikle de M694V mutasyonunun sık görüldüğü tespit edilmiştir^{3,5,6}. Bu sebeple M694V mutasyonunun FMF hastalarında sakroilitin oluşmasında etyolojik bir rol üstlenmiş olabileceği düşünülmektedir. İki bin dokuz yılından bu yana spondiloartritler terminolojik olarak farklı bir şekilde sınıflandırılmaktadırlar⁷. Daha önceleri AS olarak tanımlanan hastalar yeni terminolojide radyografik aksiyel spondiloartrit (aks-SpA) olarak tanımlanmaktadır. Röntgen görüntüleme tetkiklerinde anlamlı düzeyde sakroiliti olmayan, ancak manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tetkiklerinde aktif sakroilit bulgusu olan, buna ek olarak spondiloartrit grubu hastalıkların ortak özelliklerine sahip hastalar günümüzde radyografik olmayan aks-SpA olarak sınıflandırılmaktadırlar. Radyografik ve radyografik olmayan aks-SpA'lı hastalar farklı klinik ve demografik özellikler içermektedirler. Radyografik aks-SpA'da radyografik olmayan aks-SpA'dan farklı olarak iltihap belirteçler daha yüksektir ve cinsiyet dağılımı erkek lehinedir⁸. Bu nedenle, her ne kadar birçok araştırmacı radyografik olmayan aks-SpA'nın radyografik aks-SpA'nın klinik öncesi bir durumu olduğunu düşünüyor olsa da bu 2 SpA alt grubu farklı demografik özelliklere sahiptir ve özgün alt gruplar olarak değerlendirilmesi gerekmektedir. Şu ana kadar yürütülen sınırlı sayıdaki çalışma verilerine göre hangi MEFV gen mutasyonlarının SpA ile ilişkili olduğu hakkında genel bir bilgiye sahibiz. Ancak mevcut literatür verilerinde FMF'deki genetik mutasyonların röntgen bulgularının belirgin olduğu veya olmadığı SpA alt grupları arasında değişip değişmediği hakkında herhangi bir bilgi bulunmamaktadır.

Bu çalışmada FMF'ye eşlik eden aks-SpA hastalarının radyografik olan ve olmayan SpA alt grupları arasında, MEFV genetik mutasyonlarının ve FMF ilişkili klinik bulguların karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

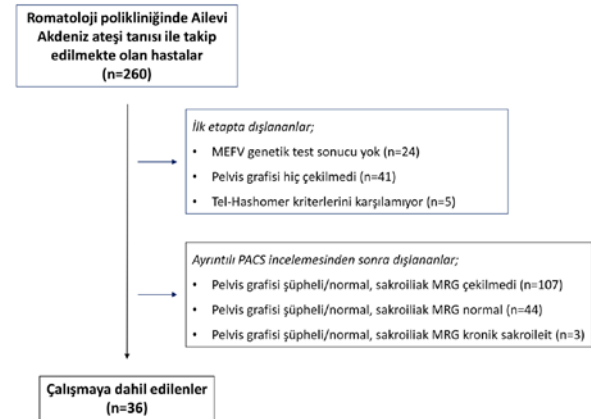
Hasta seçimi ve çalışma protokolü

Çalışmanın etik kurul onayı Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alın-

mıştır (2011-KAEK-26/106). Çalışma retrospektif olarak dizayn edilmiş ve Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bölümü'nde Ocak 2015-Temmuz 2020 tarihleri arasında Ailevi Akdeniz ateşi hastalığı tanısı ile romatoloji dosyası açılarak takip altına alınan hastalar dahil edilmiştir.

Dahil etme ve hariç tutma kriterleri

Güncel hastalık yaşı 18 ve üstünde olanlar, MEFV genetik analizi hastane elektronik arşivinde kayıtlı olanlar, çalışmanın yürütülmüş olduğu hastanenin PACS sisteminde görüntülenebilen pelvis ön-arka röntgen tetkiki bulunanlar ve Tel-Hashomer kriterlerini karşılayanlar çalışmaya dahil edildiler⁹. Pelvis ön-arka röntgen tetkikinde Modifiye New York radyolojik kriterlerine göre anlamlı sakroiliti olmayan (normal/şüpheli) hastalar içinden PACS sisteminde kayıtlı sakroilyak MRG tetkiki olmayanlar veya sakroilyak MRG tetkikinde uluslararası spondiloartrit değerlendirme birliği (ASAS) MRG çalışma grubu kriterlerine göre aktif sakroiliti olmayanlar çalışmaya dahil edilmediler^{10,11}. Dosyadaki kayıtlarında tanımlanmış iltihabi bel ağrısı olmayan veya iltihabi bel ağrısı 45 yaşından sonra başlamış olanlar da çalışmaya dahil edilmediler. Hasta seçim sürecinde çalışmadan dışlanan hastaların sayısı ve dışlanma nedenleri Şekil-1'deki akış şemasında özetlenmiştir.



Şekil 1:

Çalışmaya dahil edilen hastaların seçim sürecini gösteren akış şeması.

Röntgen ve MRG tetkiklerinin değerlendirilmesi

Hasta seçimi sürecinde ve hastalar çalışmaya dahil edildikten sonra hastaların pelvis ön-arka röntgen tetkikleri ve sakroilyak MRG tetkikleri uzman bir romatolog tarafından (KA) değerlendirildi. Pelvis ön-arka röntgen tetkikleri aşağıdaki kriterlere göre sınıflandırıldı;

Ailevi Akdeniz Ateşinde Spondiloartrit

- *Şüpheli*: Modifiye New York radyolojik kriterlerine göre 2 taraflı derece 2'den daha az sakroilit bulgusu olanlar.
- *Çift taraflı derece 2*: Modifiye New-York kriterlerine göre çift taraflı derece 2 sakroiliti olanlar.
- *Tek taraflı derece 3*: Modifiye New-York kriterlerine göre tek taraflı derece 3 sakroiliti olanlar.
- *Kısmi ankiloz*: Tek taraflı veya 2 taraflı sakroilyak eklemde daralması olup eklem aralığı seçilebilenler.
- *Tam ankiloz*: Sakroilyak eklem aralığı seçilemeyecek kadar daralmış olanlar.
- *Normal*: Pelvis ön-arka röntgen tetkikinde sakroilyak eklem lokalizasyonunda yukarıdaki kriterler ile açıklanabilecek bulgusu olmayanlar.

Sakroilyak MRG tetkikleri aşağıdaki kriterlere göre sınıflandırıldı;

- *Aktif sakroilit*: ASAS MRG çalışma grubu kriterlerine göre aktif sakroiliti olanlar.
- *Kronik sakroilit*: ASAS MRG çalışma grubu kriterlerine göre aktif sakroiliti olmayan ancak sakroilyak eklem çevresinde T1 sekanslarda erezyon, düzensizlik veya hiperintensite tespit edilenler.
- *Normal*: Aktif veya kronik sakroilit kriterlerine uymayanlar.

Grupların oluşturulması

Pelvis ön-arka röntgen tetkikinde tek taraflı derece 3, çift taraflı derece 2, kısmi ankiloz veya tam ankiloz tespit edilenler radyografik aks-SpA grubuna, bunun haricindeki hastalardan sakroilyak MRG tetkikinde aktif sakroiliti olanlar radyografik olmayan aks-SpA gruplarına dahil edildiler.

Dosya ve arşiv incelemesi

Hastaların insan lökosit antijeni (HLA) B27 genetik test sonuçları hastane elektronik arşivinden incelenerek elde edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların güncel yaşları Ağustos 2020 tarihini göre hesaplandı. Çalışmaya dahil edilen hastaların diğer demografik bilgileri, özgeçmişleri ile ilgili bilgiler (apendektomi, inflamatuvar bel ağrısı öyküsü), FMF ilişkili klinik bilgileri, ilaç yanıtı ve aile öyküsü romatoloji takip dosyalarından elde edildi. Eksik bilgiler hastalar telefonla aranarak tamamlandı. Atakları 12 saat ve 3 gün arasında süren, ateşli ve aynı karakterde en az 3 kez tekrar etme öyküsü olanlarda ataklar tipik atak, her 3 duruma sahip olmayanlarda da ataklar tam olmayan atak olarak sınıflandırıldı. Anne, baba ve çocuklarında FMF hastalığı olanlar birinci derece akraba öyküsü olanlar, teyze, hala, amca veya kuzenlerinde FMF olanlar da ikinci derece aile öyküsü olanlar şeklinde sınıflandırıldı. Kolşisini düzenli ve yeterli dozda kullanırken (En az 1,5 mg/gün) atak geçirmeyenler kolşi-

sine tam yanıtı, kolşisini düzenli ve yeterli dozda kullanırken atak geçiren ancak daha hafif veya daha seyrek atak geçirenler kolşisine kısmi yanıtı, kolşisin kullanıp kullanmama arasında atak sıklığı ve şiddeti değişmeyenler de kolşisine yanıtı olarak sınıflandırıldı. Tüm katılımcıların elektronik arşivinde en son bakılan tam idrar tetkikleri incelendi. Daldırma çubuk testinde idrarda kalitatif olarak protein atılımı tespit edilenler idrarda protein atılımı olanlar şeklinde sınıflandırıldı. Katılımcıların MEFV genetik testleri incelendi. Her bir hastada her bir patojen MEFV gen mutasyonu için fenotip ve genotip frekansları belirlendi.

İstatistiksel analiz

Tanımlayıcı veriler frekans, ortalama, standart sapma değerleri ile verildi. Nitel verilerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Pearson'un Ki kare (χ^2) testi veya Fisher'in kesin olasılık testi kullanıldı. Nicel verilerin gruplar arası karşılaştırılmasında grupların dağılımının normal olduğu koşullarda bağımsız örneklem T-testi, grupların dağılımının normal olmadığı koşullarda Mann Whitney-u testi kullanıldı. Çalışmada $\alpha=0,05$ istatistiksel anlamlılık eşiği olarak alındı.

Bulgular

Grupların belirlenmesi

İlk etapta 230 FMF hastasının dosyası incelenmiş ve Tel-Hashomer kriterlerinin karşılayan 225 hasta içinden 36 hastada (24 hastada radyografik (%10,7), 12 hastada radyografik olmayan (%5,3)) aks-SpA tespit edilmiştir. Verileri çalışmaya dahil edilen 36 hastanın (20 kadın, 16 erkek) güncel ortalama yaşı $34,8 \pm 8,8$ (minimum 21, maksimum 52) yılıdır. Katılımcıların tümünde dosya kayıtlarında iltihabi bel ağrıları olduğu kayıtlıydı. Yaşı 45'in üzerinde olan 3 hasta mevcuttu ve bunların hepsi radyografik aks-SpA grubunda olup hepsinin semptomlarının başlangıcı 45 yaş altındaydı. Çalışmaya dahil edilen hastalarda radyografik olan ve olmayan aks-SpA ayrımı yapılırken incelenen tetkik sonuçları Tablo-I'de görülmektedir. Katılımcıların sadece 11 tanesinin HLAB27 genetik test sonuçlarına ulaşılabildi ve hepsinin test sonucunun negatif olduğu tespit edildi (6 tanesi radyografik ve 5 tanesi de radyografik olmayan aks-SpA grubunda). Çalışmaya dahil edilen hastaların pelvis ön-arka röntgen tetkiklerinde radyografik sakroilit 36 hastanın 24 tanesinde mevcuttu. Sakroilyak MRG tetkikinin yapılmış olduğu 29 hastanın 25 tanesinde aktif sakroilit tespit edilirken, pelvis ön-arka röntgen tetkikinde anlamlı sakroilit bulgusu olmayan 12 hastanın tümünde sakroilyak MRG'de aktif sakroilit mevcuttu.

Tablo I. Çalışmaya dahil edilen hastalarda radyografik olan ve olmayan aksiyel spondiloartrit ayrımı yapılırken incelenen tetkik sonuçları.

HLAB27, +/-, n	0/11
Pelvis grafisi, n (%)	
Normal	7 (19,4)
Şüpheli	5 (13,9)
Çift taraflı derece 2 ¹	7 (19,4)
Tek taraflı derece 3 ¹	13 (36,1)
Kısmi ankiloz	4 (11,1)
Sakroilyak MRI, n (%)	
Aktif sakroilit ²	25 (69,4)
Kronik sakroilit	4 (11,1)
Çekilmedi	7 (19,4)
Aks-SpA ³ , n (%)	
Radyografik olan	24 (66,7)
Radyografik olmayan	12 (33,3)

HLA: insan lökosit antijeni, ¹1984 modifiye New York radyolojik kriterlerine göre [10], MRI: manyetik rezonans görüntüleme, ²ASAS (uluslararası spondiloartrit değerlendirme birliği) MRI çalışma grubu kriterlerine göre [11], Aks-SpA: aksiyel spondiloartrit, ³2009 ASAS kriterlerine göre [28].

Gruplar arasında demografik verilerin ve Ailevi Akdeniz ateşi ilişkili klinik bulguların karşılaştırılması

Ailevi Akdeniz ateşi (FMF) hastaları içinde radyografik olan ve olmayan aks-SpA hastalarının demografik verilerinin ve FMF ilişkili klinik bulgularının karşılaştırılması Tablo-II'de görülmektedir. Gruplar arasında yaş (p=0,969) ve cinsiyet (0,097) farklı bulunmadı. FMF ilişkili klinik bulgular değerlendirildiğinde atak başlangıç yaşı (p=0,791), tekrarlayan ateşin görülme sıklığı (p=0,806), atak karakteri (p=0,603), baskın atak lokalizasyonlarının sıklığı (p=0,071) ve apendektomi sıklığı (p=0,293) gruplar arasında farklı değildi. Kolşisin tedavisine yanıt (p=0,592) ve idrar testinde proteinüri sıklığı (p=0,640) ve ailede FMF görülme sıklığı da gruplar arasında farklı değildi (p=0,103).

Gruplar arasında MEFV genetik mutasyonların frekanslarının karşılaştırılması

Ailesel Akdeniz ateşi hastalarında radyografik olan ve olmayan aks-SpA hasta grupları arasında MEFV genindeki mutasyonların frekanslarının karşılaştırılması Tablo-III'te görülmektedir. M694V fenotip sıklığı radyografik aks-SpA hastalarında (%91,7) radyografik olmayanlara göre (%50,0) daha fazlaydı (p=0,005). M694V alel sıklığı da radyografik aks-SpA hastalarında (%60,4) radyografik olmayanlara göre (%29,2) daha fazlaydı (p=0,012). Radyografik aks-SpA grubunda 24 hastanın 7'sinde (%29,2) M694V homozigot mutasyonu varken, radyografik olmayan aks-SpA

grubunda 12 hastanın sadece 1 tanesinde (%8,3) M694V homozigot mutasyonu tespit edildi. V726A fenotip sıklığı ise radyografik aks-SpA hastalarında (%0) radyografik olmayanlara göre (%25,0) daha düşüktü (p=0,011). Yine V726A alel sıklığı da radyografik aks-SpA hastalarında (%0) radyografik olmayanlara göre (%12,5) daha düşüktü (p=0,012). M680I ve E148Q genetik mutasyonlarının frekansları gruplar arasında farklı değildi. Çalışmaya dahil edilen radyografik olan ve olmayan aks-SpA hastalarının tümünün MEFV gen mutasyonları Tablo-IV'te gösterilmiştir.

Tablo II. Ailevi Akdeniz ateşi (FMF) hastaları içinde radyografik olan ve olmayan aksiyel spondiloartrit hastalarının demografik verilerinin ve FMF ilişkili klinik bulgularının karşılaştırılması.

	Aks-SpA		P
	Radyografik olmayan (n=12)	Radyografik (n=24)	
Yaş, yıl ± SS	34,75±8,44	34,88±9,11	0,969
Cinsiyet, kadın, n (%)	9 (75,0)	11 (45,8)	0,097
Atak başlangıç yaşı, yıl ± SS	17,92±9,84	16,97±10,36	0,791
Tekrarlayan ateş, n (%)	8 (66,7)	15 (62,5)	0,806
Atak karakteri, (tipik/tam olmayan) ¹	8/4	15/9	0,806
BAL, n (%)			0,071
Periton	8 (66,7)	23 (95,8)	
Plevra	2 (16,7)	0	
Sinoviya	1 (8,3)	1 (4,2)	
İzole ateş	1 (8,3)	0	
Apendektomi, n (%)	2 (16,7)	8 (33,3)	0,293
Aile öyküsü, n (%)			0,103
Birinci derece	7 (58,3)	19 (79,2)	
İkinci derece	0	2 (8,3)	
Kolşisin yanıtı, n (%)			0,592
İyi	11 (91,7)	19 (79,2)	
Kısmi	1 (8,3)	4 (16,7)	
Yok	0	1 (4,2)	
İdrar testinde protein atılımı ² , n (%)	1 (8,3)	5 (20,8)	0,640

Aks-SpA: Aksiyel spondiloartrit, SS: standart sapma, ¹Livneh ve arkadaşlarının tanımladığı şekilde[9], BAL: baskın atak lokalizasyonu, ²daldırma çubuk yöntemi ile kalitatif olarak protein atılımı tespit edilmiş olanlar.

Ailevi Akdeniz Ateşinde Spondiloartrit

Tablo III. Ailesel Akdeniz ateşi hastalarında radyografik olan ve olmayan aksiyel spondilit hasta grupları arasında MEFV genindeki mutasyonların frekanslarının karşılaştırılması

	Aks-SpA		p	OR (CI)
	Radyografik olmayan (n=12)	Radyografik (n=24)		
Mutasyon frekansı (%)				
M694V				
Fenotip	6 (50,0)	22 (91,7)	0,005	11,000 (1,752-69,078)
Alel	7 (29,2)	29 (60,4)	0,012	3,707 (1,293-10,627)
Genotip				
A/A ¹	6 (50,0)	2 (8,3)		
A/G ²	5 (41,7)	15 (62,5)		
G/G ³	1 (8,3)	7 (29,2)		
V726A				
Fenotip	3 (25,0)	0	0,011	
Alel	3 (12,5)	0	0,012	
Genotip				
T/T ¹	9 (75,0)	24(100,0)		
T/C ²	3 (25,0)	0		
C/C ³	0	0		
M680I				
Fenotip	2 (16,7)	4 (16,7)	1,000	1,000 (0,156-6,420)
Alel	2 (8,3)	4 (8,3)	1,000	1,000 (0,170-5,888)
Genotip				
G/G ¹	10 (83,3)	20 (83,3)		
G/C ² veya G/A ²	2 (16,7)	4 (16,7)		
CC ³ veya AA ³	0	0		
E148Q				
Fenotip	0	4 (16,7)	0,134	
Alel	0	4 (8,3)	0,146	
Genotip				
G/G ¹	12 (100,0)	20 (83,3)		
G/C ²	0	4 (16,7)		
G/A ³	0	0		

MEFV: Mediterranean fever, Aks-SpA: Aksiyel spondiloartrit, OR: Odds oranı, CI: güven aralığı, A: adenin, G: guanin, C: sitozin, T: timin, ¹mutasyon yok (wild type), ²heterozigot mutasyon, ³homozigot mutasyon.

Tablo IV. Çalışmaya dahil edilen radyografik olan ve olmayan aks-SpA hastalarının tümünün MEFV gen mutasyonları.

Hasta numarası	Radyografik olmayan Aks-SpA	Hasta numarası	Radyografik Aks-SpA
2	M694V/M694V	1	M694V/M694V
3	V726V/K695R	4	M694V/-
14	M694V/M680I	5	M694V/M694V
15	M680I/-	6	M694V/R761H
17	M694V/-	7	M694V/M694V/R202Q/R202Q
19	R202Q/I591T	8	M694V/M694V
23	V726A/-	9	M694V/M694V
28	M694V/-	10	M694V/M680I
30	R202Q/-	11	M694V/E148Q
34	V726A/-	12	M694V/R202Q/A744S
35	M694V/R202Q	13	E148Q/R202Q
36	M694V/R202Q	16	M694V/M680I
		18	M694V/-
		20	M694V/-
		21	R202Q/R202Q/M694V
		22	M694V/M694V
		24	M694V/M694V
		25	M694V/-
		26	M694V/-
		27	R202Q, M694V VE R761H
		29	M694V/M680I
		31	E148Q/-
		32	M694V/-
		33	M694V/M680I/E148Q

MEFV: Mediterranean fever, Aks-SpA: Aksiyel spondiloartrit

Tartışma ve Sonuç

Literatürde SpA ile MEFV gen mutasyonlarının ilişkisinin değerlendirildiği çalışmalar olsa da bildiğimiz kadarı ile bu çalışma FMF'ye eşlik eden aks-SpA olgularında patojen MEFV mutasyonlarının ve FMF ilişkili klinik bulguların SpA alt grupları arasında karşılaştırıldığı ilk çalışmadır. Elde ettiğimiz bulgular bize SpA'nın eşlik ettiği FMF hastalarından röntgen bulgusu bariz olanların olmayanlara göre daha yüksek oranda M694V mutasyonuna ve daha düşük oranda V726A mutasyonuna sahip olduklarını göstermiştir. Ancak gruplar arasında klinik bulguların, aile öyküsünün ve tedavi yanıtlarının farklı olmadığı tespit edilmiştir. Şu ana kadar patojen MEFV gen mutasyonları ile sakroilit ilişkisinin araştırıldığı çalışmalar bize M694V mutasyonunun sakroilit ile anlamlı ilişkisini ortaya koymaktadır. Kaşifoğlu ve arkadaşlarının çalışmasında radyografik sakroilitin olduğu FMF hastalarında M694V mutasyonunun fenotipik frekansı (%93,7), sakroilitin olmadığı FMF hastalarından (%73,9) sık bulunmuş ve ilk defa M694V mutasyonu-

nun FMF’de AS ile ilişkili olabileceği yorumu yapılmıştır³. Yine Akar ve arkadaşlarının çalışmasında da radyografik sakroiliti olan 15 FMF hastasının 14’ünde (%93,3) M694V mutasyonunun varlığı tespit edilmiş ve fark istatistiksel olarak anlamlı olmasa da sakroiliti olmayanlara göre yüksek bulunmuştur⁴. Toplumda AS hastalarındaki MEFV gen mutasyonlarının sıklıklarının araştırıldığı 2 çalışmada ise AS hastalarında M694V mutasyonunun sıklığı toplumdaki yüksek bulunmuştur^{6,5}. Bizim çalışmamızda da FMF’ye eşlik eden radyografik aks-SpA hastalarında M694V mutasyonunun sıklığı Kaşifoğlu ve arkadaşlarının ve Akar ve arkadaşlarının çalışmalarına benzer şekilde %91,7 bulduk. Ancak çalışmamızda FMF’ye eşlik eden radyografik olmayan aks-SpA hastalarında M694V mutasyonunun sıklığını %50 bulduk. Her ne kadar bu çalışmanın verileri sakroilitin olmadığı FMF hastaları ile karşılaştırılmamış olsa da elde ettiğimiz bulgular bugüne kadar yürütülmüş çalışmalar ile ortaya konan FMF’ye eşlik eden AS ile M694V genetik mutasyonu arasındaki ilişkinin benzerinin radyografik olmayan aks-SpA hastalarında görülmeyebileceğini düşündürmüştür. Bu konu ile ilgili literatür bilgisi bulunmamaktadır. Bu nedenle radyografik olmayan aks-SpA hastalarında MEFV gen mutasyonlarının sıklığının toplum ile karşılaştırılmalı olarak araştırılacağı çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Her ne kadar şu ana kadar yürütülmüş olan çalışmalarda V726A mutasyonu ile sakroilit arasında bir ilişki tespit edilememiş olsa da literatürde röntgen bulgularının olmadığı ancak MRG ile tespit edilen aktif sakroiliti olan FMF hastalarındaki patojen MEFV gen mutasyonlarının sıklıklarının araştırıldığı çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda ülkemizdeki FMF hastaları içerisinde fenotipik frekansı %11 düzeyinde olan bir mutasyon olan V726A mutasyonunun radyografik olmayan aks-SpA hastalarında %25 oranında tespit edilmiş olması ve radyografik aks-SpA hastalarından anlamlı düzeyde sık görülmesi V726A mutasyonu ile röntgen bulguları aşık olmayan sakroilyak eklem inflamasyonunun ilişkili olabileceğini düşündürmüştür^{12,13}. Ancak bu konunun aydınlatılması için radyografik olmayan aks-SpA hastalarında MEFV gen mutasyonlarının araştırılacağı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Elimizde birebir toplum ile karşılaştırmalı çalışma olmasa da FMF’de SpA sıklığının topluma göre daha yüksek olduğuna yönelik bilgilerimiz bulunmaktadır^{4,3}. Akar ve arkadaşları FMF hastalarında ve akrabalarında AS sıklığını sırasıyla %7,5 ve %3,6 buldular ve verilerini aynı bölgede daha önce yürütülmüş bir çalışmanın verileri ile kıyasladıklarında topluma göre AS sıklığını FMF’de ve akrabalarında daha yüksek buldular⁴. Kaşifoğlu ve arkadaşlarının çalışmasında ise 256 FMF hastası içinden retrospektif olarak kasiskelet bulgusu olanlar tespit edilerek bu hasta grubunda prospektif olarak sakroilit sıklığı taranmış ve 18 hastada (%7,0; 8 tanesinde röntgende, 10 tanesinde MRI’da) sakroilit tespit edilmiştir. Biz çalışmamızda

FMF’de AS sıklığını %10,7, aks-SpA sıklığını da %16,0 bulduk. Çalışmamızdaki FMF kohortunda SpA sıklığı daha önceden yürütülmüş olan çalışma verilerine kıyasla biraz yüksektir. Bunun nedeni son yıllarda romatologların FMF ve sakroilit birlikteliğine yönelik bilgilerinin artmasına paralel olarak sakroilit taramalarını daha sık yapmaları ve sakroiliti daha sık tespit etmeleri ile ilişkili olabilir. Nitekim literatürde FMF hastalarında sakroilit sıklığının şu ana kadar yürütülmüş olan çalışma verilerine göre daha sık olabileceğini düşündürür bulgular bulunmaktadır. Yıldız ve arkadaşlarının çalışmasında 36 FMF hastasında sintigrafi ile eklem tutulumları incelenmiş 13 tane katılımcıda (%36,1) normalin 2 standart değer üzerinde olan sakroilit tespit edilmiştir¹⁴.

Mevcut literatür verisi ülkemizde otoinflamatuar hastalıkların prototipi olarak kabul edebileceğimiz FMF’nin, SpA ile ilişkili olduğunu destekler niteliktedir. FMF hastalığı, MEFV genindeki nokta mutasyonlar sonucunda aynı gen tarafından üretilen Pyrin proteininin defektif üretimine bağlı olarak doğal immün sistemin aktivasyonu ile oluşan IL-1 β ve IL-18 üretiminin regülasyonunun yapılamaması ve inflamasyonun sonlandırılmaması neticesinde ortaya çıkmaktadır¹⁵⁻¹⁷. Pek çok FMF hastasında ataksiz dönemlerde dahi subklinik inflamasyon devam etmekte ve doğal immün sistemin kazanılmış immün sistem ile yakın etkileşimleri nedeniyle bu durumun diğer kronik iltihabi hastalıklara zemin hazırladığı düşünülmektedir [18-20]. FMF’ye eşlik eden diğer pek çok inflamatuvar hastalıklar içerisinde en sık görüleni SpA’dır¹². Şu ana kadarki çalışma verilerine göre klasik AS hastalarında yüksek oranda pozitifliği olan ve hastalık etyolojisinde önemli rolünün olduğu düşünülen HLAB27’nin varlığı FMF’ye eşlik eden SpA olgularının büyük bir bölümünde tespit edilememiştir^{4,21,2}. Nitekim Türk ve İran toplumlarındaki AS hastalarında MEFV gen mutasyonlarının ilişkisinin değerlendirildiği genom boyu ilişkilendirme çalışmasında (GWAS), M694V mutasyonunun varlığı AS hastalarında sağlıklı kontrollerden yüksek bulunmuş ($p=1.72 \times 10^{-12}$, Odds oranı (OR): 4,76) ve HLAB27 negatif olanlarda (%13,6) HLAB27 pozitif olanlara göre (%6,3) daha sık bulunduğu tespit edilmiştir [22]. Bizim çalışmamızda da FMF’ye eşlik eden SpA hastalarından genetik test sonuçlarına ulaşılabilen 11 hastanın hepsinde literatür ile uyumlu olacak şekilde HLAB27 genetik test sonuçları negatif bulundu. [23] Bu sonuçlar SpA’nın etyolojisinde özellikle HLAB27 testinin negatif olduğu olgularda MEFV gen mutasyonlarının hastalık etyolojisinde rolünün olabileceğine yönelik hipotezleri desteklemektedir.

Her 2 hastalık grubu birbirleri ile kıyaslandıklarında belirgin klinik farklılıklar olmasa da radyografik olmayan aks-SpA hastalarında radyografik aks-SpA hastalarına göre periferik tutulum daha sık olup sigara içme yüzdesi, inflamasyonun şiddeti ve erkeklerin

Ailevi Akdeniz Ateşinde Spondiloartrit

yüzdesi daha düşüktür [8,24]. Radyografik olmayan aks-SpA hastalarının yaklaşık %11-19'unda 2-10 yıl içerisinde AS kategorisine dahil edilebilecek düzeyde radyografik kötüleşme olsa da hastaların büyük bir bölümünde radyolojik ilerleme olmamaktadır [25,26]. Yüksek düzeydeki inflamatuvar aktivitenin, HLAB27 pozitifliğinin ve sigara içiminin radyografik gruba ilerlemede etkili olabileceği düşünülmektedir. FMF hastalarında M694V homozigot mutasyonunun varlığında hastalık daha erken yaşta başlamakta, ataklar daha sık görülmekte, atakları kontrol etmek için gereken kolşisin dozu artmakta ve artrit ve amiloidoz daha sık görülmektedir²⁷. Bu bulgular M694V mutasyonunun inflamasyon ile yakın ilişkili olduğunu, hastalık aktivitesini olumsuz yönde etkilediğini ve daha penetran özelliklere sahip olduğunu gösteren kanıtlardır. Bizim yürüttüğümüz çalışmanın en çarpıcı bulgusu M694V mutasyonunun radyolojik bulguları olan FMF hastalarında olmayanlara göre yüksek tespit edilmiş olmasıdır. Radyografik olmayan aks-SpA hastaları içerisinde inflamasyon düzeyi daha yüksek olanların radyografik aks-SpA'ya daha çok ilerlediklerini de göz önünde bulundurursak, M694V mutasyonunun radyografik progresyon üzerinde de etkisinin olabileceği hipotezini üretebiliriz. Bu konu ile literatürde herhangi bir bilgi bulunmamakta ve bu konunun irdelenmesine ihtiyaç bulunmaktadır.

Bu çalışmanın bazı sınırlayıcı unsurları bulunmaktadır. Çalışma bulgularının sınırlı bir hasta kohortundan retrospektif olarak elde edilmiş verilere dayanıyor olması çalışmanın en önemli sınırlayıcı unsurudur. Hastaların röntgen ve MRG tetkiklerini değerlendiren araştırmacının kendisi ile veya başka bir araştırmacı ile değerlendirme sonuçlarının korelasyonunun yapılmamış olması görüntüleme tetkiklerinin değerlendirilmesindeki güvenilirliği azaltmaktadır.

Sonuçta FMF'de SpA şu ana kadarki çalışma verilerinde tespit edilenden sık görülüyor olabilir. FMF'de SpA alt grupları arasında FMF klinik bulguları, tedavi yanıtı ve aile öyküsü fark değildir. FMF'de V726A mutasyonu hafif sakroilyak eklem inflamasyonu olan SpA hastalarında, M694V mutasyonu da röntgen bulguları ilerlemiş olan SpA hastalarında daha sık ve bu bulguların oluşumunda etyolojik rol oynuyor olabilirler.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik

Araştırmalar Etik Kurulu.

Onay Tarihi: 22.07.2020

Karar No: 2020-13/11

Araştırmacı Katkı Beyanı:

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

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Yazarlar Özgür Yeşilöz'e veri toplama safhasındaki katkılarından ötürü teşekkür ederler.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Dilsen N (1963) [Familial Mediterranean fever (periodic disease) associated with ankylopoietic spondylitis. (Apropos of a case)]. Turk Tip Cemiyeti mecmuasi 29:160-7
2. Langevitz P, Livneh A, Zemer D, Shemer J, Pras M (1997) Seronegative spondyloarthropathy in familial Mediterranean fever. Seminars in arthritis and rheumatism 27 (2):67-72. doi:10.1016/s0049-0172(97)80007-8
3. Kasifoglu T, Calisir C, Cansu DU, Korkmaz C (2009) The frequency of sacroiliitis in familial Mediterranean fever and the role of HLA-B27 and MEFV mutations in the development of sacroiliitis. Clinical rheumatology 28 (1):41-46. doi:10.1007/s10067-008-0980-3
4. Akar S, Soysal O, Balci A, Solmaz D, Gerdan V, Onen F, Tunca M, Akkoc N (2013) High prevalence of spondyloarthritis and ankylosing spondylitis among familial Mediterranean fever patients and their first-degree relatives: further evidence for the connection. Arthritis research & therapy 15 (1):R21. doi:10.1186/ar4154
5. Akkoc N, Sari I, Akar S, Binicier O, Thomas MG, Weale ME, Birlik M, Savran Y, Onen F, Bradman N, Plaster CA (2010) Increased prevalence of M694V in patients with ankylosing spondylitis: additional evidence for a link with familial mediterranean fever. Arthritis and rheumatism 62 (10):3059-63. doi:10.1002/art.27598
6. Cosan F, Ustek D, Oku B, Duymaz-Tozkir J, Cakiris A, Abaci N, Ocal L, Aral O, Gul A (2010) Association of familial Mediterranean fever-related MEFV variations with ankylosing spondylitis. Arthritis and rheumatism 62 (11):3232-3236. doi:10.1002/art.27683
7. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, Dougados M, Hermann KG, Landewe R, Maksymowych W, van der Heijde D (2009) The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. Annals of the rheumatic diseases 68 Suppl 2:ii1-44. doi:10.1136/ard.2008.104018
8. Kiltz U, Baraliakos X, Karakostas P, Igelmann M, Kalthoff L, Klink C, Krause D, Schmitz-Bortz E, Florecke M, Bollow M, Braun J (2012) Do patients with non-radiographic axial spondyloarthritis differ from patients with ankylosing spondylitis? Arthritis care & research 64 (9):1415-1422. doi:10.1002/acr.21688
9. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T, Migdal A, Padeh S, Pras M (1997) Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. Arthritis and rheumatism 40 (10):1879-1885. doi:10.1002/art.1780401023
10. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A (1984) Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. Arthritis and rheumatism 27 (4):361-368. doi:10.1002/art.1780270401
11. Lambert RG, Bakker PA, van der Heijde D, Weber U, Rudwaleit M, Hermann KG, Sieper J, Baraliakos X, Bennett A, Braun J, Burgos-Vargas R, Dougados M, Pedersen SJ, Jurik AG, Maksymowych WP, Marzo-Ortega H, Ostergaard M, Poddubnyy D, Reijniere M, van den Bosch F, van der Horst-Bruinsma I, Landewe R (2016) Defining active sacroiliitis on MRI for classification of axial spondyloarthritis: update by the ASAS MRI working group. Annals of the rheumatic diseases 75 (11):1958-1963. doi:10.1136/annrheumdis-2015-208642
12. Atas N, Armagan B, Bodakci E, Satis H, Sari A, Bilge NSY, Salman RB, Yardimci GK, Babaoglu H, Guler AA, Karadeniz H, Kilic L, Ozturk MA, Goker B, Haznedaroglu S, Kalyoncu U, Kasifoglu T, Tufan A (2020) Familial Mediterranean fever is associated with a wide spectrum of inflammatory disorders: results from a large cohort study. Rheumatology international 40 (1):41-48. doi:10.1007/s00296-019-04412-7

13. Touitou I (2001) The spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF) mutations. *European journal of human genetics* : EJHG 9 (7):473-483. doi:10.1038/sj.ejhg.5200658
14. Yildiz M, Tunc SE, Sahin M, Okudan B, Aydin O, Suslu H, Ozbek M (2006) Evaluation of joints using Tc 99m-MDP bone scintigraphy in patients with familial Mediterranean fever: should bone scans be used for diagnosis and follow-up? *Rheumatology international* 26 (3):220-223. doi:10.1007/s00296-004-0555-9
15. French FMFC (1997) A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nature genetics* 17 (1):25-31. doi:10.1038/ng0997-25
16. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. The International FMF Consortium (1997). *Cell* 90 (4):797-807. doi:10.1016/s0092-8674(00)80539-5
17. Schnappauf O, Chae JJ, Kastner DL, Aksentijevich I (2019) The Pypin Inflammasome in Health and Disease. *Frontiers in immunology* 10:1745. doi:10.3389/fimmu.2019.01745
18. Korkmaz C, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yazici H (2002) Acute phase response in familial Mediterranean fever. *Annals of the rheumatic diseases* 61 (1):79-81. doi:10.1136/ard.61.1.79
19. Guncan S, Bilge NS, Cansu DU, Kasifoglu T, Korkmaz C (2016) The role of MEFV mutations in the concurrent disorders observed in patients with familial Mediterranean fever. *European journal of rheumatology* 3 (3):118-121. doi:10.5152/eurjrheum.2016.16012
20. Ozdogan H, Arisoy N, Kasapcapur O, Sever L, Caliskan S, Tuzuner N, Mat C, Yazici H (1997) Vasculitis in familial Mediterranean fever. *The Journal of rheumatology* 24 (2):323-327
21. Borman P, Gokoglu F, Tasbas O, Yilmaz M, Yorgancioglu ZR (2009) Familial Mediterranean fever-related spondyloarthropathy. *Singapore medical journal* 50 (3):e116-119
22. Li Z, Akar S, Yarkan H, Lee SK, Cetin P, Can G, Kenar G, Capa F, Pamuk ON, Pehlivan Y, Cremin K, De Guzman E, Harris J, Wheeler L, Jamshidi A, Vojdani M, Farhadi E, Ahmadzadeh N, Yuce Z, Dalkilic E, Solmaz D, Akin B, Donmez S, Sari I, Leo PJ, Kenna TJ, Onen F, Mahmoudi M, Brown MA, Akkoc N (2019) Genome-wide association study in Turkish and Iranian populations identify rare familial Mediterranean fever gene (MEFV) polymorphisms associated with ankylosing spondylitis. *PLoS genetics* 15 (4):e1008038. doi:10.1371/journal.pgen.1008038
23. Poddubnyy D, Rudwaleit M, Haibel H, Listing J, Marker-Hermann E, Zeidler H, Braun J, Sieper J (2011) Rates and predictors of radiographic sacroiliitis progression over 2 years in patients with axial spondyloarthritis. *Annals of the rheumatic diseases* 70 (8):1369-1374. doi:10.1136/ard.2010.145995
24. Lopez-Medina C, Ramiro S, van der Heijde D, Sieper J, Dougados M, Molto A (2019) Characteristics and burden of disease in patients with radiographic and non-radiographic axial Spondyloarthritis: a comparison by systematic literature review and meta-analysis. *RMD open* 5 (2):e001108. doi:10.1136/rmdopen-2019-001108
25. Aydin SZ, Maksymowych WP, Bennett AN, McGonagle D, Emery P, Marzo-Ortega H (2012) Validation of the ASAS criteria and definition of a positive MRI of the sacroiliac joint in an inception cohort of axial spondyloarthritis followed up for 8 years. *Annals of the rheumatic diseases* 71 (1):56-60. doi:10.1136/ard.2011.153064
26. Wang R, Gabriel SE, Ward MM (2016) Progression of Nonradiographic Axial Spondyloarthritis to Ankylosing Spondylitis: A Population-Based Cohort Study. *Arthritis & rheumatology* 68 (6):1415-1421. doi:10.1002/art.39542
27. Grossman C, Kassel Y, Livneh A, Ben-Zvi I (2019) Familial Mediterranean fever (FMF) phenotype in patients homozygous to the MEFV M694V mutation. *European journal of medical genetics* 62 (6):103532. doi:10.1016/j.ejmg.2018.08.013
28. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, Braun J, Chou CT, Collantes-Estevez E, Dougados M, Huang F, Gu J, Khan MA, Kirazli Y, Maksymowych WP, Mielants H, Sorensen IJ, Ozgocmen S, Roussou E, Valle-Onate R, Weber U, Wei J, Sieper J (2009) The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Annals of the rheumatic diseases* 68 (6):777-783. doi:10.1136/ard.2009.108233

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Türkiye'nin En Çok Endüstrileşmiş Bölgesinde Pandemi Döneminde Oküler Travma Sebebi ile Acile Başvuran Hastaların Özellikleri*

Berna AKOVA, Sertaç Argun KIVANÇ

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

ÖZET

Amacımız, pandemi döneminde karantina uygulanan Mart, Nisan ve Mayıs aylarında acil servise başvuran oküler travma hastalarının özelliklerini değerlendirmek ve karantinanın oküler travmalara etkisini araştırmaktır. Mart, Nisan ve Mayıs 2020 tarihlerinde toplam 821 hasta, 2019 yılının aynı aylarında 1356 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışma yaş gruplarına göre <19 yaş, 19-64 yaş ve > 64 yaş olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Yıllara ve karantina olup olmadığına göre 2019 2 alt gruba ve 2020 3 alt gruba ayrıldı. 2019 yılında hastaların ortalama yaşı $35,3 \pm 15,3$ yıl iken 2020 yılında $36,7 \pm 14,6$ yıl idi. ($p = 0,039$) Kapalı glob yaralanma insidansı 2019' da % 79,2 iken 2020' de % 83,6 idi. ($p < 0,05$) Yanık insidansı 2019' da % 10,4 iken 2020' de % 6,6 idi. Adneksiyal yaralanma ve kapalı glob yaralanma oranları 19 yaşından küçük yaş grubunda 2020' de önemli ölçüde daha düşük bulundu. (sırasıyla $< 0,05$, $< 0,05$). Farklı karantina stilleri günlük oküler travma sebebi ile başvuran hasta sayılarını etkilemedi. Pandemi döneminde oküler travma mekanizmaları, yaralanma bölgeleri ve demografik özellikleri önemli ölçüde değişmiş bulundu. Pandemide kapalı glob yaralanma insidansı artmış, yanık azalmıştır. Ancak açık glob yaralanmaları ve adneksiyal yaralanmalar değişmemiştir.

Anahtar Kelimeler: COVID 19. Glob yaralanması. Kimyasal yanık. Oküler travma. Pandemi.

The Characteristics of Patients Applied to Emergency due to Ocular Trauma during Pandemic

ABSTRACT

Our aim was to evaluate the characteristics of ocular trauma patients who applied to emergency and to investigate the effect of quarantine on ocular trauma in the period of the pandemic in March, April, and May when the quarantine was implemented. In March, April and May 2020 821 patients, in same months of 2019 1356 patients were included in the study. According to age groups, the study was divided into 3 groups such as <19 years old, between 19 and 64 years old, and >64 years old. According to years and whether there is a quarantine, 2019 was divided into 2 subgroups and 2020 into 3 subgroups. The mean age of patients in 2019 were found as 35.3 ± 15.3 years and in 2020 36.7 ± 14.6 years. ($p = 0.039$) The incidence of the closed globe injuries was 79.2% in 2019 whereas 83.6% in 2020. (< 0.05) The incidence of the burns was 10.4% in 2019 whereas 6.6% in 2020. Adnexal injury and closed globe injur rates were found significantly lower in 2020 than 2019 in the age group <19 years. (< 0.05 , < 0.05 respectively). Different quarantine styles did not affect daily patient numbers. In the time of pandemic, ocular trauma mechanisms, injury sites and demographics were significantly changed. The incidence of closed globe injuries increased and burn decreased in pandemic. However open globe injuries and adnexal injuries did not change.

Key Words: Chemical burns. COVID 19. Globe injury. Ocular trauma. Pandemic.

Geliş Tarihi: 17.Ocak.2021

Kabul Tarihi: 09.Mart.2021

* Bu çalışmanın ön bulguları Türk Oftalmoloji Derneği Ulusal Kongresi'nde (12.12.2020, çevrimiçi) sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

Dr. Sertaç Argun KIVANÇ
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı,
Bursa.
Tel:0505 923 50 04
E-posta: sakivanc@gmail.com

Yazarların ORCID ID Bilgisi:
Berna AKOVA: 0000-0003-0995-5260
Sertaç Argun KIVANÇ: 0000-0002-0932-6977

Koronavirüs salgını 2019'un sonunda başlayıp, 2020 boyunca devam etti¹. Pandemi hastanelerine kabuller bu dönemde birçok farklı parametreden etkilendi^{2,3}. Türkiye'nin ilk resmi vakası 2020 Mart ayında tespit edildi; ve bu tarihten Aralık 2020 tarihine kadar 2 milyondan fazla vakaya COVID-19 teşhisi kondu⁴. Türkiye'de Mart, Nisan ve Mayıs 2020'de, farklı yaş gruplarına farklı günlerde olmak üzere klasik karantinadan farklı bir şekilde karantina uygulandı⁵. Türkiye'de pandeminin ilk aylarında, 19 yaşından küçükler ve 64 yaş üstü kişilere karantina uygulandı. 19 ile 64 yaş arasındaki grup için hafta sonları karantina uygulandı.

Oküler travmalar, göz hastalıkları acil durumlarının çoğunluğunu oluşturur ve körlüğün önemli nedenle-

rinden biridir^{6,7}. Ancak pandemi dönemde göz travmalarının demografisinde değişiklikler olduğu farklı çalışmalarda gösterilmiştir. Pediatrik ve geriatric oküler travma ile ilgili daha önceki çalışmalarda verilen demografik özellikler pandemi dönemde evde kalma stratejisi nedeniyle değişmek durumunda kalmıştır. Bu değişim, bazı ülkelerde artış, bazılarında ise düşüş olarak ortaya çıkmıştır⁸⁻¹². Bu çalışmada amacımız, COVID-19 pandemi döneminde oküler travmaya bağlı olarak Marmara Bölgesi'ndeki üçüncü basamak referans merkeze yapılan başvuruların demografik özelliklerini değerlendirmek; ve pandemi yılını önceki yıllara karşılaştırmak ve farklı karantina stillerinin oküler travma hastalarına etkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Pandemi döneminde Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi acil servisine Mart, Nisan ve Mayıs aylarında göz travması ile başvuran toplam 838 hastanın dosyası retrospektif olarak incelendi ve 821 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışma grubunu karşılaştırmak için bir önceki yılın (2019) periyodik özellikleri göz ardı etmemek amacıyla da aynı dönemde (Mart, Nisan, Mayıs) acile oküler travma ile başvuran 1385 hastanın dosyaları geriye dönük olarak incelendi ve 1356 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışma Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yapıldı. Çalışma için, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (Karar No: 2021-4/33).

Hastaların demografik özellikleri, göz travmaları ve göz travma tipleri ile karantina uygulanıp uygulanmamasının pandemi dönemi acil oküler travma başvurularına etkileri, önceki dönemle karşılaştırmalı olarak incelendi.

Çalışma grupları

Çalışma yaş gruplarına göre karantina durumuna göre <19 yaş, 19-64 yaş arası ve > 64 yaş olmak üzere 3 gruba ayrıldı. <19 yaşında ve >64 yaşında olanlar çalışma süresinin çoğunda tamamen karantina altında idi. 19 ile 64 yaşları arasında olan kişiler ise hafta içi serbest, hafta sonları ise çoğunlukla karantina altına alınmıştı.

Yıllara ve karantina olup olmadığına göre 2019 yılı 2 alt gruba ve 2020 yılı 3 alt gruba ayrıldı. Pandemi öncesi yıl (2019), Mart, Nisan ve Mayıs hafta içi ve hafta sonu olarak 2 gruba ayrıldı. Pandemi yılında (2020), Mart hafta içi günleri <19 yaş ve> 64 yaş karantinaya alındığı için Mart hafta içi günleri yarı karantina grubu olarak belirlendi. Mart hafta sonları, yarı karantina hafta sonu grubu olarak belirlendi. Nisan ve Mayıs 2020'de, hafta içi günler yarı karantina hafta içi olarak kabul edilirken, tüm yaş grupları için hafta sonları ve resmi olarak karantina günleri tam karantina olarak kabul edildi. Mayıs ayının son hafta

sonu karantina tüm gruplara uygulanmadığı için Mart ayındaki hafta sonları gibi yarı karantina hafta sonu olarak değerlendirildi.

Gruplar aşağıda verilmiştir:

2019 Hafta İçi Grubu: Mart, Nisan, Mayıs 2019'da hafta içi başvuran hastalar

2019 Hafta Sonu Grubu: Mart, Nisan, Mayıs 2019'da hafta içi başvuran hastalar

2020 Yarı Karantina Hafta İçi Grubu: Mart, Nisan, Mayıs 2020 hafta içi başvuran hastalar (tam karantinanın ilan edildiği günler hariç)

2020 Yarı Karantina Hafta Sonları Grubu: Mart 2020'nin tüm hafta sonları ve Mayıs ayının son hafta sonu başvuran hastalar

2020 Tam Karantina Grubu: Nisan, Mayıs 2020'de tam karantina ilan edildiği günlerde başvuran hastalar

İstatistiksel Analiz

Araştırmada istatistiksel verilerin analizinde SPSS 23 veri analiz programı (IBM) kullanılmıştır. Çalışma verilerinin dağılımının normal olup olmadığı One-Sample Kolmogorov Smirnov testi ile belirlendi. Demografik veriler için tanımlayıcı istatistiksel yöntemler kullanıldı. Yaş grupları, başvuru şikayetleri ve uygulama sürelerini karşılaştırmak için Pearson Ki-Kare testi kullanıldı. Karantina dönemlerine göre kabul edilen ortalama hasta sayısının istatistiksel karşılaştırması için t testi kullanıldı. Sütun yüzdesini karşılaştırmak için Z testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi tüm istatistiksel testlerde $p < 0,05$ olarak belirlendi.

Bulgular

2019 yılı Mart, Nisan ve Mayıs aylarında toplam 1356 hasta göz travması nedeniyle acil servise başvurdu. Pandemi yılında (2020) toplam hasta sayısı 821 idi. Demografik veriler Tablo I'de verildi. 2019 yılında hastaların ortalama yaşı $35,3 \pm 15,3$ yıl iken 2020 yılında $36,7 \pm 14,6$ yıl olarak bulundu. Yaş ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p = 0,039$). Ondokuz yaş altı başvuru sahiplerinin yaş ortalaması 2019'da $9,1 \pm 5,1$ yıl iken 2020'de $6,9 \pm 5,2$ yıldır. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p = 0,005$). Altmışdört yaş üstü başvuru sahiplerinin yaş ortalaması 2019'da $73,9 \pm 7,3$, 2020'de $70,6 \pm 3,8$ idi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p = 0,032$). Oküler travmaların nedenleri Tablo II'de verildi. 2019 çalışma döneminde ev kazası insidansı %7,3 iken 2020 çalışma döneminde %5,1 olmuştur. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Yaralanma tipleri Tablo III'te verildi. Kapalı glob yaralanmalarının insidansı 2019'da %79,2 iken 2020'de %83,6 idi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($<0,05$). Yanık insidansı 2019'da %10,4 iken 2020'de %6,6 idi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($<0,05$). Açık glob yaralanmaları (AGY'ler) ve adneksiyal

COVID 19 Pandemisi Döneminde Oküler Travmalar

Yaralanmalar (AY) insidansları istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Yaş gruplarına göre her iki yılda acil servislere yapılan başvurular Tablo IV'te verildi. Kapalı glob yaralanmalarının (KGY) 2019-2020 yaş gruplarına göre dağılımı anlamlı olarak farklı bulundu ($p = 0,001$). Ayrıca 19 yaş altı, yaş grubunda AY oranı 2020'de 2019'a göre önemli ölçüde düşük bulundu. (<0.05) Ayrıca KGY'ları 2020 yılında aynı yaş grubunda 2019'dan daha düşük bulundu (<0.05). 2019 yılında 851 (%62,8) yabancı cisim (YC) ile başvuran hasta varken bunların 119'unda (%14) YC bulunamamıştır. 2020 yılında yabancı cisim ile başvuran 584 (%71,1) hasta varken bunların 113'ünde (%19) YC bulunamamıştır. Yabancı cisim insidansı farklılıkları istatistiksel olarak anlamlı bulundu (<0.001). Yabancı cisimlerin oküler yapılara göre dağılımı benzer bulundu ($P = 0.242$). Yabancı cisim yerleri Tablo V'te verildi. Korneal YC görülme sıklığı 2020 yılında daha az bulundu. 2019 yılında 5 göz içi YC (%0.7) izlenirken 2020 yılında 1 göz içi YC (%0,2) izlendi. Acil serviste ilk muayene raporlarına göre 2019 yılında 896 (%66) hastada ve 2020 yılında 594 (%72) hastada kornea yaralanması meydana geldi; 2019' da 127 (%9) hastada ve 2020'de 99 hastada (%12) konjunktival yaralanma; 2019'da 5 (%0,4) ve 2020'de 10 (%1,2) hastada skleral yaralanma; 2019'da 20 (%1,5) hastada ve 2020'de 9 (%1) hastada hifema; 2019'da 2 hastada (%0.15) ve 2020'de 1 (%0,1) hastada kristalin lens travması mevcuttu. Her iki yılda da travmatik retina dekolmanı görülmedi, Toplam periorbital travmalar ve adneksiyal yaralanmalar 2019'da 124 (%9,1) ve 2020'de 70 (%8,5) idi. Aradaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p = 0,62$) Tüm adneksiyal yaralanmalar Tablo VI'da verildi. Orbita medial duvar yaralanmaları 2019'da tüm orbital yaralanmaların %33'ü iken 2020'deki tüm orbital yaralanmaların %14'ünü oluşturuyordu. 2019'da Mart, Nisan ve Mayıs aylarında maksillofasiyal yaralanma olmamıştı, Ancak 2020'de maksillofasiyal yaralanma oranı %9 idi. Karantina gruplarına göre günlük ortalama hasta sayısı Tablo VII'de verilmiştir. 2019 ile 2020 arasında KGY, AY ve yanıklarda önemli düşüş oldu. 2020 yılında farklı karantina grupları için ortalama hasta sayısında istatistiksel bir fark yoktu. (Tablo VII).

Tablo I. Oküler travma nedeniyle 2019 ve 2020 yılında başvuran hastaların demografik verileri

	2019	2020	P değeri
Sayı	1356	821	
Yaş	35,3±15,3	36,7±14,6	0.039*
<19	9,1±5,1	6,9±5,2	0.005*
19-64	38,1±10,8	37,8±10,8	0.574*
64>	73,9±7,3	70,6±3,8	0.032*
Kadın cinsiyet oranı	%11,2	%10,1	0.423**
Taraf			
OD	%48	%48	<0.05***
OS	%46	%47	<0.05***
OU	%6	%5	<0.05***
Haftasonu başvuru	%35,2	%27,6	<0.001**

OD:Sağ göz, OS: Sol göz, OU: Bilateral göz *T test, **Ki-Kare,***Z test

Tablo II. 2019 ve 2020 Mart, Nisan, Mayıs aylarında yaralanma sebepleri

Yaralanma Sebebi	2019	2020	P değeri*
Fırlayan yabancı cisim	873 64.4	571 69.5	<0.05
İş ilişkili kaza	103 7.6	45 5.5	>0.05
Ev kazası	99 7.3	42 5.1	<0.05
İnsan ilişkili kaza	42 3.1	21 2.6	>0.05
İnsan saldırısı	42 3.1	23 2.8	>0.05
Hayvan saldırısı	5 0.4	5 0.6	>0.05
Bitki yaralanması	31 2.3	31 3.8	<0.05
Düşme/ Yüksekten düşme	17 1.3	16 1.9	>0.05
Motorlu araç kazası	13 1.0	15 1.8	>0.05
Okul kazası	7 0.5	0 0	<0.05
Bilinmeyen yaralanmalar	124 9.2	52 6.4	<0.05
Total	1356 100	821 100	

Tablo III. 2019 ve 2020 Mart, Nisan, Mayıs aylarında yaralanma tiplerinin karşılaştırılması

Yaralanma tipi	2019		2020		P değeri
	Sayı	%	Sayı	%	
Korneal/Konjunktival yabancı cisim	876	64,6	572	69,7	
KGY					
KGY	197	14,5	109	13,3	
KGY+ göz kapağı yaralanması	6	0,4	2	0,2	
KGY+orbita yaralanması	3	0,2	3	0,4	
Toplam	1082	79,2	686	83,6	<0.05*
AGY					
AGY	24	1,8	18	2,2	
AGY+ göz kapağı yaralanması	4	0,3	-	-	
AGY+orbita yaralanması	-	-	1	,1	
Toplam	28	2,1	19	2,3	>0.05
AY					
Orbita yaralanması	35	2,6	24	2,9	
Göz kapağı yaralanması	64	4,7	32	3,9	0.024**
Orbita + göz kapağı yaralanması	6	0,4	6	0,7	
Toplam	105	7,7	62	7,5	>0.05
Yanıklar					
Kimyasal yanık	100	7,4	32	3,9	
UV yanık	29	2,1	14	1,7	
Termal yanık	12	0,9	8	1,0	
Toplam	141	10,4	54	6,6	<0.05*
Toplam	1356	100,0	821	100,0	

KGY: Kapalı glob yaralanması, AGY: Açık glob yaralanması, AY: Adneksiyal yaralanma,

*Z test, **Ki Kare testi

Tablo IV. Yaş gruplarının yaralanma tiplerine göre dağılımı ve 2019 ile 2020 Mart, Nisan, Mayıs aylarının karşılaştırılması

Yaş Grupları	2019		2020		Z test P değeri	Ki-Kare P değeri
	Sayı	Oran (%)	Sayı	Oran (%)		
KGY						
<19 age	102	9,4%	33	4,8%	<0.05	0.001
19-64 age	958	88,5%	631	92,0%	<0.05	
>64 age	22	2,0%	22	3,2%	>0.05	
AGY						
<19 age	7	25,0%	4	21,1%	>0.05	0.374
19-64 age	16	57,1%	14	73,7%	>0.05	
>64 age	5	17,9%	1	5,3%	N/A	
AY						
<19 age	47	44,8%	18	29,0%	<0.05	0.095
19-64 age	54	51,4%	39	62,9%	>0.05	
>64 age	4	3,8%	5	8,1%	>0.05	
Yanıklar						
<19 age	17	12,1%	7	13,0%	>0.05	0,960
19-64 age	122	86,5%	46	85,2%	>0.05	
>64 age	2	1,4%	1	1,9%	>0.05	
Toplam						
<19 age	173	12,8%	62	7,6%	>0.05	<0,001
19-64 age	1150	84,8%	730	88,9%	>0.05	
>64 age	33	2,4%	29	3,5%	>0.05	

KGY: Kapalı glob yaralanması, AGY: Açık glob yaralanması, AY: Adneksiyal yaralanma

Tablo V. 2019 ve 2020 yıllarında Mart, Nisan, Mayıs aylarında yabancı cisim şikayeti ile başvuran hastaların karşılaştırılması.

Yc yeri*	2019		2020		Z test p değeri
	Sayı	Oran(%)	Sayı	Oran(%)	
Yc bulunamadı	119	13,9	113	19,3	<0.05
Kornea	691	81,3	441	75,5	<0.05
Tarsal konjunktiva	31	3,7	20	3,4	>0.05
Bulbar konjunktiva	4	0,5	6	1,0	>0.05
Çoklu	1	0,1	3	0,5	>0.05
Ön kamera	2	0,2	-	-	-
Vitreus	3	0,3	1	0,3	>0.05
Toplam*	851	100,0	584	100,0	

Yc: Yabancı cisim, *Tüm yabancı cisim şikayeti ile başvuran hastalardaki dağılımı göstermektedir.

Tablo VI. Periorbital yaralanmaların 2019 ve 2020 Mart, Nisan, Mayıs aylarındaki dağılımları

		Adnexal Injuries			
		2019		2020	
		Sayı	Oran %	Sayı	Oran %
Orbita yaralanma tipleri	Medial duvar kırığı	15	33	5	14
	2 duvar kırığı	10	22	10	28
	Alt duvar kırığı	8	17	7	20
	Üst duvar kırığı	6	13	6	17
	Lateral duvar kırığı	4	9	2	6
	Maksillofasial yaralanma	0	0	3	9
	Intraorbital yabancı cisim	2	4	2	6
	Orbital hemoraji	1	2	0	0
Toplam orbita yaralanmaları*		46	100	35	100
Göz kapağı yaralanma tipleri	Göz kapağı kesisi	40	36	17	26
	Göz kapağı ödemi/ ekimoz/ abrazyon	63	57	43	66
	Kanalikül kesisi	3	3	4	6
	Kaş kesisi	2	2	1	2
	Kaş ve kirpik yanması	2	2	0	0
	Toplam göz kapağı yaralanması*		110	100	65

*Glob yaralanmalarına eşlik eden adneks yaralanmaları dahil edilmiştir

Tablo VII. Oküler travma gruplarında günlük ortalama başvuran hasta sayısının karşılaştırılması

Yaralanma tipi	Yıl	Günlük Hasta Sayısı	Karantina grupları	Günlük hasta sayısı	Tukey test P değeri
		Ortalama±SD	Mean±SD		P değeri
KGY	2019	11.6±4.5	Hİ	11.5±4.2	a-b 0.997 b-c 0.991 a-c 0.999
			HS	11.9±5.3	
	2020	7.4±3.6	1/2 karantina Hİ ^a	7.4±3.4	
			1/2 karantina HS ^b	7.0±3.5	
		Tam Karantina ^c	7.7±4.2		
		P değeri	<0.001*		
AGY	2019	0.3±0.6	Hİ	0.4±0.6	a-b 0.480 b-c 0.999 a-c 0.424
			HS	0.2±0.5	
	2020	0.2±0.5	1/2 karantina Hİ ^a	0.3±0.6	
			1/2 karantina HS ^b	0	
		Tam Karantina ^c	0.05±0.22		
		P değeri	0.201*		
AY	2019	1.0±1.1	Hİ	0.9±1.1	a-b 0.528 b-c 0.898 a-c 0.962
			HS	1.4±1.1	
	2020	0.7±0.9	1/2 karantina Hİ ^a	0.6±0.9	
			1/2 karantina HS ^b	1.1±1.0	
		Tam Karantina ^c	0.8±1.0		
		P değeri	0.015*		
Yanıklar	2019	1.5±1.4	Hİ	1.6±1.5	a-b 0.997 b-c 0.986 a-c 0.998
			HS	1.4±1.2	
	2020	0.6±0.8	1/2 karantina Hİ ^a	0.6±0.8	
			1/2 karantina HS ^b	0.7±1.0	
		Tam Karantina ^c	0.5±0.8		
		P değeri	<0.001*		

*t test, **One-Way ANOVA test, KGY: Kapalı glob yaralanması, AGY: Açık glob yaralanması, AY: Adneksiyal yaralanma, Hİ:Haftaiçi, HS:Haftasonu, ½ karantina Hİ: Haftaiçi yarı karantina, ½ karantina HS: Haftasonu yarı karantina, SD: Standart deviasyon.

Tartışma ve Sonuç

Hastanemiz, Marmara Bölgesi'nin referans üçüncü basamak merkezlerinden biridir. Pandemi döneminde de birçok göz travma başvurusu olmuştur. Acil servise başvuran göz travması sayısında bir önceki yıla göre azalma olduğunu tespit ettik. Bununla birlikte, travma mekanizmalarının ve türlerinin dağılımında da değişiklikler gördük. Ev, okul ve nedeni bilinmeyen göz yaralanmaları oranı önemli ölçüde azaldı. Herhangi bir şekilde sıçrayan bir yabancı cisim ile yaralanma oranının önemli ölçüde arttığını bulduk. Ancak kapalı glob yaralanma oranlarının arttığı ve yanık oranlarının azaldığı, açık glob yaralanma insidansının değişmediği görüldü. Wu ve arkadaşları 23 Mart-20 Nisan 2020 tarihleri arasındaki “evde kalma” döneminde göz acil durumları için başvuran hasta sayısında önemli bir azalma olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca göz travmaları insidansının stabil olduğunu, gözlemlenmişlerdir.

COVID 19 Pandemisi Döneminde Oküler Travmalar

Gözlerde ciddi oküler travma 2019'da 1372 hastanın 87'sinde (%6,3) ve 2020'de 1058 hastanın 62'sinde (%5,9) görülmüştür. Ağır oküler travma Wu ve arkadaşları tarafından göz kapağı laserasyonları, oküler laserasyonlar, glob rüptürü, kimyasal yanıklar, hifema, göz içi yabancı cisim, orbital yabancı cisim, travmatik vitreus hemoraji, sklopetarya, kommosyo retina, travmatik retinal yırtık ve dekolmanları ve koroidal hemoraji, olarak tariflenmiştir¹⁰. Pellegrini ve arkadaşları 2019'da 10 Mart ile 10 Nisan arasında 354 göz yaralanması bildirilirken, 2020'de aynı dönemde 112 göz yaralanması tespit etmişlerdir. Çalışmalarında pandemi döneminde göz yaralanmalarında %68,4 oranında çarpıcı bir azalma göstermişlerdir ve pandemi dönemindeki davranışsal değişiklikleri karantina sırasında daha düşük travma riski ile ilişkilendirmişlerdir¹¹.

Shah ve arkadaşları 2019 ve 2020 yılı 22 Mart-30 Nisan tarihleri arasındaki başvuruları birbiri ile karşılaştırmışlardır. 2019 yılında oftalmolojik acil servise başvuran 157 hasta incelendiğinde %48,4'ü oküler travma ile başvuran ve göz travmalarının %9'unun (7 hasta) çocuk olduğu görüldü. 2020 pandemi döneminde 148 oftalmolojik acil başvurunun %52,7'sinin göz travması nedeni olduğu ve bunların %30'unun (24 hasta) pediatrik yaş grubunda olduğu tespit edilmiştir¹². Karantina döneminde pediatrik yaş grubunda göz travması insidansının arttığını gözlemlemişlerdir¹². Wu ve ark. 2020 döneminde okulda oküler travma olmadığını tespit etmişlerdir¹⁰. Bizim de bulgularımız benzerdir; okul kazalarının görülme sıklığı istatistiksel olarak önemli ölçüde azalmış bulundu. Bunun sebebi ise 2020 yılında 19 yaş altının sürekli karantina altında olması ve çevrimiçi eğitim yapıyor olmasıydı. Pellegrini ve arkadaşları karantina sırasında göz yaralanması olan çocuk ve ergen oranının %15'ten %8'e düştüğünü bildirmişlerdir¹¹. Okul kapalıyken çocuklarda okul ve spor yaralanmalarındaki azalmanın pandemideki davranışsal değişikliklerden kaynaklandığını belirtmişlerdir¹¹. Çalışmamızda, Pellegrini ve arkadaşlarının bulgularına benzer şekilde, göz yaralanmalarında önemli bir azalma bulduk. Karantinaya alınan 19 yaş altı bireylerin göz acil başvuru oranlarının hafta içi %17'den %11'e, hafta sonları ise %16'dan %10'a düştüğü görüldü. 2020 yılında çocuk yaş gruplarında çalışma döneminde tam karantina olduğu için sokakta, okulda ve spor faaliyetlerinde göz yaralanmalarının azaldığını düşünmekteyiz. Wu ve arkadaşları, evdeki yaralanmaların önemli ölçüde arttığını tespit etmişlerdir¹⁰. Bunun, evde kalan insanların amatör ev geliştirme projeleriyle ilgilenmelerinden kaynaklandığını düşünmektedirler¹⁰. Pellegrini ve arkadaşları karantina sırasında ev içi faaliyetlere bağlı kaza ve bitkilerle yaralanma oranlarının arttığı tespit etmişlerdir¹¹. Çalışmamızda evde yaralanma vakalarının azaldığı görüldü. Diğer çalışmalardan farklı olan bu sonucun özellikle evdeki çocukların karantina dönemlerinde ailelerinin gözetimi altında olmalarından ve karantina dönemlerinde davranış açısından daha dikkatli olmalarından kaynaklandığını düşünüyoruz. Bizim çalışma-

mızda da bitki ile yaralanmaların insidansı artmıştır; Bitki zedelenmesi sıklığının bir önceki yıla göre daha fazla olmasının sebebinin, karantina dönemlerinde bahçelerinde tarlalarında çalışan kişilerden kaynaklandığını düşünüyoruz. Poyser ve arkadaşları Birleşik Krallık'ta oküler travma sayısında %43,6 azalma olduğunu bildirmişlerdir. Yabancı cisim ve kimyasal yaralanma oranlarını 2019 ve 2020'de benzer bulmuşlardır. 2019-2020 yılları arasında orbita kırığı sayısında %46 azalma olduğunu bildirmişlerdir¹³. Çalışmamızda ise fırlayan yabancı cisim ile yaralanma insidansı 2019'dan 2020'ye artmıştı. Diğer yaralanma nedenlerindeki göreceli azalışın bu sonucu doğurduğu kanaatindeyiz. Kimyasal yanık insidansı azalmıştı. Mart-Mayıs 2020 döneminde bazı sanayi kollarında üretimlerin durması sonucu kimyasal yaralanmaların azaldığını düşünüyoruz; Marmara bölgesi, daha önce de belirtildiği gibi, Türkiye'nin en çok sanayileşmiş bölgesidir. Ayrıca çalışmamızda adneksiyal yaralanma türünün dağılımı, 2020'de Mart, Nisan ve Mayıs aylarında 2019'dan önemli ölçüde farklı bulundu.

Çalışmamızda 2019 hafta içi ve hafta sonu olarak 2 gruba, 2020 hafta içi yarı karantina, hafta sonu karantina ve tam karantina olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Her bir yaralanma türü için günlük ortalama başvuru sayısı, 2019 ve 2020 arasında KGY, AY ve yanıklarda önemli ölçüde farklıydı. Açık glob yaralanmaları için her iki yılda da benzer bulundu. Türkiye'de üretime devam etmek için haftanın farklı günlerinde farklı karantina biçimleri uygulandı. Sonuçlar KGY grubunda 7.7 ± 4.2 hasta / gün, AGY grubunda 0.05 ± 0.22 hasta / gün, AY grubunda 0.8 ± 1.0 hasta / gün ve Yanık grubunda 0.5 ± 0.8 hasta / gün olduğunu gösterdi. Bilgimize göre çalışmamız, literatürde büyük sayısal veriler içeriyor ve karantinanın farklı dönemlerini göstermesi bakımından ilk çalışmadır. Bu verileri elde etmenin önemli yönlerinden biri de büyük sağlık merkezlerinin pandemi, deprem, sel gibi afetlerde karşılaştıkları olası hasta durumları hakkında fikir sahibi olmaları ve duruma hazırlıklı olmalarıdır. Aynı zamanda bu veriler afet durumlarında sağlık kurumunda hizmet verecek sağlık personeli ve kaynakların paylaşımında da önemlidir.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik

Araştırmalar Etik Kurulu.

Onay Tarihi: 24.02.2021

Karar No: 2021-4/33

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve Tasarım: S.A.K., B.A.; Veri toplama ve işleme: S.A.K., B.A.; Analiz ve verilerin yorumlanması: S.A.K., B.A.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması S.A.K., B.A.

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Verilere ulaşılmadığından dolayı Dr. Sevdâ İşleker'e teşekkür ederiz.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. World Health Organization. <https://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/novel-coronavirus-2019-ncov> (Access December 20,2020)
2. Birkmeyer JD, Barnato A, Birkmeyer N, Bessler R, Skinner J. The Impact of the COVID-19 pandemic on hospital admissions in the United States. *Health Affairs* 2020 39:11, 2010-2017
3. Nourazari S, Davis SR, Granovsky R, Austin R, Straff DJ, Joseph JW, Sanchez LD. Decreased hospital admissions through emergency departments during the COVID-19 pandemic, *American Journal of Emergency Medicine*, <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.11.029>
4. Turkish Health Ministry, <https://covid19.saglik.gov.tr/> (Access December 20, 2020)
5. Turkish Health Ministry, <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-68443/covid-19-durum-raporu.html> (Access December 20, 2020)
6. Kıvanç SA, Akova Budak B, Skrijelj E, Tok Çevik M. Demographic Characteristics and Clinical Outcome of Work-related Open Globe Injuries in the Most Industrialised Region of Turkey. *Turk J Ophthalmol.* 2017 ;47(1):18-23.
7. Kıvanç SA, Akova-Budak B, Olcaysü OO, Çevik SG. Socio-demographic status of severely disabled and visually impaired elderly people in Turkey. *Arq Bras Oftalmol.* 2016 ;79(1):24-9.
8. Yıldız M, Kıvanç SA, Akova-Budak B, Özmen AT, Çevik SG. An Important Cause of Blindness in Children: Open Globe Injuries. *J Ophthalmol.* 2016;2016:7173515.
9. Olcaysü OO, Kıvanç SA, Altun A, Çinici E, Altınkaynak H, Ceylan E. Causes of Disability, Low Vision and Blindness in Old Age. *Turkish Journal of Geriatrics.* 2014; 17(1):44-49.
10. Wu C, Patel SN, Jenkins TL, Obeid A, Ho AC, Yonekawa Y. Ocular trauma during COVID-19 stay-at-home orders: a comparative cohort study. *Curr Opin Ophthalmol.* 2020 Sep;31(5):423-426.
11. Pellegrini M, Roda M, Di Geronimo N, Lupardi E, Giannaccare G, Schiavi C. Changing trends of ocular trauma in the time of COVID-19 pandemic. *Eye (Lond).* 2020 Jul;34(7):1248-1250
12. Shah, Mehul & Netralaya, Drashti & Bhasin, Purendra & Jyot, Rayan & Dr, Netralaya & Shah, Shreya & Patel, Heena. (2020). Impact of COVID-19 Lockdown period on Ocular Trauma. 10.21203/rs.3.rs-49393/v1.
13. Poyser A, Deol SS, Osman L, Kuht HJ, Sivagnanasithiyar T, Manrique R, Okafor LO, DeSilva I, Sharpe D, Savant V, Sarodia U, Sarvananthan N, Chaudhuri R, Banerjee S, Burns J, Thomas MG. Impact of COVID-19 pandemic and lockdown on eye emergencies. *Eur J Ophthalmol.* 2020 19:1120672120974944.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Postmenopozal Osteoporozlu Hastalarda Patolojik Kırık Oluşumu Öngörülebilir mi?

Uğur ERTEM, Jale İRDESEL

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

ÖZET

Osteoporoz (OP), kemik kütlelerinde azalma ve kemik kırılabilirliğinde artış ile karakterize metabolik bir kemik hastalığıdır. OP'nin en önemli morbidite ve mortalite nedeni osteoporotik kırık oluşumdur. Postmenopozal osteoporozda (PMO) kırık risk faktörlerini tanımlamak amacıyla yapılan birçok çalışma bulunmasına rağmen, bu çalışmalarda kırık oluşumunda gerçekte hangi risk faktörünün ne kadar etkili olduğu konusundaki bilgiler halen çelişkilidir. Bu çalışmada amaç, PMO'lu hastalarda kırık riskinin öngörülüp öngörülemeyeceğini belirlemektir. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Polikliniği'ne başvuran PMO tanılı 124 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların kırık varlığı ve kırığa neden olabilecek risk faktörleri geriye yönelik olarak tarandı. Hastalar kırık varlığına göre, kırığı olan ve olmayan PMO'lu hastalar olarak iki gruba ayrılarak karşılaştırıldı. PMO'lu hastaların 50'sinde (%40,3) osteoporotik kırık saptanırken, 74 hastada (%59,7) kırık saptanmadı. İki grup arasında yapılan karşılaştırma sonucunda ileri yaş ile kırık oluşumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. Vücut kitle indeksi (VKI), menopoz yaşı, 25(OH) D vitamini düzeyleri, dual-enerji X-ışını absorpsiyometri (DEXA) ile değerlendirilen kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçümü T skorları ile kırık oluşumu arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Sonuçlar kırık oluşumunun tam olarak öngörülmesinin zor olduğunu düşündürmekle birlikte, daha fazla sayıda veri ile yapılacak daha geniş hasta popülasyonunun tarandığı çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Postmenopozal osteoporoz. Kemik mineral yoğunluğu. Patolojik kırık.

Is Pathological Fracture Predictable in Patients with Postmenopausal Osteoporosis?

ABSTRACT

Osteoporosis (OP) is a metabolic bone disease characterized by a decrease in bone mass and an increase in bone fragility. The most important cause of morbidity and mortality of OP is osteoporotic fracture formation. Although there are many studies carried out to define fracture risk factors in postmenopausal osteoporosis (PMO), there is still controversy in these studies about which risk factor is actually effective in fracture formation. The aim of this study is to determine whether fracture risk can be predicted in patients with PMO. 124 patients diagnosed with PMO who admitted to the Physical Medicine and Rehabilitation outpatient department were included in the study. The presence of fractures and risk factors that may cause fractures in these patients were screened retrospectively. The patients were divided into two groups according to the presence of fractures, as patients with PMO with and without fractures and compared. While osteoporotic fractures were found in 50 of the patients with PMO (40,3%), no fractures were found in 74 patients (59,7%). As a result of the comparison between the two groups, a statistically significant relationship was found between advanced age and fracture formation. There was no significant relationship between body mass index (BMI), age at menopause, vitamin 25 (OH) D levels, bone mineral density (BMD) measurement T scores evaluated by dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) and fracture formation. Although the results suggest that it is difficult to accurately predict fracture formation, they suggest that studies that will screen a larger patient population with more data are needed.

Key Words: Postmenopausal osteoporosis. Bone mineral density. Pathological fracture.

Geliş Tarihi: 23.Şubat.2021

Kabul Tarihi: 17.Mart.2021

Dr. Uğur ERTEM
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı,
Bursa
Tel: 0555 600 70 54
E-posta: ugurertertem@uludag.edu.tr

Yazarların ORCID ID Bilgisi:

Uğur ERTEM: 0000-0003-2142-2264

Jale IRDESEL: 0000-0002-1456-9121

Osteoporoz (OP), kemik kütlelerinde azalma ve kemik kırılabilirliğinde artış ile seyreden metabolik bir kemik hastalığıdır¹. OP, günümüzde beklenen yaşam süresinin uzaması ile birlikte en önemli sağlık sorunlarından biri haline gelmiştir. Temel sorun, OP'ye bağlı artmış kırık riskidir. OP'ye bağlı oluşan bu kırıklar önemli oranlarda mortalite ve morbidite nedenidir. Kalça ve vertebra kırıkları mortalite ve morbiditeyle ilişkisi daha belirgin olan kırıklardır ancak ön kol, humerus, pelvis, tibia, fibula ve kosta kırıkları da oluşabilmektedir². OP'nin önlenilebilir ve tedavi edilebilir bir hastalık olduğunu düşünülürse, bu konunun toplum sağlığı

açısından ne kadar önemli olduğu daha çok ortaya çıkar.

OP'de kemik yıkımının artması ve kemik yapımının yaşa bağlı olarak azalması sonucu, denge durumunda olan yapım-yıkım döngüsü yıkım lehine bozulur ve kemik kütlelerinde azalma meydana gelmeye başlar. Özellikle kadınlarda postmenopozal dönemde, ilk yıllarda azalan östrojen düzeylerine paralel olarak kemik kütlelerindeki azalma daha fazladır³. Bu açıdan bakacak olursak postmenopozal osteoporoz (PMO) kırık riskinde artışa yol açan sinsi bir hastalıktır⁴.

Literatürde OP tanısının konulması ve kırık riskinin belirlenmesinde, risk faktörlerinin araştırılıp bunların varlığında dual-enerji X-ışını absorpsiyometri (DEXA) ile kemik mineral yoğunluğunun (KMY) değerlendirilmesi yöntemi yaygın olarak kabul görmüştür⁵.

Hastalarda OP'ye bağlı kırık riskinin belirlenmesi ve gerekli önlemlerin alınması çok önemli bir konudur. KMY'den bağımsız olarak daha önce saptanmış bir vertebral kırık varlığı yeni vertebral kırık gelişme riskinde 4-5 kat artışa yol açmaktadır⁶. Ayrıca doğru tedavi ile kırık riskinde ortaya çıkan azalma, daha şiddetli OP bulunan hastalarda daha fazladır⁷. Bu yüzden bu hastaların tanınması olası bir kırık gelişimini önlemede çok daha yararlı olacaktır.

Yapılan bir çalışmada; hormon replasman tedavisi, yaş, vücut kitle indeksi (VKİ), sigara, alkol kullanımı, ebeveynde OP öyküsü, romatoid artrit, kardiyovasküler hastalık, tip 2 diyabet, astım, trisiklik antidepresan kullanımı, kortikosteroid kullanımı, düşme öyküsü, menopoz yaşı, kronik karaciğer hastalığı, gastrointestinal malabsorpsiyon ve diğer endokrin bozukluklar kadınlarda osteoporotik kırık riski ile anlamlı ve bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur⁸. Bu çalışmada, kalça kırığı için Q Kırık Skoru (QFractureScore) değerlendirmesi, ülkemizde de kırık risk değerlendirmesi için kullanılan Kırık Riski Değerlendirme Aracı (FRAX) algoritmasına kıyasla daha etkili bulunmuştur⁸. Başka bir çalışmada Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı (KOA) olan hastalarda, FRAX skoru ile vertebra kırıklarının prevalansı arasında bir korelasyon bulunmamıştır ve bundan yola çıkarak tek başına ne KMY'nin ne de FRAX skorunun KOA hastalarında vertebra kırıklarının varlığını tahmin edemeyeceği belirtilmiştir⁹. Otoimmün hastalıklarda FRAX skorunun osteoporotik kırıkları öngörmede uygulanabilirliğinin araştırıldığı bir çalışmada, FRAX skorunun romatoid artrit hastalarında kırık olasılığını doğru bir şekilde öngördüğü ama primer Sjögren ve sistemik lupus eritamatozuslu hastalarda kırık riskini tahmin etmede yetersiz olduğu bildirilmiştir¹⁰. Başka bir çalışmada, 50-64 yaş arası PMO'lu kadınlarda, FRAX ve Garvan kırık riski değerlendirme aracının 10 yıllık takip süresince kırık yaşayan ve yaşamayan kadınları ayırt edemediği belirtilmiştir¹¹. Bu çalışmalardan yola çıkarak, kırık risk değerlendirme algoritma ve ölçüle-

rinin kırık riskini öngörmede tam anlamıyla güvenilir bir belirteç olamayacağı düşünülebilir.

OP'de kırık risk faktörlerini tanımlamak amacıyla yapılan birçok çalışma bulunmasına rağmen, bu hastalarda kırık oluşumunda gerçekte hangi risk faktörünün ne kadar etkili olduğu konusundaki bilgiler halen çelişkilidir. Biz de çalışmamızda PMO tanısı alan hastaları inceleyip, fragilite kırığı olan hastalarda kırık oluşumuna neden olabilecek risk faktörlerini belirlemeyi ve bu hastalarda kırık oluşumunun öngörülüp öngörülemediğini belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışma Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon bölümünde retrospektif ve kesitsel olarak gerçekleştirildi. Bu kapsamda 1 Ocak 2020-31 Aralık 2020 tarihleri arasında polikliniğe kayıtlı OP tanısı olan 262 hastanın medikal kayıtları retrospektif olarak incelendi. Tüm hastalara çekilen DEXA femur total, femur boyun ve/veya lomber total vertebra KMY ölçümlerinde T-skorumun $\leq -2,5$ standart sapma (SS) olması durumu OP tanısı olarak kabul edildi. PMO'lu hastalar tespit edildi ve bu hastalardan kırık bulunan hastalar Grup 1, kırık bulunmayan hastalar Grup 2'ye alındı. Bu hastaların kırık varlığı ve kırıkla ilişkisi olabileceğini düşündüğümüz risk faktörleri; yaş, 25(OH) Vitamin D düzeyleri, KMY değerleri, VKİ, menopoz yaşları, sigara kullanımı, alkol kullanımı ve annede kalça kırığı öyküsü geriye yönelik olarak tarandı. Premenopozal dönemde olanlar, sekonder ya da ilaca bağlı OP tanısı olanlar ve PMO tanısı olmasına rağmen hastane veri tabanında sonuçlarına ulaşamayan hastalar istatistiksel analize alınmadı. Çalışma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul onayı alınarak (karar no: 2021-2/19, tarih: 20/01/2021) Helsinki Deklarasyonu İlkeleri uyarınca gerçekleştirildi.

Biyostatistiksel Analiz

Çalışmanın analizleri SPSS (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) istatistiksel analiz programı kullanılarak yapılmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Test sonucuna göre gruplar arası karşılaştırmalarda bağımsız gruplar testi, Pearson Ki-kare testi, student t testi ve Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Sürekli değer alan değişkenler ortalama, standart sapma, median, min.-max. değerleri ile birlikte verilmiştir. Çalışmada istatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

Bulgular

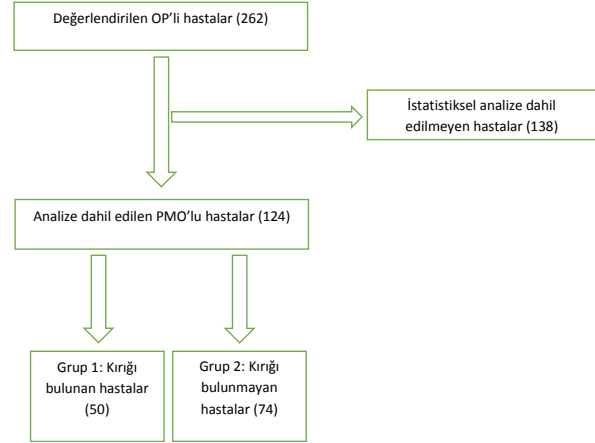
Çalışmaya 262 OP tanılı hasta dahil edildi. Hastane veri tabanında sonuçları eksik olan ve sekonder ya da ilaca bağlı OP tanısı olan 138 hasta istatistiksel analize alınmadı. Çalışma analizleri böylece 124 PMO'lu hasta üzerinden gerçekleştirildi. PMO'lu hastaların 50'sinde (%40,3) osteoporotik kırık saptanırken, 74 hastada (%59,7) kırık saptanmadı (Şekil 1). İki grup arasında yapılan karşılaştırma sonucunda ileri yaş ile kırık oluşumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p < 0,001$). VKİ, menopoz yaşı, 25(OH) D vitamini düzeyleri, DEXA ile değerlendirilen KMY ölçümü T skorları ile kırık oluşumu arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo I). İki grup arasında hastaların sigara ve alkol kullanımına göre ve annede kalça kırığı olup olmamasına göre dağılımı Tablo II'de, grup 1'deki hastaların kırık bulunan bölgelere göre dağılımı Tablo III'de gösterilmiştir.

Tablo I. Risk faktörleri ile postmenopozal osteoporotik kırık arasındaki ilişki

	Grup 1 (kırıklı PMO)	Grup 2 (kırısız PMO)	P değeri
Yaş (ortalama±standart sapma)	69,74±8,61	62,64±8,29	<0,001
VKİ (ortalama±standart sapma)	26,39±5,16	26,33±4,28	0,94
Lomber total T skoru (medyan (min/max))	-2,65 (-4,50/-1,40)	-2,80 (-4,60/-0,90)	0,24
Femur boyun T skoru (ortalama±standart sapma)	-2,18±0,61	-2,12±0,71	0,59
Femur total T skoru (ortalama±standart sapma)	-1,73±0,75	-1,53±0,77	0,15
Menopoz yaşı (medyan (min/max))	48 (39/55)	48 (40/55)	0,09
25(OH) D vitamini düzeyi (medyan (min/max))	29,75 (4,40/94,50)	25,00 (4,50/96,20)	0,10

Tablo II. PMO'lu hastaların sigara ve alkol kullanımına ve annede kalça kırığı olup olmamasına göre dağılımı

	Grup 1 (kırıklı PMO) (n, (%))	Grup 2 (kırısız PMO) (n, (%))
Sigara		
Kullanan	4 (%8,0)	5 (%6,8)
Kullanmayan	46 (%92,0)	69 (%93,2)
Alkol		
Kullanan	2 (%4)	2 (%2,7)
Kullanmayan	48 (%96)	72 (%97,3)
Annede kalça kırığı		
Var	3 (%6,0)	4 (%5,4)
Yok	46 (%94,0)	70 (%94,6)



Şekil 1. Çalışma akış şeması

Tablo III. Kırığı olan PMO'lu hastaların kırık bulunan bölgelere göre dağılımı

Kırık bölgeleri	n, (%)
Vertebral kırık	33 (%66,0)
Kalça kırığı	7 (%14,0)
Diğer alanlarda kırık	10 (%20,0)

Tartışma ve Sonuç

Vertebra kırığı riskiyle ilgili yayınlanmış epidemiyolojik veriler, kemik kütlesi azalmış ve 50 yaşın üzerindeki kadınlarda %42 oranında kırık oluştuğunu göstermiştir¹². Bizim çalışmamızda da literatüre benzer şekilde PMO'lu hastaların %40,3'ünde osteoporotik kırık saptandı.

Yapılan çalışmalarda genel olarak ileri yaş ile osteoporotik kırık oluşumunun ilişkili olduğu saptanmıştır¹³⁻¹⁵. Bizim çalışmamızda da literatürü destekler şekilde ileri yaş ile kırık oluşumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı.

Literatürde birçok çalışmada düşük 25(OH) vitamin D düzeyleri ile osteoporotik kırık oluşumunun ilişkili olduğu belirtilmektedir¹⁶⁻¹⁸. Bunun aksini gösteren çalışmalar da mevcuttur. Aul ve ark. sadece çok düşük 25(OH) vitamin D düzeylerini (< 12 ng/mL) el bileğinde artmış kırık riski ile ilişkili bulmuşlar, total osteoporotik kırık riski ile ilişkili bulmamışlardır¹⁹. Çalış ve ark. kırığı olan ve olmayan Parkinson hastalarında 25(OH) vitamin D düzeyleri ile osteoporotik vertebral kırık oluşumunun ilişkili olmadığını saptamışlardır²⁰. Bizim çalışmamızda da 25(OH) vitamin D düzeyleri ile kırık oluşumu arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Düşük KMY değerleri ile osteoporotik kırık oluşumu arasında ilişki olduğu birçok çalışmada bildirilmiştir²¹⁻²³. Ancak bu ilişkinin aksini düşündürülen çalışmalar da vardır. Literatürde KMY değerlerine göre osteopenili hastalarda da kırık geliştiğini destekleyen yayınlar

mevcuttur^{24,25}. Buradan hareketle çalışmalarda KMY'nin kırık olasılığını öngöremeyeceği, bu nedenle osteopenili hastalarda başka skorlamalara gereksinim olduğu belirtilmiştir^{25,26}. Bizim çalışmamızda da KMY ile kırık oluşumu arasında ilişki saptanmadı. Femur total ve femur boyun T skorları kırık bulunan hastalarda daha düşük olsa da istatistiksel fark bulunamadı. Bizim çalışmamız KMY'nin kırık riskini öngörmeye tek başına yeterli olmadığını ve hastaların risk faktörleriyle bütüncül olarak değerlendirilmesinin gerektiğini düşündürmektedir.

Düşük VKİ OP için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir²⁷. Yapılan bir çalışmada VKİ ile vertebra kırık oluşumu arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır²⁸. Başka bir çalışmada kadınlarda VKİ ve kırık riski arasındaki ilişkinin karmaşık olduğu ve farklı iskelet bölgeleri arasında değişiklik gösterdiği belirtilmiştir. Aynı çalışmada yüksek VKİ değerinin çoğu osteoporotik kırık bölgesi için koruyucu bir faktör olmaya devam ettiği belirtilmiştir²⁹. Başka bir çalışmada kırığı bulunan PMO'lu kadınlarda VKİ (31,68 kg/m²) kırığı bulunmayan PMO'lu kadınlara göre (30,04 kg/m²) daha yüksek bulunmuştur³⁰. Bizim çalışmamızda kırık oluşumu ile VKİ arasında ilişki saptanmadı. Literatürde de genel olarak artmış VKİ'nin OP için koruyucu olduğu ama kırık riski ile ilişkisinin çelişkili bulunduğu düşünülürse, sonucumuzun literatür ile uyumlu olduğu söylenebilir.

Yapılan bir çalışmada erken menopoz yaşı, lomber KMY ile ilişkili bulunmamış, fakat femur KMY'de azalma ile ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmada hastalar kırık riski açısından değerlendirilmemiştir³¹. Başka bir çalışmada menopoz öncesi fertil dönem süresi ile osteoporotik kırık oluşumu arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır². Anagnostis ve ark. erken menopoz yaşını yüksek kırık riski ile ilişkili bulmuşlardır³². Literatürde bu konuda kesin bilgiler olmamakla birlikte, erken menopoz yaşının kırık riskini arttırabileceği düşünülmektedir³³. Bizim çalışmamızda ise literatürden farklı olarak menopoz yaşı ve kırık oluşumu arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Çalışmamızda ayrıca kırık risk faktörleri arasında gösterilen; annede kalça kırığı öyküsü, sigara ve alkol kullanımı açısından iki grubun benzer şekilde dağıldığı belirlendi.

