

Bu Sayıda;

- Çocuk ve Ergenlerde Prososyal Özellikler
- Çocukluk Çağı Kafa Travmaları
- Disfonksiyonel AV Fistüllerin Endovasküler Tedavisi
- Hipotiroidizmde Kognitif Fonksiyonlar
- Sarkom Tedavisinde Trabektedinin Etkinliği
- Glutasyon Mekanizmasında CA-IX İnhibisyonu
- Tekrarlayan Polikondrit Tanılı Hastalarımızın Özellikleri
- Ardışık Ejakülasyonun Semen Parametrelerine Etkisi
- Sistemik Skleroz Hastalarında Sağ Kalım
- Sistemik Lupus Eritematozusta Hematolojik İndeksler
- Zoledronik Asidin Prostat Kanseri Üzerine Etkisi
- Renal Yetmezlikli RA Hastalarında Tedavi
- Post-Covid 3. Ay Akciğer Bulguları
- Otizm Spektrum Bozukluğunda Ebeveynler
- Komşu Segment Dejenerasyonu Risk Faktörleri
- Hodgkin Lenfomada Kök Hücre Nakli
- Hemşirelerin Brikolaj ve Yenilikçilik Davranışları
- MR Myelografide THRIVE Sekansı
- UTP'nin Raw 264.7 Hücrelerinin Canlılığına Etkileri
- TDF Sekonder pRTA ve Fanconi Sendromu
- Bir Landau-Kleffner Sendromu Olgusu