Bu çalışmanın zayıf yönleri arasından en önemlisi, hastaların geriye dönük olarak seçilmesidir. Buna bağlı olarak PMO'lu hastalarda kırık risk faktörlerinin tümü değerlendirilemedi. Ayrıca tek merkezli bir çalışma olup hasta sayısı sınırlı olduğundan, sonuçlarımız tüm PMO'lu hastaları temsil etmeyebilir.

Sonuç olarak, PMO'lu hastalarda kırık oluşumu en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinin başında gelmektedir. Sonuçlar kırık oluşumunun tam anlamıyla öngörülmesinin zor olduğunu düşündürmekle birlikte, daha fazla sayıda veri ile yapılacak daha geniş

hasta popülasyonunun tarandığı çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşündürmektedir.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik

Araştırmalar Etik Kurulu.

Onay Tarihi: 20.01.2021

Karar No: 2021-2/19

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: U.E.; Veri toplama ve işleme: U.E., J.İ.; Analiz ve verilerin yorumlanması: U.E., J.İ.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: U.E., J.İ.

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Bu makalede yer alan çalışmalar için finansal destek alınmamıştır. Dr. Aytül Coşar Ertem ve Dr. Melike Şeyda Dağdelen'e istatistiksel analizler konusundaki desteklerinden dolayı teşekkür ederiz.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. TFTR Derneği Osteoporoz Çalışma grubu. Postmenopozal Osteoporoz Tanı ve Tedavisinde Kanıta dayalı öneriler. TFTR Derneği Osteoporoz Çalışma grubu uzlaşma raporu 2017;1:13.
2. Odabaşı E, Turan M, Bilgiç S, Kutlu M. Osteoporotik kırıkların Doğum Sayısı ve Fertil Dönem Süresi ile İlişkisi. TAF Prev Med Bull 2009;8(1):1-4.
3. Altunbayrak O. Pasif Sigara İçimi Postmenopozal Osteoporoz İçin Bir Risk Faktörü müdür? (Uzmanlık Tezi). İstanbul: İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2008.
4. Bozbeş I, Yalçın AP. Postmenopozal Osteoporoz Tedavisinde Stronsiyum Ranelat. Turk J Rheumatol 2009;24:149-55.
5. Kanis JA, Borgstrom F, Laet CD, et al. Assessment of fracture risk. Osteoporos Int. 2005;16:581-9.
6. Ross PD, Davis JW, Epstein RS, Wasnich RD. Pre-existing fractures and bone mass predict vertebral fracture incidence in women. Ann Intern Med. 1991;114(11):919-23.
7. Coughlan T, Dockery F. Osteoporosis and fracture risk in older people. Clin Med (Lond). 2014 Apr;14(2):187-91.
8. Hippisley-Cox J, Coupland C. Predicting risk of osteoporotic fracture in men and women in England and Wales: prospective derivation and validation of QFractureScores. BMJ. 2009 Nov 19;339:b4229.
9. Ogura-Tomamatsu H, Asano K, Tomamatsu K, et al. Predictors of osteoporosis and vertebral fractures in patients presenting with moderate-to-severe chronic obstructive lung disease. COPD. 2012 Aug;9(4):332-7.
10. Lai EL, Huang WN, Chen HH, et al. Ten-year fracture risk by FRAX and osteoporotic fractures in patients with systemic autoimmune diseases. Lupus. 2019 Jul;28(8):945-53.
11. Crandall CJ, Larson J, LaCroix A, et al. Predicting Fracture Risk in Younger Postmenopausal Women: Comparison of the Garvan and FRAX Risk Calculators in the Women's Health Initiative Study. J Gen Intern Med. 2019 Feb;34(2):235-42.
12. Lindsay R, Pack S, Li Z. Longitudinal progression of fracture prevalence through a population of postmenopausal women with osteoporosis. Osteoporos Int. 2005 Mar;16(3):306-12.
13. Ma X, Xia H, Wang J, et al. Re-fracture and correlated risk factors in patients with osteoporotic vertebral fractures. J Bone Miner Metab. 2019 Jul;37(4):722-8.

Osteoporoz ve Kırık

14. Yusuf AA, Hu Y, Chandler D, Crittenden DB, Barron RL. Predictors of imminent risk of fracture in Medicare-enrolled men and women. *Arch Osteoporos*. 2020 Aug 3;15(1):120.
15. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2019 Jan;30(1):3-44.
16. Çolak Y, Afzal S, Nordestgaard BG. 25-Hydroxyvitamin D and Risk of Osteoporotic Fractures: Mendelian Randomization Analysis in 2 Large Population-Based Cohorts. *Clin Chem*. 2020 May 1;66(5):676-85.
17. Looker AC. Serum 25-hydroxyvitamin D and risk of major osteoporotic fractures in older U.S. adults. *J Bone Miner Res*. 2013 May;28(5):997-1006.
18. Cauley JA, Parimi N, Ensrud KE, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and the risk of hip and nonspine fractures in older men. *J Bone Miner Res*. 2010 Mar;25(3):545-53.
19. Aul AJ, Dudenkov DV, Mara KC, et al. The relationship of 25-hydroxyvitamin D values and risk of fracture: a population-based retrospective cohort study. *Osteoporos Int*. 2020 Sep;31(9):1787-99.
20. Çalış HT, Sütbeyaz ST, Sunkak S, et al. Osteoporotic Fractures and Posture Problem in Association with Vitamin D Level in Patients with Parkinson's Disease. *Turk J Osteoporos* 2017;23:16-20.
21. Trajanoska K, Morris JA, Oei L, et al. Assessment of the genetic and clinical determinants of fracture risk: genome wide association and mendelian randomisation study. *BMJ*. 2018 Aug 29;362:k3225.
22. Chalhoub D, Orwoll ES, Cawthon PM, et al. Areal and volumetric bone mineral density and risk of multiple types of fracture in older men. *Bone*. 2016 Nov;92:100-6.
23. Holmberg TF, Rubin KH, Brixen K, Tolstrup JS, Bech M. Fracture risk prediction using phalangeal bone mineral density or FRAX®-A Danish cohort study on men and women. *J Clin Densitom*. Jan-Mar 2014;17(1):7-15.
24. Hillier TA, Cauley JA, Rizzo JH, et al. WHO absolute fracture risk models (FRAX): do clinical risk factors improve fracture prediction in older women without osteoporosis?. *J Bone Miner Res*. 2011 Aug;26(8):1774-82.
25. Schuit SCE, Klift MVD, Weel AEAM, et al. Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam Study. *Bone*. 2004 Jan;34(1):195-202.
26. Miller PD, Barlas S, Brenneman SK, et al. An approach to identifying osteopenic women at increased short-term risk of fracture. *Arch Intern Med*. 2004 May 24;164(10):1113-20.
27. Ravn P, Cizza G, Bjarnason NH, et al. Low body mass index is an important risk factor for low bone mass and increased bone loss in early postmenopausal women. *J Bone Miner Res*. 1999;14(9):1622-7.
28. Kaze AD, Rosen HN, Paik JM. A meta-analysis of the association between body mass index and risk of vertebral fracture. *Osteoporos Int*. 2018 Jan;29(1):31-9.
29. Johansson H, Kanis JA, Oden A, et al. A meta-analysis of the association of fracture risk and body mass index in women. *J Bone Miner Res*. 2014 Jan;29(1):223-33.
30. Poiana C, Carsote M, Radoi V, Mihai A, Capatina C. Prevalent osteoporotic fractures in 622 obese and non-obese menopausal women. *J Med Life*. 2015;8(4):462-6.
31. Onat ŞŞ, Delialioğlu SÜ, Özel S. The Relationship Between Osteoporotic Risk Factors and Bone Mineral Density. *Turkish Journal of Osteoporosis* 2013;19:74-80.
32. Anagnostis P, Siolos P, Gkekakos NK, et al. Association between age at menopause and fracture risk: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2019 Feb;63(2):213-24.
33. Lips P, Van Schoor NM. Quality of life in patients with osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2005;16:447-55.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Semen Parametrelerinin ve İnseminasyon Öncesi Hazırlık Periyodunun İntrauterin İnseminasyon Başarısına Etkisi

Seda IŞIKLAR¹, Kiper ASLAN², Cihan ÇAKIR³, Işıl KASAPOĞLU²,
Gürkan UNCU², Berrin AVCI³

- ¹ Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıp-Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Bursa.
² Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Bursa.
³ Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Üremeye yardımcı tedavi (ÜYT) uygulamalarında ilk basamak olan intrauterin inseminasyonda (IUI) kadın yaşı, vücut kitle indeksi (VKİ), stimülasyon süresi, abstinens süresi ve semen parametreleri başarıyı etkileyen prognostik faktörler arasındadır. Her ÜYT merkezinin rutin tedavi yaklaşımları ve laboratuvar uygulamaları sonucunda elde ettiği klinik başarı dikkate alınarak kendi prognostik faktörleri oluşturulmalı ve tedavi sürecinin yönetimi bu perspektifte düzenlenmelidir. Bu retrospektif çalışmada Ocak 2019-Şubat 2020 tarihleri arasında ÜYT merkezimizde gerçekleştirilen 245 IUI siklusu değerlendirilmiştir. IUI tedavisi uygulanan hastaların etiyoloji, yaş, VKİ, ejakülata yıkama öncesi ve yıkama sonrası sperm parametreleri, abstinens süresi ve ejakulat yıkama işlemi boyunca geçen zaman periyotları değerlendirilmiştir. Kadın ve erkek yaşı, kadın VKİ, etiyoloji, infertilite süresi, siklus sayısı ve abstinens süresi bakımından gruplar arası farklılık saptanmazken, erkek VKİ artışının gebelik başarısını azalttığı saptandı. Semen volümü, yıkama öncesi ve sonrası sperm konsantrasyonu ve total motil sperm sayısının gebelik başarısı açısından belirleyici etkisinin olmadığı, yıkama sonrası motil sperm ve immotil sperm yüzdesinin belirleyici olduğu görüldü. Numune verilmesi ve yıkama sonrasında IUI işlemine kadar geçen sürelerin klinik başarıyı etkilemediği, fakat yıkama öncesi uzun inkübasyon süresinin gebelik şansını azalttığı saptandı. Küçük örneklem grubuyla yapılan bu çalışmada IUI tedavisinde klinik başarıda yıkama öncesi semen parametrelerinin belirleyici bir etkisinin olmadığı, erkek obezitesi ve numune hazırlama süreçlerinin prognostik faktörler olarak göz önünde bulundurulması gerektiği sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: İnfertilite. İntrauterin inseminasyon. Prognostik faktörler. Gebelik oranları, Sperm parametreleri.

The Effect of Semen Parameters and Insemination Preparation Period on Intrauterine Insemination Success

ABSTRACT

In intrauterine insemination (IUI), which is the first step in assisted reproductive techniques (ART), female age, body mass index (BMI), stimulation time, abstinence duration and semen parameters are among prognostic factors that affect success. Considering clinical success achieved by each ART center as a result of routine treatment approaches and laboratory practices, its prognostic factors should be established and management of the treatment process should be arranged in this perspective. In this retrospective study, 245 IUI cycles performed in our ART center between January 2019 and February 2020 were evaluated. Etiology, age, BMI, sperm parameters of ejaculate before and after washing, abstinence duration and time periods during ejaculate preparation were evaluated. While there was no difference between groups in terms of female and male age, female BMI, etiology, duration of infertility, number of cycles and abstinence duration, it was found that increased male BMI decreased pregnancy success. It was observed that semen volume, sperm concentration before and after washing and total motile sperm count did not have a determining effect on pregnancy success, and the percentage of motile sperm and immotile sperm after washing was determinant. It was determined that the time from sampling and washing to the time of IUI procedure did not affect clinical success, but the long incubation period before washing decreased the pregnancy rate. In this study conducted with a small sample group, it was concluded that pre-wash semen parameters do not have a determinant effect on clinical success in IUI treatment, and male obesity and sample preparation processes should be considered as prognostic factors.

Key Words: Infertility. Intrauterine insemination. Prognostic factors. Pregnancy rates. Sperm parameters.

Geliş Tarihi: 13.Ocak.2021
Kabul Tarihi: 24.Mart.2021

Dr. Berrin AVCI
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı,
Bursa.
Tel: 0532 564 99 07
E-posta: berrin@uludag.edu.tr

Yazarların ORCID ID Bilgisi:
Seda IŞIKLAR: 0000-0003-3922-2009
Kiper ASLAN: 0000-0002-9277-7735
Cihan ÇAKIR: 0000-0002-8332-7353
Işıl KASAPOĞLU: 0000-0002-1953-2475
Gürkan UNCU: 0000-0001-7660-8344
Berrin AVC: 0000-0001-8135-5468

Düzenli cinsel ilişkiye ve herhangi bir kontrasepsiyon yöntemi uygulanmamasına rağmen, 1 yıl içinde gebelik elde edilememesi infertilite olarak tanımlanmaktadır¹. Reprodüktif dönemdeki çiftlerin yaklaşık %10-15'inde infertilite gözlemlenmektedir. İnfertilite etiyo-lojisinde %30-40 oranında erkek faktör, %40-50 oranında kadın faktör ve %20-25 oranında hem kadın hem de erkek faktör rol oynamaktadır². Tedavi basamaklarına bakıldığında, intrauterin inseminasyon (IUI) yardımcı üreme tekniklerinin ilk basamaklarından biridir. IUI, ovulasyon zamanında düşük volümde, konsantrasyonun uterin kaviteye verilmesini kapsamaktadır. Teorik olarak daha çok sayıda motil spermatozoanın, serviksi ekarte ederek, oosite ulaşımı sağlanır³. Son yıllarda yapılan randomize kontrollü çalışmalarda, ilk tedavi seçeneği olarak IUI desteklenmektedir⁴⁻⁶.

IUI yardımcı üreme teknikleri arasında düşük maliyetli, kolay ve minimal invazif bir yöntem olması yönüyle önem arz etmektedir. Literatür incelendiğinde IUI uygulanan çiftlerde başarı oranının %8-22 arasında olduğu tespit edilmiştir⁷.

Başarının artırılması için IUI uygulanacak olan infertil hastaların belirli kriterler ile belirlenmesi ve gebelik sonuçlarını etkileyebilecek prognostik faktörlerin bilinmesi önemlidir. Klinik başarıyı etkileyen faktörler dikkate alınarak ve uygun ovaryan stimülasyon yöntemini IUI için uyarlayarak gebeliğin daha erken elde edilmesi amaçlanmaktadır⁸. Yapılan birçok çalışmada IUI başarısını ve klinik gebeliği etkileyebileceği düşünülen yaş, abstinens süresi, vücut kitle indeksi (VKİ), semen parametreleri, infertilite ve stimülasyon süreleri gibi çeşitli prognostik faktörler incelenmiştir.

Çalışmamızın amacı, retrospektif olarak merkezimizin IUI başarısında prognostik faktörlerini belirlemek ve bu prognostik faktörlerin gebeliğe etkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Çalışma kapsamında retrospektif olarak, Bursa Uludağ Üniversitesi Üremeye Yardımcı Tedavi Merkezi'nde Ocak 2019-Şubat 2020 arasında gerçekleştirilen 245 IUI siklusu değerlendirildi. IUI klinik başarısı dikkate alınarak, Grup-1 (β -hCG+, n=30) ve Grup-2 (β -hCG-, n=215) olmak üzere 2 grup oluşturuldu. Çalışmaya dahil edilen hastaların infertilite etiyo-lojisi, yaş, kilo, VKİ, abstinens süresi, ejakulatın yıkama öncesi, yıkama sonrası semen parametreleri ve ejakulat yıkama işlemi boyunca geçen zaman periyotları değerlendirildi. Çalışma için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (04.11.2020 tarih ve 2020-19/25sayılı karar).

Elde edilen veriler 2 grup arasında karşılaştırıldı ve SPSS software 23.0 yazılımı kullanılarak istatistiksel analiz gerçekleştirildi.

İnfertilite etiyo-lojisinin değerlendirilmesi

Çiftin infertilite etiyo-lojisini tanımlamak için 3-7 günlük cinsel perhiz sonrası sperm analizi gerçekleştirildi. Menstruasyonun 3. günü hormonal analizler yapıldı. Ovulasyon değerlendirmesi siklusun 22-24. günleri arasında serum progesteron ölçümü ile yapıldı. Bulgulara göre infertilite etiyo-lojileri açıklanamayan infertilite, tubal faktör, anovulasyon, erkek faktörü, düşük over rezervi (DOR) ve endometriozis olarak sınıflandırıldı. Sperm sayısı 15 milyon/ml'nin altında olan hastalar oligospermi olarak, motilite değerlendirmesinde ileri hızlı hareketli sperm yüzdesi (A tipi hareket) %32'in altında veya hızlı ve yavaş ileri hareketli sperm yüzdesi toplamı (A+B) %40'ın altında olan hastalar astenospermi olarak değerlendirildi⁹. Ovuluar, HSG'si normal ve erkek faktörü bulunmayan hastalar "açıklanamayan infertilite" olarak tanımlandı.

Ovulasyon İndüksiyonu (OI)

Ovulasyon indüksiyonu (OI) için aromataz inhibitörü (letrozol) ve rekombinant FSH (rFSH) preparatları birlikte kullanıldı. rFSH ile yapılan ovulasyon indüksiyonlarında tedavi dozu menstruasyonun 2. günü kilo, yaş ve USG'de antral follikül sayısına göre belirlenmek üzere, 3 gün letrozol 2.5mg 2x1 tb ve 50-150 IU arasında değişen dozlarla rFSH başlandı. Tedavi başlangıcının 7. günü serum östrodiol düzeyi ölçümü ve transvajinal ultrasonografi ile foliküler gelişim değerlendirildi. Tedavi başlangıcından 7 gün sonra yapılan ultrasonografide overlerde 10 mm'nin üzerinde folikül görülmezse günlük doz 37,5-75-112,5-150 IU şeklinde artırıldı. Maksimum doz 225 IU olarak belirlendi. Folikül büyüklüğüne göre monitörizasyon yapılacak günler belirlendi. Kontroller sırasında >10 mm folikül görüldüğünde folikül çapı 18 mm olana kadar aynı dozda devam edildi. Folikül çapı 18 mm olunca foliküler matürasyonu ve ovulasyonu tetiklemek için 10000 IU insan koryonik gonadotropini (hCG) uygulandı. hCG günü >16 mm üzerinde > 3 follikül sayısına sahip IUI siklusları çoğul gebelik riski ve hipertimülasyon dolayısıyla iptal edilmiştir. Bu kapsamda iptal edilen sikluslar çalışmaya dahil edilmemiştir. Siklusun 21. günü tüm hastalarda ovulasyon progesteron ölçümüyle değerlendirildi. Tüm sikluslarda hCG uygulandıktan 36-40 saat sonra inseminasyon sonrası luteal faz desteği yapıldı.

Numune Alımı, Semen Analizi ve Yıkama Protokolü

Hastadan kimlik kontrolüyle birlikte semen örnekleri laboratuvar elemanı tarafından teslim alındı. Numune kabının hastaya teslim edildiği saat ve numunenin teslim alındığı saat kaydedilerek, numune verme süresi (t-1) hesaplandı. Daha sonra örnekler inkübatörde semen likefiye (minimum 15 dk, maksimum 60 dk) oluncaya kadar bekletildi. Likefaksiyonun gerçekleşmesi için numunenin inkübatöre konulduğu saat kay-

İntrauterin İnseminasyon Sikluslarında Prognostik Faktörler

dedildi. Likefaksiyon aşamasından sonra semen pipet- lenerek homojenize edildi, volümü kaydedildi ve Makler kamarada değerlendirildi. Sperm konsantrasyonunu ve motilite değerlendirilmesi gerçekleştirildi. Motilite değerlendirmesinde, ileri hızlı sperm yüzdesi (A tipi hareket), ileri yavaş sperm yüzdesi (B tipi hareket), yerinde hareketli sperm yüzdesi (C tipi hareket), hareketsiz sperm yüzdesi (D tipi hareket) tespit edildi. İntrauterin inseminasyon için semen hazırlığında tüm olgularda dansite-gradient yıkama yöntemi uygulandı. Yıkama protokolüne başlanılan saat kaydedilerek yıkama öncesi inkübatörde bekleme (likefaksiyon + yıkama öncesi bekleme) süresi (t-2) hesaplandı. Sperm konsantrasyonuna bağlı olarak dansite-gradient solüsyon miktarları belirlendi. Yıkama prosedüründe normal sperm konsantrasyonuna sahip (≥ 15 mil/ml) olan hasta grubunda 1ml, sperm konsantrasyonunu < 15 mil/ml olan hasta grubunda 0,5ml dansite-gradient solüsyonları (ISolate, FUJIFILM, IRVINE SCIENTIFIC, USA) kullanıldı. Bir konik tüp içerisine 90° lık gradient mediumundan aktarıldı. Bunun üzerine 45° lık gradient mediumu tüpün çeperinden yavaşça bırakıldı. Likefiye olmuş semen numunesinin tamamı pastör pipeti yardımıyla yavaşça homojenize edildikten sonra tamamı gradient mediumu üzerine çeperden yavaşça bırakıldı ve 500 g'de 15 dakika santrüfjü edildi.

Süre bitiminde süpernatant kısım atıldı, dipteki pelet üzerine yıkama mediumundan (G-IVF PLUS, VITROLIFE, SWEDEN) 3 ml eklenerek resüspanse edildi. 300 g'de 10 dakika daha santrüfjü edildi. Santrifüj sonrası dipte 0,5 ml son hacim kalacak şekilde süpernatant kısmı alındı ve pasteur pipeti yardımıyla 5 ml'lik tüpe aktarıldı. İnseminasyon aşamasına kadar, yıkanan sperm numunesi, 5 ml'lik tüp içerisinde inkübatör içinde bekletildi. Yıkama sonrası numunenin inkübatöre konulduğu saat kaydedildi. Yıkanan numunenin inseminasyon için klinisyene teslim edildiği saat kaydedilerek, yıkama sonrası inkübatörde bekleme süresi (t-3) hesaplandı. Son olarak numunenin teslim alındığı saat ve inseminasyon saati arasında geçen toplam süre (t-4) hesaplandı. Numune verme süresi (t-1), yıkama öncesi (t-2) ve yıkama sonrası (t-3) inkübatörde bekleme süreleri ve numune verilmesi-inseminasyon zamanı arasında geçen süre (t-4) dakika cinsinden kaydedilerek, Grup 1 ve Grup 2 arasında karşılaştırmalı analizi yapıldı.

İnseminasyon Yöntemi ve Klinik Takip

Hazırlanmış 0,5 ml total volümdeki sperm enjektöre çekildi. Klinisyen tarafından inseminasyon kateterine enjektör takılarak, yavaşça intrauterin kaviteye 0,5 ml total volümdeki sperm enjekte edildi. Hasta 10 -15 dakika dinlendirildikten sonra normal aktivitelerin yapılabileceği ile ilgili bilgilendirildi.

Hastaların inseminasyon gününden sonraki 15. gün serum β -hCG düzeylerine bakıldı. Test sonucu

5mIU/ml üzerinde olan hastalar β -hCG pozitif olarak Grup 1'e; 5mIU/ml altında olan hastalar (β -hCG negatif) olarak Grup 2'ye dahil edildi.

İstatistiksel Analiz

Verinin istatistiksel analizi SPSS v23.0 istatistik paket programında yapıldı. Verinin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Tanımlayıcı istatistikler medyan, minimum, maksimum (nonparametrik dağılım) olarak belirtildi. Normal dağılım göstermeyen veri için gruplar arası karşılaştırmada Mann-Whitney U testi kullanıldı. Hasta karakteristik özellikleri ile implantasyon arasındaki ilişkiyi araştırmak için Sperman Korelasyon testi ve Logaritmik Regresyon Analizi yapıldı. Anlamlılık düzeyi $p \leq 0,05$ olarak belirlendi.

Bulgular

Çalışma grubu 1 ve 2'de sırasıyla ortalama kadın yaşı 31 (22-40) ve 30 (21-41), erkek yaşı 32,5 (24-46) ve 33 (24-46), infertilite süresi 4 (1-12) ve 3 (1-15) yıl idi. IUI siklus sayısı Grup 1'de 2 (1-3), Grup 2'de 2(0-7) olarak tespit edildi. Siklus başına %12,2 oranında implantasyon elde edildi. Hasta gruplarının demografik özellikleri Tablo I'de verilmiştir. Erkek VKİ dışında hasta demografik özellikleri arasında bir fark bulunmamıştır (Tablo I).

Tablo I. Hastaların demografik özellikleri.

	Grup 1 β -hCG + (n=30) median (min-max)	Grup 2 β -hCG - (n=215) median (min-max)	p değeri
Yaş (yıl)			
Erkek Yaş	32,5 (24-46)	33 (24-46)	$p > 0,05$
Kadın Yaş	31 (22-40)	30 (21-41)	$p > 0,05$
BMI (kg/m ²)			$p > 0,05$
Kadın BMI	25,2 (17,8-33,3)	25,0 (17,6-39,6)	$p > 0,05$
Erkek BMI	27,5(20,5-36,7)	25,8 (17,5-42,4)	0,037*
İnfertilite Süresi (yıl)	4 (1-12)	3 (1-15)	$p > 0,05$
Abstinens süresi	3 (1-7)	3 (1-20)	$p > 0,05$
AMH	2,6 (0,51-12,2)	2,7 (0,02-30,4)	$p > 0,05$
Bazal FSH (mIU/ml)	4,9 (3,5-7,9)	5,3 (0-17)	$p > 0,05$
Bazal LH (mIU/ml)	3,4 (1-61)	3,9 (0-49)	$p > 0,05$
Bazal E ₂ (ng/mL)	42,5 (10-91)	37 (0-226)	$p > 0,05$
IUI Siklus Sayısı	2 (1-3)	2 (0-7)	$p > 0,05$
AFC sayısı	10 (1-27)	13 (1-30)	$p > 0,05$
Total Gonadotropin Dozu	450 (337,5-600)	412,5 (300-600)	$p > 0,05$
hCG Günü Preovulatar Folikül Sayısı	1 (1-2)	1 (1-2)	$p > 0,05$

Mann-Whitney U Test * $p < 0,05$. BMI: vücut kitle indeksi, AMH: anti-mullerian hormon, FSH: folikül stimulan hormon, LH: luteinizan hormon, E₂: estradiol, AFC: antral folikül sayısı.

İnfertilite etyolojileri Tablo II'de belirtilmektedir. Grup 1 ve Grup 2'de infertilite etiyolojilerine bakıldığında her iki grupta açıklanamayan infertilite insidansının daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Grup 1'de açıklanamayan infertilite insidansı %36,6 iken, Grup 2'de açıklanamayan infertilite insidansı %56,7 olarak tespit edildi. (Tablo II).

Tablo II. Çalışma gruplarında infertilite etiyolojilerinin oranı

İnfertilite etiyolojisi	Grup 1 β-hCG + (n=30)	Grup 2 β-hCG - (n=215)
Açıklanamayan	11 (% 36,6)	122 (%56,7)
Tubal faktör	0 (%0)	4 (%2)
Anovulasyon	13 (%43,3)	46 (%21,7)
Erkek faktör	1 (%3,3)	5 (%2,5)
Düşük over rezervi (DOR)	4 (%13,5)	27 (%13,2)
Endometriyozis	1 (%3,3)	11 (% 5,4)

Yıkama öncesi ve sonrası semen volümü, sperm konsantrasyonu, motilitesi ve total progresif motil sperm sayısı (TPMSS) değerleri Tablo III'te verilmiştir. Grup 1 (β-hCG+) ve Grup 2 (β-hCG-) arasında yıkama öncesi sperm parametreleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (Tablo III).

Tablo III. Yıkama öncesi ve yıkama sonrası sperm parametreleri

		Grup 1 β-hCG + (n=30)	Grup 2 β-hCG - (n=215)	p değeri
YIKAMA ÖNCESİ	Volüm (ml)	3,75 (0,5-6)	3,5 (0,5-8,5)	p>0.05
	Konsantrasyon (mil/ml)	35 (9-210)	47 (3-273)	p>0.05
	Motilite (%)	60 (22-90)	62 (10-95)	p>0.05
	Motilite (%a)	46 (0-83)	49 (0-90)	p>0.05
	Motilite (%b)	10,5 (3-43)	10 (0-71)	p>0.05
	Motilite (%c)	3 (0-23)	4 (0-46)	p>0.05
	Motilite (%d)	37,5 (10-74)	33 (5-89)	p>0.05
	TPMSS	9,93(1,49-94,5)	12,6 (0,5-110,5)	p>0.05
YIKAMA SONRASI	Volüm (ml)	0,5	0,5	p>0.05
	Konsantrasyon (mil/ml)	56 (24-329)	88 (6 -347)	p>0.05
	Motilite (%)	85 (42-96)	78 (13-115)	0,016*
	Motilite (%a)	77,1 (33-92)	70 (7-97)	0,029*
	Motilite (%b)	8,5 (0-27)	5 (0-63)	p>0.05
	Motilite (%c)	0,1 (0-9)	1 (0-30)	p>0.05
	Motilite (%d)	12,5 (2-54)	20 (0-87)	0,02*
	TPMSS	24 (8,5-149,7)	30,6 (0,9-150,3)	p>0.05

Mann-Whitney U Test, *p<0.05. TPMSS: Total Progressif Motil Sperm Sayısı.

Grup 1 ve Grup 2 arasında yıkama sonrası sperm parametreleri karşılaştırıldığında, total motilitenin ve ileri hızlı motil sperm yüzdesi ile hareketsiz sperm yüzdesinin gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdiği görülmüştür. Gruplar arasında yıkama öncesi ve yıkama sonrası TPMSS karşılaştırıldığında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir.

Grup 1'de total motilite ve ileri hızlı sperm sayısının anlamlı olarak daha yüksek olduğu, bununla birlikte hareketsiz sperm yüzdesinin ise anlamlı olarak daha düşük olduğu görülmüştür (Tablo III).

Numunenin alınmasından inseminasyon saatine kadar geçen süreler; numune verme süresi (t-1), yıkama öncesi inkübatörde bekleme (likefaksiyon+ yıkama öncesi bekleme) süresi (t-2), yıkama sonrası inseminasyona kadar geçen süre (t-3) ve numune verilmesi ile inseminasyon arasında geçen süre (t-4) Tablo IV'te verilmiştir. Sadece Grup 1'de yıkama öncesi inkübatörde bekleme süresinin (t-2) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğu saptanmıştır (Tablo IV).

Tablo IV. Yıkama periyodunda geçen süreler

	Grup 1 β-hCG + (n=30) median (min-max)	Grup 2 β-hCG - (n=215) median (min-max)	p değeri
Numune verme süresi (dk) (t-1)	10 (3-31)	10 (3-36)	p>0.05
Numunenin yıkama işlemi öncesi inkübatörde bekleme süresi (dk) (t-2)	30 (15-75)	39 (15-76)	0,035*
Numunenin yıkama işlemi sonrası inkübatörde bekleme süresi (dk) (t-3)	74 (35-106)	70 (15-118)	p>0.05
Numunenin teslim alınması ile inseminasyon işlemi arasında geçen toplam süre (dk) (t-4)	120 (83-167)	121 (74-176)	p>0.05

Mann-Whitney U Test, *p<0.05.

Gebelik başarısını etkileyen tüm parametrelerin korelasyon analizi yapıldığında; sadece erkek VKİ, yıkama sonrası motilite, yıkama sonrası hareketsiz sperm yüzdesi ve yıkama öncesi inkübatörde bekleme süresi (t-2) ile gebelik başarısı arasında korelasyon tespit edildi. Yıkama sonrası motilite ile gebelik başarısı pozitif korelasyon gösterdi. Ayrıca erkek VKİ, yıkama sonrası hareketsiz sperm yüzdesinin ve yıkama öncesi inkübatörde bekleme süresinin negatif korelasyon gösterdiği tespit edildi (Tablo V).

İntrauterin İnseminasyon Sikluslarında Prognostik Faktörler

Tablo V. IUI başarısı/ hasta demografik özellikleri ve semen parametreleri arasındaki korelasyon ve regresyon analizi

	Korelasyon analizi		Regresyon analizi	
	r	p değeri	β	p değeri
Erkek BMI	0.13	0,03*	0.12	0,02*
Yıkama Sonrası;				
Motilite	0,15	0,01*	0,29	0,30
Motilite (%d)	-0,15	0,02*	0,01	0,90
Numunenin yıkama işlemi öncesi inkübatörde bekleme süresi (dk) (t-2)	-0,13	0,03*	0,01	0,08

Sperman Korelasyon Analizi *p<0.05. Logistik Regresyon Analizi *p<0.05.

Lojistik regresyon analizi yapıldığında; yıkama sonrası motilite, yıkama sonrası hareketsiz sperm yüzdesi ve inkübatörde bekleme sürelerinin çok değişkenli regresyon analizinde gebelik başarısına etki etmediği saptanmıştır. Erkek VKİ'nin çok değişkenli regresyon analizinde gebelik sonucuna etkisinin olduğu tespit edilmiştir (Tablo VI). Bu nedenle gerçekleştirilen alt grup analizinde; erkek VKİ <25 (kg / m²) ve erkek VKİ > 25 (kg / m²) olarak iki alt grup oluşturuldu ve implantasyon oranları (β -hCG + oranı) iki grup arasında karşılaştırıldı. Her iki grup arasında implantasyon oranları arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi (Tablo VI).

Tablo VI. Erkek BMI Gruplarına Göre İmplantasyon Oranı

	BMI < 25 (kg /m ²)	BMI > 25 (kg /m ²)	p değeri
İmplantasyon oranı (β -hCG + oranı)	8/87 (% 9,2)	22/158 (%13,9)	0,315

Mann-Whitney U Test, *p<0.05.

Tartışma ve Sonuç

IUI uygulanan hastaların gebelik oranlarını etkileyen prognostik faktörleri değerlendirmek amacıyla planlanan bu çalışmada, klinik olarak IUI endikasyonu konulan çiftlerde hasta bazal parametrelerinin ve yıkama öncesi semen parametrelerinin klinik başarıya etkisinin olmadığı, yıkama sonrası total ve ileri progressif motilitenin gebelik oranını arttırdığı ve insemine edilecek numuneyi hazırlama aşamasında laboratuvar uygulamalarında geçen sürelerdeki değişimlerin klinik başarıya yansıtıldığı görüldü.

Çalışmada siklus başına gebelik oranı %12,2 olarak tespit edildi. Bu oran Wainer R. ve Merlet F.'nin¹⁰ 17 adet IUI çalışmasını değerlendirdikleri meta analizde

bildirilen %12,33'lük gebelik oranı ile benzerdir. Yapılan çalışmalarda IUI sonrası artan kadın yaşı ile birlikte gebelik oranlarında bir düşüş olduğu vurgulanmıştır¹¹⁻¹². Çalışma örneklem boyutunun yüksek olduğu, 1038 IUI siklusunun değerlendirildiği retrospektif bir çalışmada, kadın yaşının tüm infertilite nedenleri arasında tedavi başarısı için önemli bir faktör olduğu raporlanmıştır¹³. Literatürde kadın yaşının (<40 yaş) IUI başarısında belirleyici bir faktör olarak kabul edilmemesi gerektiğini rapor eden çalışma da mevcuttur¹⁴. Bu çalışmada da kadın yaşı ile gebelik sonucu arasında istatistiksel bir anlamlılık bulunamamakla birlikte, bu sonucun çalışmaya alınan örneklem grubunun küçük olması ve çalışmaya dahil edilme kriterleriyle değişebileceği düşüncesindeyiz. Literatürde infertilite süresi ile klinik gebelik ve canlı doğum oranının anlamlı olarak ilişkili olduğunu vurgulayan çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmada ise çoğu literatür bilgisini destekler nitelikte infertilite süresi ile IUI başarısı arasında bir korelasyon saptanmamıştır¹⁵⁻¹⁸.

Prognostik faktörlerden bir diğeri erkek VKİ'dir. Bu çalışmada erkek VKİ'nin implantasyon başarısını olumsuz etkilediği görüldü. Erkek VKİ'nin reproduktif potansiyele etkisini değerlendirmek amacıyla 115,158 erkek hastayı kapsayan 30 çalışmanın incelendiği bir sistematik derlemede paternal obesitenin düşük reproduktif potansiyelle ilişkili olduğu raporlanmıştır¹⁹. Obez erkeklerde DNA fragmantasyonu, anormal morfoloji ve düşük mitokondriyal membran potansiyeline sahip sperm oranı daha yüksek olduğu için infertilite olasılığının daha yüksek olduğu bildirilmiştir²⁰.

Ayrıca adipozitlerden ve adipozitler arasındaki bağ dokusu hücrelerinden salgılanan adipokinler lökositlerden serbest oksijen radikallerini (ROS) artırır ve oksidatif stres sebebidir. Artan oksidatif stres sperm motilitesinin, DNA bütünlüğünü ve sperm-ooisit etkileşimini olumsuz etkiler^{21,22}.

IUI başarısında etkin olan bir kriter olan spermatozoanın kapasitasyonundan sonra progresif motiliteye sahip spermatozoa miktarı da tartışmalı konulardan biridir²³. Motilite fertilizasyon başarısı ile ilişkili bir parametre olarak görünmektedir. Ortalama sperm hareketliliği 10 milyon spermatozoa olan örneklerde yaklaşık %12'lik gebelik oranları elde edildiği vurgulanmıştır²⁴. Dansite-gradient yöntemi ile semen yıkama işlemi sonrası hareketli sperm yüzdesinin anlamlı olarak arttığı bilinmektedir²⁵. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde yıkama sonrası ileri hızlı sperm yüzdesi arttıkça IUI başarısının arttığı, hareketsiz sperm yüzdesi arttıkça IUI başarısının azaldığı tespit edilmiştir. Motil sperm yüzdesinin arttığı hasta grubunda klinik sonuçların anlamlı şekilde arttığı belirlenmiş olup, bu durum farklı hasta demografik özellikleri, semen örneklerinin inkübatörde bekletilme süre farklılıkları ve elimine edilen hareketsiz sperm yüzdesi ile ilişkili olabileceği öngörüldü.

IUI başarısını etkileyen tartışmalı konulardan bir diğeri insemine edilecek numunenin hazırlanma sürecinde laboratuvarında geçen sürelerdir. Literatürde gebelik başarısı açısından sperm numunelerinin saklama süresi aralıkları arasında bir fark gözlemlenmediğini vurgulayan çalışmaların yanı sıra²⁶, başka bir çalışma ise, sperm toplandıktan 30 dakika içinde yıkama işlemine geçilen sperm numunesinin, sperm toplandıktan 31-60 dakika sonra yıkanan spermelere göre daha yüksek bir gebelik oranı verdiğini belirtmiş ve hastadan numune alındıktan sonra yıkamaya kadar olan sürenin 60 dk'yı aşmaması gerektiğini vurgulanmıştır²⁷. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde semen numunesinin inkübatörde kalma süresi azaldıkça gebelik şansının arttığı görülmüştür. Yıkama öncesi semen materyalinin inkübatörde bekleme süresinin uzaması, semen içerisinde bulunan sperm dışı hücrelerin ve ölü spermelerin varlığı nedeniyle artan ROS üretiminin canlı ve hareketli spermere oluşturduğu zararlı etkinin bir sonucu olarak açıklanabilir. Literatürde bu sürenin 60 dk'yı geçmemesi önerilmekle birlikte, bu çalışmada bu süre gebelik elde edilen ve edilemeyen gruplarda sırasıyla ortalama 30 ve 39 dk'a düşmüştür. Bu çalışmada likefaksiyon gerçekleşir gerçekleşmez yıkama işleminin gerçekleşmesinin klinik sonucu olumlu etkilediği görülmektedir.

Küçük örneklem grubuyla yaptığımız bu çalışmanın sonucu olarak, IUI endikasyonu konulan hastalarda semen parametrelerinin klinik başarıya etkisi bulunmamakla birlikte, erkek obesitesi ve insemine edilecek numunenin androloji laboratuvarında hazırlanması sürecinde yıkama ve inkübatörde inkübasyon süreleri başarıyı etkileyecek prognostik faktörler olarak göz önünde bulundurulmalıdır.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

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

Onay Tarihi: 04.11.2020

Karar No: 2020-19/25

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: BA, İK, GU; Veri toplama ve işleme: SI, CÇ, KA; Analiz ve verilerin yorumlanması: BA, GU, İK, CÇ, KA, SI; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: SI, BA, CÇ, İK.

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Yazarların destek ve teşekkür beyanı yoktur.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

- Moghissi KS, Wallach EE. Unexplained infertility. *Fertil Steril* 1983;39(1):5-21.
- Guzick DS, Grefenstette I, Baffone K et al. Infertility evaluation in fertile women: a model for assessing the efficacy of infertility testing. *Hum Reprod*. 1994 Dec;9(12):2306-10.
- Abdelkader AM, Yeh J. The potential use of intrauterine insemination as a basic option for infertility: a review for technology-limited medical settings. *Obstet Gynecol Int* 2009;2009: 584837.
- Bensdorp AJ, Tjon-Kon-Fat RI, Bossuyt PMM et al. Prevention of multiple pregnancies in couples with unexplained or mild male subfertility: randomised controlled trial of in vitro fertilisation with single embryo transfer or invitro fertilisation in modified natural cycle compared with intrauterine insemination with controlled ovarian hyperstimulation. *BMJ*. 2015 Jan 9;350:g7771.
- Farquhar CM, Liu E, Armstrong S, Arroll N, Lensen S, Brown J. Intrauterine insemination with ovarian stimulation versus expectant management for unexplained infertility (TUI): a pragmatic, open-label, randomised, controlled, two-centre trial. *Lancet*. 2018 Feb 3;391(10119):441-450.
- Nandi A, Bhide P, Hooper R et al. Intrauterine insemination with gonadotropin stimulation or invitro fertilization for the treatment of unexplained sub-fertility: a randomized controlled trial. *Fertil Steril*. 2017 Jun;107(6):1329-1335.e2.
- Huttunen SN, Tomas C, Bloigu R et al. Intrauterine insemination treatment in subfertility: an analysis of factors affecting outcome. *Hum Reprod*. 1999 Mar;14(3):698-703.
- Ejzenberg D, Gomes TJO, Monteleone PAA et al. Prognostic factors for pregnancy after intrauterine insemination. *Int J Gynaecol Obstet* 2019 Oct;147(1):65-72.
- World Health Organization Department of Reproductive Health and Research. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen, fifth edition. WHO 2010.
- Wainer R, Merlet F. Indications des inseminations intra-uternes intraconjugales en cas d'oligo-asthenoterato-spermie. In *Les Traitements Actuels de la Sterilité Masculine*. John Libbey Eurotext, Montroque, France.1998.
- Belloc S, Cohen-Bacrie P, Benkhalifa M et al. Effect of maternal and paternal age on pregnancy and miscarriage rate after intrauterine insemination. *Reprod Biomed Online*. 2008 Sep;17(3):392-7.
- Haebe J, Martin J, Tekepety F et al. Success of intrauterine insemination in women aged 40-42 years. *Fertil Steril*. 2002 Jul;78(1):29-33.
- Merviel P, Heraud MH, Grenier N et al. Predictive factors for pregnancy after intrauterine insemination (IUI): an analysis of 1038 cycles and a review of the literature. *Fertil Steril*. 2010 Jan;93(1):79-88.
- Ahinko-Hakamaa K, Huhtala H, Tinkanen H. Success in intrauterine insemination: the role of etiology. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2007;86(7):855-60.
- Ashrafi M, Rashidi M, Ghasemi A et al. The role of infertility etiology in success rate of intrauterine insemination cycles: an evaluation of predictive factors for pregnancy rate. *Int J Fertil Steril*. 2013 Jul;7(2):100-7.
- Hansen KR, He ALW, Styer AK et al. Predictors of pregnancy and live-birth in couples with unexplained infertility after ovarian stimulation-intrauterine insemination. *Fertil Steril*. 2016 Jun; 105(6): 1575-1583.e2.
- Tay PYS, Raj VRM, Kulenthiran A et al. Prognostic factors influencing pregnancy rate after stimulated intrauterine insemination. *Med J Malaysia*. 2007 Oct;62(4):286-9.
- Zainul MRR, Ong FB, Omar MH et al. Predictors of intrauterine insemination success. *Med J Malaysia*. 2006 Dec;61(5):599-607.
- Campbell JM, Lane M, Owens JA et al. Paternal obesity negatively affects male fertility and assisted reproduction outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2015 Nov;31(5):593-604.

İntrauterin İnseminasyon Sikluslarında Prognostik Faktörler

20. Fernández-Sánchez A, Madrigal-Santillán E, Bautista M et al. Inflammation, Oxidative Stress, and Obesity. *Int J Mol Sci.* 2011; 12(5): 3117–3132.
21. Durairajanayagam D, Agarwal A, Ong C. Causes, effects and molecular mechanisms of testicular heat stress. *Reproductive BioMedicine Online* (2015) 30, 14–27.
22. Durairajanayagam D. Lifestyle causes of male infertility. *Arab Journal of Urology* (2018) 16, 10–20.
23. Khalil MR, Rasmussen PE, Erb K et al. Homolog ous intrauterine insemination. An evaluation of prognostic factors based on a review of 2473 cycles. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2001 Jan;80(1):74-81.
24. Dickey RP, Pyrzak R, Lu PY et al. Comparison of the sperm quality necessary for successful intrauterine insemination with World Health Organization threshold values for normal sperm. *Fertil Steril.* 1999 Apr;71(4):684-9.
25. Hammoud AO, Gibson M, Peterson MC, Carrell DT. Effect of sperm preparation techniques by density gradient on intra-individual variation of sperm motility. *Arch Androl.* 2007 Nov-Dec;53(6):349-51. doi: 10.1080/01485010701730666. PMID: 18357965.
26. Song GJ, Herko R, Lewis V. Location of semen collection and time interval from collection to use for intrauterine insemination. *Fertil Steril.* 2007 Dec;88(6):1689-91.
27. Yavas Y, Selub MR. Intrauterine insemination (IUI) pregnancy outcome is enhanced by shorter intervals from semen collection to sperm wash, from sperm wash to IUI time, and from semen collection to IUI time. *Fertil Steril.* 2004 Dec;82(6):1638-47.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Subklinik Aterosklerozun Serum Endotelin-1 Düzeyi ile Değerlendirilmesi

Şeyda GÜNAY¹, Emre SARANDÖL², Ali AYDINLAR¹

¹ Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Bursa.

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

ÖZET

Ateroskleroz ve ilişkili hastalıklar tüm dünyada en önde gelen ölüm nedenidir. Koroner arterlerde aterosklerotik tutulumun başlamasından daha önce endotel işlev bozukluğu ortaya çıkar. Aterosklerozu organ tutulumu ortaya çıkmadan teşhis etmek önemlidir. Bu çalışmada, subklinik aterosklerozun serum endotelin-1 (ET-1) düzeyi ile değerlendirilmesi amaçlandı. Göğüs ağrısı şikayeti ile başvuran ve koroner iskemi açısından egzersiz stres testi (EST) veya miyokard perfüzyon sintigrafisi (MPS) planlanan hastalar çalışmaya alındı. Öyküsünde anjiyografik olarak kanıtlanmış koroner arter hastalığı (KAH) olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. İskemi testi öncesinde hastalardan serum ET-1 ölçümü için kan örneği alındı. İskemi saptananlar koroner anjiyografi (KAG) ile değerlendirildi. KAG sonuçlarına göre hastalar, klinik olarak anlamlı KAH olanlar (grup-1) ve olmayanlar (grup-2) olarak gruplandı. İskemi saptanmayanlar ise grup-3 olarak tanımlandı. Bilinen KAH öyküsü olmayan 48 hasta (ortalama yaş: 57,4±10,9 ve 23'ü (%48) kadın) çalışmaya alındı. Hastaların 13'ü (%27) diyabetik, 26'sı (%54) hipertansif ve 10'u (%20) hiperlipidemikti. 17 hastada (%35,4) EST veya MPS ile iskemi saptanmazken (grup-3), 31 hastada iskemi mevcuttu. İskemi saptanarak KAG yapılan hastaların 21'inde (%67,7) klinik olarak anlamlı KAH saptandı (grup-1), 10'unda (%32,3) klinik olarak anlamlı KAH saptanmadı (grup-2). Medyan [min-maks] serum endotelin-1 seviyesi grup-1'de 15,9 [8,8-93,4] ng/L, grup-2'de 26,9 [8,5-55,5]ng/L, grup-3'te 21,8 [8,6-97,4] ng/L saptandı. Serum ET-1 düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,127). Koroner arter hastalığı şüphesi olan hastalarda serum ET-1 düzeyleri subklinik ateroskleroz için öngördürücü değildi.

Anahtar Kelimeler: İskemi. Endotelin. Subklinik. Ateroskleroz.

Evaluation of Subclinical Atherosclerosis with Serum Endothelin-1 Levels

ABSTRACT

Atherosclerosis and related diseases are the leading causes of death worldwide. Endothelial dysfunction occurs before the onset of atherosclerotic involvement in coronary arteries. It is important to diagnose atherosclerosis before organ involvement occurs. In this study, it was aimed to evaluate subclinical atherosclerosis by serum endothelin-1 (ET-1) levels in the subclinical period. Patients who presented with a complaint of chest pain and were scheduled for an exercise stress test (EST) or myocardial perfusion scintigraphy (MPS) in terms of coronary ischemia were included in the study. Patients with known angiographically proven coronary artery disease (CAD) were excluded from the study. Before the ischemia test, blood samples were taken from the patients for serum ET-1 measurement. Those with ischemia were evaluated by coronary angiography (CAG). According to the CAG results, those with clinically significant CAD (group-1) and those without clinically significant CAD (group-2) were grouped. Those without ischemia were defined as group-3. A total of 48 patients (mean age: 57.4 ± 10.9 years, and 23 (48%) females) without a known history of CAD were included in the study. 13 (27%) of the patients were diabetic, 26 (54%) of the patients were hypertensive and 10 (20%) of the patients were hyperlipidemic. While ischemia was not detected in 17 patients (35.4%) with EST or MPS (group-3), 31 patients had ischemia and underwent CAG. Among those, clinically significant CAD was detected in 21 (67.7%) patients (group-1), and clinically significant CAD was not detected in 10 (32.3%) patients (group-2). Median [min-max] serum endothelin-1 level in group-1 was 15.9 [8.8-93.4] ng / L, in group-2 it was 26.9 [8.5 -55.5] ng / L, and in group-3 it was 21.8[8.6-97.4] ng / L. There was no statistically significant difference between the groups in terms of serum ET-1 levels (p = 0.127). Serum ET-1 levels are not predictive of subclinical atherosclerosis in patients with suspected coronary artery disease.

Key Words: Ischemia. Endothelin. Subclinical. Atherosclerosis.

Geliş Tarihi: 11.Ocak.2021
Kabul Tarihi: 29.Mart.2021

Dr. Şeyda GÜNAY
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kardiyoloji Anabilim Dalı,
Bursa.
Tel: 0224 295 16 40
E-posta: seydagunaymedical@yahoo.com

Yazarların ORCID ID Bilgisi:

Şeyda GÜNAY: 0000-0003-0012-345X
Emre SARANDÖL: 0000-0002-2593-7196
Ali AYDINLAR: 0000-0002-8974-8837

Ateroskleroz, kronik inflamatuvar bir hastalıktır¹. Ateroskleroz ve ilişkili hastalıklar, dünya çapında birinci sıradaki ölüm sebebidir². Bu nedenle aterosklerozu organ tutulumu olmadan teşhis edebilmek önemlidir. Aterosklerotik hastalığın subklinik döneminde endotel disfonksiyonu görülür. Endotel disfonksiyonu sonucu; bir yandan nitrik oksitin biyoyararlanımının azalmasına bağlı olarak koronerlerde ve sistemik dolaşımda endotel bağımlı relaksasyon azalırken, bir yandan da vazokonstriksiyon, lökosit adezyonu, tromboz, inflamasyon ve hücre proliferasyonuna neden olan serbest oksijen radikallerinin salınımı artar³.

Damar endotelinden salınan ve endotel fonksiyonlarını düzenleyen maddelerden biri de endotelin-1'dir (ET-1). ET-1, endotel ve damar düz kası üzerindeki ET-A ve ET-B reseptörlerine bağlanarak hem otokrin hem de parakrin etki gösterir^{4,5}. ET-1 oldukça potent bir vazokonstriktör olup⁶, ET-1'in büyük kısmı endotel hücrelerinden komşu damar düz kas hücrelerine doğru abluminal salınır⁴. Bu nedenle serum ET-1 seviyesi vasküler aktiviteyi yansıtmayabilir ve subklinik aterosklerozda ET-1'in rolü net olarak bilinmemektedir. Bu çalışmada, serum ET-1 seviyesi ile subklinik ateroskleroz arasındaki ilişki araştırıldı.

Gereç ve Yöntem

Çalışma Grupları:

Bu çalışmada, Bursa Uludağ Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'na göğüs ağrısı şikayeti ile başvuran, ayrıntılı anamnez alınıp fizik muayene, elektrokardiyografi (EKG) ve ekokardiyografi ile değerlendirilerek iskemi dokümantasyonu yapılmasına karar verilen, 30-75 yaş arası hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Sistolik kan basıncı ≥ 140 mmHg veya diastolik kan basıncı ≥ 90 mmHg ölçülen veya antihipertansif ilaç kullanmakta olan hastalar hipertansif olarak tanımlandı. Açlık kan şekeri ≥ 126 mg/dL ölçülen veya anti-diyabetik ilaç kullanmakta olan hastalar diyabetik olarak tanımlandı. Total serum kolesterol değeri >220 mg/dL ölçülen veya lipid düşürücü ajan kullanmakta olan hastalar hiperlipidemik olarak tanımlandı. Endotelin antagonisti ajan kullanmakta olan hastalar, kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOA), akut veya kronik böbrek yetmezliği, kronik karaciğer hastalığı tanısı olan, kalp kapak replasmanı yapılan, koroner stent implantasyonu yapılan veya koroner arter by-pass operasyonu geçiren hastalar çalışmaya alınmadı. Çalışma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 2012-11/2 nolu karar ile onaylandı.

Çalışma Protokolü:

Egzersiz stres testine (EST) uyum sağlayabilen hastalar EST ile, uyum sağlayamayan veya EKG bulguları EST ile değerlendirilmeye uygun olmayan hastalar ise miyokard perfüzyon sintigrafisi (MPS) ile iskemi

varlığı açısından değerlendirildi. EST, "Quinton^R Q-Stress^R / Cardiac stres system, Cardiac Science" cihazı ile yapıldı. Test sonuçları "American College of Cardiology / American Heart Association" (ACC/AHA) 2013 önerileri⁷ doğrultusunda iskemi varlığı açısından değerlendirildi. MPS ile değerlendirme, çalışma dahilinde olmayan nükleer tıp uzmanları tarafından yapıldı. İskemi saptanan hastaların işlem hakkında bilgilendirilip onamları alınarak koroner anjiyografi (KAG) işlemleri, femoral arter yoluyla standart Judkins yöntemi ile yapıldı. Sineanjiyografi donanımı olarak Siemens Axiom Artis BC kullanıldı. Bütün koroner anjiyografiler DICOM formatında "compact" disklere kaydedildi ve daha sonra araştırma ekibine dahil olmayan bir kardiyoloji uzmanı tarafından "off-line" ve görsel olarak incelendi. Her bir segment iki ortogonal pozisyonda incelendi, herhangi bir koroner arterde ≥ 50 darlık oluşturan lezyonlar klinik olarak anlamlı koroner arter hastalığı (KAH) olarak tanımlandı. KAG sonuçlarına göre hastalar, klinik olarak anlamlı koroner arter hastalığı olanlar (grup-1) ve olmayanlar (grup-2) olarak gruplandı. İskemi saptanmayanlar ise grup-3 olarak tanımlandı.

Biyokimyasal Çalışmalar:

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan, iskemi varlığı açısından EST veya MPS ile değerlendirilmeden önce rutin tetkik için alınan kan örneğinden ET-1 düzeyi çalışmak için 5 ml serum 2 eppendorf tüpüne alınarak -20 °C de saklandı. Serum örneklerinden "Human endothelin-1 (ET-1) ELISA kit" (Hangzhou Eastbiopharm Co, Ltd) kiti ile ELISA yöntemi kullanılarak ET-1 düzeyi ölçüldü.

İstatistiksel analiz:

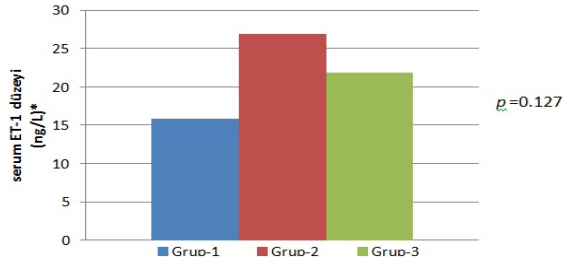
Çalışmada sürekli değişkenler betimleyici istatistiksel değer olarak ortalama \pm standart sapma ya da medyan (minimum-maksimum), kesikli değişkenler medyan (minimum-maksimum), kategorik değişkenler ise frekans ve ilgili yüzde değerleri ile ifade edilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelenmiş olup gruplar arası karşılaştırmalar ilgili test sonucuna göre k-grup testlerinden Kruskal Wallis, grup sayısının iki olması durumunda ise Mann Whitney veya bağımsız çift örneklem t testi kullanılarak yapılmıştır. Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmaları Pearson ki-kare ve Fisher'in kesin ki-kare testleri kullanılarak yapılmıştır. Çalışmada $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiş olup çalışmanın analizleri SPSS 20.0 programında yapılmıştır.

Bulgular

Bilinen KAH öyküsü olmayan 48 hasta (ortalama yaş: $57,4 \pm 10,9$ ve 23'ü (%48) kadın) çalışmaya alındı. Hastaların 13'ü (%27) diyabetik, 26'sı (%54) hiper-

Subklinik Ateroskleroz ve Serum Endotelin-1 Düzeyi

tansif ve 10'u (%20) hiperlipidemikti. 17 hastada (%35,4) EST veya MPS ile iskemi saptanmazken (grup-3), 31 hastada iskemi mevcuttu. İskemi saptanarak KAG yapılan hastaların 21'inde (%67,7) klinik olarak anlamlı koroner arter hastalığı saptandı (grup-1), 10'unda (%32,3) klinik olarak anlamlı koroner arter hastalığı saptanmadı (grup-2). Medyan [min-maks] serum endotelin-1 seviyesi grup-1'de 15,9 [8,8-93,4] ng/L, grup-2'de 26,9 [8,5-55,5] ng/L, grup-3'te 21,8 [8,6-97,4] ng/L saptandı. Serum ET-1 düzeyleri açısından gruplar arasında (Şekil-1) istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,127).



*: median (min-maks), ET-1: endotelin-1

Şekil 1:
Gruplar arası serum ET-1 düzeyleri

Tartışma ve Sonuç

Koroner arter hastalığı gelişiminin farklı aşamalarında endotel bağımlı vazodilatasyon bozukluğu mevcuttur⁸⁻¹⁰. ET-1'in vazokonstriksiyon, düz kas proliferasyonu, nötrofil adezyonu ve trombosit agregasyonu yapması KAH gelişimine katkı sağladığını düşündürmektedir¹¹.

Bu çalışmada, koroner iskemisi olmayan hastalar, klinik olarak anlamlı koroner arter hastalığı olan iskemik hastalar ve klinik olarak anlamlı koroner arter hastalığı olmayan iskemik hastalar arasında serum ET-1 düzeyleri benzer saptandı. Serum ET-1 düzeyinin, klinik olarak anlamlı koroner arter hastalığı olmayan fakat koroner iskemisi olan hastalarda erken dönemde subklinik ateroskleroz varlığını yansıtmadığı görüldü.

Oysa ki, Zeiher ve ark¹² hemodinamik olarak anlamlı KAH bulunmayanlarda koroner endotel bağımlı vazodilatasyon bozukluğu ile egzersizle tetiklenen miyokard perfüzyon defekti arasında ilişki saptamıştır. Obstruktif KAH olmayan hastalarda intrakoroner Ach uygulamasıyla miyokard iskemisinin tetiklenmesi¹³ bunu desteklemektedir.

Bunula birlikte, iskemi ET-1 protein ekspresyonunu artırır¹⁴⁻¹⁷. Önceki çalışmalarda anginası olan ama koroner anjiyogramları normal olan hastalarda, KAH olanlarda, akut miyokard enfarktüsü geçirenlerde serum ET-1 düzeyleri yüksek saptanmış ayrıca ateroskleroz lezyonlarında da ET-1 ekspresyonu ve EDE (endotelin dönüştürücü enzim) artmıştır¹⁸⁻²³. İnsan makrofajlarında okside LDL kolesterol ET-1 üretimini

ve endotel hücrelerinden ET-1 salınımını artırır²⁴. Doku ET-1 düzeyinin KAH olanlarda anginanın şiddetiyle korele olduğu ve kararsız anginada arttığı gösterilmiştir^{23,25}. ET-1'in plazma düzeylerinin akut miyokard infarktüsü geçiren hastalarda arttığı ve 1 yıllık prognozla korelasyon gösterdiği saptanmıştır²⁶.

Düşük-orta kardiyovasküler risk grubundaki bireylerde subklinik aterosklerozu erken dönemde saptamak amacıyla geleneksel KAH risk faktörleri kullanılarak oluşturulan çok değişkenli risk modelleri yetersiz kaldığından subklinik aterosklerozu saptayabilen biyokimyasal belirteçlere yönelik ileri çalışmalar ihtiyaç vardır²⁷.

Bu çalışmada gruplar arasında serum ET-1 düzeyinin benzer olması, endotelin-1'in abluminal salınımı nedeniyle vasküler fonksiyonları doğru yansıtamayabileceği görüşünü desteklemektedir.

Sonuç olarak, serum ET-1 düzeyleri bu çalışmada subklinik ateroskleroz ile ilişkili bulunmamıştır. Koroner arterlerdeki fonksiyonel ve yapısal değişiklikler ile serum ET-1 düzeyi arasındaki ilişki belirsizdir. Koroner arter hastalığı şüphesi olan hastalarda serum ET-1 düzeyleri subklinik ateroskleroz için öngördürücü değildir.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

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

Onay Tarihi: 22.05.2012

Karar No: 2012-11/2

Araştırmacı Katkı Beyanı:

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

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Bu makalede yer alan çalışma HDP(T)-2012/36 nolu proje kapsamında Bursa Uludağ Üniversitesi BAP birimi tarafından desteklenmiştir.

Bu araştırmanın biyokimyasal analizlerinde desteğini esirgemeyen ve maalesef elim sağlık sorunları nedeniyle kaybettiğimiz değerli meslektaşımız Dr. Ebru Açıköz'e sonsuz teşekkürlerimizi sunarız.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature*. 1993 Apr 29;362(6423):801-9.
2. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. Heart disease and stroke statistics--2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2012 Jan 3;125(1):e2-e220. doi: 10.1161/CIR.0b013e31823ac046. Epub 2011 Dec 15. Erratum in: *Circulation*. 2012 Jun 5;125(22):e1002.
3. Beckman JS, Koppenol WH. Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite: the good, the bad, and ugly. *Am J Physiol*. 1996 Nov;271(5 Pt 1):C1424-37.

4. Wagner OF, Christ G, Wojta J, et al. Polar secretion of endothelin-1 by cultured endothelial cells. *J Biol Chem.* 1992 Aug 15;267(23):16066-8.
5. Miyauchi T, Masaki T. Pathophysiology of endothelin in the cardiovascular system. *Annu Rev Physiol.* 1999;61:391-415.
6. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature.* 1988 Mar 31;332(6163):411-5.
7. Fletcher GF, Ades PA, Kligfield P, et al. Exercise standards for testing and training: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2013 Aug 20;128(8):873-934.
8. Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST, et al. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation.* 2000 Mar 7;101(9):948-54.
9. Schächinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation.* 2000 Apr 25;101(16):1899-906.
10. Fichtlscherer S, Breuer S, Zeiher AM. Prognostic value of systemic endothelial dysfunction in patients with acute coronary syndromes: further evidence for the existence of the "vulnerable" patient. *Circulation.* 2004 Oct 5;110(14):1926-32.
11. Mitani H, Takimoto M, Bandoh T, Kimura M. Increases of vascular endothelin-converting enzyme activity and endothelin-1 level on atherosclerotic lesions in hyperlipidemic rabbits. *Eur J Pharmacol.* 2000 Jan 17;387(3):313-9.
12. Zeiher AM, Krause T, Schächinger V, Minners J, Moser E. Impaired endothelium-dependent vasodilation of coronary resistance vessels is associated with exercise-induced myocardial ischemia. *Circulation.* 1995 May 1;91(9):2345-52.
13. Hasdai D, Gibbons RJ, Holmes DR Jr, Higano ST, Lerman A. Coronary endothelial dysfunction in humans is associated with myocardial perfusion defects. *Circulation.* 1997 Nov 18;96(10):3390-5.
14. Firth JD, Ratcliffe PJ. Organ distribution of the three rat endothelin messenger RNAs and the effects of ischemia on renal gene expression. *J Clin Invest.* 1992 Sep;90(3):1023-31.
15. Brunner F. Tissue endothelin-1 levels in perfused rat heart following stimulation with agonists and in ischaemia and reperfusion. *J Mol Cell Cardiol.* 1995 Sep;27(9):1953-63.
16. Wang X, Douglas SA, Loudon C, et al. Expression of endothelin-1, endothelin-3, endothelin-converting enzyme-1, and endothelin-A and endothelin-B receptor mRNA after angioplasty-induced neointimal formation in the rat. *Circ Res.* 1996 Feb;78(2):322-8.
17. Douglas SA, Loudon C, Vickery-Clark LM, et al. A role for endogenous endothelin-1 in neointimal formation after rat carotid artery balloon angioplasty. Protective effects of the novel nonpeptide endothelin receptor antagonist SB 209670. *Circ Res.* 1994 Jul;75(1):190-7.
18. Kaski JC, Elliott PM, Salomone O, et al. Concentration of circulating plasma endothelin in patients with angina and normal coronary angiograms. *Br Heart J.* 1995 Dec;74(6):620-4.
19. Lerman A, Edwards BS, Hallett JW, et al. Circulating and tissue endothelin immunoreactivity in advanced atherosclerosis. *N Engl J Med.* 1991 Oct 3;325(14):997-1001.
20. Stewart DJ, Kubac G, Costello KB, Cernacek P. Increased plasma endothelin-1 in the early hours of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1991 Jul;18(1):38-43.
21. Minamino T, Kurihara H, Takahashi M, et al. Endothelin-converting enzyme expression in the rat vascular injury model and human coronary atherosclerosis. *Circulation.* 1997 Jan 7;95(1):221-30.
22. Rossi GP, Colonna S, Pavan E, et al. Endothelin-1 and its mRNA in the wall layers of human arteries ex vivo. *Circulation.* 1999 Mar 9;99(9):1147-55.
23. Zeiher AM, Ihling C, Pistorius K, Schächinger V, Schaefer HE. Increased tissue endothelin immunoreactivity in atherosclerotic lesions associated with acute coronary syndromes. *Lancet.* 1994 Nov 19;344(8934):1405-6.
24. Boulanger CM, Tanner FC, Béa ML, et al. Oxidized low density lipoproteins induce mRNA expression and release of endothelin from human and porcine endothelium. *Circ Res.* 1992 Jun;70(6):1191-7.
25. Zeiher AM, Goebel H, Schächinger V, Ihling C. Tissue endothelin-1 immunoreactivity in the active coronary atherosclerotic plaque. A clue to the mechanism of increased vasoreactivity of the culprit lesion in unstable angina. *Circulation.* 1995 Feb 15;91(4):941-7.
26. Omland T, Lie RT, Aakvaag A, Aarsland T, Dickstein K. Plasma endothelin determination as a prognostic indicator of 1-year mortality after acute myocardial infarction. *Circulation.* 1994 Apr;89(4):1573-9.
27. Kavousi M, Leening MJ, Nanchen D, et al. Comparison of application of the ACC/AHA guidelines, Adult Treatment Panel III guidelines, and European Society of Cardiology guidelines for cardiovascular disease prevention in a European cohort. *JAMA.* 2014 Apr 9;311(14):1416-23.

Whatsapp Yenidoğan Ebe Desteğinin Postpartum Sürece Etkisi

Zeliha Burcu YURTSAL¹, Vasviye EROĞLU²

¹ Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ebelik Bölümü, Sivas

² Gaziosmanpaşa Üniversitesi Artova Meslek Yüksekokulu, Engelli Bakımı ve Rehabilitasyon Bölümü, Tokat.

ÖZET

Bu çalışma postpartum dönemdeki annelere Whatsapp uygulaması üzerinden verilen yenidoğan ebe danışmanlık desteğinin, annelerin, annelik fonksiyonuna, maternal bağlanmasına ve yenidoğanı algılamasına etkisini değerlendirmek amacıyla randomize kontrol gruplu müdahaleli bir çalışma olarak yapılmıştır. Araştırmanın örneklemini bir üniversite hastanesinde doğum yapan 60 anne oluşturmuştur (30 müdahale, 30 kontrol grubu). Veriler; Kişisel Bilgi Formu, Görsel Analog Hasta Tatmin Skalası (GAHTS), Barkin Annelik Fonksiyonu Envanteri (BAF), Maternal Bağlanma Ölçeği (MBÖ), Yenidoğanı Algılama Ölçeği (YAÖ-I-II) ile toplanmıştır. Veri toplama işlemi, araştırmacı tarafından bir kez yüz yüze görüşme yöntemi ve sonraki görüşmeler Whatsapp uygulaması üzerinden olacak şekilde gerçekleştirilmiştir. Taburcu olduktan sonra müdahale grubundaki annelere postpartum 1,5 ay süresince Whatsapp'tan yenidoğan bakım danışmanlığı verilmiştir. Kontrol grubu rutin sürece bırakılmıştır. Veriler bilgisayarda SPSS 22.0 programında değerlendirilmiştir. Müdahale ve kontrol grubundaki annelerin yaş ortalaması 28,23±4,75 ve 27,86±4,84'tür. Postpartum 1,5 ay sonra danışmanlık alan annelerin BAF, MBÖ ve YAÖ- I ve YAÖ- II puan ortalamalarının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (p<0,05). Ayrıca annelerin BAF ile MBÖ puanları arasında önemli düzeyde pozitif yönde bir ilişki olduğu saptanmıştır. Maternal bağlanma arttıkça annelik fonksiyonları da artmaktadır. Sonuç olarak postpartum dönemde annelere ebe tarafından Whatsapp ile verilen danışmanlığın, annelerin, annelik fonksiyonunda, yenidoğanı algılamasında ve maternal bağlanmada olumlu etkili olduğu tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Postpartum dönem. Yenidoğan. Whatsapp ebe yenidoğan danışmanlığı.

The Effect of Whatsapp Neonatal Midwife Support on the Postpartum Process

ABSTRACT

This study was conducted to evaluate the effect of neonatal midwife counseling given to mother in postpartum period on maternal function, maternal attachment and perception of newborn as an interventional study with a randomized control group. The sample of the study consisted of 60 mother giving birth in a university hospital (30 counseling, 30 control groups). Data were collected by Personal Information Form, Visual Analogue Patient Satisfaction Scale (GAHTS), Barkin Maternity Function Inventory (BAF), Maternal Attachment Scale (MBÖ), Newborn Perception Scale (YAÖ-I-II). Data collection was carried out by the researcher once in a face-to-face interview method and subsequent interviews were carried out via Whatsapp. After discharge, mother in the counseling group were given neonatal care counseling via Whatsapp for 1.5 months postpartum. The control group was left to the routine process. The data were evaluated on the computer in SPSS 22.0 program. The average age of mother in the counseling and control group is 28.23±4.75 and 27.86±4.84. The mean scores of BAF, Maternal Attachment Scale MAÖ and YAÖ-I and YAÖ- II of mothers receiving counseling after 1.5 months postpartum were statistically significant compared to the control group. It was found to be high (p <0.05). In addition, a significant positive correlation was found between maternal attachment of mothers and Barkin's maternal functions. Maternal functions increase as maternal attachment increases. As a result, it was found that counseling given to mother via Whatsapp in postpartum period was effective in maternal function, perception of newborn and maternal attachment.

Key Words: Postpartum period. Newborn. Whatsapp midwife newborn counseling.

Geliş Tarihi: 08.Mart.2021

Kabul Tarihi: 31.Mart.2021

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

Yazarların ORCID ID Bilgisi:

Zeliha Burcu YURTSAL: 0000-0001-5586-0970

Vasviye EROĞLU: 0000-0003-0945-698X

Postpartum dönem anne ve yenidoğan yaşamında kritik bir süreçtir. Yaşamın ilk 28 günü (yenidoğan dönemi) bir çocuğun hayatta kalması için en savunmasız zamanı temsil etmektedir¹. 2019 yılında, 2.4 milyon ölüm, yani beş yaş altı ölümlerin yaklaşık %47'si bu dönemde gerçekleşmiştir². Binyıllık kalkınma hedeflerinin başında yenidoğanların yaşatılması ve çocuğun sağlık durumunun geliştirilmesi önemli bir yer tutmaktadır³. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), yenidoğan morbidite ve mortalitesinin düşürülebilmesi için bebeklerin emzirilmesi, periyodik aşıları, genel hijyeni, alt bakımı, göbek bakımı, ilk banyo zamanları vb. gibi önemli konuların sürekli geliştirilmesini ve bu alanlarda kanıt dayalı uygulamaların artırılmasını tavsiye etmektedir⁴. Postpartum dönemde annelerin yaşadığı fizyolojik, psikolojik değişikliklere ve annelik rolüne uyum sağlaması, bebeğini kabullenmesi ve eve gittiğinde kendine ve bebeğine bakabilmesi için gerekli bilgi ve becerileri kazanması gerekir. Bu dönemde annelerin ve bebeğin bakımına yönelik gereksinimlerinin belirlenmesi, bu gereksinimler doğrultusunda annelere bakım, eğitim ve danışmanlık hizmetlerinin verilmesi önemlidir⁵. Bu dönemde sağlık hizmetinin anne ve bebeğe istenilen düzeyde verilememesi, anne ve bebekte fiziksel, psikososyal ve emosyonel sorunlara neden olmaktadır. Özellikle primipar annelerin bebek bakımına, büyüme-gelişmesine, bebeğin normal özelliklerine, davranışlarına ve hastalıklarına ilişkin bilgi eksikliği annede kaygıya neden olmakta, annelik rolünden memnuniyetini azaltabilmekte, maternal bağlanmayı ve yaşam değişikliğini olumsuz etkileyebilmektedir⁶.

Son yıllarda dünya genelinde doğum sonrası hastanede kalış süreleri kısalmıştır. Anneler emzirme dahil kendileri ve bebek bakımı ile ilgili konularda yeterince bilgilendirilmeden taburcu olmaktadır⁷. Postpartum dönem annelerin bebek bakımı ile ilgili bilgi, eğitim ve danışmanlık gereksinimi duydukları bir dönemdir⁸. Yapılan çalışmalar annelerin postpartum dönemde en çok emzirme, genel bebek bakımı, kontrasepsiyon, psikolojik değişimler hakkında bilgi eksikliği yaşadığını göstermektedir⁹. Bu eksikliklerin giderilmesinde ebeler büyük rol ve sorumluluk düşmektedir. Bunların başında da sağlığın geliştirilmesine yönelik sunacak olduğu eğitim ve danışmanlık hizmetleri önem arz etmektedir¹⁰. Postpartum dönemde uygun bilgiler verilmesiyle sağlanan destek annenin stresini azaltmakta, ebeveynliğe uyuma katkı sağlamakta ve anne bebek bağlanmasını arttırmaya destek olmaktadır. Yenidoğan ebe danışmanlığı annelerin bu döneme özgü zorlukların üstesinden gelmelerinde, komplikasyonlar oluşmadan bebek bakımının sağlanmasında son derece önemlidir⁸.

Bebek bakımı ve beslenmesi konularında eğitim verilmesi, emzirmenin devamlılığının sağlanması ve annelerin bebek bakımına dair kaygılarının giderilmesi için, tüm basın-yayın organlarını kapsayan, toplumun

her düzeyine hitap edebilen, duyarlılık ve sürekli canlılık taşıyan ve ihtiyaçlara cevap veren yenilikçi eğitim yaklaşımlarına ihtiyaç duyulmaktadır⁹. Sağlık alanında telefon, kısa mesaj, internet gibi iletişim ağlarıyla bilginin taşınması, danışmanlık yapılması giderek artmaktadır¹¹. Ayiası ve ark. (2015) yapmış olduğu çalışmada annelerin sağlık çalışanlarıyla arasında mobil iletişim bağlantısı olmasının, uygun sağlık hizmetlerine erişimi kolaylaştırabileceğini ve gerekli anne ve yenidoğan bilgilendirmelerin verilmesindeki gecikmeyi azaltabileceğini göstermektedir¹². İnternet tabanlı danışmanlık, erişilebilirliği, esnekliği, verimliliği ve memnuniyeti artırır¹³. Çünkü sağlık hizmetlerine online erişim, ulaşım, zaman ve maliyet etkinliği sağlar¹⁴. Kanıtlar, telefonla yapılan danışmanlıkların hasta merkezli olduğunu, gerçekçi bakım sağladığını, yüz yüze uygun bakımı desteklediğini ve iş yükünü azalttığını ortaya koymaktadır¹⁵. Annelerin doğum sonrası hastanede almaya başladığı sağlık bakımının bu tür yollarla evde de devam etmesinin sağlanması, anne ve yenidoğan sağlığını olumlu etkilemektedir. Çalışmalarda erken taburculuğun avantajlarından yararlanabilmeleri için, anne ve yenidoğanların ev ziyaretleri yada telefonla desteklenmesi gerektiği vurgulanmaktadır⁷. Özellikle ilk haftalarda yenidoğan bakımı ve beslenmesi gibi zorluk yaşadıkları ve yardıma ihtiyaç duydukları konularda annelerin akıllı telefonda Whatsapp uygulamasını kullanarak desteklenmesinin kolay ve etkili bir yol olacağı düşünülmektedir. Çalışmamızda akıllı telefon uygulaması olan Whatsapp ile postpartum dönemdeki annelere verilen yenidoğan bakım danışmanlığının, annelik fonksiyonuna, maternal bağlanmaya ve yenidoğanı algılamaya etkisini değerlendirmek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışma postpartum dönemde taburculuk sırasında belirlenen annelere Whatsapp uygulaması ile araştırmacı tarafından verilen ebe yenidoğan danışmanlığının annelerin fonksiyonel durumuna, maternal bağlanma ve yenidoğanı algılama durumuna etkisini belirlemek amacı ile randomize kontrollü müdahale araştırması olarak yapılmıştır. Araştırmanın evrenini bir üniversite hastanesinin Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde sezaryen veya normal doğum ile doğumunu gerçekleştiren anneler oluşturmuştur. Örneklemi ise, bebeği ile birlikte taburcu olan, Whatsapp uygulamasını kullanan, çalışma amacı anlatıldıktan sonra çalışmaya katılmayı sözel ve yazılı onamları ile kabul eden, 18 yaş üzeri, okuma yazması olan, iletişime ve işbirliğine açık ve tanılanmış psikiyatrik bir hikâyesi bulunmayan, miadında doğum yapmış, tedavi ile gebe kalmamış olan kadınlar oluşturmuştur. Örneklemi oluşturacak kadın sayısını belirlemek için G*Power (v3.1.7) programı kullanılarak analiz yapılmıştır. Ge-

Whatsapp Yenidoğan Ebe Desteği

nel olarak araştırmaların %80 güce sahip olmaları gerekmektedir. Cohen'in etki büyüklüğü katsayılarına göre; iki bağımsız grup arası yapılacak olan değerlendirmelerin büyük etki büyüklüğüne ($d=0,50$) sahip olacağı varsayılarak yapılan hesaplama göre gruplar 34 müdahale ve 34 kontrol grubu olmak üzere 68 kadın olarak belirlenmiştir. Bu sonuca göre örneklem büyüklüğünün evreni temsilde yeterli olduğu belirlenmiştir. Müdahale ve kontrol grubu, belirlenen hastanede doğum yapmış ve örneklem kriterlerine uyan kadınlar arasından seçilmiştir. Randomisasyonda müdahale ve kontrol gruplarının oluşturulması için servis ebesinden destek alınmıştır. Zarf seçme yöntemi kullanılarak annelerin dahil olacakları gruplar belirlenmiştir. Araştırmacıdan bağımsız olarak çalışmaya katılmaya gönüllü gruptan içinde kırmızı ve mavi renkli kartların bulunduğu bir keseden kart seçmelerini istenmiştir. Kırmızı kartı seçen anneler müdahale grubuna, mavi kartı seçenler ise kontrol grubuna alınmıştır. Zarf seçme işlemine istenilen sayılara ulaşılan kadar devam edilmiştir. Araştırmaya katılan tüm annelere araştırmacı tarafından araştırmaya yönelik bilgi verilmiş ve bilgilendirilmiş gönüllü onamları alınmıştır. Araştırmaya katılmayı kabul etmeyen anneler ise çalışmadan çıkarılmıştır.

Çalışmadan dışlanma kriterleri; bebeğin yenidoğanın yoğun bakım yatma öyküsünün olması, konjenital veya yaşamı tehdit eden herhangi bir sağlık sorununun olması olarak belirlenmiştir. Gruplar oluşturulduktan sonra, danışmanlık grubunda iki annenin hiç soru sormaması, iki tanesinin de gönderilen anketlere cevap vermemesi, kontrol grubunda ise bir annenin çocuğunun 1. haftada yoğun bakıma yatırılması, 3 ünün ise anketlere cevap vermemesi sonucu çalışmadan çıkarılmıştır. Çalışma 30 müdahale, 30 kontrol grubu ile tamamlanmıştır. Veri toplama aracı olarak Kişisel Bilgi Formu, Görsel Analog Hasta Tatmin Skalası, Barkin Annelik Fonksiyonu Envanteri, Maternal Bağlanma Ölçeği ve Yenidoğanı Algılama Ölçeği kullanılmıştır. Veriler yüz yüze görüşme ile ve Whatsapp üzerinden form gönderilerek toplanmıştır.

Kişisel Bilgi Formu: İki bölümden oluşan kişisel bilgi formu araştırmacılar tarafından literatür taranarak oluşturulmuştur. İlk görüşmede uygulanacak olan 1. Bölümde, annenin yaşı, eğitim durumu, doğum haftası, eşinin destek durumu, bebeğin istenme durumu, önceki gebelik durumu ve sayısı, düşük durumu ve doğum öncesi eğitim alma durumu ve kaynağının sorgulanmaktadır. Danışmanlık sonrası uygulanacak olan 2. bölüm doğum sonu bebeğin emzirilme, bakım konusunda zorluk yaşama durumunun ve doğum sonrası sürekli ebelik bakımının yararlı olup olmadığının sorgulandığı 3 sorudan oluşmaktadır.

Görsel Analog Hasta Tatmin Skalası (GAHTS): Kılınçer-Zileli tarafından geliştirilen GAHTS, 10 üzerinden tatmin olma derecesini gösterir. Görsel analog hasta tatmini skalası işlerlikleri kanıtlanmış ve yaygın ola-

rak kullanılan iki skalanın (Görsel Analog Ağrı Skalası ve Wong-Baker Skalası) özelliklerini birleştirmektedir. GAHTS'nin başlıca özelliği anlaşılır, herkes tarafından ve tüm hastalık grupları için uygulanabilir, basit bir skala olmasıdır. Skalanın anlaşılması ve uygulanması kolaydır. Dikkat edilmesi gereken önemli konu, tatmin olup olmadığı sorulan şeyin ne olduğunu anlamış olması gerekmesidir. Bu skala aracılığı ile annelerin Whatsapp ile verilen ebelik danışmanlığından memnuniyet derecelerini belirtmeleri amaçlanmıştır. Hiç memnun değilim (0), orta derecede memnunun (5), çok memnunun (10) olarak nitelendirilmiştir¹⁶.

Barkin Annelik Fonksiyonu Envanteri (BAF): Barkin Annelik Fonksiyonu Envanteri doğum sonunda annenin fonksiyonel durumunu ölçmek amacıyla JL Barkin tarafından 2009 yılında geliştirilmiştir. Barkin ölçeğin Cronbach Alfa katsayısını 0.87 olarak bulmuştur¹⁷. BAF Envanteri'nin Türkçe formunun geçerlik güvenilirlik çalışması, Aydın ve Kukul (2016) tarafından yapılmıştır¹⁸. BAF Envanteri'nin güvenilirlik katsayısı Cronbach Alpha 0.73 olarak bulunmuştur. BAF Envanteri, toplam 16 sorudan oluşan 7'li likert tipi bir ölçektir. Ölçekteki yanıtlar 0'dan 6'ya kadar numaralandırılmıştır. 0 "tamamen katılmıyorum", 1 "katılmıyorum", 2 "biraz katılmıyorum", 3 "kararsızım", 4 "biraz katılıyorum", 5 "katılıyorum", 6 "tamamen katılıyorum" şeklinde ifade edilmektedir. Ölçeğin puanlamasında alınabilecek en düşük puan 0, en yüksek puan, 96 olarak deđişmektedir¹⁹. Çalışmamızda ölçeğin Cronbach alfa değeri 0.81 olarak bulunmuştur.

Maternal Bağlanma Ölçeği (MBÖ): MBÖ, maternal sevgiyle bağlanmayı ölçmek amacıyla, Mary E. Muller tarafından 1994 yılında geliştirilmiştir. Sevgiyi gösteren maternal duygu ve davranışları ölçen ölçek kişinin kendisinin uyguladığı bir ölçek olduğu için, okuma- yazma bilen ve okuduğunu anlayabilen kadınlarla uygulanabilen bir ölçektir. Her bir madde "her zaman" ile "hiçbir zaman" arasında değişen, 4'lü likert tipi 26 maddelik bir ölçektir. Her madde doğrudan ifadeleri içermektedir ve her zaman (a)= 4 puan, sık sık (b)=3 puan, bazen(c)=2 puan ve hiçbir zaman (d)=1 puan olarak hesaplanır. Bütün maddelerin toplamından genel bir puan elde edilmektedir. Yüksek puan maternal bağlanmanın yüksek olduğunu göstermektedir. Ölçekten elde edilecek en düşük puan 26, en yüksek puan 104 arasında deđişmektedir²⁰. Çalışmamızda da annelerin MBÖ'den aldıkları en düşük puan 26, en yüksek puan 104'tür.

Maternal bağlanma ölçeği, doğum sonrası bir ile dört ay arası bebeği olan anneler için Türk toplumunda geçerli ve güvenli olduğunun çalışması Kavlak ve Şirin (2009) tarafından yapılmıştır. Ölçeğin iç tutarlılık güvenilirlik katsayıları sırasıyla doğum sonrası bir ayda 0.77 ve dört ayda 0.82 olarak bulunmuştur ve iç tutarlılık güvenilirliğinin yüksek olduğu sonucuna varılmıştır²¹. Çalışmamızda MBÖ'nün güvenilirlik katsayısı Cronbach alpha değeri 0.86 olarak bulunmuştur.

Yenidoğanı Algılama Ölçeği (YAÖ): Braussard ve Hartner tarafından geliştirilen ölçeğin geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Balcı (1997) tarafından yapılmıştır²². Ölçeğin cronbach's Alpha Değeri 0.77 dir. Ölçeğin amacı; annenin bebeğini algılama durumunu ölçerek, bebeği ile ilgili beklentilerini ve bebeği ile olan ilişkilerindeki var olan sorunları saptayarak, ileride emosyonel bozukluğu olabilecek riskli bebekleri tanımlamaktır. Ölçek, doğumdan sonraki, ilk günlerde uygulanan Yenidoğanı Algılama Ölçeği-I (YAÖ-I) ve doğumdan 1,5 ay sonra uygulanan YAÖ-II olarak iki bölümden oluşmaktadır. Doğumdan sonraki ilk günlerde uygulanan YAÖ-I formu; annenin, herhangi bir bebeğin ve kendi bebeğinin ne gibi davranışları olacağı konusundaki algılarını, doğumdan 1,5 ay sonra uygulanan YAÖ-II formu ise; annenin bebeği ile geçirdiği ilk 1,5 aylık sürede yaşadığı deneyimleri ve bebeğinin gerçek davranışları konusundaki algılarını içermektedir. Toplam 24 maddeden oluşan ölçeğin her bir maddesi, 1'den 5'e doğru derecelenen 5'li likert tipi ölçektir. Hiç yanıtına "1" puan, çok az, orta derecede, biraz fazla, çok fazla yanıtlarına sırasıyla 2,3,4,5 puan verilir. Likert tipi ölçek üzerindeki düşük değerler olması istenilen davranışı gösterir. YAÖ-I ve YAÖ-II'den alınan puanlar ayrı ayrı hesaplanır ve aşağıdaki formül ile annenin bebeğini algılama puanı hesaplanır ve değerlendirilir.

Annenin algı puanı= (Herhangi bir bebek 1+2'nin toplam puanı)- (Sizin bebeğiniz 1+2'nin toplam puanı).
Sonuç: "0" olduğunda anne herhangi bir bebekle kendi bebeğini aynı algılıyor yani ortalama algılıyor. "0" dan büyük olduğunda anne bebeğini olumlu algılıyor. "0" dan küçük olduğunda ise olumsuz algılıyor demektir. Araştırmacının kendisi tarafından bu ölçek doğumdan hemen sonra ve doğumdan 1,5 ay sonra anne evinde ziyaret edilerek annenin kendisine sorular yöneltilerek yapılabilir²². Çalışmamızda ölçeğin cronbach's Alpha Değeri 0.81 olarak bulunmuştur.

Veri Toplama Araçlarının Uygulanması

Veri toplama işlemi, ilk görüşmede hastanede araştırmacı tarafından taburculuk öncesi hastanede yüz yüze görüşme yöntemi ile sonraki görüşmeler Whatsapp uygulaması ile olmak üzere 15 Temmuz-30 Ağustos 2020 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir. Doğum sonu bebeği ile taburcu olacak müdahale grubundaki anneler, araştırmanın amacı belirtilerek, sözlü ve yazılı onamları alınarak, oluşturulan Whatsapp grubuna eklenmiştir. Araştırmacı tarafından annelerin bebek bakımına yönelik sorularına ve sorunlarına yönelik 1,5 aylık danışmanlık verileceği bilgisi annelere söylenmiştir.

Metodoloji

İlk görüşme gününde müdahale grubunda yer alan annelere Kişisel Bilgi Formu 1. Bölüm ve Yenidoğanı

Algılama Ölçeği I uygulanmıştır. 1,5 aylık danışmanlık sonrasında Kişisel Bilgi Formu 2. Bölüm, Görsel Analog Hasta Tatmin Skalası, Barkin Annelik Fonksiyonu Envanteri, Maternal Bağlanma Ölçeği ve Yenidoğanı Algılama Ölçeği II uygulanmıştır. Anneler kafalarına takılan bebek bakımına yönelik soru ve sorunu (emzirme, banyo, alt temizliği, ilaç kullanımı, cilt bakımı vb.) Whatsapp'tan iletilmişler ve en kısa sürede annelere cevap verilmiştir. Annelerin sıklıkla danıştıkları konular arasında; emzirme, süt arttırıcı işlemler ve gıdalar, anne sütü saklama koşulları, emzirme sıklığı, sütün yetip yetmeme durumu, bebek banyosu, göbek bakımı, saç ve deri bakımı, gaz problemi ile başetme, gaz yapan yiyecekler, kullanılacak takviyeler vb. yer almıştır. Annelere verilen cevaplar literatürde kanıta dayalı uygulamalara dayanmaktadır.

Kontrol grubundaki annelere ise ilk görüşmede Kişisel Bilgi Formu 1. Bölüm ve Yenidoğanı Algılama Ölçeği I uygulanmıştır. 1,5 ay boyunca tekrar iletişime geçilmemiş, bu sürede araştırmacı tarafından danışmanlık verilmeyeceği belirtilmiştir. 1,5 ay sonra tekrar Whatsapp'tan iletişime geçilerek bir anket uygulaması yapılacağı söylenerek kontrol grubundaki anneler rutin sürece bırakılmış ve rutinde verilen danışmanlık hizmetlerini bağlı buldukları sağlık kuruluşlarından almışlardır. 1,5 ay sonra annelerle Whatsapp ile iletişime geçilerek Kişisel Bilgi Formu 2. Bölüm, Barkin Annelik Fonksiyonu Envanteri, Maternal Bağlanma Ölçeği ve Yenidoğanı Algılama Ölçeği II formu Whatsapp ile gönderilmiş, anneler cevapladıkları anketleri Whatsapp ile araştırmacıya geri göndermişlerdir.

Verilerin Analizi

Elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmesi bilgisayar ortamında SPSS 22.0 paket programı ile yapılmıştır. Araştırmanın bulgularının değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel ölçütler (ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerler ve yüzdelik sayılar) kullanılmıştır.

Müdahale ve kontrol grubundaki kadınların sosyodemografik ve obstetrik özelliklerinin ve Maternal Bağlanma, Yenidoğanı Algılama ve Annelik Fonksiyonu karşılaştırılmasında ki-kare testi, Bu ölçeklerin puan ortalamalarının karşılaştırılmasında ise veri normal dağılıma uygunluk gösterdiği için bağımsız gruplarda iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi (t testi) kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık için p<0.05 olarak kabul edilmiştir.

Araştırmanın Etik Boyutu

Araştırmanın uygulanması için Etik Kurulu onayı Cumhuriyet Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır (Karar no: 2020-06/15). Araştırmaya katılması için davet edilen her anneye araştırma ile ilgili sözel olarak bilgi veril-

Whatsapp Yenidoğan Ebe Desteği

miş, araştırmamıza katılmaya gönüllü olan ve örnek-leme giren sannelere bilgilendirilmiş onam formu imzalatılmıştır. Bu formda araştırma ile ilgili bilgiler yazılı olarak yer almıştır. Örneklemde yer alan annelere istedikleri anda çalışmadan ayrılma hakkına sahip oldukları belirtilmiştir.

Bulgular

Müdahale ve kontrol grubundaki annelerin yaş ortalamaları, gebelik haftaları ve gebelik sayıları ortalamalarının benzer olduğu ve gruplar arasında önemli bir fark bulunmadığı saptanmıştır ($p>0,05$) (Tablo I).

Tablo I. Müdahale ve kontrol grubundaki annelerin bazı özelliklerinin ortalamalara göre dağılımı.

	Müdahale	Kontrol	t-Test	P
Yaş Ortalaması	28,23±4,75	27,86±4,84	t=0,290	p=0,824
Gebelik haftası ortalaması	39,33±1,32	39,36±1,58	t=1,002	p=0,327
Gebelik sayısı ortalaması	1,7±0,87	1,8±0,80	t=1,107	p=0,295

Benzer şekilde müdahale ve kontrol grubundaki annelerin eğitim, eş desteği alma, bebeği isteme ve doğum öncesi eğitim alma durumları açısından benzer olduğu görülmektedir ($p>0,05$, Tablo II). Gebelik sırasında her iki gruptaki annelerin en çok ebe ve hemşireden doğum öncesi eğitim aldıklarını belirtmişlerdir.

Tablo II. Müdahale ve kontrol grubundaki annelerin bazı bireysel özelliklerine göre dağılımı.

	Müdahale Sayı (%)	Kontrol Sayı (%)	χ^2 / P
Eğitim			
Lise veya daha az	16 (44,4)	20 (55,6)	$\chi^2=0,292$
Üniversite ve üzeri	14 (58,3)	10 (41,7)	$p=0,215$
Eş Desteği			
Evet	16 (55,2)	13 (44,8)	$\chi^2=0,784$
Hayır	6 (50)	6 (50)	$p=0,675$
Bazen	8 (42,1)	11 (57,9)	
Bebeğin istenme durumu			
İstenen bebek	25 (51,0)	24 (49,0)	$\chi^2=0,739$
Eşlerden biri/ ikisi istemiyor	5 (45,5)	6 (54,5)	$p=0,500$
Doğum öncesi eğitim alma durumları			
Alan	20 (57,1)	15 (42,9)	$\chi^2=0,190$
Almayan	10 (40,0)	15 (60,0)	$p=0,147$
Doğum öncesi eğitimi aldığı kaynak (Müdahale=20, Kontrol=15)			
Ebe ve Hemşire	11 (55,0)	9 (60,0)	
Doktor	4 (20,0)	1 (6,7)	
Gebe okulu	3 (15,0)	1 (6,7)	
Diğer (İnternet/dergi/kitap)	2 (10,0)	4 (26,6)	

1,5 aylık Whatsapp danışmanlığı sonrası müdahale grubundaki annelerin aldıkları danışmanlıktan memnuniyetleri Görsel Analog Hasta Tatmin Skalası (GAHTS) ile değerlendirilmiştir. GAHTS puan ortalamasının 10 üzerinden 9,6±0,7 olduğu bulunmuştur.

1,5 aylık süreç sonunda müdahale ve kontrol grubundaki annelerin emzirme durumları karşılaştırılmıştır. Müdahale grubundaki annelerin %90'ının, kontrol grubundaki annelerin ise %70'inin yalnızca anne sütü ile beslemeye devam ettikleri, müdahale grubunda annelerin %55,2'sinin kontrol grubunda annelerinde %44,8'inin bebek bakımında eşlerinin destek olduğu, müdahale grubunda bebeğin istenen bir bebek olma durumun %80 ve kontrol grubunda ise bu oranın %80 olduğu belirlenmiştir. Emzirme durumu, eş desteği ve bebeğin istenme durumları konusunda gruplar arası farkın istatistiksel olarak anlamsız olduğu saptanmıştır ($p>0,005$) (Tablo III).

Tablo III. Müdahale ve kontrol grubundaki annelerin 1,5 ay sonraki bazı özelliklerine göre dağılımı.

	Müdahale Sayı (%)	Kontrol Sayı (%)	χ^2 / P
Emzirme Durumu			
Yalnızca anne sütü (AS)	27 (90,0)	21 (70,0)	$\chi^2=0,053$
AS+ Mama/ Mama	3 (30,0)	9 (30,0)	$p=0,052$
Eş Desteği			
Evet	16 (55,2)	13 (44,8)	$\chi^2=0,784$
Hayır	6 (50,0)	6 (50,0)	$p=0,675$
Bazen	8 (42,1)	11 (57,9)	
Bebeğin istenme durumu			
İstenen bebek	25 (83,3)	24 (80,0)	$\chi^2=0,739$
Eşlerden biri/ ikisi istemiyor	5 (16,7)	6 (20,0)	$p=0,500$

Annelerin BAF puan ortalamaları incelendiğinde; müdahale grubundaki annelerin 91,60±8,87, kontrol grubundaki annelerin ise 74,53±20,63 olduğu tespit edilmiştir. Müdahale ve kontrol grubundaki annelerin BAF puan ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

Müdahale grubundaki annelerin maternal bağlanma ortalamalarının 97,76±3,57, kontrol grubundaki annelerin ise 93,96±5,37 olduğu saptanmıştır. Müdahale ve kontrol grubundaki annelerin MBÖ ortalamaları arasındaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo IV).

Tablo IV. Müdahale ve kontrol grubundaki annelerin Barkin annelik fonksiyonu ve maternal bağlanma düzeyleri arasındaki ilişki.

	Müdahale(30) X±SS	Kontrol (30) X±SS	Test ve P
Barkin Annelik Fonksiyonu (BAF)	91,60±8,87	74,53±20,63	t=4,162 p=0,002
Maternal Bağlanma Ölçeği (MBÖ)	97,76±3,57	93,96±5,37	t=3,222 p=0,016

Müdahale ve kontrol grubundaki annelerin yenidoğan algılama durumları değerlendirildiğinde; müdahale grubundaki annelerin %66,7'sinin bebeklerini olumlu algıladığı, kontrol grubundaki annelerin ise %73,3'ünün bebeklerini olumsuz algıladıkları bulunmuştur (Tablo V).

Tablo V. Müdahale ve kontrol grubundaki annelerin yenidoğan algılama düzeyleri arasındaki ilişki.

Gruplar	Yenidoğan Algılama		
	Anne Bebeğini Olumsuz Algılıyor Sayı (%)	Anne Bebeğini Herhangi Bir Bebekle Aynı Algılıyor Sayı (%)	Anne Bebeğini Olumlu Algılıyor Sayı (%)
Müdahale	8 (26,6)	2 (6,7)	20 (66,7)
Kontrol	22 (73,3)	1(3,3)	7 (23,4)
$\chi^2=13,126$		$p=0,001$	

Araştırmada annelerin maternal bağlanma ile annelik fonksiyonları arasında önemli düzeyde pozitif yönde bir ilişki olduğu saptanmıştır. Maternal bağlanma arttıkça annelik fonksiyonları da artmaktadır (Tablo VI).

Tablo VI. Annelerin maternal bağlanma (MBÖ) ve Barkin annelik fonksiyonu (BAF) arasındaki ilişki.

	MBÖ	
	r	p
BAF	0,554	0,000

Tartışma ve Sonuç

Çalışmamızda annelere verilen yenidoğan bakımı konusundaki ebe danışmanlığının annelerin annelik fonksiyonunda, maternal bağlanmasında ve yenidoğanı olumlu algılamasında pozitif yönde sonuçlar verdiği saptanmıştır. Kanıtlar tüm ülkelerde ebeliğin kadınlar ve yenidoğanlar için yüksek kaliteli anne ve yenidoğan bakımı sağlama zorluklarına hayati bir çözüm olduğunu göstermektedir²³. İngiltere, Kuzey İrlanda, İskoçya ve Galler Başhemsireler Birliği'nin 2010 yılında yayınlamış olduğu '2020 Ebelerden Doğum Beklentileri' adlı klavuzda ebelerin, kadınların gebelik, doğum ve postpartum dönemlerinde güvenli ve duygusal olarak tatmin edici bir deneyime sahip olmalarını sağlayan kilit profesyoneller olduğunu bildirmiştir. Ebelerin kadın merkezli çalışması gerektiğini, ebelik bakımının doğumdan sonra da anne, yenidoğan ve aile odaklı olarak devam etmesi gerektiğini savunmaktadır. Ebe ile güven ilişkisi ile postpartum dönemde de de-

vam eden ebelik bakım modelinin, kadınların kendilerini rahat ve stressiz hissetmesine, annelik rolüne uyum sağlamasında fonksiyonel durumuna destek olacağı vurgulanmıştır²⁴. Yapılan bir çalışmada annelerin bebek bakımı konusunda ebeler tarafından desteklenmesinin annelik fonksiyonunda pozitif gelişme sağladığı saptanmıştır²⁵. Çalışmamızda ebeden yenidoğan danışmanlığı alan annelerin Barkin Annelik Fonksiyonu Envanteri (BAF) puan ortalamalarının danışmanlık almayanlara göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızda müdahale grubundaki annelerin maternal bağlanma düzeylerinin kontrol grubuna göre önemli derecede arttığı saptanmıştır. Bu bulgu doğrultusunda annelere verilen sürekli danışmanlık desteğinin, annenin yeni rolüne adapte olmada destek olduğu, stresini azalttığı ve bebeği ile olan bağlanma düzeyini arttırdığı düşünülmektedir. Öztürk ve Erci (2016) yapmış olduğu çalışmada da annelere postpartum dönemde verilen yenidoğan bakım eğitiminin maternal bağlanma düzeyini arttırdığı belirlenmiştir²⁶. Literatür incelendiğinde yapılan bir meta analizde postpartum dönemde özellikle de ilk günlerde bebeklerinin bakımlarını karşılarken bilgi ve becerilerinde yetersizlik hissedilen ve yeterli destek verilmeyen annelerin annelik rolüne daha zor uyum sağladığı, daha çok stres yaşadığı ve maternal bağlanma düzeyinin daha düşük olduğu vurgulanmaktadır²⁷. Yenidoğan bakım sürecine uyumu kolay olan annelerin maternal bağlanma düzeyleri de artmaktadır²⁸. Sonuç olarak literatür de araştırma bulgumuzu destekler niteliktedir. Annelere verilen danışmanlık hizmetinde, yenidoğan bakımında ve anne bebek ilişkisinin sağlanmasındaki önemli noktaların vurgulanmasının müdahale grubundaki annelerin maternal bağlanma düzeyindeki artışa katkı sağlamış olduğu söylenebilir.

Araştırmada annelerin yenidoğan algılama durumları incelendiğinde müdahale ve kontrol grubundaki annelerin bebeğini algılama durumları arasında anlamlı bir fark olduğu saptanmıştır. Öztürk ve Erci (2016)'nin yaptıkları çalışmada postpartum dönemde primipar annelere lohusa ve yenidoğan eğitimi verilmiş ve eğitim alan ve almayan grup arasında yenidoğan algılama düzeyleri arasında anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır²⁶. Yine başka bir çalışmada da adolesan annelere postpartum dönemde planlı eğitim verilmiştir. Annelerin yenidoğanı algılama durumu değerlendirilmesine göre; eğitim verilmeyen grupta olumlu algılayanların oranının, eğitim verilen gruptan daha fazla olduğu belirlenmiştir²⁹. Çalışmamızda müdahale grubundaki annelerin bebeklerini, kontrol grubundaki annelere göre olumlu algılamaları arasındaki farkın danışmanlığın sürekliliğinden ve annelerin kendilerini güvende hissetmelerinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Doğum sonrası ilk günlerde annelerin bebeklerini algılama durumları daha sonraki gün, ay ve yıllarda

Whatsapp Yenidoğan Ebe Desteği

oluşacak anne-bebek ilişkisinin temelini oluşturacaktır³⁰. Araştırmamızda postpartum dönemde annenin fonksiyonel durumları ile maternal bağlanma düzeyleri arasında pozitif bir ilişki olduğu saptanmıştır. Annenin fonksiyonel durumunu değerlendirmede sosyal destekleri, özgüveni, zaman planlaması yapması etkilimaktadır. Literatürde annelik rolüne uyum, özgüven ve sosyal destek alma ile maternal bağlanma düzeyini arasında pozitif bir ilişki olduğu vurgulanmaktadır³¹. Oruç ve Kabukcuoğlu (2018) yapmış oldukları çalışmada maternal bağlanma ve fonksiyonel durum arasında anlamlı ilişki olduğu belirlenmiştir³². Araştırma bulgularımız ile literatür benzerlik göstermektedir.

Postpartum dönemde kadınlara Whatsapp uygulaması ile verilen danışmanlığın, annelerin, annelik fonksiyonunda, maternal bağlanmada ve yenidoğanı algılamasında etkili olduğu tespit edilmiştir. Bu kapsamda; annelik rolüne uyum göstererek annelik fonksiyonel durumunda, maternal bağlanmanın arttırılmasında ve yenidoğanı olumlu algılamada postpartum dönemde annelere verilen ebelik danışmanlığının kritik bir öneme sahip olduğu görölmektedir. Bu süreçteki ebelik girişimleri önem arz etmektedir. Doğum öncesi ve doğum sonu dönemde gebelik ve doğum sonu dönem lohusa takiplerinin primer sorumlusu olan ebeler tarafından gerçekleşmesinin önemi açıktır. Ülkemizde, özellikle birinci basamak sağlık kuruluşlarındaki ebelerin gebeleri ile erken dönemde başlayarak, gebelik ve postpartum dönemde sürekli olarak ebeler liderliğinde ve çağımızın getirdiği teknoloji ürünlerinden faydalanarak danışmanlıklarının devam etmesi etkililik, zaman ve maliyet etkinliği açısından son derece önemlidir. Annelerin aldıkları danışmanlık hizmetinden memnuniyetlerine ilişkin olumlu görüşleri de bu sonuçları desteklemektedir. Annelerin bu danışmanlık hizmetini çok etkili bulmalarına yönelik geri dönüşleri bu tür hizmetlerin yaygınlaşmasına gerek olduğunu göstermektedir. Sonuç olarak bu araştırmadan elde edilen bulgulara göre ebe yenidoğanı danışmanlığında sürekliliğin önemli olduğunu ve sürekli olan programların annelik sürecini pozitif yönde etkileyerek anne ve yenidoğanı sağlığına olumlu katkı sağlayacağı düşünölmektedir.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu.

Onay Tarihi: 17.06.2020

Karar No: 2020-06/15

Araştırmacı Katkı Beyanı:

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

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Destek ve Teşekkür Beyanı bulunmamaktadır.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynakça

1. World Health Organization. Postnatal care for mothers and newborns. 2015. https://www.who.int/docs/default-source/mca-documents/nbh/brief-postnatal-care-for-mothers-and-newborns-highlights-from-the-who-2013-guidelines.pdf?sfvrsn=33194d3c_1 (Erişim tarihi: 09.08.2020).
2. World Health Organization. Newborns: improving survival and well-being. 2020. <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/newborns-reducing-mortality#:~:text=Neonates,in%20child%20survival%20since%201990> (Erişim tarihi: 09.08.2020).
3. Shrestha T, Bhattarai S, & Silwal K. Knowledge and practice of postnatal mother in newborn care. Journal of Nepal Medical Association 2013; 52 (190):372-377.
4. World Health Organization. Newborn health guidelines approved by the WHO guidelines review committee. 2017. <https://www.healthynetwork.org/hnn-content/uploads/WHO-MCA-17.07-eng.pdf> (Erişim tarihi: 12.07.2020).
5. Yıldız H, Boyacı B. Postpartum dönemde annelerin taburculuk öncesi yenidoğanı bakımına ilişkin bilgi düzeyleri, gereksinimleri ve ilişkili faktörler. Mersin Üniversitesi Sağlık Bilim Dergisi 2019; 12(1):1-10.
6. Yıldız D. Doğum sonrası dönemde annelerin bebek bakımı konusunda danışmanlık gereksinimleri. Gülhane Tıp Dergisi 2008; 50: 294-298.
7. Gölbaşı Z, Tuğut N, Karataş M, Çetin A. Kısa mesaj ve telefon aramaları ile desteklenen postpartum emzirme danışmanlığının ilk altı aydaki emzirme davranışına etkisi. Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi 2019; 10(1):33-41.
8. Dantas S L, Rodrigues D P, Fialho A V, Barbosa E M, Pereira A M, Mesquita N S. Social representations of primary health care nurses about nursing care in the postpartum period. Cogitare Enfermagem 2018; 23(3).
9. Wilcox A, Levi E E, Garrett J M. Predictors of non-attendance to the postpartum follow-up visit. Maternal and Child Health Journal 2016; 20:22-27.
10. Bağcı S. Annelerin doğum sonunda yaşadıkları sorunlar ve yaşam kalitesi ile ilişkisi (Yüksek Lisans Tezi). Konya: Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Hemşirelik Anabilim Dalı; 2014.
11. Australian Nursing and Midwifery Federation. Telehealth. 2014 <https://anmf.org.au/pages/telehealth> (Erişim tarihi: 03.08.2020).
12. Ayiasi R, Atuyambe L M, Kiguli J, Orach C, Criel P K. Use of mobile phone consultations during home visits by community health workers for maternal and newborn care: Community experiences from Masindi and Kiryandongo. BMC Public Health 2015; 15 (560): 2-13. DOI 10.1186/s12889-015-1939-3.
13. Singh A P, Joshi H S, Singh A, Agarwal M, Kaur P. Online medical consultation: A review. International Journal of Community Medicine and Public Health 2018; 5(4):1230-1232.
14. Kobayashi H, Sado T. Satisfaction of a new telephone consultation service for prenatal and postnatal health care. The Journal of Obstetric and Gynaecology Research 2019; 45(7): 1376-1381.
15. Downes M J, Mervin M C, Byrnes J M, Scuffham P A. Telephone consultations for general practice: a systematic review. Systematic Reviews 2017; 6:128.
16. Kılınçer C, Zileli M. Görsel Analog Hasta Tatmini Skalası. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2006; 23(3): 113-118.

17. Barkin J, Wisner K, Wisniewski S. The psychometric properties of the Barkin Index of Maternal Functioning. JOGNN 2014; 43:792-802.
18. Aydın R. Barkin Annelik Fonksiyonu Ölçeği'nin uyarlanması ve psikometrik özelliklerin incelenmesi. (Yüksek Lisans Tezi). Antalya: Akdeniz Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Hemşirelik Anabilim Dalı; 2016.
19. Aydın R, Kukulcu K. Adaptation of the Barkin Scale of Maternal Functioning and examination of the psychometric properties. Health Care for Women International 2018; 39(1): 50-64.
20. Muller M. Prenatal and postnatal attachment: A modest correlation. Journal of Obstetric and Gynecology Neonatal Nursing 1996; 25(2): 161-6.
21. Kavlak O, Şirin A. Maternal Bağlanma Ölçeği'nin Türk toplumuna uyarlanması. Uluslararası İnsan Bilimleri Dergisi 2009; 6(1): 188-201.
22. Balcı S. İlk kez doğum yapan annelerin bebeklerini algılama durumları (Yüksek Lisans Tezi). İstanbul: İstanbul Üniversitesi; 1997.
23. Renfrew M J, Homer C S, Downe S, McFadden A, Muir N. Midwifery an executive summary for the Lancet's series. The LANCET 2014;1-8.
24. Kennedy R, Beasley D C, Bradley M, Moore R. Midwifery 2020: Delivering Expectations. 2010.
https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/216029/dh_119470.pdf (Erişim tarihi: 02.08.2020).
25. Shrestha S, Adachi K, Petrini M A, Shrestha S. Maternal role: A concept analysis. Journal of Midwifery and Reproductive Health 2019;7(3):1732-1741. DOI: 10.22038/jmrh.2019.31797.1344 .
26. Öztürk S, Erci B. Postpartum dönemdeki primipar annelere lohusa ve yenidoğan bakım eğitimi maternal bağlanmayı arttırdı: son test kontrol gruplu eğitimsel araştırma. Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi 2016;5(3):129-135.
27. Mcnamara J, Townsend M, Herbert J S. A systemic review of maternal wellbeing and its relationship with maternal fetal attachment and early postpartum bonding. PLOS ONE 2019;1-28.
28. Keskin F. Doğum şekli ve maternal bağlanmaya etki eden faktörlerin incelenmesi (Yüksek Lisans Tezi). İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Hemşirelik Anabilim Dalı; 2018.
29. Yılmaz E A, Savaşer S. Adolesan gebelere verilen planlı eğitimin annenin benlik saygısı ve bebeği algılama üzerine etkisi. Adli Tıp Bülteni 2017; 22(1): 27-33.
30. Çakır D, Alparşlan Ö. Doğum tipi değişkeninin anne-bebek etkileşimi ve annenin bebeğini algılaması üzerindeki etkilerinin incelenmesi. Journal of Contemporary Medicine 2018;8(2):139-147.
31. Bilgin Z, Alpar Ş E. Kadınların maternal bağlanma algısı ve anneliğe ilişkin görüşleri. Sağlık Bilimleri ve Meslekleri Dergisi 2018;5(1):6-15.
32. Oruç M, Kabukcuoğlu K. Doğum sonu dönemde kadınların annelik fonksiyonu ile maternal bağlanma ilişkisinin incelenmesi. 5. Uluslararası Multidisipliner Çalışmaları Kongresi (s. 104). Antalya: Akdeniz Üniversitesi; 2018.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Beyin Anevrizmalarının Cerrahi Tedavisinde İndosiyenin Yeşili Videoanjiyografi Kullanımı

Barış KÜÇÜKYÜRÜK, Ahmet Faruk ÖZDEMİR, Kelvin NEMAYİRE, Saffet TÜZGEN, Ali Metin KAFADAR, Mehmet Yaşar KAYNAR, Ziya AKAR, Galip Zihni SANUS

İstanbul Üniversitesi – Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul.

ÖZET

Bu çalışmada, beyin anevrizması nedeniyle cerrahi tedavi uygulanan bir hasta grubunda İndosiyenin Yeşili Videoanjiyografi (ICG-VA) yönteminin sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu intraoperatif değerlendirme yönteminin güvenilirliğini saptamak için, ICG-VA bulguları postoperative anjiyografi ile karşılaştırılmıştır ve bu yöntemin faydaları ve kısıtlılıkları tartışılmıştır. Bu çalışmaya, 75 anevrizma saptanan altmış bir ardışık hasta dahil edilmiştir. Anevrizmanın kliplenmesini takiben; anevrizmayı, ana arterleri ve perforan arterleri gözlemlemek için intravenöz yoldan ICG uygulandı. Ameliyat sonrasında tüm hastalara taburculuk öncesi anjiyografi yapıldı. Anevrizmaların %86,6'sında, ICG-VA tatmin edici kliplene sağlandığını gösterdi ve ICG-VA bulguları postoperatif anjiyografi ile uyumluydu. Anevrizmaların %6,6'sında, anormal ICG-VA bulguları saptandı ve kliplerin değiştirilmesi veya düzeltilmesi gerekli oldu. Anevrizmaların bir diğeri % 6,6'sında ise, ICG-VA herhangi bir patolojik bulgu göstermezken postoperatif anjiyografide anormal bulgular saptandı. ICG-VA ameliyat esnasında kan akımının değerlendirilmesinde altın standart yöntem olan intraoperatif anjiyografinin yerini almamakla birlikte, beyin anevrizmalarının cerrahi tedavisinde hasta güvenliğine büyük katkıda bulunmaktadır. ICG-VA, iyi görüntü kalitesiyle cerrahi alanın gerçek zamanlı değerlendirilmesini mümkün kılmaktadır. İşlemi gerçekleştirmek ve değerlendirmek kolaydır. Bu teknik, anevrizma cerrahisinin standart bir uygulaması olarak değerlendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Anevrizma. Anjiyografi. Kliplene. İndosiyenin yeşili videoanjiyografi. Mikrocerrahi.

Intraoperative Indocyanine Green Videoangiography in Intracerebral Aneurysm Surgery

ABSTRACT

This study evaluates results of Indocyanine Green Videoangiography (ICG-VA) in a patient group with intracerebral aneurysms. To assess reliability of this technique, ICG-VA findings were compared with postoperative cerebral angiography. Furthermore, benefits and limitations of this intraoperative evaluation method were discussed. This study includes 75 aneurysms in 61 consecutive patients. Following clip ligation of the aneurysm, ICG was administered intravenously to observe the aneurysm, parent arteries, and perforating arteries. All patients underwent postoperative angiography before discharge. In 86.6% of aneurysms, ICG-VA confirmed satisfactory clip application and was concordant with postoperative angiography. In 6.6% of aneurysms, ICG-VA showed pathological findings intraoperatively leading to readjustment of clips immediately. In another 6.6% of aneurysms, ICG-VA did not reveal any pathological findings intraoperatively while postoperative angiography was not normal in these cases. ICG-VA cannot replace the intraoperative angiography yet as the gold standard method of intraoperative blood assessment. However, this technique adds greatly to the safety of the surgical treatment of intracranial aneurysms. ICG-VA promoted real time assessment of the surgical field with good image quality. It is easy to perform and evaluate the procedure. This technique has the potential to be considered as a standard step of this surgical intervention.

Key Words: Aneurysm. Angiography. Clip ligation. Indocyanine green videoangiography. Microsurgery.

Geliş Tarihi: 08.Şubat.2021

Kabul Tarihi: 08.Nisan.2021

Dr. Barış KÜÇÜKYÜRÜK
İstanbul Üniversitesi – Cerrahpaşa,
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı,
Tel: 0533 7496232
E-posta: baris.kucukyuruk@iuc.edu.tr

Yazarların ORCID ID Bilgisi:

Barış KÜÇÜKYÜRÜK: 0000-0003-3922-2009
Ahmet Faruk ÖZDEMİR: 0000-0002-7919-1609
Kelvin NEMAYİRE: 0000-0002-4810-9959
Saffet TÜZGEN: 0000-0002-0490-1506
Ali Metin KAFADAR: 0000-0002-3312-3192
Mehmet Yaşar KAYNAR: 0000-0001-7327-836X
Ziya AKAR: 0000-0003-4706-8881
Galip Zihni SANUS: 0000-0003-4706-8881

Beyin anevrizmalarının cerrahi tedavisinde iskemik komplikasyonların ve klip düzeltme amacıyla tekrarlayan ameliyatların engellenmesi amacıyla, ana arterlerin ve perforan arterlerin açıklığının korunması ve anevrizmanın tam olarak kapandığının doğrulanması önem taşımaktadır¹⁻⁴. Bu komplikasyonların önlenmesi amacıyla mikroskoptan direkt bakı ile doğrulama tek başına güvenilir olmayabilir. Bu amaca yönelik olarak, intraoperatif anjiyografi (İA) popülerlik kazanmış ve kan akımının ameliyat esnasında değerlendirilmesinde altın standart yöntem olarak kabul edilmiştir^{5,6}. Ancak İA'nın ameliyathane iş akışını yavaşlatması, ek ekipman ve personel ihtiyacı olması ve küçük perforan arterler ile ilgili sınırlı bilgi sağlaması gibi bazı dezavantajları vardır^{7,8}. Bu zorlukların üstesinden gelebilmek amacıyla, indosiyanın yeşili (ICG) videoanjiyografinin (VA) kullanımı, beyin-damar hastalıklarının cerrahi tedavisinde vazgeçilmez bir araç haline gelmiştir^{9,10}.

Bu çalışmanın amacı, ardışık bir anevrizma serisindeki ICG-VA bulgularımızı sunmak, bu tekniğin avantaj ve kısıtlılıklarını tartışmak ve ICG-VA'nın güvenilirliğini değerlendirmek için intraoperatif bulguları postoperatif serebral anjiyografi ile karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Hasta Grubu

Bu çalışmaya Mayıs 2017 ile Aralık 2018 tarihleri arasında beyin anevrizması nedeniyle cerrahi tedavi uygulanan ve toplamda 75 anevrizma tespit edilmiş 61 ardışık hasta dahil edildi. Yirmi hasta kanamış anevrizma ile başvurdu. On hastada 2 anevrizma ve iki hastada 3 anevrizma tespit edilmek üzere, toplam 12 hastada çoklu anevrizma mevcuttu. Karşı hemisferdeki anevrizması ayrı seansta tedavi edilen iki hasta dışındaki çoklu anevrizmaların tümü, tek kraniyotomi ile aynı seansta kliplendi.

Hasta grubu, yaşları 26 ile 82 (ort 52.9) arasında değişen 38 kadın ve 23 erkek hastadan oluşmaktadır. Hasta grubunun demografik özellikleri Tablo I'de özetlenmiştir.

Tüm olgularda, anevrizma ve diğer damar yapıları ameliyat öncesinde anjiyografi ile değerlendirildi.

İndosiyanın Yeşili Videoanjiyografi

ICG, 700-780 nm dalga boyu aralığında eksitasyon ve 820-900 nm dalga boyu aralığında bir emisyon gösteren bir floresans maddedir. Tüm ameliyatlar, ICG'nin floresan sinyalinin görüntüleme imkanına sahip Infrared 800 floresans modülü ile donatılmış Zeiss Pentero 800 (Carl Zeiss Meditec AG, Jena, Almanya) nöroşürji ameliyat mikroskobu ile gerçekleştirildi.

Tablo I. Hasta grubunun demografik bilgileri

Toplam hasta sayısı	61
Cinsiyet: kadın/erkek	38/23
Yaş: alt-üst (ortalama)	26 - 82 (52,9)
Toplam anevrizma sayısı	75
• Orta serebral arter bifurkasyonu	28
• Orta serebral arter M1 segmenti	7
• Orta serebral arter M2 segmenti	2
• Anterior kominikan arter	19
• Anterior serebral arter A1 segmenti	1
• Anterior serebral arter A3 segmenti	1
• İnternal karotid arter bifurkasyonu	4
• Posterior kominikan arter	10
• Anterior koroidal arter	3
Anevrizma dağılımı	
• Bir anevrizma	45 hasta
• İki anevrizma	10 hasta
• Üç anevrizma	2 hasta
Kanama durumu	
• Kanamış	20 hasta
• Kanamamış	41 hasta

Tüm vakalarda, anevrizmanın kliplenmesini takiben, kan akımı mikroskoptan direk bakı ile ve mikrodoppler ultrasonografi ile doğrulanmıştır. Ardından, 5 ml salin solüsyonunda çözündürülmüş 25 mg standart dozda ICG, intravenöz olarak uygulandı. Mikroskop Infrared 800 modülüne geçilerek büyütme ve odak mesafesi, sırasıyla x5 ve 350 mm olarak ayarlandı. Bu aşamada birincil cerrah mikroskoptan bakmaya devam ederken, ICG'nin emisyon ve eksitasyonunu mümkün kılan parlak beyaz ışık altında, cerrahi alandaki ilgilenilen yapıları işaret eder. Eş zamanlı olarak, ikinci cerrah ise, video kayıt ekranında ICG'nin normal damarlardan yayılan beyaz sinyalinin ve kapatılmış anevrizmanın ise karanlık kalışını takip eder ve doğrular. Sorgulanan tüm yapılar ICG'nin ilk geçiş aşamasında gösterildikten sonra, cerrahi ekip birlikte ICG-VA kaydını değerlendirirerek tedavinin başarısına karar verir.

Ameliyat Sonrası Anjiyografi

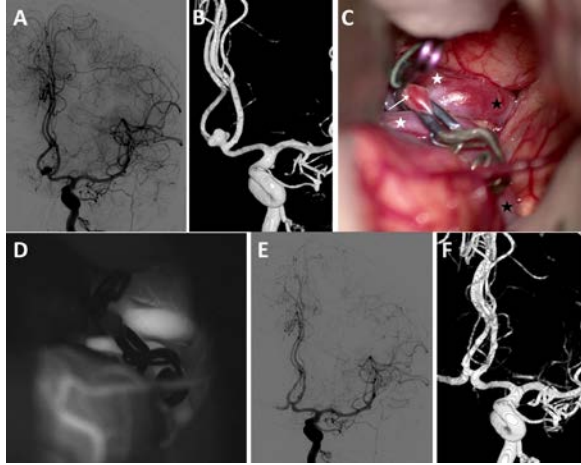
Anevrizmanın kapatılmasını ve normal kan akımının devamlılığını değerlendirmek için, tüm hastalara ameliyat sonrası 1-5. günde 3D rekonstrüksiyonlu anjiyografi yapıldı.

Etik Onam

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa Etik Kurulu tarafından incelenmiş ve onaylanmıştır.

Bulgular

Anevrizmaların %86.6'sında (n = 65), ICG-VA tatmin edici kliplleme sağlandığını ameliyat esnasında doğruladı. Bu olguların ICG bulguları, anevrizmaların tam olarak kapandığını ve normal kan akımının korunduğunu ispatlayan ameliyat sonrası anjiyografi ile uyumluydu. (Şekil 1)

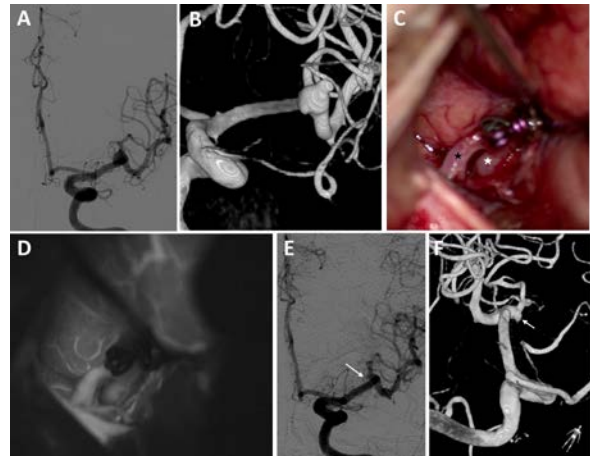


Şekil 1:

57 yaşındaki bir kadın hastada saptanan kanamamış anterior kominikan arter (AKomA) anevrizması. A. Anjiyografide sol internal karotid arter enjeksiyonu ile superior yönelimli AKomA anevrizması görülmektedir. B. 3 boyutlu anjiyografide anevrizmanın daha yakın görünümü. C. Ameliyat görüntüsü. Sağ taraflı fronto-temporal kraniyotomi ve Sylvian fissürün açılması ile bilateral anterior serebral arterlerin A1 (siyah yıldız) ve A2 (beyaz yıldız) segmentleri ortaya koyulmuştur. Anevrizma (beyaz ok) iki adet Yaşargil mini-klip ile kliplenmiştir. D. ICG-VA'de A1 ve A2 segmentlerinde korunmuş kan akımı ve anevrizmanın tam olarak kapandığı görülmektedir. E ve F. Ameliyat sonrası anjiyografi ve 3 boyutlu görüntüde anevrizmanın dolum göstermediği ve normal kan akımının korunduğu görülmektedir.

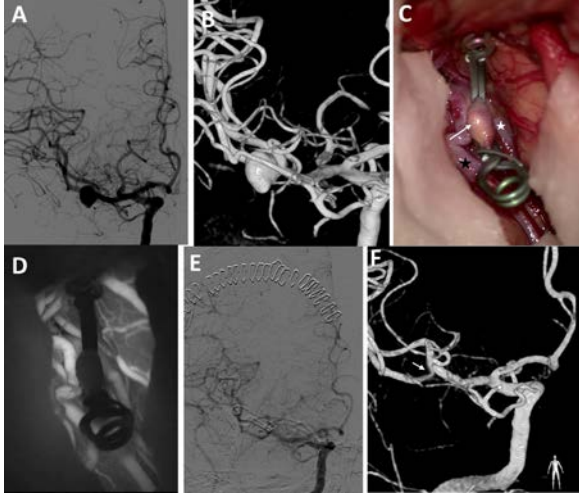
Anevrizmaların %6.6'sında (n = 5), ICG-VA ile anormal bulgular saptandı. Bu olguların ikisinde, ilk kliplleme sonrasında anevrizma kesesinde devam eden dolum görüldü. Ek klipler ile anevrizmalar tam olarak kapatıldı ve ikinci defa ICG-VA yapılarak tam kliplleme doğrulandı. ICG-VA, diğer iki vakada ana arterde ciddi daralma ve bir vakada da perforan arter tıkanıklığını ortaya çıkardı. Bu olgularda ilk klipler çıkarılarak kan akımının dönüşü sağlandı ve her üç olguda da anevrizmanın boynunda kalıntı dolum bırakılarak yeniden kliplleme yapıldı. Ameliyat sonrası anjiyografide, her üç vakada da beklenen kalıntı dolumlar görüldü; ancak hiçbirinde arteriyel dolumda kısıtlılık ve iskemik klinik bulgu ortaya çıkmadı.

Anevrizmaların %6.6'sının ameliyat sonrası anjiyografisinde (n = 5), dört vakada anevrizma boynunda beklenmedik kalıntı dolum ve bir vakada ana arter darlığı saptandı. Bu olgularda ICG-VA ameliyat esnasında uyarıcı olmadı. Kalıntı dolum saptanan 2 olguda anterior kominikan arter anevrizması, 1 olguda orta serebral arter bifurkasyon anevrizması (Şekil 2) ve 1 olguda posterior kominikan arter anevrizması mevcuttu. Bu olgulardaki kalıntı dolumlar, anevrizma boyununun cerrahi görüş alanının uzak tarafında, ana arter ya da anevrizma kliplerinin altına gizlenmiş şekilde yer alıyorlardı. Ana arter darlığı saptanan olguda, ICG-VA anevrizma çevresi damarlarda yeterli akım saptamıştı; ancak ameliyat sonrası anjiyografide bir ana arterin çıkışında daralma saptandı. (Şekil 3) Distal dolumun yeterli olması nedeniyle, kliplerin düzeltilmesi için ikinci cerrahi girişim uygulanmadı; ancak bir ay sonra bu hastada geçici iskemik atak gelişti.



Şekil 2:

72 yaşındaki bir erkek hastada saptanan sol taraflı kanamamış orta serebral arter (OSA) anevrizması. A. Anjiyografide sol internal karotid arter enjeksiyonu ile OSA bifurkasyonu yerleşimli anevrizma görülmektedir. B. 3 boyutlu anjiyografide anevrizmanın düzensiz boyun yapısı gösterdiği ve anevrizma tepesinde bir bebek anevrizma mevcut olduğu görülmektedir. C. Ameliyat görüntüsü. Sol taraflı frontotemporal kraniyotomi ve Sylvian fissürün açılmasını takiben, Sylvian fissür içinde yüksek yerleşim gösteren ve frontal operkulum ve insula arasında bulunan anevrizma iki adet Yaşargil mini-klip ile kliplenmiştir. Beyaz yıldız: orta serebral arterin M1 segmenti.; Siyah yıldız: orta serebral arterin temporal M2 segmenti. D. ICG-VA'da orta serebral arterin M1 ve temporal M2 segmentlerindeki kan akımının devamlılığı görülmektedir; ancak beyin dokusu tarafından örtülen superior M2 segmenti ve anevrizmanın bu damar ardında kalan boyun kısmı yeterli düzeyde görüntülenememiştir. E ve F. Ameliyat sonrası anjiyografi ve 3 boyutlu görüntüde, superior M2 segmenti düzeyinde kalıntı anevrizma dolumunu (beyaz ok) göstermektedir.



Şekil 3:

61 yaşındaki bir kadın hastada saptanan sağ taraflı kanamamış orta serebral arter (OSA) anevrizması. A. Anjiyografide sağ internal karotid arter enjeksiyonu ile OSA bifurkasyonu yerleşimli anevrizma görülmektedir. B. 3 boyutlu anjiyografide anevrizmanın daha yakın görünümü. C. Ameliyat görüntüsü. Sağ taraflı pterional kraniyotomi ve Sylvian fissürün açılması ile, orta serebral arterin superior (siyah yıldız) ve inferior (beyaz yıldız) M2 segment dalları ve anevrizma (beyaz ok) ortaya koyulmuştur. Anevrizma iki adet Yaşargil standart-klip ile kliplenmiştir. D. ICG-VA'de her iki M2 segment dallarındaki kan akımının korunduğu ve anevrizmanın tam olarak kapandığı görülmektedir. E ve F. Ameliyat sonrası anjiyografi ve 3 boyutlu görüntüde, inferior M2 segment çıkışında darlık (beyaz ok) görülmektedir.

Bu çalışmadaki hastaların hiçbirinde ICG kullanımına bağlı komplikasyon gelişmedi.

Tartışma ve Sonuç

Endovasküler teknikler, beyin anevrizmalarının tedavisinde önemli değişikliklere yol açmıştır. Yine de, mikrocerrahi kliplleme, kanamış ve kanamamış anevrizmaların tedavisinde hala önemli bir yer tutmaktadır. Bir anevrizmanın mikrocerrahi kliplleme ile tedavisi, anevrizma çevresindeki ana arter ve perforan arterlerin kan akımını tehlikeye atmadan anevrizmanın tamamen kapatılmasını amaçlar. Kısmi anevrizma kapanması anevrizmanın yeniden büyümesine ve nihayetinde muhtemel kanamaya yol açabilir. Beklenmedik ana arter ve perforan arter tıkanıklıkları ise, önemli düzeyde sakatlıklara neden olabilecek iskemik komplikasyonlara neden olabilir. Literatürde bu tür komplikasyonlar %2 ile 19 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir¹⁰⁻¹³. Bu beklenmedik bulgular, klip revizyonu için ikinci ameliyatı gerektirebilir; ancak iskemik sonuçları tersine çevirmek için geç kalınmış olabilir.

Daha iyi cerrahi tedavinin sonuçları elde etmek amacıyla, ameliyat esnasında kan akımının değerlendirilmesi için mikroskopik ve endoskopik direk bakı, mikrodoppler ultrasonografi, intraoperatif elektrofizyolojik nöromonitorizasyon ve İA gibi çeşitli yöntemler önerilmiştir^{5,6,14-17}. Bu yöntemler arasında İA altın standart yöntem olarak kabul edilmektedir^{1,3,5,6,9,11,15}. Beyin kan dolaşımı hakkında anlık doğru bilgi sağlayan İA'nın, olguların %7-34'ünde kliplerin düzeltilmesine neden olduğu ve bu sayede, birçok hastayı önemli düzeyde sakatlayıcı sonuçlardan ve tekrarlayan cerrahi girişimlerden koruduğu bildirilmiştir^{13,15}. Öte yandan, İA, ek personel ve ekipman gerektirmesi ve zaman alıcı olması itibarıyla iş akışını engelleyici olabilir. Bu zorlukların bir kısmının üstesinden gelmek için, Raabe ve ark 2003 yılında ICG-VA'yı kullanıma sunmuştur¹⁰.

ICG, hepatic ve retina patolojilerinin tedavisinde uzun süredir kullanılan yakın-kızılötesi bir floresan maddedir. Damar içine enjeksiyonunu takiben plazma proteinlerine bağlanır ve uygun eksitasyon ve emisyon dalga boylarında (sırasıyla 700–780 nm and 820–900 nm) damar duvarlarından geçen bir ışımaya yapar^{4,10}. Bu dalga boylarını görüntüleyebilen kameraların ameliyat mikroskoplarına entegre edilmesi ile kullanıma giren ICG-VA; hızlı, güvenilir ve İA ile karşılaştırılabilir sonuçlar sağlamaktadır.

ICG-VA'nın birkaç ayırt edici özelliği vardır. Bunlardan en önde geleni, ICG-VA'nın cerrahi sahada ortaya koyulmuş anevrizma ve damar yapılarının neredeyse gerçek zamanlı olarak görüntülenmesini sağlayabilmesidir. ICG-VA'nın belki de en önemli üstünlüğü, küçük çaplı perforan arterlerin görüntüsünün elde edilebilmesidir³. İA'ya göre bir diğer üstünlüğü ise ek personel veya uzun işlem süresi gerektirmemesidir; tüm VA işlemi 2 dakika içinde tamamlanabilmektedir. VA'ya özgü bu avantajların bir kısmı, bir diğer VA yöntemi olan Fluorescein Sodyum VA'da mevcuttur; ancak ICG-VA bir ameliyatta sorunsuzca tekrarlanabilirken, Fluorescein Sodyum VA'nın üst üste kullanılması zorluklar içermektedir³.

Bu avantajlar klinik açıdan değerlendirildiğinde; ICG-VA kullanılmış anevrizma serileri bu yöntemin kullanılmadığı serilerle karşılaştırıldığında, ICG-VA'nın çok daha güvenli mikrocerrahi kliplleme imkanı sağladığı belirlenmiştir¹⁸. Bu bağlamda, Sharma ve ark, ICG-VA kullandıkları bir anevrizma serisinde ameliyat esnasında olguların %8'inde kliplerin düzeltilmesinin gerektiğini bildirmiştir¹³. Benzer şekilde, Raabe ve ark'ın serisinde bu oran %9 olarak bildirilmiştir¹⁰. Bu sonuçlarla uyumlu bir şekilde, bizim serimizde ICG-VA sonrası ameliyat sırasında kliplerin düzeltilme oranı %6,6 olarak saptanmıştır.

Diğer taraftan, ICG-VA'nın bazı dezavantajları da bulunmaktadır. ICG-VA'nın altın standart yöntem olan anjiyografi ile karşılaştırıldığı çalışmalarda, her iki yöntem arasında %79-97,5 arasında değişen uyum

Anevrizma Cerrahisinde ICG Videoanjiyografi Kullanımı

bildirilmiştir^{10-13,15,19,20}. Bu oran bizim de %93,4 olarak saptandı. Buna göre, ICG-VA'nın tüm olgularda doğru bilgi sağlayamadığı yorumu yapılabilir. Bu bağlamda, Dashti ve ark, anevrizma serilerindeki ICG-VA bulgularını postoperatif anjiyografi ile karşılaştırdıklarında %6 kalıntı anevrizma dolumu ve %6 beklenmedik damar darlığı saptandığını bildirmişlerdir¹. Bu durum birkaç şekilde açıklanabilir. ICG-VA, mikroskobun görüş alanıyla sınırlı bir görüntü sunmaktadır; mikroskobun görüntüsü dışında kalan alanların veya başka bir yapı tarafından gizlenen bir yapının değerlendirilmesi mümkün olmamaktadır¹³. Buna göre; ICG-VA'nın, özellikle derin yerleşimli anevrizmalarda daha az faydalı olduğu bildirilmiştir; diğer taraftan anevrizma boyutu ya da kanama durumu ICG-VA'nın başarısı için bir faktör olarak öne çıkmamaktadır². Ayrıca, kalsifiye ve tromboze anevrizmalarda, anevrizma boynundaki kalıntılarının tespit edilmesi güç olabilir; çünkü ICG ışınması bu olgularda rastlanılan kalın anevrizma duvarından ancak kısıtlı miktarda yayılabilmektedir.

Çalışmamız, ICG-VA'nın ameliyat esnasında beyin kan akımının ve anevrizmanın kapatılmasının değerlendirilmesinde çok yararlı bir yöntem olduğu sonucuna varmıştır. ICG-VA, altın standart yöntem olarak IA'nın yerini tutmamaktadır; ancak ICG-VA'nın beyin-damar hastalıklarının cerrahi tedavisinde vazgeçilmez bir araç olduğu kanısındayız. Ancak, derin yerleşimli lezyonlarda bu teknik yetersiz kalabilmektedir. Bu gibi durumlarda, ICG-VA'nın etkinliğinin diğer intraoperatif değerlendirme modaliteleri ile desteklenmesi gerekebilir.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa – Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu.

Onay Tarihi: 04.08.2020

Karar No: A-17

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: B.K.; Veri toplama ve işleme: A.F.Ö., K.N.; Analiz ve verilerin yorumlanması: B.K., S.T., A.K., M.Y.K., Z.A., G.Z.S.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: B.K., A.F.Ö.

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Destek ve teşekkür beyanımız bulunmamaktadır.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Dashti R, Laakso A, Niemela M, Porras M, Hernesniemi J. Microscope-integrated near-infrared indocyanine green videoangiography during surgery of intracranial aneurysms: the Helsinki experience. *Surg Neurol*. 2009;71(5): 543-550.
2. Dashti R, Laakso A, Niemela M, Porras M, Hernesniemi J. Microscope integrated indocyanine green video-angiography in cerebrovascular surgery. *Acta Neurochir Suppl*. 2011;109: 247-250.
3. Kucukyuruk B, Korkmaz TS, Nemayire K, et al. Intraoperative Fluorescein Sodium Videoangiography in Intracranial Aneurysm Surgery. *World Neurosurg*. 2021;147:e444-e452
4. Riva M, Amin-Hanjani S, Giussani C, De Witte O, Bruneau M. Indocyanine Green Videoangiography in Aneurysm Surgery: Systematic Review and Meta-Analysis. *Neurosurgery*. 2018;83(2): 166-180.
5. Derdeyn CP, Moran CJ, Cross DT, 3rd, Sherburn EW, Dacey RG, Jr. Intracranial aneurysm: anatomic factors that predict the usefulness of intraoperative angiography. *Radiology*. 1997;205(2): 335-339.
6. Tang G, Cawley CM, Dion JE, Barrow DL. Intraoperative angiography during aneurysm surgery: a prospective evaluation of efficacy. *J Neurosurg*. 2002;96(6): 993-999.
7. Hashimoto K, Kinouchi H, Yoshioka H, et al. Efficacy of Endoscopic Fluorescein Video Angiography in Aneurysm Surgery—Novel and Innovative Assessment of Vascular Blood Flow in the Dead Angles of the Microscope. *Oper Neurosurg (Hagerstown)*. 2017;13(4): 471-481.
8. Lane B, Bohnstedt BN, Cohen-Gadol AA. A prospective comparative study of microscope-integrated intraoperative fluorescein and indocyanine videoangiography for clip ligation of complex cerebral aneurysms. *J Neurosurg*. 2015;122(3): 618-626.
9. de Oliveira JG, Beck J, Seifert V, Teixeira MJ, Raabe A. Assessment of flow in perforating arteries during intracranial aneurysm surgery using intraoperative near-infrared indocyanine green videoangiography. *Neurosurgery*. 2007;61(3 Suppl): 63-72.
10. Raabe A, Beck J, Gerlach R, Zimmermann M, Seifert V. Near-infrared indocyanine green video angiography: a new method for intraoperative assessment of vascular flow. *Neurosurgery*. 2003;52(1): 132-139.
11. Doss VT, Goyal N, Humphries W, Hoit D, Arthur A, Eljovich L. Comparison of Intraoperative Indocyanine Green Angiography and Digital Subtraction Angiography for Clipping of Intracranial Aneurysms. *Interv Neurol*. 2015;3(3-4): 129-134.
12. Fischer G, Stadie A, Oertel JM. Near-infrared indocyanine green videoangiography versus microvascular Doppler sonography in aneurysm surgery. *Acta Neurochir (Wien)*. 2010;152(9): 1519-1525.
13. Sharma M, Ambekar S, Ahmed O, et al. The utility and limitations of intraoperative near-infrared indocyanine green videoangiography in aneurysm surgery. *World Neurosurg*. 2014;82(5): e607-613.
14. Akdemir H, Oktem IS, Tucer B, Menku A, Basaslan K, Gunaldi O. Intraoperative microvascular Doppler sonography in aneurysm surgery. *Minim Invasive Neurosurg*. 2006;49(5): 312-316.
15. Gruber A, Dorfer C, Standhardt H, Bavinski G, Knosp E. Prospective comparison of intraoperative vascular monitoring technologies during cerebral aneurysm surgery. *Neurosurgery*. 2011;68(3): 657-673.
16. Nickele C, Nguyen V, Fisher W, et al. A Pilot Comparison of Multispectral Fluorescence to Indocyanine Green Videoangiography and Other Modalities for Intraoperative Assessment in Vascular Neurosurgery. *Oper Neurosurg (Hagerstown)*. 2019;17(1): 103-109.
17. Suzuki K, Kodama N, Sasaki T, et al. Intraoperative monitoring of blood flow insufficiency in the anterior choroidal artery during aneurysm surgery. *J Neurosurg*. 2003;98(3): 507-514
18. Tajsic T, Cullen J, Guilfoyle M, et al. Indocyanine green fluorescence video angiography reduces vascular injury-related morbidity during micro-neurosurgical clipping of ruptured

- cerebral aneurysms: a retrospective observational study. *Acta Neurochir (Wien)*. 2019;161(11): 2397-2401.
19. Ozgiray E, Akture E, Patel N, et al. How reliable and accurate is indocyanine green video angiography in the evaluation of aneurysm obliteration? *Clin Neurol Neurosurg*. 2013;115(7): 870-878.
 20. Washington CW, Zipfel GJ, Chicoine MR, et al. Comparing indocyanine green videoangiography to the gold standard of intraoperative digital subtraction angiography used in aneurysm surgery. *J Neurosurg*. 2013;118(2): 420-427.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Kas İskelet Sistemi Ağrısı ile Başvuran Hastalarda Nöropatik Ağrı Sıklığı

Uğur ERTEM, Jale İRDESEL

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

ÖZET

Ağrı, bireyin hayatında en çok karşılaştığı hastalık semptomlarından biridir. Fizik tedavi ve rehabilitasyon doktorları için de kas iskelet sistemi ağrıları meslek hayatında en sık karşılaştıkları problemlerdedir. Nöropatik ağrı, ağrının alt tiplerinden birisidir. Somatosensoryel sistemin etkilenmesiyle meydana gelen ve klasik ağrının aksine uyuşma, karıncalanma, yanma gibi bulgularla seyreden kompleks bir durumdur. Bu çalışmada amaç, kas iskelet sistemi ağrısıyla başvuran hastalarda nöropatik ağrı sıklığını ve ilişkili olabilecek faktörleri araştırmaktır. Polikliniğe kas iskelet sistemi ağrısıyla başvuran hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların ağrı durumunun değerlendirilmesi için Nöropatik Semptom ve İşaretlerin Kendi Kendine Değerlendirilmesi (S-LANSS) skalası ve görsel analog skala (VAS) uygulandı. Çalışmaya dışlama ve katılma kriterlerine uyan 181 hasta alındı. Kas iskelet sistemi ağrısı olan hastaların %29,3'ünde nöropatik ağrının eşlik ettiği tespit edildi. Yaşın artmasıyla nöropatik ağrı sıklığı istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunurken, diğer değişkenlerle nöropatik ağrı oluşumu arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Sonuç olarak, kas iskelet sistemi ağrısı ile polikliniğe başvuran hastalarda nöropatik ağrı sıklığı yüksek bulunmuştur. Sonuçlar bu iki durumun birlikteliğinin sıklığı nedeniyle kas iskelet sistemi ağrılı hastaların tanı ve tedavisinde nöropatik komponentinin de dikkate alınması gerektiğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Nöropatik ağrı. Yanıcı ağrı. Kas iskelet sistemi.

Neuropathic Pain Prevalence in Patients Presenting with Musculoskeletal Pain

ABSTRACT

Pain is one of the most common symptoms of illness in an individual's life. For physical therapy and rehabilitation doctors, musculoskeletal pain is one of the most common problems they encounter in their professional life. Neuropathic pain is one of the subtypes of pain. It is a complex condition that occurs with the influence of the somatosensory system and presents with symptoms such as numbness, tingling, and burning contrary to classical pain. The aim of this study is to investigate the frequency of neuropathic pain and associated factors in patients presenting with musculoskeletal pain. Patients who applied to the outpatient clinic with musculoskeletal pain were included in the study. Self-Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (S-LANSS) and visual analog scale (VAS) were used to evaluate the pain status of the patients. 181 patients who met the exclusion and participation criteria were included in the study. It was found that 29,3% of the patients with musculoskeletal pain accompanied neuropathic pain. While the frequency of neuropathic pain was found to be statistically significantly higher with increasing age, no significant relationship was found between other variables and neuropathic pain development. In conclusion, the frequency of neuropathic pain was found to be high in patients who applied to the outpatient clinic with musculoskeletal pain. The results suggest that the neuropathic component should also be taken into account in the diagnosis and treatment of patients with musculoskeletal pain due to the frequency of the coexistence of these two conditions.

Key Words: Neuropathic pain. Burning pain. Musculoskeletal system.

Geliş Tarihi: 05.Ocak.2021

Kabul Tarihi: 10.Nisan.2021

Dr. Uğur ERTEM
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı,
Bursa
Tel: 0555 600 70 54
E-posta Adresi: ugurertem@hotmail.com

Yazarların ORCID ID Bilgisi:

Uğur ERTEM: 0000-0003-2142-2264

Jale İRDESEL: 0000-0002-1456-9121

Ağrı, yaşamın ilk yıllarından itibaren karşılaştığımız en yaygın hastalık semptomudur. Vücudun zararlı uyarılara karşı verdiği koruyucu bir tepkidir¹. Ağrı kişiden kişiye farklı şekilde ifade edilir. Bireysel olarak önemli bir problem olduğu gibi toplum açısından da iş gücü kaybına neden olma ve sağlık giderlerinde artma nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunudur.

Ağrı, çoğu branş hekimlerinin günlük pratikte en sık karşılaştığı semptomların başında gelmektedir. Özellikle fiziksel tıp ve rehabilitasyon uzmanları poliklinik pratiğinde en sık kas iskelet sistemi ağrısıyla yüz yüze gelmektedir. Kas iskelet sistemi ağrılarında tedavi başarısı hastaya ve ağrının özelliklerine göre değişmekle birlikte yüksektir.

Ağrı aslında kompleks bir olaydır ve çeşitli özelliklerine göre sınıflandırılmaktadır. Ağrı başlama süresine göre akut, subakut ve kronik ağrı olarak 3'e ayrılırken; mekanizmasına göre nosiseptif, nöropatik ve mikst tip ağrı olmak üzere 3'e ayrılır. Nosiseptif ağrı, nöral olmayan dokularda meydana gelen hasardan ve nosiseptörlerin aktivasyonundan kaynaklanan ağrı veya zararlı kimyasallara yanıt olarak birincil afferent nöronların periferik alıcı terminallerinin aktivasyonu sonucu oluşan ağrı olarak tanımlanır². Nöropatik ağrı ise Uluslararası Ağrı Çalışmaları Derneği tarafından (IASP) 'somatosensoryel sistemi etkileyen bir hastalık veya lezyon sonucu ortaya çıkan ağrı' olarak tanımlanmıştır^{3,4}. Nosiseptif ağrıdan farklı olarak uyuma, karıncalanma, yanma, elektriklenme gibi alışılmadık şekilde klinik görünümüne sahiptir.

Nöropatik ağrı prevalansı kesin bilinmemekle birlikte, genel popülasyonda yaklaşık %1-1,5 civarında olduğu düşünülmektedir⁵. Hastalığı olan bireylerde prevalans genel popülasyona göre daha yüksektir. Diz veya kalça osteoartriti olan kişilerde nöropatik ağrı prevalansı %23 gibi yüksek değerlerde gözlenebilmektedir⁶. Bizim ülkemizde nöropatik ağrı prevalansı ile ilgili çalışmaların sonuçları genel olarak çelişkilidir. Nöropatik ağrı tanısı için altın standart yöntem bulunmadığı için tanınması ve taraması zor bir ağrı tipidir. Öncelikli olarak ağrı ile başvuran hastalarda düşünülüp diğer ağrılardan ayırt edilmesi gerekmektedir. Son yıllarda nöropatik ağrı tanısı için birçok anket şeklinde tarama aracı geliştirilmiştir. Bu tarama araçları nöropatik ağrının nosiseptif tip ağrılardan ayrımı açısından önemlidir. Bu iki tip ağrının ayrımının yapılması sadece tanı açısından değil tedavi açısından da önemlidir. Nöropatik ağrı tanısı nosiseptif ağrıya göre farklı olduğu gibi tedavisi de farklı ve daha kompleksdir⁷. Nöropatik ağrı tedavisi diğer ağrılı durumlara göre daha zordur ve başarı oranları genel olarak daha düşüktür, bu yüzden bu kişilerin takibi özel dikkat gerektirebilir⁸. Ayrıca ağrı tiplerinin ayrımının yapılması tedavi sonuçlarının daha başarılı olmasını ve hastaların yaşam kalitesinin artmasını sağlayan önemli bir unsurdur.

Biz de bu çalışmada polikliniğe kas iskelet sistemi ağrısıyla başvuran hastalarda eşlik eden nöropatik ağrı sıklığını ve nöropatik ağrı oluşumunu etkileyen faktörleri araştırmayı hedefledik.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 11.11.2020 tarih ve 2020-20/9 sayılı kararla onaylanmıştır. Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Poliklinikleri'ne kas iskelet sistemi ağrı yakınması ile başvuran hastalar çalışmaya alındı. Geçirilmiş sinir cerrahisi olan hastalar, hali hazırda karpal

tünel sendromu, polinöropati vb. gibi tanı konmuş nöropatik hastalık öyküsü olan hastalar ve anket veri formlarını doldurabilecek bilişsel yetisi olmayan hastalar çalışmaya alınmadı. Çalışmaya katılan tüm hastalara yapılacak işlemler hakkında ayrıntılı bilgi verilmiş ve hastalardan onam alınmıştır. Hastaların demografik özellikleri hasta veri formunda kayıt altına alındı.

Nöropatik ağrı varlığını belirlemek için tüm hastalara Nöropatik Semptom ve İşaretlerin Kendi Kendine Değerlendirilmesi (S-LANSS) skalası uygulandı. S-LANSS skalası nöropatik ağrıyı nosiseptif ağrıdan ayırmaya yarayan bir ölçektir. Bu ölçekte LANSS skalasından farklı olarak hekim hastayı muayene etmez, bu yüzden uygulaması daha kolaydır. S-LANSS skalası toplam 7 sorudan oluşmaktadır. Bu ölçüğü hasta kendi kendine doldurmaktadır. İlk 5 soru ağrı semptomlarını sorgulayan sorulardan oluşurken, son 2 soru hastanın kendi kendine uyguladığı klinik muayeneyi içermektedir. Sorulara cevap evet/hayır şeklindedir. Her sorunun puanı farklıdır. Skalada toplam puan 24'tür. Toplam puanın 12 ve daha yüksek olması nöropatik ağrıyı düşündürmektedir⁹⁻¹¹. Çalışmamızda toplam puan 12 ve üzeri olan hastalarda nöropatik ağrı olduğunu kabul ettik. S-LANSS skalasının Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği bulunmaktadır¹².

Hastaların kas iskelet sistemi ağrı şiddetleri görsel analog skala (VAS) ile değerlendirildi. 10 cm'lik bir hat üzerinde 0'dan 10'a kadar yerleştirilen sayıların anlamları hastalara anlatıldı. Hiç ağrı olmaması 0, hayatta hissedilen en şiddetli ağrı 10, orta derecede ağrının 5 puan olduğu açıklandı¹³. Bu açıklamalara göre hastalardan son 1 haftayı düşünerek ağrı düzeylerini puanlamaları istendi.

Biyoistatistiksel analiz

Çalışmanın analizleri SPSS (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) istatistiksel analiz programı kullanılarak yapılmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Test sonucuna göre gruplar arası karşılaştırmalarda Ki-kare testi ve Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Sürekli değer alan değişkenler ortalama, standart sapma, medyan, min.-max. değerleri ile birlikte verilmiştir. Çalışmada istatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

Bulgular

Çalışmamıza kas iskelet sistemi ağrısı nedeniyle polikliniğe başvuran 181 hasta dahil edildi. Hastaların tanımlayıcı özellikleri Tablo I'de, yaş ve VAS ağrı şiddetine göre dağılımı Tablo II'de verilmiştir. Çalışmamızda nöropatik ağrı varlığı ile ileri yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanırken ($p < 0,001$); cinsiyet, çalışma durumu, medeni durum

Nöropatik Ağrı Sıklığı

ve VAS ağrı şiddeti ile anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo III).

Tablo I. Hastaların tanımlayıcı özellikleri

	Sayı (n=181)	Yüzde (%100)
Nöropatik ağrı		
Var	53	29,3
Yok	128	70,7
Çalışma durumu		
Çalışan	30	16,6
İşsiz	151	83,4
Medeni durum		
Evli	162	89,5
Bekar	19	10,5
Cinsiyet		
Kadın	126	69,6
Erkek	55	30,4

Tablo II. Hastaların yaş ve VAS ağrı şiddetine göre dağılımı

Yaş medyan (min/max)	VAS ağrı şiddeti medyan (min/max)
54,0 (20,0 / 81,0)	7,0 (3,0 / 10,0)

Tablo III. Nöropatik ağrısı olan ve olmayan hastaların sosyodemografik verilerinin karşılaştırılması

		Nöropatik ağrısı olan hastalar n=53 (%100)	Nöropatik ağrısı olmayan hastalar n=128 (%100)	p değeri
Cinsiyet	Kadın	40 (75,5)	86 (67,2)	0,355
	Erkek	13 (24,5)	42 (32,8)	
Medeni durum	Evli	46 (%86,8)	116 (90,6)	0,618
	Bekar	7 (%13,2)	12 (9,4)	
Çalışma durumu	Çalışıyor	9 (17,0)	21 (16,4)	0,925
	Çalışmıyor	44 (83,0)	107 (83,6)	
VAS ağrı şiddeti	Medyan	7,0	7,0	0,147
	Min/Max	3,0 / 10,0	3,0 / 10,0	
Yaş	Medyan	62,0	48,50	<0,001
	Min/Max	20,0 / 79,0	23,0 / 81,0	

Tartışma ve Sonuç

Bu çalışmada, polikliniğe kas iskelet sistemi ağrısıyla başvuran hastaların %29,3'ünde nöropatik ağrı saptanmıştır. Torrance ve ark. nöropatik ağrı tanısı için S-LANSS skalasını kullandıkları bir çalışmada nöropatik ağrı sıklığını %8 olarak saptamışlardır¹⁴. Akram ve ark. yapmış olduğu kesitsel bir çalışmada rehabilitasyon hastanesine başvuru yapan kronik ağrısı bulunan geriyatrik yaş grubundaki hastalarda nöropatik ağrı sıklığını %53,9 olarak saptamışlardır¹⁵. Fayaz ve ark.'nın yapmış oldukları sistematik bir derlemede

Birleşik Krallıkta kronik nöropatik ağrı sıklığı %8,2-%8,9 olarak saptanmıştır¹⁶. Çalışmalarda görüldüğü üzere nöropatik ağrı sıklığı çok geniş bir yelpazede görülebilmektedir. Bunun başlıca nedenlerinden biri hastaneye başvuran bireylerin toplumun tamamını doğru olarak yansıtmaması olabilir. Çünkü kronik ağrı sendromları arasında gösterilen nöropatik ağrının kronik ağrılı hastalarda daha sık ortaya çıkması aşıkardır. Ayrıca hastaneye ağrı polikliniklerine başvuru yapan grup nispeten daha yaşlı bireylerden oluşmaktadır. Kronik ağrı sendromları, bunlara nöropatik ağrı da dahil, yaşlı bireylerde daha sık gözlenmektedir¹⁷. Ayrıca birçok kas iskelet sistemi ağrısı yapan hastalığın patogenezi nöropatik ağrı patogeneziyle benzerdir. Bizim çalışmamızda nöropatik ağrı sıklığı genel literatüre göre fazla gözlendi.

Çalışmamızda nöropatik ağrı sıklığının yaşla birlikte artmış olduğunu saptadık ve istatistiksel olarak da yaşın artması ile nöropatik ağrının anlamlı şekilde arttığını tespit ettik ($p<0,001$). Literatürde de genel olarak yaşla birlikte nöropatik ağrı ve diğer ağrılı durumların daha sık olarak gözlendiği belirtilmektedir¹⁸. Bunun tersini ifade eden çalışmalar olsa da, bizim saptadığımız sonucun genel literatürle benzer olduğunu söyleyebiliriz.

Çalışmamızda nöropatik ağrı kadın cinsiyette erkek cinsiyete göre daha sık olarak gözlendi ama cinsiyet ve nöropatik ağrı sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Alkhatatbeh ve ark.'nın yapmış olduğu bir çalışmada tip 2 diyabetli kadın hastalarda nöropatik ağrı erkek hastalara göre anlamlı olarak fazla gözlenmiştir¹⁹. Orak hücreli anemi hastalarında yapılan bir çalışmada kadın cinsiyet ve nöropatik ağrı sıklığı ilişkili bulunmuştur²⁰. Boogaard ve ark. yaptıkları sistematik derlemede nöropatik ağrı sendromlarından olan postherpetik nevraljinin erkek cinsiyette daha sık kronikleştiği sonucuna varmışlardır²¹. Çalışmamızda hastaları ileriye dönük izlemediğimiz ve kesitsel bir analiz yaptığımız için cinsiyete bağlı kronikleşme ve prognoz açısından yorum yapamamaktayız.

Sertkaya ve ark. yapmış oldukları tez çalışmasında kas iskelet sistemi ağrısı olan hastalarda VAS ağrı şiddet yüksekliği ile nöropatik ağrı sıklığının ilişkili olduğunu saptamışlardır²². Karasugi ve ark.'nın rotator kuff yırtığı bulunan hastalardaki nöropatik ağrı komponentini inceledikleri bir çalışmada, VAS skoru yüksekliği ve nöropatik ağrı komponenti arasında pozitif yönlü ilişki saptanmıştır²³. Bizim çalışmamızda literatürün aksine VAS şiddeti ve nöropatik ağrı oluşumu arasında anlamlı ilişki bulunamadı ($p>0,05$).

Çalışmamıza dahil edilen hastaların büyük çoğunluğu aktif olarak çalışmamaktaydı ve değerlendirdiğimiz hastalarda çalışma durumu ile nöropatik ağrı arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Nöropatik ağrı varlığı iş durumuyla ilişkili olabileceği gibi tam tersi olarak iş yaşamını da etkileyebilir. Sertkaya ve ark.

çalışan ve çalışmayan hastalarda nöropatik ağrı sıklığı açısından anlamlı fark saptamamışlardır²². Başka bir çalışmada Kudel ve ark. nöropatik ağrı varlığı ile iş üretkenliği arasında ilişki saptamamışlardır²⁴. Bizim çalışmamızda çalışan sayısının az olması istatistiksel analizimizi etkilemiş olabilir.

Çalışmamızda nöropatik ağrı sıklığının, hastaların medeni durumuyla ilişkili olmadığını saptadık ($p>0,05$). Omoke ve ark.'nın çalışmasında radikülopatiye bağlı bel ağrısı sıklığı evlilerde bekarlara göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır²⁵. Koçoğlu ve ark. son bir yıl içinde ağrı yaşama ile evli olma arasında korelasyon olduğunu saptamışlardır²⁶. Literatürde bu konuda kesin ve net bilgiler bulunmamakla birlikte, genel olarak evli olma ve ağrı davranışı ilişkili bulunmuş. Bizim çalışmamızda bekar hasta sayısı belirgin olarak daha azdı ve gruplar arası homojenite yoktu. Bu sebeplerden dolayı literatürden farklı sonuç çıkmış olabileceğini düşünmekteyiz.

Bu çalışmanın zayıf yönleri arasında hastaların demografik veriler açısından topluma kıyasla homojen dağılmaması, kas iskelet sistemi ağrı süresinin değerlendirilmemesi ve prevalans hakkında genel yorum yapabilmek açısından az sayıda hastanın bulunması sayılabilir.

Sonuç olarak, kas iskelet sistemi ağrısı olan hastalarda nöropatik ağrı görülme sıklığı yüksektir. Sonuçlar bu iki durumun birlikteliğinin sıklığı nedeniyle kas iskelet sistemi ağrılı hastaların tanı ve tedavisinde nöropatik ağrı komponentinin de dikkate alınması gerektiğini düşündürmektedir.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Onay Tarihi: 11.11.2020

Karar No: 2020-20/9

Araştırmacı Katkı Beyanı: Fikir ve tasarım: U.E.; Veri toplama ve işleme: U.E., J.I.; Analiz ve verilerin yorumlanması: U.E., J.I.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: U.E., J.I.

Destek ve Teşekkür Beyanı: Bu makalede yer alan çalışmalar için finansal destek alınmamıştır. Dr. Melike Şeyda Dağdelen ve Dr. Aytül Coşar Ertem'e istatistiksel analizler konusundaki desteklerinden dolayı teşekkür ederiz.

Çıkar Çatışması Beyanı: Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

- Swieboda P, Filip R, Prystupa A, Drozd M. Assessment of pain: types, mechanism and treatment. *Ann Agric Environ Med*. 2013;1:2-7.
- Nijs J, Apeldoorn A, Hallegraef H, et al. Low back pain: guidelines for the clinical classification of predominant neuropathic, nociceptive, or central sensitization pain. *Pain Physician*. May-Jun 2015;18(3):333-46.
- IASP. IASP terminology. <https://www.iasp-pain.org/terminology?>2019.
- Jensen TS, Baron R, Haanpää M, et al. A new definition of neuropathic pain. *Pain* 2011;152(10):2204-5.
- Vadalouca A, Sifaka I, Argyra E, Vrachnou E, Moka E. Therapeutic management of chronic neuropathic pain: an examination of pharmacologic treatment. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1088:164-86.
- French HP, Smart KM, Doyle F. Prevalence of neuropathic pain in knee or hip osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2017 Aug;47(1):1-8.
- Colombo B, Annovazzi PO, Comi G. Medications for neuropathic pain: current trends. *Neurol Sci*. 2006;27(Suppl 2):S183-9.
- Galvez R, Rejas J, Perez M, Gomez M. Prevalence of neuropathic pain in Spain: clinical, working and health care implications. *Med Clin (Barc)*. 2005; 125(6):221-9.
- Bennett M. The LANSS Pain Scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. *Pain* 2001;92:147-57.
- Bennett M. Using screening tools to identify neuropathic pain. *Pain* 2007;127:199-203.
- Yücel A. Results of Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs pain scale in Turkey: a validation study. *The Journal of Pain* 2004;5:427-32.
- Validity and Reliability of the Turkish Self-Administered Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (S-LANSS) Questionnaire. *Pain Medicine* 2010;11:1107-14.
- Carlsson AM. Assessment of chronic pain. I. Aspects of the reliability and validity of the visual analogue scale. *Pain* 1983;16:87-101
- Torrance N. The Epidemiology of Chronic Pain of Predominantly Neuropathic Origin. Results From a General Population Survey. *The J Pain* 2006;7:281-9.
- Akram JM, Malik AN. Frequency of chronic neuropathic pain and its association with depression in the elderly in Pakistan. *J Pak Med Assoc*. 2019 Dec;69(12):1907-9.
- Fayaz A, Croft P, Langford RM, Donaldson LJ, Jones GT. Prevalence of chronic pain in the UK: a systematic review and meta-analysis of population studies. *BMJ Open* 2016 Jun 20;6(6):e010364.
- Molton IR, Terrill AL. Overview of persistent pain in older adults. *Am Psychol* 2014;69:197-207.
- Martin CM, Saleeby LG. All pain is not the same: an overview of neuropathic pain in the elderly. *Consult Pharm*. 2007 Apr;22(4):283-94.
- Alkhatatbeh M, Abdul-Razzak KK. Neuropathic pain is not associated with serum vitamin D but is associated with female gender in patients with type 2 diabetes mellitus. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2019 Jun 12;7(1):e000690.
- Sharma D, Brandow AM. Neuropathic pain in individuals with sickle cell disease. *Neurosci Lett*. 2020 Jan 1;714:134445.
- Boogaard S, Heymans MW, De Vet HCW, et al. Predictors of Persistent Neuropathic Pain-A Systematic Review. *Pain Physician*. Sep-Oct 2015;18(5):433-57.
- Sertkaya BS, Fırat SB. Fizik tedavi polikliniğine kas iskelet sistemi ağrısı ile başvuran hastalarda nöropatik ağrı sıklığı (Uzmanlık Tezi). Antalya: Akdeniz Üniversitesi; 2015.
- Karasugi T, Ide J, Kitamura T, et al. Neuropathic pain in patients with rotator cuff tears. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016 Nov 2;17(1):451.
- Kudel I, Hopps M, Cappelleri JC, et al. Characteristics of patients with neuropathic pain syndromes screened by the painDETECT questionnaire and diagnosed by physician exam. *J Pain Res*. 2019 Jan 7;12:255-68.
- Omoke NI, Amaraegbulam PI. Low back pain as seen in orthopedic clinics of a Nigerian Teaching Hospital. *Niger J Clin Pract*. Mar-Apr 2016;19(2):212-7.
- Koçoğlu D, Özdemir L. Yetişkin nüfusta ağrı ve ağrı inançlarının sosyo-demografik ekonomik özelliklerle ilişkisi. *Ağrı* 2011;23(2):64-70.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Tip 1 Diabetes Mellitus Hastalarında Serum Ürik Asit Düzeyinin Değerlendirilmesi ve Ürik Asit Düzeyinin Mikrovasküler Komplikasyonlar ile İlişkisinin İncelenmesi

Murat ÇALAPKULU¹, Muhammed Erkam SENCAR¹, İlknur ÖZTÜRK ÜNSAL¹, Seyit Murat BAYRAM², Davut SAKIZ³, Mustafa ÖZBEK¹, Erman ÇAKAL¹

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi, Ankara.

² Nevşehir Devlet Hastanesi, Nevşehir.

³ Mardin Devlet Hastanesi, Mardin.

ÖZET

Tip 1 diabetes mellitus (T1DM) pankreasta bulunan beta hücrelerinin hasarı sonucu gelişen ve insülin eksikliği ile karakterize kronik metabolik bir hastalıktır. Nefropati, retinopati ve nöropati diyabetin bilinen mikrovasküler komplikasyonlarıdır. T1DM hastalarında serum ürik asit (SUA) düzeyini değerlendiren az sayıda çalışma mevcuttur ve SUA düzeyinin mikrovasküler komplikasyonlar ile ilişkisi tartışmalıdır. Bu çalışmada T1DM hastalarında SUA düzeyini değerlendirmeyi ve SUA düzeyinin mikrovasküler komplikasyonlar ile ilişkisini incelemeyi amaçladık. Bu çalışma 18 yaşından büyük T1DM tanısı ile takipli 160 hastanın ve 85 sağlıklı kontrolün dosyalarının retrospektif değerlendirilmesi ile yapıldı. T1DM hastalarında kontrol grubuna göre SUA düzeyi düşük bulundu (p:0.035) ve SUA düzeyi ile HbA1c arasında negatif korelasyon saptandı (r:-0.172, p:0.03). SUA ile kreatinin düzeyi arasında pozitif korelasyon saptandı (r:0.269, p:0.001). Nefropati gelişen hastalarda SUA düzeyi diyabet süresinden bağımsız olarak yüksek saptanırken (r2:0.185, p:0.027) nöropati ve retinopatisi mevcut olan hastalarda SUA yüksekliği bağımsız bir risk faktörü olarak saptanmadı. Sonuç olarak T1DM hastalarında kontrol grubuna göre daha düşük SUA düzeyi bulunmasına rağmen diyabetik nefropati gelişen hastalarda SUA düzeyinin yüksek olduğu saptandı. Yüksek SUA düzeyinin diyabetik nefropati gelişiminde risk faktörü olup olmadığını belirlemek için daha ileri prospektif çalışmalar gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Tip 1 Diabetes Mellitus. Ürik Asit. Nefropati. Retinopati. Nöropati.

Evaluation of Serum Uric Acid Level in Type 1 Diabetes Mellitus Patients and Investigation of the Relationship Between Uric Acid Level and Microvascular Complications

ABSTRACT

Type 1 diabetes mellitus (T1DM) is a chronic metabolic disease that develops due to damage to beta cells in the pancreas and is characterized by insulin deficiency. Nephropathy, retinopathy, and neuropathy are known microvascular complications of diabetes. There are few studies evaluating serum uric acid (SUA) levels in T1DM patients, and the relationship of SUA level with microvascular complications is controversial. In the current study, we aimed to evaluate the SUA level in T1DM patients and investigate the relationship between SUA and microvascular complications. The present study was conducted by retrospectively evaluating the files of 160 patients and 85 healthy controls who followed up with a diagnosis of T1DM over the age of 18. The SUA level was lower in T1DM patients than in the control group (p: 0.035), and a negative correlation was found between the SUA level and HbA1c (r:-0.172, p: 0.03). There was a positive correlation between SUA and creatinine level (r: 0.269, p: 0.001). The SUA level was found to be higher in patients with nephropathy regardless of the duration of diabetes (r2: 0.185, p: 0.027). Elevated SUA level was not found as an independent risk factor in patients with neuropathy and retinopathy. In conclusion, although there was a lower SUA level in T1DM patients than in the control group, SUA level was elevated in patients with diabetic nephropathy. Further prospective studies are required to determine whether elevated SUA level is a risk factor for the development of diabetic nephropathy.

Key Words: Type 1 diabetes mellitus. Uric acid. Nephropathy. Retinopathy. Neuropathy.

Geliş Tarihi: 09.Mart.2021
Kabul Tarihi: 09.Nisan.2021

Dr. Murat ÇALAPKULU
Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Dışkapı Yıldırım Beyazıt
Eğitim Araştırma Hastanesi
Ankara.
Tel: 0 506 611 01 16
E-posta: calapkulumurat89@gmail.com

Yazarların ORCID ID Bilgisi:

Murat ÇALAPKULU: 0000-0002-7445-2275
Muhammed Erkam SENCAR: 0000-0001-5581-4886
İlknur ÖZTÜRK ÜNSAL: 0000-0003-3999-6426
Seyit Murat BAYRAM: 0000-0003-1459-5765
Davut SAKIZ: 0000-0003-1480-888X
Mustafa ÖZBEK: 0000-0003-1125-3823
Erman ÇAKAL: 0000-0003-4455-7276

Tip 1 diabetes mellitus (T1DM) pankreasta bulunan beta hücrelerinin harabiyeti sonucu oluşan mutlak insülin eksikliğinden kaynaklanan bir hastalıktır. Uluslararası Diyabet Federasyonu'na (IDF) göre dünya çapındaki yetişkin nüfusun % 8,3'ü diyabet hastasıdır ve bunlarında yaklaşık % 10'unu T1DM oluşturur¹. Kontrolsüz ya da iyi tedavi edilmemiş T1DM hastalarında, diyabetin mikrovasküler komplikasyonları olarak bilinen retinopati, nefropati ve nöropati gibi komplikasyonların görülme sıklığı artmıştır. Bu komplikasyonlar, geriye dönüşü olmayan sekeller bırakarak hastaların ömrünü kısaltmakta, yaşam standartlarını düşürmekte ve iş gücü kaybına sebep olabilmektedir. Bu komplikasyonların erken tanınması ve gelişiminin önlenmesi hastaların yaşam kalitesini arttırmaktadır. Bu nedenle T1DM hastaları tanı aldıktan 5 yıl sonra veya puberteden itibaren mikrovasküler komplikasyonlar açısından yılda bir değerlendirilmelidir.

Pürin metabolizmasının son ürünü olan ürik asit ksantin oksidaz enzimi ile yıkılması sonucu meydana gelir². Epidemiyolojik çalışmalarda, serum ürik asit düzeyinin (SÜA) hipertansiyon, metabolik sendrom, kronik böbrek yetmezliği ve kardiyovasküler bozukluklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir²⁻⁵. Tip 2 diabetes mellitus (T2DM) hastalarında yapılan çeşitli çalışmalar, yüksek SÜA seviyelerinin hastalığın erken bir prediktörü olarak kullanılabileceğini göstermiştir^{6,7}. T1DM hastalarında SÜA düzeyi ile ilgili çalışmaların sonuçları tartışmalıdır^{5,8-10}. Mikrovasküler komplikasyon gelişmiş hastalarda SÜA düzeyinin değerlendirildiği az sayıda çalışma mevcuttur ve sonuçlar birbiri ile tutarsızdır^{5,9,11}. Bizim bu çalışmada amacımız T1DM hastalarında SÜA düzeyini değerlendirmek ve SÜA düzeyinin mikrovasküler komplikasyonlarla ilişkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamıza merkezimiz Etik Kurulu'nun 29 Nisan 2019 tarih ve 62/16 nolu etik kurul kararı ile başlandı ve katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alındı. Merkezimizde 2017 ile 2019 yılları arasında 18 yaşından büyük T1DM tanısı ile takip edilen 207 hastanın verileri retrospektif olarak tarandı. T1DM tanısı Amerikan Diyabet Derneği'nin kılavuzunda belirlenen tanı kriterlerine göre konuldu¹². Gebeler, emziren anneler, alkol kullanan hastalar, SÜA düzeyini etkileyen ilaç kullanımı olanlar (allopürinol, diüretikler v.b), gut öyküsü olanlar ve verileri eksik olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Sağlıklı kontrol grubu; herhangi bir hastalığı olmayan, merkezimize rutin kontrol için başvuran, tetkiklerinde patoloji saptanmayan ve çalışma grubuna uyumlu olacak şekilde yaş-cinsiyet kriterlerini sağlayan kişilerden seçilmiştir. Uygun kriterleri sağlayan 160 T1DM hastası ile 85 sağlıklı birey çalışmaya dahil edildi. Katılımcıların boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ), diyabet süresi, ve mikro-

vasküler komplikasyon durumu hasta dosyalarından elde edildi. Venöz kan örnekleri en az 8-12 saatlik açlığı takiben sabah saat 8:00 ile 09:00 arasında alındı. Kanlar EDTA içeren tüplere ve herhangi bir madde içermeyen, düz biyokimya tüplerine 5 ml olarak konuldu. Serum kreatinin ve ürik asit düzeyi en az 8 saatlik açlıktan sonra otomatik analizör kullanılarak otomatik bir teknikle ölçüldü. HbA1c düzeyi yüksek performanslı sıvı kromatografi (HPLC) yöntemi kullanılarak ölçüldü.

İstatistiksel analiz

Tüm veriler bilgisayar ortamına aktarılarak istatistiksel analizler için SPSS for Windows, versiyon 21 (IBM Corporation, Armonk, New York, United States) uygulama istatistiksel analiz programı kullanılarak analiz edildi. Değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Kategorik değişkenler sıklık ve yüzde (%) ile özetlendi. Normal dağılıma sahip devamlı değişkenler ortalama \pm standart sapma (SD) değerler olarak, normal dağılıma sahip olmayan değişkenler ise median (min-max) değerler olarak ifade edildi. Bağımsız gruplarda normal dağılım varsayımın sağlandığı durumda bağımsız örneklem T-testi kullanıldı. Bu ölçümlerde dağılım varyanslarının homojen olmadığı durumlarda Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik verilerin incelenmesinde Pearson Ki-kare testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson korelasyon katsayısı ile incelendi. Bağımsız değişkenlerin belirlenmesi amacıyla lojistik regresyon analizi yapıldı. İstatistiksel olarak anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak belirlendi.

Bulgular

Çalışma 160 T1DM ve 85 sağlıklı gönüllünün değerlendirilmesi ile yapıldı. T1DM hastalarının %63.8'i (n:102) kadındı ve ortalama yaş 31.5 ± 9.4 yıl olarak saptandı. Medyan hastalık süresi 8 (1-32) yıl olarak saptandı. Hastaların ve kontrol grubunun demografik verileri ve laboratuvar bilgileri Tablo I'de verilmiştir. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında T1DM hastalarında SÜA düzeyi düşük bulundu ($p:0.035$) ve SÜA düzeyi ile HbA1c arasında negatif korelasyon saptandı ($r:-0.172$, $p:0.03$). SÜA düzeyi ile kreatinin düzeyi arasında pozitif korelasyon saptandı ($r:0.269$, $p:0.001$). T1DM hastalarının %44.3'ünde (n:71) mikrovasküler komplikasyon saptandı. Hastaların %19.3'ünde (n:31) nöropati, %13.1'inde (n:21) nefropati, %11.8'inde (n:19) retinopati saptandı. Diyabetik nefropati grubunda diyabet yaşı ve SÜA düzeyi daha yüksek saptandı (Tablo II). SÜA düzeyi ile GFR (glomerüler filtrasyon hızı) arasında negatif korelasyon saptandı ($r:-0.295$, $p:0.001$). Lojistik regresyon analizi

Tip 1 Diyabet ve Ürik Asit

sonucunda diyabetik nefropati hastalarında SÜA düzeyi diyabet süresinden bağımsız olarak yüksek saptandı ($r^2:0.185$, $p:0.027$). Diyabetik retinopati grubundaki hastalar retinopati gelişmeyen gruba göre daha ileri yaştıydı. Diyabet yaşı ve SÜA düzeyi diyabetik retinopati grubunda daha yüksek olarak saptandı (Tablo III). Yaş, diyabet süresi ve SÜA düzeyini içeren lojistik regresyon analizi sonucunda SÜA düzeyi diyabetik retinopati hastalarında risk faktörü olarak saptanmadı ($r^2:0.310$, $p:0.466$). Diyabetik nöropati grubunda yaş ve diyabet yaşı daha ileriydi (Tablo IV). VKİ diyabetik nöropati grubunda daha yüksek olarak saptanırken SÜA düzeyinde anlamlı bir değişiklik saptanmadı (Tablo IV).

Tablo I. Katılımcıların demografik ve laboratuvar verileri

	T1DM (n:160)	Kontrol grubu (n:85)	p
Yaş (yıl)	31.5 ± 9.4	33.8 ± 9.2	0.07
Cinsiyet (K/E)	102 (%63.8) / 58 (%36.2)	64 (%75.3) / 21 (%24.7)	0.066
Diyabet süresi (yıl)	8 (1-32)	-	-
VKİ (kg/m ²)	22.6 ± 3.4	23.9 ± 2.9	0.172
Açlık kan şekeri (mg/dl)	220 ± 106	85.7 ± 7.2	<0.001
HbA1c (%)	10.8 ± 3	5.6 ± 0.3	<0.001
Kreatinin (mg/dl)	0.78 (0.45-8.82)	0.76 (0.49-1.17)	0.58
Ürik asit (mg/dl)	4 ± 1.4	4.3 ± 0.7	0.035

VKİ: Vücut kitle indeksi

Tablo II. Nefropati gelişmiş olan tip 1 diyabetli hastaların özellikleri

	Nefropati gelişenler (n:21)	Nefropati gelişmeyenler (n:139)	p
Yaş (yıl)	32.5 (20-50)	29 (15-67)	0.544
Cinsiyet (K/E)	13/10	89/48	0.538
Diyabet süresi (yıl)	13 (1-32)	8 (1-30)	0.003
VKİ (kg/m ²)	22.1 (20.7-24)	21.8 (16.4-33.2)	0.952
HbA1c (%)	11.9 (7-14.5)	10 (6-18.3)	0.737
Kreatinin (mg/dl)	0.92 (0.45-8.82)	0.75 (0.45-1.2)	0.009
GFR (ml/dk)	64.6 (6.7-88.9)	99.5 (66.5-170.1)	<0,001
Ürik asit (mg/dl)	4.5 (1.5-10.2)	3.7 (1.1-6.2)	0.04

VKİ: Vücut kitle indeksi; GFR: Glomerüler filtrasyon hızı

Tablo III. Retinopati gelişmiş olan tip 1 diyabetli hastaların özellikleri

	Retinopati gelişenler (n:19)	Retinopati gelişmeyenler (n:141)	p
Yaş (yıl)	40 (15-67)	28 (18-57)	<0.001
Cinsiyet (K/E)	91/48	11/10	0.538
Diyabet süresi (yıl)	15 (4-32)	7 (1-29)	0.003
VKİ (kg/m ²)	23.9 (21.4-26.1)	21.6 (16.4-33.2)	0.254
HbA1c (%)	9.6 (7-14.9)	10.5 (6-18.3)	0.285
Ürik asit (mg/dl)	4.4 (2.5-9.2)	3.8 (1.1-10.2)	0.039

VKİ: Vücut kitle indeksi

Tablo IV. Nöropati gelişmiş olan tip 1 diyabetli hastaların özellikleri

	Nöropati gelişenler (n:31)	Nöropati gelişmeyenler (n:129)	p
Yaş (yıl)	38.7 ± 11.7	29.5 ± 7.7	<0.001
Cinsiyet (K/E)	24/11	78/47	0.614
Diyabet süresi (yıl)	13 (1-32)	7 (1-29)	0.002
VKİ (kg/m ²)	25 ± 3.5	21.8 ± 3.1	0.008
HbA1c (%)	10.6 ± 2.6	10.9 ± 3.1	0.681
Ürik asit (mg/dl)	4.3 ± 1.6	3.9 ± 1.3	0.201

VKİ: Vücut kitle indeksi

Tartışma ve Sonuç

Son yıllarda ürik asit düzeyi ile diyabet ve komplikasyonları arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar yayınlanmış olup bu çalışmaların sonuçlarının birbiri ile tutarsız olduğu ve tartışmaların devam ettiği görülmektedir^{5,9-11,13}. T1DM hastalarında SÜA düzeyini ve ürik asidin komplikasyonlarla ilişkisini inceleyen az sayıda çalışma mevcuttur. T1DM hastalarında SÜA düzeyi ile azalmış insülin duyarlılığı arasındaki ilişki sağlıklı deneklere göre daha zayıftır. T1DM hastalarında SÜA konsantrasyonlarının azaldığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir¹⁴⁻¹⁶. Bjornstad ve arkadaşlarının çalışmasında, T1DM hastalarında SÜA düzeyi (4.6±0.8 mg/dl) kontrol grubuna (5.0 ± 1.0 mg/dl) kıyasla daha düşük bulunmuştur¹⁴. Erdberg ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada SÜA düzeyi T1DM hastalarında (4.0±1.3 mg/dl) kontrol grubuna (4.3±1.3 mg/dl) kıyasla daha düşük olarak gözlenmiştir ve T1DM hastalarında fraksiyonel ürik asit atılımının daha fazla olduğu saptanmıştır¹⁶. Bu çalışmada da literatür ile uyumlu olarak SÜA düzeyinin T1DM hastalarında kontrol grubu ile kıyaslandığında daha düşük olduğu saptanmıştır. Glikozürinin proksimal tübüler disfonksiyona ve ürikozüriye yol açabileceği

çalışmalarda gösterilmiştir¹⁷. Hastaların zaman içinde diyabetik hale gelmesi ve kötü glisemik kontrolü olanlarda glukozürinin proksimal tübüllere etkisi sonucu fraksiyonel ürik asit atılımının artması T1DM hastalarındaki düşük SÜA düzeyini açıklayabilir.

T1DM hastalarında SÜA düzeyinin diyabetik komplikasyonlar ile ilişkisini inceleyen çeşitli çalışmalar mevcuttur^{5,9-11,14}. SÜA düzeyi ve diyabetik nefropati arasındaki nedensellik ilişkisi hala tartışmalıdır^{5,9,10}. FindDiane çalışmasında T1DM hastalarının 7 yıllık takibi sonucunda başlangıç SÜA düzeyi ile diyabetik nefropatinin progresyonu arasında nedensel ilişki olmadığı gösterilmesine rağmen SÜA düzeyi yüksek olanlarda renal hasarın daha fazla olduğu saptanmıştır⁹. Pizarro ve arkadaşlarının yaptıkları ve 1686 tip 1 diyabetik hastayı içeren çalışmada SÜA düzeyi yüksek olan hastalarda HbA1c ve hastalık süresinden bağımsız olarak daha düşük GFR değerleri bulunmuştur. SÜA düzeyi ve GFR arasında negatif kolerasyon gözlenmiş olup SÜA düzeyinde her 1 mg/dl artış için GFR'de 4.11 ml/dk azalma saptanmıştır⁵. T1DM'lu adolesanlar arasında yapılan bir çalışma sonucunda yüksek SÜA düzeyinin; cinsiyet, HbA1c ve diyabet süresinden bağımsız olarak daha düşük GFR ile ilişkili olduğu gösterilmiştir¹⁰. Adolesanların sağlıklı kontrol denekleriyle karşılaştırıldığında daha düşük SÜA düzeyine sahip olması ve genellikle hipertansiyon veya dislipidemi gibi diyabetik nefropati gelişimiyle ilişkili başka komorbiditelerinin olmaması SÜA düzeyinin nefropati ile ilişkisini daha iyi ortaya koymaktadır¹⁰. Bu çalışmada da literatür ile uyumlu olarak SÜA düzeyi ile GFR arasında negatif kolerasyon saptandı ve diyabetik nefropati grubunda SÜA düzeyi daha yüksek bulundu. Bu sonuç bize SÜA düzeyinin diyabetik nefropati gelişimini gösteren yararlı bir prediktör olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

T1DM hastalarında SÜA düzeyi ile retinopati ilişkisini inceleyen az sayıda çalışma mevcuttur^{11,13,18}. Brezilya'da yapılan çok merkezli bir çalışmada 1644 T1DM hastası incelenmiş olup yaş, hastalık süresi, HbA1c ve SÜA düzeyinin retinopati gelişimi için risk faktörü olduğu saptanmıştır. Bjornstad ve arkadaşlarının çalışmasında ise 652 T1DM hastası değerlendirilmiş olup yüksek SÜA düzeyinin diyabetik retinopati gelişimini 1.4 kat, proliferatif diyabetik retinopati gelişimini 2.1 kat arttırdığı saptanmıştır¹⁸. Bu çalışmaların aksine Danimarka'da yapılan bir çalışmada ise SÜA düzeyi T1DM hastalarında yüksek saptanmasına rağmen yaş ve diyabet süresini içeren çoklu değişken analizlerinde diyabetik retinopati gelişimi için risk faktörü olarak saptanmamıştır¹³. Bu çalışmada da retinopati grubunda yaş, hastalık süresi ve SÜA düzeyi daha yüksek saptandı. Ancak yapılan analizler sonucunda SÜA düzeyinin retinopati gelişiminde bağımsız risk faktörü olmadığı saptandı. Retinopatili hasta sayımızın az olması ve hastaların prospektif izlem verilerinin olmaması bu durumu açıklayabilir.

Diyabetik nöropati ile SÜA düzeyini inceleyen çalışmalar incelendiğinde, diğer mikrovasküler komplikasyonlarla ilgili çalışmalara benzer şekilde birbiri ile çelişen sonuçlar mevcuttur^{13,19-21}. T1DM hastalarını içeren ve SÜA düzeyi ile nöropati ilişkisini inceleyen bir çalışmada yüksek SÜA düzeyinin nöropati gelişimi için risk faktörü olmadığı saptanmıştır¹³. Bizim çalışmamızda da nöropati grubunda SÜA düzeyi yüksek saptanmasına rağmen bu fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi. Çalışmamızdaki nöropatisi olan hasta sayısının az olması ve literatürdeki tartışmalı sonuçlar nedeniyle T1DM hastalarında SÜA düzeyinin nöropati riski üzerindeki etkisini değerlendirmek için prospektif kohort çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Bu çalışmanın bazı sınırlayıcı faktörleri mevcuttur. Bunlardan ilki çalışmanın retrospektif şekilde yapılmış olması ve mikrovasküler komplikasyon gelişmiş az sayıda hasta içermesidir. Fraksiyonel ürik asit atılımının bilinmemesi ve hastaların uzun dönem takip verilerinin olmaması çalışmanın bir diğer sınırlayıcı faktörleridir.

Sonuç olarak bu çalışmada T1DM hastalarında kontrol grubuna göre daha düşük SÜA seviyeleri bulundu. Mikrovasküler komplikasyonlar incelendiğinde yüksek SÜA düzeyinin sadece nefropati grubunda bağımsız risk faktörü olduğu, nöropati ve retinopati gelişimini etkilemediği saptandı. Bu konuda daha kesin sonuçlara ulaşabilmek daha fazla T1DM hastasını içeren büyük, çok merkezli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Onay Tarihi: 29.04.2019

Karar No: 62/16

Araştırmacı Katkı Beyanı: Fikir ve tasarım: M.Ç.; Veri toplama ve işleme: M.Ç., M.E.S., İ.Ö.Ü., S.M.B., D.S.; Analiz ve verilerin yorumlanması: M.Ç., M.Ö., E.Ç; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: M.Ç.

Destek ve Teşekkür Beyanı: Bu makalede yer alan çalışmalar için finansal destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması Beyanı: Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. IDF Atlas 9th edition and other resources [Internet]. [a.yer 28 Kasım 2020]. Erişim adresi: <https://www.diabetesatlas.org/en/resources/>.
2. Ali N, Perveen R, Rahman S, et al. Prevalence of hyperuricemia and the relationship between serum uric acid and obesity: A study on Bangladeshi adults. *PloS One* 2018;13(11):e0206850.
3. Remedios C, Shah M, Bhasker AG, Lakdawala M. Hyperuricemia: a reality in the Indian obese. *Obes Surg* 2012;22(6):945-8.

Tip 1 Diyabet ve Ürik Asit

- Saito Y, Kitahara H, Nakayama T, Fujimoto Y, Kobayashi Y. Relation of Elevated Serum Uric Acid Level to Endothelial Dysfunction in Patients with Acute Coronary Syndrome. *J Atheroscler Thromb* 2019;26(4):362–7.
- Pizarro MH, Santos DC, Barros BSV, de Melo LGN, Gomes MB. Serum uric acid and renal function in patients with type 1 diabetes: a nationwide study in Brazil. *Diabetol Metab Syndr* 2018;10:22.
- Bhole V, Choi JWJ, Kim SW, de Vera M, Choi H. Serum uric acid levels and the risk of type 2 diabetes: a prospective study. *Am J Med* 2010;123(10):957–61.
- Dehghan A, van Hoek M, Sijbrands EJG, Hofman A, Witteman JCM. High Serum Uric Acid as a Novel Risk Factor for Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2008;31(2):361–2.
- Pilemann-Lyberg S, Hansen TW, Tofte N, et al. Uric Acid Is an Independent Risk Factor for Decline in Kidney Function, Cardiovascular Events, and Mortality in Patients With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2019;42(6):1088–94.
- Ahola AJ, Sandholm N, Forsblom C, Harjutsalo V, Dahlström E, Groop P-H. The serum uric acid concentration is not causally linked to diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Kidney Int* 2017;91(5):1178–85.
- Lytvyn Y, Mahmud FH, Daneman D, et al. Association Between Plasma Uric Acid Levels and Cardiorenal Function in Adolescents With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2016;39(4):611–6.
- Melo LGN, Morales PH, Drummond KRG, et al. Current epidemiology of diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes: a national multicenter study in Brazil. *BMC Public Health* 2018;18(1):989.
- American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: *Standards of Medical Care in Diabetes—2021*. *Diabetes Care* 2021;44(Supplement 1):S15–33.
- Pilemann-Lyberg S, Hansen TW, Persson F, et al. Uric acid is not associated with diabetic nephropathy and other complications in type 1 diabetes. *Nephrol Dial Transplant* 2019;34(4):659–66.
- Bjornstad P, Snell-Bergeon JK, McFann K, et al. Serum uric acid and insulin sensitivity in adolescents and adults with and without type 1 diabetes. *J Diabetes Complications* 2014;28(3):298–304.
- Nan H, Dong Y, Gao W, Tuomilehto J, Qiao Q. Diabetes associated with a low serum uric acid level in a general Chinese population. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;76(1):68–74.
- Erdberg A, Boner G, van Dyk DJ, Carel R. Urine uric acid excretion in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Nephron* 1992;60(2):134–7.
- Rodríguez G, Soriano LC, Choi HK. Impact of diabetes against the future risk of developing gout. *Ann Rheum Dis* 2010;69(12):2090–4.
- Bjornstad P, Maahs DM, Rivard CJ, et al. Serum uric acid predicts vascular complications in adults with type 1 diabetes: the coronary artery calcification in type 1 diabetes study. *Acta Diabetol* 2014;51(5):783–91.
- Yu S, Chen Y, Hou X, et al. Serum Uric Acid Levels and Diabetic Peripheral Neuropathy in Type 2 Diabetes: a Systematic Review and Meta-analysis. *Mol Neurobiol* 2016;53(2):1045–51.
- Jiang T-N, Li Y-F, Huo L-L, et al. Association between serum uric acid and large-nerve fiber dysfunction in type 2 diabetes: a cross-sectional study. *Chin Med J (Engl)* 2019;132(9):1015–22.
- Hu Y, Li Q, Min R, Deng Y, Xu Y, Gao L. The association between serum uric acid and diabetic complications in patients with type 2 diabetes mellitus by gender: a cross-sectional study. *PeerJ* 2021;9:e10691.

Endotel Hücreleri Arasında Nanotüp Tünellemenin ve Organel İletiminin Görüntülenmesi

Bilge Özerman EDİS

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, İstanbul.

ÖZET

Nanotüp tünelleme hücreler arası iletişimde rol almaktadır. Ökaryotik hücrelerin yenilenmek, hayatta kalmak ya da strese direnmek üzere nanotüp tünelleri oluşturduğu düşünülmektedir. Homotipik ya da heterotipik hücreler arasında köprüler oluşturan nanotüp tünellerin kalsiyum iyon akışı gibi sinyal moleküllerini iletmediği, organel, patojen ya da onkojenik molekülleri aktardığı gösterilmiştir. Nanotüp tünellerin temel yapısı mikrofilamentlerdir. Stres oluşturan çevresel etkenler altında aktin iskeletinin nanotüp tünellerin oluşmasını tetiklediği ve birbirinden uzak iki hücre arasında köprü oluşturduğu belirlenmiştir. Uzun-sürekli hücre kültürü ortamı endotel hücrelerinde strese neden olmakta ve hücre yaşlanma oluşturmaktadır. Bu çalışmada standart hücre kültürü ortamında tekrarlayan pasajlar (P) ile çoğaltılan insan göbek kordonu damar endotel hücreleri (HUVEC) arasında nanotüp tünellenmenin görüntülenmesi amaçlandı. Floresan mikroskop incelemesi için aktin iskeleti ve endozomlar sırası ile falloidin ve anti-EEA1 antikoru ile işaretlendi. Kontrol grubu (P3-4) ve deney grubu (P8-10) HUVEC'ler ile hazırlanan preparatlarda nanotüp tünel uzunlukları ölçüldü. P8-10 için ortalama uzunluk 30 µm olarak belirlendi. Endozomların nanotüp tünel yapısındaki aktin iskeleti ile birlikte konumlandığı gösterildi. Bu bulgular, hücre içinde kargo taşıyan endozomların, nanotüp tünelleme ile HUVEC'ler arasında da madde aktarımı yapabileceğini göstermektedir. Sonuçta tekrarlayan pasajlar ile çoğaltılan HUVEC'ler arasındaki nanotüp tünellerin mikrofilamentlerin dinamiğine bağlı olarak işlevsel olduğu belirlenmiştir. Hücreler arasında yeni bir iletişim yolu olarak kabul gören nanotüp tünelleme, stres cevabının irdelendiği çalışmalarda morfolojik bir parametre olarak değerlendirilebilir.

Anahtar Kelimeler: Aktin filamenti. Endotel hücresi. Endozom. Nanotüp tünelleme.

Imaging the Nanotube Tunneling and the Organel Transfer between Endothelial Cells

ABSTRACT

The tunneling nanotube plays a role in intercellular communication. Nanotube tunnels are thought to be formed to regenerate, to survive or to resist stress by eukaryotic cells. Nanotube tunnels, forming bridges between homotypic and heterotypic cells, have shown to transmit signaling molecules such as calcium ion flux, and to transport organelles, pathogens or oncogenic molecules. The basic structure of nanotube tunnels is microfilaments. The actin skeleton triggers the formation of a nanotube tunnel and a bridge between two distant cells under stressing conditions. Cellular aging occurs in endothelial cells in a long-term cell culture. In this study, it is aimed to visualize nanotube tunneling between endothelial cells under cellular aging. Human umbilical cord vascular endothelial cells (HUVECs) were grown in the standard cell culture conditions with repeated passages (P). The actin cytoskeleton and endosomes were labeled with phalloidin and anti-EEA1 antibody respectively, for fluorescence microscopy. Nanotube tunnel lengths were measured in control (P3-4) and experimental (P8-10) HUVECs preparations. The average length for P8-10 was determined to be 30 µm. The endosomes were located together with the actin cytoskeleton in the nanotube tunnel. These findings show that endosomes, cargo-carrier inside the cell, can also transfer substances between HUVECs by nanotube tunneling. As a result, nanotube tunnels, formed between HUVECs of high passages depending on the dynamics of the microfilaments, were found to be functional. Nanotube tunneling, accepted as a new way of communication between cells, can be evaluated as a morphological parameter in studies of stress responses.

Key Words: Actin filaments. Endothelial cells. Endosome. Tunneling nanotube.

Geliş Tarihi: 23.Aralık.2021

Kabul Tarihi: 13.Nisan.2021

Dr. Bilge ÖZERMAN EDİS
İstanbul Üniversitesi,
İstanbul Tıp Fakültesi, Esnaf Hastanesi,
Biyofizik Anabilim Dalı
Tahtakale, Süleymaniye Takvimhane Cad.
No:19, 34116 Fatih - İstanbul
Tel: 0 212 414 20 00 (12152)
E-posta: bilge.edis@istanbul.edu.tr

Yazarların ORCID ID Bilgisi:
Bilge ÖZERMAN EDİS: 0000-0002-3499-0474

Nanotüp tüneller, hücreler arası iletişimde rol alan yeni yapılar olarak kabul görmektedir. Birbirinden 100 µm kadar uzakta bulunan ökaryotik hücrelerin oluşturduğu nanotüp tüneller *in vitro* hücre kültürü çalışmalarında ortaya konmuştur¹. Nanotüp tünelleme ile hücreden hücreye endositik vezikül ve organel geçişinin olduğu ilk kez feokromasitoma-12 (PC12) hücreleri arasında gösterilmiştir². Patojenlerin ya da hücre organellerinin dağılımını sağlayan nanotüp tünellerin, hücreler arasında köprü oluşturan yapılar olduğunu kanıtlayan çalışmalar gün geçtikçe artmak-

tadır. Bakteri, virüs, prion, HIV enfeksiyonu sırasında görülen viral proteinler gibi patojenlerin nanotüp tüneller aracılığı ile daha hızlı yayıldığı gösterilmiştir³⁻⁹. Hücreler arası iletişimde sitosolik iyonların, proteinlerin ve onkojenik mikroRNA'ların nanotüp tüneller ile taşındığı belirlenmiştir¹⁰⁻¹². Hücre iskeletini barındıran bu sitoplazmik tüneller, homotipik ya da heterotipik hücreler arasında köprüler oluşturup organel alışverişine olanak sağlamaktadır^{13,14}. Yapısal incelemelerde nanotüp tünellerin filopod benzeri hücre uzantıları gibi hücre iskeleti bileşenlerinden oluştuğu fakat temel yapısının aktin filamentleri olduğu gösterilmiştir¹⁵.

Aktin, ökaryotik hücrelerde mikrofilament yapısının temel bileşenidir ve hücrede hem monomer hem de polimer olarak bulunabilir. Bu özelliği sayesinde aktin filamentleri hücrede dinamik bir yapı oluşturur. Böylece hücre göçü, morfogenez ve fagositoz gibi hücre zarının sürekli düzenlendiği hücrenel süreçlerde aktin filamentinin polimerleşme ve depolimerleşmesi morfolojik değişikliklere yön verir. Filamentöz aktin hücre içinde sitosolik faktörlerin ya da organellerin taşınmasına da destek olur. Aktin filamentlerinin (F-aktin) polimerleşmesi için gerek duyulan yaklaşık 20 kcal/mol değerindeki serbest enerji, hücre içi ADP/ATP oranına bağlıdır¹⁶. Aktin filamentinin uzama aşamasında, ATP bağlı serbest G-aktin monomerleri filamente eklenir, F-aktin-ATP bileşiği filamentin hızlı polimerleşen ucunda koruyucu kapak görevi görür. Yaşlanma gibi enerji metabolizmasının değiştiği koşullar altında, aktin filamentleri, hücre içi yapısal farklılaşmayı hızlandırdığı gibi sensör görevini de üstlenerek hücreler arası iletişimi yönlendirir¹⁷. Dinamik aktin iskeleti organellerin hareketine de destek olmaktadır. Hücre içine alınan moleküller endositik veziküller ile taşınır. Veziküllerin hücre içinde erken endozomlara yönelmesini, yüzeylerinde taşıdıkları sinyal peptidleri ile aktin iskeletinin sağladığı gösterilmiştir¹⁸. Bu aşamada aktin ile etkileşen sinyal peptidleri erken endozom ilişkili protein (EEA-1) ve Rab5-GDP proteinidir. EEA1, endozom zarı üzerindeki fosfatidilinozitol-3-fosfata bağlanarak, veziküllerin sadece yakınlaşmasını sağlamakla kalmaz, aynı zamanda geç endozomlar ile füzyonlarını da aktive eder. Rab5 erken endozomların geç endozomlara doğru göç etme sinyalini Rac-GTP aracılığı ile aktin iskeletine aktarır¹⁹.

Stres oluşturan çevresel etkenler altında aktin iskeleti, nanotüp tünellerin oluşmasını tetikler²⁰. Oksidatif stresin, astrositler ve hipokampal nöronlarda nanotüp tünel oluşumunu hızlandırdığı gözlenmiştir^{13,21}. Enflamasyonun, kemik iliği kökenli stromal hücreler ile akciğer alveol hücreleri arasında nanotüp tünellemeye neden olduğu belirlenmiştir²². Hücre kültürü ortamında virütik enfeksiyonun ardından Vero, HeLa ve NIH 3T3 tipi hücrelerde nanotüp tünellemenin hızlandığı saptanmıştır²³. Diyabetik koşulların modellendiği hücre kültüründe çoğaltılan HUVEC'ler ile endotelial

projenitör hücreler arasında nanotüp tünellerin oluştuğu ve bu yapıların lizozomların geçişini sağladığı gösterilmiştir²⁴.

Uzun-sürelili hücre kültürü ortamında tekrarlayan pasajların hücrelerde strese neden olduğu belirlenmiştir. Yüksek pasaj (P) sayısı ile elde edilen endotel hücrelerinde morfolojik yapıların bozulduğu, beta-galaktosidaz enzim etkinliğinin artış gösterdiği ve hücrenel yaşlanma oluştuğu gözlenmiştir^{25,26}. Bu çalışmada çok sayıda tekrarlayan pasajlar ile çoğaltılan endotel hücreleri arasında nanotüp tünellemenin görünlümesi amaçlandı. Öte yandan nanotüp tüneller ile hücreden hücreye doğrudan biyomolekül aktarımını gözlemlemek üzere endozomlar incelendi.

Gereç ve Yöntem

Kimyasallar

Hücre kültüründe kullanılan malzemeler Falcon (Becton Dickinson Labware Oxnard, CA, USA) ve Nunc (Maxisorp, Denmark) firmalarından alındı. Çalışmada birinci antikör olarak, anti-EEA1 (Abcam, Cambridge, UK), ikinci antikör olarak fluoresein izotiyosiyanat (FITC) işaretli anti-tavşan IgG (Santa Cruz, CA, USA) ve tetrametilrodamin izotiyosiyanat (TRITC) işaretli falloidin (Sigma, St. Louis, MO, USA) kullanıldı. ProLong Gold Antifade preparat koruyucusu ile 4',6-diamidino-2-phenylindole (DAPI) Invitrogen (Life Technologies, Thermo Fisher Scientific, Inc) firmasından alındı.

Hücre Kültürü

Çalışmada tüm hücre soyu insan göbek kordonu damar endotel hücreleri (HUVEC) (ATCC-CRL-1730) kullanıldı. Standart hücre kültürü ortamı, %10 fetal sıgır serumu (FBS) ve antibiyotik (100 µg/ml streptomisin ve 100 U/ml penisilin) içeren Dulbecco modifiye Eagle medium (DMEM) F-12 ile hazırlandı. Hücreler 37°C'de ve %5 CO₂'li etüvde inkübe edildi. Hücre kültüründeki 4-5 günün ardından HUVEC'ler, hücre kazıyıcısı ile yüzeyden kaldırıldılar. Hücre canlılık tespiti için tripan mavisi ayırma yöntemi kullanıldı. Hemositometre ile yapılan hücre sayımının ardından HUVEC'ler yeni pasajda 2x10⁵ hücre/ml olacak şekilde yeniden kültür ortamına ekildi. Pasaj sayısı, 3-4 ve 8-10 olan hücreler sırası ile kontrol (P3-4) ve deney grubu (P8-10) olarak belirlendi²⁵. Hücrelerdeki morfolojik değişiklikler ters mikroskopta (Olympus) gözlemlendi. Floresan mikroskopta incelenmek üzere hücreler, içinde yuvarlak lamel bulunan 6 kuyulu hücre plaklarına (1x10⁶ hücre/ml) ekildi. Hücrelerin lamellere yapışması için gece boyu beklendi.

Nanotüp Tünel: Hücreler Arası Köprü

İmmüno Floresan mikroskopisi ile görüntüleme

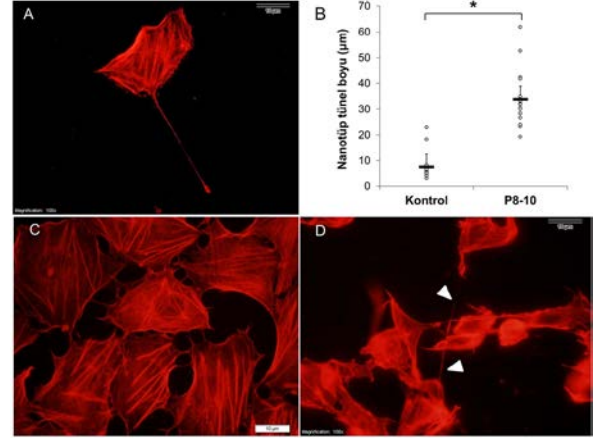
Yuvarlak lameller üzerine yayılmış hücreler fosfatla tamponlanmış tuz çözeltisi (PBS) ile yıkandı ve %0,01 Triton X-100/PBS çözeltisinde 10 dakika bekletildi. Tespit için %2 paraformaldehit/PBS ortamında 1 saat +4°C'de inkübe edildikten sonra %1 PBS-BSA ile 1:750 oranında seyreltilen birinci antikor ile 2 saat boyunca bekletildi. Floresan işaretli antikorlar %1 PBS-BSA ile 1:2000 oranında seyreltildi ve 1 saat boyunca uygulandı. Preparatlar floresan mikroskopta (Olympus BX51) immersiyon objektifi ile x100 büyütmede incelendi. Aktin iskeleti, F-aktine bağlanan falloidin-TRITC ile işaretlenerek kırmızı renkte, hücrelerde erken endozom belirteci EEA1 için anti-EEA1 ve anti-tavşan IgG-FITC ile işaretlenerek yeşil renkte görüntülendi. Hücre çekirdekleri DAPI ile işaretlenerek üçlü filtre aracılığı ile mavi renkte görüntülendi. Hücreler arası uzantılar Olympus DP-72 kamera sistemi ile görüntülendi, DP2-TWAIN yazılım programı ile fotoğraflandı ve nanotüp tünellerin uzunlukları ölçüldü²⁷.

İstatistiksel Analiz

Birbirinden bağımsız P8-10 deney gruplarında (n=3) görülen nanotüp tüneller ölçüldü ve Student t test kullanılarak P3-4 kontrol grubu (n=3) ile karşılaştırıldı. Veriler ortalama \pm standart hata değerleri olarak sunuldu. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

Bulgular

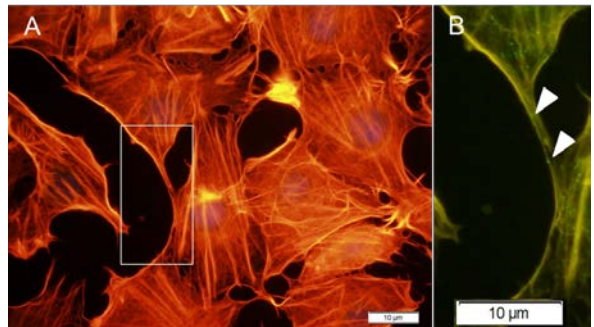
Hücre kültüründe çoğaltılan endotel hücrelerinin aktin iskeleti falloidin-TRITC ile işaretlendi. Pasaj sayısı 3-4 olan kontrol grubu (P3-4) ile pasaj sayısı 8-10 olan deney grubunda (P8-10) hücreler arası kurulan köprüler incelendi. Hücreler arası haberleşmeye destek olduğu düşünülen nanotüp tünel yapılarındaki F-aktin görüntülendi (Şekil 1A). Bağlantı kuran iki hücre arasındaki nanotüp tünel uzantılarının boyu ölçüldü (Şekil 1B). Kontrol grubundaki hücrelerin, bitişik hücreler ile bağlantı oluşturduğu ve uzantıların ortalama boyunun 10 μm 'den düşük olduğu belirlendi (Şekil 1C). Deney grubundaki hücrelerin, P3-4 hücrelerinden farklı olarak, morfolojilerinin bozulduğu, lamel üzerinde yayılmadıkları tespit edildi. P8-10 hücrelerinin bitişikteki hücreleri aşarak, uzaktaki bir diğer hücre ile kendisi arasında nanotüp tünel oluşturdukları görüntülendi (Şekil 1D). P8-10 endotel hücreleri arasındaki nanotüp tünellerin ortalama boyunun 30 μm 'den büyük olduğu belirlendi. Kontrol ve deney grubundan elde edilen ortalama verilerin arasındaki farkın anlamlı olduğu saptandı.



Şekil 1:

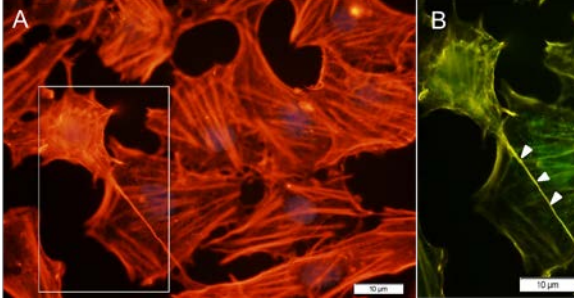
Tekrarlayan pasajlar ile çoğaltılan endotel (HUVEC) hücrelerinde aktin iskeleti (falloidin-TRITC) ve nanotüp tünel köprüsünün floresan mikroskop görüntüsü. (A) Endotel hücresinden uzanan nanotüp tünel. (B) Kontrol ve deney gruplarındaki iki hücre arasında bağ oluşturan nanotüp tünellerine ait uzunluk ortalamalarının istatistiksel değerlendirilmesi. (C) Kontrol grubu endotel hücrelerinin oluşturduğu hücre zarı uzantıları bitişik hücreler arasında görünmektedir. (D) Uzun-sürekli hücre kültüründe çoğaltılan P8-10 endotel hücreleri arasında nanotüp tünel köprüsü (beyaz ok başı) (Büyütme x100).

Nanotüp tünel aracılığı ile iki hücre arasında sitosolik faktörlerin iletilme olasılığından yola çıkarak HUVEC'lerde erken endozomlar işaretlendi. Aktin filamentleri, endozomlar ve hücre çekirdeği bir arada görüntülendi (Şekil 2A). EEA1 proteini ile işaretlenen endozomların aktin filamentleri üzerinde olduğu gösterildi (Şekil 2B). Benzer işaretleme ile erken endozomlar nanotüp tünel ile birlikte görüntülendi (Şekil 3).



Şekil 2:

Endotel hücreleri arasında endozomların hücreler arası geçişi görünmektedir. (A) İmmüno Floresan mikroskop incelemesi için aktin iskeleti (falloidin-TRITC), erken endozomlar (anti-EEA1) ve hücre çekirdeği (DAPI) işaretlemesi bir arada yapılmıştır. İki endotel hücresi arasında endozomların geçişi çerçeve ile belirlenmiştir (Büyütme x 100). (B) Çerçeve içindeki alanda endozomlar (beyaz ok başı) FITC etiketli ikinci antikor işaretlemesi ile ayırt edilmektedir.



Şekil 3:

İki endotel hücresi arasındaki nanotüp tünelden endozomların geçişi görülmektedir. (A) Nanotüp tünel aktin iskeletinin falloidin-TRITC işaretlemesi ile ayırt edilmektedir. İmmunofloresan mikroskop incelemesi için endozomlar (anti-EEA1) ve hücre çekirdeği (DAPI) işaretlemesi bir arada yapılmıştır. Endozomların yerleştiği nanotüp tünel çerçeve ile belirlenmiştir (Büyütme x 100). (B) Çerçeve içindeki alanda nanotüp tünel ve endozomlar (beyaz ok başı) birlikte görülmektedir. Endozomlar FITC etiketli ikinci antikor işaretlemesi ile ayırt edilmektedir.

Tartışma ve Sonuç

Hücreler arası iletişim, sinyal moleküllerinin bir hücreden diğer bir hücreye aktarılmasına dayanır. Nanotüp tünelleme sayesinde biyomoleküllerin yanı sıra organellerin de hücreden hücreye aktarılması söz konusudur. Bu çalışmada, endotel hücreleri arasında oluşan aktin temelli nanotüp tüneller, immunofloresan teknik ile görüntülenmektedir. Aktin filamentlerinin işaretlenmesi ile nanotüp tünellerin ortalama uzunluğu yaklaşık 30 µm olarak belirlenmiştir. Bu uzunluk literatürde belirtilen değer aralığı içinde yer almaktadır²⁸. Aktin filamentleri stres lifleri ile hücrenin yapısal özelliklerini korumasını sağlar, ayrıca hücre içi trafiğe destek olur. Aktin filamentlerinin nanotüp tünellerin yapısına katılması, mikrofilamentlerin hücreler arası iletişimde rol oynadığına işaret etmektedir¹⁵.

Tekrarlayan pasajlama (P8-10) sonucu elde edilen endotel hücrelerin morfolojik yapıları Boisen ve arkadaşlarının çalışması ile uyumludur. Bu hücreler ile kontrol hücreler (P3-4) karşılaştırıldığında, bağ kuran iki hücre arasındaki mesafenin anlamlı olarak yüksek olması nanotüp tünellerin, hücrel stres ile gelişen dinamik yapılar olduğunu göstermektedir.

Hücre içinde erken endozomlar aktin iskeletinden destek olarak hareket ederler¹⁷. Nanotüp tünel yapısındaki aktin filamentleri ile erken endozomların birlikte bulunması, bir endotel hücresine ait organellerin doğrudan bir başka endotel hücresine iletilmesinde nanotüp tünellenmenin işlevsel olduğunu göstermektedir.

Nanotüp tünel oluşumunda hücre zarı uzantılarında olduğu gibi aktin polimerleşmesi gerekmekte ve filamentöz aktin demetler oluşturmaktadır. Hanna ve

arkadaşlarının markofajlar arasında oluşan nanotüp tünel biyogenezi üzerine yaptıkları çalışmada polimerleşmeyi yönlendiren sinyal yollarının RhoGTPaz proteinleri ile düzenlendiği gösterilmiştir²⁹. Nanotüp tünelin uzama aşamasında RhoGTPaz proteinlerinden Cdc42 ve Rac1'in, WASP ile WAVE2 proteinlerini indüklediği ve buna bağlı olarak Arp2/3 aktin çekirdeklenme proteininin etkinleştiği belirlenmiştir. Delage ve arkadaşları fare nöronal CAD hücre soyu ile yaptıkları çalışmada filopod ve nanotüp tünel oluşumunun benzer yollar tarafından düzenlendiğini fakat yüzey uzantılarından birinin uyarılmasının diğer yapının baskılanması ile sonuçlandığını belirlemişlerdir. Aktin bağlayan ve demet oluşumunu sağlayan Eps8 proteininin aşırı anlatımı sonucunda, epitelyal hücrelerin aksine nöronal hücrelerde filopodların oluşumu baskılanırken nanotüp tünel sayısının arttığı belirlenmiştir. CAD hücreleri arasında filopodların kargo taşımadığı, hücrelerarası vezikül aktarımının ancak nanotüp tünel ile gerçekleştiği gözlemlenmiştir³⁰. Hücrel yaşlanmanın tetiklendiği bu çalışmada, aktin dinamiğindeki değişimlere bağlı olarak filopod/nanotüp dengesinin, endotel hücrelerinin lamel üzerinde yayılma hızını azalttığı düşünülmektedir ancak endotel hücrelerinde nanotüp tünellemeyi yönlendiren moleküler yollar henüz belirlenmemiştir.

Endotel hücreleri arasında nanotüp tünellerden mitokondri ve lizozomların yanı sıra lipid damlacıklarının da geçtiği tespit edilmiştir³¹. Aynı çalışmada araşidonik asit uygulamasının nanotüp tünel ile bir diğer hücreye geçen lipid damlacıklarını arttırdığı ve nanotüp tünel sayısının üç katına çıktığı belirlenmiştir. Pedicini ve arkadaşlarının çalışmasında plazma zarının görüntülenmesi amacı ile kullanılan buğday tohumu aglutinin uygulamasının ardından nanotüp tünel sayısının HUVEC'ler arasında arttığı belirlenmiştir³². Bu lektin tipinin derişime bağlı olarak (EC50 8.17 µg/ml) hem filamentöz aktin, hem de mikrotübül içeren nanotüp tünellerin oluşumunu hızlandırdığı gözlenmiştir. HUVEC'lerde buğday tohumu aglutinin varlığında, plazma zarı altındaki mikrofilamentlerin yeniden şekillendiği, Fluo4-yüklü endotel hücrelerine mekanik uyarı verildiğinde kalsiyum sinyal iletilisinin tetiklendiği ve kalsiyum dağılımının nanotüp tünel aracılığı ile diğer hücrelere geçtiği canlı hücre görüntülemesi ile tespit edilmiştir. Bu çalışmada endozomların, hücrel yaşlanma gösteren endotel hücreleri arasında nanotüp tünel ile aktarıldığı belirlenmiştir. Buradaki bulgular, hücre işleyişini yönlendiren mitokondri, lizozom gibi organellerin yanında lipid damlacıkları ve endozom gibi kargo taşıyan organellerden, sinyal iletimi sağlayan iyon akışına kadar, hücreler arası madde aktarımının nanotüp tünelleme ile sağlandığını göstermektedir.

Endotel hücrelerinin farklı hücrelerle bir arada incelendiği ortak kültür çalışmalarında nanotüp tüneller incelenmiştir. Mezenkimal kök hücresinden *in vitro*

Nanotüp Tünel: Hücreler Arası Köprü

iskemi modeli uygulanan endotel hücelerine mitokondri geçişinin, F-aktin polimerleşmesine bağlı olarak nanotüp tünel ile sağlandığı gösterilmiştir³³. Taşınan mitokondrilerin HUVEC'lerde bazal ve maksimal oksijen kullanımını arttırdığı, laktat üretimini azalttığı ve apoptotik süreci engellediği ortaya konmuştur. Wang ve arkadaşlarının çalışmasında, *in vitro* koşullarda oluşturulan iskemik hasarın ardından nöral kök hücrelerin çevresinde nanotüp tünellerin geliştiği belirlenmiş ve mitokondrilerin beyin mikrovasküler endotel hücelerine nanotüp tünelleme ile geçişi gösterilmiştir³⁴.

Endotel hücrelerinin anjiyojenik özelliği tümör damarlanmasında önemlidir. Nanotüp tünellerin tümör hücreleri ile endotel hücreleri arasında da işlevsel olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Connor ve arkadaşlarının yürüttüğü çalışmada, meme kanseri hücre soyları ile endotel hücreleri arasındaki nanotüp tünellerden onkojenik moleküllerin yayıldığı ve buna bağlı olarak endotel hücrelerde fenotipik farklılaşmanın olduğu belirlenmiştir³⁵. Araştırmacılar metastatik yayılım nedenini, kanser hücrelerinden mikroRNA'ların nanotüp tünelleme ile yatay düzlemde taşınmasına bağlamışlardır. Errede ve arkadaşlarının çalışması, CD31/ColIV belirteçlerinin immunohistokimyasal olarak işaretlenen insan glioblastoma doku kesitlerinde zengin bir nanotüp tünel ağının bulunduğunu ve nanotüp tünellemenin kapiller benzeri tümöral damarlara uzandığını bildirmektedir. Çalışmada, perisitlerden endotel hücelerine uzanan nanotüp tünellerin tümöral anjiyojenezi uyardığı öne sürülmüştür³⁶. Pasquier ve arkadaşlarının kemoterapi ajanlarına oluşan direnç ile ilgili yaptıkları çalışmada over ve meme kanseri hücreleri ile endotel hücreleri arasında mitokondri geçişini sağlayan nanotüp tünellerin olduğu gösterilmiştir. Çalışmada akım sitometri analizi ile incelenen MCF7 hücreleri arasından mitokondrileri alan kanser hücrelerinin, doksorubisine karşı direnç geliştirdiği belirtilmiştir³⁷. Hücreden hücreye haberleşmeyi sağlayan nanotüp tüneller ile tümör mikrotüpülerinin tümör gelişiminde ve tedaviye direnç oluşturmada nasıl rol oynadığı Roehlecke ve Schmidt tarafından derlenmiştir³⁸. Bu çalışmalar, heterotipik hücre kültürlerinde endotel hücreleri ile kanser hücreleri arasında gelişen nanotüp tünellemenin tümör biyolojisindeki önemini göstermektedir.

Nanotüp tünelleme ile hücreler arası iletişimi *in vivo* koşullarda kanıtlayan az sayıda çalışma vardır. Seyed-Razavi ve arkadaşlarının yürüttüğü çalışmada Herpes simplex virus-1 ile enfekte edilen fare korneasında oluşan nanotüp sayısının 24 saat içinde arttığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada canlı hücre görüntüleme tekniği ile hücrel stres ve sistemik enflamasyon etkisi altında kornea miyeloid kökenli hücrelerin gövdesinden nanotüp tünellerin diğer hücrel uzantıların oluşum hızından daha hızlı (15,5 µm/dakika) olduğu ortaya konmuştur³⁹. Alarcon-Martinez ve arkadaşları,

nanotüp tünel ile bağlı perisitlerin, nöronal ve mikrovasküler etkinliğe olası katkısını araştırdıkları çalışmada, iki-foton lazer taramalı mikroskop ile fare retinasında ışık uyarısının kan akımında oluşturduğu değişiklikleri *in vivo* görüntülemişlerdir. Araştırmacılar tek ışık uyarısının ardından perisit çiftleri ile bağlanan kapillerlerin birinde daralma olurken diğerinde genişlemenin olduğunu belirlemişlerdir. Böylece kan akımının nöronal uyarı ile uyumlu olarak değişmesinde, perisitler arasında haberleşmeyi sağlayan nanotüp tünellemenin etkili olduğunu ortaya koymuşlardır⁴⁰.

Standart hücre kültüründe yürütülen bu çalışmanın, homotipik hücreler arasında endozomların hangi yöne doğru ilerlediği tespit edilemediği için bazı sınırlamaları vardır. Aydınlik alan mikroskop analizi ile hücreler canlı görüntülenebilir ve nanotüp tünelleme izlenebilir. Epifloresan mikroskop incelemesinde organellere özgü işaretleme ile organellerin hareket yönü ve hızı belirlenebilir.

Gerek *in vitro* gerekse *in vivo* koşullarda yürütülen çalışmalar nanotüp tünellerin hücreler arası iletişimde köprü rolü üstlendiğini göstermektedir. Hücrelerin içinde bulunduğu koşula göre bir hücre, aktin iskeletinin yön vermesi sonucu oluşan nanotüp tünelleme ile uzak mesafedeki bir hücre ile haberleşebilmektedir. Bu açıdan nanotüp tüneller hücreler arası haberleşmede morfolojik bir parametre olarak değerlendirilebilir. Sonuç olarak birçok hücre çeşidi tarafından oluşturulabilen bu iletişim köprülerinin nasıl kurulduğunun ve hücreler arasında hangi moleküllerin aktarıldığının çalışılması, ilaç direnci geliştiren kanser hücreleri ile ya da nanotüp tünellemeyi kullanan virüsler ile mücadelede yeni kapılar açması açısından önemli gözükmektedir.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Hücre kültürü çalışması olmasından dolayı Etik Kurul onayına gerek yoktur.

Araştırmacı Katkı Beyanı: Fikir ve tasarım: B.Ö.E.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: B.Ö.E.

Destek ve Teşekkür Beyanı: Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje numarası: 21270).

Çıkar Çatışması Beyanı: Makale yazarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Sherer NM. Long-distance relationships: do membrane nanotubes regulate cell-cell communication and disease progression? *Mol Biol Cell* 2013; 24(8):1095-8.
2. Rustom A, Saffrich R, Markovic I, Walther P, Gerdes H-H. Nanotubular highways for intercellular organelle transport. *Science* 2004;303:1007-10.
3. Önfelt B, Nedvetzki S, Benninger RK, et al. Structurally distinct membrane nanotubes between human macrophages sup-

- port long-distance vesicular traffic or surfing of bacteria. *J Immunol* 2006; 177:8476.
4. Eugenin EA, Gaskill PJ, Berman JW. Tunneling nanotubes (TNT) are induced by HIV-infection of macrophages: a potential mechanism for intercellular HIV trafficking. *Cell Immunol* 2009; 254:142-8.
 5. Sherer NM, Lehmann MJ, Jimenez-Soto LF, Horensavitz C, Pypaert M, Mothes W. Retroviruses can establish filopodial bridges for efficient cell-to-cell transmission. *Nat Cell Biol* 2007; 9:310-5.
 6. Sowinski S, Jolly C, Berninghausen O, et al. Membrane nanotubes physically connect T cells over long distances presenting a novel route for HIV-1 transmission. *Nat Cell Biol* 2008; 10(2):211-9.
 7. Victoria GS, Zurzolo C. The spread of prion-like proteins by lysosomes and tunneling nanotubes: implications for neurodegenerative diseases. *J Cell Biol* 2017; 216:2633-44.
 8. Kadiu I, Gendelman HE. Human immunodeficiency virus type 1 endocytic trafficking through macrophage bridging conduits facilitates spread of infection. *J Neuroimmune Pharmacol* 2011; 6(4):658-75.
 9. Sowinski S, Alakoskela JM, Jolly C, Davis DM. Optimized methods for imaging membrane nanotubes between T cells and trafficking of HIV-1. *Methods* 2011; 53(1):27-33.
 10. Watkins SC, Salter RD. Functional connectivity between immune cells mediated by tunneling nanotubules. *Immunity* 2005; 23:309-18.
 11. Biran A, Perelmutter M, Gal H, et al. Senescent cells communicate via intercellular protein transfer. *Genes Dev* 2015; 29:791-802.
 12. Thayanithy V, Dickson EL, Steer C, Subramanian S, Lou E. Tumorstromal cross talk: direct cell-to-cell transfer of oncogenic microRNAs via tunneling nanotubes. *Transl Res* 2014; 164:359-65.
 13. Wang Y, Cui J, Sun X, Zhang Y. Tunneling-nanotube development in astrocytes depends on p53 activation. *Cell Death Differ* 2011; 18:732-42.
 14. Koyanagi M, Brandes RP, Haendeler J, Zeiher AM, Dimmeler S. Cell-to-cell connection of endothelial progenitor cells with cardiac myocytes by nanotubes. *Circ Res* 2005; 96:1039-41.
 15. Austefjord MW, Gerdes HH, Wang X. Tunneling nanotubes: diversity in morphology and structure. *Commun Integr Biol* 2014; 7:1-5.
 16. Sept D, McCammon JA. Thermodynamics and kinetics of actin filament nucleation. *Biophys J*. 2001; 81(2):667-74.
 17. Tojkander S, Gateva G, Lappalainen P. Actin stress fibers—assembly, dynamics and biological roles. *J Cell Sci* 2012; 125(Pt 8):1855-64.
 18. Mattera R, Arighi CN, Lodge R, Zerial M, Bonifacino JS. Divalent interaction of the GGAs with the Rabaptin-5–Rabex-5 complex. *EMBO J* 2003; 22(1):78-88.
 19. Scita G, Di Fiore PP. The endocytic matrix. *Nature* 2010; 463(7280):464-73.
 20. Kimura S, Hase K, Ohno H. The molecular basis of induction and formation of tunneling nanotubes. *Cell Tissue Res* 2013; 352(1): 67-76.
 21. Zhu D, Tan KS, Zhang X, Sun AY, Sun GY, Lee JC. Hydrogen peroxide alters membrane and cytoskeleton properties and increases intercellular connections in astrocytes. *J Cell Sci* 2005; 118:3695-703.
 22. Islam MN, Das SR, Emin MT, et al. Mitochondrial transfer from bone-marrow-derived stromal cells to pulmonary alveoli protects against acute lung injury. *Nat Med* 2012; 18:759-65.
 23. Jansens RJ, Tishchenko A, Favoreel HW. Bridging the Gap: Virus Long-Distance Spread via Tunneling Nanotubes. *J Virol* 2020; 94(8):e02120-19.
 24. Yasuda K, Khandare A, Burianovskyy L, et al. Tunneling nanotubes mediate rescue of prematurely senescent endothelial cells by endothelial progenitors: exchange of lysosomal pool. *Aging (Albany NY)*, 2011; 3(6):597-608.
 25. Buachan P, Chularojmontri L, Wattanapitayakul SK. Selected activities of *Citrus maxima* Merr. fruits on human endothelial cells: enhancing cell migration and delaying cellular aging. *Nutrients* 2014; 6(4):1618-34.
 26. Boisen L, Drasbek KR, Pedersen AS, Kristensen, P. Evaluation of endothelial cell culture as a model system of vascular ageing. *Exp Gerontol* 2010; 45(10):779-87.
 27. M Bektaş, E Haciosmanoğlu, B Özerman, B Varol, R Nurten, E Bermek. On diphtheria toxin fragment A release into the cytosol—Cytochalasin D effect and involvement of actin filaments and eukaryotic elongation factor 2. *Int J Biochem Cell Biol*. 2011; 43(9):1365-72.
 28. Gerdes HH, Bukoreshtliev NV, Barroso JF. Tunneling nanotubes: a new route for the exchange of components between animal cells. *FEBS Lett* 2007; 581:2194.
 29. Hanna SJ, McCoy-Simandle K, Leung E, Genna A, Condeelis J, Cox D. The Role of Rho-GTPases and actin polymerization during Macrophage Tunneling Nanotube Biogenesis. *Sci Rep* 2017; 7: 8547.
 30. Delage E, Cervantes DC, Pénard E, et al. Differential identity of Filopodia and Tunneling Nanotubes revealed by the opposite functions of actin regulatory complexes. *Sci Rep* 2016; 6: 39632.
 31. Astanina K, Koch M, Jüngst C, Zumbusch A, Kiemer AK. Lipid droplets as a novel cargo of tunnelling nanotubes in endothelial cells. *Sci Rep* 2015; 5:11453.
 32. Pedicini L, Miteva KT, Hawley V, et al. Homotypic endothelial nanotubes induced by wheat germ agglutinin and thrombin. *Sci Rep* 2018; 8(1):7569.
 33. Liu K, Ji K, Guo L, et al. Mesenchymal stem cells rescue injured endothelial cells in an in vitro ischemia-reperfusion model via tunneling nanotube like structure-mediated mitochondrial transfer. *Microvas Res* 2014; 92:10-8.
 34. Wang X, Yu X, Xie C, et al. Rescue of brain function using tunneling nanotubes between neural stem cells and brain microvascular endothelial cells. *Mol Neurobiol*. 2016; 53:2480-8.
 35. Connor Y, Tekleab S, Nandakumar S, et al. Physical nanoscale conduit-mediated communication between tumour cells and the endothelium modulates endothelial phenotype. *Nat Commun* 2015; 6:8671.
 36. Errede M, Mangieri D, Longo G, et al. Tunneling nanotubes evoke pericyte/endothelial communication during normal and tumoral angiogenesis. *Fluids Barriers CNS* 2018; 15:28.
 37. Pasquier J, Guerrouahen BS, Al Thawadi H, et al. Preferential transfer of mitochondria from endothelial to cancer cells through tunneling nanotubes modulates chemoresistance. *J Transl Med* 2013; 11:94.
 38. Roehlecke C, Schmidt MH. Tunneling Nanotubes and Tumor Microtubes in Cancer. *Cancers* 2020; 12(4):857.
 39. Seyed-Razavi Y, Hickey MJ, Kuffová L, McMenamin PG, Chinnery HR. Membrane nanotubes in myeloid cells in the adult mouse cornea represent a novel mode of immune cell interaction. *Immunol Cell Biol* 2013; 91(1):89-95.
 40. Alarcon-Martinez L, Villafranca-Baughman D, Quintero H, et al. Interpericyte tunnelling nanotubes regulate neurovascular coupling. *Nature* 2020; 585(7823): 91-5.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Postoperatif Ağrı Kontrolünde Preemptif ve Postoperatif Tek Doz Tenoksikam Uygulamasının Etkinliğinin Karşılaştırılması

Ayşe Neslihan BALKAYA¹, Fatma Nur KAYA², Filiz ATA¹, Ümran KARACA¹

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Bursa.

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

ÖZET

Çalışmamızda mastektomi uygulanan hastalarda preemptif ve postoperatif tenoksikam kullanımının postoperatif ağrı üzerine etkilerinin karşılaştırılması amaçlandı. Haziran 2009-Eylül 2010 tarihleri arasında mastektomi uygulanan 75 hasta çalışmaya dahil edildi. Preemptif tenoksikam grubundaki (Grup CÖ-T, n=25) hastalara cerrahi başlangıcından 30 dk önce tenoksikam 20 mg iv (2 ml), cerrahi bitiminde serum fizyolojik (SF) 2 ml iv verildi. Cerrahi sonrası tenoksikam uygulanan gruptaki (Grup CB-T, n=25) hastalara ise cerrahi başlangıcından 30 dk önce SF, cerrahi bitiminde tenoksikam uygulandı. Kontrol grubundaki (Grup Kontrol, n=25) hastalara ise cerrahi başlangıcından 30 dk önce ve cerrahi bitiminde SF uygulandı. Postoperatif hasta kontrollü analjezi başlandı. Postoperatif Görsel Analog Skala (VAS) değerleri, bulantı-kusma şiddeti ve morfin kullanım miktarları ile postoperatif ilk analjezik gereksinim ve mobilizasyon zamanları, hastanede kalış süreleri, 24 saatlik morfin tüketimleri, postoperatif komplikasyonlar, hasta ve hemşire memnuniyetleri kaydedildi. Postoperatif derlenme ünitesinde yapılan ilk değerlendirme (0. saat) VAS değeri Grup CÖ-T ve Grup CB-T'de benzer, Grup-Kontrol'de yüksek bulundu. (p<0,05). Diğer saatlerde VAS değerlerinde gruplar arasında fark yoktu. Hastaların ilk analjezik gereksinim zamanı Grup CÖ-T'de en uzun, Grup Kontrol'de en kısaydı (p<0,001). Postoperatif saatlik morfin tüketimleri ve 24 saatlik toplam morfin tüketimi Grup CÖ-T'de en düşüktü. Postoperatif bulantı-kusma en fazla Grup Kontrolde gözlemlendi. Hasta memnuniyeti tenoksikam kullanılan gruplarda yüksek bulunurken kontrol grubunda düşüktü (p<0,05). Postoperatif ilk mobilizasyon zamanları, hastanede kalış süreleri ile hemşirelerin memnuniyet düzeyleri gruplar arasında benzer bulundu. Preemptif tenoksikam uygulamasının ilk analjezik gereksinim zamanını uzatması, postoperatif morfin tüketimini azaltması sebebiyle mastektomi uygulanan hastalarda postoperatif ağrı kontrolünde etkin olduğu kanısındayız.

Anahtar Kelimeler: Tenoksikam. Preemptif. Postoperatif ağrı.

Comparison of the Effectiveness of Preemptive and Postoperative Single Dose Tenoxicam in Postoperative Pain Control

ABSTRACT

In our study, we aimed to compare the effects of preemptive and postoperative tenoxicam use on postoperative pain in patients undergoing mastectomy. 75 patients with mastectomy between June 2009-September 2010 were included to the study. In preemptive tenoxicam group (Group CÖ-T, n=25) tenoxicam 20 mg (2 ml) iv was given to patients 30 minutes before beginning of the surgery and saline (SF) 2 ml was given iv at the end of the surgery. In postoperative tenoxicam group (Group CB-T, n=25) patients were administered SF 2 ml iv 30 minutes before beginning of surgery and tenoxicam 20 mg at the end of the surgery. In the control group (Group Kontrol, n=25) SF 2 ml iv was applied to patients 30 minutes before beginning of the surgery and at the end of the surgery. Postoperative patient-controlled analgesia was started. Postoperative Visual Analogue Scale (VAS) values, severity of nausea-vomiting and the amount of morphine usage, postoperative first analgesic requirement and mobilization times, hospital stays, 24-hour morphine consumption, postoperative complications, patient and nurse satisfaction were recorded. VAS values at 0th hour were found similar in Group CÖ-T and Group CB-T, but high in Group Kontrol (p <0.05). There was no difference between the groups in VAS values at the other hours. The first analgesic requirement time of the patients was longest in Group CÖ-T and shortest in Group Kontrol (p <0.001). Postoperative hourly and 24-hour morphine consumption were lowest in Group CÖ-T. Postoperative nausea and vomiting were observed mostly in Group Kontrol. Patient satisfaction was higher in the tenoxicam groups than in Group Kontrol (p<0.05). Postoperative first mobilization times, hospital stays and nurses satisfaction level were similar between the groups. We are of the opinion that preemptive tenoxicam usage is effective in postoperative pain control in patients undergoing mastectomy due to prolonging the initial analgesic requirement time and reducing the consumption of postoperative morphine.

Key Words: Tenoxicam. Preemptive. Postoperative pain.

Geliş Tarihi: 02.Şubat.2021

Kabul Tarihi: 14.Nisan.2021

Dr. Ayşe Neslihan BALKAYA
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Bursa.
Tel: 0544 871 53 43
E-posta: aynesbalkaya@gmail.com

Yazarların ORCID ID Bilgisi:

Ayşe Neslihan BALKAYA: 0000-0001-8031-6264

Fatma Nur KAYA: 0000-0002-2655-9844

Filiz ATA: 0000-0003-2472-1681

Ümran KARACA: 0000-0001-5922-2300

Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen kanser tiplerindedir ve cerrahi tedavi en geçerli tedavi yöntemidir¹. Postoperatif ağrı, mastektomili hastalarda cerrahi sonrasında sık görülen bir problem olduğundan akut ağrı tedavisi çalışmaların ortak hedefi olmaya devam etmektedir. Meme cerrahisi sonrasında uygulanacak etkin ağrı kontrolü, kronik ağrı gelişiminde azalma, hasta memnuniyetinde artma, postoperatif morbidite oranlarında azalma, hızlı iyileşme ve rehabilitasyona olanak sağlamaktadır². Postoperatif ağrı kontrolünde sıklıkla tercih edilen güncel yöntem multimodal analjezidir. Multimodal analjezi, değişik etki mekanizmasına sahip iki ya da daha fazla sayıda analjezik ilaç veya yöntemin birlikte kullanılmasıdır. Multimodal analjezi uygulanan hastalarda postoperatif opioid tüketiminde azalma saptanmaktadır³⁻⁵. Multimodal analjezinin bir parçası olarak kabul edilen preemptif analjezi, preoperatif dönemde ağrılı uyarı verilmeden periferik ve santral hassaslaşmaya engel olarak, uyarı sonrası ağrı oluşumunu engellemeyi ya da şiddetini azaltmayı amaçlayan bir tekniktir. Bu amaçla regional anestezi, opioidler, nonsteroid antiinflamatuvar (NSAİİ) ilaçlar, diğer analjezikler ve psikolojik yöntemler kullanılmaktadır^{6,7}. Multimodal analjezi rejimlerinde NSAİİ'ler preoperatif olarak başlanır ve postoperatif dönemde devam edilir^{3,8}.

Tenoksikam, nonselektif NSAİİ'lerin oksikam grubundan, uzun etkili, antiinflamatuvar, analjezik ve antipiretik etkinliği olan bir ilaçtır. Tenoksikam intravenöz (iv) kullanılabilmesi, uzun eliminasyon yarı ömrüne sahip olması ve günde tek dozla etkin analjezi sağlaması sebebiyle postoperatif ağrı kontrolü çalışmalarında sıklıkla kullanılmaktadır^{9,10}.

Bu çalışmada amacımız; mastektomi uygulanan hastalarda preemptif ve postoperatif tenoksikam 20 mg iv uygulamasının postoperatif dönemde ağrı ve bulantıkusma şiddetleri ve morfin tüketimi, ilk analjezik gereksinim ve mobilizasyon zamanları, postoperatif komplikasyonlar, hastanede kalış süresi, hasta ve hemşire memnuniyeti üzerine etkilerinin karşılaştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamız Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurul 26/05/2009 tarihli ve 2009-9/60 karar numaralı onayı ve hastalardan yazılı aydınlatılmış onamları alınarak gerçekleştirildi. Haziran 2009-Eylül 2010 tarihleri arasında mastektomi uygulanan Amerikan Anestezistler Cemiyeti (The American Society of Anesthesiology; ASA) I ve II grubu, 18-70 yaş arası 75 kadın hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışma prospektif, randomize ve çift kör olarak planlandı. NSAİİ'lere karşı alerji öyküsü, peptik ülser, özofagus varisi, pıhtılaşma bozuklukları, karaciğer ve/veya böbrek yetmezliği, reaktif havayolu hastalığı

olanlar, sitotoksik ilaç ve/veya potasyum tutucu diüretik ilaç kullananlar, gebelik varlığı ya da şüphesi bulunan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Tüm hastalara operasyon öncesi postoperatif ağrı şiddetinin değerlendirilmesi için Görsel Analog Skala (VAS) (0: Ağrı yok, 10: Tahmin edilebilecek en şiddetli ağrı) ve postoperatif ağrı kontrolünde kullanılacak Hasta Kontrollü Analjezi (HKA) yöntemi hakkında bilgi verildi. Premedikasyon uygulanmayan ve 8 saatlik açlığı takiben ameliyathaneye alınan hastalara elektrokardiyografi (EKG), periferik oksijen saturasyonu (SpO₂), non invaziv kan basıncı monitorizasyonu uygulandı ve iv damaryolu açılarak %0,9 NaCl, 10 mg/kg/sa hızında infüzyona başlandı. Hastaların demografik özellikleri ve ASA sınıflaması kaydedildi. Çalışmaya dahil edilen hastalar kapalı zarf tekniği ile 3 gruba ayrıldı. Preemptif tenoksikam grubundaki (Grup CÖ-T, n=25) hastalara cerrahi başlangıcından 30 dk önce tenoksikam (Tilcotil®, Deva İlaç Sanayi, İstanbul, Türkiye) 2 ml iv (20 mg), cerrahi bitiminde serum fizyolojik (SF) 2 ml iv verildi. Cerrahi sonrası tenoksikam uygulanan gruptaki (Grup CB-T, n=25) hastalara ise cerrahi başlangıcından 30 dk önce SF 2 ml iv, cerrahi bitiminde tenoksikam 2 ml iv (20 mg) uygulandı. Kontrol grubundaki (Grup Kontrol, n=25) hastalara ise cerrahi başlangıcından 30 dk önce ve cerrahi bitiminde SF 2 ml iv olarak uygulandı. Anestezi induksiyonu kirpik refleksi kayboluncaya kadar propofol (Propofol 1%®, Fresenius Kabi, Avusturya), fentanil (Fentanyl Citrate®, Abbot, USA) 2 µg/kg ve rokuronyum (Esmeron®, Merck Sharp Dohme İlaç Sanayi, Hollanda) 0,6 mg/kg ile sağlandı. Anestezi idamesinde 2 litre taze gaz akımı, %1,5-2 minimum alveolar konsantrasyon sevofluran uygulandı, kas gevşetici ihtiyacı rokuronyum 0,1 mg/kg tekrarlayan dozları ile sağlandı. Her üç grupta cerrahi öncesi dönemde çalışma ilacı verilmeden önce (D1-kontrol) ve verildikten sonra (D2), cerrahi bitiminde çalışma ilacı uygulanmadan önce (D3) ve uygulandıktan sonra (D4) kalp hızı (KH), sistolik (SAB) ve diyastolik (DAB) arter basınçları, SpO₂, soluk sonu CO₂ (EtCO₂) değerleri kaydedildi. Parametreler anestezi induksiyonundan önce, induksiyon esnasında, induksiyondan 1 dk sonra, laringoskopi sırasında, entübasyon sonrası 1, 10, 20, 30, 40, 50 ve 60. dk'lerde, ekstübasyonda ve ekstübasyondan 1 dk sonra kaydedildi. Hipertansiyon (kontrol değer %20 üstü veya SAB>150 mm Hg olması), hipotansiyon (kontrol değer %20 altı veya SAB <110 atım/dk olması), taşikardi (kontrol değer %20 üstü veya KH >110 atım/dk olması), bradikardi (kontrol değer %20 altı veya KH<40 atım/dk olması) kaydedildi. Bronkospazm, diş ve hava yolları hasarı, alerjik reaksiyon gibi intraoperatif gelişebilecek komplikasyonlar kayıt altına alındı. İntraoperatif ağrı varlığı, induksiyondan sonraki kontrol değerlere göre arteriyel kan basıncında ve kalp hızında %20'den fazla artışa göre belirlenerek, ağrı varlığında fentanil iv 1 µg/kg uygulandı. Cerrahi girişim

Preemptif ve Postoperatif Tenoksikam Kullanımı

sonlandıktan sonra deküarizasyon amacıyla atropin iv 0,02 mg/kg ve neostigmin iv 0,05 mg/kg uygulandı. Ekstübasyon sonrası spontan solunumu olan ve sözlü uyarılara yanıt alınan hastalar derlenme ünitesine alındı. Cerrahi süresince kullanılan fentanil miktarları, cerrahi ve anestezi süreleri kaydedildi.

Bütün hastalara morfin ile iv HKA cihazı 1 mg/ml konsantrasyonda morfin olacak 2 mg bolus doz, 15 dk kilit süresi ve 24 mg 4 saatlik limit olacak şekilde programlanarak, postoperatif HKA tedavisi başlandı, yükleme dozu kullanılmadı. Derlenme ünitesinde hastalar postoperatif ağrı (VAS skorlaması) ve bulantı-kusma açısından (yok, hafif, orta, şiddetli) değerlendirildi. Postoperatif derlenme ünitesine ulaştığında yapılan ilk değerlendirme postoperatif sıfıncı saat olarak kabul edildi. Postoperatif dönemde, Modifiye Aldrete Skoru 9 ve üstü olduğunda hastalar derlenme ünitesinden kliniğine gönderildi. Hastaların postoperatif dönemde 0, 2, 4, 8, 12 ve 24. saatlerde VAS skorları, bulantı-kusma şiddeti ve kullanılan morfin miktarları kaydedildi. Postoperatif dönemde hastalara ek analjezik ajan kullanılmadı. Orta ve şiddetli bulantı-kusma şikayeti olan hastalara metoklopramid 10 mg iv uygulanması planlandı. İlk mobilizasyon zamanları, 24 saatlik toplam kullanılan morfin miktarları, postoperatif ilk 24 saatte gelişen komplikasyonlar (taşikardi, hipertansiyon, bradikardi, hipotansiyon, üşüme titreme, baş ağrısı, boğaz ağrısı) ve taburculuk süreleri ile postoperatif ilk 24 saatteki hasta ve hemşire memnuniyeti (memnun, kararsız, memnun değil) verileri kaydedildi.

Biyostatistiksel Analiz

Çalışmamızın istatistiksel analizi SPSS 21.0 istatistik paket programında yapıldı. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği “Kolmogorov Smirnov” testi ile incelendi. Gruplar arası karşılaştırmada normal dağılım gösteren veriler için “Varyans Analizi”, normal dağılım göstermeyenler için de “Kruskal Wallis” testi kullanıldı. Gruplar arasında normal dağılım gösteren veri için “Bağımsız örneklem t” testi, normal dağılım göstermeyen veri için “Wilcoxon” testi kullanıldı. Gruplar arası fark bulunduğu “Kruskal Wallis” testinin posthoc testi olarak “Mann-Whitney U” testi kullanıldı. Kategorik verilerin incelenmesinde “Pearson Ki-kare” testi kullanıldı. Çalışmada p değeri anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak belirlendi.

Bulgular

Gruplar arasında demografik veriler (yaş, boy, kilo), ASA sınıflaması, cerrahi ve anestezi süreleri arasında anlamlı fark bulunmadı (Tablo I). Gruplar arası intraoperatif fentanil kullanımı benzerdi ($p > 0,05$)

Tablo I. Demografik Veriler, ASA Sınıflaması, Cerrahi ve Anestezi Süreleri

	Grup CÖ-T (n=25)	Grup CB-T (n=25)	Grup Kontrol (n=25)	p değeri
Yaş (yıl)	49,9 ±14,2	48,6±13,3	50,2±9,9	0,89
Kilo (kg)	72,8±10,2	68,7±11,6	68±11,4	0,24
Boy (cm)	159,9±3,6	159,1±4,4	158,6±2,2	0,47
ASA				
I (n,%)	15 (%60)	14 (%56)	16 (%64)	0,93
II (n,%)	10 (%40)	11 (%44)	9 (%36)	0,90
Cerrahi süresi (dk)	113,4±38,5	112,4±39,3	99,8±29,8	0,19
Anestezi süresi (dk)	127,6±39,2	126,2±40,1	114,8±32,2	0,31

ASA: American Society of Anesthesiologists (Amerikan Anestezistler Cemiyeti)

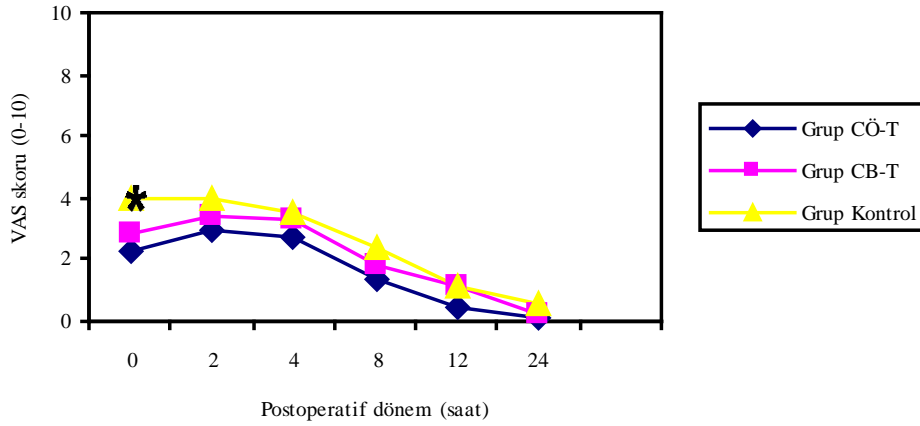
n: hasta sayısı, %: yüzdelik değer, ort±SS: ortalama ± standart sapma

Cerrahi başlamadan ve cerrahi bitiminde çalışma ilaçlarının uygulamasında, uygulama öncesi (D1-D3) ve uygulama sonrası (D2-D4) zamanlarda kaydedilen KH, SAB, DAB, SpO₂ ve ETCO₂ değerleri gruplar arasında benzer bulundu.

İntraoperatif dönemdeki tüm ölçüm zamanlarında KH, SAB, DAB, SpO₂ ve ETCO₂ değerleri gruplar arasında benzer bulundu.

İntraoperatif dönemde Grup CÖ-T ve Grup CB-T’den bir, Grup Kontrol’den iki olmak üzere toplam dört hastada hipotansiyon, Grup CÖ-T ve Grup CB-T’de birer hasta ve Grup Kontrol’de iki hasta olmak üzere toplam dört hastada bradikardi gözlemlendi. Grup CÖ-T’de dört, Grup CB-T’de beş ve Grup Kontrol’de üç hasta olmak üzere toplam on iki hastada hipertansiyon gözlemlendi. Hipertansiyon gelişen hastalarda ek fentanil uygulaması ve inhalasyon ajanının artırılması ile mevcut tablolarda gerileme gözlemlendi, ek medikal tedavi uygulanmadı. İntraoperatif dönemde hipotansiyon/hipertansiyon ve bradikardi gelişen hasta sayıları gruplar arasında benzerdi, taşikardi gözlenen hasta olmadı. İntraoperatif komplikasyon gelişimi olmadı.

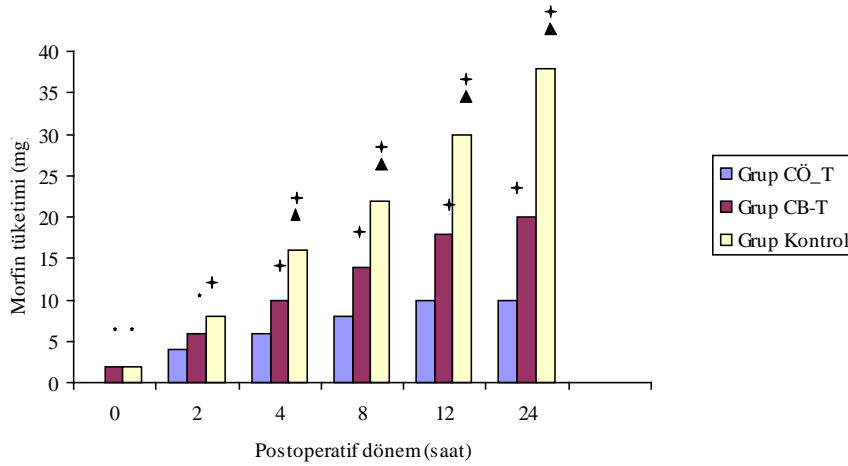
Postoperatif ağrı değerlendirmesinde, derlenme ünitesinde bakılan 0. saat VAS değeri Grup CÖ-T ve Grup CB-T’de benzer bulunurken kontrol grubunda VAS değeri diğer iki gruba göre yüksek bulundu ($p < 0,05$). Diğer saatlerde VAS değerleri açısından gruplar arasında fark saptanmadı (Şekil 1).



- Gruplar arası karşılaştırma: * p<0,05
- Mann Whitney U testi

Şekil 1:

Postoperatif ağrının Görsel Analog Skala (VAS) skoru (0-10) değişimlerinin gruplar arası karşılaştırılması (Ortalama±Standart Sapma).



- Grup CÖ-T'in diğer 2 grup ile karşılaştırılması: * p<0,05
+ p<0,001
- Grup Kontrol ile Grup CB-T'in karşılaştırılması: ▲ p<0,05
- Mann Whitney U test

Şekil 2:

Postoperatif dönemde morfin tüketiminin gruplar arası karşılaştırılması (miligram, Ortalama±Standart Sapma).

Hastaların postoperatif HKA ile morfin tüketimleri Grup CÖ-T'da postoperatif 0, 2, 4, 8, 12 ve 24. saatlerde sırasıyla 0±1,15, 4±2,05, 6±3,49, 8±4,15, 10±4,86, 10±4,70 mg şeklinde bulundu. Grup CÖ-T'da saatlik morfin tüketimleri diğer iki gruba göre daha düşük saptandı. Grup Kontrol'deki hastaların 0 ve 2. saatteki morfin tüketimleri 2±1,0 ve 8±2,49 mg, Grup CB-T'da ise aynı saatlerde 2±1,01 ve 6±2,70 mg şeklinde bulundu. Postoperatif 0 ve 2. saatlerde kontrol grubu ile Grup CB-T'da morfin tüketimleri benzer bulunurken Grup CÖ-T'dan yüksek bulundu. Postoperatif 4, 8, 12, 24. saatlerde hastaların saatlik morfin tüketimi kontrol grubunda Grup CB-T'dan yüksek bulundu (p<0,05) (Şekil 2). Hastaların 24 saatlik top-

lam morfin tüketimleri Grup CÖ-T'da 11,5±4,7 mg, Grup CB-T'da 21,6±5,5 mg, Grup Kontrol'de 37,5±10,5 mg olarak bulundu. Hastaların 24 saatlik toplam morfin tüketimi en az Grup CÖ-T'da olduğu, kontrol grubunda morfin kullanımının diğer gruplardan yüksek olduğu saptandı (p<0,001). Postoperatif dönemde hastaların ilk analjezik gereksinim (ilk HKA kullanma zamanı) zamanları kontrol grubunda postoperatif 2,2±0,1. dk, Grup CB-T'da 13,3±11,9. dk, Grup CÖ-T'da 31,2±16,9. dk olarak bulundu, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p<0,001). Hastaların postoperatif dönemde ilk mobilizasyon zamanları ve hastanede kalış süreleri her üç grupta benzerdi (Tablo II).

Preemptif ve Postoperatif Tenoksikam Kullanımı

Tablo II. İlk analjezik gereksinim zamanları, 24 saatlik morfin tüketimleri, ilk mobilizasyon zamanları ve hastanede kalış sürelerinin karşılaştırılması

	Grup CÖ-T (n=25)	Grup CB-T (n=25)	Grup Kontrol (n=25)	p değeri
İlk analjezik gereksinim zamanı(dk)	31,2±16,9	13,3±11,9	2,2±0,1	<0,001*
24 saatlik morfin tüketimi (mg)	11,5±4,7	21,6±5,5	37,5±10,5	<0,001*
İlk mobilizasyon zamanı(saat)	4,0±1,5	3,8±1,2	4,1±2,2	0,88
Hastanede kalış süresi (saat)	26,2±3,0	28,0±4,1	26,8±4,3	0,26

Mann Whitney U testi

* Gruplar arası karşılaştırmada p<0,001

Ort±SS: ortalama± standart sapma; dk: dakika

Postoperatif sıfırıncı saatte Grup CÖ-T'da 3 hastada hafif, Grup CB-T'da 2 hastada hafif, 4 hastada orta düzeyde, Grup Kontrol'de 6 hastada hafif, 1 hastada orta, 1 hastada şiddetli düzeyde bulantı-kusma görüldü. Postoperatif ikinci saatte Grup CÖ-T'da 5 hastada hafif, 2 hastada orta, Grup CB-T'da 10 hastada hafif, 5 hastada orta düzeyde, Grup Kontrol'de 12 hastada hafif, 7 hastada orta düzeyde bulantı-kusma görüldü. Postoperatif dördüncü saatte ise Grup CÖ-T'da 3 hastada hafif, Grup CB-T'da 8 hastada hafif düzeyde, Grup Kontrol'de 9 hastada hafif, 3 hastada orta, 2 hastada şiddetli düzeyde bulantı-kusma görüldü. Postoperatif ilk 4 saatte bulantı-kusma en az Grup CÖ-T'da saptandı (p<0,05). İlk 2 saatte Grup CB-T ve Grup Kontrol arasında istatistiksel fark yokken 4. saatte Grup Kontrol'de bulantı-kusma görülen hasta sayısı Grup CB-T'a göre fazla saptandı (p<0,05). Postoperatif 4. saatten sonra Grup CÖ-T ve CB-T'da bulantı-kusma gözlenmezken kontrol grubunda 8. saatte hafif-orta düzeyde 8 hastada, 12. saatte hafif-orta düzeyde 2 hastada ve 24. saatte hafif düzeyde 1 hastada bulantı-kusma görüldü (p<0,05). Postoperatif ilk 24 saatlik dönemde klinik takiplerinde Grup CÖ-T ve Kontrol'de birer hasta, Grup CB-T'da iki hasta olmak üzere toplam dört hastada baş dönmesi; Grup CÖ-T ve CB-T'da üçer hasta, Grup Kontrol'de bir hasta olmak üzere toplam yedi hastada hipertansiyon gözlemlendi. Grup CB-T ve Kontrol'de birer hasta olmak üzere toplam iki hastada üşüme titreme; Grup CÖ-T ve CB-T'da birer hasta olmak üzere toplam iki hastada boğaz ağrısı şikayeti gözlemlendi.

Grup CÖ-T ve Grup CB-T arasında postoperatif hasta memnuniyeti açısından fark saptanmadı. Postoperatif hasta memnuniyet düzeyleri kontrol grubunda diğer 2 gruba göre daha düşük bulundu (p<0,05). Hasta takibinden sorumlu olan klinik hemşirelerinin postoperatif 24 saatlik memnuniyet düzeyleri gruplar arasında benzer saptandı.

Tartışma ve Sonuç

Mastektomi uygulanan hastaların postoperatif ağrı kontrolünde preemptif tenoksikam kullanımının postoperatif kullanım ve plasebo ile karşılaştırıldığı çalışmamızda; preemptif tenoksikam uygulamasının postoperatif dönemde ilk analjezik gereksinim zamanını uzattığı ve postoperatif morfin tüketimini azalttığı görüldü. Bununla birlikte hastaların ilk mobilizasyon zamanları ve hastanede kalış süreleri ile klinik takiplerden sorumlu olan hemşirelerin memnuniyet düzeyleri gruplar arasında benzer bulundu. Hasta memnuniyeti tenoksikam uygulanan gruplarda benzer bulunurken plasebo uygulanan grupta daha düşük saptandı.

Yeni cerrahi teknikler ve anestezi yöntemlerine rağmen postoperatif ağrı önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Postoperatif ağrı tedavisinde amaç, hastanın ağrısını azaltmak veya ortadan kaldırmak, organizmada artan sempatoadrenajik aktiviteye bağlı oluşabilecek komplikasyonları engellemek, mortalite ve morbiditeyi en aza indirmek, hastada erken mobilizasyon sağlayarak hastanede yatış süresini kısaltmak ve tedavi maliyetini düşürmek olmalıdır¹¹. Postoperatif ağrı ve bunun yaratacağı anksiyete sistemler üzerinde olumsuz etki yaratmakta ve organizmanın uygulanan cerrahi işleme verdiği stres yanıtını artırmaktadır, bu sebeple preoperatif dönemden başlayarak gerekli önlemler alınmalıdır. Preemptif analjezinin amacı sinir sisteminde ağrı hafızası oluşumunu önlemek veya azaltmak, böylece analjezi ihtiyacını azaltmaktır^{6,12}. Preemptif analjezi için parenteral ve oral NSAİİ, sublingual ve oral opioidler, parenteral N-Metil-D-Aspartik Asit (NMDA) reseptör antagonistleri, lokal anestetikler (rejyonel anestezi, yara yeri infiltrasyonu), sistemik alfa-2 agonistleri ve gama amino butirik asit (GABA) analogları sıkça kullanılmaktadır^{6,7}. Preemptif analjezide hangi yol ya da ajanın başarılı olduğu hala tartışılmaktadır. Meme cerrahisinde postoperatif ağrının tedavisi için preoperatif lokal anestezi infiltrasyonu, interkostal sinir bloğu, torasik epidural blok ve paravertebral blok gibi çeşitli bölgesel teknikler kullanılmıştır. Bu yaklaşımlarla postoperatif dönemde etkili analjezi sağlanırken hastalarda daha az peroperatif hemodinamik değişiklik görülmektedir¹³⁻¹⁶. Raj ve ark'ları¹⁷ mastektomilerde preemptif pregabalin kullanmışlar, postoperatif VAS skorları ve opioid ihtiyacında düşüş olduğunu, intraoperatif dönemde laringoskopi ve entübasyona bağlı hemodinamik yanıtta azalma gördüklerini bildirmişlerdir. Bharti ve ark'larının¹⁸ preemptif gabapentin kullandıkları mastektomi vakalarında postoperatif ağrı skorlarında ve morfin tüketiminde azalma, laringoskopiye bağlı daha az hemodinamik yanıt olduğu belirtilmiştir. Mastektomilerde postoperatif ağrı kontrolünde NSAİİ'ler sık tercih edilen ajanlardır. Çalışmamızda NSAİİ ilaç olan tenoksikamın mastektomilerde preemptif kullanımının postoperatif ağrı skorlarında belirgin farklılık oluş-

turmadığı ancak ilk analjezik gereksinim zamanını uzattığı, postoperatif analjezik ihtiyacını azalttığı görülmüştür. Çalışmamızda intraoperatif dönemde hemodinamik parametreler açısından gruplar arası fark bulunmamıştır. Preemptif ilaç uygulanan grupta indüksiyon ve laringoskopi sonrasında hemodinamik yanıt diğer gruplardaki hastalarla benzer bulundu. Çalışmamızda intraoperatif dönemde tüm hastalara standart anestezi protokolü uygulanmış olup benzer dozlarda fentanil kullanıldı. Çalışmamızda hemodinamik parametrelerde gruplar arasında fark bulunmamasında tüm hastalarda benzer anestezi derinliğinin varlığının etkisi olduğu düşünüldü.

Postoperatif ağrı yönetiminde preemptif analjezi yönetiminin klinik etkinliği ile ilgili fikir birliği bulunmaktadır. Akça ve ark.¹⁹ inguinal herni onarımı ve laparoskopik kolesistektomi uygulanan hastalarda preoperatif tenoksikam 20 mg uygulamasını plasebo grubuyla karşılaştırmış, preoperatif tenoksikam uygulamasının etkin postoperatif ağrı kontrolü sağladığını göstermişlerdir. Yazkan ve ark.'nın²⁰ tonsillektomi geçiren hastalarda yaptıkları çalışmada tenoksikamın yetişkin hasta grubunda güvenle kullanılabilir bir ajan olduğu, preemptif uygulamada tenoksikamın postoperatif analjezi ihtiyacını anlamlı düzeyde azalttığı ve postoperatif dönemde hasta konforunu arttırdığı sonucuna varmışlardır. Danou ve ark.²¹ ise total abdominal histerektomi vakalarında yaptıkları çalışmada preoperatif dönemde 20 mg ve 40 mg tenoksikam iv uygulamasının postoperatif ağrı tedavisinde etkin olmadığını bildirmişlerdir. Yapılan bir metaanalizde preemptif uygulanan epidural analjezi, lokal anestezi ajan infiltrasyonu ve NSAİİ kullanımının postoperatif ilk analjezik gereksinim zamanını uzattığı, analjezik tüketimini azalttığı ancak postoperatif ağrı skorlarını etkilemediği belirtilmiştir²². Çalışmamızda da preemptif tenoksikam uygulamasının postoperatif dönemde ilk analjezik gereksinim süresini uzattığı ve ek analjezik ihtiyacını azalttığı görüldü. Derlenme ünitesinde değerlendirilen postoperatif sıfırncı saat VAS skorları tenoksikam uygulanan gruplarda benzer bulunurken, plasebo uygulanan grubun VAS skorlarından düşük saptandı. Diğer zamanlarda hastaların VAS skorları tüm gruplarda benzer bulundu. Yağar ve ark.'nın²³ laparoskopik kolesistektomilerde yaptığı çalışmada tenoksikamın preemptif ve postoperatif iv 40 mg tenoksikam uygulaması karşılaştırılmış, çalışmamıza benzer şekilde preemptif tenoksikam uygulamasının postoperatif uygulamaya göre ağrı algısını değiştirmedığı, hastalarda benzer VAS skorları olduğu vurgulanmıştır.

Uygulanan cerrahi işlem ve süresi, doku hasarının tipi ve genişliği, preemptif uygulamanın zamanı ve metodu, kullanılan ajanların türü ve intraoperatif kullanılan diğer maddelerle etkileşim gibi durumlar preemptif analjezinin etkinliği ile ilişkili olabilecek faktörlerdendir²⁴. Bu faktörlerin birçoğunun klinik çalışmalar-

da kontrol edilmesi zordur ve bu durum preemptif analjezi uygulanan çalışmalarda görüş farklılıklarına sebep olabilir²⁵. Bizim çalışmamızda, preemptif analjeziyi etkilediği bilinen ve kontrol edebileceğimiz birçok faktör (cerrahi tipi, preemptif analjezi uygulama zamanı ve metodu, kullanılan ajanların türü, hastaların demografik özellikleri, ASA sınıflaması vb.) standardize edilmeye çalışıldı. Preemptif NSAİİ uygulamasının analjezik etkinliği konusunda literatürde birçok çalışma bulunmaktadır. Yeterli analjezik etki gösteremeyen preemptif NSAİİ çalışmalarında bu sonuç perioperatif yetersiz nosiseptif afferent blokajına ya da kullanılan analjezik ajanın farmakolojik etkisi geçtikten sonra merkezi duyarlılığın gelişmesine atfedilebilir. Bu nedenlerden dolayı, etki süresi postoperatif döneme kadar uzanan analjeziklerin kullanılması önerilmektedir^{26,27}. Çalışmamızda ortalama eliminasyon yarı ömrü uzun (ortalama 67 saat), %100 lük biyoyararlılığı, yaklaşık %99'luk kan proteinlerine bağlanma oranı olan tenoksikam preemptif ajan olarak tercih edilmiştir. Çalışmamızda kullanılan tenoksikamın dozu da daha önce yapılan benzer çalışmalar ışığında, analjezik etkinlikler ve yan etkiler göz önüne alınarak 20 mg olarak belirlendi. NSAİİ'lerin analjezik etki mekanizmasında kullanılan araşidonik asit yolağının baskılanması için belli bir süreye gerek vardır bu sebeple analjezik etki iv uygulamanın ardından hemen gelişmez^{6,8,9}. Yapılan birçok preemptif analjezi çalışmalarında çalışma ilacı hastalara cerrahi başlangıcından ortalama 15-30 dk önce uygulanmıştır. O'Hanlon ve ark.²⁸ ve Colbert ve ark.²⁹ yaptıkları çalışmalarda meme biyosisinden 30 dk önce tenoksikam uygulamışlar ve postoperatif etkin bir analjezi sağladığını göstermişlerdir. Shalaby ve ark.³⁰ yaptığı çalışmada aktif vaginal doğum fazında iv 20 mg tenoksikam uygulamış, belirgin maternal ve neonatal yan etki görülmezsizin hastalarda doğum sonrası uterin kasılma ağrısının olmadığı ve analjezik etkinliğin yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamızda da preemptif grupta hastalarımıza cerrahi işlem başlangıcından 30 dakika önce tenoksikam 20 mg iv tek doz olarak uygulandı.

Hastalar preoperatif dönemde VAS skoru konusunda bilgilendirilmelerine rağmen postoperatif dönemde ağrı şiddeti konusunda net derecelendirme yapamayabilirler. Postoperatif dönemde hastaların HKA ile opioid tüketimlerinin takibi ağrı düzeyini değerlendiren daha objektif bir yöntemdir ve birçok postoperatif ağrı çalışmasında bu yöntem kullanılmaktadır. Bizim çalışmamızda postoperatif sıfırncı saat VAS skorları preemptif tenoksikam grubu ile cerrahi bitiminde tenoksikam uygulanan grup benzer, plasebo grubundan düşük görülmüş; diğer zamanlarda hastaların VAS skorlarında gruplar arası fark bulunmamıştır. Hastaların ağrı algılarında belirgin farklılık yok şeklinde görülse de preemptif tenoksikam uygulanan gruptaki HKA ile morfin tüketiminin diğer iki gruba göre daha

Preemptif ve Postoperatif Tenoksikam Kullanımı

düşük olması bu uygulamanın analjezi açısından daha avantajlı olduğunu göstermektedir.

Postoperatif bulantı-kusma genel anestezi uygulamalarının erken döneminde sıklıkla karşılaşılan bir durumdur, opioid kullanımında ise görülme sıklığı artmaktadır^{20,22}. Arslan ve ark.³¹ tiroid ameliyatlarında cerrahi bitiminde kullanılan iv parasetamol ve lornoksikamın hastalarda postoperatif opioid ihtiyacını ve bulantı-kusma oranını azalttığını belirtmiştir. Özkan ve ark'larının³² preemptif tramadol ve deksketoprofen uyguladıkları laparoskopik kolesistektomi çalışmasında bulantı-kusmanın en yoğun olarak, anestezi etkisinin ortadan kalkıp ağrının hissedildiği ve buna bağlı opioid tüketiminin fazla olduğu ilk 4 saatte gözlemlendiği belirtilmiştir. Çalışmamızda her 3 grupta bulantı-kusma en yoğun postoperatif ilk 2 saat içinde gözlemlenmiştir ancak preemptif tenoksikam uygulamasında ilk 2 saat içinde bulantı kusma sıklığı diğer hastalara göre düşük bulunmuştur. İlk saatlerde görülen bulantı-kusma genel anestezi komplikasyonu olarak değerlendirilerek birlikte kontrol grubunda postoperatif 4. saat ve sonrasında daha yoğun bulantı-kusma görülmesinin bu gruptaki hastalarda morfin tüketiminin daha fazla olmasıyla ilişkili olabileceği kanısındayız.

Postoperatif dönemde hasta memnuniyetinin derecesi özellikle hastaların ağrı şiddetiyle değişim göstermektedir. Jamison ve ark'nın³³ büyük ortopedik operasyon geçiren hastalarda yaptıkları postoperatif hasta memnuniyeti çalışmasında, postoperatif ağrı kontrolü sağlanan hastalarda hasta memnuniyeti tama yakın bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da postoperatif VAS skorları yüksek ve postoperatif analjezi için morfin tüketiminin fazla olduğu kontrol grubunda hasta memnuniyeti düşük bulunurken tenoksikam uygulanan gruplarda hasta memnuniyeti düzeyi yüksek bulundu. Postoperatif dönemde hastaların klinik bakımı ile ilgilenen ve takiplerinden sorumlu klinik hemşirelerinin memnuniyet düzeyi ise gruplar arasında benzer bulundu. Hemşire memnuniyetinin her grupta benzer oluşu uygulanan HKA yöntemi ile tüm hastaların kendi analjezik ihtiyaçlarını karşılayabilmesi ile açıklanabilir.

Çalışmamızda anestezi derinliğinin ölçülmesinde bir monitorizasyon kullanılmamış olup tüm hastalara uygulanan standart anestezi protokolü ile benzer anestezi derinliğinin olduğu varsayılmıştır.

Preemptif tenoksikam uygulamasının hastalarda ilk analjezik gereksinim zamanını uzatması ve postoperatif morfin tüketimini azaltması sebebiyle mastektomi uygulanan hastalarda postoperatif ağrı kontrolünde etkin olduğu kanısındayız.

Çalışmamızı finansal olarak destekleyen kişi veya kuruluş yoktur ve yazarların herhangi bir çıkar dayalı ilişkisi bulunmamaktadır.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Onay Tarihi: 26.05.2009 tarihli ve

Karar No: 2009-9/60

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

Finansal Destek Beyanı: Çalışmaya finansal destek veren kurum ya da kuruluş bulunmamaktadır.

Çıkar Çatışması Beyanı: Makale yazarlarının çıkar çatışması yoktur.

Kaynaklar

1. Karamanoğlu A, Özer FG. Mastektomili hastalarda evde bakım. *Meme Sağlığı Dergisi* 2008;4:3-8.
2. Björkman B, Arner S, Hyden LC. Phantom breast and other syndromes after mastectomy: eight breast cancer patients describe their experiences over time: a 2-year follow-up study. *J Pain*. 2008;9(11):1018-25.
3. Dahl JB, Kehlet H. The value of pre-emptive analgesia in the treatment of postoperative pain. *Br J Anaesth* 1993;70:434-9.
4. Hebl JR, Dilger JA, Byer DE, et al. A pre-emptive multimodal pathway featuring peripheral nerve block improves perioperative outcomes after major orthopedic surgery. *Reg Anesth Pain Med* 2008;33:510-7.
5. Wall PD. The prevention of postoperative pain. *Pain*; 1988;33:289-90.
6. Grape S, Tramer MR. Do we need preemptive analgesia for the treatment of postoperative pain. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2007; 21:51-63.
7. Katz J, McCartney CJ. Current status of pre-emptive analgesia. *Curr Opin Anesthesiol* 2004;15:435-41.
8. Moote C. Efficacy of non steroidal antiinflammatory drugs in the management of postoperative pain. *Drugs* 1992;44(5):14-29.
9. Nilsen OG. Clinical pharmacokinetics of tenoksikam. *Clin Pharmacokinet* 1994;26:16-43.
10. Merry FA, Webstar SC, Holland RL, et al. Clinical tolerability of perioperative tenoxicam in 1001 patients—a prospective, controlled, double-blind, multi-centre study. *Pain* 2004;111: 313-22.
11. Morgan GE, Mikhail MS. Ağrı tedavisi. In: Lüleci N, eds. *Klinik Anesteziyoloji*. 4. Baskı. İstanbul: Nobel Kitabevi; 2008:359-412.
12. Merry AF, Sidebotham DA, Middleton NG, Calder MV, Webster CS. Tenoxicam 20 mg or 40 mg after thoracotomy: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Anaesth Intensive Care* 2002;30:160-6.
13. Talbot H, Hutchinson SP, Edbrooke DL, Wrench I, Kohlhardt SR. Evaluation of a local anaesthesia regimen following mastectomy. *Anaesthesia* 2004;59:664-7.
14. Huang TT, Parks DH, Lewis SR. Outpatient breast surgery under intercostal block anesthesia. *Plast Reconstr Surg* 1979;63:299-303.
15. Lynch EP, Welch KJ, Carabuena JM, Eberlein TJ. Thoracic epidural anesthesia improves outcome after breast surgery. *Ann Surg* 1995;222:663-9.
16. Coveney E, Weltz CR, Greengrass R, Iglehart JD, Leight GS, Steele SM, et al. Use of paravertebral block anesthesia in the surgical management of breast cancer: Experience in 156 cases. *Ann Surg* 1998;227:496-501.

17. Prashanth Gowtham Raj SK, Bhagyashree A. Efficacy of Preemptive oral pregabalin for prolonging post-operative analgesia in modified radical mastectomies. *Indian Journal of Clinical Anaesthesia* 2016;3(3): 374-9
18. Bharti N, Bala I, Narayan V, et al. Effect of gabapentin pretreatment on propofol consumption, hemodynamic variables, and postoperative pain relief in breast cancer surgery. *Acta Anaesthesiol Taiwan* 2013;51:10-13.
19. Akca T, Colak T, Kanik A, Yaylak F, Caglikulekci M, Aydın S. The effect of preoperative intravenous use of tenoxicam: a prospective, double-blind, placebo-controlled study. *J Invest Surg* 2004; 17:333-8.
20. Yazkan FO, Unsal EE. Tenoxicam Pain Effect after Tonsillectomy. *SDU Journal of Health Science Institute* 2017;8(1):124-30.
21. Danou F, Paraskeva A, Vassilakopoulos T, Fassoulaki A. The analgesic efficacy of intravenous tenoxicam as an adjunct to patient-controlled analgesia in total abdominal hysterectomy. *Anesth Analg* 2000;90:672-6.
22. Ong CK, Lirk P, Seymour RA, Jenkins BJ. The efficacy of preemptive analgesia for acute postoperative pain management: A meta-analysis. *Anesth Analg* 2005;100:757-73.
23. Yagar S, Turan SK, Ayık I, et al. Comparative study of preemptive and postoperative iv tenoxiam in laparoscopic cholecystectomy. *Türk Anest Rean Der Dergisi* 2011;39:19-24.
24. Moiniche S, Kehlet H, Dahl JB. A qualitative and quantitative systematic review of preemptive analgesia for postoperative pain relief: the role of timing of analgesia. *Anesthesiology* 2002;96:725-41.
25. Klein SM, Greengraas RA, Steele SM, et al. A comparison of 0.5% bupivacaine, 0.5% ropivacaine, and 0.75% ropivacaine for interscalene brachial plexus block. *Anesth Analg* 1998;87:1316-9.
26. De Decker K, Vercauteren M, Hoffmann V, Lasters B, Adriaensen H. Piroxicam versus tenoxicam in spine surgery: a placebo controlled study. *Acta Anaesthesiol Belg* 2001; 52: 265–69.
27. Vandermeulen EP, Van Aken H, Scholtes JL, Singelyn F, Buelens A, Haazen L. Intravenous administration of tenoxicam 40 mg for post-operative analgesia: a double-blind, placebo-controlled multicentre study. *Eur J Anaesthesiol* 1997; 14: 250–57.
28. O'Hanlon DM, Thambipillai T, Colbert ST, Keane PW, Given HF. Timing of pre-emptive tenoxicam is important for postoperative analgesia. *Can J Anaesth* 2001;48:162-6.
29. Colbert ST, O'Hanlon DM, McDonnell C, Given HF, Keane PW. Analgesia in day case breast biopsy- the value of preemptive tenoxicam. *Can J Anaesth* 1998;45: 217-22.
30. Shalaby HS, Hemada HM, Faris MA. Efficacy of Intravenous Tenoxicam as an Analgesic during the First Stage of Labor: A Randomized Controlled Trial. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine* 2018;70(4): 601-9.
31. Arslan M, Çiçek R, Celep B, Yılmaz H, ÜSTÜN KH. Tiroidektomi sonrası postoperatif ağrıda intravenöz parasetamol ve lornoksikamın analjezik etkilerinin karşılaştırılması. *Ağrı* 2011;23:160-66.
32. Ozkan S, Yavaşcaoğlu B, Kaya FN, et al. Comparing efficacy of preemptively used dexketoprofen and tramadol for postoperative pain in patients underwent laparoscopic cholecystectomy. *JCEI* 2015; 6 (1): 44-51
33. Jamison RN, Ross MJ, Hoopman P, et al. Assessment of postoperative pain management: patient satisfaction and perceived helpfulness. *Clin J Pain* 1997;13:229-36.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Memenin Fibroepitelyal Lezyonlarının US Bulgularının Eksizyonel Biyopsi Sonuçlarıyla Karşılaştırılması*

Başak ERDEMLİ GÜRSEL¹, Şahsine TOLUNAY², Sedat Giray KANDEMİRLİ³, Naile BOLCA TOPAL¹, Mehmet Onur KAYA⁴

¹ Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Bursa.

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

³ Iowa Üniversitesi Hastane ve Klinikleri, Iowa City, Amerika Birleşik Devletleri.

⁴ Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Elazığ.

ÖZET

Çalışmamızın amacı, ultrasonografi (US) eşliğinde kesici iğne biyopsi (KİB) sonucu fibroepitelyal lezyon (FEL) olan lezyonların klinik ve US bulgularını, patolojik ayırımıda kullanılan Ki-67 indeksini, eksizyonel biyopsi sonuçlarıyla karşılaştırarak ayırımıda yararlı olabilecek bulguların araştırılmasıdır. 2009-2013 yılları arasında US eşliğinde KİB yapılmış 50 olguda, sonucu FEL olan 53 lezyon değerlendirilmiştir. Elliüç lezyonun 43'ü histopatolojik olarak FA, 10 tanesi de filloides tümör (FT) tanısı almıştır. Hastaların klinik bulguları, lezyonların BIRADS sınıflamasına göre yapılan ultrasonografik özellikleri ve KİB preparatlarının Ki-67 proliferatif indeks değerleri belirlenmiştir. Ayrıca meme radyolojisi konusunda 20 yıllık deneyim olan bir radyolog, eksizyon sonuçlarını bilmeden, lezyonların sonografik görüntülerini yorumlamıştır. Buna göre hiçbir klinik ve ultrasonografik parametrenin FA ve FT ayırımıda özgün olmadığı sonucuna ulaşılmıştır. KİB preparatlarından yapılan Ki-67 proliferatif indeks değerleri de ayırıcı tanıya katkı sağlamamıştır. Ancak meme radyolojisi konusunda uzman radyoloğun öngörüsü ile cerrahi sonuçlar arasında istatistiksel olarak anlamlı uyumluluk bulunmuştur. Bu nedenle KİB sonucu FEL gelen ancak uzman radyoloğun benign olarak yorumladığı seçilmiş olgularda yakın takip alternatif bir seçenek olarak değerlendirilebilir.

Anahtar Kelimeler: Fibroepitelyal lezyon. Fibroadenom. Filloides Tümör. Ultrasonografi. Meme. Kesici İğne Biyopsi.

Comparison of Ultrasonographic Features of Fibroepithelial Lesions of the Breast with Excisional Biopsy Results

ABSTRACT

In this study, we have retrospectively reviewed our archive between January 2009 and November 2013 for breast lesions that had a diagnosis of fibroepithelial lesion on core needle biopsy that underwent surgical excision. We have identified 53 FEL and retrospectively reviewed sonographic images based on BI-RADS lexicon. We have compared sonographic findings to Ki-67 indices and excisional biopsy results. Patient characteristics, presenting symptoms, clinical and physical examination findings and Ki-67 proliferation index of the core-needle biopsy specimens were retrieved from patient archive. A radiologist with 20 years of experience in breast radiology, retrospectively tried to differentiate FA from PT based on sonographic images blind to the clinical and histopathological data. In accordance with the available literature, sonographic features based on BI-RADS classification and clinical features in our study were not able to discriminate between FA and PT. Additionally, Ki-67 staining of core needle biopsy specimens did not allow specific discrimination of FA from PT. Our study indicates that patients with a pathological diagnosis of FEL on core needle biopsy along with findings suggestive of benign features as identified by an expert radiologist can be managed conservatively with a close follow-up.

Key Words: Fibroepithelial lesion. Fibroadenoma. Phyllodes tumor. Ultrasound. Breast. Core needle biopsy.

Geliş Tarihi: 22.Aralık.2020

Kabul Tarihi: 16.Nisan.2021

Dr. Başak ERDEMLİ GÜRSEL
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Radyoloji Anabilim Dalı,
Bursa.
Tel: 0 224 295 33 41
E-posta: basakgursel@uludag.edu.tr

* ECR 2015 Kongresi'nde (4-8 Mart 2015, Viyana/ Avusturya) elektronik poster bildirisi olarak sunulmuştur.

Yazarların ORCID ID Bilgisi:

Başak ERDEMLİ GÜRSEL: 0000-0002-0047-1780
Şahsine TOLUNAY: 0000-0002-9038-0515
Sedat Giray KANDEMİRLİ: 0000-0002-3976-4062
Naile BOLCA TOPAL: 0000-0002-4821-242X
Mehmet Onur KAYA: 0000-0001-8052-0484

Memede fibroepitelyal lezyonlar (FEL) klinik pratikte sıklıkla karşımıza çıkan, memenin stromal elemanlarının ve glandüler epitel hücrelerinin proliferasyonu ile karakterize, bifazik neoplazmlardır. Bu grup içerisinde benign özellikte fibroadenomlar (FA) ve malignite potansiyeli taşıyan filloides tümörler (FT) bulunmaktadır¹. Bazı kaynaklar FEL içerisinde sklerozan lobuler hiperplazi ve hamartomları da dahil etmektedir². FA'lar histolojik olarak intrakanaliküler ve perikanaliküler olmak üzere iki kategoriye ayrılmıştır. Histopatolojik tiplerin prognozda yeri yoktur. FA'ların çeşitli varyantları da tanımlanmıştır. Bunlar juvenil fibroadenomlar, kompleks fibroadenomlar, sellüler fibroadenomlar ve miksoid fibroadenomlardır³. FA ve FT'ler klinik ve radyolojik olarak genellikle ele gelen, iyi sınırlı kitle şeklinde görülürler⁴. Ultrasonografide FA'lar genelde oval şekilli, düzgün sınırlı ve homojen ekojenitede, FT'ler heterojen ekojenitede, yuvarlak ya da yapraksı kistik alanlar içeren, arkasında akustik güçlenme ve Doppler US incelemede vaskülarizasyon gösteren kitleler şeklinde izlenirler⁵. Kesici iğne biyopsisi (KİB), bu lezyonların tanısı için yaygın olarak kullanılan, oldukça güvenilir bir yöntemdir. Ancak FEL'lerin atipi ya da karsinom alanları içerebilmesi nedeniyle patolojik yorumlamada zorluklar oluşabilmektedir. Bu nedenle patoloğlar FEL'lerin cerrahi olarak total eksizyonunu önermektedir⁵. Çalışmamızda, US eşliğinde KİB sonucu FEL olan lezyonların US bulgularını ve bu bulguların patolojik ayırımında kullanılan Ki-67 proliferasyon indeksi ile ilişkisini araştırdık. Elde edilen bulgularla eksizyonel biyopsi sonuçlarını karşılaştırarak US bulgularının tanıya olası katkısını ve eksizyon gerekliliğini değerlendirdik.

Gereç ve Yöntem

Retrospektif olarak planlanan çalışma, 02 Temmuz 2013 tarih ve 2013-12/7 nolu karar ile Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç Dışı Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayını almıştır.

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda 2009- 2013 yılları arasında US eşliğinde KİB yapıldıktan sonra FEL tanısı almış 98 hastanın dosyası incelendi. Kırk sekiz hasta, biyopsi sonrasında değişik nedenlerle departmanımızda takip edilmediği veya takipli olanların da lezyonlarına yönelik eksizyon yapılmadığı için çalışmaya dahil edilmedi. Eksizyon yapılmış 50 olgudaki, 53 lezyon çalışmaya alındı. Olguların dosyalarından başvuru nedeni, klinik bilgi, varsa fizik muayene bulguları, ailede meme kanseri varlığı kayıt edildi. 2006 yılından itibaren dijital ortamda saklanan sonografik görüntüler, Doppler US bulguları değerlendirmeye alındı. US incelemeleri, Xario (Toshiba, Japan) model cihazda, 7-12 MHz, yüksek frekanslı transdüser kullanılarak yapılmıştır.

BI-RADS raporlamasına göre lezyonlar, boyut, yerleşim, şekil, kenar özelliği, posteriorunda akustik değişiklik, kapsül varlığı, kalsifikasyon varlığı, eko paterni ve vaskülarizasyon açısından değerlendirildi.

Lezyonlar, eksizyonel biyopsi sonucunda FA ve FT olarak gruplandırıldı. FT'ler kendi içerisinde benign filloides, border-line filloides ve malign filloides tümör olarak, FA'lar da kendi içerisinde pür FA, varyant FA, juvenil FA, adolesan dev FA, kompleks FA veya sellüler FA olarak sınıflandırıldı. Eksizyonel biyopsi sonucu fibrokistik değişiklik olarak gelen bir lezyon da FA grubunda değerlendirildi.

Elli üç KİB materyalinin 34'üne ve 53 eksizyonel biyopsi materyalinin de 41'ine Ki-67 immünohistokimyasal boyama yapıldı. Boyanma değeri Kocova ve ark'nın çalışmasına benzer şekilde, 0-50/1000 (%0-5) arasında olanlar grup 1, 50-150/1000 (%5-15) arasında olanlar grup 2 ve 150/1000' in üzerinde (>%15) olanlar grup 3 olarak sınıflandırıldı⁶. Birinci gruptaki lezyonlar düşük malignite potansiyelli, 2. gruptaki lezyonlar orta derecede malign potansiyelli ve 3. gruptaki lezyonlar ise daha yüksek olasılıkla malignite potansiyelli olarak değerlendirildi. Boyama sonucu elde edilen değerler ile lezyonların tanıları arasında ilişki karşılaştırıldı.

Tüm lezyonların US görüntüleri, meme radyolojisi konusunda uzman bir radyolog tarafından, arşivdeki US ve diğer radyolojik görüntülerini, hastanın klinik bilgisini, lezyonların histopatolojisini bilmeksizin, BIRADS kriterleri ışığında değerlendirildi. Lezyonlar FA veya FA-değil şeklinde gruplandırıldı.

Biyostatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz IBM SPSS 20.0 istatistik paket programında yapılmıştır. Verinin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Verinin tanımlayıcı istatistikleri sürekli değişkenler için medyan, minimum, maksimum ve kategorik değişkenler için frekans, yüzde olarak belirtilmiştir. Normal dağılmayan, sürekli veri için bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik verilerin analizinde Pearson ki-kare testi, Yates süreklilik düzeltmesi ve Fisher Exact testleri kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi $\alpha=0.05$ olarak belirlenmiştir.

Bulgular

KİB sonrası FEL tanısı almış ve eksizyon sonrası histopatolojik inceleme ile FA ve FT gruplarına ayrılmış lezyonların dağılımı Tablo I' de sunulmuştur.

FA grubunda yaş aralığı 18 ile 55, ortalama yaş $33,45\pm 10,6$, median değer ise $33,5$ 'dir. FT grubunda yaş aralığı 17 ile 81, ortalama yaş $50,60\pm 16,4$, median

Fibroepitelyal Lezyonların US Bulguları

yaş 48'dir. İki grup arasında yaş farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,001).

Tablo I. Eksizyonel biyopsi sonuçları

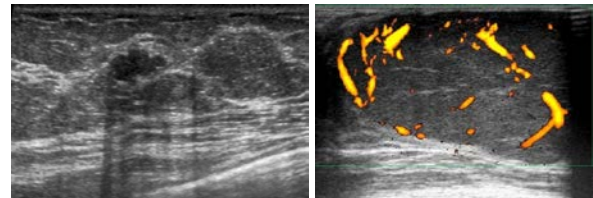
Patolojik Tanı	n
Fibroadenom	43
Pür FA	28
Kompleks FA	6
Sklerozan adenozis içeren FA	2
Varyant FA	2
Juvenil FA	2
Adolesan Dev FA	1
Sellüler FA	1
FKD	1
Filloides tümör	10
Benign filloides tümör	3
Borderline filloides tümör	4
Malign filloides tümör	3
TOPLAM	53
n: Olgu sayısı	
FA: Fibroadenom	
FKD: Fibrokistik değişiklik	

FA tanılı 40 olgunun 34'ü (% 79,1) kitle, 3'ü (% 7) ağrı, 6'sı (% 14) ise tarama amacıyla, FT tanılı 10 olgunun 9'u (% 90) kitle, 1'i (% 10) ise ağrı şikayetiyle başvurmuştu. Semptomlar açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,648). FA grubunda, kitlelerin uzun aksları 11 mm ile 66 mm arasında değişmekte olup, ortalama değeri 28,6±14,3 mm; FT grubunda kitlelerin uzun aksları 16 mm ile 66 mm arasında değişmekte olup, ortalama değeri 34,4±13,9 mm'dir. Boyut bakımından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,142).

Lezyonların ultrasonografik özellikleri BI-RADS raporlamasına göre değerlendirildi. Lezyonların oryantasyonu, şekil ve kenar özellikleri, eko paterni, posteriorunda akustik değişiklik olup olmadığı, kalsifikasyon varlığı ve vaskülarizasyonu yönünden FA ve FT gruplarının özellikleri Tablo II'de sunulmuştur. Ayrıca BI-RADS kategorisinde bulunmamasına rağmen lezyonlar kapsül varlığı açısından da değerlendirilmiştir ve sonuçları Tablo II'de belirtilmiştir. FA ve FT gruplarına ait ikişer adet olgu örneği Şekil 1A, Şekil 1B, Şekil 2A ve Şekil 2B'de verilmiştir.

Tablo II. US bulguları

	Fibroadenom n=43	Filloides Tümör n=10	p değeri
Yerleşim			1,000
Paralel	38(%88,4)	9(%90)	
Anti-paralel	5(%11,6)	1(%10)	
Şekil			0,460
Oval	31(%72)	8(%80)	
Yuvarlak	8(%19)	1(%10)	
İrregüler	4(%9)	1(%10)	
Kenar			1,000
Düzensiz	34(%79,1)	8(%80)	
Düzensiz	9(%20,9)	2(%20)	
Eko Paterni			0,299
Homojen hipoekoik	17(%39,5)	2(%20)	
Heterojen hipoekoik	26(%60,5)	8(%80)	
İçersinde kistik alanlar ve yankılar	8(%18,6)	4(%40)	
İçersinde ekojen bantlar	2(%4,6)	3(%30)	
Posteriorunda akustik değişiklik	0,249		
Güçlenme	29(%67,4)	9(%90)	
Değişiklik yok	14(%32,6)	1(%10)	
Vaskülarizasyon			0,245
Var	8/12(%66,7)	7/7(%100)	
Yok	4/12(%32,6)	0/7	
Kapsül			1,000
Var	31(%72,1)	7(%70)	
Yok	12(%27,9)	3(%30)	
Kalsifikasyon			1,000
Var	0	0	
Yok	43(%100)	10(%100)	



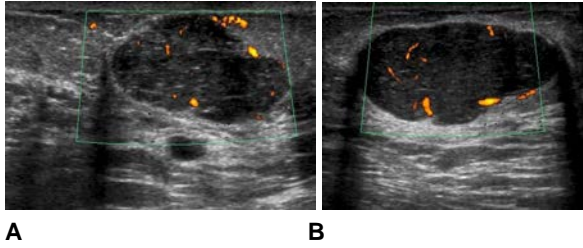
A

B

Şekil 1:

A. Sağ memede FT öyküsü, sol memede ele gelen kitlesi olan 30 yaşında kadın hasta. Ultrasonografide irregüler şekilli, düzensiz kenarlı, hipoekoik, posteriorunda akustik değişiklik olmayan, kapsüllü kitle görülmektedir. Eksizyonel biyopsi sonucu fibroadenomdur.

B. Yirmi iki yaşında kadın hasta. Ultrasonografide, cilde paralel yerleşmiş, oval şekilli, düzensiz kenarlı, hipoekoik, posteriorunda akustik güçlenmesi bulunan, kapsüllü ve vaskülarizasyon gösteren, ince septalar içeren kitle görülmektedir. Eksizyonel biyopsi sonucu dev adolesan fibroadenomdur.



Şekil 2:

A. Elli beş yaşında kadın hasta. Ultrasonografide cilde paralel yerleşimli, oval şekilli, düzensiz kenarlı, heterojen-hipokoik, posteriorunda akustik güçlenmesi ve içerisinde uzun septası bulunan, kapsüllü ve vasküler kitle görülmektedir. Eksizyonel biyopsi sonucu benign filloides tümördür.

B. Kırk yedi yaşında kadın hasta. Ultrasonografide cilde paralel yerleşimli, oval şekilli, düzgün kenarlı, hipokoik, posteriorunda akustik güçlenmesi bulunan, kapsüllü ve vasküler kitle görülmektedir. Eksizyonel biyopsi sonucu borderline filloides tümördür.

Hem FA hem FT grubunda kalsifikasyon içeren lezyon yoktu.

Lezyonların histopatolojik olarak ayrımlarının yapılabilmesi için KİB preparatlarından FA grubunda 24 tanesi, FT grubunda 10 tanesi, eksizyonel biyopsi preparatlarından ise FA grubunda 31 tanesi, FT grubunda ise 10 tanesi Ki-67 immünohistokimya boyasıyla boyanmıştı. Boyanma değerlerine göre; 24 FA lezyonunun 20'si (% 83,3) 1. grupta, 3'ü (% 12,5) 2. grupta ve 1'i (% 4,2) de 3. grupta yer almıştır. 10 FT lezyonunun ise 9'u (% 90) 1. grupta, 1'i (% 10) de 2. grupta yer aldı. Eksizyon preparatları boyanan 31 FA lezyonunun 29'u (% 93,5) 1. grupta ve 2'si (% 6,5) de 2. grupta yer almıştır. 10 FT lezyonunun ise 3'ü (% 30) 1. grupta, 4'ü (% 40) 2. grupta, 3'ü (% 30) de 3. grupta yer almıştır. Buna göre eksizyonel biyopsi preparatlarının Ki-67 değerleri FA ve FT ayrımı yapma konusunda istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,0001$). Ancak KİB boyama değerleri aynı sonucu vermemiş ve ayırma anlamlı bulunmamıştır ($p = 1,000$).

Meme radyolojisi konusunda uzman radyolog tarafından eksizyonel biyopsi sonuçlarını bilmeden yapılan değerlendirmenin sonucunda 43 FA lezyonunun 31'i (% 72,1) FA, 12'si (% 27,9) FA-değil şeklinde değerlendirilmiştir. 10 FT lezyonunun ise 3'ü (% 30) FA, 7'si (% 70) de FA-değil olarak yorumlanmıştır. Uzman radyologun değerlendirme sonuçları, lezyonların eksizyonel biyopsi sonuçlarıyla karşılaştırıldığında, radyologun ön görüşü ile lezyonların kesin tanıları arasında anlamlı uyumluluk bulunmuştur ($p = 0,026$). Uzman radyologun değerlendirme sonuçları ile eksizyonel biyopsi sonuçları Tablo III'de karşılaştırılmıştır.

Tablo III. Radyolog yorumu ile eksizyonel biyopsi sonuçları

	Fibroadenom n:43	Filloides Tümör n: 10	<i>p</i>
Radyolog Yorumu			0,026
FA	31 (%72,1)	3 (%30)	
FA Değil	12 (%27,9)	7 (%70)	
Toplam	43	10	
n: Olgu sayısı			
FA: Fibroadenom			

Tartışma ve Sonuç

Fibroepitelyal lezyonlar, içerisinde FA ve FT'nin bulunduğu heterojen bir gruptur. Bu lezyonlar stromal elemanlar ve glandüler epitel hücreleri içermektedir¹. Neoplazi yalnızca stromal komponentinden gelişmektedir⁷. Çoğunlukla klinik ve radyolojik özellikleri benzerlik göstermektedir. Ancak FA'lar eksize edilmeden takip edilebilirken, malign özellik taşıyan FT'lerin lokal nüks ve metastaz olasılığı nedeniyle ameliyatla güvenli sınırlarla çıkartılmaları gerekmektedir. Bu nedenle KİB, bu iki grup lezyonu ayırmada öncelikle tercih edilen az invaziv tanı yöntemidir. Ancak histolojik olarak da FA'lar ile benign FT'leri ayırmada güçlükler yaşanmaktadır^{1,7,8}.

FA'da ortalama görülme yaşı 30, FT'de 45 yaş civarındadır⁹. Literatürde her iki grup arasındaki yaş farkını istatistiksel olarak anlamlı bulmayan ya da bizim çalışmamızda olduğu gibi anlamlı bulan çalışmalar vardır¹⁰⁻¹⁵. Çalışmamızda FT'nin daha ileri yaşlarda daha sık görülmesinin nedeni, ileri yaşlarda saptanan solid meme kitlelerinin, malignite dışlanması amacıyla daha sık eksize edilmeleriyle ilgili olabilir.

FT'ler, FA'lardan daha büyük olma eğilimindedir^{10,12,16}. Ancak çalışmamızda her iki gruptaki lezyonların boyutları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. Literatürde de bizim sonucumuzla benzer özellik gösteren çalışmalar vardır¹⁷⁻¹⁹. Bu durum FA grubu içerisinde, genelde büyük boyutlarda görülme eğiliminde olan adolesan dev FA ve juvenil FA'ların da bulunmasıyla açıklanabilir.

Olguların başvuru nedenleri incelendiğinde, her iki grupta, klinik bulgular arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Ancak Wiratkapun ve ark'nın²⁰ çalışmasında, FT ile ağrı şikayeti arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Bu durumun istatistiksel bir hatadan ya da kitlelerin büyürken çevre meme dokusuna bası yaparak ağrı oluşturmasından kaynaklanabileceği belirtilmektedir²⁰.

FA ve FT'lerin sonografik olarak şekil özelliklerinin değerlendirildiği çalışmalarda, her iki grupta da lezyonların çoğunun düzgün sınırlı, yuvarlak ya da oval şekilli olduğu görülmüştür^{17,20,21}. Diğer taraftan FT'lerin daha çok yuvarlak şekilli olduğunu savunan

Fibroepitelyal Lezyonların US Bulguları

çalışmalar da mevcuttur^{22,23}. Çalışmamızda her iki grup arasında lezyonların şekil özellikleri bakımından anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır. Bu nedenle sonografik olarak düzgün sınırlı ve oval şekilli lezyonların, çoğunlukla FA olmakla birlikte, her zaman FA olarak genellenmesi doğru değildir.

Hem FA hem FT grubunda kalsifikasyon içeren lezyon yoktu. Ancak olguların mamografi incelemelerini değerlendirmedeğimiz için bu sonuç yanıltıcı da olabilir.

Literatürde, FT'lerin çoğunun arkasında akustik güçlenme bulunduğu ve bu bulgunun FT'ler için oldukça anlamlı olduğunu bildiren çalışmalar vardır^{21,24}. FA ve FT'lerin ultrasonografik ve mammografik farklarını inceleyen bir çalışmada, FT'lerin çoğunun arkasında akustik güçlenme olduğu, FA'lar da ise herhangi bir değişiklik olmadığı bildirilmiştir²⁰. Fornage ve ark'nın 100 FA'nın sonografik özelliklerini değerlendirdikleri çalışmasında da benzer şekilde lezyonların çoğunun arkasında akustik değişiklik izlenmemiştir²⁴. Çalışmamızda hem FA hem FT'lerin büyük kısmında akustik güçlenme mevcuttu ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Wiratkapun ve ark da çalışmasında bizimkine benzer sonuçlar elde etmiştir²⁰.

Benign meme lezyonlarında minimal bir neovaskülarizasyon gelişmektedir. Bu nedenle Doppler US inceleme, benign meme lezyonlarının ayırımında ziyade, agresif ve agresif olmayan lezyonların ayırımında daha kullanışlıdır²⁶. Çalışmamızda, vaskülarizasyonu değerlendirilen 12 FA'nın 8'inde (% 66,7), 7 FT'nin de tamamında vaskülarizasyon vardı. Vaskülarizasyon açısından her iki grup arasında anlamlı istatistiksel fark yoktu. Vaskülarizasyonu değerlendirilen FA sayısının az olması, istatistiksel sonucu etkileyen parametrelerden birini oluşturmaktadır. Ancak çalışmamızda lezyonların çoğundaki vaskülarizasyonu, çevre meme dokusuna benzer şekilde görmüş olmamız; benign karakterdeki lezyonların Doppler US incelemesinin, normal meme dokusundan çok da farklı olmadığı tezini desteklemektedir.

US incelemede ince, düzgün sınırlı ve ekojenik görünümde bir kapsül daha çok FA'yı düşündürmektedir²⁶. Ancak çalışmamızda hem FA hem FT grubundaki lezyonların çoğunda kapsül görünümü vardı. Bu özellik her iki lezyonu birbirinden ayırmada yararlı bulunmamıştır.

Yapılan çalışmalarda da FT'lerin çoğunun iç yapısının heterojen-hipoekoik olduğu ve içlerinde kistik alanların bulunduğu bildirilmiştir^{17,19-22}. Bunun aksine FA'ların ise daha çok homojen-hipoekoik olduğu belirtilmiştir^{19,20,27,28}. Bizim çalışmamızda da, literatürle uyumlu şekilde, FT'lerin % 80'i heterojen-hipoekoiktir. Ancak iç eko yapısının ayırımında yararlı olmamıştır. Çünkü FA'ların da % 60,5'i heterojen-hipoekoik görünümündedir. FA'lardaki bu heterojen görünüm, özellikle büyük boyutlu kitlelerde gelişen

fokal nekroz, dejenerasyon ve bunlar sonucu oluşan kistler ve septalara bağlı olabilir.

KİB preparatlarının histopatolojik değerlendirmesinde ayırıcı tanıda kullanılan yöntemlerden biri de preparatlara Ki-67 immünohistokimyasal boyama ve kantitatif değerlendirme yapılmasıdır. Bu değerlendirme tümöral proliferasyonun iyi bir göstergesi kabul edilmektedir²⁹. Literatürde KİB preparatlarında FA, benign FT ve borderline FT'lerin ayırımında Ki-67 indeksinin çok faydalı olmadığı, ancak malign özellikteki FT'lerde indeksin belirgin şekilde yüksek olduğu bildirilmiştir^{14,15,29,30}. Çalışmamızda da, FA ve FT ayırımında KİB preparatlarının Ki-67 proliferasyon indeksi değerlerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ancak eksizyonel biyopsi preparatlarının Ki-67 indeks değerleri, FT'lerde FA'lara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Lezyon sayısının yetersiz olması nedeniyle benign, borderline ve malign tipleri kendi arasında karşılaştırılmamıştır. Ancak gözlemlemimize göre malign FT grubunda Ki-67 proliferasyon indeksi değerlerinin, benign ve borderline FT'lere göre belirgin şekilde yüksek olduğu görülmüştür. Literatürde de Ki-67 indeks değerleriyle ilgili kesin bir cut-off değerinin olmaması da değerlendirmede kısıtlayıcı bir rol oynamaktadır³⁰⁻³².

Radyolojik olarak bir lezyonun benign olabileceği düşünülüyor ise, bu durum hastanın herhangi ek bir tetkik veya girişime ihtiyaç duyulmaksızın, klinik olarak takibini mümkün kılabilenmektedir³³. Bu nedenle hasta takibine karar verirken hastanın yaşı, klinik bulguları, malignite yönünden yüksek risk grubunda olup olmaması, lezyonun büyüme hızı ve paterni ile birlikte tanıya yardımcı görüntüleme yöntemleri ve bu yöntemlerin doğru yorumlanması hasta takibinde daha fazla önem kazanmaktadır. Çalışmamızda da meme radyolojisi konusunda deneyimli radyolog tarafından yapılan US değerlendirmenin sonuçları ile eksizyonel biyopsi sonuçları arasında yüksek uyumluluk, bu yargıyı destekleyen bir durumdur. Böylelikle hem gereksiz ek işlemler, hem de bu işlemlerin yol açtığı maliyet ve stres azaltılabilir.

Çalışmanın limitasyonları arasında, retrospektif olarak planlanmış olması ve hasta sayısının özellikle FT grubunda az olması, FA grubundaki lezyonların çoğunun vaskülarizasyon yönünden değerlendirilmemiş olması, vaskülarizasyon değerlendirmesinin internal mi rim tarzında mı olduğunun belirtilmemiş olması sayılabilir. Ayrıca çalışmanın yapılmış olduğu dönemde, şu an için güncel BIRADS içerisinde yer alan ve BIRADS 3 ile 4A ayırımına katkısı olduğu düşünülen elastografi verilerinin değerlendirilememiş olması da çalışmanın kısıtlayıcı faktörlerinden birini oluşturmaktadır.

Sonuç olarak retrospektif olarak yaptığımız çalışmada, FA ve FT'lerin klinik olarak ve US incelemede birbirleriyle örtüşen birçok benzer özellikleri olduğunu, ayırımında özgün bir bulgu olmadığını gördük. KİB

preparatlarından hazırlanan Ki-67 indeksi de ayırıcı tanıda katkı sağlamamaktadır. Bu nedenle FEL'lerin cerrahi olarak çıkartılmalarının uygun bir yaklaşım olduğunu düşünmekteyiz. Ancak meme konusunda deneyimli radyoloğun öngörüsünün, eksizyonel biyopsi sonuçlarıyla yüksek uyumluluk göstermesi nedeniyle, BIRADS 3 kategorisinde değerlendirilen ve malignite yönünden yüksek ailesel risk faktörleri taşımayan hastalarda klinik ve radyolojik yakın takip, cerrahiye alternatif olabilir.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç Dışı Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Onay Tarihi: 02.07.2013

Karar No: 2013-12/7

Araştırmacı Katkı Beyanı: Fikir ve tasarım: B.E.G., (U.T.); Veri toplama ve işleme: B.E.G.; Analiz ve verilerin yorumlanması: B.E.G., M.O.K.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: B.E.G., N.B.T., Ş.T., S.G.K.

Destek ve Teşekkür Beyanı: Bu çalışmanın planlama, yapım ve yazım aşamalarında büyük emeği geçen Prof. Dr. Uğur Topal'ı (U.T.) minnetle anıyoruz.

Çıkar Çatışması Beyanı: Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

- Foster ME, Garrahan N, Williams S. Fibroadenoma of the breast: a clinical and pathological study. *J R Coll Surg Edinb* 1998;33:16-19.
- <http://dspace.library.uu.nl/bitstream/handle/1874/10374/c2.pdf>.
- Rosen PP. Rosen's breast pathology, 2nd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
- Goel NB, Knight TE, Pandey S, Riddick-Young M, de Paredes ES, Trivedi A. Fibrous lesions of the breast: imaging-pathologic correlation. *Radiographics*. 2005 Nov-Dec;25(6):1547-59.
- Stavros AT, Cynthia L (eds). Breast Ultrasound. 4th edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2004. 157-85.
- Kocova L, Skalova A, Fakan F, Rousarova M. Phyllodes tumour of the breast: immunohistochemical study of 37 tumors using MIB1 antibody. *Pathol Res Pract* 1998;194:97-104.
- Jacobs TW, Chen YY, Guinee DG Jr, et al. Fibroepithelial lesions with cellular stroma on breast core needle biopsy: are there predictors of outcome on surgical excision? *Am J Clin Pathol*. 2005;124(3):342-54.
- Lee AHS, Hodi Z, Ellis IO, Elston CW. Histological features useful in the distinction of phyllodes tumour and fibroadenoma on needle core biopsy of the breast. *Histopathology* 2007; 51: 336-344.
- Belloq JP, Magro G: Fibroepithelial Tumours. In Tavassoli FA, Devile P (Eds): Pathology and Genetics: Tumours of the Breast and Female Genital Tract. No:4. Lyon: IARC, 2003, 99-103.
- Hessler C, Schnyder P, Ozzello L. Hamartoma of the breast: Diagnostic observation of 16 cases. *Radiology* 1978;126:95-8.
- Bode MK, Rissanen T, Apaja-Sarkkinen M. Ultrasonography and core needle biopsy in the differential diagnosis of fibroadenoma and tumor phyllodes. *Acta Radiol* 2007;48(7):708-13.
- Ridgway PF, Jacklin RK, Ziprin P, et al. Perioperative diagnosis of cystosarcoma phyllodes of the breast may be enhanced by MIB-1 index. *J Surg Res* 2004;122(1):83-8.
- Cohn-Cedermark G, Rutqvist LE, Rosendahl I, et al. Prognostic factors in cystosarcoma phyllodes. A clinicopathologic study of 77 patients. *Cancer* 1991;68:2017-22.
- Reinfuss M, Mitus J, Duda K, Stelmach A, Rys J, Smolak K. The treatment and prognosis of patients with phyllodes tumor of the breast: an analysis of 170 cases. *Cancer* 1996;77:910-6.
- Jacklin RK, Ridgway PF, Ziprin P, Healy V, Hadjiminis D, Darzi A. Optimising preoperative diagnosis in phyllodes tumour of the breast. *J Clin Pathol* 2006;59(5):454-9.
- Lieberman L, Bonaccio E, Hamele-Bena D, Abramson AF, Cohen MA, Dershow DD. Benign and malignant phyllodes tumors: mammographic and sonographic findings. *Radiology* 1996;198(1):121-4.
- Komenaka IK, El-Tamer M, Pile-Spellman E, Hibshoosh H. Core needle biopsy as a diagnostic tool to differentiate phyllodes tumor from fibroadenoma. *Arch Surg* 2003;138(9):987-90.
- Foxcroft LM, Evans EB, Porter AJ. Difficulties in the preoperative diagnosis of phyllodes tumours of the breast: a study of 84 cases. *Breast* 2007;16(1):27-37
- Resetkova E, Khazai L, Albarracin CT, Arribas E. Clinical and radiologic data and core needle biopsy findings should dictate management of cellular fibroepithelial tumors of the breast. *Breast J* 2010;16(6):573-80.
- Wiratkapun C, Piyapan P, Lertsithichai P, Larbcharoensub N. Fibroadenoma versus phyllodes tumor: distinguishing factors in patients diagnosed with fibroepithelial lesions after a core needle biopsy. *Diagn Interv Radiol*. 2014 Jan-Feb;20(1):27-33. doi: 10.5152/dir.2013.13133.
- Buchberger W, Strasser K, Heim K, Müller E, Schröcksnadel H. Phylloides tumor: findings on mammography, sonography, and aspiration cytology in 10 cases. *AJR Am J Roentgenol* 1991;157(4):715-9.
- Liu J, Shu T, Chang S, Sun P, Zhu H, Li H. Risk of malignancy associated with a maternal family history of cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15(5):2039-44.
- Yılmaz E, Sal S, Lebe B. Differentiation of phyllodes tumors versus fibroadenomas. *Acta Radiol* 2002;43(1):34-9.
- Chao TC, Lo YF, Chen SC, et al. Sonographic features of phyllodes tumours of the breast. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;20:64-71.
- Fornage BD, Lorigan JG, Andry E. Fibroadenoma of the breast: sonographic appearance. *Radiology* 1989;172(3):671-5.
- Swisher RC, Gade NR, Suk JJ, Fu YS, Bassett LW. Enlarging fibroadenoma in a postmenopausal woman: Case Report. *Radiology* 1992;184:425-6.
- Chao TC, Lo YF, Chen SC, Chen MF. Phyllodes tumors of the breast. *Eur Radiol* 2003;13(1):88-93.
- Harper AP, Kelly-Fry E, Noe JS, Bies JR, Jackson VP. Ultrasound in the evaluation of solid breast masses. *Radiology* 1983;146:731-6.
- Yang X, Kandil D, Cosar EF, Khan A. Fibroepithelial tumors of the breast: pathologic and immunohistochemical features and molecular mechanisms. *Arch Pathol Lab Med* 2014;138(1):25-36.
- Umekita Y, Yoshida H. Immunohistochemical study of MIB1 expression in phyllodes tumour and fibroadenoma. *Pathol Int* 1999;49:807-10.
- Yonemori K, Hasegawa T, Shimizu C, Shibata T, Matsumoto K, Kouno T et al (2006) Correlation of p53 and MIB-1 expression with both the systemic recurrence and survival in cases of phyllodes tumors of the breast. *Pathol Res Pract* 202(10):705-712.
- Chan YJ, Chen BF, Chang CL, Yang TL, Fan CC (2004) Expression of p53 protein and Ki-67 antigen in phyllodes tumor of the breast. *J Chin Med Assoc* 67(1):3-8.
- Harvey JA, Nicholson BT, Lorusso AP, Cohen MA, Bovbjerg VE. Short-term follow-up of palpable breast lesions with benign imaging features: evaluation of 375 lesions in 320 women. *AJR Am J Roentgenol*. 2009 Dec;193(6):1723-30. doi: 10.2214/AJR.09.2811. PMID: 19933671.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Primer Sezaryen Doğum Oranını Etkileyen Faktörler

Mehmet BÜLBÜL

Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Adıyaman.

ÖZET

Bu çalışmada artan sezaryen doğum (SD) oranlarının sebeplerinin araştırılması amaçlanmıştır. Hastanemizde 2014-2017 yılları arasında tek bir hekimin sorumluluğunda doğum yapan kadınlar retrospektif olarak değerlendirildi. SD oranları ve nedenleri araştırıldı. Bu süre içinde 3488 doğum gerçekleşti. Bunların 2108'i (%60,4) vajinal doğum, 1380'i (%39,6) SD idi. SD'ların yaklaşık yarısı (%49,6) primer SD (PSD) idi. Hiçbir hastaya isteğe bağlı SD yapılmadı. PSD oranı %19,6 olarak saptandı. PSD olan kadınların %61,5 nullipar, %38,5'i multipardı. Multipar gebelerde en sık PSD endikasyonları sırasıyla fetal distres (%23,9), uzamış eylem (%14,8) prezentasyon anomalisiydi (%14,5). Nullipar gebelerde ise uzamış eylem (%28,5), fetal distres (%21,4) ve baş pelvis uyumsuzluğu (%18,8) en sık nedenlerdi ($p<0,05$). Ayrıca zaman içinde SD oranlarında bir miktar artış saptandı. Sonuçlarımıza göre isteğe bağlı SD yapılmadığında, tüm sevkleri alan tersiyer bir merkezde bile PSD oranı %19,6 civarındadır. PSD'ların en sık sebebi uzamış eylem, fetal distres, baş pelvis uyumsuzluğu ve prezentasyon anomalisiydi. Sadece ihtiyacı olan kadına SD uygulamak hem PSD hem de mükerrer SD oranlarını azaltacaktır.

Anahtar Kelimeler: Primer sezaryen doğum. Endikasyon. Risk faktörleri. Sezaryen doğum oranları.

Factors Affecting Primary Cesarean Delivery Rate

ABSTRACT

In this study, it was aimed to investigate the causes of increasing cesarean delivery (SD) rates. Women who gave birth under the responsibility of a single physician in our hospital between 2014-2017 were evaluated retrospectively. SD rates and causes were investigated. During this time, 3488 births occurred. Of these, 2108 (60.4%) were vaginal delivery, 1380 (39.6%) were SD. About half (49.6%) of SD were primary SD (PSD). Optional SD was not applied to any patient. The rate of PSD was found to be 19.6%. 61.5% of women with PSD were nulliparous and 38.5% were multiparous. The most common PSD indications in multiparous pregnant women were fetal stress (23.9%), prolonged labor (14.8%) presentation anomaly (14.5%), respectively. In nulliparous pregnant women, prolonged labor (28.5%), fetal stress (21.4%) and head pelvis incompatibility (18.8%) were the most common causes ($p<0.05$). According to our results, the PSD rate is around 19.6% even when optional SD is not made. The most common causes of PSD were prolonged labor, fetal stress, head pelvis incompatibility, and presentation anomaly. Applying SD only to women in need will reduce both PSD and recurrent SD rates.

Key Words: Primary cesarean delivery. Indication. Risk factors. Cesarean delivery rates.

Günümüzde en sık yapılan cerrahi prosedürdür olan sezaryen doğum (SD), uygun endikasyonlarla yapıldığında anne ve bebek için hayat kurtarıcı cerrahi bir prosedürdür. Fakat tıbbi endikasyon dışında SD uygulamanın anne ve bebek için kanıtlanmış bir faydası yoktur. Aksine, anestezi riskleri, mesane ve barsak yaralanmaları, yenidoğanın geçici takipnesi, plasenta

adezyon anomalileri, uterus rüptürü, batın içi yapışıklıklar gibi SD'a özgü risklerin artmasına neden olarak anne ve bebek için morbidite ve mortalite riskini arttırabilir. Bundan dolayı sadece tıbbi gereklilik durumunda yapılması gerekmektedir¹.

Günümüzde gelişmiş ülkelerde doğumların 1/3'ü SD ile gerçekleştirildiği bilinmektedir². Bu oranlar bazı ülkelerde daha yüksektir ve dünya genelinde giderek artmaktadır³. Bu artışta birçok faktör rol oynayabilir. SD endikasyonlarının artmış olması, antepartum takipteki gelişmeler, hastanın SD isteği, perinatal mortalite ve pelvik relaksasyona karşı koruyucu olduğu düşüncesi ve doğumun planlanabilmesi bu sebepler arasında sayılabilir.

Bir gebenin ilk kez SD ile doğum yapması, primer sezaryen doğum (PSD), daha önce SD yapmış gebenin tekrar SD ile doğum yapması mükerrer SD olarak adlandırılmaktadır. Bunlardan SD doğum oranının artmasına en çok katkı sağlayan faktör PSD dur⁴.

Geliş Tarihi: 21.Şubat.2021
Kabul Tarihi: 19.Nisan.2021

Dr. Mehmet BÜLBÜL
Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı,
Adıyaman.
Tel: 0532 308 34 55
E-posta: mehmetbulbulmd@gmail.com

Yazarların ORCID ID Bilgisi:
Mehmet BÜLBÜL: 0000-0001-5695-2586

Bundan dolayı SD oranlarını azaltabilmek için PSD yapılan kadınların incelenmesi ve önlenebilecek nedenlerin saptanarak engellenmesi daha doğru olacaktır. Geçirilmiş uterin cerrahi, prezentasyon anomalisi, baş-pelvis uygunsuzluğu, fetal distres gibi birçok tıbbi nedenle PSD yapılırsa da gebenin vajinal doğuma hazırlıksız olması ve korkması, hekimlerin malpraktis korkusu, çok yoğun çalışma koşulları, hasta uyumsuzluğu gibi nedenler PSD oranlarını arttırabilmektedir. Bu çalışmada üçüncü basamak sağlık hizmeti veren bir hastanede PSD oranlarını etkileyen faktörleri belirleyerek bunlara karşı alınabilecek önlemler tartışıldı.

Gereç ve Yöntem

Retrospektif vaka kontrol çalışması olarak planlanana bu çalışmaya yerel etik kurulu onayı alındıktan sonra (karar no: 2018/9-17) başlandı. Üçüncü basamak tedavi merkezi olan bir üniversite hastanesinde, 01.01.2014 ile 31.12.2017 tarihleri arasında doğum yapan gebelerin verileri incelendi.

Dahil edilme kriterleri: Bu çalışmada daha standart sezaryen doğum endikasyonları elde edebilmek için, üçüncü basamak bir sağlık merkezinde asistan eğitimi başlamadan önce tek bir hekime ait doğumlar çalışmaya dahil edildi. Bu tarih aralığında doğumların hiçbirinde isteğe bağlı elektif SD yapılmadı.

Hariç tutulma kriterleri: Obstetrik nedenler dışında değiştirilemeyen nedenlerden dolayı SD yapılan 7 hasta çalışma dışı bırakıldı (glokom tanısıyla iki gebe, geçirilmiş rektovajinal fistül operasyonu nedeniyle bir gebe, pulmoner hipertansiyon nedeniyle bir gebe, kalp yetmezliği nedeniyle bir gebeye ve kalp kapak hastalığı nedeniyle 2 gebe).

Amerikan Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanları Koleji (ACOG) 2014 kılavuza uygun olacak şekilde sadece obstetrik sebeplerle (fetal distres, prezentasyon anomalisi, ilerlemeyen eylem, çoğul gebelik, fetal makrozomi, Baş pelvis uyumsuzluğu, kordon sarkması, plasentasyon anomalisi) SD ile doğum tercih edildi⁵.

Doğum yapan kadınların sosyo-demografik verileri, obstetrik özellikleri ile doğuma ait verileri (gebelik haftası, fetüs sayısı, gebelik haftası, doğum şekli, bebeğin kilosu, cinsiyet gibi) kayıt edildi. SD oranı = (SD sayısı/Toplam doğum sayısı)x100 formülüyle hesaplanırken, PSD oranı ise = (PSD sayısı/ Toplam doğum sayısı)x100 formülüyle hesaplandı. Ayrıca yıllara göre SD oranları analiz edildi. Robson sınıflandırması ilk defa tarif edildiği gibi yapıldı⁶.

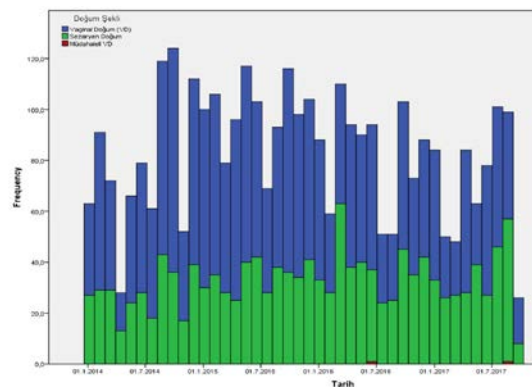
İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS sürüm 21 (IBM, Chicago, IL, ABD) kullanıldı. Sürekli değerlere sahip verilerin normal dağılıma uyup uymadığını belirlemek için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. İki grup arasın-

daki farklılıkları belirlemek için normal dağılıma uyan veriler bağımsız örneklem t testi ile, normal dağılıma uymayan veriler ise Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Normal olarak dağılan değişkenler ortalama \pm Standart sapma olarak tanımlandı ve normal dağılıma sahip olmayanlar medyan (min-maks) olarak temsil edildi. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırması ki-kare testi kullanılarak yapıldı.

Bulgular

Belirtilen tarih aralığında toplam 3488 doğum gerçekleşti. Bu doğumların 2108'i (%60,4) vajinal doğum ile gerçekleşirken 1380'i (%39,6) SD ile gerçekleşti (Tablo I, Şekil 1). Vajinal doğum ve SD kendi arasında karşılaştırıldığında ortalama anne yaşı ve eğitim süreleri SD grubunda daha yüksekti (sırasıyla $28,3 \pm 6,6$ vs $30,1 \pm 6,9$ yıl, $p < 0,001$; $8,2 \pm 3,2$ vs $8,9 \pm 3,5$ yıl, $p = 0,001$). Gravida ve abortus sayıları her iki grupta benzerdi. Ölü doğum sayısı SD grubunda daha yüksek iken (0 (min: 0 – max: 3) vs 0 (min: 0 – max: 2), $p = 0,002$), ortalama doğumdaki gebelik haftası ve bebeğin kilosu SD grubunda daha düşük bulundu (sırasıyla $38,1 \pm 2,6$ vs $37,5 \pm 3,3$ hafta, $p < 0,001$; $3215,1 \pm 513,9$ vs $3091,6 \pm 663,2$ gr, $p < 0,001$). Doğan bebeklerin cinsiyeti ve bebeklerin canlı ya da ölü doğumu arasında iki grup arasında fark saptanmadı ($p > 0,05$). Fakat birinci ve beşinci dakika Apgar skorları vajinal doğum grubunda daha yüksek bulundu. Ayrıca çoğul gebelik oranları SD grubunda daha yüksekti. İki grup Robson sınıflandırmasına göre karşılaştırıldığında nedenler arasında beklendiği gibi istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0,001$).



Şekil 1: Doğum şeklinin zamana göre dağılımı.

Tablo II'deki alt grup analizinde, SD'ların %50,4'ü (696) mükerrer SD, %49,6'sı (684) PSD'du. Ortalama öğrenim durumu, doğumdaki gebelik haftası ve bebeğin kilosu ile bebeğin cinsiyeti PSD grubu ile mükerrer SD grupları arasında benzerdi. Ancak ortalama

Primer Sezaryen Doğum Oranı

anne yaşı, gravida, abortus, ölü doğum sayısı ile birinci ve beşinci dakika Apgar skorları PSD grubunda daha düşük bulundu (sırasıyla 31,7±6,5 vs 28,6±7,1 yıl, p<0,001; 3 (min: 1 – max: 12) vs 1 (min: 0 – max: 10), p<0,001; 0 (min: 0 – max: 8) vs 0 (min: 0 – max: 5), p=0,001; 0 (min: 0 – max: 8) vs 0 (min: 0 – max: 5), p=0,02; 8,1±1,2 vs 7,8±1,5, p=0,003; 9,2±1,1 vs 8,9±1,5, p=0,002). Ancak maternal hipertansiyon ve diabetes mellitus ile perinatal komplikasyonlar her iki grupta benzerdi (p>0,05). Ayrıca fetal anomali ve yenidoğan yoğunbakım ünitesine yatış oranları da iki grupta benzerdi (p>0,05).

Tablo I. Doğum yapan kadınların doğum şekline göre sosyodemografik özellikleri.

	Vajinal Doğum		Sezaryen Doğum	p
	n	2108	1380	
Anne Yaşı (yıl, ortalama±SS)		28,3±6,6	30,1±6,9	<0,001
Öğrenim durumu (yıl, ortalama±SS)		8,2±3,2	8,9±3,5	0,001
Gravida (ortanca, min-max)		2 (1-14)	2 (0-12)	0,624
Abortus (ortanca, min-max)		0 (0-7)	0 (0-8)	0,148
Ölü doğum sayısı (ortanca, min-max)		0 (0-3)	0 (0-2)	0,002
Gebelik haftası (hafta, ortalama±SS)		38,1±2,6	37,5±3,3	<0,001
Bebek kilosu (gr, ortalama±SS)		3215,1±513,9	3091,6±663,2	<0,001
Cinsiyet (n (%))	Kız	1054 (50,0)	654 (47,4)	0,132
	Erkek	1054 (50,0)	726 (52,6)	
Bebeğin doğum şekli (n (%))	Canlı doğum	2089 (99,1)	1367 (99,1)	0,79
	Ölü doğum	19 (0,9)	13 (0,9)	
APGAR 1 (ortalama±SS)		8,7±0,9	7,9±1,3	<0,001
APGAR 5 (ortalama±SS)		9,7±1,0	9,0±1,3	<0,001
Çoğul gebelik (n (%))	Tekiz	2089 (99,3)	1273 (92,2)	<0,001
	İkiz	14 (0,7)	101 (7,3)	
	Üçüz	1 (0,0)	6 (0,4)	
Robson sınıflaması (n (%))	1	610 (28,9)	167 (12,1)	<0,001
	2	0 (0,0)	114 (8,3)	
	3	1456 (69,1)	98 (7,1)	
	4	0 (0,0)	69 (5,0)	
	5	6 (0,3)	696 (50,4)	
	6	0 (0,0)	29 (2,1)	
	7	6 (0,3)	43 (3,1)	
	8	3 (0,1)	106 (7,7)	
	9	0 (0,0)	22 (1,6)	
	10	27 (1,3)	36 (2,6)	

SS: standart sapma; Robson sınıflaması ilk tanımlandığı gibi yapıldı.⁵

Tablo II. Primer sezaryen doğum yapan kadınların diğer sezaryen doğum yapan kadınlarla karşılaştırması.

	Eski Sezaryen Doğum	Primer Sezaryen Doğum	p	
n	696	684		
Anne yaşı (yıl, ortalama±SS)	31,7±6,5	28,6±7,1	<0,001	
BMI	27,7±4,7	28,1±5,1	0,141	
Öğrenim durumu (yıl, ortalama±SS)	8,9±3,6	8,9±3,4	0,947	
Gravida (ortanca, min-max)	3 (1-12)	1 (0-10)	<0,001	
Abortus (ortanca, min-max)	0 (0-8)	0 (0-5)	0,001	
Ölü doğum sayısı (ortanca, min-max)	0 (0-2)	0 (0-2)	0,020	
Gebelik haftası (hafta, ortalama±SS)	37,4±2,8	37,5±3,8	0,720	
Maternal Hipertansiyon (n (%))	21 (3,0)	13 (1,9)	0,181	
Maternal Diabetes mellitus (n (%))	76 (10,9)	62 (9,1)	0,251	
Preeklampsi-Eklampsi (n (%))	11 (1,7)	18 (2,6)	0,248	
Cerrahi alan enfeksiyonu (n (%))	5 (0,7)	9 (1,3)	0,268	
Re-laparotomi (n (%))	1 (0,1)	2 (0,3)	0,553	
Tüberküloz Peritonit (n (%))	0 (0,0)	1 (0,1)	0,313	
MNM-Kanama (n (%))	2 (0,3)	3 (0,4)	0,640	
MNM-Enfeksiyon (n (%))	1 (0,1)	2 (0,3)	0,553	
Bebek kilo (yıl, ortalama±SS)	3077±550,6	3092,3±768,4	0,690	
Bebeğin doğum şekli (n (%))	Canlı doğum	690 (99,1)	677 (99,0)	0,756
	Ölü doğum	6 (0,9)	7 (1,0)	
Cinsiyet (n (%))	Kız	340 (48,9)	315 (46,1)	0,298
	Erkek	356 (51,1)	369 (53,9)	
APGAR 1 (ortalama±SS)	8,1±1,2	7,8±1,5	0,003	
APGAR 5 (ortalama±SS)	9,2±1,1	8,9±1,5	0,002	
YDYBÜ yatış	78 (11,2)	97 (14,2)	0,097	
Fetal anomali	11 (1,6)	14 (2,0)	0,516	

SS: standart sapma, MNM: Maternal near-miss, YDYBÜ: Yenidoğan yoğun bakım ünitesi

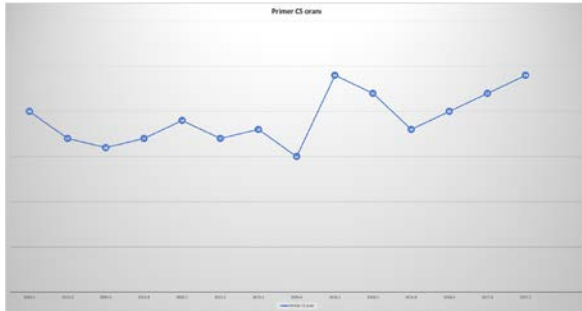
Tablo III'de ise PSD olan kadınların nullipar (%61,5) ve multipar (%38,5) olmasına göre endikasyonları karşılaştırıldı. Buna göre multipar gebelerde en sık PSD endikasyonları sırasıyla akut fetal distres (%23,9), uzamış eylem (%14,8) prezentasyon anomalisi (%14,5) iken nullipar gebelerde ise uzamış eylem (%28,5), akut fetal distres (%21,4) ve baş pelvis uyuşmazlığı (%18,8) olarak bulunmuştur. Aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,001).

Tablo III. Primer Sezaryen doğum endikasyonlarının pariteye göre dağılımı.

	Toplam PSD	İlk gebelikte PSD	Multipar gebelerde PSD	p
n	684	421	263	
Akut fetal distres (n (%))	153 (22,4)	90 (21,4)	63 (23,9)	
Prezentasyon anomalisi (n (%))	81 (11,8)	43 (10,2)	38 (14,5)	
Baş pelvis uyumsuzluğu (n (%))	115 (16,8)	79 (18,8)	36 (13,7)	
Uzamış eylem (n (%))	159 (23,2)	120 (28,5)	39 (14,8)	<0,001*
Plasentasyon anomalisi (n (%))	38 (5,6)	7 (1,7)	31 (11,8)	
Çoğul Gebelik (n (%))	92 (13,5)	63 (14,9)	29 (11,0)	
Kordon sarkması (n (%))	7 (1,0)	2 (0,5)	5 (1,9)	
Makrozomi (n (%))	39 (5,7)	17 (4,0)	22 (8,4)	

PSD: Primer Sezaryen doğum, *: p değeri nullipar ve multipar gebeliklerdeki PSD nedenlerinin karşılaştırılmasını göstermektedir.

Çalışma grubumuzdaki gebelerden 6'sı (%0,2) sezaryen sonrası vajinal doğum yaptı. Ayrıca yıllara göre SD oranları ve sayıları Şekil 2'de görülmektedir. Buna göre zaman içinde SD oranlarında bir miktar artış saptandı.



Şekil 2:

Primer Sezaryen doğum oranlarının zamana göre dağılımı.

Tartışma ve Sonuç

Tıbbi endikasyonlarla uygulandığında hayat kurtarıcı bir cerrahi müdahale olan SD, gereksiz kullanımda anestezi komplikasyonları, plasenta yapışma anomalileri, peripartum kanama, barsak ve mesane yaralanmaları, venöz tromboembolizm, cerrahi alan enfeksiyonu ve fetal solunum problemleri gibi artmış maternal ve fetal morbidite ve mortalite ile ilişkilidir⁷. Dolayısıyla SD sadece anne ve bebek sağlığı için gerekliyse yapılmalıdır. Sunulan bu çalışmada da bu bilgi ile uyumlu şekilde sadece tıbbi endikasyonlarla SD uygulanırken, anne isteğine bağlı SD uygulanmamıştır.

İdeal SD oranı ile ilgili farklı görüşler bulunmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 1985'deki önerisinde⁸ SD oranlarının %15'i geçmemesi söylenece günümüzde bu görüş değişmiştir. Kadınların yaşam tarzı değişiklikleri, beslenme özellikleri, sedanter yaşam, çocuk sahibi olma yaşının ilerlemesi, infertilite tedavisi ile elde edilen gebeliklerin artması, antenatal testlerin gelişmesi ve malpraktis davalarının artması gibi faktörler bu değişimin ana sebebi olabilir. Nitekim Molina ve ark yaptıkları çalışmada hem anne hem de neonatal morbidite ve mortaliteyi azaltmak için ideal SD oranının %15-19 olması gerektiğini savunmuşlardır⁹. Bununla birlikte DSÖ 2015 yılında belli bir SD oranına ulaşmak yerine sadece ihtiyacı olan kadınlara SD yapılmasını önermiştir¹⁰. Her merkezin hasta yükü ve profilinin farklı olması ve üçüncü basamak sağlık merkezlerinin daha çok riskli hastalık takip etmesi sebebiyle en uygun görüşün bu olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca toplumun yapısı, anatomik özellikler, beslenme alışkanlıkları, inanışları gibi birçok faktör de SD oranlarını etkileyebilmektedir. Bu oranları her toplum için aynı kabul etmek bu sebeplerle doğru olmayabilir. Sunulan bu çalışmada da tüm riskli hastaların sevk edildiği üçüncü basamak bir referans merkezinde sadece ihtiyacı olan gebelere SD uygulandığında PSD oranı %19,6 ve toplam SD oranı %39,6 olarak bulunmuştur. Bu oranların yüksek olmasının sebebi referans merkezi olmamızdan kaynaklanabilir.

Daha önce SD yapmış olan bir kadının sonraki doğumunu SD ile yapma ihtimali daha yüksektir. Bu kadınlarda SD sonrası vajinal doğum günümüzde hem malpraktis davaları hem de bir önceki SD nedenlerinin devam etme ihtimali sebebiyle daha az tercih edilmektedir. PSD ise bazıları sübjektif olmak üzere birçok endikasyonla uygulanmaktadır. Bundan dolayı SD oranlarını azaltmak için daha çok araştırılmalıdır. Çünkü PSD oranlarının azaltılması sadece bugünün SD oranlarını azaltmayacak, aynı zamanda gelecekteki mükerrer SD oranlarını da azaltacaktır. Bu sebeple, bu çalışmada PSD oranları ve bunları etkileyen faktörler araştırıldı. Çalışmamızda PSD endikasyonları incelendiğinde, sıklık sırasına göre nullipar gebelerde ilerlemeyen eylem, akut fetal distres ve baş pelvis uyumsuzluğu; multipar gebelerde ise akut fetal distres, uzamış eylem ve prezentasyon anomalisi PSD'un en sık sebepleri idi. Bu sonuçlar literatür ile uyumluydu^{11,12}. Tıbbi endikasyonlar dışında PSD da yapılmaktadır. Yakın zamanda ülkemizden yapılan bir çalışmada SD kararlarının yaklaşık %13, tubal ligasyon, doğum korkusu ve özel doğum günü ayarlamak için yapıldığı gösterilmiştir¹³. Sadece bu hasta grubunu vajinal doğuma yönlendirmek PSD oranında %13'lik azalma yaparken bu kadınların sonraki gebeliklerindeki mükerrer SD oranlarını da azaltacaktır. Kadın Hastalıkları ve Doğum uzmanları etik olarak anne isteği üzerine SD yapmak zorunda değildirler¹⁴. Bu sebeple çalışmamızda isteğe bağlı SD yapılmadığı için PSD oran-

Primer Sezaryen Doğum Oranı

larımız bu çalışmadan daha düşük bulunmuştur. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada nullipar gebelerin travay yönetimindeki güvenli değişiklikler, maternal ve fetal komplikasyonlarda artma olmadan PSD oranlarını azaltabileceği gösterilmiştir¹⁵. Bu uygulamanın hastaların travay hakkındaki yeterli eğitimi ve yasal düzenlemelerle ile hayata geçirilmesi PSD oranını azaltacaktır.

Yasal düzenlemeler ve toplumun bu konu hakkındaki eğitimi çok önemlidir. Çünkü bu konuda yaşanan tecrübeler SD oranlarını etkileyebilir. Sunulan bu çalışmada zaman içinde SD oranlarının az da olsa artması bu bilgiyi desteklemektedir.

Çalışmamızın en önemli limitasyonu retrospektif doğasından kaynaklanmaktadır. Bu nedenle hangi durumda hangi endikasyonla SD kararının verildiği tam olarak bilinemeyebilir. Bununla birlikte bu çalışmada tek cerraha ait verilerin kullanılmış olması endikasyonlardaki standardizasyonu sağlamaktadır. Ayrıca çalışmamızda glokom, kalp yetmezliği ve kalp kapak hastalığı gibi değiştirilemeyecek maternal SD nedenleri çalışma dışında bırakılarak sadece değiştirebileceğimiz SD endikasyonları araştırılmıştır. Böylece hastanemizde SD oranlarına en çok katkı sağlayan kısmen değiştirebileceğimiz SD nedenleri belirlenebilmiştir.

Sonuçlarımıza göre isteğe bağlı SD yapılmadığında, tüm sevkleri alan tersiyer bir merkezde bile PSD oranı %19,6 civarındadır. PSD'ların en sık sebebi uzamış eylem, fetal distres, baş pelvis uyumsuzluğu ve perzentasyon anomalisi gibi kısmen düzeltilebilecek nedenlerdir. Bu sebeple malpraktis davaları ile ilgili gerekli yasal düzeltmeler sağlandıktan sonra PSD'un bu nedenleri yeniden gözden geçirilerek SD oranları daha da azaltılabilir. Böylece hem PSD oranı hem de mükerer SD oranı azaltılabilir.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Adıyaman Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Onay Tarihi: 18.12.2018

Karar No: 2018/9-17

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

Destek ve Teşekkür Beyanı: Bu çalışma herhangi bir kurum-kuruluş-kişi tarafından desteklenmemiştir. Bu çalışmaya verilerin sağlanmasındaki yardımlarından dolayı Mahmut Özbakırca'ya çok teşekkür ederiz.

Çıkar Çatışması Beyanı: Makale yazarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Vogel JP, Betran AP, Vindevoghel N, et al. Use of the Robson classification to assess caesarean section trends in 21 countries: a secondary analysis of two WHO multicountry surveys. *Lancet Glob Health*. 2015; 3(5): e260–70.
2. Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJK, et al. Births: Final Data for 2018. *Natl Vital Stat Rep* 2019; 68: 1.2.
3. Boerma T, Ronsmans C, Melesse DY, et al. Global epidemiology of use of and disparities in caesarean sections. *Lancet* 2018; 392: 1341.
4. Solheim K, Esakoff T, Little S, et al. The effect of cesarean delivery rates on the future incidence of placenta previa, placenta accreta, and maternal mortality. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011; 24: 1341–6.
5. Caughey AB, Cahill AG, Guise JM. Safe prevention of the primary cesarean delivery. *American College of Obstetricians and Gynecologists (College); Society for Maternal-Fetal Medicine. Am J Obstet Gynecol*. 2014; 210(3): 179-93. doi: 10.1016/j.ajog.2014.01.026.
6. Robson MS. Can we reduce the caesarean section rate? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2001; 15: 179–94.
7. Mascarello KC, Horta BL, Silveira MF. Maternal complications and cesarean section without indication: systematic review and meta-analysis. *Revista de saude publica*. 2017; 51: 1-12.
8. World Health Organization. Appropriate technology for birth. *Lancet*. 1985;436-7.
9. Molina G, Weiser TG, Lipsitz SR, et al. Relationship Between Cesarean Delivery Rate and Maternal and Neonatal Mortality. *JAMA*. 2015; 314(21): 2263-70. doi: 10.1001/jama.2015.15553.
10. World Health Organization. WHO statement on caesarean section rates. April 2015. WHO/RHR/15.02. (Accessed on December 25, 2020.)
11. Karbancıoğlu Cantürk F, Songur Dağlı S. Multipar gebelerde primer sezaryen endikasyonları. *Bozok Tıp Derg* 2018; 8(4): 69-73).
12. Caughey AB, Cahill AG, Guise JM, et al. Safe prevention of the primary cesarean delivery. *AJOG*. 2014; 210(3): 179-193.
13. Toker E, Turan Z, Sönmez MO, et al. Why have the numbers of cesareans increased globally? The factors that affect women's decisions about cesarean delivery in Turkey. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 2020; 33(20): 3529-3537, DOI: 10.1080/14767058.2019.1644311.
14. Norwitz ER. Cesarean delivery on maternal request. In: *UpToDate*, Lockwood CJ (Ed), UpToDate, Barss VA. (Accessed on December 25, 2020)
15. Thuillier C, Roy S, Peyronnet V, et al. Impact of recommended changes in labor management for prevention of the primary cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 218: 341.e1-9.

DERLEME

İndüklenmiş Pluripotent Kök Hücrelerin Elde Edilmesi ve Rejeneratif Tıpta Uygulanabilirliği

Nevra Pelin CESUR, Nelisa TÜRKOĞLU LAÇIN

Yıldız Teknik Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, İstanbul.

ÖZET

2006 yılında Takahashi ve Yamanaka dört transkripsiyon faktörünün (Oct4, Sox2, Klf4 ve c-Myc) fibroblast hücrelerine aktarılması ve bu transkripsiyon faktörlerinin ifadesinin pluripotent kök hücre elde etmek için yeterli olduğunu bildirmiş ve somatik hücrelerin geriye programlanarak elde edilen bu hücreler indüklenmiş pluripotent kök hücreler (İPKH) olarak adlandırılmıştır. Daha sonraki yıllarda transkripsiyon faktörleri ve yeniden programlama şartlarının optimizasyonu ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Bugüne kadar farklı somatik hücrelere transkripsiyon faktörlerinin farklı metotları ile tanıtımı ya da transkripsiyon faktörlerinin farklı kombinasyonlarının kullanımının etkisi araştırma konusu olmuştur. Somatik hücrelerin yeniden programlanması amacı ile birçok farklı vektör sistemi bulunmaktadır. Bu vektör çeşitlerinin İPKH eldesi için verimlilikleri birbirlerinden farklılık göstermektedir. Bu derlemede, kök hücrelerin genel özellikleri ve uygulama alanlarının irdelenmesinin yanı sıra ağırlıklı olarak indüklenmiş pluripotent kök hücrelerinin elde edilmesi üzerinde durulmuştur. Ayrıca İPKH'lerin klinik amaçlı kullanım potansiyellerine de değinilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kök hücreler. Kök hücre çeşitleri. Rejeneratif tıp. İndüklenmiş pluripotent kök hücreler. İndüklenmiş kök hücre eldesi.

Generation of Induced Pluripotent Stem Cells and Applications in Regenerative Medicine

ABSTRACT

In 2006, Takahashi and Yamanaka reported that the transfer and expression of four transcription factors (Oct4, Sox2, Klf4, and c-Myc) into fibroblast cells were sufficient to obtain cells similar to embryonic stem cells. The cells obtained by reprogramming of somatic cells are called induced pluripotent stem cells (iPSC). In the following years, various studies were carried out for the optimization of transcription factors and reprogramming conditions. Until now, the introduction of transcription factors to different somatic cells or stem cells by various methods or the effect of using different combinations of transcription factors has been the subject of research. There are many different vector systems to reprogramme somatic cells. The efficiencies of the vector types for obtaining iPSC differ from each other. In this review, the general properties of stem cells and their application areas are discussed, as well as the acquisition of induced pluripotent stem cells and their potential for clinical use.

Key Words: Stem cells. Stem cell types. Induced pluripotent stem cells. Regenerative medicine. Generation of induced pluripotent stem cell.

Geliş Tarihi: 28.Eylül.2020

Kabul Tarihi: 18.Ocak.2021

Dr. Nelisa TÜRKOĞLU LAÇIN
Yıldız Teknik Üniversitesi,
Fen-Edebiyat Fakültesi,
Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı,
İstanbul.
Tel: 0532 225 73 68
E-posta: nelisalacin@gmail.com

Yazarların ORCID ID Bilgisi:

Nelisa TÜRKOĞLU LAÇIN: 0000-0003-3176-0902
Nevra Pelin CESUR: 0000-0003-3979-6053

İnsanoğlu tarih boyunca yaşlanma karşıtı tedavileri geliştirmek, hastalıkların üstesinden gelebilmek, insan ömrünü uzatabilmek için büyük çabalar sarf etmiştir. Günümüzde bu amaç doğrultusunda da genetik mühendisliği, doku mühendisliği ve moleküler biyoloji tekniklerinden yararlanılmaktadır. Son yıllarda oldukça popüler olan kök hücrelerin kullanımı ile tedavi yöntemleri önemli bir yer kazanmıştır^{1,2}. Bunlara ek olarak, bilim adamları laboratuvarında kök hücreleri; yeni ilaçları taramak, gelişimsel büyümeyi incelemek, doğum kusurlarının nedenlerini belirlemek ve model sistemler geliştirmek için kullanılmaktadırlar. Diğer bir yandan kök hücre çalışmalarının kullanımı sayesinde insan vücudunun birçok yenilenme ve onarım mekanizması çözümlenmiş ve aynı zaman da temel toksikoloji ve hatta kanser çalışmaları için in vitro insan hastalık modellerinin oluşturulabileceği gösterilmiştir^{3,4}. Dahası bu tür çalışmalar organ nakli ve terapötik

amaçlı gen terapisi gibi tedavi yaklaşımlarına yeni pencerelerin açılmasına olanak sağlamıştır⁵. Ayrıca Parkinson hastalığı, omurilik yaralanması ya da işitme kaybı gibi tedavi edilmesi zor hastalıklar için kök hücrelerin kullanımı önemli çalışma alanlarıdır^{6,7}.

Kök hücreler, erken embriyonik dönem ve büyüme sırasında vücutta birçok farklı hücre tipine gelişme potansiyeli olan özel hücrelerdir. Tüm kök hücrelerin üç temel özelliğinden bahsedebiliriz: Uzun süreli bölünebilme yeteneği, özelleşmemiş hücreler olması ve özelleşmiş hücre tiplerine dönüşebilmeleridir⁸. Ayrıca birçok dokuda ve yüksek organizasyonlu canlılarda organların fonksiyonel özelliklerinin devamlılığı için önemli role sahiptirler⁹. Bunlara ek olarak kök hücreler farklılaşma potansiyellerine göre sınıflandırılabilirler. Bunlardan ilki olan totipotent kök hücreler vücut içindeki tüm hücre tiplerini oluşturabilen kök hücrelerdir¹⁰. Oosit ve spermin döllenip zigot oluştuktan sonra gelişimin dördüncü gününe kadar olan hücrelerin her biri için bu tür hücre farklılaşma potansiyelinden bahsedilebilir. İnsan embriyosunda, sadece 8 hücreli evreye kadar döllenmiş embriyolar totipotent hücreler olarak kabul edilir^{11,12}. Totipotent kök hücreler plasenta ve embriyoyu oluşturma kabiliyetine sahip olan hücrelerdir. Pluripotent kök hücreler tek başlarına bir organizmayı oluşturamazlar ve plasentayı oluşturma kabiliyetine de sahip değildirler. Ancak vücutta 200 farklı hücre tipine farklılaşma potansiyeline sahiptirler¹⁰. Bu farklılaşma mezodermal, ektodermal ve endodermal kökenli olmak üzere vücuttaki neredeyse tüm özelleşmiş hücre tiplerini kapsamaktadır. Ancak trofoblast oluşturmazlar. Ayrıca ön implantasyonun blastosist aşamasındaki iç hücre kitlesinden türetilen embriyonik kök hücreler in vitro koşullarda çoğaltılabilir ve elde edilen bu hücreler pluripotent özelliğini koruyabilmektedir¹². Multipotent kök hücreler ise yalnızca sınırlı hücre tipine farklılaşabilirler. Örneğin hematopoetik kök hücreler lenfosit ve miyeloid seri hücrelerini oluşturabilirler. Daha sonra bu hücre serileri de makrofajlara, lenfositlere, eritrositlere ve mast hücrelerine özelleşebilmektedirler¹³. Diğer bir kök hücre tipi ise tek bir hücre tipine dönüşebilen öncül hücreler olarak da adlandırılan unipotent kök hücreleridir. Spermatogonial kök hücreler bu grup için verilebilecek en yaygın ve bilinen örnektir¹⁰. Kök hücreler asimetric bölünme ile bölündüğünde oluşan yeni hücrelerden birisi kök hücre yeteneğini oluşturma ve diğeri özel bir işlevi olan başka bir hücre tipine özelleşecek olan progenitor hücreyi oluşturmaktadır¹⁴. Çünkü kök hücreler simetric bölünmenin yanın da genellikle simetric olmayan bölünme sergilemektedir. Bu iki bölünme çeşidinin dengeli olması canlıdaki homeostaz için önemlidir¹⁵. Son yıllarda yapılan çalışmalar ile canlıda rejenerasyonun fazla olduğu deri ve bağırsak epiteli gibi birçok dokudan kök hücreler elde edilmiştir. Bunlara ek olarak insan yağ dokusundan izole edilen kök hücreler için araştırmalar devam etmektedir ve bu dokuların diğeri kök hücre kaynaklarına kıyasla daha fazla kök hücre bulundurduğu bilim insanları tarafından keşfedilmiştir¹⁶.

Bilim insanlarının bu zamana kadar yaptığı çalışmalarda genellikle fare ve insan hücrelerinden alınan kök hücreler üzerinde araştırmalar yürütülmektedir ve kök hücreleri farklılaşma potansiyellerinden farklı özelliklerine göre de sınıflandırmaktadırlar. Embriyonik veya embriyonik olmayan ya da somatik veya olgun hücreler olarak sınıflandırılmaktadır¹⁷. Embriyonik olmayan kök hücreler; hematopoetik kök hücreler, stromal (mezenkimal) kök hücreler ve organlarda yerleşik diğeri erişkin kök hücreler olmak üzere üç ana başlık altında incelenebilir¹². Özellikle Yamanaka ve ark. bazı özel yetişkin hücrelerin kök hücre benzeri bir durum alabilmeleri için genetik olarak "yeniden programlanmasına" izin verecek koşulları belirleyerek yeni bir dönüm noktası başlattılar. Bu yeni kök hücre tipi *indüklenmiş pluripotent kök hücreler* olarak adlandırılmıştır¹⁸. Bu hücreler kendini yenileyebilme ve vücudun hemen hemen tüm hücrelerine özelleşebilme yeteneğine sahiptir.

Embriyonik Kök Hücreler

Embriyonik kök hücreler özellikle uterus duvarına implantasyon öncesi gelişim aşamasında blastosistin iç hücre kitlesinden izole edilen pluripotent yapı kök hücrelerdir¹⁹. Elde edilen embriyonik kök hücrelerin in-vitro ortamdaki kolonizasyonu Şekil 1'de ana hatlarıyla gösterilmiştir;

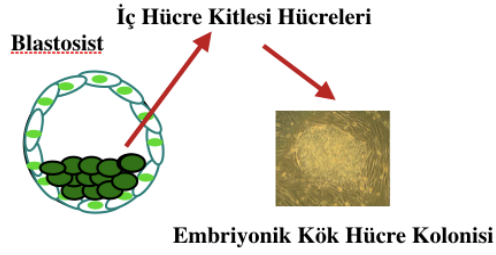


Şekil 1.

Embriyonik gelişimde totipotent ve pluripotent kök hücre kolonizasyonu

İnsanlarda ilk farklılaşma olayı, embriyonik gelişim yaklaşık beş günlük evresinde bir dış hücre katmanının ileride plasentayı oluşturmak üzere iç hücre kitlesinden (İHK) ayrılması ile meydana gelir¹⁹. Eğer İHK normal embriyonik mikro-çevresinden çıkarılırsa ve uygun koşullar altında kültüre edilirse İHK'den türetilen hücreler süresiz olarak çoğalmaya devam edebilirler ve aynı zamanda vücudun herhangi bir hücre tipini oluşturmak için gerekli gelişim potansiyelini devam ettirebilirler. Bu hücrelerin mükemmel bir pluripotent kapasiteye sahip oldukları söylenebilir^{20,21}. Şekil 2'de İHK'deki embriyonik kök hücre kolonileri gösterilmiştir.

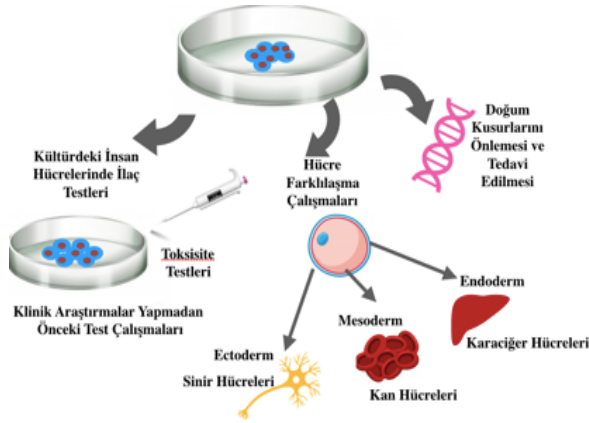
İndüklenmiş Pluripotent Kök Hücreleri



Şekil 2.

Blastosist evresinde embriyonik kök hücreler

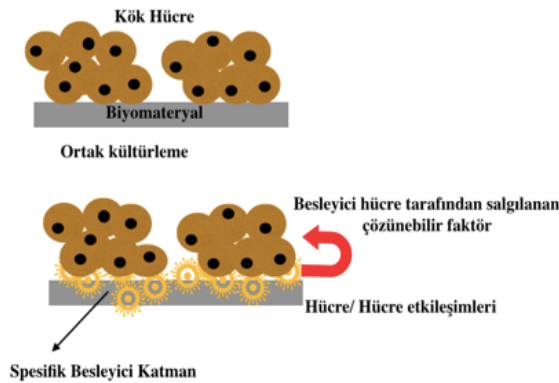
Özellikle insan embriyonik kök hücre elde edilmesi amacı ile döllenmenin bir kültür kabında (petri) gerçekleşmesinin sağlanması için oositlerin ve spermelerin bir araya getirildiği bir işlem olan in vitro fertilizasyon da (İVF) incelenilmektedir²². Aslında, teorik olarak bu hücrelerin birçok alanda kullanımı şekil 3'te özetlendiği şekilde mümkündür.



Şekil 3.

Elde edilen kök hücrelerin kullanım alanları

Embriyonik kök hücrelerin kültürü için orijinal protokol de kültür kabının iç yüzeyi fare embriyonik fibroblast (FEF) hücreleri ile kaplanmaktadır²³. Bu tabaka besleyici katman olarak adlandırılır ve şekil 4'te genel hatlarıyla gösterilmektedir.



Şekil 4.

Elde edilen kök hücreler için uygun mikro çevrenin sağlanması

Bu katman, hücreler için uygun mikro çevrenin sağlanmasına yardımcı olmaktadır. Besleyici tabaka kök hücreler için gerekli olan bazı önemli molekülleri hücrelere tedarik eder ancak fare hücrelerindeki virüslerin veya diğer yabancı makro moleküllerin de insan hücrelerine bulaşması riski bu ortamda kültürü yapılan kök hücrelerin klinik amaçla kullanımını kısıtlanmaktadır²⁰. Bir embriyonik kök hücre hattını kültüre etme işlemi çok verimli bir işlem değildir. Bu nedenle her bir ön implantasyon aşamasındaki embriyodan hücreler bir kültür kabına yerleştirildiğinde hatlar üretilmez. Ancak eğer hücreler yeterli sayıya ulaşmış ve sağlıklı ise petriyi kaplayacak kadar bölünmüş ve çoğalmışsa hücreler dikkatlice pasajlanarak yeni ve taze kültür kaplarına ekilir. Hücrelerin yeniden kaplanması veya alt kültürlenmesi işlemi birçok kez ve aylarca tekrarlanır. Hücreleri alt kültürlemenin her bir döngüsü pasaj olarak adlandırılır. Hücre kültüründe farklılaşmadan altı veya daha fazla ay boyunca çoğalan bu kök hücreler pluripotent özellik gösterir ve embriyonik kök hücre hattı olarak adlandırılır. İşlemin herhangi bir aşamasında hücreler dondurulabilir¹². İstenilen embriyonik kök hücreler elde edildikten sonra birçok farklı özelleşmiş hücreye farklılaşmaları için manipüle edilebilir. Ayrıca kültürleme sırasında bazı dış faktörlerin kullanılması hücrelerin daha kolay çoğaltılmasını sağlayabilir. Lösemi İnhibitör Faktörü (LIF) bu faktörlerden en önemlilerindedir ve interlekin (IL)-6 tipi sitokin ailesine aittir. Özellikle fare kök hücreleri çalışmalarında kullanılmaktadır²⁴. Bu dış faktör STAT3 proteininin aktivasyonuna neden olmasına rağmen fare kök hücrelerinin nöral hücrelere farklılaşmasını önlemek için yetersizdir. Bu yüzden de kemik morfojenetik proteinlerinin (BMP) ve LIF kombinasyonunun embriyonik kök hücrelerin kendini yenilemesini desteklemek için gerekli olduğu bildirilmiştir²⁵. Bu çalışmalar sırasında bilim insanları insan embriyonik kök hücreleri için büyüme faktörlerini de incelemeye başlamıştır. bFGF (özellikle FGF-2) çoğunlukla fibroblast varlığında insan embriyonik kök hücrelerinin çoğalması ve insan kök hücrelerinin klonal büyümesinin sağlanması için kullanılmaktadır. İn vitro kültür ortamında insan embriyonik kök hücreleri gibi kök hücreler FGF2 ve aktivitin desteğine ihtiyaç duyarlar. Bu sayede teratom oluşumu ve pluripotent özellik gösterirler¹⁰. FGF ailesinde yer alan ligandlar tirozin kinaz aktivitesine sahip dört farklı reseptör üzerinde etkilerini göstererek MAPK, ERK1/2, PI-3K/Akt gibi hücre içi sinyal moleküllerinin aktivitesini sağlar. Pluripotent kabiliyetin devamlılığı FGF reseptörleri ile ligandlarının ifadesi ile gösterilmiştir. Bunun yanında aktivinA'nın da insan embriyonik kök hücrelerinde FGF-2 ekspresyonunun indüklediği gösterilmiştir²⁶. Bu tip in vitro koşullarda kök hücre kültürü sırasında embriyonik kök hücreler pluripotent ve özelleşmemiş hücre özelliklerinin göstergeleri olan CD9, CD24, Oct-4, alkalın fosfat, LIN28, Thy-1, SSEA-3 ve SSEA-4'ü ifade eder²⁷.

Yetişkin Kök Hücreler

Bir doku veya organdaki özelleşmiş hücreler arasında bulunan özelleşmemiş olan hücreler yetişkin kök hücreler olarak adlandırılmaktadır. Aynı zamanda somatik kök hücre olarak da adlandırılırlar. Başlıca rolleri buldukları dokuyu korumak ve onarmaktır. Yetişkin kök hücrelerin en iyi örneği kan hücrelerini oluşturan kemik iliği hücreleri olan hematopoietik kök hücrelerdir². Özellikle yetişkin kök hücrelerin farklılaşması laboratuvarında kontrol edilebilirse bu hücreler transplantasyon tedavilerinin en önemli oyuncularından biri haline gelecektir. Günümüzde bazı bilim adamları yetişkin kök hücrelerin sadece kemik iliğinde değil aynı zamanda beyinde ve hatta kalp gibi komplike organlarda da bulabileceğini göstermektedir. Aslında bu hücrelerin varlığı ile beyinde üç özelleşmiş beyin hücresinden astrositler, oligodendrositler ve nöronları üreten kök hücrelere sahip olabilir düşüncesini ortaya çıkarmıştır²⁸. Bu nedenle bu hücrelerin yerini ve nasıl tespit edilebileceği ile ilgili çalışmalar büyük bir merak konusu haline gelmiştir. Bunun için iki ana yöntem belirlenmiştir. İlk olarak canlı bir dokudaki hücreleri bazı moleküler belirleyiciler ile etiketlemek. İkincisi ise hücreleri canlı bir organizmadan çıkarıp akabinde hücre kültüründe etiketleyerek hücrelerin tekrar birlikte çoğalıp çoğalmadığını tespit etmek için onları başka bir canlıya nakletmektir. Öte yandan yetişkin kök hücrelerin farklılaşma kapasitesini açıklamak için kullanılan terimler vardır. Transdiferansiyasyon buna en güzel örnektir. Terim bazı yetişkin kök hücre tiplerinin hücrelerin öngörülen soyundan beklenen dokular dışındaki organlarda veya dokularda görülen farklı hücre tiplerine farklılaşabileceği anlamını taşır. Örnek olarak kalp kası hücrelerinin kanı oluşturabilecek hücrelere farklılaşması verilebilir²⁹.

İndüklenmiş Pluripotent Kök Hücreler

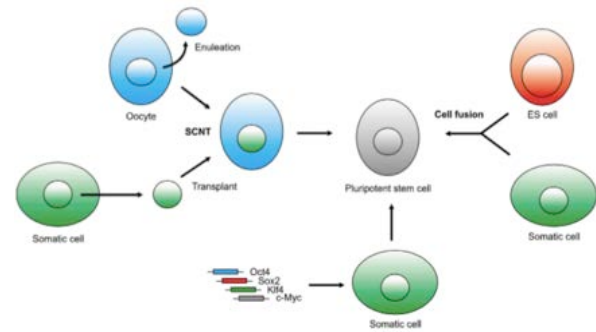
İndüklenmiş pluripotent hücreler (İPKH), somatik hücrelerden özellikle farelerde karaciğer, pankreas hücresi ve nöral progenitör hücrelerden insanda ise dermal fibroblast, periferik kan hücreleri, keratinosit, üriner epitel hücreleri, karaciğer, mide epitel hücreleri, mezenkimal hücreler, B ve T hücreleri, nöral kök hücreleri, pankreas hücreleri, progenitör kan hücreleri, kordon kanı hücrelerinin genetik olarak yeniden programlanması ile elde edilmiştir³⁰. İPKH eldesinde amaç; hastalıkların tedavisinde, yeni ilaçların testinde, doku mühendisliğini çalışmalarında ve kişiselleştirilmiş tedavilerde kullanılmak için pluripotent kapasite de hücreleri elde etmektir. Özellikle embriyonik kök hücrelere alternatif olması, blastosistlerin bazı işlemlere maruz kalmasını ve insan uterusuna ihtiyacı ortadan kaldırmaktadır. Bu yöntemler hemen hemen tüm ülkelerde etik sorunlar doğurmaktadır. Bizim ülkemizde de 2006 yılında Sağlık Bakanlığı tarafından embriyonik kök hücre çalışmaları durdurulmuştur. Bu nedenle bilim adamları yeni çözümler aramaya

başlamışlardır³¹. İPKH'lerin elde edilebilmesi ve çalışılması bu anlamda büyük bir çığır açmıştır. Pluripotent kök hücre eldesi için öncelikle fare hücreleri ile 2006'da akabinde 2007'de insan somatik hücreleri bilim adamları tarafından çalışılmıştır¹⁸. Fare indüklenmiş pluripotent hücrelerindeki çalışmalar, aynı zaman da pluripotent kök hücrelerin önemli özelliklerini açığa çıkarmıştır. Bu kök hücreler kök hücre belirteçlerini içermekte, üç germ katmanında tümör oluşumu göstermekte, fare embriyosuna enjekte edildiğinde birçok farklı dokuyu oluşturabilme ve ayrıca insan indüklenmiş kök hücrelerinin karakteristik özelliklerini göstermektedirler.

İndüklenmiş Pluripotent Kök Hücre Eldesi

Yeniden programlama; özelleşmiş bir hücrenin çekirdeğinde sabit bir değişiklik meydana getirmeyi içeren ve daha sonra hücre mitoz yoluyla bölündükçe pluripotent kapasitesini muhafaza edip çoğaltılabilmesine imkan veren önemli bir tekniktir. Bu çekirdek değişiklikleri hücreler için pluripotent yeteneğinin yeniden kazanılmasını sağlayan ve indüklenmiş kök hücrelerinin oluşturulmasında önemli bir tekniktir. Bunun yanı sıra temel olarak üç yöntemle yeniden programlanmış hücre elde edilmektedir²⁹.

- Somatik hücre nükleer transferi (SCNT),
 - Değiştirilmiş nükleer transfer (ANT),
 - Somatik hücreleri ek hücrelerle kaynatma yöntemi.
- Şekil-5'te bu temel yaklaşımlar özetlenmektedir.



Şekil 5.

İPKH elde edilmesinde farklı yaklaşımlar¹⁰

Somatik Hücre Nükleer Transfer Yöntemi

Nükleer transfer yöntemi diploit çekirdeğin transferini belirtir veya somatik hücrenin enükle oositli bir oosit olduğunu söyleyebiliriz³². Elde edilen hücreye embriyolara büyüme kabiliyeti gösterebilen yeniden yapılandırılmış hücre denir³³. Bu transfer elektriksel bir tepki tarafından indüklenen serbest kalsiyum konsantrasyonu veya hücreler arası alanda kimyasal uyarıcı tarafından yapılan bir tür uyarıdır¹⁰. Elde edilen embriyoların ön implantasyon aşaması uygun bir kültür ortamında devam etmektedir ve geliştirilen embriyolar transfer edilebilmektedir. Bu yöntem ilk kurbağalarda denenmiştir³⁴. Hem terapötik hem de üreme amaçlı

İndüklenmiş Pluripotent Kök Hücreleri

kullanılacak klon üretimi için özellikle önemlidir³⁵. Terapötik klonlama, rejeneratif tıpta nükleer transferin potansiyel kullanımı anlamına gelir³⁶. Bu prosedürü gerçekleştirmenin amacı klonlanmış bir embriyodan pluripotent hücreler elde etmektir. Bu hücreler genetik olarak donör organizma ile eşittir. Bu nedenle terapilerde, hastalık ya da ilaç araştırmalarında uygulanabilen hastaya özgü pluripotent hücreler yaratma kabiliyeti sağlarlar.

Hücre Füzyonuna Bağlı Yeniden Programlama

Somatik hücreler; embriyonik kök hücreler, embriyonik germ ve embriyonal karsinoma gibi pluripotent kök hücreler ile birleştikten sonra bir pluripotent durumu elde edebilmektedir. İlginçtir ki Tada ve arkadaşları somatik hücrelerin etiketli genlerinin metilasyon modelinin embriyonik hücreler ile füzyonundan sonra değişmediğini ancak embriyonik germ hücreleri ile füzyonundan sonra değiştiğini bildirmiştir³⁷. Bu sonuçlar, embriyonik germ hücrelerinin ayrıca metilasyon değişikliği ve hücreler üzerinde asetilasyon etkinliğini içerdiğini göstermektedir. Bunlara ek olarak hibrit hücreler, bazı pluripotent özellikler göstermektedir, bunlar; dokuya özgü genlerin inaktivasyonu, pluripotent özellik ile ilişkili genlerin yeniden aktivasyonu, üçlü germ tabakasında farklılaşma yeteneği, belirli bir epigenetik profil metilasyon kalıplarıdır¹⁰.

Son zamanlarda Butan ve arkadaşları DNA metilasyon aktivitesinde rol alan hücre füzyonunda aktivasyon ile indüklenen sitidin deaminaz'ın (AID) yeniden programlama teknolojisinde kullanıldığını varsaydılar¹⁸. İnsan fibroblastlarının OCT4 ve NANOG promotör bölgesinin fare embriyonik kök hücrelerinin füzyonundan sonra replikasyon ve hücre bölünmesi olmadan demetilasyon gösterdiğini, AID'nin aktif bir DNA demetilaz olarak işlev görebileceğini gösterdiler. Ancak AID rolünün tam anlamıyla açıklanamadığı söylenebilir³⁸. Daha önce de belirtildiği gibi füzyon hibritleri pluripotent özellikler gösterir ancak hücreler pluripotent füzyon partner hücreleri ile aynı değildir. Füzyon kaynaklı yeniden programlamanın çok etkili olmasına rağmen (yaklaşık %95) sonuçta ortaya çıkan hibrit hücreler tetraploidideleri ve pluripotent füzyon ortağı hücrelerinden harici genlerin varlığından dolayı terapötik potansiyel için uygun gözükmemektedir. Bilim adamları bu eksiklik modellerinin çoğunlukla oluşturulmuş dış genlerden kaynaklandığını varsaymaktadır¹⁰.

Transkripsiyon Faktörü Transdüksiyonu

Günümüzde transdüksiyon yöntemi bilim adamları tarafından önerilen indüklenmiş pluripotent hücreleri elde etmek amacı ile kullanılan en popüler yöntemdir. Bu transdüksiyon modelleri somatik hücrelere embriyonik hücrelerdeki özellikle pluripotensiden sorumlu transkripsiyon faktörlerinin tanıtılması ile uyarılmış pluripotent hücrelerin oluşturulmasını kapsar. Bu

transkripsiyon faktörleri 2006'da Takahashi ve Yamanaka tarafından çalışılmıştır. İlk olarak 24 gen tanıtılmıştır. Ancak birkaç yıl sonra, dördünün (Oct-4, Sox-2, Klf ve c-Myc) esas olarak indüklenmiş pluripotent hücrelerinin oluşumu için yeterli olduğunu ileri sürülmüştür^{39,40}. Oct3/4 veya diğer bir isimle Pou5f1 döllenen yumurtada ilk olarak belirlenen genlerdir^{41,42,43}. Blastosistlerin oluşumu için çok önemlidir. Ayrıca bu transkripsiyon faktörünün eksprese edilen oranı hücrenin kaderinde önemli rol oynamaktadır. Oct3/4 ekspresyon oranına göre hücre ya pluripotent seviyede kalır ya da ilkel endoderm ve mezodermin oluşumu ile farklılaşmaya başlar⁴⁴. Oct3/4'ün yanı sıra indüklenmiş pluripotent hücrelerin tespiti için çok önemli olan diğer bir protein DNA'nın küçük oluklarına bağlanan Sox2'dir. Embriyonik kök hücrelerin kendini yenilemesi için gereklidir^{45,46}. Erken embriyonik dönemde germ hücreleri ve epiblastlarda eksprese edilir. Özellikle uv, radyasyon, çeşitli kimyasal ve hatta dış faktörler gibi istenmeyen bir faktör tarafından bastırılırsa blastosistlerin oluşumunda bazı eksikliklere neden olur. Ek olarak hücrelerin pluripotent kapasitesini uyarıcı Oct3/4 ekspresyonunu düzenler. Öte yandan Klf4 hücre bölünmesinden sorumludur ve ekspresyonun da herhangi bir soruna maruz kalırsa hücrelerin G1-S fazında kalmasını sağlar⁴⁷. Bundan dolayı 'G' fazı kontrol noktalarında etkilidir. Aynı zamanda embriyonik kök hücrelerin kendi kendilerini yenileyebilme özellikleri için de gereklidir. Ayrıca Klf'nin p53'ü doğrudan bastırıldığı ve p53 proteininin embriyonik kök hücre farklılaşmaları sırasında NANOG'u baskıladığı gösterilmiştir⁴⁸. Bu nedenle Klf4, NANOG ve diğer embriyonik kök hücrelerine özgü genlerin p53 represyonuyla aktivasyona da katkıda bulunduğu söylenebilir. P53 geni vücutta bir tür tümör baskılayıcı genidir ve bu nedenle Klf-4 fonksiyonu tümör oluşumunda önemli rol oynar⁴⁹. Son olarak c-Myc tümör oluşumuna neden olan bir proteindir. Özellikle farelerde teratoma oluşumunu uyarır. Genellikle Klf-4 ve c-Myc transkripsiyon faktörleri onkogen olarak bilinirler⁵⁰. Bu iki genin tümör oluşum eğilimi nedeniyle Yu ve ark. Yamanaka ve Takahashi'nin çalışmalarından bir yıl sonra Lin28 ve NANOG olan diğer iki önemli transkripsiyon faktörünü İPKH elde edilmesinde kullanılmasını önerdi⁴⁰. Ayrıca c-Myc hücrelerin kromozomal yapısının düzenlenmesi için gereklidir. Bu kök hücre biyolojisinin hücrelerin pluripotent özelliğini anlayabilme de önemli olduğunu göstermektedir. Ayrıca histon asetil-transferaz (HAT) kompleksleri ile birleşir⁵¹. Böylece Oct3/4 ve Sox2'nin kendi hedef lokasyonlarına bağlanmasına izin verir^{52,53}. Önceden bilinen dört ana transkripsiyon faktörünün (Oct4, Sox2, Klf4 ve c-Myc) retroviral transfeksiyonu fare embriyonik fibroblastlarını (MEFC'ler) embriyonik kök hücre benzeri hücrelere dönüştürebilir. Bu indüklenmiş pluripotent hücreler üç germ katmanının hepsine farklılaşabilir ve fare embriyonik kök hücreleri gibi kimeralara katkıda bulunabilir. Yeniden prog-

ramlama için transkripsiyon faktörlerinin transdüksiyonu ile ilgili endişeler bu mekanizmanın verimliliğinden kaynaklanmaktadır. Bu nedenle birçok grup G9a histon metiltransferaz, histon deasetilaz, MEK ve GSK3 sinyallenmesini inhibe eden transkripsiyon faktörlerini ve küçük kimyasal molekülleri birleştirerek İPKH'leri somatik hücrelerden türetme verimliliğini arttırmaya çalışmıştır. Bu çalışmalar temel transkripsiyonel ağırlık kromatin yeniden modellenmesi ve sinyal yolları ile yakından ilişkili olduğunu göstermektedir^{54,55}.

Retroviral vektörler moleküler biyoloji, genetik ve ayrıca klonlama çalışmalarında da yaygın olarak kullanılan yüksek verimlilikte çalışan viral vektörlerdir. Daha önceki çalışmalarda bir retroviral vektör olan Moloney Murin Lösemi virüsü (MMLV) ve transgenleri genellikle embriyonik kök hücrelerde susturulmuş olan 5' MMLV LTR paramotorları tarafından tetiklenmiştir. Aslında yeniden programlama faktörleri İPKH'lerine yeniden programlandıktan sonra DNA metilasyonu ile susturulmuştur. Bununla birlikte, MMLV LTR paramotoru sıklıkla kendiliğinden tekrar aktif hale getirilmiş ve daha sonra İPKH kaynaklı kimerik farelerde tümör oluşumuna neden olan İPKH'lerinin farklılaşması üzerine c-Myc ekspresyonunu tetiklemiştir⁵⁶. Bu kimerik farelerde tümör oluşumuna neden olduğu anlamına gelmektedir⁵⁷. Ayrıca viral genlerin rastgele yerleştirilmeleri konakçı genlerin aktivasyonu veya inaktivasyonu gibi temel genetik modifikasyona neden olabilmektedir. Dolayısı ile de bazı mutasyonlara ve tümör oluşumuna neden olabilmektedir¹¹. Bu nedenle bu sorunları çözmek için birçok çalışma yapılmıştır. Özellikle dışsal gen içermeyen İPKH yetişkin fare hepatositlerinden ve fare embriyonik fibroblastlarından (MEF'ler) adeno viral transfeksiyon ve plazmid transfeksiyonu ile üretilebilmesi amaçlanmıştır⁵⁸. Bu deneyler dört programlama faktörünün geçici ifadesinin somatik hücrelere pluripotent özelliği yeniden kazandırabilmek için önemlidir⁵⁹. Tablo I'de görüldüğü gibi yeniden programlama prosedürünü yürütmek için çok çeşitli taşıyıcı vektörler bulunmaktadır. Somatik hücreler ayrıca Sendai virüsü ve tek polikistronik vektörler ile yeniden programlanmıştır. Ancak kromozoma entegre olmayan vektör sistemleri tarafından yeniden programlama verimliliği retroviral vektör sistemine göre çok daha düşüktür^{60,61}.

Bu dezavantajı önlemek için birkaç grup entegrasyon bağımlı gen taşıyıcı vektörleri loxP bölgesi ile birleştirmiş ve daha sonra Cre rekombinazın geçici ekspresyonu ile konakçı genomdan çıkarılabilmektedir⁶. Tablo I'de indüklenmiş pluripotent hücrelerin yeniden programlanması için transdüksiyon stratejisine yönelik vektörler gösterilmiştir. Dışsal gen içermeyen İPKH üretmek için başka bir yaklaşım transpozitlerin ekspresyonu ile konakçı genomundan çıkarılabilecek mobil genetik materyal olan piggyBac transpozonlarını kullanmaktır⁶².

Tablo I. İPKH elde edilmesi için kullanılan vektör sistemleri ve verimlilikleri

Tür	Vektör Sistemi	Verimlilik	Yıl
Fare	Retrovirus	10 ⁻⁴	2006
Entegre olmamış vektör			
Fare	Adenovirüs	10 ⁻⁶ -10 ⁻⁴	2008
İnsan	Adenovirüs	2x10 ⁻⁶	2009
İnsan	Sendai Virüs	10 ⁻³ -10 ⁻²	2009
Fare	Plasmid	10 ⁻⁶ -2x10 ⁻⁵	2008
İnsan	Episomal Vektör	10 ⁻⁶ -2x10 ⁻⁵	2009
İnsan	Episomal Plasmid Vektör	1x10 ⁻³ -3x10 ⁻⁴	2011
İnsan	Mini dairesel vektör	5x10 ⁻³	2010
Fare	Liposomal magnetofesyon	4x10 ⁻⁴	2012
Entegrasyon sonrası delesyon			
İnsan	Retroviral transfeksiyon+ Cre Vektör	-	2012
Fare/İnsan	Piggy Back Transposon	3x10 ⁻⁴	2009
Fare/İnsan	Piggy Back Transposon	-	2009
DNA'sız Vektör Sistemi			
Fare	Füzyon Protein Transdüksiyonu	6x10 ⁻³	2009
İnsan	Füzyon Protein Transdüksiyonu	10 ⁻⁴	2009
Fare/İnsan	mRNA Transdüksiyonu	1x10 ⁻³	210
Kimyasal İndüksiyon			
Fare	Küçük Molekül Bileşenleri	2x10 ⁻³	2013

2009'da iki grup DNA'sız (protein temelli) İPKH'lerin Shen Ding ve Kim'in yöntemleri olan rekombinant proteinler kullanılarak dört yeniden programlama faktörü ile fare ve insan fibroblastlarından elde edildiğini göstermiştir⁶³. Başka bir yaklaşım ise proteinlerin somatik hücrelerden transdüksiyonunda nükleik asit kullanmadan yeniden programlama faktörlerini kodlayan sentetik mRNA'ların somatik hücrelere aktarılması ile İPKH üretilmesinin daha verimli ve güvenli bir yol olması üzerine Rossi Grubu tarafından çalışılmıştır⁶⁴. Sentetik mRNA'lar insandaki interferon aracılı doğal bağışıklık tepkisi nedeniyle sitotoksositeye neden olabilir. Dışsal gen tek iplikli RNA'nın (ssRNA) memeli hücrelerinde interferon ve NF-κB'ye bağlı yollar yoluyla antiviral savunmayı aktive ettiği bilinmektedir. Aynı zamanda bu sentetik mRNA düşük transkripsiyon etkinliği ve verilen mRNA'nın kararsızlığı gibi bazı negatif etkilere neden olabilmektedir⁶⁵. Bunlara ek olarak son zamanlarda yapılan çalışmalar ile viral olmayan vektör sistemleri kullanılarak da İPKH eldesinin mümkün olduğu gösterilmiştir. Varlı ve ark. lipid bazlı bir nano-taşıyıcı sistemi dizayn ederek ilk kez fare fibroblast hücrelerini yeniden programlanması amacı ile kullanmışlardır⁶⁶.

İndüklenmiş Pluripotent Kök Hücre Karakterizasyonu

Tanımlama prosedürü ayrıca karakterizasyon olarak da adlandırılabilir ve aslında İPKH'lerin pluripotent özelliğe sahip olan embriyonik kök hücreler ile benzerliğini göstermek amaçlanmaktadır. İlk belirleme yöntemi olarak elde edilen hücreler mikroskopla incelenmesidir. Embriyonik kök hücreler uzun süreli büyüme ve kendini yenileme özelliklerine sahip olmalıdır. Bu nedenle bilim adamları hücrenin sağlıklı görüldüğünü ve farklılaşmadığını görmek için kültürleri mikroskopla inceler. İndüklenmiş pluripotent hücrelerin morfolojisi mikroskop altındaki embriyonik kök hücrelerle benzerdir¹¹.

İndüklenmiş Pluripotent Kök Hücreleri

Mikroskop görüntülerinin incelenmesinin yanında bilim insanları genellikle NANOG, Sox2, Klf4, c-Myc, LIN28 ve Oct3/4 olan farklılaşmamış hücrelerinin sahip olduğu transkripsiyon faktörlerinin varlığını araştırabilmektedir⁶⁷. Bu yöntemde yeniden programlama ile değiştirilen hücrelerin PCR sonuçları karşılaştırılabilir⁶⁸. Diğer taraftan da farklılaşmamış hücrelerin hücre yüzey belirteçleri incelenebilmektedir. Ayrıca SCID farelerine cilt altı implantasyon uygulaması ile teratom oluşumu da takip edilmektedir. Mikroskop altında kromozom incelemesi G fazının tanımlanması için başka bir seçenek de olabilir⁶⁹. Hücreler metafaz anında durdurulur ve ışık mikroskobu altında incelendikten sonra Giemsa ile boyanır. Böylece karyotip incelenmesi yapılabilmektedir. Ayrıca DNA parmak izi olan ve DNA metilasyonunun analizi olan indüklenmiş pluripotent hücreler için genomik karakterizasyonlar da kullanılabilir. Son olarak pluripotent kapasitesi incelenebilir⁷⁰. Bu yolla kültürlerde hücrelerin kendiliğinden farklılaşması incelemek, hücrelerin üç germ tabakasını elde etmesini incelemek ve enjeksiyon prosedürü ile fare teratoma tümör oluşumunun incelenmesi gibi özellikler İPKH'lerin karakterizasyonu için kullanılan en temel metotlardır. Bu metotların birkaç tanesinin bir arada kullanımı elde edilen hücrelerin kimlik tespiti için kullanılabilir.

Pluripotent kök hücreleri elde ettiğimizi bu yöntemler ile onayladıktan sonra bu hücreler birçok farklı özelleşmiş hücre tipini elde etmek amacı ile kullanılabilirler. Şekil 6 bize kısa bir özet niteliği taşımaktadır.



Şekil 6.

Kök hücrelerden türetilen somatik hücre çeşitleri

İndüklenmiş Pluripotent Kök Hücrelerin Rejenaratif Tıptaki Yeri

Bilindiği üzere İPKH'ler insan kan, keratinosit ve dermal fibroblast hücrelerinden yüksek verimlilikle elde edilebilmektedir^{71,72,73}. Ayrıca İPKH'lerin elde edilmesi ile embriyonik kök hücreler ile ilgili yaşanan kaynak sıkıntısı ve etik sorunların da önüne geçilmesi

amaçlanmaktadır. Bu kolay erişim özelliklerinden dolayı İPKH'ler özellikle hastalık modelleme, ilaç taramaları için kullanılmakta ve ayrıca gelecekte klinik tedavide olog hücre naklinin en önemli potansiyeli olarak görülmektedir. Çoğu durumda İPKH'lerin hastalıkla ilgili hücre tipine in vitro farklılaşması bildirilmiştir ve literatürde hastaya özgü İPKH'lerin belirli hastalık özellikleri sergilediğini öne süren birçok çalışma bulunmuştur. Örneğin spinal müsküler atrofi (SMA) hastalarından türetilen İPKH'lerin in vitro farklılaşması bu hastalık sırasında görülen motor nöronların gelişimsel kaybını yansıtabilen progresif motor nöron kaybını göstermiştir. Sergilenmekte olan bu in vitro çalışmalar ile İPKH teknolojisini kullanarak hastalık modellemesinin gerçekte uygulanabilir olabileceğine dair kanıtlar elde edilmiştir⁷⁴. Bazı eksikliklerin neden olduğu çeşitli hastalık türleri İPKH'ler kullanılarak incelenmiştir. Park ve arkadaşları hastalık modelleri ve ilaç keşfi çalışmaları için Adenozin deaminaz eksikliğine bağlı şiddetli immün yetmezlik (ADA-SCID), Shwachman-Bodian-Diamond sendromu (SBDS), Gaucher hastalığı (GD) tip III gibi çeşitli hastalıkları kaynağını insan vücudu olan İPKH'ler kullanarak anlamaya çalışmışlardır. Çalışmalarını dermal fibroblastlar veya kemik iliğinden türetilmiş mezenkimal kök hücreleri kullanarak ve dört veya üç (c-Myc transkripsiyon faktörü hariç) transkripsiyon faktörünün transdüksiyonu yoluyla insan İPKH'lerinin üretimi için kullanmışlardır. Çalışmalarından ADA-SCID, SBDS ve Gaucher hastalığı tip III'ün otozomal resesif olan konjenital bozukluklar gibi klasik bir Mendel Kalıtım tarzında kalıtsal olduğu göstermişlerdir. Yapılan çalışmada hastalıkların normal hematopoez ve immünojenik fonksiyon için hayati öneme sahip genlerdeki nokta mutasyonlardan kaynaklandığı gösterilmiştir^{75,76}. Başka bir açıdan terapötik rejenerasyon için İPKH'lerin transplantasyonu ile ilgili olarak şimdiye kadar ki en ilgi çekici çalışma İPKH'lerden türetilen hematopoietik hücrelerin orak hücreli aneminin insanlaştırılmış fare modelinde kan hücresi fenotipini azaltabilmesi olmuştur. Çalışma da İPKH'ler insan hemoglobin sekansında bir mutasyon taşıyan transgenik bir fareden türetilmiştir ve ardından homolog rekombinasyon yoluyla genetik olarak düzeltilmiştir. Düzeltilmiş İPKH'lerin hematopoietik progenitörlere in vitro farklılaşması ve ardından orijinal transgenik farelere transplantasyonu normal hemoglobin seviyelerinin restorasyonunu geliştirmiş bir fenotip ile sonuçlanmıştır⁷⁷. Diğer organlar için de benzer nakil temelli yaklaşımlar bildirilmiştir. Örneğin fare İPKH'lerinden türetilen kısmen saflaştırılmış dopaminergik nöronlar Parkinson hastalığının sıçan modelinde klinik semptomlarını iyileştirmeyi başarmıştır⁷⁸. Benzer şekilde insan İPKH'lerinden türetilmiş hücrelerin deneysel olarak yaralanan kemirgen kalbine transplantasyonu sonucunda da kardiyak kasılma fonksiyonunda bir dereceye kadar kısa vadeli fonksiyonel iyileşme göstermiştir⁷⁹. Moad ve arkadaşları ise insan prostat

ve idrar yolu hücrelerini İPKH eldesi için ve ayrıca bu hücrelerinin farklılaşmalarını düzenleyen mekanizmaları incelemek için kullanılmışlardır. Çalışmalarda kullanılan hücreler farklı yaş aralıklarının da bulunan erkek ve kadın hastalardan alınan biyopsi örneklerinden sağlanmıştır. Çalışmalarıyla mesane, prostat ve üreter stromal fibroblastlarının, pluripotent özellik kazandırmak üzere yeniden programlanması amaçlanmıştır. Daha sonra transdüksiyona tabi tutulan stromal hücrelerin homojenliği hücre belirteçleri kullanılarak gerçek zamanlı ters transkripsiyon-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile doğrulanmıştır. Doğrulama; CD24 epiteli, CD45 hematopoietik, von Willebrand faktör endoteli, CD146 endotelyal, a-düz kas aktin [SMA] stromal düz kası ve Thy-1 hücre yüzey antijeni [CD90] gibi belirteçler kullanılarak saptanmıştır. Prostat kaynaklı İPKH'lerden prostat dokusunun başarılı bir şekilde oluştuğu gözlemlenmiştir. Mesane ve üreter kaynaklı İPKH'ler de karakteristik EKH morfolojisi, ilgili belirteçlerin ekspresyonu ve üç germ tabakasının da üretilmesi gözlemlenerek pluripotent özelliklerin kazandırıldığı böylece tespit edilmiştir. Geleneksel cilt hücrelerinden türetilen İPKH'lerin aksine, prostat kaynaklı İPKH'ler, androjen reseptörü ve prostata özgü antijen indüksiyonu ile karakterize edilen prostat epiteline özgü farklılaşma oluşturma konusunda başarılı sonuçlar göstermiştir. Benzer sonuçlar üreter kaynaklı İPKH'ler için de belirtilmiştir. Ürotelyal spesifik belirteçlerin ekspresyonunda da gösterildiği gibi mesane farklılaşması ciltten türetilen İPKH'ler ile karşılaştırıldığında daha etkili olduğu gösterilmiştir. Aslında yapılan çalışmalar ile aynı zamanda deri fibroblastlarından türetilen İPKH'lere kıyasla; insan prostatı ve idrar yolu dokusu kendi ana organ soylarına geri farklılaştırılabilen İPKH'leri oluşturmak için kullanılabilmesi anlaşılmıştır. Özellikle de prostat kaynaklı İPKH'ler ve üreter kaynaklı İPKH'lerin nesli normal ve hastalıklı prostat ve mesane biyolojisi çalışmaları için önemli bir potansiyel sunabileceği ve uygun bir erişime hazır model sağlayabileceğini göstermiştir.⁷⁶ Kazuki ve arkadaşları ise bir insan Duchhene Musküler Distrofi (DMD) hastasından alınan İPKH'lerdeki genetik eksikliği düzeltmeye odaklanmışlardır. Tam Distrofin (DYS) dizisinin ifadesi için İnsan Yapay Kromozomu (İYK) kullandılar. Bunu İPKH'lerin oluşturulması için DMD hastasından alınan fibroblastları kullandılar. İYK, Mikro-hücre aracılı kromozom transferi (MMCT) kullanılmasıyla *DYS-İYK* (İYK'de tam genomik distrofin dizisi) aktarımı ile İPKH'lerde bulunan Distrofin genindeki silinme veya mutasyonun düzeltilmesi için kullanılmıştır⁸⁰. İPKH'ler ayrıca hepatositlerin işlev kaybının neden olduğu rahatsızlıklar için hepatosit eldesi amacı ile kullanılabilir. İPKH'ler çeşitli karaciğer problemleri için hepatosit üretimi için umut vaad edicidir. İPKH'ler aynı zamanda farklı dokuların onarımı için çeşitli hücrelerin üretimi için de kullanılabilir. Örneğin kalp kapakçıkları, damarlar ve iskemik

dokuların onarımı için kardiyovasküler hücrelerin elde edilmesi amacıyla kullanılabilir. Ancak bu uygulamalar da tedavi sonrası olumsuz etkiler ya da büyük miktarlarda saf ve kaliteli hücreler oluşturmak için protokollerin standardizasyonu gibi sınırlamalar karşımıza çıkmaktadır. Bu engeller bir kez aşıldıktan sonra İPKH'lerin kardiyovasküler hücreleri oluşturmak ve ilgili hastalıkların incelenmesi için uygun zemin hazırlanacağı düşünülmektedir⁸¹. Başka bir açıdan İPKH'ler birçok hücre ölümünden kaynaklanan çeşitli dejeneratif hastalıkların gen terapisi ile tedavisini de mümkün kılmıştır. Özellikle de gözün retina dejenerasyonunun görme bozukluğuna neden olduğu bilinen Retinitis pigmentosa (RP) hastalığının tedavisini de İPKH'lerin kullanılması karşımıza çıkmaktadır. İnsan kaynaklı fibroblast hücrelerin, lentiviral vektör transdüksiyonu yardımıyla İPKH eldesi için kullanılmıştır. Bunların çubuk foto reseptör hücrelerine farklılaştığı gösterilmiştir. Yapılan çalışma ile retina pigmentli epitelde farklılaşmasının Retinal Pigmentoza ve Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu (AMD) hastaları tedavisi için faydalı olduğu gösterilmiştir⁸². Kısaca hücresel pluripotent özelliklerin ve yeniden programlanmanın moleküler mekanizmalarının anlaşılmasında birtakım ilerlemeler kaydedilmesi gerekmesine rağmen İPKH teknolojisi kullanılarak yeni tedavi yaklaşımlarının ve ilaçların keşfedilebilmesi olasılığı, hastalık modellerinin oluşturulması ve temel/klinik çalışmaların hız kazanması sağlanmaktadır.

Sonuç

Sonuç olarak günümüzde kök hücre çalışmaları embriyonik kök hücrelerinin eldesinin zor ve meşakkatli oluşu aynı zamanda etik konulardan kaynaklanan sorunlardan dolayı yönünü İPKH'lerin elde edilmesine çevirmiştir. İndüklenmiş pluripotent kök hücreler hücresel tedaviler ve kişiye özel tedaviler için iyi bir kaynak olarak popülerliğini korumaktadır. Bu hücrelerin eldesi için birçok farklı yöntem denenmiş ve denenmeye de devam etmektedir. Ayrıca çeşitli genetik hastalık modeline sahip hücrelerden indüklenmiş pluripotent hücrelerin eldesi ve fonksiyonel verimliliklerinin artırılması başlıca çalışmalar arasında yerini almıştır. Bu konu ile ilgili çalışmaların hız kesmeden devam edeceği ve bilim insanlarının azminin bizlere umut olacağı aşikardır.

Kaynaklar

1. El-Badri N, Ghoneim MA. Mesenchymal stem cell therapy in diabetes mellitus: Progress and challenges. *J Nucleic Acids*. 2013. doi:10.1155/2013/194858
2. Pileggi A. Mesenchymal stem cells for the treatment of diabetes. *Diabetes*. 2012. doi:10.2337/db12-0355
3. Deshmukh RS, Kovács KA, Dinnyés A. Drug discovery models and toxicity testing using embryonic and induced pluripotent

İndüklenmiş Pluripotent Kök Hücreleri

- stem-cell-derived cardiac and neuronal cells. *Stem Cells Int.* 2012. doi:10.1155/2012/379569
- Spitalieri P, Talarico VR, Murdocca M, Novelli G, Sangiuolo F. Human induced pluripotent stem cells for monogenic disease modelling and therapy. *World J Stem Cells.* 2016. doi:10.4252/wjsc.v8.i4.118
 - Amabile G, Meissner A. Induced pluripotent stem cells: current progress and potential for regenerative medicine. *Trends Mol Med.* 2009. doi:10.1016/j.molmed.2008.12.003
 - Soldner F, Hockemeyer D, Beard C, et al. Parkinson's Disease Patient-Derived Induced Pluripotent Stem Cells Free of Viral Reprogramming Factors. *Cell.* 2009. doi:10.1016/j.cell.2009.02.013
 - Bunge MB. Novel combination strategies to repair the injured mammalian spinal cord. *J Spinal Cord Med.* 2008. doi:10.1080/10790268.2008.11760720
 - Thomson JA. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science (80-).* 1998;282(5391):1145-1147. doi:10.1126/science.282.5391.1145
 - Cheung TH, Rando TA. Molecular regulation of stem cell quiescence. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2013. doi:10.1038/nrm3591
 - Kim JS, Choi HW, Choi S, Do JT. Reprogrammed pluripotent stem cells from somatic cells. *Int J Stem Cells.* 2011;4(1):1-8. doi:10.15283/ijsc.2011.4.1.1
 - Avçılar H, Saraymen B, Özturan OÖ, Köker MY. Embriyonik Kök Hücreler ve İndüklenmiş Pluripotent Kök Hücreler. *Asthma Allergy Immunol.* 2017. doi:10.21911/aai.22
 - Ateş U. Kök hücreyi tanıyalım. *FNG Bilim Tıp Transplant Derg.* 2016. doi:10.5606/fng.transplantasyon.2016.004
 - Kansu Emin. Kök hücre biyolojisi ve plastisitesinde güncel kavramlar. *Hacettepe Med J.* 2005.
 - Martin-Rendon E, Watt SM. Exploitation of stem cell plasticity. *Transfus Med.* 2003. doi:10.1111/j.1365-3148.2003.00462.x
 - Santoro A, Vlachou T, Carminati M, Pelicci PG, Mapelli M. Molecular mechanisms of asymmetric divisions in mammary stem cells. *EMBO Rep.* 2016. doi:10.15252/embr.201643021
 - Kıvanç M, Öztürk Ş, Gökalp S, Özdemir İ, Tuğlu İ. Adipoz Kaynaklı Kök Hücreler ve Uygulama Alanları. *Cukurova Med J.* 2015. doi:10.17826/cutf.44976
 - Erdal Y, Seçkin UD. Klinik çalışmalar açısından güncel mezenkimal kök hücre uygulamaları. *İstanbul Bilim Üniversitesi Florence Nightingale Transplant Derg.* 2017.
 - Takahashi K, Yamanaka S. Induction of Pluripotent Stem Cells from Mouse Embryonic and Adult Fibroblast Cultures by Defined Factors. *Cell.* 2006. doi:10.1016/j.cell.2006.07.024
 - Doss MX, Koehler CI, Gissel C, Hescheler J, Sachinidis A. Embryonic stem cells: A promising tool for cell replacement therapy. *J Cell Mol Med.* 2004. doi:10.1111/j.1582-4934.2004.tb00471.x
 - Keller G. Embryonic stem cell differentiation: Emergence of a new era in biology and medicine. *Genes Dev.* 2005. doi:10.1101/gad.1303605
 - Gardner RL, Brook FA. Reflections on the biology of embryonic stem (ES) cells. *Int J Dev Biol.* 1997;41(2):235-243. doi:10.1387/ijdb.9184330
 - Evans MJ, Kaufman MH. Establishment in culture of pluripotential cells from mouse embryos. *Nature.* 1981. doi:10.1038/292154a0
 - Shen H, Zhang L, Liu M, Zhang Z. Biomedical applications of graphene. *Theranostics.* 2012;2(3):283-294. doi:10.7150/thno.3642
 - Nichols J, Evans EP, Smith AG. Establishment of germ-line-competent embryonic stem (ES) cells using Differentiation Inhibiting Activity. *Development.* 1990.
 - Dahéron L, Opitz SL, Zachres H, et al. LIF/STAT3 signaling fails to maintain self-renewal of human embryonic stem cells. *Stem Cells.* 2004;22(5):770-778.
 - Xiao L, Yuan X, Sharkis SJ. Activin A Maintains Self-Renewal and Regulates Fibroblast Growth Factor, Wnt, and Bone Morphogenic Protein Pathways in Human Embryonic Stem Cells. *Stem Cells.* 2006. doi:10.1634/stemcells.2005-0299
 - Thomson JA, Itskovitz-eldor J, Shapiro SS, et al. Derivation of pluripotent epiblast stem cells from mammalian embryos. *Nature.* 2013. doi:10.1101/gad.1811609
 - Canals I, Ginisty A, Quist E, et al. Rapid and efficient induction of functional astrocytes from human pluripotent stem cells. *Nat Methods.* 2018. doi:10.1038/s41592-018-0103-2
 - Patapoutian A, Wold BJ, Wagner RA. Evidence for developmentally programmed transdifferentiation in mouse esophageal muscle. *Science (80-).* 1995. doi:10.1126/science.270.5243.1818
 - González F, Boué S, Belmonte JCI. Methods for making induced pluripotent stem cells: Reprogramming à la carte. *Nat Rev Genet.* 2011. doi:10.1038/nrg2937
 - Can A. A concise review on the classification and nomenclature of stem cells. *Turkish J Hematol.* 2008.
 - Pralong D, Mroziak K, Occhiodoro F, et al. A novel method for somatic cell nuclear transfer to mouse embryonic stem cells. *Cloning Stem Cells.* 2005;7(4):265-271.
 - Fulka J, Loi P, Fulka H, Ptak G, Nagai T. Nucleus transfer in mammals: Noninvasive approaches for the preparation of cytoplasts. *Trends Biotechnol.* 2004. doi:10.1016/j.tibtech.2004.04.002
 - Briggs R, King TJ. Transplantation of living nuclei from blastula cells into enucleated frogs' eggs. *Proc Natl Acad Sci.* 1952. doi:10.1073/pnas.38.5.455
 - Wernig M, Meissner A, Foreman R, et al. In vitro reprogramming of fibroblasts into a pluripotent ES-cell-like state. *Nature.* 2007. doi:10.1038/nature05944
 - Seyalioğlu İ, Şenel Eraslan B, Hot İ, Demircan YT, Çetin G. Klonlamaya Genetik, Etik ve Hukuksal Açından Yaklaşım. *Adli Tıp Derg.* 2007.
 - Tada S, Tada T, Lefebvre L, Barton SC, Surani MA. Embryonic germ cells induce epigenetic reprogramming of somatic nucleus in hybrid cells. *EMBO J.* 1997. doi:10.1093/emboj/16.21.6510
 - Bhutani N, Brady JJ, Damian M, Sacco A, Corbel SY, Blau HM. Reprogramming towards pluripotency requires AID-dependent DNA demethylation. *Nature.* 2010. doi:10.1038/nature08752
 - Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, et al. Induction of Pluripotent Stem Cells from Adult Human Fibroblasts by Defined Factors. *Cell.* 2007. doi:10.1016/j.cell.2007.11.019
 - Yu J, Vodyanik MA, Smuga-Otto K, et al. Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells. *Science (80-).* 2007. doi:10.1126/science.1151526
 - Schöler HR, Ruppert S, Suzuki N, Chowdhury K, Gruss P. New type of POU domain in germ line-specific protein Oct-4. *Nature.* 1990. doi:10.1038/344435a0
 - Okamoto K, Okazawa H, Okuda A, Sakai M, Muramatsu M, Hamada H. A novel octamer binding transcription factor is differentially expressed in mouse embryonic cells. *Cell.* 1990. doi:10.1016/0092-8674(90)90597-8
 - Abed M, Kenyagin-Karsenti D, Boico O, Orian A. DamID: A methylation-based chromatin profiling approach. *Methods Mol Biol.* 2009. doi:10.1007/978-1-60327-414-2_11
 - Saigal S, Bhargava A. Stem cell - is there any role in tumorigenic activity. *Turk Patoloji Dergisi/Turkish J Pathol.* 2011. doi:10.5146/tjpath.2011.01055
 - Boyer LA, Tong IL, Cole MF, et al. Core transcriptional regulatory circuitry in human embryonic stem cells. *Cell.* 2005. doi:10.1016/j.cell.2005.08.020

46. Loh YH, Wu Q, Chew JL, et al. The Oct4 and Nanog transcription network regulates pluripotency in mouse embryonic stem cells. *Nat Genet.* 2006. doi:10.1038/ng1760
47. Zhao W, Hisamuddin IM, Nandan MO, Babbin BA, Lamb NE, Yang VW. Identification of Krüppel-like factor 4 as a potential tumor suppressor gene in colorectal cancer. *Oncogene.* 2004. doi:10.1038/sj.onc.1207067
48. Rowland BD, Bernards R, Peeper DS. The KLF4 tumour suppressor is a transcriptional repressor of p53 that acts as a context-dependent oncogene. *Nat Cell Biol.* 2005. doi:10.1038/ncb1314
49. Li Y, McClintick J, Zhong L, Edenberg HJ, Yoder MC, Chan RJ. Murine embryonic stem cell differentiation is promoted by SOCS-3 and inhibited by the zinc finger transcription factor Klf4. *Blood.* 2005. doi:10.1182/blood-2004-07-2681
50. Sevim H, Gürpınar ÖA. İndüklenmiş Pluripotent Kök Hücreler Ve Uygulamaları{Dotless}. *Marmara Med J.* 2012. doi:10.5472/MMJ.2011.01922.1
51. McMahon SB, Wood MA, Cole MD. The Essential Cofactor TRRAP Recruits the Histone Acetyltransferase hGCN5 to c-Myc. *Mol Cell Biol.* 2000. doi:10.1128/mcb.20.2.556-562.2000
52. Adhikary S, Eilers M. Transcriptional regulation and transformation by Myc proteins. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2005. doi:10.1038/nrm1703
53. Fernandez PC, Frank SR, Wang L, et al. Genomic targets of the human c-Myc protein. *Genes Dev.* 2003. doi:10.1101/gad.1067003
54. Huangfu D, Maehr R, Guo W, et al. Induction of pluripotent stem cells by defined factors is greatly improved by small-molecule compounds. *Nat Biotechnol.* 2008. doi:10.1038/nbt1418
55. Silva J, Barrandon O, Nichols J, Kawaguchi J, Theunissen TW, Smith A. Promotion of reprogramming to ground state pluripotency by signal inhibition. *PLoS Biol.* 2008. doi:10.1371/journal.pbio.0060253
56. Bayart E, Cohen-Haguenauer O. Technological Overview of iPS Induction from Human Adult Somatic Cells. *Curr Gene Ther.* 2013. doi:10.2174/1566523211313020002
57. Verfaillie C. The undoing of differentiation by four defined factors: A big step forward towards generating patient specific pluripotent stem cells. *J Hepatol.* 2008. doi:10.1016/j.jhep.2008.08.007
58. Abad M, Mosteiro L, Pantoja C, et al. Human and Mouse Induced Pluripotent Stem Cells Are Differentially Reprogrammed in Response to Kinase Inhibitors. *Stem Cell Reports.* 2015. doi:10.1002/stem.2071
59. Chatterjee S, Chaklader M, Basak P, et al. An animal model of chronic aplastic bone marrow failure following pesticide exposure in mice. *Int J Stem Cells.* 2010. doi:10.15283/ijsc.2010.3.1.54
60. Egashira T, Seki T, Yuasa S, et al. Generation of induced pluripotent stem cells in healthy volunteers and patients with hereditary heart disease. *J Mol Cell Cardiol.* 2010. doi:10.1016/j.yjmcc.2010.03.009
61. Ramos-Mejia V, Muñoz-Lopez M, Garcia-Perez JL, Menendez P. iPSC lines that do not silence the expression of the ectopic reprogramming factors may display enhanced propensity to genomic instability. *Cell Res.* 2010. doi:10.1038/cr.2010.125
62. Plews JR, Li JL, Jones M, et al. Activation of pluripotency genes in human fibroblast cells by a novel mRNA based approach. *PLoS One.* 2010. doi:10.1371/journal.pone.0014397
63. Zhou H, Wu S, Joo JY, et al. Generation of Induced Pluripotent Stem Cells Using Recombinant Proteins. *Cell Stem Cell.* 2009;4(5):381-384. doi:10.1016/j.stem.2009.04.005
64. Warren L, Manos PD, Ahfeldt T, et al. Highly efficient reprogramming to pluripotency and directed differentiation of human cells with synthetic modified mRNA. *Cell Stem Cell.* 2010. doi:10.1016/j.stem.2010.08.012
65. Kim JS, Choi HW, Choi S, Do JT. Reprogrammed pluripotent stem cells from somatic cells. *Int J stem cells.* 2011;4(1):1.
66. Varli HS, Alkan F, Demirbilek M, Türkoğlu N. A virus-free vector for the transfection of somatic cells to obtain iPSC. *J Nanoparticle Res.* 2019;21(11). doi:10.1007/s11051-019-4668-1
67. Maherali N, Sridharan R, Xie W, et al. Directly Reprogrammed Fibroblasts Show Global Epigenetic Remodeling and Widespread Tissue Contribution. *Cell Stem Cell.* 2007. doi:10.1016/j.stem.2007.05.014
68. Keller GM. In vitro differentiation of embryonic stem cells. *Curr Opin Cell Biol.* 1995. doi:10.1016/0955-0674(95)80071-9
69. Stojkovic M. Derivation of Human Embryonic Stem Cells from Day-8 Blastocysts Recovered after Three-Step In Vitro Culture. *Stem Cells.* 2004. doi:10.1634/stemcells.22-5-790
70. Gokhale PJ, Andrews PW. Characterization of human pluripotent stem cells. 2013.
71. Haase A, Olmer R, Schwanke K, et al. Generation of Induced Pluripotent Stem Cells from Human Cord Blood. *Cell Stem Cell.* 2009. doi:10.1016/j.stem.2009.08.021
72. Lowry WE, Richter L, Yachechko R, et al. Generation of human induced pluripotent stem cells from dermal fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008. doi:10.1073/pnas.0711983105
73. Aasen T, Raya A, Barrero MJ, et al. Efficient and rapid generation of induced pluripotent stem cells from human keratinocytes. *Nat Biotechnol.* 2008. doi:10.1038/nbt.1503
74. Ebert AD, Yu J, Rose FF, et al. Induced pluripotent stem cells from a spinal muscular atrophy patient. *Nature.* 2009. doi:10.1038/nature07677
75. Park IH, Arora N, Huo H, et al. Disease-Specific Induced Pluripotent Stem Cells. *Cell.* 2008. doi:10.1016/j.cell.2008.07.041
76. Singh VK, Kalsan M, Kumar N, et al. Induced pluripotent stem cells : applications in regenerative medicine , disease modeling , and drug discovery. 2015;3(February):1-18. doi:10.3389/fcell.2015.00002
77. Hanna J, Wernig M, Markoulaki S, et al. Treatment of sickle cell anemia mouse model with iPS cells generated from autologous skin. *Science (80-).* 2007. doi:10.1126/science.1152092
78. Wernig M, Zhao JP, Pruszak J, et al. Neurons derived from reprogrammed fibroblasts functionally integrate into the fetal brain and improve symptoms of rats with Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008. doi:10.1073/pnas.0801677105
79. Zhang J, Wilson GF, Soerens AG, et al. Functional cardiomyocytes derived from human induced pluripotent stem cells. *Circ Res.* 2009. doi:10.1161/CIRCRESAHA.108.192237
80. Kazuki Y, Hiratsuka M, Takiguchi M, et al. Complete genetic correction of iPS cells from duchenne muscular dystrophy. *Mol Ther.* 2010. doi:10.1038/mt.2009.274
81. Mahla RS. Stem cells applications in regenerative medicine and disease therapeutics. *Int J Cell Biol.* 2016. doi:10.1155/2016/6940283
82. Li Y, Tsai YT, Hsu CW, et al. Long-term safety and efficacy of human-induced pluripotent stem cell (iPS) grafts in a preclinical model of retinitis pigmentosa. *Mol Med.* 2012;18(9):1312-1319. doi:10.2119/molmed.2012.00242

DERLEME

Fiziksel Aktivitenin Kısıtlanması: Yetişkin ve Yaşlı Yetişkin Bireyler Arasındaki Farklılıklar

Ecem Büşra DEĞER, Selma Arzu VARDAR

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Edirne.

ÖZET

Fiziksel hareketsizlik, vücut yapılarının ve işlevlerinin genelde azalma eğilimi gösterdiği ve kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon, tip 2 diyabet, dislipidemi gibi hastalıkların oluşumu açısından risk artışına neden olan bir süreçtir. Koronavirüs (Covid-19) pandemisi ileri yaşlı kişilerde fiziksel aktivite düzeylerinin azalmasına, fiziksel hareketsizliğin artmasına neden olmuştur. Fiziksel aktivite düzeyinin azalmasına neden olan bu pandemi döneminde ileri yaştaki bireylerin fiziksel hareketsizlik durumundan etkilenme riskleri genç yaşlardaki bireylere göre daha fazladır. Bu derlemede, fiziksel aktivite azlığının yaşlıların kas iskelet sisteminde ve performansında yaratacağı değişimler ile kronobiyolojik değişimler incelenmektedir. Ayrıca yetişkinler (18-64 yaş) ile yaşlı yetişkinler (≥65 yaş) arasında metabolik süreçler, kardiyak ve bağışıklık sistemi açısından görülen farklılıklar üzerinde durulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Yaşlanma. Pandemi. Fiziksel hareketsizlik. Egzersiz.

Restriction of Physical Activity: Differences Between Adults and Older Adult Individuals

ABSTRACT

Physical inactivity is a process in which body structures and functions generally tend to decrease and increase the risk of diseases such as cardiovascular diseases, hypertension, type 2 diabetes and dyslipidemia. The coronavirus (Covid-19) pandemic caused a decrease in physical activity levels and increased physical inactivity in elderly subjects. In this pandemic period, which causes a decrease in the level of physical activity, elderly individuals more affected by physical inactivity than younger individuals. In this review, the changes caused by lack of physical activity in the musculoskeletal system and performance of the elderly and the chronobiological changes are examined. In addition the differences in metabolic processes, cardiac and immune systems between adults (18-64 years) and older adults (≥65 years) are emphasized.

Key Words: Aging. Pandemic. Physical Inactivity. Exercise.

Günümüzde SARS-CoV-2 virüsü küresel bir endişe kaynağıdır ve koronavirüs (Covid-19) pandemisi mortalite ve morbidite ile ilişkili olağanüstü bir halk sağlığı sorunu oluşturmaktadır¹. Birçok ülke Covid-19 yayılımını önlemek amacıyla çeşitli kısıtlamalar getirmiş; toplumun çoğunluğuna evde kalmalarını öner-

miştir. Ancak bu kısıtlamalar günlük faaliyetleri kaçınılmaz olarak etkilemiş ve fiziksel aktivite düzeyinin azalmasına, fiziksel hareketsizliğin artmasına neden olmuştur².

Fiziksel aktivite ve fiziksel hareketsizlik günümüzde ayrıntılı açıklanmaya ve araştırılmaya değer, birbiri ile bağlantılı iki kavram olarak tanımlanmaktadır. Fiziksel aktivite iskelet kaslarının kasılması ile kişilerde enerji tüketiminin bazal seviyenin üzerine çıktığı vücut hareketleri olarak tanımlanırken; fiziksel hareketsizlik, sağlığın sürdürülmesi ya da erken ölümün önlenmesi için gerekenden az seviyelerde fiziksel aktivite yapılması olarak tanımlanmaktadır³. Fizyolojik açıdan bakıldığında, fiziksel hareketsizlik, hücrelerden organlara kadar vücut yapılarındaki işlevlerin genelde azalma eğilimi gösterdiği bir süreçtir. Ancak, ileri yaşta olan kişilerin pandemi sürecinde belirgin şekilde maruz kaldıkları fiziksel hareketsizlik durumundan genç yaşlardaki bireylere göre daha çok etkilenmeleri olasıdır. Bu derlemede, fiziksel aktivite azlığının yaşlıların kas iskelet sisteminde ve performansında yara-

Geliş Tarihi: 02.Aralık.2020

Kabul Tarihi: 23.Mart.2021

Dr. Ecem Büşra DEĞER
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Fizyoloji Anabilim Dalı,
Balkan Yerleşkesi,
D Blok Kat:2 22030
Edirne.
Tel: 0284 235 76 41
E-posta: ecemberdinc@gmail.com

Yazarların ORCID ID Bilgisi:

Ecem Büşra DEĞER: 0000-0003-0272-8727

Selma Arzu VARDAR: 0000-0002-1073-1718

tacağı değişimler ile kronobiyojik değişimler incelenmiş ayrıca metabolik süreçler, kardiyak ve bağışıklık sistemlerinde yetişkinler (18-64 yaş) ile yaşlı yetişkinler (≥ 65 yaş) arasında görülen farklılıklara odaklanılmıştır⁴.

Yaşlı bireylerde fiziksel aktivite azlığının kas ve iskelet sistemine etkileri

Fiziksel aktivite azlığı veya yokluğu nöromuskuler kavşakta hasarlanmaya, kas denervasyonuna ve beraberinde kas kütlelerinde azalmaya (sarkopeni) neden olmaktadır⁵⁻⁷. Yaşlanmayla birlikte kas kütlelerinde görülen azalmanın orta yaştan itibaren (yaklaşık olarak %1 / yıl) başladığı belirtilmektedir⁸. Sarkopeni patogeneziindeki yaşa bağlı dikkate değer değişimlerin apoptotik süreçlerle ilişkili olduğu belirtilmektedir⁹. Son yıllardaki çalışmalara göre, iskelet kası apoptozunda yaşa bağlı artışın, fiziksel aktivite ile tersine çevrilebildiği¹⁰ ve yaşam boyu düzenli fiziksel aktivite ya da egzersiz ile sarkopeninin en aza indirilebileceği belirtilmektedir¹¹. Paddon-Jones ve ark.¹² yapmış oldukları çalışmalarında fiziksel aktivite azlığıyla oluşan sarkopeninin, yaşlılarda gençlere oranla üç kat daha fazla olduğu bildirilmiştir.

Fiziksel aktivite azlığı sarkopeniye ek olarak, vücut ağırlığını taşıyan kemiklerdeki kütle kaybının diğer bir ifade ile osteoporozun da birincil nedenidir¹³. Bu zamana kadar yapılan çalışmalarda yaşlanmayla birlikte kemik yapımı ve yeniden şekillenmesinde etkin bir role sahip olan osteositlerin ve lakunalarının şeklinde belirgin farklılıklar olduğu bildirilmiştir¹⁴. Ancak, yaşa bağlı oluşan osteoporozun fiziksel aktivite ile bir miktar engellenebileceği belirtilmektedir³. Bu durumda, pandemi sürecinde uygulanan kısıtlamalar nedeniyle yaşlıların kas ve iskelet sisteminin fiziksel hareket azlığından genç aktif bireylere göre daha çok etkilenmesi olasıdır.

Yaşlı bireylerde fiziksel aktivite azlığına bağlı performans değişimi

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre, çoğu gelişmiş ülkede 'yaşlı' tanımı 64 yaşını bitirmiş ve 65 yaşına başlamış kişiler için kullanılmaktadır¹⁵. Yaşlanma ile etkilenen en önemli parametrelerden biri kişilerin aerobik kapasitesini gösteren maksimum oksijen tüketimi (VO_2 maks) düzeyidir. Uygun düzeydeki VO_2 maks seviyesi, kardiyovasküler, solunum ve hücre metabolik sistemlerin uyumlu şekilde çalışmasıyla kazanılır ve aerobik egzersizler ile belirgin şekilde geliştirilebilir. Fiziksel performansın en önemli göstergelerinden biri olarak kabul edilen VO_2 maks, egzersizi uzun süre devam ettirebilen kişilerde daha yüksek düzeydedir.

Ancak genel olarak VO_2 maks, ilerleyen yaşla birlikte kademeli olarak azalır; 25 yaşından sonra her on yılda %10 düşüş gösterir. Yaşın ilerlemesiyle, 50-75

yaşları arasında VO_2 maks düzeyindeki düşüş belirginleşerek her on yılda bir %15 olduğu gösterilmiştir¹⁶⁻¹⁸.

VO_2 maks düzeyi yaşlanmayla düştüğü gibi fiziksel aktivitenin azalmasıyla da düşer. Yaşlanmayla VO_2 maks'ta oluşan düşüşe, fiziksel aktivite kısıtlanmasının da eklenmesiyle 55-65 yaş aralığındaki bireylerde 18-30 yaş aralığındaki bireylere oranla VO_2 maks düzeyinde iki kat fazla azalma olduğu gösterilmiştir¹⁹. Ayrıca, fiziksel hareketsizlik sonrası iki haftalık toparlanma sürecinde gençler VO_2 maks seviyelerini geri kazanırken, yaşlılarda VO_2 maks artışı daha az olmuş ve eski seviyelerine ulaşamamıştır¹⁹. Yapılan çalışmalar sonucu, yaşlı kişilerin VO_2 maks düzeyinin fiziksel aktivite azlığı ile daha belirgin azalma gösterdiği ve bu azalmanın tekrar eski düzeye dönmesinin zor olduğu söylenebilir. Bu nedenle fiziksel aktivitenin pandemi döneminde uygulanan önlemler nedeniyle azalmasıyla, yaşlıların diğer bireylere göre performans düşüşüne bağlı etkilere daha çok maruz kalabilecekleri düşünülebilir.

Yaşlanmayla meydana gelen sirkadiyan ritim değişiklikleri ve fiziksel aktivite azlığı

Yaşlanmayla, melatonin gibi sirkadiyen ritimle yakından ilişkili hormonların salgısının azalmasıyla santral biyolojik saatte değişiklikler meydana gelmektedir. Böylece yaşlı kişilerin çevresel periyodik değişimlere uyumunun etkilendiği bildirilmiştir²⁰. Daha önce yaptığımız çalışmaların bulguları, sirkadiyen ritim açısından farklı kronotipte olan genç yaşlardaki bireylerin uyku kalitesi ve psikolojik özelliklerinde farklılıklar olduğu²¹; ancak kronotip özelliklerinin farklı olmasının gençlerde fiziksel aktivite açısından belirgin değişim oluşturmadığı yönündedir²². Yaşlı kişilerdeki kronotip farklılığının fiziksel aktivite üzerine etkisi ise tam olarak bilinmemektedir. Genel olarak yaşlı popülasyon açısından ise fiziksel aktivitenin azalması ile sirkadiyen ritim bozuklukları belirginleşebilir²³. Hormonal salgılardaki ritim bozulabilir²⁴. Fiziksel aktivite, iskelet kası ve diğer dokulardaki sirkadiyen ritimlerin yeniden düzenlenmesine katkı sağlayan bir faktördür²⁵. Fiziksel olarak aktif olmanın aynı zamanda yaşlanmayla belirginleşen sirkadiyen ritim bozukluklarını iyileştirmeye yardımcı olduğu belirtilmektedir²⁶.

Yaşlı bireylerde fiziksel aktivite azlığının metabolik etkileri

Fiziksel hareketsizlik obezitenin birincil nedenini oluşturur ve tip 2 diyabet, dislipidemi, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar açısından riski artırır³. Bunlara ek olarak, fiziksel aktivite ile mortalite arasında ters bir ilişki olduğu belirtilmektedir²⁷. Fiziksel aktivite azlığının metabolik ve kardiyovasküler hastalık riskini artıran etkilerinin, tüm vücut insülin duyarlılığının azalarak glikoz homeostazisini bozucu etkiler oluşturması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir²⁸. Fiziksel hareketsizliğe bağlı oluşan insülin direnci fiziksel

Fiziksel Aktivitenin Kısıtlanması

aktiviteyle tersine çevrilebilir ve böylece tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalıkların oluşumu engellenebilir³. Fiziksel aktivite azlığı, glikoz homeostazisindeki bozulma ile obezite riskini artırıcı etkileri de beraberinde getirmektedir²⁹. Bundan başka, fiziksel aktivite azlığı, açlık ve tokluk mekanizmalarının da etkilenmesi ile ilişkili bulunmaktadır. Fiziksel aktivitenin azalmasına rağmen iştah ve besin alımında azalma olmaması hatta psikolojik etkilerle iştah ve besin alımında artış olması yağ birikimi ve insülin direnci oluşumu ile sonuçlanabilmektedir³⁰. Yağ birikimi ve kas kaybının artışı ise sistemik inflamasyon ve antioksidan savunmaların aktivasyonunda artışa neden olmaktadır³¹.

Bu hastalık ve bozukluklara insan yaşamındaki fizyolojik ve kaçınılmaz bir süreç olan yaşlanma faktörünün etkisi açısından bakalım. Yaşlanmayla birlikte obezitede, tip 2 diyabette ve kardiyovasküler hastalıklarda artış görülür³². Yaşlanma insülin yanıtını, yağ kütlesi ve dağılımını olumsuz etkileyerek tip 2 diyabetin ortaya çıkmasında rol oynar³³. Aynı zamanda yaşlanma ile etkilediği metabolik hastalıklar arasında birbirini besleyen döngüsel bir ilişki olduğu düşünülmektedir. Örneğin, yaşlanma tip 2 diyabet ve obeziteyi artırmaktadır ve aynı zamanda bu durumlar da yaşlanmayı hızlandırıcı etki göstermektedir³⁴. Bu etkilerin olası patofizyolojik mekanizmaları arasında endotelial nitrik oksit kaybı önemli rol oynayan bir faktör olarak belirtilmektedir. Metabolik bozuklukların neden olduğu vasküler inflamasyon ile ilişkili nitrik oksit kaybıyla meydana gelen mikroanjyopati oluşumu, yaşlanmanın hızlanmasına katkıda bulunan önemli bir etken olarak görülmektedir³⁵.

Bu zamana kadar elde edilen bilgilere göre, diyabet ve obezite gibi metabolik bozukluklar sırasında mikrovasküler yapılarda endotelial adezyonda artış ve artmış lökosit-endotelyum etkileşimleri ile karakterize olan patolojik bir inflamatuvar yanıt meydana gelmektedir. Yaşlılarda metabolik bozukluklarla birlikte oluşan endotel aracılı etkilerin yanı sıra insülin sinyal zincirindeki bozukluklar da ortaya çıkar. Örneğin yaşlı kişilerde insülinle uyarılan hücrel protein sentezinde yer alan fosfoinositol 3-kinaz (PI3K)/Akt sinyal yolunda ve dolayısıyla Akt aktivitesinde azalma, insülin sinyalinde kusurlar meydana getirir ve bu durum insülin ile uyarılan glikoz taşınmasında rol oynayan proteinleri etkileyerek kas hücrelerine glikoz taşınmasında azalmaya yol açar³⁶. Sonuç olarak kusurlu insülin sinyali, fiziksel aktivite azlığında olduğu gibi yaşlı iskelet kasında insülin direnci oluşumuna katkıda bulunabilir³⁶.

Konunun bu kısmında fiziksel aktivitenin yaşlanma ile oluşan insülin aracılı etkilerindeki rolünü daha ayrıntılı olarak dikkate alalım. Fiziksel aktivite, özellikle insülin duyarlılığını ve glikozun hücre içine alımını belirgin şekilde etkilemektedir. Bu etki sadece genç ve yetişkinler için değil aynı zamanda yaşlılar için de belirgin şekilde oluşmakta ve fiziksel aktivite yaşlan-

mayla azalan insülin duyarlılığını artırıcı rol oynamaktadır. Bu zamana kadar elde edilen bilgiler, 60-85 yaş arasındaki bireylerde tek başına fiziksel aktiviteyi artırmanın yaşlanmayla azalan insülin duyarlılığını ve buna bağlı olarak glikoz metabolizmasını iyileştirebileceğini göstermiştir³⁷. İnsülin duyarlılığında artış şeklindeki bu olumlu değişim egzersizli takip eden saatler boyunca devam etmektedir. İnsülin duyarlılığının egzersizden yaklaşık 1-7 saat sonra artış gösterdiği ve bu artışın egzersiz sonrası 1-2 güne kadar devam edebildiği bildirilmiştir³⁸. Ayrıca düzenli ve tekrarlanan şekilde egzersiz yapılmasıyla kasta insülin duyarlılığı uzun dönem boyunca sürdürülebilmektedir. Ailesinde insüline direnç bulunan ya da bulunmayan sağlıklı yetişkinlerde, birkaç gün, hafta veya ay boyunca yapılan kronik, düzenli egzersizler ile kasta insülin ile uyarılan glikoz alımının ve glikojen sentezinin belirgin şekilde arttığı saptanmıştır³⁹. Buna benzer şekilde, kronik egzersizli yaşlı (~60-65 yaş) insanların kaslarında GLUT4 miktarını artırıcı olduğu ve glikozu hücre içine taşıyıcı etkiler oluşturduğu saptanmıştır^{40,41}. Düzenli şekilde yapılabilecek egzersiz çeşitleri arasında uzun süreli bisiklet, koşma, yürüme gibi egzersizler önemli yer almaktadır. Bu tür egzersiz uygulamaları yaşlı insanlarda (60-87 yaş) insülin duyarlılığında artış sağlayabilmektedir^{37,41}. Bu nedenle yaşlı bireylerde düzenli egzersiz yapılmasına yönelik önlemler metabolik açıdan büyük önem taşımaktadır. Pandemi gibi zorunlu kısıtlamaların olduğu bu dönemde yaşlı popülasyonun egzersize devam edebileceği güvenli ortamların oluşturulması, egzersiz yapmaya devam etmeleri için uyarıların yapılması metabolik hastalıklar açısından riski azaltacaktır.

Yaşlı bireylerde fiziksel aktivite azlığının kardiyovasküler etkileri

Kardiyovasküler hastalıklar, yaşlılar için başlıca risk faktörü ve morbiditenin önde gelen nedenlerindedir⁴². Bireyin yaşı arttıkça, insan vücudunda meydana gelen adaptasyonlar ve modifikasyonlar işlevsel olarak kusurlu hale gelmektedir. Buna bağlı olarak kalbin vasküler sistemdeki basınç ve hacim değişikliklerini sürdürme yeteneği bozulabilmekte ve bu durum kalp performansının düşüşüne neden olabilmektedir⁴³. Kardiyak sistemde yaşlanmaya bağlı olarak hasarlanmalar ve apoptoz yoluyla kardiyak miyositlerin kaybı meydana gelir. Aynı zamanda yaşlanmayla elektron taşınmasında ATP üretiminde kusurlar oluşur ve oksidatif stres artarak serbest radikal oluşumu hızlanır. Yaşla ilişkili artan oksidatif stres, kalpte yaşa bağlı yeniden şekillenmeye (remodeling), düşük rejeneratif kapasiteye ve kardiyak dokuda apoptoza katkıda bulunur. Ayrıca yaşlılarda oksidatif stres, ateroskleroz, hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, kardiyak miyopati ve benzeri diğer kardiyak komplikasyonlara yatkın hale getirebilir⁴⁴.

Fiziksel aktivite ise yaşlanmayla artan kardiyovasküler hastalık riskini azaltabilmektedir. Düzenli fiziksel aktivite, yaşla artan oksidatif stresi artıran yolları stabilize ederek antioksidan mekanizmaları destekleyebilir ve böylece yaşlanan miyokardiyumu oksidatif stresle ilişkili patolojik süreçlerden koruyabilir⁴⁴. Ayrıca kronik egzersiz ile artan nitrik oksit ve antioksidanlar, birçok dokuda pro-inflamatuvar sitokin seviyelerini düşürerek ve dolaşımdaki endotelial hücrelerin sayısını artırarak endotelin rejeneratif kapasitesini artırabilir⁴⁵. Yaşa bağlı olarak ortaya çıkan kardiyovasküler hastalıklar ve daha birçok bozuklukta (hipertansiyon, ateroskleroz, artrit gibi) inflamatuvar/immünolojik süreçlerin çoğu düzenli fiziksel aktivite ile olumlu yönde değişim gösterebilir⁴⁶⁻⁴⁸.

Fiziksel aktivite azlığının bağışıklık sistemine etkileri

Bağışıklık sistemi doğal ve kazanılmış bağışıklık olarak iki kısımda incelenebilir. Doğal bağışıklıkta makrofaj, nötrofil, doğal öldürücü hücreler, dentritik hücre işlevleri önem taşır. Kazanılmış bağışıklık ise hücre ve humoral bağışıklık olarak iki alt bölümde tanımlanabilir. Her iki tipteki bağışıklığı içeren bileşenler birbiriyle bağlantılı ve ilişki içerisinde çalışmakta olup bağışıklık sistemi bir bütün olarak egzersize duyarlıdır⁴⁹. Fiziksel aktivite azlığı, beraberinde obeziteye yol açması nedeniyle, bağışıklık sistemi üzerine olumsuz etkilere sahiptir⁵⁰. Bu durum obezitenin, çok sayıda immünolojik hücrede özellikle dendritik hücreler, doğal öldürücü hücreler ve T hücrelerinde azalmaya neden olmasından kaynaklanabilir⁵¹.

Egzersiz ya da fiziksel aktivitenin bağışıklık sistemi üzerine etkisi incelendiğinde ise yapılan egzersizin yoğunluğu önem taşımaktadır. Bu konuda 'açık pencere' teorisi tanımlanmıştır⁵². 'Açık pencere' teorisine göre bağışıklık sistemi yüksek yoğunluklu egzersizi takiben baskılanmakta, inflamatuvar mediyatörlerin yüksek seviyelere çıkması kronik inflamasyon riskinin ve üst solunum yolu hastalıklarına karşı duyarlılığın artmasına sebep olabilmektedir⁵³. Bu nedenle, yaşlı kişilerin de egzersiz sonrası bağışıklık sistemini korumak ve enfeksiyonlara duyarlılığını azaltmak için yüksel yoğunlukta egzersiz yapmaktan kaçınmaları gerekebilir. Ancak, düzenli yapılan orta yoğunluklu egzersizlerin ise bağışıklık sistemini güçlendirici etkiye sahip olması 'J eğrisi' kavramıyla açıklanmaktadır. 'J eğrisi' modeline göre fiziksel olarak aktif olmayan kişilerde orta şiddette yapılan egzersizler üst solunum yolu enfeksiyonu riskini azaltırken, yüksek yoğunluklu egzersizler bu riski arttırmaktadır⁵⁴. Yoğun egzersizin bağışıklık sisteminde oluşturduğu bu tür baskılayıcı etkiler, özellikle egzersiz sonrası 3-72 saatlik dönemde beklenir. Salgısal IgA düzeyinin geçici olarak azalması, doğal öldürücü hücrelerin ve T hücrelerin işlevlerinde bozulmalara yol açabilmektedir⁴⁹.

Orta yoğunlukta fiziksel aktivitenin oluşturduğu olumlu etkilerde ise makrofajların antipatojenik aktivitesi,

immünoglobulinlerin ve antiinflamatuvar sitokinlerin dolaşımında geçici artışı önem taşır. Bu tür egzersizler sırasında iskelet kasından salınan interlökin-6 (IL-6) ve stres hormonlarındaki artışlar ile inflamatuvar sitokinler baskılanır ve enfeksiyöz hastalıklara karşı koruma sağlanır^{50,55}. Orta yoğunluklu yapılan fiziksel aktivite aynı zamanda viral enfeksiyonlardan koruma sağlamaktadır. Örneğin, H1N1 influenza epidemisi sonrası yapılan çalışmalar enfeksiyon öncesi yapılan fiziksel aktivitenin akut üst solunum yolu enfeksiyonu insidansında, süresinde veya şiddetinde bir azalma olduğunu göstermiştir^{56,57}. Bu verilerin ışığında, yaşanmakta olan pandemi döneminde fiziksel aktivite ve egzersizlere devam edilerek korona virüsün bulaşma riski ve ciddi hastalık yapıcı etkisi azaltılabilir⁵⁸. Bu açıdan yaşlı kişiler tarafından yoğun egzersizden daha çok orta yoğunlukta egzersizlerin tercih edilmesi uygun gibi görünmektedir.

Yaşlanma, bağışıklık sisteminde değişiklikler meydana getiren bir süreçtir ve bağışıklık fonksiyonunda, patojen tanınmanın azalmasıyla sonuçlanır. Yaşlanmayla, T hücrelerinde düzenleyici rol oynayan reseptörlerin çeşitliliğinde azalma görülür. Aynı zamanda yaşlanmayla sistemik inflamasyonda artış görülür⁵⁹. T hücrelerine benzer şekilde, yaşlanmayla B hücreleri cevabında, B hücrelerinin sayısı ve çeşitliliğinde kusurlar meydana gelmektedir. Bu değişimler sonucu yeni antijenlere yanıt verme becerisinde bozulma ortaya çıkabilmektedir. Bağışıklık sisteminin diğer önemli hücreleri olan makrofajlar da yaşlanma sürecine dahil olmaktadır. Yaşla ilişkili makrofaj yaşlanmasıyla (macroph-aging), makrofaj uyarımının neden olduğu proinflamatuvar durumda artış meydana gelmekte ve bu durum inflamasyonda yaşlanma/bozulma (inflamm-aging) olarak tanımlanmaktadır. Yaşlanmayla bağışıklık sisteminde meydana gelen bu değişimler sonucu inflamatuvar ve antiinflamatuvar cevaplardaki denge bozulabilmektedir. Bunun sonucunda düşük dereceli inflamasyon, otoimmün yanıtlarda artış ve kronik hastalığa karşı eğilimin artması görülebilmektedir⁶⁰. Biyolojik yaşlanmayı yavaşlatan bir faktör olan egzersiz ile artış gösteren bu inflamatuvar seviyeler azaltılabilir. Egzersiz pro-inflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinler arasında dengeyi sağlamada önemli rol oynar⁶¹.

Bu zamana kadar yapılan çalışmalar, fiziksel aktivite yapanların, fiziksel olarak daha az aktif veya inaktif olan bireylere kıyasla, ileri yaşlarda sağlıklı bir yaşam sürdürme olasılıklarının arttığını göstermektedir⁶². Fiziksel olarak aktif olan yaşlı kişiler aktif olmayan yaşlılara göre metabolik, nöromusküler, kardiyovasküler sistemlere ek olarak bağışıklık sistemi açısından da en uygun seviyelerde fizyolojik işlevlere sahip bulunmaktadır⁶³.

Ayrıca, fiziksel aktivitenin düzenli şekilde yapılmasının, yaşa bağlı kronik hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde bağışıklık sistemindeki düzenleyici etkileriyle

Fiziksel Aktivitenin Kısıtlanması

önemli bir rol oynadığı belirtilmektedir⁴⁶⁻⁴⁸. Covid-19 enfeksiyonu açısından daha yüksek risk altındaki kişilerin yaşlılar ve kronik hastalığı olanlar olduğu düşünüldüğünde, karantina uygulamaları sonucu fiziksel aktivitenin azalması, kronik hastalıkların gelişmesine ve artmasına, mevcut sağlık durumunun olumsuz yönde etkilemesine neden olabilir^{3,48,64-67}.

Sonuç

Sonuç olarak bu derlemede vurgulandığı gibi fiziksel aktivite, yaşlanan nüfusun yaşam süresini arttırmakta ve yaşlanmayla artan hastalıkların önlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Yaşlı popülasyon, pandemi döneminde korunma açısından en çok önleme maruz kalan kesim olmakla birlikte, aynı zamanda fiziksel aktivite eksikliğinden en çok etkilenme riski olan kesimi oluşturmaktadır. Bu nedenle yaşlılar egzersiz yapma ve fiziksel olarak daha aktif olmak açısından karşılaştığı sorunlarla başa çıkmak için desteklenmelidir. Pandemi döneminde yaşlılara evde yapılabilecek, düşük ve orta düzeydeki egzersizler önerilebilir. Bu öneriler kitle iletişim araçları, e-postalar ve internet aracılığı ile bilimsel araştırmaların oluşturduğu bilgi birikiminden faydalanarak yapılabilir. Ancak evde olmak zorunda kalan yaşlı popülasyonun bir kısmının internet gibi bilgiye uzaktan erişim araçlarını daha genç olanlara göre az kullanıyor olması mümkündür. Bilgilendirme ve desteğin sağlanmasında bu durum dikkate alınmalıdır.

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: E.B.D., S.A.V.; Veri toplama ve işleme: E.B.D.; Analiz ve verilerin yorumlanması: -; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: E.B.D., S.A.V.

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Bu çalışmamıza finansal destek sağlanmamıştır.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. World Health Organization (WHO). Statement on the second meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV). Available at: [https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov)). [accessed 30.01.2020].
2. Chen P, Mao L, Nassiss GP et al. Wuhan coronavirus (2019-nCoV): The need to maintain regular physical activity while taking precautions. *J Sport Health Sci* 2020;9(2):103-104.
3. Booth FW, Roberts CK, Laye MJ. Lack of exercise is a major cause of chronic diseases. *Compr Physiol* 2012;2(2):1143-1211.
4. Tremblay MS, Warburton DE, Janssen I et al. New Canadian physical activity guidelines. *Appl Physiol Nutr Metab* 2011;36(1):36-46.
5. Aagaard P, Magnusson PS, Larsson B, Kjær M, Krstrup P. Mechanical muscle function, morphology, and fiber type in lifelong trained elderly. *Med Sci Sports Exerc* 2007;39(11):1989-96.
6. Mosole S, Carraro U, Kern H et al. Long-term high-level exercise promotes muscle reinnervation with age. *J Neuropathol Exp Neurol* 2014;73(4):284-94.
7. Nishimune H, Stanford JA, Mori Y. Role of exercise in maintaining the integrity of the neuromuscular junction. *Muscle Nerve* 2014;49(3):315-24.
8. Wilkinson DJ, Piasecki M, Atherton PJ. The age-related loss of skeletal muscle mass and function: Measurement and physiology of muscle fibre atrophy and muscle fibre loss in humans. *Ageing Res Rev* 2018;47:123-32.
9. Marzetti E, Privitera G, Simili V et al. Multiple pathways to the same end: mechanisms of myonuclear apoptosis in sarcopenia of aging. *ScientificWorldJournal* 2010;10:340-349.
10. Marzetti E, Groban L, Wohlgemuth SE et al. Effects of short-term GH supplementation and treadmill exercise training on physical performance and skeletal muscle apoptosis in old rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2008;294(2):R558-R67.
11. Mckendry J, Breen L, Shad BJ, Greig CA. Muscle morphology and performance in master athletes: A systematic review and meta-analyses. *Ageing Res Rev* 2018;45:62-82.
12. Paddon-Jones D, Sheffield-Moore M, Cree MG et al. Atrophy and impaired muscle protein synthesis during prolonged inactivity and stress. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(12):4836-41.
13. Guadalupe-Grau A, Fuentes T, Guerra B, Calbet JA. Exercise and bone mass in adults. *Sports Med* 2009;39(6):439-68.
14. Hemmatian H, Bakker AD, Klein-Nulend J, van Lenthe GH. Aging, osteocytes, and mechanotransduction. *Curr Osteoporos Rep* 2017;15(5):401-11.
15. WHO, Geneva: Switzerland; 2010. [accessed 12/11/2013]. World Health Organization. Definition of an older or elderly person. <http://www.who.int/healthinfo/survey/ageingdefolder/en/index.html>.
16. Astrand I. Aerobic capacity in men and women with special reference to age. *Acta physiol scand* 1960;49(169):1-89.
17. Hawkins SA, Wiswell RA. Rate and mechanism of maximal oxygen consumption decline with aging. *Sports Med* 2003;33(12):877-88.
18. Robinson S. Experimental studies of physical fitness in relation to age. *Arbeitsphysiologie* 1938;10(3):251-323.
19. Pišot R, Marusic U, Biolo G et al. Greater loss in muscle mass and function but smaller metabolic alterations in older compared with younger men following 2 wk of bed rest and recovery. *J Appl Physiol* (1985) 2016;120(8):922-9.
20. Dupont Rocher S, Bessot N, Sesboüé B, Bulla J, Davenne D. Circadian characteristics of older adults and aerobic capacity. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2016;71(6):817-22.
21. Vardar E, Vardar SA, Molla T, Kaynak C, Ersoz E. Psychological symptoms and sleep quality in young subjects with different circadian preferences. *Biological Rhythm Research* 2008;39(6):493-500.
22. Acet O, Girit Ç, Kaya Ş, Süt N, Vardar SA. The relationship between chronotypes and physical activity in healthy young medical students. *Turkish Med Stud J* 2018;5(2):24-7.
23. Dupont Rocher S, Bessot N, Sesboüé B, Bulla J, Davenne D. Circadian Characteristics of Older Adults and Aerobic Capacity. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2016;71(6):817-22.
24. Hower IM, Harper SA, Buford TW. Circadian Rhythms, Exercise, and Cardiovascular Health. *J Circadian Rhythms* 2018;16:7.
25. Wolff G, Esser KA. Scheduled exercise phase shifts the circadian clock in skeletal muscle. *Med Sci Sports Exerc* 2012;44(9):1663.

26. Gabriel BM, Zierath JR. Circadian rhythms and exercise—resetting the clock in metabolic disease. *Nat Rev Endocrinol* 2019;15(4):197-206.
27. US Department of Health and Human Services et al. Physical activity guidelines advisory committee report, 2008. (2008): 1923-1929.
28. Knudsen SH, Hansen LS, Pedersen M et al. Changes in insulin sensitivity precede changes in body composition during 14 days of step reduction combined with overfeeding in healthy young men. *J Appl Physiol* (1985) 2012;113(1):7-15.
29. Giridharan N. Glucose & energy homeostasis: Lessons from animal studies. *Indian J Med Res* 2018;148(5):659.
30. Braden A, Musher-Eizenman D, Watford T, Emlay E. Eating when depressed, anxious, bored, or happy: Are emotional eating types associated with unique psychological and physical health correlates? *Appetite* 2018;125:410-7.
31. Narici M, De Vito G, Franchi M et al. Impact of sedentarism due to the COVID-19 home confinement on neuromuscular, cardiovascular and metabolic health: Physiological and pathophysiological implications and recommendations for physical and nutritional countermeasures. *Eur J Sport Sci* 2020:1-22.
32. Sierra F, Kohanski R, (eds). *Advances in geroscience*. Switzerland: Springer International Publishing; 2016.
33. Frasca D, Blomberg BB, Paganelli R. Aging, obesity, and inflammatory age-related diseases. *Front Immunol* 2017;8:1745.
34. Palmer AK, Kirkland JL. Aging and adipose tissue: potential interventions for diabetes and regenerative medicine. *Exp Gerontol* 2016;86:97-105.
35. Hodes RJ, Sierra F, Austad SN et al. Disease drivers of aging. *Ann N Y Acad Sci* 2016;1386(1):45.
36. Petersen KF, Morino K, Alves TC et al. Effect of aging on muscle mitochondrial substrate utilization in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015;112(36):11330-4.
37. Evans EM, Racette SB, Peterson LR et al. Aerobic power and insulin action improve in response to endurance exercise training in healthy 77–87 yr olds. *J Appl Physiol* (1985) 2005;98(1):40-5.
38. Cartee GD, Hepple RT, Bamman MM, Zierath JR. Exercise promotes healthy aging of skeletal muscle. *Cell Metab* 2016;23(6):1034-47.
39. Ballin M, Nordström P, Niklasson J, Alamäki A, Condell J, Tedesco S, Nordström A. Daily step count and incident diabetes in community-dwelling 70-year-olds: a prospective cohort study. *BMC Public Health* 2020;20(1):1830.
40. Bielesch RS, Olesen J, Gliemann L et al. Effects of exercise training on regulation of skeletal muscle glucose metabolism in elderly men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2015;70(7):866-72.
41. Prior SJ, Goldberg AP, Ortmeyer HK et al. Increased skeletal muscle capillarization independently enhances insulin sensitivity in older adults after exercise training and detraining. *Diabetes* 2015;64(10):3386-95.
42. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE et al. Heart disease and stroke statistics—2017 update. *Circulation* 2017;135(10):e146-e603.
43. Gounder SS, Kannan S, Devadoss D et al. Impaired transcriptional activity of Nrf2 in age-related myocardial oxidative stress is reversible by moderate exercise training. *PLoS One* 2012;7(9):e45697.
44. Narasimhan M, Rajasekaran NS. Exercise, Nrf2 and antioxidant signaling in cardiac aging. *Front Physiol* 2016;7:241.
45. Ribeiro F, Alves AJ, Duarte JA, Oliveira J. Is exercise training an effective therapy targeting endothelial dysfunction and vascular wall inflammation? *Int J Cardiol* 2010;141(3):214-21.
46. Ciolac EG, da Silva JMR, Vieira RP. Physical Exercise as an Immunomodulator of Chronic Diseases in Aging. *J Phys Act Health* 2020;17(6):662-72.
47. Fletcher GF, Landolfo C, Niebauer J et al. Promoting physical activity and exercise: JACC health promotion series. *J Am Coll Cardiol* 2018;72(14):1622-39.
48. Luan X, Tian X, Zhang H et al. Exercise as a prescription for patients with various diseases. *J Sport Health Sci* 2019;8(5):422-41.
49. Vardar SA. Egzersiz ve bağışıklık sistemi. In: Ünal M, (ed). *Egzersiz Fizyolojisi*. İstanbul: İstanbul Tıp Kitapevleri; 2019:295-307.
50. Nieman DC, Wentz LM. The compelling link between physical activity and the body's defense system. *J Sport Health Sci* 2019;8(3):201-17.
51. Wright C, Simone NL. Obesity and tumor growth: inflammation, immunity, and the role of a ketogenic diet. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2016;19(4):294-9.
52. Kakanis M, Peake J, Hooper S, Gray B, Marshall-Gradisnik S. The open window of susceptibility to infection after acute exercise in healthy young male elite athletes. *J Sci Med Sport* 2010;13:e85-e6.
53. Cerqueira É, Marinho DA, Neiva HP, Lourenço O. Inflammatory effects of high and moderate intensity exercise—A systematic review. *Front Physiol* 2020;10:1550.
54. Campbell JP, Turner JE. Debunking the myth of exercise-induced immune suppression: redefining the impact of exercise on immunological health across the lifespan. *Front Immunol* 2018;9:648.
55. Davison G, Kehaya C, Wyn Jones A. Nutritional and physical activity interventions to improve immunity. *Am J Lifestyle Med* 2016;10(3):152-69.
56. Fondell E, Lagerros YT, Sundberg CJ et al. Physical activity, stress, and self-reported upper respiratory tract infection. *Med Sci Sports Exerc* 2011;43(2):272-9.
57. Siu E, Campitelli MA, Kwong JC. Physical activity and influenza-coded outpatient visits, a population-based cohort study. *PLoS One* 2012;7(6):e39518.
58. Fallon, K. Exercise in the time of COVID-19. *Aust J Gen Pract* 2020; 49 Suppl 13. doi: 10.31128. AJGP-COVID-13.[ePub ahead of print].
59. Franceschi C, Bonafè M, Valensin S et al. Inflamm-aging: an evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann N Y Acad Sci* 2000;908(1):244-54.
60. Goronzy JJ, Weyand CM. Understanding immunosenescence to improve responses to vaccines. *Nat Immunol* 2013;14(5):428.
61. Gómez-Rubio P, Trapero I. The beneficial effect of physical exercise on inflammatory makers in older individuals. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2020 Jun 6. doi: 10.2174/1871530320666200606225357. Epub ahead of print. PMID: 32504508.
62. Daskalopoulou C, Stubbs B, Kralj C et al. Physical activity and healthy ageing: A systematic review and meta-analysis of longitudinal cohort studies. *Ageing Res Rev* 2017;38:6-17.
63. Bangsbo J, Blackwell J, Boraxbekk C-J et al. Copenhagen Consensus statement 2019: physical activity and ageing. *Br J Sports Med* 2019;53(14):856-8.
64. Peçanha T, Goessler KF, Roschel H, Gualano B. Social isolation during the COVID-19 pandemic can increase physical inactivity and the global burden of cardiovascular disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2020;318(6):H1441-H6.
65. WHO. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Situation report – 63, 2020. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200323-sitrep-63-covid-19.pdf?sfvrsn=b617302d_4
66. Durstine JL, Gordon B, Wang Z, Luo X. Chronic disease and the link to physical activity. *J Sport Health Sci* 2013;2(1):3-11.
67. Ekelund U, Tarp J, Steene-Johannessen J et al. Dose-response associations between accelerometry measured physical activity and sedentary time and all cause mortality: systematic review and harmonised meta-analysis. *BMJ* 2019; 366:14570.

DERLEME

Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu Sonrası Yaşam: Hemşirenin Bakım Rolü

Hava KARA¹, Fatma ARIKAN²

¹ Akdeniz Üniversitesi Hastanesi, Antalya.

² Akdeniz Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi, İç Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, Antalya.

ÖZET

Hematopoetik kök hücre transplantasyonu (HKHT), yüksek riskli, ancak iyileştirici bir tedavidir. HKHT’de her aşama önemli olmakla birlikte tedavi sürecindeki geçişler bireyin sağ kalımında anahtar rol oynamaktadır. HKHT hastalarında taburculuk sonrası süreçte takip ve yönetim zordur. Birey, nakil merkezinden sonra çeşitli sorunlarla karşı karşıyadır. HKHT taburculuk sonrası süreçte bireylerin en sık karşılaştığı geç komplikasyonlar; graft versus host hastalığı (GVHD), enfeksiyöz komplikasyonlar, yorgunluk, sosyal uyumsuzluk (cinsellik, işe dönüş), psikolojik sıkıntı (depresyon, anksiyete) ve sekonder malign hastalıklardır. Birey maruziyetlerine dayalı olarak tarama ve önleyici yaşam boyu takibi gerekli olan bu özel grubun değerlendirilmesinde hemşirelik bakımı, bireye ve aileye rehberlik etmek ve tavsiyede bulunmak için en iyi konumdadır. Bireylerin uzun vadeli sağlığını korumak için hasta merkezli ve multidisipliner koordineli hemşirelik bakımı sağlanmalıdır. Bu derlemenin amacı, hematolojik maligniteleri olan yetişkinler için HKHT taburculuk sonrası yaşamla ilgili güncel literatürün kapsamlı genel görünümünü sağlamaktır ve taburculuk sonrası hemşirelik bakımını vurgulamaktır.

Anahtar Kelimeler: Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu. Transplantasyon Sonrası Yaşam. Hemşire. Bakım.

Life after Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Care Role of Nurses

ABSTRACT

Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is a high risk but healing treatment. Although every stage is important in HSCT, transitions in the treatment process play a key role in survival. In HSCT patients, follow-up and management are difficult in the post discharge period. After from the transplant center, faces complications that may occur. The most common late complications encountered by HSCT in the post-discharge period are; graft versus host disease (GVHD), infectious complications, fatigue, social maladjustment (sexuality, return to work), psychological distress (depression, anxiety) and secondary malign diseases. Nursing care is in the best position to guide and advise the individual and the family in the assessment of this special group, which requires screening and preventive lifelong follow-up based on individual exposures. Patient-centered and multidisciplinary coordinated nursing care should be provided to protect the long-term health of individuals. The purpose of this review is for adults with hematological malignancies, HSCT related to life after discharge to provide a comprehensive overview of the current literature and emphasizing nursing care after discharge.

Key Words: Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Life After Transplantation. Nurse. Care.

Hematopoetik kök hücre transplantasyonu (HKHT); hematolojik maligniteleri tedavide kullanılan,^{1,2} birçok ekiple ve servisle etkileşimde bulunulan, disiplinli yaklaşım gerektiren yüksek riskli bir tedavidir.^{3,4}

HKHT hastaları, komplikasyon sayısı, artan mortalite, uzun rehabilitasyon süreci, bağışıklık sisteminin karmaşıklığı ve yoğun prosedür nedeniyle onkoloji hastaları arasında en karmaşık popülasyondur.^{5,6} Hastalar birçok aşamadan oluşan kritik süreçlerden geçerler ve özellikle geçiş dönemlerinde yüksek risk altındadırlar.⁷ Bu süreç ön kabul, hazırlık rejimleri, hastaneye yatma, taburcu olma, nakil sonrası bakım ve hayatta kalma gibi evrelerden oluşmaktadır.^{7,8}

Hastaneden taburcu olma ve taburculuk sonrası süreç hastaların sonuçlarını etkileyen ve bakımın sürekliliğinde kritik bir noktadır.⁵ Geçişler kötü uygulandığında bakım kalitesinin ve hasta güvenliğinin olumsuz etkilendiği aktarılmaktadır.^{7,9} Nakilden sonraki ilk yıl genel sağ kalım, %22 ila %90 arasında değişmektedir.¹⁰ Transplantasyondan sonraki süreçte ilk haftalar

Geliş Tarihi: 16.Aralık.2020
Kabul Tarihi: 29.Mart.2021

Uzm. Hem. Hava KARA
Akdeniz Üniversitesi Hastanesi,
Antalya.
Tel: 0242 249 60 00
E-posta: havakara@akdeniz.edu.tr

Yazarların ORCID ID Bilgisi:
Hava KARA: 0000-0002-0534-5820
Fatma ARIKAN: 0000-0003-048-1903

ve aylar, graft versus host hastalığı (GVHD), enfeksiyon, beslenme sorunları, gastro intestinal komplikasyonlar, anksiyete, depresyon ve nüks gibi geri dönüşlerle seyredilmektedir.^{5,10} Yeni ortaya çıkan komorbiditeler, hem yaşam kalitelerini düşürür hem de genel popülasyonla karşılaştırıldığında, transplantasyonun 15-20 yıl içinde mortalite riskini %20 arttırır.^{9,11} Transplantasyondan sonra en az 30 yıl boyunca mortalite oranının, 5 yıllık nüks olmayan sağ kalanlarda genel popülasyona göre 4 ila 9 kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir.¹² Ayrıca uzun süreli rehabilitasyon ve ölüm riski, hastaların çaresizlik ve yoğun korku yaşamalarına neden olmaktadır.^{3,6} Hemşireler, transplantasyon bakımının gidişatındaki geçiş ve tedavi aşamalarında, bu süreçte adım atmada, hastaların ve bakım verenlerin eğitim gereksinimlerini karşılanmasında benzersiz bir role sahiptirler.^{7,13} Bu derlemenin amacı, hematolojik maligniteleri olan yetişkinler için otolog ve allojenik HKHT taburculuk sonrası yaşamla ilgili güncel literatür doğrultusunda uygulanabilecek taburculuk sonrası hemşirelik bakımına dikkat çekmektir.

Taburculuk Sonrası Sürec

HKHT hastaları, nakil işlemini “tedavi için son seçenek” olarak düşünürler, bu nedenle belirsizlik ve nüks korkusu üst düzeydedir.^{10,13} Bu süreçte hastaların farklı baş etme tarzları olduğu bilinmektedir. Negatif başa çıkma tarzı, hastaların yaşam kalitesini ve prognozunu bozarken, pozitif başa çıkma tarzı hastaların psikolojik baskısını hafifletebilmektedir.⁶

Süreç içinde hastalar; kronik graft versus host hastalığı, endokrin, kardiyovasküler veya nörokognitif hastalıklar gibi nakil ile ilgili komplikasyonların yanı sıra, yorgunluk, iştah değişiklikleri, fiziksel güç değişiklikleri, depresyon, duygusal sıkıntı, düşük sosyal destek benzeri sorunlarla da karşılaşmaktadırlar.^{3,9,10,14} Kurosawa ve ark. (2016)¹⁵ yaptıkları çalışmada otolog HKHT’den sonra hastaların %80’inden fazlasının taburcu olduktan sonra doğrudan birincil hastalığın neden olduğu fiziksel sorunlarla karşılaştığını ve %90’ının uzun dönemli bakıma ihtiyaç duyduklarını bildirmişlerdir. Crooks ve ark. (2014)³ yaptıkları çalışmada taburcu olan hastaların %62’sinin fiziksel problemlerinin devam ettiğini ortaya koymuşlardır. Veriler taburculuk sonrasında bakımın önemini yadsınmaz olduğunu göstermektedir.⁶ HKHT hastaları, yakın denetim ve bakım altında olmalıdır² ve uzun süreli takipleri mutlaka yapılmalıdır.¹²

Majhail ve ark. (2012)¹⁶ tarafından Uluslararası Kan ve Kemik İliği Nakli Araştırma Merkezi, Amerikan Kan ve Kemik İliği Nakli Derneği (ASBMT), Avrupa Kan ve Kemik İliği Nakli Grubu (EBMT), Asya-Pasifik Kan ve İliği Nakli Grubu (APBMT), Avustralya ve Yeni Zelanda Kemik İliği Nakli Derneği (BMTSANZ), Doğu Akdeniz Kan ve İliği Nakli Grubu (EMBMT) ve Brezilya Kemik İliği Nakli Derneği (SBTMO) adına nakil hastaları için bir kılavuz geliş-

tirmişlerdir. Yayınlanan bu kılavuz, nakilden sonra en az 6 ay hayatta kalan otolog ve allojenik kök hücre nakli hastaları için tarama ve önleyici tedbirler üzerinde fikir birliği sağlamaktadır. Otolog ve allojenik HKHT hastalarında geç komplikasyonların taranması ve önlenmesi için 2012 uluslararası konsensüs kılavuz özeti Tablo I’de verilmiştir.¹⁶⁻¹⁸

HKHT sonrası başlayan sürecin her adımında hekim, hemşire ve diğer ekip üyeleri multidisipliner ekip yaklaşımıyla hastaya yaklaşmalıdır. Hekim öncülüğünde başlayan ve devam eden süreçte; immünite, oküler, oral ve solunum gibi sistemlerde geç komplikasyonların önlenmesine yönelik GVHD’de daha sık olmak üzere, rutinde 6 ay, 12 ay ve yıllık taramalarla hasta takibi yapılmalıdır (Tablo I). Hastanın durumuna göre hekim bu süreci kısaltabilir.^{17,18} Bununla birlikte kök hücre nakli yapılan tüm hastalara uygulanacak nakil sonrası bakımı yönlendiren standart bir araç yoktur. Her hasta bireyseldir bu nedenle bireyselleştirilmiş bir bakım planının oluşturulması gerekir.^{17,19,20} Ekibin her bir üyesi aşamaları ve basamakları hastaya göre biçimlendirmelidir.¹⁶ Bu doğrultuda; uzun vadeli takip araçlarının çok yönlü anlayışla yeniden şekillenmesiyle hastadaki sorunlar erken dönemde belirlenecektir, erken müdahale olasılığı artırılmış olacaktır.¹²

Taburculuk Sonrası Görülen Semptomlar ve Semptomlara İlişkin Hemşirelik Bakımı

HKHT sonrası dönemde nakilden aylar, yıllar sonra ortaya çıkan tıbbi sorunlar; otoimmün bozukluklar ve hematolojik komplikasyonlar, solunum yolları ve akciğer ile ilgili hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar, oküler komplikasyonlar, kas-iskelet sistemi sorunları ve kemik mineralizasyon bozuklukları, oral mukoza ve diş sorunları, genitoüriner sistem sorunlar, gastrointestinal ve hepatik komplikasyonlar (GVHD), metabolik problemler, sekonder maligniteler ve psiko-sosyal sorunlar olarak görülür.^{18,21,22}

1- Graft Versus Host Hastalığı (GVHD) ve Hemşirelik Bakımı

HKHT sonrası dönem, bireylerin %30’u ila %40’ını etkiler, önemli morbiditeye ve mortaliteye neden olur. HKHT’nin bu geç komplikasyonu, mukokutanöz, oküler, gastrointestinal, hepatik, kas-iskelet sistemi ve immünolojik bozukluklar dahil olmak üzere heterojen ve çok sistemli klinik belirtilere sahiptir.^{23,24} GVHD’de cilt (döküntü, doku, hareketlilik) ve sıvı elektrolit değerlendirmesi, ağız bakımı, beslenme, eklem hareketliliği ve tedavi komplikasyonlarına odaklanılmalıdır.²⁵ Mitchell ve ark. (2010)²³ tarafından yapılan çalışmada kronik GVHD yaşayan 100 hastada fonksiyonel performans, fiziksel fonksiyon, rol ve genel sağlık alanlarında yaklaşık %28’lik bir azalma olduğunu bildirilmiştir. GVHD yaşayan hastalar; cilt bakımı, eğitim, ilaç yönetimi bakım koordi-

Kök Hücre Transplantasyonunda Hemşirenin Rolü

nasyonu hususlarında ve tedavinin sürdürülmesinde temel hemşirelik bakımının ötesinde bilgilerle ve becerilerle desteklenmelidir.²⁵ Bu kapsamda;

- ✓ GVHD risk faktörleri hastaya tanımlanmalıdır ve hastanın riski azaltmak için alabileceği önlemler açıklanmalıdır. GVHD'nin belirti ve semptomlarını değerlendirmek için kullanılan tanı testlerinin amacı açıklanmalıdır. GVHD'yi yönetmek için hastada kullanılan tedavi yaklaşımının amacı, zamanlaması ve yan etkileri belirtilmelidir ve takip edilmelidir.
- ✓ Hastaya GVHD'nin komplikasyonlarını en aza indirecek önlemler açıklanmalıdır. Temelde sorunlar değerlendirilmelidir, izlenmelidir ve tespit edilmelidir.^{26,27}

Cilt Bütünlüğünün Korunmasında Hemşirelik Bakımı

Cildin herhangi bir lezyon ve/veya enfeksiyon açısından günlük takibi yapılmalıdır. Cildin losyonlarla nemlendirilmesi sağlanmalıdır ve duruma göre topikal ajanlar kullanılmalıdır. Sklera muayenesi yapılmamalıdır. Hasta dehidratasyon açısından takip edilmelidir. Cilt biyopsisi ile ilgili hasta ve aile eğitimi verilmelidir. Hastaya ve aileye doğrudan güneş ışığından kaçınmanın gerekliliği, açık havada güneş kremi ve koruyucu kıyafet kullanmanın önemini öğretilmelidir. Açık cilt lezyonu olan hastalarda sekonder enfeksiyonu en aza indirmek için antimikrobiyal profilaksi düşünülmelidir ve değerlendirilmelidir.^{24,28}

Anoreksia/ Bulantı / Kusma Durumlarında Hemşirelik Bakımı

İştahsızlık tanımlanmalıdır. Hastanın diyeti hastaya uygun düzenlenir, duruma göre değiştirilir ve takibi yapılır. Hastaya az az, sık beslenmenin önemi anlatılır ve hidrasyonu sağlanır. Sakin, iyi havalandırılmış ortam önerilir. Tat değişiklikleri, erken tokluk, bulantı veya mukozit durumlarında hastaya kullanılacak yaklaşımlar anlatılmalıdır. Duruma göre antiemetikler kullanılmalıdır.²⁶

Diarede Hemşirelik Bakımı

Diare tanımlanmalıdır, hastanın ilaçları ve diyeti gözden geçirilmelidir. Günlük aldığı çıkardığı, kilo takibi, sıvı-elektrolit, dehidratasyon ve diare sıklığı/ miktarı takibi yapılmalıdır. Hastanın yeterli hidrasyonu sağlanmalıdır. Laktoz içeren tüm ürünler ve yüksek osmolar gıda takviyeleri durdurulmalıdır. Hastanın kafein ve alkolden kaçınması ve az yağlı, az lifli diyet tüketmesi sağlanmalıdır. Diarenin sıklığı ve şiddetine göre loperamid, tincture of opium, oktrotid, beklometazon kullanılmalıdır. Perirektal cilt bütünlüğü değerlendirilmelidir ve uygun losyonlar kullanılmalıdır.^{26,29}

Oral ilaçların emilimi bozabileceğinden kandaki ilaç seviyeleri düzenli izlenmelidir. Endoskopi konusunda hasta ve aile eğitimi verilmelidir.²⁶

Karaciğer Fonksiyon Durumunun Korunmasında Hemşirelik Bakımı

Karaciğer fonksiyon testleri, siklosporin, takrolimus gibi ilaçların seviyeleri düzenli aralıklarla izlenmelidir. Karaciğer biyopsisi konusunda hasta ve aile eğitimi verilmelidir. Hastanın ilaca bağlı araç sürerken ortaya çıkabilecek görmede değişiklik, koordinasyon kaybı gibi problemleri tanımlaması sağlanarak hasta ile birlikte değerlendirilmelidir.^{26,28}

Sıvı ve Elektrolit Anormalliklerinde Hemşirelik Bakımı

Hastanın günde 2-3 lt arasında hidrasyonu sağlanmalıdır. Kilo, aldığı çıkardığı, sıvı-elektrolit ve dehidratasyon veya aşırı yüklenme takibi yapılmalıdır.^{25,26}

Malnütrisyonunda Hemşirelik Bakımı

Beslenme durumunu düzenli, kapsamlı şekilde uzun süreli değerlendirilmelidir ve yönetilmelidir. GVHD diyeti uygulanmalıdır. Gerektiğinde kalori sayımları, sıvı alımı izlenmelidir. Tat değişiklikleri, kserostomi, erken tokluk, bulantı/ kusma, mukozit, özofajit gibi durumlarda yaklaşımlar anlatılmalıdır. Hastanın durumuna göre protein alımı, kalsiyum, D vitamini takviyesi artırılmalıdır; demir içermeyen çoklu folik asit, çinko ve C vitamini takviyesi düşünülmelidir.^{26,30}

Ağrıda Hemşirelik Bakımı

Ağrının / rahatsızlığın hasta tarafından sözlü ifade edilmesi sağlanmalıdır. Günlük yaşamda aktivitelerini hangi ölçüde etkilediği belirlenmelidir. Ağrı şiddeti skala kullanılarak ölçülmelidir. Ağrının türüne göre (karın krampları, kas ağrıları, oral mukozal ağrı veya cilt ağrısı) yaklaşımlar hastaya ve aileye öğretilmelidir. Hastanın durumuna göre destekleyici müdahaleler ve/veya analjezikler düşünülmelidir.^{26,31}

2- Enfeksiyöz Komplikasyonlar ve Hemşirelik Bakımı

Enfeksiyöz komplikasyonlar sitopeni, immünsüpresyon nedeniyle HKHT'den sonraki dönemde sık görülür.¹⁶ Hücresel ve humoral bağışıklık sistemlerinin yeterli şekilde yeniden oluşturulması, otolog HKHT'den sonraki 6-12 ay içinde ortaya çıkar. Allojenik HKHT alıcılarında 2 yıl veya daha uzun sürer. Enfeksiyonlar hem otolog hem de allojenik HKHT alıcılarında geç morbiditeyi ve mortaliteyi artırmaktadır.¹⁸ Bu açıdan enfeksiyon önleyici ve kanıta dayalı uygulamaların desteklenmesi; transplantasyon sonrası erken dönemde mortalitenin azaltılmasında etkilidir.²¹

Enfeksiyon riskini en aza indirecek hastaya ve aileye öz bakım stratejileri ve tedbirler öğretilmelidir. Günlük rutinler içinde maske kullanımı, evcil hayvanlarla temas, gün ışığına çıkma, toprakla uğraşma gibi durumlarda hastanın kendisini koruması için tüm önlemler

ler anlatılmalıdır, hastanın takibi sağlanmalıdır. Özellikle GVHD hastaları için influenza ve pneumococcus'a karşı aşılama düşünülmelidir.^{26,28,32}

3- Yorgunluk ve Hemşirelik Bakımı

Yorgunluk, HKHT hastalarında en sık görülen komplikasyonlardandır.^{1,17} Baer ve ark. (2020)³³ tarafından yapılan çalışmada HKHT hastalarında yorgunluk en sık ve şiddetli görülen semptom olarak bulunmuştur. Transplantasyondan sonraki beş yıl içinde hastaların %41'inde şiddetli yorgunluk yaşandığı, sağ kalım hastalarının yorgunluk düzeyinin zaman geçtikçe azalacağı bildirilmiştir.¹ Yorgunluk, günlük yaşamı olumsuz yönde etkiler, hastanın günlük aktiviteleri gerçekleştirme kapasitesini azaltır, zihinsel konsantrasyonu, sosyal işlevselliği ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini bozar.³⁴ Bilgilendirici materyal ve yorgunluk yönetimi eğitimi veren hemşireler, hastaları ile işbirliği halinde bu sorunu başarılı bir şekilde çözümlenebilmektedirler.¹⁷

Değerlendirme ve tedavi için fizik tedaviye ve mesleki terapiye başvurulmalıdır. Fiziksel egzersiz hastaya göre planlanmalıdır. Hastada kas güçsüzlüğü varsa, hasta kas güçlendirme sağlayan odak egzersizlerine teşvik edilmelidir. Farkındalık, ilerleyici kas gevşemesi ve hipnoz gibi çeşitli tamamlayıcı terapilere yönlendirmelidir. Hasta günlük yaşam ve kendi bakım aktivitelerinde maksimum bağımsızlığını korumaya teşvik edilmelidir.^{26,35}

4- Sosyal Uyumsuzluk ve Hemşirelik Bakımı

HKHT hastaları uzun dönemde önemli ölçüde sosyal adaptasyonda zorlanmaktadır. Bunlar; aile ilişkileri, tekrar işe dönme ve cinsel ilişkiler olarak saptanmıştır.^{34,36}

a. Cinsellik ve Hemşirelik Bakımı

Cinsel aktivitedeki bozukluklar tipik olarak HKHT'den sonraki ilk 2 yıl içinde ortaya çıksa da, HKHT'den 5 ila 10 yıl sonra bile hastaların, cinsel işlev bozukluğu yaşadıkları görülmektedir.³⁷ Nakil sonrası ilk yılda cinsel ilişkilerine devam eden bireyler, uzun sürede daha az sorun yaşama eğilimindedirler.¹⁷ Erkeklerin yaklaşık yarısı, kadınların ise %80'inin uzun süreli cinsel problemler yaşadıkları belirtilmiştir.³⁸

Hastanın cinsellikle ilgili konuları konuşabilmesi için fırsatlar oluşturulmalıdır. Bu sürece hastanın partneri de eşlik etmelidir. Hasta cinsel yaşama uyum, yeterli ağrı / semptom kontrolü, cinsel yardım ve ilişkide rahat konumlandırma, doğum kontrolü, özel anlar sunma ve tıbbi tedavi hakkında bilgilendirilmelidir, desteklenmelidir ve rehberlik edilmelidir. Ayrıca hasta gevşeme, masaj terapisi ve aromaterapi gibi tedavilere yönlendirilebilir.^{17,38}

b. İşe Dönüş ve Hemşirelik Bakımı

HKHT hastalarında işe geri dönüş iyileşmenin ve olumlu fonksiyonel durumun birincil göstergesidir. İşe geri dönmekte başarısız olanların fiziksel, bilişsel ve sosyal işlevleri zayıftır. Bu hastaların daha fazla ağrı, uyku bozukluğu ve sıkıntı rapor ettikleri bildirilmiştir.^{17,19,39} Yapılan çalışmalarda HKHT'den sonra tanıyı izleyen birkaç yıl içinde işe geri dönüş oranı %55-%82 arasında değişmektedir.^{19,39,41}

Etkilenen sosyal sağlık alanlarını iyileştirmek için etkili rehabilitasyon stratejilerinin geliştirilmesi gerekmektedir. Ayrıca tüm HKHT hastaları periyodik olarak sosyal uyumsuzluk açısından taranmalıdır, hastalara kaynak ve sevk sağlanmalıdır.³⁴

Hastanın güçlü yanları, sosyalleşme, başa çıkma becerileri değerlendirilmelidir ve geliştirilmelidir. Rol sorumluluklarının sürdürülmesi, başkaları ile terapötik etkileşimleri teşvik edilmelidir. Benlik saygısı, beden imajı, rol performansı ve kişisel kimlik duygularını paylaşması sağlanmalıdır. Durum, tedavi ve prognoz hakkında konuşması için teşvik edilmelidir. Hastanın uzun süreli takibi sağlanmalıdır.^{25,26,34}

c. Psikolojik Sıkıntı (Depresyon, Anksiyete) ve Hemşirelik Bakımı

Her on kişiden dört HKHT hastası nakilden ortalama 3-4 yıl sonra psikolojik sıkıntı yaşamaktadır.¹⁷ Anksiyete ve depresyon gibi psikolojik sıkıntılar yaşam kalitesini ve iyileşmeyi olumsuz etkiler.^{1,42} Randevuları aksatma, kullanılmayan ya da fazla kullanılan ilaçlar, ileri tedavi ihtiyacı, depresyon, problem çözme zorluğu, istenen becerileri göstermede zorluk, hemşirelik ve /veya tıbbi tavsiyelere uymama şeklinde kendini gösterebilir.²⁶ Dolayısıyla hemşirelerin, bu dönemde hastalarda gelişebilecek olası psikolojik sorunları ele alması, anksiyeteyi ve depresyonu önlemeye yönelik girişimlerin planlanması ve kademeli bakım uygulaması önemlidir.⁴²

Bilgiler zamanında ve özel bir şekilde sunulmalıdır. Hastanın gerekli bilgileri edinmesine yardımcı olunmalıdır. Pozitif çaba sarfedilmelidir. Hasta her ihtiyaç duyduğunda desteklenmelidir. Mümkün olduğunca öz bakımı teşvik edilmelidir. Hasta ve ailesi problem çözme sürecine dahil edilmelidir. Hastanın kaygıları saygıyla karşılanmalıdır ve bakımı sağlanmalıdır. Bağımlılığı teşvik eden yaklaşımların kullanılmasından kaçınılmalıdır.^{26,43}

5- Sekonder Malign Hastalıklar ve Hemşirelik Bakımı

Sekonder malign hastalıklar HKHT'nin en ağır komplikasyonudur. Hastalar sekonder gelişim riski yönünden izlenmelidir. Hastaların kontrol sıklığının sağ kalımı arttırdığı belirtilmektedir.^{18,22} Bu anlamda hem otolog hem de allojenik HKHT hastalarında nakil

Kök Hücre Transplantasyonunda Hemşirenin Rolü

sonrası sağlık bakımı ile yaşam boyu sistematik takip yapılmalıdır.^{18,21}

Hasta ve ailesi ikincil riskler konusunda bilgilendirilmelidir. Yıllık taramalar ve kendi kendine muayene yapma (örn. cilt, testis / genital bölge) teknikleri öğretilmelidir. Yüksek riskli davranışlardan kaçınmak için hastalar bilgilendirilmelidir.^{16,18}

6- Sistemlerle İlgili Komplikasyonlar ve Hemşirelik Bakımı

a. Pulmoner Sistem: HKHT sonrası komplikasyonlar arasında idiyopatik pnömoni sendromu, bronşiyolit obliterans sendromu, kriptojenik organize pnömoni ve pulmoner enfeksiyonlar bulunur. 6 aylık ve yıllık fizik muayene ve öykü ile klinik değerlendirme yapılmalıdır.

Hastanın sigara içme öyküsü değerlendirilmelidir, sigara içen hastalara sigarayı bırakma konusunda danışmanlık verilmelidir.^{16,17,22}

b. Kardiyovasküler Sistem: Kardiyak toksisite, otolog nakil hastalarının %2'sinde ve allojenik nakil hastalarının %3'ünde ölümden sorumludur. Fizik muayene, kan basıncı takibi, öykü ile 6 aylık ve yıllık klinik değerlendirme yapılmalıdır. Kardiyovasküler risk faktörlerinin erken tedavisinde diyabet, hipertansiyon ve dislipidemi gibi hasta, kardiyologa sevk edilmelidir.^{16,17,18,21}

Hastaya; sağlıklı yaşam tarzı, düzenli egzersiz yapma, sağlıklı kiloyu koruma, iyi beslenme ve sigara içmeme hususlarında danışmanlık verilmelidir.^{14,16,17}

c. Renal ve Genitoüriner Sistem: Siklosporin, aminoglikozidler, asiklovir gibi birçok ilaç nefrotoksik olduğundan böbrek hasarı yaygındır; böbrek fonksiyonu 6 ayda ve daha sonra yılda bir kez kontrol edilmelidir. Kronik böbrek hastalığı olan hastalar, nefrolojiye sevk edilmelidir, renal ultrason ve / veya biyopsi ile değerlendirme düşünülmelidir.

Hasta, hipertansiyon yönünden takip edilmelidir ve kan basıncı düzenli aralıklarla değerlendirilmelidir.^{16,17,22}

d. Kas İskelet Sistemi: Kas gücünün veya kas kütlelerinin nakilden sonraki 6 ay içinde azaldığı, genellikle 5 yıl içinde iyileşmenin zor olduğu gözlemlenmiştir.¹ Osteoporoz, 18. ayda %25-50 oranında görülmektedir. GVHD'li hastalar, özellikle sistemik steroid alan hastalar kas gücü, genel halsizlik ve işlev kaybı ile ilgili sorunlarla karşılaşabilir. Kemik dansitesi taraması endikedir. Korkitosteroid kullanan hastalar, myopati açısından değerlendirilmelidir.^{16,17,22}

Hastaya düzenli günlük egzersiz önerilmelidir. Kemik mineral yoğunluğunu ve hasta düşmelerini önlemeyi optimize etmek için diyet ve egzersize yönelik hastaya rehberlik yapılır. D vitamini ve kalsiyum takviyesi gerekebilir. GVHD geliştirenler, sklerotik değişiklikleri saptamak için eklem hareket aralığı açısından

değerlendirilmelidir, aktif müdahale için fizyoterapiste yönlendirilmelidir.^{1,16,17,22}

e. Nörolojik Sistem: Hastaların %20'sinde nöropsikolojik bozukluklar, %10'ununda kognitif bozukluklar tanımlanmıştır. Hasta, uzun süreli kalsinörin inhibitörleri kullanımının bir sonucu olarak lökoensefalopati, bilişsel bozukluk veya nörotoksisite gibi nörolojik defisit semptomları açısından yıllık olarak değerlendirilmelidir. Ayrıca periferik nöropati belirtileri açısından da hasta taranmalıdır. Rutin değerlendirme sırasında herhangi bir hasar bulunursa, hasta klinik bulgularında belirtildiği gibi sinir iletim çalışmaları veya MRI için nörologa yönlendirilmelidir.^{14,16,17,22}

f. Endokrin Sistemi: Kök hücre naklinden sonra endokrin disfonksiyon yaygındır. Transplantasyondan sonraki ilk yılda hastaların %7-15'inde yüksek TSH ve kompanse hipotiroidizm ortaya çıkar. TBI alan hastaların %25'inde tiroid disfonksiyonu gelişmektedir. Tiroid fonksiyonu ve gonadal test yılda bir değerlendirilmelidir. Sonraki değerlendirmelerin sıklığı klinik ihtiyaçlara göre ele alınmalıdır. Hasta, durumuna göre hormon replasman tedavisi için endokrinologa yönlendirilmelidir.^{16,17,22}

HKHT sonrası süreçte hastanın takibi yukarıda değinildiği gibi uzman bir ekiple gerçekleştirilir. Hasta; fiziksel, psikolojik, sosyal ve ekonomik tüm yönlerden değerlendirilir.^{5,22} HKHT hastasının bakımı, ilk tanı koyan ve tedavi eden hematologdan, sevk sonrası kronik takip bakımını yöneten ekiple devam ettirilmelidir. Ekipte; hematolog, hemşire, göz doktoru, odyolog, kardiyolog, fizyoterapist, konuşma terapisti ve psikiyatrist gibi branş uzmanları yer almaktadır. Karşılaşılan acil durumlarda hasta mutlaka ilgili birime yönlendirilmelidir.^{26,44,45} Standart uygulanan protokolün yanında (Tablo I) bireyselleştirilmiş bakımla, hasta sorunlarının erken dönemde çözülmesi sağlanacaktır.^{14,17}

Taburculuk Sonrası Süreçte Hemşirelerin Rolü

Transplantasyondan sonraki ilk 2-5 yıl içinde remisyonunda kalan hastalarda, takip eden 10 yılda yaklaşık %80'inin ya da %90'ının hayatta kalacağı bildirilmiştir.⁴⁶ Destekleyici bakım çok önemlidir. Hemşire hasta bakımının merkezinde, hastaya ve aileye bu süreçte rehberlik etmek ve tavsiyede bulunmak için en iyi konumdadır.^{17,24} Hastalara verilen rehberlik, kısa vadeli ihtiyaçları yoluyla uzun vadeli hedeflere katkıda bulunmaktadır.⁴⁷ Yapılan çalışmalarda HKHT yapılan hastaların taburculuk sonrası bakım ve eğitim ihtiyaçları olduğunu göstermektedir.^{7,48}

Tablo I. Ototog ve allojenik HKHT sonrası geç komplikasyonların taranması ve önlenmesi ile ilgili öneriler¹⁶⁻¹⁸

Sistemler	Taranma ve Önlenme ile İlgili Öneriler
İmmünite	<i>Pneumocystis pnömoni profilaksisi</i> <i>Nakil sonrası aşılama</i> <i>Endokardit profilaksisi</i> <i>GVHD'li hastalar*</i> <i>Pneumocystis pnömoni ve kapsüllenmiş organizmalara karşı profilaksi</i> <i>Citomegalovirüs aktivasyonu için tarama</i>
Oküler	<i>Oküler komplikasyonlar için klinik değerlendirme</i> <i>Oftalmolojik muayene</i> <i>GVHD'li hastalar</i> <i>Daha sık değerlendirme</i>
Oral	<i>Koruyucu ağız sağlığı uygulamaları hakkında eğitim</i> <i>Oral komplikasyonlar için klinik değerlendirme</i> <i>Diş muayenesi</i> <i>GVHD'li hastalar</i> <i>Daha sık değerlendirme</i>
Solunum	<i>Sigarayı bırakma (varsa)</i> <i>Pulmoner komplikasyonlar için klinik değerlendirme</i> <i>GVHD'li hastalar</i> <i>Daha sık klinik değerlendirme</i>
Kardiyak ve vasküler	<i>Sağlıklı yaşam tarzı eğitimi, desteği</i> <i>Kardiyovasküler risk faktörlerinin (örneğin diyabet) değerlendirilmesi ve erken tedavisi</i> <i>Endokardit profilaksisi</i>
Karaciğer	<i>Periyodik olarak karaciğer fonksiyon testleri değerlendirilmesi</i> <i>Hepatit B veya C olduğu bilinen hastalarda viral yük izleme ve karaciğer biyopsisi</i> <i>Gerekirse 1 yılda serum ferritin (örneğin, MRI, karaciğer biyopsisi)</i>
Böbrek ve genitouriner	<i>Hipertansiyonun agresif tedavisi</i> <i>Böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesi</i>
Kas ve bağ dokusu	<i>Fiziksel aktiviteyi teşvik etme</i> <i>GVHD veya uzun süreli steroid maruziyeti olan hastalar</i> <i>Miyopati için klinik değerlendirme</i> <i>Fizik tedavi konsültasyonu</i>
İskelet	<i>Fiziksel aktivite, D vitamini ve kalsiyum desteği teşviği</i> <i>Yetişkin kadınlar, tüm allojenik nakiller ve yüksek kemik kaybı riski taşıyan hastalar için 1 yılda çift foton dansitometrisi</i> <i>GVHD veya uzun süreli steroid maruziyeti olan hastalar</i> <i>Daha erken bir tarihte ikili foton dansitometrisi</i>
Sinir	<i>Nörolojik komplikasyonlar için klinik değerlendirme</i> <i>Bilişsel gelişim için değerlendirme</i>
Endokrin	<i>Tiroid fonksiyon testi</i> <i>Pubertal sonrası kadınlar için klinik ve endokrinolojik gonadal değerlendirme</i> <i>Erkeklerde gonadal fonksiyon değerlendirme</i> <i>GVHD veya uzun süreli steroid maruziyeti olan hastalar</i> <i>Steroidlerin yavaş yavaş kesilmesi</i> <i>Akut hastalık sırasında steroidlerin stres doz tayini</i> <i>Klinik ve endokrinolojik gonadal değerlendirme</i> <i>Büyüme hızı izlemi</i>
Mukokutanöz	<i>Kendi kendine cilt muayenesi eğitimi ve güneş ışığına maruz kalmayı en aza indirme</i> <i>GVHD ve TBI** alan hastalar</i> <i>Erken tutulumu tespit etmek için daha sık jinekolojik muayene</i>
Sekonder kanserler	<i>Hastalara sekonder kanser riskleri hakkında bilgi verme ve yüksek riskli davranışlardan kaçındırma (Örn. sigara içmek)</i> <i>Kanser taraması için genel popülasyon önerilerini takip etme</i> <i>GVHD'li hastalar</i> <i>Ağız ve yutak kanseri için değerlendirme</i> <i>TBI ve göğüs ışınlaması alıcıları</i> <i>Genel popülasyon önerilerinden daha erken yaşta kadınlarda mamografi taraması</i>
Psikosozyal ve cinsellik	<i>Klinik değerlendirme ve gerekirse ruh sağlığı uzmanına sevk</i> <i>Bakıcıyı / eşi psikolojik uyum ve aile işlevselliği için değerlendirme</i> <i>Cinsel işlev bozukluğu</i>
Kadın doğum	<i>Uygun uzmanlara yönlendirme</i> <i>Doğum kontrolü</i>

Tablo kullanımı için Majhail NS tarafından yazılı izin alınmıştır.^{16,18}

*cGVHD (Kronik graft versus host disease), **TBI (total body irradiation)

McKenna ve ark. (2015)⁴⁹ tarafından yapılan çalışmada HKHT yapılan hastaların taburcu olduktan sonraki 30 gün içinde 7'de 1 oranında tekrar kabul edildiği görülmüştür. Aynı çalışmada, 36 allojenik hastada 56 tekrar yatış görülürken, 23 otolog hastada 26 tekrar yatış saptanmıştır. Hastanın taburcu edilmeden önceki eğitiminin ve taburculuk sonrası nakil hemşiresi tarafından sürekli eğitimlerin hastaneye tekrar yatışı azaltmada önemli olduğu vurgulanmıştır.⁴⁷ Thomson ve ark. (2015)⁷ yaptıkları çalışmada HKHT ile ilgili profesyonel hemşirelik rollerinde (hemşire koordinatörü, vaka yöneticisi, yatan hasta hemşiresi) hasta geçişleri ile ilgili bir model oluşturarak hastaların hastanede kalış sürelerinin ve taburculuk sonrası yatış oranlarının azaldığını bildirmiştir. Lepla ve ark. (2020)⁹ tarafından yapılan çalışmada ise HKHT hastalarında geçiş süreçlerinde boşluklar olduğu tespit edilmiştir. Çalışmada hastaların semptomları tanıma, anlama ve buna göre hareket etme konusunda güven-sizlik içinde oldukları temalandırılmıştır.

Taburculuk sonrası erken bakım; ortaya çıkan komplikasyonların dikkatli değerlendirilmesini, enfeksiyonların önlenmesini ve erken tedavisini, sağlıklı beslenme durumunun yeniden oluşturulmasını, sürdürülmesini ve psikososyal desteği sağlamaktadır.¹⁰

Hemşireler bu süreçte;

- ✓ Hastaların yararlanabileceği kaynakları belirlemelidir.
- ✓ Hastalar için HKHT sonrası hizmetler geliştirmelidir (yüzyüze danışmanlık, elektronik semptom izleme, telefonla görüşme gibi).
- ✓ Bakımın, hastanın ihtiyaçlarını ve endişelerini karşıladığından emin olmalıdır.
- ✓ Bireysel pratik ve yenilikçi roller geliştirmelidir.
- ✓ Hayatta kalma araştırmalarına liderlik ederek kanıt temelli bilgi geliştirmelidir ve kullanılmalıdır.
- ✓ Tedavi özeti ve hayatta kalma bakım planının uygulanması ve kullanımı için modeller geliştirmelidir.
- ✓ Süreçte entegre, danışma, işbirlikçi ve geçiş bakım modellerini mutlaka kullanılmalıdır.
- ✓ Yaratıcı çalışma yolları geliştirmelidir.
- ✓ Destekleyici bakım ve multidisipliner ekip anlayışını benimsemelidir.^{17-19,42,50,41,52,53}

Sonuç

HKHT hastalarında nakil sonrası uzun süreli takip değerlidir. Bugüne kadar yapılan çalışmaların birçoğu sadece birkaç yıl hastaları takip etmiştir ve sistematik olarak yapılmamıştır. Kılavuzlar kullanılarak yapılan sistematik bakımla hemşirelerin, hastalarına etkin şekilde yardımcı olmaları sağlanacaktır. Hemşireler HKHT konusunda güncel kalmak ve özel eğitim al-

Kök Hücre Transplantasyonunda Hemşirenin Rolü

mak için fırsatlar aramalıdır. Bu konuda uzman hemşirelerin, hastaların fiziksel, psikososyal ve hayatta kalma ile ilgili süreçlerinde bilgilendirmeye, eğitime, dinamiklere ve kanıta dayalı müdahalelerle ihtiyaçlarını karşılayabilecekleri düşünülmektedir. Her ne kadar nakil hastalarında tarama ve önleyici uygulamalar son dönemde artmış olsa da, bu uygulamalar yeterlidir ve mutlaka daha fazlasına ihtiyaç vardır.

Araştırmacı Katkı Beyanı:

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

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Bu çalışmamıza finansal destek sağlanmamıştır.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

- Liang Y, Zhou M, Wang F, Wu Z. Exercise for physical fitness, fatigue and quality of life of patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2018;48(12):1046-57.
- Laudenslager ML, Simoneau TL, Mikulich Gilbertson SK et al. A randomized control trial of stress management for caregivers of stem cell transplant patients: effect on patient quality of life and caregiver distress. *Psycho Oncology*. 2019;28(8):1614-23.
- Crooks M, Seropian S, Bai M, McCorkle R. Monitoring patient distress and related problems before and after hematopoietic stem cell transplantation. *Palliative & Supportive Care*. 2014;12(1):53-61.
- Snowden JA, Saccardi R, Orchard K et al. Benchmarking of survival outcomes following haematopoietic stem cell transplantation: a review of existing processes and the introduction of an international system from the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE). *Bone Marrow Transplantation*. 2020;55(4):681-94.
- Cooke L, Grant M, Gemmill R. Patient-initiated discharge needs of allogeneic transplant patients. *Clinical Journal of Oncology Nursing*. 2012;16(4):142-9.
- Zheng LY, Yuan H, Zhou ZJ et al. The role of spirituality in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a systematic mixed studies review. *Journal of General Internal Medicine*. 2020;1-16.
- Thomson B, Gorospe G, Cooke L, Giesie P, Johnson S. Transitions of care: A hematopoietic stem cell transplantation nursing education project across the trajectory. *Clinical Journal of Oncology Nursing*. 2015;19(4):74-9.
- Mayer DK, Tighiouart H, Terrin N et al. A brief report of caregiver needs and resource utilization during pediatric hematopoietic stem cell transplantation. *Journal of Pediatric Oncology Nursing*. 2009;26(4):223-9.
- Leppala L, Mielke J, Kunze M et al. Clinicians and patients perspectives on follow-up care and eHealth support after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a mixed-methods contextual analysis as part of the SMILE study. *European Journal of Oncology Nursing*. 2020;45:101723.
- Grant M, Cook L, Williams AC et al. Functional status and health-related quality of life among allogeneic transplant patients at hospital discharge: a comparison of sociodemographic, disease, and treatment characteristics. *Supportive Care in Cancer*. 2012;20(11):2697-704.
- Xie W, Zhang X, Wang J et al. Evaluation of quality of life and its influencing factors after transplantation of leukemia patients based on SF-36 score: a cohort study. *Quality of Life Research*. 2020;1-8.
- Kurosawa S, Mori A, Tsukagoshi M et al. Current status and needs of long-term follow-up clinics for hematopoietic cell transplantation survivors: results of a nationwide survey in Japan. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2020;26:949-55.
- de Azevedo IC, de Menezes RMP, de Medeiros SM et al. Hematopoietic stem cell transplantation based on the transdisciplinary care. *International Archives of Medicine*. 2016;9(28):1-6.
- Bevans M, El-Jawahri A, Tierney DK et al. National Institutes of Health hematopoietic cell transplantation late effects initiative: the patient-centered outcomes working group report. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2017;23(4):538-51.
- Kurosawa S, Tsukagoshi M, Munakata W et al. Cross-sectional patient survey on the need for a long-term follow-up program after autologous hematopoietic cell transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2016;22(3):189.
- Majhail NS, Rizzo JD, Lee SJ et al. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation. *Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy*. 2012;5(1):1-30.
- Kenyon M, Murray J, Quinn B, Greenfield D, Trigos E. Late effects and long-term follow-up. In: Kenyon M, Babic A (eds). *The European blood and marrow transplantation textbook for nurses*. London: Springer International Publishing. 2018. 271-300.
- Battiwalla M, Tichelli A, Majhail NS. Long-term survivorship after hematopoietic cell transplantation: roadmap for research and care. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2017;23(2):184-92.
- Heveran L, Andrewes T. Nursing measures to support the needs of haematological cancer survivors post-treatment: a literature review. *British Journal of Nursing*. 2020;29(3):18-24.
- Atsuta Y, Hirakawa A, Nakasone H et al. Late mortality and causes of death among long-term survivors after allogeneic stem cell transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2016;22(9):1702-9.
- Battiwalla M, Hashmi S, Majhail N et al. National Institutes of Health Hematopoietic Cell Transplantation late effects initiative: developing recommendations to improve survivorship and long-term outcomes. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2017;23(1):6-9.
- Majhail NS. Long-term complications after hematopoietic cell transplantation. *Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy*. 2017;10(4):220-7.
- Mitchell SA, Leidy NK, Mooney KH et al. Determinants of functional performance in long-term survivors of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with chronic graft-versus-host disease (cGVHD). *Bone Marrow Transplantation*. 2010;45(4):762-9.
- Murray J, Stringer J, Hutt D. Graft Versus Host Disease (GvHD) In: Kenyon M, Babic A (eds). *The European blood and marrow transplantation textbook for nurses*. London: Springer International Publishing. 2018. 221-52.
- Neumann J. Nursing challenges caring for bone marrow transplantation patients with graft versus host disease. *Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy*. 2017;10(4):192-4.
- Mitchell SA. Acute and Chronic Graft Versus Host Disease. In: Ezzone SA (eds). *Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Manual for Nursing Care*. 2nd ed. Oncology Nursing Society. 2013. 103-54.

27. Mattson MR. (2007). Graft-versus-host disease: review and nursing implications. *Clinical Journal of Oncology Nursing*. 2007;11(3):325-8.
28. Woods AM. Daily routines and guidelines: driving, infection isolation, masks, food/diet, activities, exercise, pets, sun exposures, and others. In: Savani BN (eds). *Blood and Marrow Transplantation Long-term Management: Prevention and Complications*. John Wiley & Sons. 2013. 332-9.
29. Peric Z, Botti S, Stringer J et al. Variability of nutritional practices in peritransplant period after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a survey by the Complications and Quality of Life Working Party of the EBMT. *Bone Marrow Transplantation*. 2018;53(8):1030-7.
30. Zatarain L, Hill LQ, Thomas DR, Goodman SA. Nutritional assessments and nutritional supplementation for long-term transplant survivors: multivitamins, vitamin D, calcium, antioxidants, and minerals. In: Savani BN (eds). *Blood and Marrow Transplantation Long-term Management: Prevention and Complications*. John Wiley & Sons. 2013. 323-31.
31. van der Linden SJ, Harinck MEG, Speksnijder HT et al. Supportive Care. In: Kenyon M, Babic A (eds). *The European blood and marrow transplantation textbook for nurses*. London: Springer International Publishing. 2018. 197-220.
32. Wallhult E, Quinn B. Early and acute complications and the principles of HSCT nursing care. In: Kenyon M, Babic A (eds). *The European blood and marrow transplantation textbook for nurses*. Springer International Publishing. 2018. 163-95.
33. Baer LK, Weinstein E, Daly B et al. Stem cell transplant and palliative care: joining forces to improve survivor quality of life. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2020;26(3):357.
34. Park J, Wehrlen L, Mitchell SA, Yang L, Bevans MF. Fatigue predicts impaired social adjustment in survivors of allogeneic hematopoietic cell transplantation (HCT). *Supportive Care in Cancer*. 2019;27(4):1355-63.
35. Baydoun M, Barton DL. (2018). Complementary therapies for fatigue after hematopoietic stem cell transplantation: an integrative review. *Bone Marrow Transplantation*. 2018;53(5):556-64.
36. Pidala J, Anasetti C, Jim H. Health related quality of life following haematopoietic cell transplantation: patient education, evaluation and intervention. *British Journal of Haematology*. 2010;148(3):373-85.
37. Niscola P, Efficace F, Abruzzese E. Sexual health in patients with hematological malignancies: a neglected issue. *Supportive Care in Cancer*. 2018;26(6):1699-701.
38. Syrjala KL, Kurland BF, Abrams JR, Sanders JE, Heiman JR. Sexual function changes during the 5 years after high-dose treatment and hematopoietic cell transplantation for malignancy, with case-matched controls at 5 years. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2008;111(3):989-96.
39. Kirchoff AC, Leisenring W, Syrjala KL. Prospective predictors of return to work in the 5 years after hematopoietic cell transplantation. *Journal of Cancer Survivorship*. 2010;4(1):33-44.
40. Winterling J, Johansson E, Wennman-Larsen A et al. Occupational status among adult survivors following allo SCT. *Bone Marrow Transplantation*. 2014;49(6):836-42.
41. Morrison EJ, Ehlers SL, Bronars CA et al. Employment status as an indicator of recovery and function one year after hematopoietic stem cell transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2016;22(9):1690-5.
42. Braamse AM, van Meijel B, Visser O et al. Distress and quality of life after autologous stem cell transplantation: a randomized clinical trial to evaluate the outcome of a web-based stepped care intervention. *BMC Cancer*. 2010;10(1):361.
43. Koll TT, Semin JN, Coburn RA et al. Returning to life activities after hematopoietic cell transplantation in older adults. *Journal of Geriatric Oncology*. 2020;11(2):304-10.
44. Shah GL, Majhail N, Khera N, Giral S. Value-based care in hematopoietic cell transplantation and cellular therapy: challenges and opportunities. *Current Hematologic Malignancy Reports*. 2018;13(2):125-134.
45. Guffon N, Pettazzoni M, Pangaud N et al. Long term disease burden post-transplantation: three decades of observations in 25 Hurler patients successfully treated with hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2021;16(1):1-20.
46. Majhail NS, Tao L, Bredeson C et al. Prevalence of hematopoietic cell transplant survivors in the United States. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2013;19(10):1498-501.
47. Barban A, Coracin FL, Musqueira PT et al. (2014). Analysis of the feasibility of early hospital discharge after autologous hematopoietic stem cell transplantation and the implications to nursing care. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 2014;36(4):264-8.
48. Brown M. Nursing care of patients undergoing allogeneic stem cell transplantation. *Nursing Standard*. 2010;25(11):47-56.
49. McKenna DR, Sullivan MR, Hill JM et al. Hospital readmission following transplantation: identifying risk factors and designing preventive measures. *The Journal of Community and Supportive Oncology*. 2015;13(9):316-22.
50. Hashmi SK, Bredeson C, Duarte RF et al. National institutes of health blood and marrow transplant late effects initiative: the healthcare delivery working group report. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2017;23(5):717-25.
51. Shaw BE, Hahn T, Martin PJ et al. National institutes of health hematopoietic cell transplantation late effects initiative: the research methodology and study design working group report. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2017;23(1):10-23.
52. Fauer AJ, Hoodin F, Lalonde L et al. Impact of a health information technology tool addressing information needs of caregivers of adult and pediatric hematopoietic stem cell transplantation patients. *Supportive Care in Cancer*. 2019;27(6):2103-12.
53. Bryant AL, Coffman E, Phillips B et al. Pilot randomized trial of an electronic symptom monitoring and reporting intervention for hospitalized adults undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Supportive Care in Cancer*. 2020;28(3):1223-31.

DERLEME

Androjenetik Alopesi

Gökhan ŞAHİN, Hilal ÖZDEMİR, Fatma AYDIN

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Samsun.

ÖZET

Androjenetik alopesi genetik yatkınlığı olan kişilerde farklı patolojik mekanizmalarla ortaya çıkabilen, erkek ve kadınlarda kliniği değişiklik gösterebilen bir saç dökülme şeklidir. Androjenetik alopesi her ne kadar sık görülüyor ve tanısı genellikle kolay koyuluyor olsa da hasta yönetimi için standart bir tedavi rehberi yoktur. Androjenetik alopesi yönetiminde amaç foliküler minyatürizasyonu durdurmak ve saç dansitesini arttırmaktır. Androjenetik alopesi yönetiminde kullanılan tedaviler potasyum iyon kanalı düzenleyicileri (topikal minoksidil ve oral minoksidil), 5 α redüktaz inhibitörleri (oral finasterid, topikal finasterid ve oral dutasterid), androjen reseptör antagonistleri (spironolakton, siproteron asetat, flutamid, korteksolon 17 alfa propionat ve topikal fluridil), diğer medikal tedaviler (topikal prostoglandin analogları, topikal ketokonazol, topikal melatonin, Wnt/ β katenin sinyal yolağı aktivatörleri ve JAK-STAT yolağı inhibitörleri), fiziksel tedaviler (düşük dereceli lazer ışık tedavisi, lazer tedavileri, mikroigneleme, mezoterapi, PRP ve kök hücre tedavileri), tamamlayıcı tedaviler (saç transplantasyonu, besin takviyeleri ve kamuflaj yöntemleri) ve kombinasyon tedavileridir. Bu derlemede erkek ve kadında androjenetik alopesi yönetiminde güncel tedavi yöntemleri hakkında bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Androjenetik alopesi. Patogenez. Hasta yönetimi. Minoksidil. Finasterid.

Androgenetic Alopecia

ABSTRACT

Androgenetic alopecia is a form of hair loss that can occur with different pathological mechanisms in people with genetic predisposition, and the clinic may vary in men and women. Although androgenetic alopecia is common and its diagnosis is usually easy, there is no standard treatment guideline for patient management. The purpose of the management of androgenetic alopecia is to stop follicular miniaturization and to increase hair density. Therapies used in the management of androgenetic alopecia are potassium ion channel modifiers (topical minoxidil and oral minoxidil), 5 α reductase inhibitors (oral finasteride, topical finasteride and oral dutasteride), androgen receptor antagonists (spironolactone, cyproterone acetate, flutamide, cortexolone 17 alpha propionate solution and topical minoxidil), other medical treatments (topical prostaglandin analogues, topical ketoconazole, topical melatonin, Wnt / β catenin signaling pathway activators and JAK-STAT pathway inhibitors), physical treatments (low-grade laser light therapy, laser treatments, microneedling, mesotherapy, PRP and stem cell treatments), complementary therapies (hair transplantation, nutritional supplements and camouflage methods) and combination therapies. In this review, it is aimed to provide information about current treatment methods in the management of androgenetic alopecia in men and women.

Key Words: Androgenetic alopecia. Pathogenesis. Patient management. Minoxidil. Finasteride.

Androjenetik alopesi (AGA); genetik yatkınlığı bulunan kişilerde farklı mekanizmalarla ortaya çıkan, yaşla birlikte sıklığı ve şiddeti artan, kadın ve erkeklerde farklı karakteristik dökülme paterni tanımlanmış olan

bir saç kaybı tipidir. Androjenetik alopesiyi patogenezi, klinik özellikleri ve tedavi yönetimi farklılık gösterebileceği için erkek tipi AGA ve kadın tipi AGA olarak değerlendirmek daha doğrudur. Erkeklerde saçlı deride frontal, verteks ve bazen de temporal bölgedeki saçlar dökülürken; kadınlarda genellikle frontal saç çizgisi korunur, frontal ve verteks bölgesinde saç dökülmesi görülür.

Geliş Tarihi: 11.Ocak.2021

Kabul Tarihi: 31.Mart.2021

Dr. Gökhan ŞAHİN
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Dermatoloji Anabilim Dalı,
Samsun.
Tel: 0505 445 77 27
E-posta: sgokhan55@hotmail.com

Yazarların ORCID ID Bilgisi:

Gökhan ŞAHİN: 0000-0002-7129-4339
Hilal ÖZDEMİR: 0000-0003-0958-2767
Fatma AYDIN: 0000-0002-5176-249X

Epidemiyoloji

Androjenetik alopesi sıklığı yaşa, cinsiyete ve ırka göre farklılık gösterebilmektedir. AGA görülme sıklığı yaş ile birlikte artış gösterir. Bir çalışmada orta-şiddetli saç kayıplarının (Hamilton-Norwood sınıflandırması III ve fazlası) görülme sıklığı 18-29 yaş arası

erkeklerde %16, 40-49 yaş arası erkeklerde %53 olarak bildirilmiştir¹. AGA'nın görülme sıklığı kadınlarda erkeklere göre daha azdır. Başka bir çalışmada kadın tipi AGA'nın 20-29 yaş arasında görülme sıklığı %3; 40-49 yaş arasında %16 olduğu aktarılmıştır². Asya ırkında, Kafkas ırkına göre AGA görülme sıklığı daha azdır. Bir çalışmada Korelilerde androjenetik alopesi sıklığı erkeklerde 3. dekatta %2,3, 5. dekatta %10,8; kadınlarda ise 3. dekatta %0,2, 5. dekatta %3,8 olduğu gösterilmiştir³.

Patogenez

Androjenetik alopeside temel sorun anagen fazın kısalması ve terminal kılların vellüs tipi kıllara dönüşmesidir.

Androjenetik alopeside özellikle genetik yatkınlığın yeri üzerinde durulmaktadır. Moleküler genetik çalışmalar androjen reseptörleri, histon deasetilazlar ve WNT molekülünü kodlayan genlerin androjenetik alopesi ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir⁴. Androjenetik alopesi ile ilgili açıklanamamış daha birçok gen olduğu varsayılmaktadır. Androjenetik alopesi prepubertal çocuklarda da nadir de olsa görülebilir. 6-10 yaş arası 12 kız ve 8 erkek androjenetik alopesisi olan hastalarda yapılan bir çalışmada ailesel yatkınlığın rolü güçlü bir şekilde gösterilirken hastaların seks hormonu düzeylerinin normal aralıkta olduğu görülmüştür⁵.

Erkeklerde AGA oluşmasından sorumlu androjenin dihidrotestesteron hormonu olduğu düşünülmektedir. Testesteron 5 α -redüktaz enzimi ile dihidrotestesterona dönüştürülür. Dihidrotestesteronun testesterona göre androjen reseptörlerine afinitesi daha fazladır. 5 α -redüktaz enziminin 3 izoenzimi vardır. Özellikle tip 2 5 α -redüktaz enziminin erkek tipi AGA ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Tip 2 5 α -redüktaz enzimi kafa derisi, sakal, göğüs folikülleri ile karaciğer ve prostat baskındır⁶. Bu enzimin yokluğunda AGA gelişmesi AGA etiopatogenezindeki rolünü desteklemektedir⁷. Yapılan bir çalışmada saçlı deride frontal bölgede, occipital bölgeye göre androjen reseptörü, 5 α -redüktaz tip 1 ve 2 izoenzimleri yoğunluklarının daha fazla olduğu, occipital bölgede ise frontal bölgeye göre sitokrom p450 aromataz (androjenlerin östrojenlere dönüşümünü sağlayan enzim) enziminin daha yoğun olduğu gösterilmiştir⁸. Androjenetik alopeside dihidrotestesteron hücrese düzeyde androjen reseptörüne bağlanır, hormon reseptör kompleksi anagen fazın kısalmasından sorumlu olan genleri aktive eder⁹. Bu durumun foliküler minyatürizasyona neden olduğu düşünülmektedir.

Bir çalışmada AGA tanılı erkeklerin saçlı derisinden alınan biyopside PGD2 (prostoglandin D2) sentetaz enzimini kodlayan genin ekspresyonunda artış tespit edilmiştir¹⁰. PGD2 sentetaz enzimi PGH2'yi PGD2'ye çevirmektedir. PGD2'nin kıl büyümesini inhibe ettiği gösterilmiştir.

Erkek tipi AGA'da olduğu gibi kadın tipi AGA'nın patogenezinde de androjenlerin ve genetik yatkınlığın rolü üzerinde durulmaktadır; ancak yapılan çalışmalar kadın tipi AGA'da androjen seviyelerinin anlamlı oranda artmadığını göstermiştir¹¹. Kadın tipi AGA'nın postmenapozal kadınlarda görülmesinin daha yüksek olması östrojenin etkisini düşündürse de östrojenin kıl folikülleri üzerine etkisinin belirsiz olması nedeniyle kadın tipi AGA'lılarda daha çok kıl foliküllerine karşı artmış bir androjen duyarlılığı düşünülmektedir¹².

Klinik Özellikler

Androjenetik alopesi yıllar boyunca yavaş ilerleyen bir süreçtir. İlk belirtileri ergenlik döneminde ortaya çıkabilir. Erkeklerde saç kaybı saçlı deri frontal bölge, vertex (M paterni) veya temporal alandan başlayabilir. Genelde hastada bir semptom olmaz, ancak bazı hastalar kaşıntı tarifleyebilir. Erkek tipi AGA'nın sınıflandırılmasında Hamilton-Norwood ölçeği kullanılır. Bu ölçek erkeklerde saç dökülmesini 7 klinik aşamada sınıflandırır¹³.

Kadın tipi AGA'da genellikle frontal saç çizgisi korunur, santral bölge ve vertexte dökülme olur. Bu dökülme şekli bazen değişkenlik gösterebilir, frontal bölgede daha fazla saç dökülmesi olduğunda "Noel ağacı benzeri" bir dökülme meydana gelebilir¹⁴. Kadın tipi AGA'nın değerlendirilmesinde en sık kullanılan yöntem Ludwig ölçeğidir, bu ölçekte saç dökülmesi 3 klinik aşamada sınıflandırılır¹⁵. Kadın tipi AGA'nın klinik değerlendirilmesinde Sinclair ve Savin klasifikasyonları da kullanılmaktadır.

İlişkili Hastalıklar

AGA'lı kadınlarda ve tedavi arayan bireylerde benlik saygısında azalma ve psikososyal etkilenme daha belirgindir¹⁶. Androjenetik alopesi ile kardiyovasküler risk faktörlerinin ilişkili olabileceğini belirten çalışmalar mevcuttur¹⁷. Prostat kanserinin AGA ile ilişkisini inceleyen bir çalışmada özellikle vertex tipi saç dökülmesi olan kişilerde prostat kanseri riskinin arttığı görülmüştür¹⁸. Prospektif bir çalışmada frontal ve frontal+midvertex kellik, kel olmayan kişilerle karşılaştırıldığında anlamlı oranda kolon kanseri ile ilişkili bulunmuştur¹⁹. Kadın tipi AGA; hiperandrojenizm, insülin direnci, hipertansiyon, diyabet ve kalp hastalıkları ilişkili olabilir²⁰.

Tanı

Erkek tipi AGA'da tanı genellikle fizik muayene ve hikaye ile kolay bir şekilde koyulur. Hastanın hikayesinde saç dökülmesinin saçlı derinin hangi bölgelerinden başladığı ve hastanın ailesindeki saç dökülme

Androjenetik Alopesi

hikayesi sorgulanmalıdır. Dermatoskopik inceleme özellikle foliküler minyatürizasyonu değerlendirmek için faydalıdır. Ayrıca dermatoskopi ile kıl çaplarında farklılıklar, perifoliküler pigmentasyon/peripilar işaretleri ve sarı noktalar görülebilir²¹. Eğer tanıda şüphe duyuluyorsa biyopsi alınabilir.

Kadın tipi AGA tanısında da hasta hikayesi alınmalı ve fizik muayene yapılmalıdır, dermatoskopi ve gerekiyorsa biyopsi yararlıdır. Erkek tipi AGA'ya ek olarak kadın tipi AGA'da hiperandrojenizm bulgularının (hirsutizm, ses kalınlaşması, tedaviye dirençli erişkin aknesi gibi) varlığı, jinekolojik ve obstetrik geçmiş sorgulanmalıdır. Hiperandrojenizm bulguları varlığında hastada tarama testi olarak serbest ve/veya total testesteron, dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) ve 17-OH progesteron seviyelerine bakılır. Testosteron normal seviyesinin 2,5 katından veya 200 ng/dL'den büyükse veya DHEAS premenopozal dönemde normal değerinin 2 katından veya 700 ug/dL'den büyükse veya menopoz sonrası kadınlarda 400 ug/dL'den büyükse tümör araştırma için görüntüleme yöntemleri kullanılmalıdır. 21-hidroksilaz eksikliğini belirleyebilmek için menstruel siklusun foliküler fazında 17-OH progesteron düzeyi ölçümü yapılabilir. Serbest testesteron veya total testesteron düzeyi yüksekse veya galaktore varsa serum prolaktin düzeyi ölçülmelidir²².

Histopatoloji

AGA'da tanı için genellikle histopatolojik incelemeye gerek yoktur. Tanıda şüphe varsa ve eşlik edebilen diğer saçlı deri hastalıklarını tanımlayabilmek için biyopsi alınabilir. AGA'da kadın ve erkekte biyopsi bulguları benzerdir. Biyopside horizontal kesitte bulgular daha net olarak görülebilir. Klinik bulguların derecesine bağlı olarak dermiste vellus ve vellus benzeri kıllar (çapları 0,03 mm'den küçük) görülürken, terminal kıllar (çapları 0,06 mm'den büyük) daha çok retiküler dermistedir. AGA'da anagen telogen oranı 12/1'den 5/1'e, terminal kıl vellus kılı oranı 7/1'den 2,5/1'e düşmüştür. Vertikal kesitlerde ise retiküler dermiste başlayıp vellus kıllarına doğru uzanan dikey bağ dokusu sütunları görülebilir²³. AGA'da biyopside inflamasyon da görülebilir, inflamasyonun foliküler minyatürizasyona neden olabileceği düşünülmektedir. İnflamasyon görülen erkek tipi AGA'lı hastalarda minoksilden fayda görme oranının inflamasyon olmayan hastalara göre daha az olduğu gösterilmiştir²⁴.

Ayrırcı Tanı

AGA'da ayrırcı tanıda erkekte ve kadında alopesi areata, traksiyon alopesisi, skatrisyel alopesiler, trikotillomani ve telogen effluvium düşünülebilir. Özellikle kronik telogen effluviumu kadın tipi AGA'dan ayırt

etmek klinik olarak zor olabilmektedir. Hasta hikayesi bize bu konuda önemli ipuçları verebilmektedir. Son zamanlarda geçirilmiş ağır hastalık, psikolojik travma, kilo kaybı, gebelik ve bazı ilaçların (doğum kontrol hapı gibi) kullanımı telogen effluviumu daha çok akla getirir.

Tedavi

AGA tedavisinde amaç foliküler minyatürizasyonu durdurmak ve saç dansitesini iyileştirmektir. Tedaviye başlamadan önce hastalara tedavilerin olası etki, yan etki ve maliyetleri hakkında bilgi verilmelidir. Hastanın tedavilerden beklentisi iyi sorgulanmalı, yeni saç çıkımı olmasa da saç dökülmesinin durmasının bile tedaviye iyi cevap olarak değerlendirileceği hasta ile paylaşılmalıdır. Hasta fayda görmediğini düşündüğü tedaviyi kullanmak istemeyebileceğinden; tedavi öncesi hastanın fotoğrafları çekilmeli, tedavi sonrasında karşılaştırma yaparken hastaya objektif kanıtlar sunulabilmelidir.

Potasyum iyon kanalı düzenleyicileri

- Topikal minoksidil

Minoksidil potasyum iyon kanalı düzenleyicisidir. Minoksidil sulfotransferaz enzimi ile aktif metaboliti olan minoksidil sülfata dönüşür. Minoksidil tedavisine yanıtların kişisel farklılık göstermesi sulfotransferaz enzim seviyelerinin bireysel farklılık göstermesinden kaynaklanabilir²⁵. Minoksidil vazodilatördür ve minoksidilin vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) indüksiyonu ile dermal papillaların vaskülaritesini arttırdığı ve boyutlarını korumaya/arttırmaya yardımcı olduğu düşünülmektedir²⁶. Bu durumun anagen evrenin uzamasını, telogen evrenin kısalmasını ve minyatürleşmiş kılların terminal kıllara dönüşmesini sağladığı düşünülmektedir.

Minoksidil spreyn %2 ve 5'lik solüsyon ve %5'lik köpük formu vardır. %2'lik solüsyonu ve %5'lik köpük formunun hem kadın hem erkek AGA tedavisinde, %5'lik solüsyon ve köpük formlarının ise erkek AGA tedavisinde FDA tarafından onayı mevcuttur. Köpük formunun propilen glikol içermediği için solüsyon formuna göre daha az deri irritasyonu yaptığı düşünülmektedir²⁷.

Erkek tipi AGA tedavisinde minoksidilin %2 ve %5'lik formlarının plaseboya, %5'lik formun %2'lik forma üstünlüğü gösterilmiştir²⁸. %5'lik solüsyon ve köpük formlarının etkinliklerinin benzer olduğu düşünülmektedir, ancak karşılaştırmalı çalışma yoktur.

Kadın tipi AGA tedavisinde minoksidil formlarının plaseboya göre etkili olduğuna dair veriler mevcuttur^{29,30}. Klinisyenler kadınlara %5'lik formun %2'lik formdan daha etkili olduğunu düşünerek %5'lik formu

önerse de yapılan çalışmalar etkinliklerinin benzer olduğunu göstermektedir²⁹.

Erkek tipi AGA'da minoksidil solüsyon ve köpük formun kuru saçlı deriye sabah akşam uygulanması önerilir. Kadın tipi AGA'da ise %2'lik solüsyonun günde iki kez, %5'lik solüsyon ve köpüğün günde bir kez kullanılması önerilebilir. Saç dökülmesi tedavinin ilk 2 ayında olur ve zamanla azalır. İlk yanıtı en az 4 ay sonra değerlendirmek gereklidir. Tedavi etkinliğini belirlemek için önerilen süre yaklaşık 1 yıldır.

Topikal minoksidil tedavisinde görülebilecek yan etkiler; kontakt dermatit ve hipertrikozdur. Hipertrikoz etkisi tedavi kesildikten 4 ay sonra geriler²². Uygulanan deri yüzeyinin bütünlüğünde sorun yoksa minoksidilin sistemik emilimine bağlı kardiyovasküler yan etki gelişmesi beklenmez. Minoksidilin gebelikte kullanılması önerilmez.

- Oral minoksidil

Androjenetik alopesi tedavisinde oral minoksidil kullanımı ile saç dansitesinde gelişme beklenmekle birlikte postural hipotansiyon, sıvı retansiyonu ve hipertrikozis yan etkilerinden ötürü tercih edilmemektedir. Kadın tipi AGA tedavisinde 1 mg/gün minoksidil oral ile minoksidil sprey %5'liği karşılaştıran 52 hasta ile yapılan randomize kontrollü bir çalışmada hipertrikoz oral minoksidil grubunda fazla görülmüş, ancak bu yan etkinin hafif olduğu ve iyi tolere edildiği belirtilmiştir. Taşikardi az da olsa oral minoksidil grubunda görülürken hipotansiyon bildirilmemiş. Hastaların hiçbirisi yan etkilerden dolayı tedaviyi bırakmamış. Oral minoksidil ile topikal minoksidilin etkinlikleri benzer bulunurken, topikal minoksidil kullanamayan/tolere edemeyen kişilerde oral minoksidil 1 mg/gün dozunda kullanılabilirliği önerilmiştir³¹.

5α redüktaz inhibitörleri

- Oral Finasterid

Finasterid 5α redüktaz tip 2 enziminin inhibitörüdür, testosteronun dihidrotestosterona dönüşümünü inhibe eder. Erkeklerde finasteridin 1 mg/gün dozunda oral kullanımının saç dökülmesini yavaşlattığı, saç büyümesini arttırdığı ve saç görünümünü iyileştirdiği gösterilmiştir³². Finasterid kullanan hastaların %90'ında saç dökülmesi durur, %65'inde yeni saç büyümesi gözlenir⁶. Finasterid tedavisinin etkinliğini değerlendirebilmek için en az 12 ay, ilaç etkinliğinin devam edebilmesi için sürekli kullanılmalıdır.

Kadın tipi AGA tedavisinde finasterid kullanımı ile ilgili veriler değişiklik göstermektedir. Androjenetik alopesisi bulunan postmenopozal kadınlarda 1 mg/gün dozunda finasteridin etkisiz olduğunu belirten çalışmalar olduğu gibi 2,5-5 mg/gün dozlarda hiperandrojenizmi olmayan kadınlarda etkili olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur³³⁻³⁵. Oral finasteridi kadın tipi AGA tedavisinde önerebilmek için daha geniş randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Finasterid

teratojeniktir, erkek fetusta feminizan bulgulara neden olabilir bu nedenle doğurganlık çağındaki kadınlarda kullanılmaması veya uygun kontrasepsiyon yöntemleri ile birlikte kullanımı önerilir; fakat erkeklerde semene geçişi az olduğundan erkek kontrasepsiyonu önerilmez.

Oral finasterid tedavisinin erektil sorunlar, azalmış libido, ejakulatuar disfonksiyon, sperm sayısında azalma gibi yan etkileri bulunmaktadır, bu etkilerin geri dönüşümlü yan etkiler olduğu düşünülmektedir³⁶. Ancak bazı hastalarda kalıcı cinsel fonksiyon bozukluğuna neden olabileceğini iddia eden çalışmalar da bulunmaktadır³⁷. Ayrıca jinekomasti, testis ağrısı ve depresyona (daha çok 5 mg/gün dozunda) da yol açabilir³⁸.

Finasterid serum prostat spesifik antijen (PSA) düzeylerini etkileyebilir. Bu yüzden tedaviye başlamadan önce bazal PSA seviyesi görülmeli veya finasterid kullanan hastalarda bu durum gözönünde bulundurularak hesaplama yapılmalıdır. Çalışmalarda prostat kanseri riskini azalttığı bulunsa da yüksek dereceli prostat kanseri riskini arttırabileceğine dair bilgiler de mevcuttur³⁹. Finasterid karaciğerde metabolize edilir. Bu nedenle karaciğer yetmezliği olan kişilerde dikkatli kullanılmalıdır. Finasterid erkek meme kanseri riski ile ilişkili bulunmamıştır, hatta erkeklerde ve postmenopozal kadınlarda meme kanserinden koruyucu olabileceği düşünülmektedir^{40,41}.

- Topikal finasterid

Topikal %1 finasterid jel ile 1 mg/gün finasterid tabletin etkinliğinin karşılaştırdığı 45 hastanın olduğu randomize çift kör bir klinik çalışmada 6 ay sonunda iki tedavinin etkinliklerinin benzer olduğu bulunmuştur⁴². Topikal finasterid kullanımının yan etkileri ile ilgili yeterli veri yoktur.

- Oral dutasterid

Dutasterid 5α redüktaz izoenzim 1 ve 2'nin inhibitörüdür. Benign prostat hiperplazisi tedavisinde 0.5 mg/gün dozunda kullanılmaktadır. Dutasterid ile yapılan çalışmalar finasteride göre daha azdır. Erkek tipi AGA yönetiminde 2,5 mg/gün (yüksek doz) dutasterid tedavisinin finasterid 1 mg/gün tedavisine, 0,5 mg/gün dutasteridin ise plaseboya üstünlüğünü gösteren çalışmalar vardır^{43,44}.

Kadın tipi AGA tedavisinde topikal minoksidil ve oral finasterid tedavisine yanıtı olmayan bir hastada oral dutasteridin etkili olduğuna dair vaka çalışması bulunmaktadır⁴⁵.

Dutasteridin yan etki profili finasterid ile benzerdir.

Androjen reseptör antagonistleri

- Spironolakton

Spironolakton bir aldosteron antagonistisi olmakla birlikte; androjen reseptörlerini kompetitif inhibisyona uğrattırırken aynı zamanda androjen sentezini zayıf bir

Androjenetik Alopesi

şekilde inhibe eder⁴⁶. Spirolakton tedavisinin kadın tipi AGA tedavisinde etkili olduğuna dair retrospektif çalışmalar ve vaka çalışmaları mevcuttur^{47,48}. Spirolakton 50 mg/gün dozunda başlanıp doz tolere edildikçe artırılarak 200 mg/güne kadar çıkılabilir. Spirolaktonun etkinliğini değerlendirebilmek için en az altı ay kullanılmalıdır⁴⁹. Spirolaktonun yan etkileri baş ağrısı, libido azalması, adet düzensizliği, ortostatik hipotansiyon, hiperkalemi ve halsizliktir. Erkek fetusta feminizasyona neden olabileceği için gebelikte kullanılmaz. Premenapozal dönemde kullanılan bazı oral kontraseptiflerin içeriğinde bulunur.

- Siproteron asetat

Siproteron asetat gonadotropin serbestleştirici hormonu inhibe, androjen reseptörlerini bloke eder. Bir çalışmada minoksidil %2 spreyin hiperandrojenizm bulguları olmayan kadınlarda, siproteron asetatın ise hiperandrojenizm bulgusu olan kadınlarda daha etkili olduğu gösterilmiştir⁵⁰. Siproteron asetatın önerilen dozları değişiklik gösterebilmektedir, menstruel siklusun 5-15. günlerinde 100 mg/gün siproteron asetat ve 5-25. günlerinde 50 mcg etinil östrodiol ile kombine olarak kullanımı etkili olabilir⁵¹. Siproteron asetat kullanımında yan etki olarak menstruel düzensizlik, memede hassasiyet, kilo alımı, libido azalması ve depresyon görülebilir.

- Flutamid

Flutamid kadın tipi AGA tedavisinde nadiren kullanılan bir antiandrojenidir. Prospektif bir kohort çalışmasında flutamidin hem tek başına hem de oral kontraseptiflerle birlikte kadın tipi AGA tedavisinde kullanımının (4 yıllık kohort çalışması, ilk yıl 250 mg/gün, 2. yıl 125 mg/gün, 3. ve 4. yıl 62,5 mg/gün dozunda) 12. ay sonunda etkili olduğu, maksimum etkisinin 2. yılda ortaya çıktığı ve takip eden 2 yılda da ortaya çıkan bu etkinin korunduğu gösterilmiştir. Flutamide bağlı yan etkiler libido azalması, gastrointestinal sorunlar ve karaciğer fonksiyon testleri anormallikleri olarak not edilmiştir. Tedavinin ilk yılında hastaların %4'ü ilaca bağlı karaciğer hastalıkları nedeni ile çalışmayı bırakırken, diğer yıllarda düşük doz tedavi ile çalışmayı bırakan hasta olmamıştır⁵².

- Korteksolon 17 alfa propionat

Korteksolon 17 alfa propionat (CB-03-01) %5 solüsyonu AGA ve akne gibi androjen kaynaklı hastalıkların tedavisinde topikal bir ilaç olarak üretilen sentetik bir androjen reseptör antagonistidir. Erkek tipi AGA tedavisinde plasebodan üstün, %5'lik topikal minoksidilden daha az yararlı olduğu düşünülmektedir⁵³. İdeal doz ve kullanım süresi ile ilgili faz çalışmaları devam etmektedir.

- Topikal fluridil

Fluridil androjen reseptörünü baskılayan topikal antiandrojenidir. Erkek tipi AGA tedavisinde plaseboya göre etkili olduğu gösterilmiş, sistemik emilimi olmadığı düşünülmekte, tahriş yan etkisi de bulunmamaktadır⁵⁴.

Diğer medikal tedaviler

- Topikal prostoglandin analogları

Topikal latanoprost ve bimatoprost prostoglandin F2 analoglarıdır, anagen fazı uzatarak saçın büyümesini stimule ettikleri düşünülmektedir⁵⁵. Latanoprost erkek tipi AGA tedavisinde plaseboya göre etkili bulunmuştur⁵⁶. Topikal bimatoprostun kadın tipi AGA tedavisinde etkisiz olduğunu bildiren çalışmalar olduğu gibi, hem erkek hem kadın tipi AGA tedavisinde etkili olabileceğini söyleyen faz çalışmaları da mevcuttur^{53,57}.

Androjenetik alopesi patogenezinde PD2'nin rolü olabileceği düşünülmektedir. PD2'nin reseptörüne (GPR44) bağlanması inhibe edilirse saç dökülmesinin azalacağı düşünülmüştür ve oral GPR44 antagonisti setipiprant bu amaçla çalışılan potansiyel bir tedavi ajanıdır⁵³.

- Topikal ketokonazol

Ketokonazol ergosterol sentezini inhibe eden imidazol derivesi bir antifungaldir. Sitokrom p450 inhibisyonu yaparak adrenal bezdeki steroid sentezini azaltabilir. Saçlı derideki malessesia türlerinin neden olabileceği inflamasyonu azalttığı, kıl yoğunluğunu ve kıl shaftının çapını arttırdığı, erkek tipi AGA tedavisinde etkili olabileceği bildirilmiştir⁵⁸.

- Topikal melatonin

Melatonin epifiz bezinden salgılanan bir nörohormondur. İnsanlarda melatoninin saç büyümesini arttıran potent bir antioksidan olduğu düşünülmektedir. Topikal melatonin hem erkek hem kadın tipi AGA tedavisinde etkili olabilir⁵⁹.

- Wnt/β katenin sinyal yolağı aktivatörleri

SM04554 saç büyümesinde rolü olduğu bilinen WNT yolağını etkinleştiren küçük bir moleküldür. SM04554 ile yapılan faz çalışmalarında SM04554'ün saç büyümesini ve folikül oluşumunu destekleyebileceğini düşündüren bulgular mevcuttur⁵¹. Topikal valproik asitin WNT/β katenin yolağı aktivasyonu yaptığı düşünülen gerçekteştirilen randomize çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada topikal valproik asit ile tedavide plaseboya göre toplam saç sayısında anlamlı oranda artış saptanmıştır⁶⁰. Bir başka çalışmada ise WNT7a protein, epidermal büyüme faktörleri ve folistatin içeren bir karışımın 1 kez uygulanmasıyla saç kalınlığında ve terminal kıl dansitesinde artış olduğu, bu artışın 1 yıl sonra bile gözlemlendiği kaydedilmiştir⁶¹.

- JAK-STAT yolağı inhibitörleri

JAK-STAT yolağının inhibisyonu ile telogen evredeki saçların anagen evreye geçişinin hızlanabildiği gösterilmiştir⁶². AGA'da da saçların telogen evrede durmasından dolayı erkek ve kadın tipi AGA tedavisinde etkili olabileceği düşünülen topikal JAK 1/3 inhibitörü ATI-50002'nin faz çalışmasının sonuçları beklenmektedir⁵³.

Fiziksel tedaviler

- Düşük dereceli lazer ışık tedavisi

Androjenetik alopesi tedavisinde düşük dereceli lazer ışık tedavisi (Low Level Laser Light Therapy-LLLT) de kullanılabilir. LLLT'de biyokimyasal mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır; ancak muhtemelen mitokondrinin hücre sel solunum zincirinin ışık enerjisini emdiği, bu durumun artan elektron taşınmasını, hücre sel sinyallenmenin desteklenmesini ve saçların yeniden büyümesini sağladığı düşünülmektedir⁵¹. Hem kadın hem erkek tipi AGA tedavisinde etkin olduğunu gösteren bilgiler mevcuttur⁶⁰. 655 nm dalga boyuna sahip, el tipi, non invaziv bir cihaz olan Hair Max LaserComb (Lexington International, LLC, Boca Raton, FL) FDA tarafından kadın ve erkek tipi AGA tedavisinde onaylıdır⁵¹. Haftada 3 gün 20 dakika olarak kullanılabilir.

- Lazer tedavileri

Kılların diod lazer ile epilasyonu sırasında, lazer yapılan alanların bitişiğindeki dokularda paradoksal hipertrikozis görülebilmektedir. Lazer tedavilerinin uyku halindeki kıl foliküllerini aktive edebileceği, kan akımını arttırabileceği ve büyüme faktörlerinin üretimini indükleyebileceği düşünülmektedir⁶⁴. Kadın tipi AGA'sı olan 27 hastaya 2 hafta aralıklarla 10 seans 1550 nm fraksiyonel erbium glass lazer uygulaması yapılmış, 5 ay sonunda saç yoğunluğunda ve ortalama saç kalınlığında anlamlı bir artış gözlenmiştir⁶⁵. Yan etki olarak hafif eritem ve kaşıntı bildirilmiş. AGA yönetiminde lazer tedavisinin hangi aralıklarla ve hangi parametrelerle önerilebileceğine dair daha fazla çalışma gereklidir.

- Mikroigneleme

Mikroigneleme yöntemi bir roller yardımıyla ince iğnelerin stratum korneumda delik açtığı minimal invaziv bir dermatolojik prosedürdür. Mikroigneleme yöntemi ile tedavi edilen alanlarda kollajen oluşumu, neovaskülarizasyon ve büyüme faktörü üretimi indüklenir. Literatürde etkinliğini değerlendiren çalışmalar sınırlı sayıdadır. Alopesi areata ve androjenetik alopeside kullanımı mevcuttur. Topikal minoksidil, PRP ve topikal steroidlerle birlikte kullanılabilir. Mikroigneleme yöntemi ile bu tür ilaçların penetrasyonunun arttığı düşünülmektedir. Ayrıca PDGF (platelet derived growth factor) ve epidermal büyüme faktörü miktarını arttırdığı düşünülmekte ve bazı kıl büyümesiyle ilgili genlerin (beta-katenin, Wnt3a, Wnt10b) ekspresyonunu arttırarak etkili olduğu öne sürülmektedir⁶⁶.

- Mezoterapi

Mezoterapi son zamanlarda genellikle kozmetik alanda (saç dökülmesi, hiperpigmentasyon, stria, selülit, deri gençleştirme gibi) kullanılan çeşitli karışımların deri altına enjekte edilmesine verilen isimdir. Androjenetik alopeside finasterid ve minoksidilin yanısıra vazodilatörler, doğal bitki özleri ve vitamin içeren

karışımlar kullanılır. Mezoterapinin AGA'da kullanımını destekleyen yeterli klinik çalışma yoktur⁶⁷.

- Platelet zengin plazma (PRP)

PRP hastanın kendi plazması santrifüj edilerek elde edilir. Plateletler mezenkimal hücrelerin, fibroblastların, osteoblastların ve endotelial hücrelerin çoğalmasını ve kök hücrelerin proliferasyonunu uyaran çok sayıda büyüme faktörü içerir. PRP içerdiği büyüme faktörleri sayesinde pek çok alanda kullanılabilir. PRP tedavisi kıl kökündeki kök hücrelerin diferansiyasyonunu indükleyen beta katenin ekspresyonunu, anagen fazı uzatan fibroblast büyüme faktörünü ve hücreleri apoptozisten kurtaran Bcl-2'yi arttırabilir. Kadın ve erkek AGA tedavisinde PRP uygulaması çalışmalarda denenmiş, çelişkili sonuçlar ortaya çıkmıştır. Kadın ve erkek AGA tedavisinde 25 hastada ayda bir 3 kez PRP tedavisi uygulanmış, hastalar ilk tedaviden 6 ay sonra önceki halleriyle karşılaştırılmış; anagen saçlarda ve terminal saç dansitesinde anlamlı oranda artış saptanmıştır⁶⁸. Erkek tipi AGA tedavisinde 1 ay arayla 2 kez uygulanan PRP tedavisi ile plasebonun 17 hastada karşılaştırıldığı bir başka çalışmada PRP'nin plaseboya üstünlüğü gösterilememiştir⁶⁹. Saç transplantasyonu öncesi ve sonrası transplante edilecek/edilen alana PRP uygulanması ve ekilecek saçların ekilene kadar PRP içeren ürünlerde saklanması öneren yayınlar da mevcuttur⁷⁰. PRP'nin AGA tedavisinde etkinliğini değerlendirebilmek için daha geniş çaplı randomize kontrollü çalışmalar gereklidir.

- Kök hücre tedavileri

Adipoz doku VEGF, hepatosit büyüme faktörü, insülin benzeri büyüme faktörleri gibi büyüme faktörlerini üretebilen mezenkimal kök hücreler açısından zengindir. Kadın tipi AGA'sı bulunan 27 hastaya mikroigneleme sonrası adipoz doku kaynaklı kök hücreler (Adipose-derived stem cells-ADSCs) haftada bir uygulanmış, 12 hafta sonunda saç dansitesinde ve saç kalınlığında anlamlı bir artış bulunmuştur⁷¹. Bir başka çalışmada ise 16 erkek, 5 kadın AGA'lı hastada ADSCs tedavisi ile başlangıca göre saç sayısında artış olduğu gösterilmiştir⁷².

Tamamlayıcı Tedaviler

- Saç transplantasyonu

Saç dökülmesi için kalıcı iyileşme isteyen, stabil veya tıbbi olarak kontrol edilen androjenetik alopesisi olan hastalar yeterli saç rezervuarına sahipse saç transplantasyonu düşünülebilir. Ekim için donör alınan yer genellikle saç dökülmesine dirençli oksipital alandır, saç ekimi yapıldığında saç oksipital bölgedeki özelliklerini korur.

Saç transplantasyonunda genel olarak iki teknik kullanılmaktadır. Foliküler ünite transplantasyonu (FUT) tekniğinde lokal anestezi altında 8-15 mm genişliğinde

Androjenetik Alopesi

20-30 cm uzunluğunda deri parçası oksipital bölgeden cerrahi olarak eksize edilir. Foliküler üniteler mikroskoplar yardımıyla doku şeridinden dikkatlice diseke edilir ve ardından androjenetik alopesi alanlarına nakledilir. Foliküler ünite ekstraksiyonunda (FUE) ise oksipital alandan foliküler üniteler tek tek çıkarılır. Bu yöntem ile oksipital alanda çizgi şeklinde skatris kalmaz. FUE tekniği bu yüzden daha uzun zaman almaktadır. Standart bir saç ekimi seansı 5-8 saat arası sürer. Saç ekimi sonrası topikal minoksidil, finasterid tb ve/veya PRP ile saç desteklenmesine devam edilmesi genellikle önerilir. Androjenetik alopesisi olan 79 erkek ile yapılan bir çalışmada nakilden 4 hafta önce ve nakil sonrası 48 hafta boyunca 1 mg/gün finasterid tb kullanan hastalardaki sonuçların daha iyi olduğu gösterilmiştir⁷³. Kadın tipi AGA tedavisinde de medikal tedaviye dirençli hastalarda saç transplantasyon yöntemi kullanılabilir⁷⁴. Yüksek maliyet, tedavi seanslarının uzun sürmesi, tedavi sonrası ağrı ve enfeksiyon görülebilmesi saç transplantasyonunun olası yan etkileridir.

- Besin takviyeleri

Androjenetik alopesi tedavisinde aminoasit, biotin, çinko gibi besin takviyelerinin yeri tartışmalıdır⁵¹.

- Kamuflaj yöntemi

Saça serpiyen keratin lifleri, saç derisi renklendiricileri, kaynak saç, peruk, bandana ve şapka kamuflaj ürünleri olarak hastalara önerilebilir⁶⁴.

Kombinasyon tedavileri

Androjenetik alopesisi olan 100 hasta ile yapılan bir çalışmada tedavilerin etkinlik sıralaması oral finasterid+topikal minoksidil kombinasyon tedavisi, oral finasterid+topikal ketokonazol, oral finasterid, topikal minoksidil olduğu gösterilmiştir⁷⁵. Farklı etki mekanizmasına sahip tedavileri kombine kullanmak androjenetik alopesi tedavisinin etkinliğini artırabilir.

Sonuç

Kadın ve erkekte androjenetik alopesi patogenezi tam olarak aydınlatılmamıştır. Hem patogenezi hem tedavide benzerlikler olsa da farklılıklar da göz ardı edilmemeli, her hasta ayrı değerlendirilmelidir. Onaylı tedavi seçenekleri sınırlı olsa da hastalara etkinliği kanıtlanmış tedaviler öncelikle önerilmeli, gerektiğinde tedaviler kombine edilmelidir. Günümüzdeki mevcut tedavi seçeneklerinin kesin etki mekanizmalarının bilinmesi, etkinlikleri ile ilgili çelişkilerin giderilmesi, uygulanması ile ilgili standart protokollerin geliştirilmesi ve güvenlik profillerinin tam olarak öğrenilmesi gerekmektedir.

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: F.A., G.Ş.; Veri toplama ve işleme: H.Ö., F.A., G.Ş.; Analiz ve verilerin yorumlanması: G.Ş., H.Ö.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: G.Ş., F.A.

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Makale yazarlarının destek ve teşekkür beyanı yoktur.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Rhodes T, Girman CJ, Savin RC, et al. Prevalence of male pattern hair loss in 18-49 year old men. *Dermatol Surg* 1998;24(12):1330-2.
2. Norwood OT. Incidence of female androgenetic alopecia (female pattern alopecia). *Dermatol Surg* 2001;27(1):53-4.
3. Paik JH, Yoon JB, Sim WY, Kim BS, Kim NI. The prevalence and types of androgenetic alopecia in Korean men and women. *Br J Dermatol* 2001;145(1):95-9.
4. Heilmann-Heimbach S, Hochfeld LM, Paus R, Nöthen MM. Hunting the genes in male-pattern alopecia: how important are they, how close are we and what will they tell us? *Exp Dermatol* 2016;25(4):251-7.
5. Tosti A, Iorizzo M, Piraccini BM. Androgenetic alopecia in children: report of 20 cases. *Br J Dermatol* 2005;152(3):556-9.
6. Sperling LC, Sinclair RD, Shabrawi-Caelen LE. Alopecias. In Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L (eds): *Dermatology*. 4th Edition. Elsevier, 2018. pp. 1162-87.
7. Imperato-McGinley J, Zhu YS. Androgens and male physiology the syndrome of 5alpha-reductase-2 deficiency. *Mol Cell Endocrinol* 2002;198(1-2):51-9.
8. Sawaya ME, Price VH. Different levels of 5alpha-reductase type I and II, aromatase, and androgen receptor in hair follicles of women and men with androgenetic alopecia. *J Invest Dermatol* 1997;109(3):296-300.
9. Sawaya ME. Purification of androgen receptors in human sebocytes and hair. *J Invest Dermatol* 1992;98(6 Suppl):92S-96S.
10. Garza LA, Liu Y, Yang Z, et al. Prostaglandin D2 inhibits hair growth and is elevated in bald scalp of men with androgenetic alopecia. *Sci Transl Med* 2012;4:126ra34
11. Schmidt JB, Lindmaier A, Trenz A, Schurz B, Spona J. Hormone studies in females with androgenic hairloss. *Gynecol Obstet Invest* 1991;31(4):235-9.
12. Yip L, Rufaut N, Sinclair R. Role of genetics and sex steroid hormones in male androgenetic alopecia and female pattern hair loss: an update of what we now know. *Australas J Dermatol* 2011;52(2):81-8.
13. Norwood OT. Male pattern baldness: classification and incidence. *South Med J* 1975;68(11):1359-65.
14. Olsen EA. Female pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol* 2001;45(3 Suppl):S70-80.
15. Ludwig E. Classification of the types of androgenetic alopecia (common baldness) occurring in the female sex. *Br J Dermatol* 1977;97(3):247-54.
16. Cash TF. The psychosocial consequences of androgenetic alopecia: a review of the research literature. *Br J Dermatol* 1999;141(3):398-405.
17. Arias-Santiago S, Gutiérrez-Salmerón MT, Castellote-Caballero L, Buendía-Eisman A, Naranjo-Sintes R. Androgenetic alopecia and cardiovascular risk factors in men and women: a comparative study. *J Am Acad Dermatol* 2010;63(3):420-9.

18. Amoretti A, Laydner H, Bergfeld W. Androgenetic alopecia and risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2013;68(6):937-43.
19. Keum N, Cao Y, Lee DH, et al. Male pattern baldness and risk of colorectal neoplasia. *Br J Cancer* 2016;114(1):110-7.
20. Hirsso P, Rajala U, Laakso M, et al. Health-related quality of life and physical well-being among a 63-year-old cohort of women with androgenetic alopecia; a Finnish population-based study. *Health Qual Life Outcomes* 2005;3:49.
21. Inui S. Trichoscopy for common hair loss diseases: algorithmic method for diagnosis. *J Dermatol* 2011;38(1):71-5.
22. Olsen EA, Messenger AG, Shapiro J, et al. Evaluation and treatment of male and female pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol* 2005;52(2):301-11.
23. Horenstein MG, Jacob JS. Follicular streamers (stela) in scarring and non-scarring alopecia. *J Cutan Pathol* 2008;35(12):1115-20.
24. Whiting DA. Diagnostic and predictive value of horizontal sections of scalp biopsy specimens in male pattern androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:755-63.
25. Chitalia J, Dhurat R, Goren A, et al. Characterization of follicular minoxidil sulfotransferase activity in a cohort of pattern hair loss patients from the Indian Subcontinent. *Dermatol Ther* 2018;31(6):e12688.
26. Lachgar S, Charveron M, Gall Y, Bonafe JL. Minoxidil upregulates the expression of vascular endothelial growth factor in human hair dermal papilla cells. *Br J Dermatol* 1998;138(3):407-11.
27. Olsen EA, Whiting D, Bergfeld W, et al. A multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of a novel formulation of 5% minoxidil topical foam versus placebo in the treatment of androgenetic alopecia in men. *J Am Acad Dermatol* 2007;57(5):767-74.
28. Olsen EA, Dunlap FE, Funicella T, et al. A randomized clinical trial of 5% topical minoxidil versus 2% topical minoxidil and placebo in the treatment of androgenetic alopecia in men. *J Am Acad Dermatol* 2002;47(3):377-85.
29. van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Schoones J. Interventions for female pattern hair loss. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;2016(5):CD007628.
30. Bergfeld W, Washenik K, Callender V, et al. A Phase III, Multicenter, Parallel-Design Clinical Trial to Compare the Efficacy and Safety of 5% Minoxidil Foam Versus Vehicle in Women With Female Pattern Hair Loss. *J Drugs Dermatol* 2016;15(7):874-81.
31. Ramos PM, Sinclair RD, Kasprzak M, Miot HA. Minoxidil 1 mg oral versus minoxidil 5% topical solution for the treatment of female-pattern hair loss: A randomized clinical trial. *J Am Acad Dermatol* 2020;82(1):252-253.
32. Kaufman KD, Olsen EA, Whiting D, et al. Finasteride in the treatment of men with androgenetic alopecia. Finasteride Male Pattern Hair Loss Study Group. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:578-89.
33. Price VH, Roberts JL, Hordinsky M, et al. Lack of efficacy of finasteride in postmenopausal women with androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:768-76.
34. Yeon JH, Jung JY, Choi JW, et al. 5 mg/day finasteride treatment for normoandrogenic Asian women with female pattern hair loss. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25(2):211-4.
35. Trüeb RM; Swiss Trichology Study Group. Finasteride treatment of patterned hair loss in normoandrogenic postmenopausal women. *Dermatology* 2004;209(3):202-7.
36. Mella JM, Perret MC, Manzotti M, Catalano HN, Guyatt G. Efficacy and safety of finasteride therapy for androgenetic alopecia: a systematic review. *Arch Dermatol* 2010;146(10):1141-50.
37. Irwig MS, Kolukula S. Persistent sexual side effects of finasteride for male pattern hair loss. *J Sex Med* 2011;8(6):1747-53.
38. Rahimi-Ardabili B, Pourandarjani R, Habibollahi P, Mualeki A. Finasteride induced depression: a prospective study. *BMC Clin Pharmacol* 2006;6:7.
39. Klein EA, Tangen CM, Goodman PJ, Lippman SM, Thompson IM. Assessing benefit and risk in the prevention of prostate cancer: the prostate cancer prevention trial revisited. *J Clin Oncol* 2005;23(30):7460-6.
40. Kjørulff TM, Ersbøll AK, Green A, et al. Finasteride Use and Risk of Male Breast Cancer: A Case-Control Study Using Individual-Level Registry Data from Denmark, Finland, and Sweden. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2019;28(5):980-986.
41. Lehrer S. Finasteride for postmenopausal breast cancer prevention. *Eur J Cancer Prev* 2015;24(5):456-7.
42. Hajheydari Z, Akbari J, Saedi M, Shokoohi L. Comparing the therapeutic effects of finasteride gel and tablet in treatment of the androgenetic alopecia. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2009;75(1):47-51.
43. Olsen EA, Hordinsky M, Whiting D, et al; Dutasteride Alopecia Research Team. The importance of dual 5 α -reductase inhibition in the treatment of male pattern hair loss: results of a randomized placebo-controlled study of dutasteride versus finasteride. *J Am Acad Dermatol* 2006;55(6):1014-23.
44. Eun HC, Kwon OS, Yeon JH, et al. Efficacy, safety, and tolerability of dutasteride 0.5 mg once daily in male patients with male pattern hair loss: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study. *J Am Acad Dermatol* 2010;63(2):252-8.
45. Olszewska M, Rudnicka L. Effective treatment of female androgenic alopecia with dutasteride. *J Drugs Dermatol* 2005;4(5):637-40.
46. Rathnayake D, Sinclair R. Innovative use of spironolactone as an antiandrogen in the treatment of female pattern hair loss. *Dermatol Clin* 2010;28(3):611-8.
47. Famenini S, Slaughter C, Duan L, Goh C. Demographics of women with female pattern hair loss and the effectiveness of spironolactone therapy. *J Am Acad Dermatol* 2015;73(4):705-6.
48. Yazdabadi A, Green J, Sinclair R. Successful treatment of female-pattern hair loss with spironolactone in a 9-year-old girl. *Australas J Dermatol* 2009;50(2):113-4.
49. Camacho-Martínez FM. Hair loss in women. *Semin Cutan Med Surg* 2009;28(1):19-32.
50. Vexiau P, Chaspoux C, Boudou P, et al. Effects of minoxidil 2% vs. cyproterone acetate treatment on female androgenetic alopecia: a controlled, 12-month randomized trial. *Br J Dermatol* 2002;146(6):992-9.
51. Fabbrocini G, Cantelli M, Masarà A, et al. Female pattern hair loss: A clinical, pathophysiologic, and therapeutic review. *Int J Womens Dermatol* 2018;4(4):203-211.
52. Paradisi R, Porcu E, Fabbri R, et al. Prospective cohort study on the effects and tolerability of flutamide in patients with female pattern hair loss. *Ann Pharmacother* 2011;45(4):469-75.
53. Ocampo-Garza J, Griggs J, Tosti A. New drugs under investigation for the treatment of alopecias. *Expert Opin Investig Drugs* 2019;28(3):275-284.
54. Sovak M, Seligson AL, Kucerova R, et al. Fluridil, a rationally designed topical agent for androgenetic alopecia: first clinical experience. *Dermatol Surg* 2002;28(8):678-85.
55. Valente Duarte de Sousa IC, Tosti A. New investigational drugs for androgenetic alopecia. *Expert Opin Investig Drugs* 2013;22(5):573-89.
56. Blume-Peytavi U, Lönnfors S, Hillmann K, Garcia Bartels N. A randomized double-blind placebo-controlled pilot study to assess the efficacy of a 24-week topical treatment by latanoprost

Androgenetik Alopesi

- 0.1% on hair growth and pigmentation in healthy volunteers with androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatol* 2012;66(5):794-800.
57. Emer JJ, Stevenson ML, Markowitz O. Novel treatment of female-pattern androgenetic alopecia with injected bimatoprost 0.03% solution. *J Drugs Dermatol* 2011;10(7):795-8.
58. Piérard-Franchimont C, De Doncker P, Cauwenbergh G, Piérard GE. Ketoconazole shampoo: effect of long-term use in androgenic alopecia. *Dermatology* 1998;196(4):474-7.
59. Fischer TW, Trüeb RM, Hänggi G, Innocenti M, Elsner P. Topical melatonin for treatment of androgenetic alopecia. *Int J Trichology* 2012;4(4):236-45.
60. Jo SJ, Shin H, Park YW, et al. Topical valproic acid increases the hair count in male patients with androgenetic alopecia: a randomized, comparative, clinical feasibility study using phototrichogram analysis. *J Dermatol* 2014;41(4):285-91.
61. Zimmer MP, Ziering C, Zeigler F, et al. Hair regrowth following a Wnt- and follistatin containing treatment: safety and efficacy in a first-in-man phase 1 clinical trial. *J Drugs Dermatol* 2011;10(11):1308-12.
62. Harel S, Higgins CA, Cerise JE, et al. Pharmacologic inhibition of JAK-STAT signaling promotes hair growth. *Sci Adv* 2015;1(9):e1500973.
63. Jimenez JJ, Wikramanayake TC, Bergfeld W, et al. Efficacy and safety of a low-level laser device in the treatment of male and female pattern hair loss: a multicenter, randomized, sham device-controlled, double-blind study. *Am J Clin Dermatol* 2014;15(2):115-27.
64. Kelly Y, Blanco A, Tosti A. Androgenetic Alopecia: An Update of Treatment Options. *Drugs* 2016;76(14):1349-64.
65. Lee GY, Lee SJ, Kim WS. The effect of a 1550 nm fractional erbium-glass laser in female pattern hair loss. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011 Dec;25(12):1450-4.
66. Fertig RM, Gamret AC, Cervantes J, Tosti A. Microneedling for the treatment of hair loss? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018;32(4):564-569.
67. Mysore V. Mesotherapy in management of hairloss - Is it of any use? *Int J Trichology* 2010;2(1):45-6.
68. Alves R, Grimalt R. Randomized placebo-controlled, double-blind, half-head study to assess the efficacy of platelet-rich plasma on the treatment of androgenetic alopecia. *Dermatol Surg* 2016;42(4):491-7.
69. Mapar MA, Shahriari S, Haghighizadeh MH. Efficacy of platelet-rich plasma in the treatment of androgenetic (male-patterned) alopecia: A pilot randomized controlled trial. *J Cosmet Laser Ther* 2016;18(8):452-455.
70. Rose PT. The latest innovations in hair transplantation. *Facial Plast Surg* 2011;27(4):366-77.
71. Harel S, Higgins CA, Cerise JE, et al. Pharmacologic inhibition of JAK-STAT signaling promotes hair growth. *Sci Adv* 2015;1(9):e1500973.
72. Shin H, Ryu HH, Kwon O, Park BS, Jo SJ. Clinical use of conditioned media of adipose tissue-derived stem cells in female pattern hair loss: a retrospective case series study. *Int J Dermatol* 2015;54(6):730-5.
73. Leavitt M, Perez-Meza D, Rao NA, et al. Effects of finasteride (1 mg) on hair transplant. *Dermatol Surg* 2005;31(10):1268-76, discussion 1276.
74. Epstein JS. The treatment of female pattern hair loss and other applications of surgical hair restoration in women. *Facial Plast Surg Clin North Am* 2004;12(2):241-7.
75. Khandpur S, Suman M, Reddy BS. Comparative efficacy of various treatment regimens for androgenetic alopecia in men. *J Dermatol* 2002;29(8):489-98.

DERLEME

Halk Sağlığında Yapay Zekanın Kullanımı

Halit Emin ALICILAR, Meltem ÇÖL

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Ankara.

ÖZET

Teknolojik gelişmelerin sağlık sektörüne her geçen gün daha fazla dahil olmasıyla tıp alanında yapay zekaya verilen önem de giderek artmaktadır. Son dönemde yaşanan gelişmeler tüm alanlarda olduğu gibi Halk Sağlığında da umut ve heyecan vericidir. Geleceğe yönelik olarak yapay zekanın uygulama olanakları ve özellikle büyük verinin potansiyeli oldukça büyüktür. Halk Sağlığında yapay zeka uygulamaları için sürveyans sistemleri, epidemiyolojik analizler, sağlık risklerinin saptanması, hastalıkların erken tanısı, salgın yönetimi ve aşı çalışmaları gibi birçok kullanım alanı bulunmaktadır. Bunun yanında yapay zekanın modern tıba entegre edilmesinin bazı potansiyel olumsuz sonuçları da mevcuttur. Bu derlemenin amacı, yapay zeka kavramı hakkında bilgi vererek çeşitli uygulama örnekleri üzerinden Halk Sağlığında yapay zekanın kullanım alanlarını, potansiyel faydalarını ve geliştirilmesi gereken yönlerini değerlendirmektir.

Anahtar Kelimeler: Halk Sağlığı. Yapay zeka. Büyük veri.

Usage of Artificial Intelligence in Public Health

ABSTRACT

With the increasing inclusion of technological developments in the health sector, the importance given to artificial intelligence in the field of medicine is increasing. Recent developments are hopeful and exciting in Public Health as in all fields. For the future, the application possibilities of artificial intelligence and especially the potential of big data are quite high. There are many uses for artificial intelligence applications in Public Health such as surveillance systems, epidemiological analysis, determination of health risks, early diagnosis of diseases, epidemic management and vaccine studies. Besides, there are some potential negative consequences of integrating artificial intelligence into modern medicine. The aim of this review is to give information about the concept of artificial intelligence, and to evaluate the uses, potential benefits and aspects that need improvement of artificial intelligence in Public Health through various application examples.

Key Words: Public Health. Artificial intelligence. Big data.

Teknolojik gelişmeler sağlık sektörüne her geçen gün daha fazla dahil olmaktadır. Günümüzde hekimlerin rutin uygulamalarında yer alan tıbbi aletlerin yanı sıra bilgi yönetim sistemleri gibi birçok araç teknolojinin ürünü olarak gelişmiştir. Hekimlerin büyük çoğunluğu artık bilimsel literatüre dijital ortamdan ulaşmaktadır. Karar verme sürecinde sıklıkla teknolojiden yararlanılmaktadır.

Yapay zeka (*artificial intelligence*), makine öğrenimi (*machine learning*) ve derin öğrenme (*deep learning*) teknolojilerinin bütün sektörlerde olduğu gibi tıp alanında da kullanımı giderek artmaktadır. Tıp alanında yapay zeka uygulamaları sıklıkla klinisyenler için radyolojik görüntülerin hızlı ve doğru biçimde yorumlanması amacıyla kullanılırken sağlık sistemleri için iş akışını hızlandırmak ve hataları en aza indirmek amaçlanmaktadır. Aynı zamanda büyük verinin (*big data*) işlenerek sağlığın geliştirilmesi en önemli amaçlardan biridir. Gelecekte tüm sağlık çalışanlarının yapay zeka teknolojilerini kullanacağı ve bu teknolojilerin insan zekasıyla birleştirilerek “yüksek performanslı tıp” alanının oluşacağına dair görüşler mevcuttur¹. Bu derlemenin amacı, yapay zeka kavramı hakkında bilgi vererek çeşitli uygulama örnekleri üzerinden Halk Sağlığında yapay zekanın kullanım alanlarını, potansiyel faydalarını ve geliştirilmesi gereken yönlerini değerlendirmektir.

Geliş Tarihi: 05.Mart.2021

Kabul Tarihi: 08.Nisan.2021

Dr. Halit Emin ALICILAR
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Halk Sağlığı Anabilim Dalı,
Ankara Tıp Cebeci Hastanesi
Balkiraz Mahallesi, Tıp Fakültesi Caddesi,
Mamak, ANKARA.
Tel: 0534 511 22 08
E-posta: eminalicilar@gmail.com

Yazarların ORCID ID Bilgisi:

Halit Emin ALICILAR: 0000-0002-6342-9707

Meltem ÇÖL: 0000-0001-7089-1644

Yapay Zeka Kavramı

Zeka, Türk Dil Kurumu tarafından “insanın gerçekleri algılama, akıl yürütme ve sonuç çıkarma yeteneği” olarak tanımlanmıştır². Yapay zeka, “doğal” olan bu insan zekasına alternatif olarak makine tarafından geliştirilen zekanın adıdır. Makinenin insana benzer biçimde, çevresini algılayarak elde ettiği bilgileri analiz edip sonuca varma yeteneği yapay zeka olarak adlandırılmaktadır³. İnsan zekası eğitimle ve deneyimlerle gelişirken makineler de uygun “eğitim” ve yeterli “deneyim” sayesinde zekaya sahip olabilmektedir.

Algoritma, bir sorunu çözmeye izlenecek adımları tanımlar. Yapay zeka basit koşullu ifadeler üzerine kurulu karmaşık algoritmalarla oluşmaktadır. Basit bir algoritmada makineye bir ‘a’ koşulu tanımlanarak ilgili koşul gerçekleştiğinde ve gerçekleşmediğinde ne yapacağı gibi adımlar tek tek tanımlanır. Makine öğrenimi ise yapay zekanın bir alt kümesi olup algoritmaların ve modellerin sonucu olarak üretilen kalıplara ve çıkarımlara dayanır⁴. Burada tüm algoritmalar yazılımcı tarafından tek tek yazılmaz. Bunun yerine makineye örnek veriler ve çıkarımlardan oluşan bir “eğitim” seti öğretilir ve model oluşturularak makinenin tahminler yapması sağlanır. Makine öğreniminin bir ileri aşaması olan derin öğrenmede ise sinir sistemine benzer bir öğrenme amaçlanır⁵. Makineye katmanlar şeklinde bilgiler öğretilerek, bilgilerin ilişkilerini analiz etmesi ve ileri durumlarda kendi algoritmasını oluşturması sağlanır. Bu sayede yazılımcının tanımlamadığı durumlarda dahi makine kendi çözümünü üretir. Derin öğrenme sayesinde yüz tanıma, ses tanıma, tıbbi görüntü analizi gibi sonuçlar elde etmek mümkündür.

Yapay zeka, bu tanımlardan anlaşılacağı üzere çok gelişmiş öğrenme yeteneğine sahip olup karmaşık verilerin otomatik olarak çıkarılması ve analizi yoluyla açıkça kodlamaya gerek kalmadan bilgisayarın öğrenmesini sağlar⁶. Bilgisayar hatalarından adeta ders çıkarır ve sürekli gelişir. Üstelik uygun veriler sağlandığı takdirde edindiği yeni bilgileri test etme, başarı oranını kendi kendine takip etme ve gerekirse öğrendiği bilgiyi unutarak kendini düzeltme yeteneğine de erişebilir.

Yapay zekanın tıpta kullanımı ile ilgili en büyük tereddütler, karar verme aşamasını hekimden alacağı ve bu aşamada insanın yerini tutamayacağı yönündedir. Ancak diğer teknolojik gelişmelerde olduğu gibi yapay zekanın da amacı hekimin yerine karar vermek değil hekime karar verme sürecinde destek olmaktır⁷.

Tıp Alanında Yapay Zeka Uygulamaları

Son 10 yılda, tıp alanında yapay zekayla ilgili yayınların sayısı bir hayli artmıştır. Günümüzde depolama

imkanlarının ucuzlaması ve işleme gücünün artmasıyla bilgisayarlar bir hekimin ömrü boyunca edinebileceği deneyime birkaç saniyede erişebilme imkanına sahip hale gelmiştir.

Meme taraması yapay zekanın radyolojik görüntülemedeki başlıca uygulamalarından biridir. Memenin yoğun dokusu nedeniyle, mamogram sonuçları üzerine hazırlanan radyoloji raporları değişkenlik gösterebilmekte ve sıklıkla görüntülerin tekrar değerlendirilmesini gerektirmektedir⁸. Lezyon sınıflandırmasında kullanılan yapay zeka uygulamaları; bir tümör ile normal dokuyu, malign ile benign lezyonları ayırt etme aşamasında pikseller üzerinden tahmin yürütmeye dayanmaktadır. Görüntü işleme yöntemiyle hangi piksellerin ilgili yapının normal parçaları olduğu, hangi piksellerin ise anormal olduğu belirlenir.

Meme görüntülemesi dışında yine radyolojik olarak akut iskemik görüntüleme otomatik analiz algoritmaları kullanan sistemler mevcuttur⁹. Bu sistemler bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme verilerini bir arada değerlendirerek tromboembolik vasküler oklüzyonları, enfarktüs çekirdeğini ve risk altındaki potansiyel enfarktüs dokularını tespit etmede yardımcı olmaktadır. Yine bir görüntüleme uygulaması olarak glokom tanısında da yapay zekanın %96 başarı oranıyla kullanımına örnekler mevcuttur¹⁰.

Khorrani ve ekibi, küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarının immünoterapiye yanıtlarını kestirebilmek için yapay zeka uygulamalarından yararlanmak üzere bir çalışma yapmıştır¹¹. Retrospektif olarak mevcut hasta verileri üzerinden yapılan analizde, makine öğrenimi ile tedavinin 2-3 küründen önce ve sonra tümör nodüllerinin Bilgisayarlı Tomografi modellerindeki değişiklikler karşılaştırılmıştır. Sonuçlar sistemin tedavinin erken dönemlerinde hastaların yanıtını tanımlayabilmek için kullanılabileceği yönündedir.

Tütün ve ark. tarafından geliştirilen WeCureX projesi danışanların sorulara vermiş olduğu cevaplar üzerinden mental bozuklukların analizi ve teşhisini amaçlayan bir yapay zeka asistanı uygulamasıdır¹². Uygulama hastaların psikometrik verileri ile hastalara konulan tanı ve değerlendirmeler üzerinden eğitilerek oluşturulmuştur. Çalışmada yapay zeka asistanının elde ettiği veriler üzerinden %97 tutarlılıkla tanıya ulaşabildiği bildirilmiştir.

Alzheimer tanısında kişilerin dijital ekran üzerinden saat çizmesi ve çizimlerin yapay zeka ile değerlendirilmesi sonucu %80’in üzerinde başarılı tanı koyabilen bir mobil sistem geliştirilmiştir¹³. Dermatologlarla nevlere tanı koymak üzere yarışan ve oldukça başarılı olan yapay zeka asistanlarıyla ilgili çalışmalar mevcuttur¹⁴. Geriatrik hastaların ilaç saatlerini hatırlatan sistemler, yüz imgeleri üzerinden Down sendromu tespiti, konuşmaları metne dökerek semantik analiz yöntemiyle psikiyatrik tanı koyma gibi birçok alanda daha yapay zeka uygulamaları geliştirilmektedir. Tüm bunlar tıp alanında yapay zeka uygulamalarına verile-

Halk Sağlığında Yapay Zeka

bilen umut verici örneklerden yalnızca birkaçı olup bunun dışında genetik araştırmalar, ilaç çalışmaları ve antibiyotik direnci gibi konularda da önemli katkılar sunmaktadır.

Halk Sağlığı Alanında Yapay Zeka Uygulamaları

Halk Sağlığında yapay zeka uygulamalarının birçok kullanım alanı bulunmaktadır. Sürveyans sistemleri, epidemiyolojik analizler, sağlık risklerinin saptanması, hastalıkların erken tanısı, salgın yönetimi ve aşı çalışmaları gibi konular kullanım alanlarına örnek verilebilir.

Büyük Veri

Halk Sağlığı alanında sıklıkla “büyük veri” kavramı üzerine yoğunlaşmaktadır. Büyük veri, geleneksel analiz yöntemleriyle işlenemeyen büyük miktarda bilginin varlığını tanımlar¹⁵. Son yıllardaki teknik ve dijital gelişmeler, veri miktarında benzersiz bir artış sağlamıştır. Günümüzde ulaşılan depolama kapasitele-riyle bağlantılı olarak, muazzam potansiyele sahip veri dağlarıyla karşı karşıyayız. Bu derece yüksek boyutlu ve karmaşık verileri değerlendirmek için bilgisayar destekli modeller ve makine öğrenim süreçleri gereklidir. Büyük verinin değerlendirilmesi zor olduğu kadar sonuçları da aynı ölçüde değerlidir.

Değişen veri dünyasında verilerin kapsayıcı, eksiksiz, sürekli ve değerlendirilebilir olması büyük önem taşır. Bu temeller üzerine kurulacak sistemlerle ulusal ölçekte, hatta uluslararası düzeyde sağlık kayıtları bir arada tutularak, Dünya çapında hastalıkların epidemiyolojisi takip edilebilir. Makine öğrenimi sayesinde daha önce insan zekasıyla fark edilmeyen yeni ilişkiler ortaya konabilir, yeni etiyolojiler keşfedilebilir. Toplumun tamamının tıbbi geçmişi incelenerek gelecekte karşılaşılabilecek sağlık risklerinin öngörülmesi mümkün olacaktır¹⁶.

İleri bir yaklaşımla, elde edilen büyük miktarda veri, hastalıkların yeniden sınıflandırılmasını, biyolojik ve psikososyal alt tiplerin oluşturulmasını sağlama potansiyeline sahiptir. Miotto ve ark. 2015 yılında New York'ta bir hastane sistemi üzerinde yaptıkları çalışmada 700.000 hastanın verisini işleyerek Derin Hasta (*Deep Patient*) adını verdikleri bir sistem geliştirmişlerdir¹⁷. Derin Hasta sistemi, bireylerin çeşitli hastalıkları geliştirme olasılıklarını değerlendirerek gelecekteki sağlık durumlarını öngörmeye çalışmaktadır. 6 aylık kısa bir izlem periyodunda dahi %40'lara varan başarı yakalayan sistemin en yüksek performansları özellikle diyabet ve çeşitli kanserler için gösterdiği belirlenmiştir. Bu bulgular, yapay zeka ve derin öğrenmenin, gelişmiş klinik tahminler sunmak ve hastalıkları meydana gelmeden tahmin etmek için önemli bir çerçeve sunması adına umut vericidir.

Günümüzde halka açık birçok biyolojik veri tabanı bulunmaktadır. Kanseri hastaların ayrıntılı bilgilerini içeren Kanseri Genomu Atlası (*The Cancer Genome Atlas*) ve onaylanmış, araştırma aşamasında olan ve hatta geri çekilen ilaçları barındıran DrugBank gibi birçok örnek verilebilir¹⁸. Büyük veri tabanlarının yapay zeka ile işlenmesi ilaç keşiflerinin ilerlemesinde de önemli bir rol oynamaktadır. Exscientia adlı bir İngiliz şirketi ve Sumitomo Dainippon Pharma adlı Japon ilaç firmasının ortaklığında Obsesif Kompulsif Bozukluk hastaları için geliştirilen ilaç, yapay zeka ile geliştirilen ilk ilaç olma özelliğini kazanmıştır¹⁹. Bu ilacın klinik deneme aşamasına geçmesi yalnızca 12 ay sürmüştür.

Gönel ve ark. Şanlıurfa'da bir hastanede yaptıkları çalışmada yapay zeka programıyla gereksiz laboratuvar istemlerinin önüne geçmeyi başarmıştır²⁰. Hastane bilgi yönetim sisteminden istemi yapılan AST, direkt bilirubin gibi testlerin gereksiz istemlerinin önüne geçmek üzere geliştirdikleri 5 algoritma ile yaklaşık 2 yılda 600 binin üzerinde gereksiz testi önlemişlerdir. Çalışmada algoritmaların ülke genelinde tüm devlet hastanelerinde uygulanması halinde yıllık 200 milyon liralık tasarrufun mümkün olduğu bildirilmiştir.

Bulaşıcı Hastalıklar

ABD'de Lu ve ark. internet tabanlı verileri kullanarak resmi raporlar öncesinde bulaşıcı hastalık aktivitesini tahmin edebilecek bir sistem üzerine çalışma yapmıştır²¹. Bu çalışmada influenza salgını döneminde influenza hakkındaki Google arama sıklıklarını, elektronik sağlık kayıtlarından gelen bilgileri ve her eyaletteki geçmiş grip eğilimlerini birleştiren, kendi kendini düzelten bir istatistiksel yöntem kullanılmış ve başarılı olunmuştur. Bu yaklaşım sayesinde hedefe yönelik, zamanında ve nüfusa özgü müdahaleler sağlanması amaçlanmıştır.

Yine bir salgın yaklaşımı olarak Kanada'da kuş gribi salgınına gerçek zamanlı ve otomatik olarak izlemek için Twitter tabanlı bir veri analizi sistemi geliştirilmiştir²². Temmuz 2017'den Kasım 2018'e kadar Twitter'da kuş gribini tartışan, birçok ülkeden 209.000'den fazla gönderi toplanıp analiz edilerek resmi raporlarla karşılaştırılmış ve verilerin salgını temsil etme potansiyeli incelenmiştir. Yapay zeka, Twitter üzerinden gerçek dünyadaki salgın bildirimlerinin %75'ini başarıyla tanımlayabilmiştir. Üstelik bu bildirimlerin üçte biri gerçek raporlardan da önce saptanmıştır. Benzer sistemlerin kurulmasıyla geleneksel sürveyans sistemlerinin güçlendirilmesi ve salgınların erken dönemde tespiti sağlanabilecektir.

Gonzalez ve ark. iklim değişikliğine bağlı olarak vektörlerin yaşam alanlarındaki değişikliklerin tahmin edilmesi üzerine bir çalışma yayınlamıştır²³. Yazarlar bir dizi ekolojik model oluşturarak kum sineği vektör türlerinin coğrafi olarak nasıl yer değiştirebileceğini tahmin etmek için bir algoritma kullanmışlardır. Elde

edilen sonuçlara dayanarak, iklim değişikliğinin Kuzey Amerika ve Meksika'nın kuzeyinde leişmanyazisinin yayılma şansını artıracakları ileri sürülmüştür.

COVID-19

2019 yılının sonunda başlayıp hala devam etmekte olan COVID-19 pandemisinde yapay zeka teknolojileri daha çok gündeme gelmeye başlamıştır. Yapay zeka erken tanı koyma, hastalık yayılımını izleme, temaslıları takip etme, risk altındaki kişileri belirleme ve gelecek için projeksiyonlarda bulunma gibi potansiyel faydalara sahiptir²⁴. Ayrıca virüs yapısını belirlemede, ilaç ve aşı çalışmalarında yapay zeka kullanımı, salgın yönetimi üzerinde önemli etkiler sunabilir.

Google, Türkiye için 5 Nisan 2020 tarihinde çok basit bir yapay zeka uygulamasıyla elde ettiği COVID-19 Topluluk Hareketliliği Raporunu yayınlamıştır²⁵. Bu raporda salgın önlemleri doğrultusunda toplu taşıma duraklarında hareketliliğin salgın öncesine göre %75, parklarda %60, iş yerlerinde %50 ve marketlerde %40 azaldığı saptanmıştır. Bu tür bir sistemin ülke çapında geliştirilerek salgın döneminde sosyal mesafe önlemlerine ne kadar uyulduğunun takip edilmesi mümkün olabilecektir.

Çin'de mevcut COVID-19 salgını döneminde çok daha ayrıntılı yapay zeka uygulamaları geliştirilerek bireylerin hareketlerini, temaslarını, hastalık risklerini takip eden sistemler kullanıldığı bilinmektedir²⁶. Projede bireylere, büyük veriye ve mobil internet teknolojilerine dayanarak yeşil, sarı ve kırmızı sağlık kodları verilmiştir. Renkler sağlık durumlarının yanı sıra seyahat geçmişi ve salgın bölgelerinde insanlarla temas geçip geçmediklerini temsil ederken elde edilen bulgular sonucu kırmızı veya sarı kodlu olanların 14 gün karantinaya alınması sağlanmıştır.

Yakın zamanda geliştirilen bir başka uygulama olan COVID-19 Açık Araştırma Veri Kümesi (CORD-19), koronavirüs araştırmaları hakkındaki bilimsel makaleleri barındırmakta olup veri madenciliği ve bilgi alma sistemlerinin geliştirilmesini kolaylaştırmak için tasarlanmıştır²⁷. Uygulama bilim insanlarının bilimsel veriye hızlı bir şekilde ulaşmalarına yardımcı olmaktadır. Bunun yanı sıra Dünya Sağlık Örgütü de COVID-19'la ilgili bilgilerin 2 milyardan fazla kişiye ulaşmasını sağlayan, Whatsapp ve Facebook üzerinden yapay zeka ile geliştirilmiş bir bilgi alma sistemini yayına almıştır²⁸.

Virüsün teşhisi için makine öğrenimine dayalı çeşitli yöntemler üzerine çalışmalar mevcuttur. Gozes ve ark. virüsün tespiti ve takibi için toraks BT görüntüleri üzerinden yapay zeka tabanlı otomatik görüntü analizi yapan bir araç geliştirmiş ve uygulamanın oldukça yüksek başarı oranına sahip olduğunu bildirmiştir²⁹. Wang ve ark. kamera görüntüleri üzerinden kişilerin solunum paternlerinin belirlenmesi ve tespit edilen paternlerle hastalık tanısına yardımcı olmak üzere

derin öğrenme tabanlı kapsamlı araçlar geliştirmektedir³⁰. Geliştirilen araçların büyük ölçekli olarak COVID-19 tespitinde kullanılabilmesi de hedeflenmektedir. Gerçek zamanlı verilerin elde edilmesi, yapay zeka çalışmaları için son derece önemli olduğu gibi aynı zamanda bu verilerin sağlanması oldukça güçtür³¹. Dünya çapında hasta verilerinin birleştirilmesi ve erişilebilir veri tabanlarının oluşturulması, mevcut pandemiyi yanı sıra gelecekteki salgınlar için de güçlü bir katkı sağlayacaktır.

Bulaşıcı Olmayan Hastalıklar

Bilgi sistemlerinin coğrafi olarak uyarlanması salgın hastalıkların yanı sıra çevresel ve mesleki hastalıkların tespiti ve takibi, hava kalitesinin izlenmesi ve öngörülmesi gibi konularda da fayda sağlama potansiyeline sahiptir³². Sosyal medya üzerinden salgın hastalık takiplerinin yanı sıra obezite, diyabet, fiziksel aktivite sıklığı, alkol veya sigara kullanımı gibi yaşam tarzına bağlı özelliklerin de takibi mümkündür. Garimella ve ark. Instagram uygulaması üzerinden coğrafi olarak etiketlenmiş fotoğrafları ve açıklamalarını analiz ederek ilçe düzeyinde sağlık istatistiklerinin tahmin edilebileceğini göstermiştir³³. Paul ve ark. salgında kullanılanlara benzer modellerle insanların Twitter üzerinden yazdıkları mesajlarda alerji, obezite ve uykusuzluk dahil birçok hastalığı araştırmışlardır³⁴. Yine sosyal medya mesajları üzerinden intihar düşüncesi olanların tespit edilmesi ve sağlık kuruluşlarına yönlendirilmesi mümkündür³⁵. Elde edilen sonuçlar, özellikle Twitter'in Halk Sağlığı araştırmaları için geniş uygulanabilirliğe sahip olduğunu göstermektedir.

Fransa'da yapılan bir çalışmada meme taraması yapma oranlarının şehirler arasında, hatta aynı şehrin farklı bölgeleri arasında ciddi farklarının olduğu görülmüştür³. Yapay zeka uygulamaları, bu popülasyonları sürekli gözleyip tarama oranlarını takip ederek tarama katılımını iyileştirme konusunda yardımcı olabilir. Bireylerin sağlıkları ortak bir sistemde takip edilerek, hastalıkların bireysel tanımlamalarına kadar inilebilir. Akıllı telefonların yanı sıra giyilebilir, implante edilebilir ve ortam sensörleri gibi teknolojiler sağlığın sürekli olarak izlenmesini sağlamada yardımcı olabilir³⁶. Örneğin, gün boyunca gıda alımı ve enerji harcamalarının doğru bir şekilde tahmin edilmesi, obezite ile başa çıkmada katkı sağlayabilir. Çeşitli hastalıklar için mobil uygulamalar üzerinden -saat çizimi ile Alzheimer tanısı örneğinde olduğu gibi- çok düşük maliyetlerle toplum taraması yapmak mümkün olabilir. Kronik hastalıkları olan yaşlı bireyler için, kendi evlerinde bağımsız şekilde yaşamaya devam etmelerini sağlayarak bakım kalitesini artırmak için kullanılabilir. Hastaların vital bulguları sürekli takip edilerek, bozulmalar yaşandığında uyarı verilmesi, ciddi durumlarda acil sağlık hizmetlerine haber verilmesi sağlanabilir. Yetiyitlimli hastaların ve rehabilitasyon gören bireylerin bakımına katkı verilebilir. Poggi

Halk Sağlığında Yapay Zeka

ve ark. tarafından geliştirilen, görme bozukluğu olan hastalar için tasarlanmış olan engel takip sistemi bu konuda örnek gösterilebilecek önemli bir çalışmadır³⁷. Uygulamada görme engelli hastaların navigasyon yardımıyla gitmek istedikleri yere yönlendirilmesi, bu sırada çevredeki engellere karşı sensörlerle denetim yapılarak gerekli durumlarda sesli uyarı verilmesi amaçlanmaktadır.

Yapay zeka ile hastalıklardan korunma, tarama ve sonrasında tedavi aşamasında bireyselleştirilmiş planlar sayesinde hastalıkların önlenmesi, erken teşhis ve tedavi süreci gibi bir çok alanda avantaj sağlanabilir¹⁵. ABD’de internet üzerinden yapılan aramalarla pankreatik adenokarsinoma erken tanı koymanın mümkün olabileceğine yönelik bir çalışma yapılmıştır³⁸. Bu çalışmada tanı almış kişilerin internet arama geçmişleri incelenerek ilgili semptomlara yönelik aramalar belirlenmiş ve bu bilgilere dayanarak bir model oluşturulmuştur. Model sayesinde vakaların %5 ila 15’inin tespit edilebileceği gösterilmiştir. Bu oran düşük görünse de pankreatik adenokarsinom gibi 1 yıldan daha kısa bir sürede evre 1’den evre 4’e ilerleyebilen bir hastalığın erken teşhisine katkı sağlamada önemli bir yöntem olabilir.

Geleceğe yönelik olarak yapay zekanın uygulama olanakları ve özellikle büyük verinin potansiyeli oldukça fazladır. Küresel çapta kurulacak sağlık sistemlerinin epidemiyolojik faydalarının yanı sıra, özellikle pandemi gibi küresel acil durumlarda, anlık bilgiyi milyonlarca hekime ulaştırmak gibi zorlu bir iş yerine, bir saniyeden kısa bir sürede tüm sistemlerde bu bilgiyi güncellemek mümkün olacaktır. Öte yandan yapay zeka uygulamalarının mümkün olduğunca küçük ölçeklerde uygulanması gerektiğini, genellemelerin hatalara yol açabileceğini belirten görüşler de mevcuttur³⁹.

İngiltere’de 2019 yılında 250 milyon sterlin yatırımla bir ulusal yapay zeka laboratuvarı kurulacağı açıklanmıştır⁴⁰. Bu yatırımla radyolojik görüntülerle hastalık bulgularını saptamadan gelecekteki hastane yatışlarını tahmin etmeye kadar birçok alanda teknoloji geliştirilmesi hedeflenmektedir. Ülkemizde de Sağlık Bakanlığına bağlı Sağlık Bilgi Sistemleri Genel Müdürlüğü’nün Proje Geliştirme Dairesi Başkanlığında bir Yapay Zeka Birimi mevcuttur. Bu birimin “büyük veri uygulamaları için gerekli altyapıyı kurmak”, “yapay zeka uygulamalarının sağlık alanında geliştirilmesine yönelik güçlü iş birlikleri oluşturmak” gibi amaçları tanımlanmıştır⁴¹. 2019 yılının sonunda Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığına bağlı Sağlık Veri Araştırmaları ve Yapay Zeka Uygulamaları Enstitüsü’nün kurulduğu duyurulmuştur⁴².

Potansiyel Sorunlar

Yapay zekanın modern tıbbı entegre edilmesinin bazı potansiyel olumsuz sonuçları mevcuttur. Her ne kadar bilgisayarların işlem kapasiteleri insan zihninin milyarlarca kat üstüne çıkmış olsa da bilgisayarların öğrenmesi insan öğrenmesine göre çok daha zorlu bir süreçtir. Makineler insanda var olan soyutlama yeteneğine sahip değildir. İnsanın farkında bile olmadan sahip olduğu yeteneklerin makineye tek tek tanıtılması gerekmektedir.

Yapay zekaya olan büyük ilgiye ve verilerin Halk Sağlığında daha iyi kullanılmasının önemine işaret eden birçok düşünceye rağmen, heterojen verilerin entegrasyonunun karmaşıklığı ve sağlam ve tarafsız doğrulama prosedürlerinin eksikliği de dahil olmak üzere çeşitli potansiyel sorunlar bulunmaktadır⁴³. Veri sistemleriyle ilgili öncelikli amaç, sistemlerin homojenleştirilmesi yönünde olmalıdır. Bunun dışında çeşitli etik ve hukuki problemler gündeme gelmektedir.

Büyük veri sistemlerinin güvenliğinin sağlanması, hasta gizliliğinin korunması önemli ve zorlayıcı konulardır. Özellikle kişisel bilgilerin yanı sıra konum ve sağlık bilgisinin de paylaşılması gizlilik ve veri güvenliği endişelerini artırmaktadır⁴⁴. Veriler ne amaçla kullanılacaktır? Veri tabanlarına kimler erişim sağlayabilecektir? Kişisel verilerin ötesinde temel sağlık verileri bile kötüye kullanılabilir ve özellikle risk altındaki gruplarda ayrımcılığa yol açabilir⁴⁵. Örneğin sigorta şirketleri bu verilere dayanarak vatandaşların başvurularını reddedebilir. İlaç şirketleri sisteme erişim sağlayarak belirli coğrafi bölgelerde ilaç fiyatlarını artırabilir⁷. 2019’un Ekim ayında Dünya Sağlık Örgütü, küresel sağlıkta yapay zekanın tasarımı ve uygulanması için etik ve yönetsel rehberliğinin geliştirilmesini sağlamak üzere uluslararası bir toplantı gerçekleştirmiştir. Dünya Sağlık Örgütü bu teknolojilerin uluslararası nitelikte olduğuna, ulusal sınırları tanımayacağına, dolayısıyla üretilen veya kullanılan verilerin erişimi ve paylaşılmasıyla ilgili oluşabilecek güvenlik sorunlarına dikkat çekmektedir⁴⁶.

Bir yapay zeka modeline sağlık sistemlerini emanet etmenin doğasında kaçınılmaz olarak sosyal ve etik endişeler mevcuttur. Gelişen teknolojilerin ortaya koyduğu yeni yaklaşımlar beraberinde yeni soruları da getirmektedir. Tamamen teknolojiye bırakılmış bir karar verme sisteminde hata oluştuğunda sorumlu kim olacaktır? Sistem çalışmadığında yeri doldurulabilecek midir? Algoritmalar, uzmanın anlayamadığı “derin öğrenme” ile bir karar önerirse ne yapılmalıdır? Potansiyel olumsuz sonuçları olan müdahaleler önerilse bile, öneriye uyulmalı mıdır? Bu sorular göz önünde bulundurulmalı, karar verme süreçleri tamamen teknolojiye bırakılmamalıdır. Yapay zeka uygulamalarının süreci destekleyici biçimde kurgulanması önemlidir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde bir araştırma enstitüsü yayınladığı raporda yapay zeka uygulamalarının şeffaf olmadığına dikkat çekmiştir⁴⁷. Bireylerin bu tür uygulama sistemlerinin nasıl karar verdiklerini bilmeleri gerektiği vurgulanmıştır. Bu doğrultuda derin öğrenme teknikleri daha anlaşılır hale getirilmeli ve kullanıcılarına ihtiyaç halinde hesap verebilme şansına sahip olmalıdır.

Sağlıkta meydana gelen teknolojik gelişmelerin sağlık alanındaki eşitsizlikleri ne yönde etkileyeceği de göz önünde bulundurulması gereken önemli bir konudur⁴⁸. UNESCO'ya bağlı Uluslararası Biyoetik Komitesi (IRC) 2017 yılındaki raporunda dijital eşitsizliklerin giderilmesi ve bilgi ve iletişimin demokratikleştirilmesi gerektiğine, gelişen teknolojilerin herkes için erişilebilir olması gerektiğine dikkat çekmiştir⁴⁹. Aynı zamanda yapay zeka sistemleri bu potansiyel soruna çözüm olabilecek şekilde en çok risk altında olan bireyleri ortaya çıkararak sağlık eşitsizliklerini azaltma yönünde de yardımcı olabilir³⁹.

Bir başka endişe ise yapay zeka teknolojilerinin veriye dönüştürülebilir sorunlara odaklanmasıyla klinik olarak "gerçek" dünyada değerlendirilmesi gereken ve veriye dönüşemeyen sorunların gölgede kalabileceği yönündedir. Yapay zekanın nasıl fayda sağlayabileceğine dair bir yönlendirme ve kanıt eksikliği mevcuttur⁵⁰. Belki de öncelikle veri ve algoritmalara odaklanmak yerine, araştırmacılar toplum ve hekimlerle birlikte önemli kullanım durumlarının, fayda sağlayabilecek alanların tanımlanmasını sağlamak için çabalamalıdır. Yapay zekaya neden ihtiyaç duyulduğu veya yapay zekanın bireylerin sağlıklarının geliştirilmesini nasıl destekleyebileceği konusunda net bir anlayış oluşmadan, anlamlı ve sürdürülebilir bir etki yaratabilecek uygulamaları hayal etmek güçtür. Makine ve teknolojilerin amaç değil amaca yönelik birer araç olduğu unutulmamalıdır.

Sonuç ve Öneriler

Yapay zekaya ilişkin son dönemdeki gelişmeler tüm alanlarda olduğu gibi Halk Sağlığında da umut ve heyecan vericidir. Yapay zeka alanında birçok sektörde yaşanan gelişmeleri sağlık sektörünün de takip etmesi kaçınılmazdır. Yine de insan sağlığı gibi hata yapmanın kabul edilemeyeceği bir konuda diğer sektörlerde olduğu kadar hızlı ilerlemesi beklenmemelidir. Teknolojiden en iyi şekilde yararlanmak için sabırlı davranılmalı ve temkinli hareket edilmelidir. Geliştirilen uygulamalar uygun bilimsel çalışmalarla değerlendirilmeli, kanıt dayalı biçimde akılcı bir çerçevede ilerlenmelidir.

Halk Sağlığı alanında işlenmeyi bekleyen oldukça büyük veriler mevcuttur. İstatistikte ve teknolojide yaşanan gelişmelerin veri sistemlerine entegre edilmesi, sağlığın geliştirilmesi açısından önemli katkılar

sunacaktır. Bulaşıcı hastalıkların yönetiminin yanı sıra özellikle çevresel ve mesleki hastalıklar başta olmak üzere kronik hastalıkların önlenmesinden sağlık ekonomisine kadar birçok konuda fayda sağlama potansiyeli bulunmaktadır.

Öte yandan hekimliğin doğası gereği sağlık hizmetleri tamamen teknolojiye terk edilmemelidir. Özellikle karar verme aşamasında hekim her zaman kontrole sahip olmalıdır. Daima istenmeyen sonuçlara karşı duyarlı olan temkinli bir tutumla hareket edilmelidir. Bunun yanı sıra hekimler de yeni gelişmelere karşı ön yargılı olmamalı, sürece dahil olarak en iyi sonucun oluşmasına katkı sağlamalıdır.

Yapay zekanın kısa ve uzun vadeli etkilerini değerlendirebilecek kurumlara ve nitelikli personele ihtiyaç duyulmaktadır. Geliştiriciler, uygun teknolojilerin benimsenmesinin yanı sıra güvenliğin değerlendirilmesi ve izlenmesi ile hesap verebilirlik ve şeffaflık mekanizmalarını da göz önünde bulundurmalıdır. Gelişen teknolojilerin sağlıkta eşitsizlikleri artırmaması, toplumun tüm kesimlerinin bu hizmetlerden yararlanabilmesi amaçlanmalıdır. Bilimsel gelişmelerde olduğu gibi teknolojik gelişmeler de sağlığın geliştirilmesi yolunda kullanılmalıdır.

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: M.Ç., H.E.A.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: H.E.A.

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Makale için finansal destek alınmamıştır. Çalışmaya dışardan yardımcı olan bir kişi yoktur.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Topol EJ. High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence. *Nat Med.* 2019;25(1):44–56.
2. Türk Dil Kurumu. Güncel Türkçe Sözlük. [Erişim Tarihi: 29 Haziran 2020]. Erişim: <https://sozluk.gov.tr/>
3. Russell SJ, Norvig P. *Artificial Intelligence: A Modern Approach*. 3. baskı. New Jersey: Prentice Hall; 2009.
4. Bishop C. *Pattern Recognition and Machine Learning*. Jordan M, Kleinberg J, Scholkopf B, editörler. New York: Springer-Verlag; 2006.
5. Schmidhuber J. Deep learning in neural networks: An overview. *Neural Networks*. 2015;61:85–117.
6. Houssami N, Lee CI, Buist DSM, Tao D. Artificial intelligence for breast cancer screening: Opportunity or hype? *Breast*. Aralık 2017;36:31–3.
7. Kantarjian H, Yu PP. Artificial Intelligence, Big Data, and Cancer. *JAMA Oncol*. Ağustos 2015;1(5):573–4.
8. Thomassin-Naggara I, Balleyguier C, Ceugnart L, Heid P, Lenczner G, Maire A, vd. Artificial intelligence and breast screening: French Radiology Community position paper. *Diagn Interv Imaging*. Ekim 2019;100(10):553–66.
9. Egger K, Strecker C, Kellner E, Urbach H. Otomatik analiz algoritmaları kullanarak akut iskemik inmede görüntüleme.

Halk Sağlığında Yapay Zeka

- Nervenarzt. 2018;89(8):885–94.
10. Bhattacharya S, Pradhan KB, Bashar MA, Tripathi S, Semwal J, Marzo RR, vd. Artificial intelligence enabled healthcare: A hype, hope or harm. *J Fam Med Prim care*. 15 Kasım 2019;8(11):3461–4.
 11. Khorrani M, Prasanna P, Gupta A, Patil P, Velu PD, Thawani R, vd. Changes in CT Radiomic Features Associated with Lymphocyte Distribution Predict Overall Survival and Response to Immunotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer Immunol Res*. 2020;8(1):108–19.
 12. Tutun S, Irgil S, Yeşilkaya I, Aykaç A, Aras N. WeCureX Intelligent Psychiatric Assistant. *Informatics 2018 Annual Meeting*. Phoenix; 2018.
 13. Binaco R, Calzaretto N, Epifano J, McGuire S, Umer M, Emrani S, vd. Machine Learning Analysis of Digital Clock Drawing Test Performance for Differential Classification of Mild Cognitive Impairment Subtypes Versus Alzheimer's Disease. *J Int Neuropsychol Soc*. 2020/03/23. 2020;1–11.
 14. Haenssle HA, Fink C, Schneiderbauer R, Toberer F, Buhl T, Blum A, vd. Man against machine: diagnostic performance of a deep learning convolutional neural network for dermoscopic melanoma recognition in comparison to 58 dermatologists. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. Ağustos 2018;29(8):1836–42.
 15. Schneider F, Weiller C. Big Data and Artificial Intelligence. *Nervenarzt*. 2018;89(8):859–60.
 16. Türkiye Teknoloji Geliştirme Vakfı. Sağlık ve Dijitalleşme. Teknoloji Dosyası 1. Ankara; 2017.
 17. Miotto R, Li L, Kidd BA, Dudley JT. Deep Patient: An Unsupervised Representation to Predict the Future of Patients from the Electronic Health Records. *Sci Rep*. 2016;6(1):26094.
 18. Liu B, He H, Luo H, Zhang T, Jiang J. Artificial intelligence and big data facilitated targeted drug discovery. *Stroke Vasc Neurol*. 2019;4(4):206–13.
 19. Wakefield J. Artificial intelligence-created medicine to be used on humans for first time. 2020 [Erişim Tarihi: 27 Haziran 2020]. Erişim: <https://www.bbc.com/news/technology-51315462>
 20. Gönel A, Bayraktar N, Koyuncu İ. Yapay Zeka Programı ile Gereksiz Laboratuvar Testlerinin Engellenmesi (Sözel Bildiri). Uluslararası Sağlıkta Yapay Zeka Kongresi. İzmir; 2020.
 21. Lu FS, Hattab MW, Clemente CL, Biggerstaff M, Santillana M. Improved state-level influenza nowcasting in the United States leveraging Internet-based data and network approaches. *Nat Commun*. 2019;10(1):147.
 22. Yousefinaghani S, Dara R, Poljak Z, Bernardo TM, Sharif S. The Assessment of Twitter's Potential for Outbreak Detection: Avian Influenza Case Study. *Sci Rep*. 2019;9(1):18147.
 23. González C, Wang O, Strutz SE, González-Salazar C, Sánchez-Cordero V, Sarkar S. Climate change and risk of leishmaniasis in north america: predictions from ecological niche models of vector and reservoir species. *PLoS Negl Trop Dis*. 19 Ocak 2010;4(1):e585–e585.
 24. Vaishya R, Javaid M, Khan IH, Haleem A. Artificial Intelligence (AI) applications for COVID-19 pandemic. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(4):337–9.
 25. Topluluğunuzun COVID-19 nedeniyle nasıl farklı hareket ettiğini görün. 2020 [Erişim Tarihi: 06 Haziran 2020]. Erişim: <https://www.google.com/covid19/mobility/>
 26. Pan X-B. Application of personal-oriented digital technology in preventing transmission of COVID-19, China. *Ir J Med Sci*. 27 Mart 2020;1–2.
 27. Lu Wang L, Lo K, Chandrasekhar Y, Reas R, Yang J, Eide D, vd. COVID-19: The Covid-19 Open Research Dataset. *ArXiv*. 2020.
 28. World Health Organization. WHO Health Alert brings COVID-19 facts to billions via WhatsApp. 06.05.2020. [Erişim Tarihi: 28 Haziran 2020]. Erişim: <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/who-health-alert-brings-covid-19-facts-to-billions-via-whatsapp>
 29. Gozes O, Frid-Adar M, Greenspan H, Browning PD, Zhang H, Ji W, vd. Rapid ai development cycle for the coronavirus (covid-19) pandemic: Initial results for automated detection & patient monitoring using deep learning ct image analysis. *arXiv Prepr arXiv200305037*. 2020;
 30. Wang Y, Hu M, Zhou Y, Li Q, Yao N, Zhai G, vd. Unobtrusive and Automatic Classification of Multiple People's Abnormal Respiratory Patterns in Real Time Using Deep Neural Network and Depth Camera. *IEEE Internet Things J*. 2020;7(9):8559–71.
 31. Alimadadi A, Aryal S, Manandhar I, Munroe PB, Joe B, Cheng X. Artificial intelligence and machine learning to fight COVID-19. *Physiol Genomics*. 2020/03/27. 01 Nisan 2020;52(4):200–2.
 32. Özçelik AE. Çevre Ve Meslek Hastalıkları İçin Akıllı Coğrafi Bilgi Sistemi (Sözel Bildiri). Uluslararası Sağlıkta Yapay Zeka Kongresi. İzmir; 2020.
 33. Garimella V, Alfayad A, Weber I. Social Media Image Analysis for Public Health. 2016. 5543–5547 s.
 34. Paul M, Dredze M. You Are What Your Tweet: Analyzing Twitter for Public Health. *Artif Intell*. 01 Ocak 2011;38:265–72.
 35. Graham S, Depp C, Lee EE, Nebeker C, Tu X, Kim H-C, vd. Artificial Intelligence for Mental Health and Mental Illnesses: an Overview. *Curr Psychiatry Rep*. Kasım 2019;21(11):116.
 36. Ravi D, Wong C, Deligianni F, Berthelot M, Andreu-Perez J, Lo B, vd. Deep Learning for Health Informatics. *IEEE J Biomed Heal Informatics*. 2017;21(1):4–21.
 37. Poggi M, Mattocchia S. A wearable mobility aid for the visually impaired based on embedded 3D vision and deep learning. İçinde: 2016 IEEE Symposium on Computers and Communication (ISCC). 2016. s. 208–13.
 38. Paparrizos J, White RW, Horvitz E. Screening for Pancreatic Adenocarcinoma Using Signals From Web Search Logs: Feasibility Study and Results. *J Oncol Pract*. Ağustos 2016;12(8):737–44.
 39. Liyanage H, Liaw S-T, Jonnagaddala J, Schreiber R, Kuziemycki C, Terry AL, vd. Artificial Intelligence in Primary Health Care: Perceptions, Issues, and Challenges. *Yearb Med Inform*. Ağustos 2019;28(1):41–6.
 40. O'Dowd A. Government pins hopes on £250m AI centre for faster diagnosis and treatment. *BMJ*. 09 Ağustos 2019;366:15106.
 41. Sağlık Bakanlığı. Proje Geliştirme Dairesi Başkanlığı Görev ve Sorumlulukları. 2020 [Erişim Tarihi: 28 Haziran 2020]. Erişim: <https://sbsgm.saglik.gov.tr/TR,12828/proje-gelistirme-dairesi-baskanligi.html>
 42. Karaaslan YS, Yener D. Sağlık Bakanlığında "Yapay Zeka Enstitüsü". 23.12.2019. [Erişim Tarihi: 27 Haziran 2020]. Erişim: <https://www.aa.com.tr/tr/saglik/saglik-bakanligindan-yapay-zeka-enstitusu/1681402>
 43. Rodríguez-González A, Zanin M, Menasalvas-Ruiz E. Public Health and Epidemiology Informatics: Can Artificial Intelligence Help Future Global Challenges? An Overview of Antimicrobial Resistance and Impact of Climate Change in Disease Epidemiology. *Yearb Med Inform*. Ağustos 2019;28(1):224–31.
 44. Eskioçak M. Koronavirüs Pandemisi, Salgın Yönetimi, Dijital İzleme ve Endişe. Hekim Postası Haziran 2020 Korona Pandemisi Özel. [Erişim Tarihi: 28 Haziran 2020]. Erişim: https://ato.org.tr/hekim_postasi_arsiv/2020/hp_pandemi_ozel2.pdf
 45. Vayena E, Dzenowagis J, Brownstein JS, Sheikh A. Policy implications of big data in the health sector. 2017 [Erişim Tarihi: 28 Haziran 2020]. Erişim: <https://www.who.int/bulletin/volumes/96/1/17-197426/en/>
 46. World Health Organization. Big data and artificial intelligence. [Erişim Tarihi: 28 Haziran 2020]. Erişim: <https://www.who.int/ethics/topics/big-data-artificial->

- intelligence/en/
47. Campolo A, Sanfilippo M, Whittaker M, Crawford K. AI Now 2017 Report. Selbst A, Barocas S, editörler. New York; 2017.
 48. Şemin S. Tıbbi teknoloji, hekimler ve etik. İçinde: Sağlık Hizmetlerinde Teknoloji. Ankara: Türk Tabipleri Birliği; 1999. s. 45.
 49. International Bioethics Committee. Report of the IBC on big data and health. Paris; 2017.
 50. Lau AYS, Staccini P. Artificial Intelligence in Health: New Opportunities, Challenges, and Practical Implications. Yearb Med Inform. Ağustos 2019;28(1):174–8.

DERLEME

Yutma Bozukluklarında Tele-Sağlık Uygulamaları

Abdullah Yiğit YILMAZ, Selen SEREL ARSLAN

Hacettepe Üniversitesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Ankara.

ÖZET

Yutma bozukluğu birçok hasta grubunu etkileyebilen ve yarattığı komplikasyonlar nedeniyle erken dönemde sağlık hizmetlerine erişim gerektiren bir durumdur. Uzaklık, ekonomik kısıtlılıklar, hastalara ait hareket engeli, pandemi gibi bulaş riski yüksek durumlar yutma değerlendirme ve tedavisine erişimde engellere sebep olabilmektedir. Bu nedenle günümüzde, yutma bozukluklarında tele-sağlık uygulamalarının önemi artmıştır. Tele-sağlık uygulamaları hastalara bilgi ve iletişim teknolojileri kullanarak uzak mesafeden sağlık hizmeti sağlanmasını ifade etmektedir. Bu uygulamalar yutma bozukluklarının değerlendirme ve tedavisinde hastalar ve klinisyenler açısından kolaylık sağlayabildiği gibi sağlık harcamalarında ciddi ölçüde azalmaya sebep olmaktadır. Tele-değerlendirme, klinik ve aletsel yutma değerlendirme basamaklarının çevrimiçi ortama adapte edilmesi yolu ile yapılabilmektedir. Farklı hasta gruplarında yapılan tele-değerlendirme çalışmalarında hasta memnuniyet düzeyleri ve yüz yüze değerlendirmeyle uyumun yüksek olduğu görülmektedir. Tele-rehabilitasyon alanında yapılan çalışmalar az sayıda olsa da klinisyenlere yol göstermesi açısından ümit vericidir. Sonuç olarak, yutma bozukluklarında tele-sağlık uygulamaları gelişmekte olan bir alan olup bu alanda yapılan çalışmaların standardizasyona, yaygınlaştırılmaya ve kanıt düzeylerinin artırılmasına ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Yutma. Disfaji. Tele-sağlık. Tele-değerlendirme. Tele-rehabilitasyon.

Tele-Health Practices in Dysphagia

ABSTRACT

Dysphagia is a condition that can affect several patient groups, and requires access to health in the early period due to its complications. Distance, economical constraints, patients mobility obstacles, high risk of transmission such as pandemic may cause obstacles in accessing dysphagia assesment and treatment. Therefore, recently the importance of tele-health practices in dysphagia has increased. Tele-health practices refers to providing healthcare services to patients remotely by using information and communication technologies. These practices can provide convenience for patients and clinicians in the evaluation and treatment of dysphagia, as well as causing a significant reduction in health expenditures. Tele-assessment is performed by adapting clinical and instrumental swallowing assessment steps to online environment. In telessessment studies conduction in different patient groups, patients' satisfaction levels and agreement with face to face assessments were found to be high. Although there are few studies in tele-rehabilitation, it is promising to guide clinicians. In conclusion, tele-health practices in dysphagia is a developing field, and there is a need for standardization, dissemination and increasing the level of evidence in the field.

Key Words: Swallowing. Dysphagia. Tele-health. Tele-assessment. Tele-rehabilitation.

Geliş Tarihi: 16.Şubat.2021

Kabul Tarihi: 19.Nisan.2021

Fzt. Abdullah Yiğit YILMAZ
Hacettepe Üniversitesi
Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Fakültesi,
Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı,
Ankara.
Tel: 0507 990 46 97
E-posta: ayigityilmz@gmail.com

Yazarların ORCID ID Bilgisi:

Abdullah Yiğit YILMAZ: 0000-0001-6502-9072

Selen SEREL ARSLAN: 0000-0002-2463-7503

Tele-Sağlık Nedir?

Tele-sağlık uygulaması, hastalara bilgi ve iletişim teknolojileri kullanarak uzak mesafeden sağlık hizmeti sağlanmasını ifade etmektedir¹. Tele-sağlık uygulamaları psikiyatrik değerlendirmeler, psikoterapötik müdahaleler, anksiyete bozuklukları ve depresyonda bilişsel davranış terapisi, sigara bırakma programları, diyabetin değerlendirilmesi ve tedavisi, fiziksel aktivite müdahaleleri, inme rehabilitasyon programları, ses ve yutma bozukluklarının değerlendirilmesi ve rehabilitasyonu gibi birçok alanda kullanılmaktadır². Tele-rehabilitasyon, uzun süreli ve yoğun terapilerin evde hastaların ihtiyaçlarına göre sunulmasını içermektedir³. Bu uygulamalarda genellikle eş zamanlı, etkileşimli video telekonferans servisleri kullanılmaktadır⁴. Has-

talar tarafından tele-rehabilitasyon hizmetlerine bildirilen yüksek memnuniyet düzeyleri sayesinde rehabilitasyon hizmetlerinin uzaktan sağlanmasının rutin bakıma uygun bir seçenek olduğu hipotezi güçlenmiştir⁵.

Yutma bozukluğu, çocuk, erişkin ve yaşlı popülasyon olmak üzere geniş bir yaş aralığında birçok hastalık sonucu ortaya çıkabilecek bir durumdur. Yarattığı komplikasyonlar sebebi ile erken dönemde sağlık hizmetlerine erişim gerektirmektedir⁶. Özellikle kırsal bölgelerde yaşayan, hareket kısıtlılığı olan hastalarda uzman kişiler tarafından sağlanan yutma değerlendirme ve tedavisine erişimde engellerle karşılaşabilmektedir. Aynı zamanda COVID-19 pandemisi gibi bulaş riski yüksek dönemlerde hem klinisyen, hem de hasta açısından yakın teması azaltmak için bu süreçleri uzaktan yönetmek gerekebilmektedir⁷. Bu nedenle tele-sağlık uygulamaları hizmete erişim eşitsizliğini ortadan kaldırmak anlamında umut verici olabilmektedir. Bu bölümde yutma bozukluklarında kullanılan tele-sağlık uygulamaları hem değerlendirme, hem de tedavi anlamında incelenecektir.

Yutma Bozukluklarında Tele-Sağlık Uygulamalarının Yeri ve Önemi

Yutma bozukluğu, besinin ağızdan mideye iletilmesi sürecinde meydana gelen herhangi bir bozukluğu tanımlamaktadır⁸. Yutma bozukluğu malnütriyon, dehidratasyon, tekrarlayan akciğer enfeksiyonu gibi birçok ciddi komplikasyona sebep olabilmektedir. Erken müdahalenin malnütriyon ve pnömونيye engellemede çok önemli olduğu belirtilmiştir⁶. Bu nedenle yutma bozukluğu belirtileri (Tablo I) gösteren hastalarda yutma bozukluğu uzmanına yönlendirme, değerlendirme ve uygun tedavi yaklaşımlarının planlanması gerekmektedir.

Tablo I. Yutma bozukluğu belirtileri⁹

Birincil Yutma Bozukluğu Belirtileri	Ağızdan besin taşması Salya kontrol bozukluğu Besinin burundan geri gelmesi Öksürme, boğulma Kusma Boğazda besin takılması Belirli kıvamları yemekten kaçınma Postür değişiklikleri
İkincil Yutma Bozukluğu Belirtileri	Kilo kaybı Tekrarlayan göğüs enfeksiyonları Bronşit ve/veya pnömöni Beslenme alışkanlıklarında değişiklik Uzamış yemek yeme süresi Ses, telaffuz, dil ve konuşmada bozukluklar

Yutma bozukluğu ile mücadelede uzman ile hasta buluşmasını engelleyen durumlar oluşabilmektedir. Özellikle kırsal alanda ya da uzak bölgelerde yaşama, sağlık hizmetlerinden uzaklık, zamanında erişim problemleri ve COVID-19 pandemisi gibi bulaş riski yüksek durumlar uzman ile hasta buluşmasını etkilemektedir¹⁰⁻¹². Ülkemizde yapılan bir çalışmada COVID-19 pandemisi başlangıcından itibaren yutma bozukluğu şikayeti ile yönlendirilen hastaların ilk değerlendirmelerinin tele-değerlendirme yöntemi ile sağlandığı, gerektiği durumlarda yüz yüze değerlendirme kararı verildiği ve hasta takiplerinin tele-değerlendirme hizmetleri aracılığıyla devam ettirildiği belirtilmiştir. Yutma bozukluğu değerlendirme yöntemleri bulaş riskini artırabileceğinden birincil tercihin tele-sağlık sistemlerinden yana kullanılması önerilmiştir¹². Aynı zamanda araştırmacılar düşük sosyoekonomik durum, uzman sağlık personeli sayısı yetersizliği, hastalara ait mobilite sorunlarının da sağlık hizmetlerine ulaşmada karşılaşılan problemlerden olduğunu belirtmişlerdir¹³. Hastaların bir bölümünün de gerekli ekipman eşliğinde ambulansla taşınması gerekebilmekte ve bu da maliyette artışa neden olmaktadır.

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, tele-sağlık uygulamalarının yüz yüze uygulamalara göre tercih edilebilecek bir seçenek olduğu ortaya konmuştur⁴. Baş ve boyun kanseri, inme, Parkinson ve hafif kognitif bozukluğu olan hastalarda yutma bozukluğuna tele-rehabilitasyon yoluyla müdahale etmenin etkinliğini inceleyen çalışmalar bulunmaktadır^{4,5,15,16}. Tele-rehabilitasyonla ilgili klinik sonuçların incelendiği bir sistematik derlemede tele-rehabilitasyonla takip edilen gruplardan elde edilen verilerin yüz yüze hizmet alan gruplara göre kötü olmadığı, hatta iki çalışmada tele-rehabilitasyon grubunda kişisel yeterliliklerde az da olsa daha fazla kazanım olduğu bildirilmiştir. Kontrol grubu olmaksızın tele-rehabilitasyonun etkinliğini inceleyen çalışmalarda günlük yaşam aktiviteleri, el fonksiyonu, denge, yürüyüş, ağrı, konuşma kalitesi, düşme ve yaşam kalitesinde büyük kazanımlar olduğu raporlanmıştır¹⁴. Aynı çalışmada tele-rehabilitasyon servisinde memnuniyet düzeyleri de incelenmiş ve genel olarak hasta ve klinisyen açısından yüksek memnuniyet düzeyi gözlenmiştir. Memnuniyetsizliğe sebep olan faktörlerin ise video aktarım kalitesinde yaşanan güçlükler, planlama sorunları ve aktif ya da utangaç çocuklar için teknolojiyi kullanmakta yaşanan zorluklar olarak belirtilmiştir¹⁴. Tousignant ve arkadaşları, terapist ücreti, seyahat süresi ve internette indirme ücretlerini hesapladıklarında, tele-rehabilitasyon programının ev ziyareti programına göre 12 seansta %17 maliyet tasarrufu sağladığını bildirmişlerdir¹⁵. Kortke ve arkadaşları ise ev kardiyak rehabilitasyon programının hastane programına göre, EKG sinyallerinin telefon vasıtası ile izlenmesi sonucu 3 ayda %58 daha düşük maliyet sağlandığını gözlemlemişlerdir¹⁶.

Yutma Bozukluklarında Tele-Değerlendirme

Yutma bozukluğu riski olan hastalarda havayolu aspirasyonu ve beslenme yetersizliklerinin tespit edilmesi için uygun değerlendirmelerin yapılması gerekmektedir. Geleneksel, yüz yüze yapılan klinik yutma değerlendirmesi hasta hikayesinin alınması ve mevcut medikal durumun belirlenmesi ile başlamaktadır¹⁰. Klinik değerlendirme, yutma ile ilgili yapı ve fonksiyonların değerlendirilmesi, solunum değerlendirmesi, postür ve yeme alışkanlıklarının değerlendirmesi ile devam etmektedir. Mental ve solunumsal duruma göre yutma denemeleri yapılmasına karar verilen hastalarda farklı miktar ve kıvamlarda yutma performansı değerlendirilmektedir. Klinik yutma değerlendirmesi sonrasında gerekli görülen hastalara aletsel yutma değerlendirmeleri yapılmaktadır¹⁷. Orofaringeal yutma anatomi ve fizyolojisinin değerlendirilmesinde altın standart yöntem Videofloroskopik Yutma Değerlendirmesi/Modifiye Baryum Yutma Testi'dir. Bu değerlendirme farklı miktar ve kıvamlardaki besinlerin baryumla karıştırılarak yutulmasını lateral ve anterior planda, dinamik olarak görüntülenmesini içermektedir. Videofloroskopik yutma değerlendirmesi dışında kullanılan diğer güvenilir ve geçerli aletsel yöntemlerden biri de Fiberoptik Endoskopik Yutma Değerlendirilmesi'dir. Esnek bir laringoskop yolu ile faringeal ve laringeal yapıların yutma öncesi, esnası ve sonrasında görüntülenmesi için kullanılmaktadır¹⁷. Aletsel yutma değerlendirmelerinde birincil incelenen durum, yutma öncesi, esnası ve sonrasında havayolu korunmasıdır. Havayoluna besin kaçışı şiddetini belirlemek için yaygın olarak Penetrasyon-Aspirasyon Skalası kullanılmaktadır¹⁷.

Klinik yutma değerlendirme basamaklarının çevrimiçi ortama adapte edilmesi yolu ile değerlendirme yapılabilir. Bu nedenle kullanılacak sistemin klinik yutma muayenesinde izlenen tüm basamakların uygulanmasına izin verecek şekilde olması gerekmektedir. Kullanılacak cihazların eş zamanlı olarak görüntüyü aktarabilen ve hastanın mevcut durumuyla ilgili bilgilerin alınabileceği iletişime izin veren bir videokonferans sistemi olması gerektiği vurgulanmıştır. Aynı zamanda kullanılacak sistemin sandalye ya da yatak kenarına taşınabilecek boyutta olması gerektiği bildirilmiştir¹¹. Larenjektomi hastalarında yutma fonksiyonu ve iletişimin değerlendirilmesinde yakınlaştırma özelliği olan bağımsız kameralar kullanıldığında değerlendirmenin başarılı bir şekilde tamamlandığı gösterilmiştir¹⁸.

Klinik yutma değerlendirmesi basamaklarından olan farklı miktar ve kıvamda besinleri yutma denemeleri, çevrimiçi ortamda uygulanması en zorlayıcı bölüm olarak gösterilmiştir¹¹. Hacim viskozite yutma testi, farklı miktar ve kıvamda besinlerde yutma güvenliği ve etkinliğini değerlendirmede kullanılan geçerli ve

güvenilir bir yöntemdir¹⁹. Klinik yutma değerlendirmesi için 5-10-20 ml hacimlerde sıvı, nektar ve puding kıvamında besin hazırlanır. Hasta ayakları destekli olacak şekilde oturma pozisyonundadır. İlk başta nektar kıvamı artan hacimler ile değerlendirilir. Eğer nektar kıvamında aspirasyon belirtisi (Örneğin, oksürme, yutma sonrası ses değişikliği, oksijen saturasyonunda düşme) yoksa sıvı kıvama geçilir. Nektar kıvamında aspirasyon belirtisi varsa sıvı besin atlanır ve puding kıvamı değerlendirilir. Böylece hastanın tüketebileceği miktar ve kıvamlar belirlenir. Yutma etkinliği için ise yutma denemeleri esnasında dudak kapanışı, oral ve faringeal kalıntı varlığı ve tekrarlı yutma durumuna bakılır¹⁹. Yüz yüze ortamda yapılan değerlendirmede klinisyen, hastanın yutma sırasında ağız doluluğu, besinin ilerletilişi ve yutma denemesinin güvenli olup olmadığını yakından takip edebilmektedir. Bu süreçlerde klinisyen, aspirasyon riskini belirlemek ve yutma güvenliğine karar vermek için işitsel, dokusal ve görsel geri bildirimler kullanır. Çevrimiçi yöntemde işitsel ve görsel veriler sağlanabilirken, dokusal bilgiler ancak hasta ile direkt temas halinde sağlanabilmektedir. Bu nedenle doğru değerlendirme için yardımcı bir kişiye ihtiyaç duyulabileceği ifade edilmiştir¹¹. Bakım veren veya aile üyelerinden biri değerlendirme esnasında besinlerin hazırlanması, hastanın pozisyonlanması, hastaya besinlerin verilmesi, hastaya yardım edilmesi ve gerekli bilgileri klinisyene iletmekten sorumlu olmaktadır.

Telekonferans sisteminin etkinliğini inceleyen bir pilot çalışmada, bu yöntemin hastanın genel oryantasyonu, uyanıklığı, postürü, oral hijyen ve diş durumu, oromotor ve laringeal fonksiyonunu belirlemede ve kararların planlanmasında elverişli olduğu öne sürülmüştür. Genel oryantasyon, uyanıklık, postür, oral kavite ve oral hijyen değerlendirilmesindeki sonuçların yüz yüze değerlendirme ile %87-100 oranında uyumlu olduğu bulunmuştur¹¹. Normal biliş düzeyine sahip hastalar ile hafif derecede bilişsel bozukluğu olan hastalarda yapılan bir çalışmada yüz yüze ve telekonferans sistemi ile değerlendirme sonuçlarının uyumu, oral ve laringeal fonksiyonların değerlendirilmesinde %75 ile %100 arasında, sıvı ve katı gıda yutma denemelerinde %79 ile %100 arasında bulunmuştur²⁰. Nörolojik ve kanser tanısı almış bir grup hasta (¼'ü yutma bozukluğu olmayan, ¼'ü hafif, ¼'ü orta ve ¼'ü şiddetli yutma bozukluğu) üzerinde yapılan bir diğer tele-değerlendirme çalışmasında dört ana başlık altında toplamda 65 parametrenin değerlendirildiği standart bir protokol izlenmiştir. Her parametre 1 (normal fonksiyon) ile 5 (şiddetli bozukluk) arasında puanlanmıştır. İlk bölüm oryantasyon ve uyanıklık değerlendirmesi, ikinci bölüm oromotor ve laringeal fonksiyon değerlendirmesi, üçüncü bölüm besin ve sıvı yutma denemeleri ve dördüncü bölüm klinik karar verme ve önerileri içermektedir. Değerlendirmelerin sonunda verilen beslenme şekli kararının yüz yüze değerlendirme ile kabul edilebilir oranda uyumlu

olduğu görülmüştür. Aynı zamanda klinisyenler tele-değerlendirme yönteminden %85 ve üzeri oranda tatmin olduklarını bildirmişlerdir²⁰.

Yutma bozukluğu olan serebral palsili çocuklarda yapılan bir çalışmada çocukların üç gün boyunca öğlen öğünleri kaydedilmiş ve yutma performansları yüz yüze ve kayıtlar üzerinden asenkron olarak değerlendirilmiştir. Asenkron olarak uygulanan tele-değerlendirmede aynı klinisyenin sıvı ve katı gıda alımı, çiğneme ve yutma sonrası semptomları tekrarlı değerlendirilmedeki uyumu %78-100, bolusun oral bölgede taşınması ve faringeal yutmanın değerlendirilmesindeki uyumu %83-89 olarak bulunmuştur. Farklı klinisyenlerin sıvı ve katı gıda alımı, oral taşıma, çiğneme, faringeal yutma ve yutma sonrası semptomların değerlendirilmesindeki uyumu %71-89 olarak bildirilmiştir. Yüksek uyum ile klinisyenlerin değerlendirmeler ile alakalı aldıkları eğitimin ve video kayıt çözünürlüğünün yüksek olmasının yakından ilişkili olabileceği belirtilmiştir²¹.

Yutma bozukluğu semptomları gösteren yetişkin hastalara hasta bilgileri, iletişim becerileri, medikal ve yutma/beslenme fonksiyonunun geçmişini sorgulamak için geliştirilmiş e-HiT isimli 70 soruluk bir anket çevrimiçi ve yüz yüze ortamda uygulanmıştır. Grupların anketi tamamlama süresi ve tamamlanma oranı açısından benzer olduğu ve hastaların memnuniyet düzeyinin çevrimiçi uygulamada daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Çevrimiçi ortamda uygulamanın özellikle görme güçlüğü çeken hastalarda yakınlaştırma imkanı sayesinde daha faydalı olabileceğini belirtmişlerdir²².

Videoflorskopik yutma değerlendirmesinin uzaktan yapılması için eş zamanlı değerlendirme (senkronize) ve görüntü kayıtları üzerinden değerlendirme (asenkrone) şeklinde öne çıkan iki yöntem bulunmaktadır^{10,23}. Eş zamanlı değerlendirmede, hastanedeki floroskopi ünitesine bağlı görüntüleme sunucusu olan bir bilgisayar ve internet üzerinden eş zamanlı olarak aldığı videoyu işleyip, tam çözünürlükte görüntü sağlayabilecek bir kontrol bilgisayarı olmak üzere iki ana bileşene ihtiyaç duyulmaktadır. Bu düzenek sayesinde kontrol bilgisayarındaki klinisyen, yönergelerini hastaya aktarabilmekte ve hastanın yutması görüntüleyici bilgisayardan kontrol bilgisayara aktararak anlık değerlendirme yapılabilmektedir¹⁰. Asenkronize yöntemde ise klinik ortamda kaydedilen floroskopik görüntülerin deneyimli klinisyen tarafından uzaktan değerlendirilmesini içermektedir²³.

Yutma bozukluklarında tele-değerlendirme yönteminden hasta memnuniyeti %57 ile %83 arasında değişiklik göstermektedir²⁴. Seanslardan önce tele-değerlendirme yerine yüz yüze değerlendirmeyi tercih edeceklerini belirten birçok hastanın seans sonunda tele-değerlendirmeyi tercih edeceklerini belirttikleri vurgulanmıştır. Araştırmacıların tele-değerlendirme kapsamında önerileri ise şu şekilde özetlenebilir:

- Uygulamanın etkinliğinin hastanın genel durumu ve genel yönetsel becerilerinden etkilenebileceği unutulmamalıdır.
- Hasta kaynaklı özelliklerin çok faktörlü olduğu, özellikle uyanıklılık düzeyi düşük olan veya stabil olmayan hastaları belirlemek için uygulamalardan önce hastaların klinikte taranması gerektiği ifade edilmektedir.
- Klinisyenlerin çevrimiçi değerlendirme sırasında karşılaşılabilecekleri hasta kaynaklı faktörlerin (Örneğin, işitme bozuklukları, bilişsel kusurlar) nasıl yönetileceğinin planlanması için vaka geçmişi bilgilerinin net olarak sağlanması vurgulanmaktadır.
- Hasta değerlendirmeleri ve potansiyel teknoloji sorunları göz önünde bulundurularak her hasta randevusuna en az 1 saat ayırmanın gerektiği ifade edilmektedir.
- Hastaların tele-sağlık odasına alınması için önceden rezervasyon yapması, test ekipmanlarının kontrolü gibi konular kliniğin sorunsuz çalışması için gerekli olduğu vurgulanmaktadır.
- Yönlendirmeler, randevular ve oturum raporlama gibi protokollerin oluşturulmasının hem hasta hem de klinisyenler için önemli olduğu belirtilmektedir.
- Randevu ve hasta durumunun/uygunluğunun değerlendirme gününden önceki sabah yeniden teyit edilmesinin katılımı arttırmak için gerekli olduğu vurgulanmıştır²⁵.

Yutma Bozukluklarında Tele-Rehabilitasyon

Yutma bozukluklarının rehabilitasyonunda amaç, uygun beslenme stratejilerini geliştirmek, yutma ve solunum güvenliğini sağlamak, yutma etkinliğini artırmak ve oral alım devamını/oral alıma geçişi sağlamaktır²⁶. Bu kapsamda hastaya özel, havayolu koruma stratejileri, duyuşal stimülasyon yöntemleri ve egzersiz eğitimini içeren rehabilitasyon programı planlanmaktadır. Klinik ortamda, yüz yüze gerçekleştirilen rehabilitasyon programlarının çevrimiçi ortama adaptasyonu tele-rehabilitasyon yoluyla yapılabilmektedir. Teknoloji temelli yaklaşımların optimal zamanlama, yoğunluk ve aralıklar belirlenerek evde verilebilecek bir hizmet olduğu ifade edilmektedir²⁷. Yutma bozukluklarının rehabilitasyonunda çevrimiçi yöntemlerin kullanımı ile ilgili çalışmaların sayısı az olmakla birlikte günümüz koşullarında artacağı düşünülmektedir²⁸⁻³².

Baş ve boyun kanseri sonrası kemoradyoterapi tedavisi alan hastalar için rutin tedavilerin yoğunluğu düşünüldüğünde çevrimiçi yöntemlerle tedavi yükünün azaltılabileceği belirtilmiştir²⁹. Çevrimiçi yöntemle uygulanabilecek egzersizler, falsetto manevrası, dil egzersizleri, eforlu yutma, çene kuvvetlendirme egzersizleri ve diyet modifikasyonları olarak sıralanmıştır.

Yutma Bozukluklarında Telesağlık

Bu çalışmada egzersizlerin uygulanmasında hasta motivasyonu %73, konfor, güven ve destek %87 olarak bildirilmiştir³⁰. Orofaringeal bölge kanser hastalarında yutma rehabilitasyonunun üç farklı hizmet modeli (yüz yüze, teknoloji destekli terapi, ev programı) ile sunumunun hastaların rehabilitasyona uyumuna etkisinin incelendiği bir çalışmada teknoloji destekli terapi modeline uyumun hasta kontrollü ev programından daha iyi olduğu raporlanmıştır³¹. Bu çalışmada üç hizmet modeli ile falsetto manevrası, dil kuvvetlendirme, eforlu yutma, çene germe ve kuvvetlendirme egzersizleri yaptırılmıştır. Teknoloji destekli uygulamada egzersizler için eğitici görüntü ve videolar ile açıklamalar yer almaktadır. Yüz yüze ve teknoloji destekli terapi programlarına uyumun ev programına göre daha iyi olduğu ve tele-sağlık uygulamalarının yüz yüze programların kısıtlandığı durumlarda alternatif bir model sağlayabileceği gösterilmiştir³¹.

Beslenme bozukluğu olan çocuklarda telekonferans yoluyla beslenme yöntemleri, yiyecek seçimleri ve davranışsal tavsiyelerin verildiği bir çalışmada, katılımcılar telekonferansın tedavi için kullanımıyla ilgili yüksek düzeyde memnuniyet tanımladığı, seyahat giderlerinin azalması ile maliyetin düştüğü belirtilmiştir. Aynı zamanda beslenme tüpüne bağımlılığın azaldığı, ebeveynlerin bakım konusunda becerilerinin geliştiği ve güven duygularının arttığı ifade edilmiştir³².

Literatürde halihazırda yutma rehabilitasyonunun çevrimiçi olarak uygulanmasını desteklemek için çok az veri bulunmaktadır. Yukarıda bahsedilen çalışmaların yanı sıra yutma rehabilitasyonunda potansiyel olarak kullanılacak bir dizi ticari çevrimiçi kaynak (Örneğin; iSwallow app) mevcuttur. Fakat bu programların sistematik bir değerlendirmesi, etkinliği, hasta uyumu veya hasta algısı ile ilgili kanıt bulunmamaktadır³³. Bu nedenle yutma bozukluklarının tedavisinde farklı çevrimiçi yöntemlerin etkinliği konusunda gelecek çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Sonuç

Tele-sağlık uygulamaları, kırsal kesimde yaşayan, tedavisi uzun süreçler gerektiren, hastaneye gelmeye uygun olmayan durumdaki hastalar için özellikle COVID-19 pandemisi gibi bulaş riski yüksek dönemlerde büyük kolaylık sağlayabilecek uygulamalar olarak görülmektedir. Yutma bozukluklarında tele-sağlık uygulamalarının kullanımı son yıllarda oldukça ilgi çekmeye başlamış ve bu alanda yapılan çalışmaların sayısı artış göstermiştir. Literatürde yer alan çalışmalar ümit verici olsa da birçoğu pilot çalışmadır ve standardizasyona, yaygınlaştırılmaya ve kanıt düzeylerinin artırılmasına ihtiyaç vardır. İncelenen çalışmalarda tele-sağlık uygulamalarının hastalar ve klinikler tarafından tatmin edici bulunması ve sağlık

harcamalarında büyük tasarruf sağlama potansiyeli sebebi ile ülkeler için faydalı olabileceği belirtilmiştir. Bu nedenle yutma bozukluğu değerlendirme ve tedavisinde tele-sağlık uygulamaları ile ilgili klinik ve akademik deneyimlerin artırılmasına ihtiyaç bulunmaktadır.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Makale türünün derleme olması sebebi ile etik kurul onayına ihtiyaç yoktur.

Araştırmacı Katkı Beyanı:

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

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Kaynaklar

1. Brennan DM, Mawson S, Brownsell S. Telerehabilitation: enabling the remote delivery of healthcare, rehabilitation, and self management. *Stud Health Technol Inform.* 2009;145:231-48.
2. Ekeland AG, Bowes A, Flottorp S. Effectiveness of telemedicine: a systematic review of reviews. *Int J Med Inform.* 2010;79(11):736-71.
3. Dansky KH, Palmer L, Shea D, Bowles KH Cost analysis of telehomecare. *Telemed J E Health.* 2001;7(3):225-32.
4. Mashima PA, Brown JE. Remote management of voice and swallowing disorders. *Otolaryngol Clin North Am.* 2011;44(6):1305-16.
5. Laver KE, Schoene D, Crotty M, George S et al. Telerehabilitation services for stroke., *Cochrane Database Syst Rev.* 2013(12):CD010255.
6. Bours GJ, Speyer R, Lemmens J, Limburg M, de Wit R J. Bedside screening tests vs. videofluoroscopy or fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing to detect dysphagia in patients with neurological disorders: systematic review. *Adv Nurs.* 2009; 65(3):477-93.
7. Brodsky MB, Gilbert RJ. The long-term effects of COVID-19 on dysphagia evaluation and treatment. *Arch Phys Med Rehabil.* 2020;101(9):1662-4.
8. Etges CL, Scheeren B, Gomes E, Barbosa Lde R. Screening tools for dysphagia: a systematic review. *Codas.* 2014;26(5):343-9.
9. Rommel, N., Hamdy, S. Oropharyngeal dysphagia: manifestations and diagnosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016;13:49-59.
10. Perlman, A., Witthawaskul, W. Real-time remote telefluoroscopic assessment of patients with dysphagia. *Dysphagia* 2002;17:162-7.

11. Sharma S, Ward E, Burns C, Theodoros D, Russell T. Assessing swallowing disorders online: a pilot telerehabilitation study. *Telemed J E Health*. 2011;17(9):1-8.
12. Şansal E, Atalık G, Gölaç H, Yılmaz M. COVID-19 pandemi sürecinde yutma bozukluklarının yönetimi: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB klinik tecrübesi. *KBB ve BBC Dergisi*. 2020;28(Suppl):68-75.
13. Speyer R, Denman D, Wilkes-Gillan S et al. Effects of telehealth by allied health professionals and nurses in rural and remote areas: A systematic review and meta-analysis. *J Rehabil Med*. 2018;28;50(3):225-35.
14. Kairy D, Lehoux P, Vincent C, Visintin M. A systematic review of clinical outcomes, clinical process, healthcare utilization and costs associated with telerehabilitation. *Disabil Rehabil*. 2009;31(6):427-47.
15. Tousignant M, Boissy P, Corriveau H, Moffet H. In home telerehabilitation for older adults after discharge from an acute hospital or rehabilitation unit: A proof-of-concept study and costs estimation. *Disabil Rehabil: Assist Technol*. 2006;1(4):209-216.
16. Kortke H, Stromeyer H, Zittermann A et al. Postoperative therapy concept: A telemedicine guide for the study of ambulatory rehabilitation of patients after cardiac surgery. *Telemed J E Health*. 2006;12(4):475-83.
17. Rommel N, Hamdy S. Oropharyngeal dysphagia: manifestations and diagnosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13(1):49-59.
18. Ward E, Crombie J, Trickey M, et al. Assessment of communication and swallowing post laryngectomy: A telerehabilitation trial. *J Telemed Telecare*. 2009;15:232-7.
19. Clavé P, Arreola V, Romea M, Medina L, Palomera E, Serra-Prat M. Accuracy of the volume-viscosity swallow test for clinical screening of oropharyngeal dysphagia and aspiration. *Clin Nutr*. 2008;27(6):806-15.
20. Ward EC, Sharma S, Burns C, et al. Validity of conducting clinical dysphagia assessments for patients with normal to mild cognitive impairment via telerehabilitation. *Dysphagia*. 2012;27:460-72.
21. Kantarcigil C, Sheppard JJ, Gordon AM, et al. A telehealth approach to conducting clinical swallowing evaluations in children with cerebral palsy. *Res Dev Disabil*. 2016;55:207-17.
22. Kantarcigil C, Malandraki GA. First step in telehealth assessment: a randomized controlled trial to investigate the effectiveness of an electronic case history form for dysphagia. *Dysphagia*. 2017;32(4):548-58.
23. Malandraki GA, Markaki V, Georgopoulos VC et al. An international pilot study of asynchronous teleconsultation for oropharyngeal dysphagia. *J Telemed Telecare*. 2013;19(2):75-9.
24. Ward EC, Burns CL, Theodoros DG, Russell TG. Evaluation of a clinical service model for dysphagia assessment via telerehabilitation. *Int J Telemed Appl*. 2013;91:852-6.
25. Ward EC, Burns CL, Theodoros DG, Russell TG. Impact of dysphagia severity on clinical decision making via telerehabilitation. *Telemed J E Health*. 2014;20(4):296-303.
26. Serel Arslan S, Demir N, Karaduman AA (2017) Dysphagia rehabilitation. In: Arsava E. (eds) *Nutrition in neurologic disorders*. Springer, Cham. 2017.
27. Theodoros D, Aldridge D, Hill AJ, Russell T. Technology-enabled management of communication and swallowing disorders in Parkinson's disease: a systematic scoping review. *Int J Lang Commun Disord*. 2019;54(2):170-88.
28. Nordio S, Innocenti T, Agostini M, Meneghello F, Battel I. The efficacy of telerehabilitation in dysphagic patients: a systematic review. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2018;38(2):79-85.
29. Carnaby-Mann G, Crary MA, Schmalfuss I, Amdur R. "Pharyngocise": randomized controlled trial of preventative exercises to maintain muscle structure and swallowing function during head-and-neck chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;83(1):210-9.
30. Wall LR, Ward EC, Cartmill B, Hill AJ, Porceddu SV. Examining user perceptions of SwallowIT: a pilot study of a new telepractice application for delivering intensive swallowing therapy to head and neck cancer patients. *J Telemed Telecare*. 2015. doi:10.1177/1357633X15617887.
31. Wall LR, Ward EC, Cartmill B et al. Adherence to a prophylactic swallowing therapy program during (chemo) radiotherapy: Impact of service-delivery model and patient factors. *Dysphagia*. 2017;32(2):279-92.
32. Clawson B, Selden M, Lacks M, Deaton AV, Hall B, Bach R. Complex pediatric feeding disorders: using teleconferencing technology to improve access to a treatment program. *Pediatr Nurs*. 2008;34(3):213-6.
33. Ward EC, Burns CL. Dysphagia management via telerehabilitation: A review of the current evidence *Journal of GHR* 2014;3(5):1088-94.