Yayın Kurulu

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

İÇİNDEKİLER

ÖZGÜN ARAŞTIRMALAR

Çocuklarda ve Ergenlerde Beden Kitle İndeksi, Duygusal-Davranışsal Sorunlar ve Prososyal Davranışlar Arasındaki İlişki Şafak ERAY, Akgün ZENGİN, Volkan ŞAHİN, Serkan TURAN, Caner MUTLU.....	131
Çocukluk Çağı Kafa Travmalarında Kan Glukoz Düzeyi ve Vücut Sıcaklığının Prognoza Etkisi Ayşen ÇAKIR, Vahide Aslıhan DURAK, Mevlüt Özgür TAŞKAPILIOĞLU, Güven ÖZKAYA, Nevzat KAHVECI.....	137
Femoral Arter: Disfonksiyonel Arteriovenöz Fistüllerin Anjiyografik Tedavisinde Alternatif Bir Kanülasyon Lokalizasyonu. Tek Merkez Deneyimi Özgür Akın OTO, Fatih Rifat ULUSOY.....	143
Metimazol ile Oluşturulan Sıçan Hipotiroidi Modelinde Kognitif Fonksiyonlar, Anksiyete ve Depresyon Benzeri Davranışların Değerlendirilmesi: Pilot Çalışma Öğuzhan Ekin EFE, Selda EMRE AYDINGÖZ, Karl Michael LUX, Eda ÖZTURAN ÖZER, Ayşegül SÜZER, Meral TUNCER.....	147
Metastatik Yumuşak Doku Sarkomlarında Trabektedin Kullanımının Retrospektif Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi Burcu CANER, Sibel OYUCU ORHAN, Büşra ASAN, Birol OCAK, Ahmet Bilgehan ŞAHİN, Adem DELİGÖNÜL, Erdem ÇUBUKÇU, Türkkan EVRENSEL.....	155
Karbonik Anhidraz-IX Enziminin Asetazolamid ile İnhibisyonunun Glutasyon Redüktaz ve Glutasyon Peroksidaz Aktiviteleri Üzerine Olan Etkisinin İncelenmesi Emine TERZİ, Beyza Ecem ÖZ BEDİR, Özen ÖZENSOY GÜLER.....	161
Nadir Bir Hastalık Olan Tekrarlayan Polikondrit İle Takip Ettiğimiz Hastalarımızın Klinik Özellikleri: Tek Merkez Deneyimi Burcu YAĞIZ, Belkis Nihan COŞKUN, Seda ÇELİK, Yavuz PEHLİVAN, Hüseyin Ediz DALKILIÇ.....	167
Kısa Abstinens Süresiyle Ardışık Ejakülasyonun Sperm Kromatin Bütünlüğü ve Antioksidan Aktiviteye Etkisi Seda IŞIKLAR, Cihan ÇAKIR, Işıl KASAPOĞLU, Gökhan KUŞPINAR, Kiper ASLAN, Gürkan UNCU, Berrin AVCI.....	175
Sistemik Skleroz Hastalarında Sağ Kalım: Tek Merkez Kohortu Duygu TEMİZ KARADAĞ, Ayten YAZICI, Ayşe ÇEFLE.....	183
Sistemik Lupus Eritematosus Hastalarında İnflamasyon Belirtici ve Yüksek Hastalık Aktivite Göstergesi Olarak Yeni Hematolojik İndeksler Selime ERMURAT, Dilek TEZCAN.....	189
Prostat Kanseri Kök Hücrelerinde Zoledronik Asit Tedavisinin Hücre Adezyon Moleküllerine Etkisi Burak Cem SONER, Eda AÇIKGÖZ, Gülperi ÖKTEM, Çağ ÇAL.....	197
Kronik Böbrek Hastalığı Olan Romatoid Artrit Hastalarında Biyolojik Tedavi Kullanımı: Tek Merkezli Retrospektif Çalışma Burcu YAĞIZ, Belkis Nihan COŞKUN, Hüseyin Ediz DALKILIÇ, Yavuz PEHLİVAN.....	203
Covid-19 Pnömoni Sonrası 3. Ay Kısa Dönem Akciğer Bulgularının Bilgisayarlı Tomografi ile Değerlendirilmesi: Retrospektif Çalışma Muhammet Firat ÖZTEPE, Gökhan GÖKALP.....	209
Otizm Spektrum Bozukluğu Tanılı Çocukların Ebeveynlerinde Yaşam Kalitesi, Kaygı, Depresyon Düzeyleri ve İlişkili Faktörler Barış GÜLLER, Ferhat YAYLACI.....	217
Dejeneratif Lomber Hastalıklarda Uygulanan Spinal Enstrümantasyon Sonrası Gelişen Komşu Segment Dejenerasyonu: İnsidans ve Risk Faktörleri Mehmet Emin AKYÜZ, Mustafa Nevzat FIRIDIN.....	225
Relaps/Refrakter Hodgkin Lenfoma Hastalarının Ototopik Hematopoetik Kök Hücre Nakil Sonuçları ve Risk Faktörü Etkilerinin Retrospektif Değerlendirilmesi Ezel ELGÜN, Vildan GÜRİSOY, Tuba ERSAL, İbrahim Ethem PINAR, Fahir ÖZKALEMKAŞ, Vildan ÖZKOCAMAN.....	231
Yoğun Bakım Hemşirelerinin Brikolaj ve Yenilikçilik Davranışları Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi Dilan AYHAN, Dilek YILMAZ.....	239
İntratekal Gadolinyumlu Manyetik Rezonans Myelografide THRIVE Sekansının Katkısı Rifat ÖZPAR, Ömer Fatih NAS, Mehmet Fatih İNECİKLİ, Gökhan ÖNGEN, Emel OĞUZ-AKARSU, Bahattin HAKYEMEZ.....	249
UTP'nin Raw 264.7 Hücre Hattında Canlılık Üzerine Etkileri Erkan ERMIŞ, Zeynep CANSEV, Onur ETGÜ, Diğdem YÖYEN-ERMİŞ, Haluk Barbaros ORAL.....	255
OLGU BİLDİRİMİ	
Tenofovir Disopiroksil Fumarata Sekonder Proksimal Renal Tübüler Asidoz ve Fanconi Sendromu: Derin Hipokalemi Ayırıcı Tanısında Arter Kan Gazı ile Değerlendirilmenin Önemi Rabia DENİZ, Şevket Ali EKMEK, Gani Berk ÜNAL, Mehmet HURŞİTOĞLU, Zeynep KARAALI.....	261
Kortikosteroid Tedavisi Sonrası Otizm Spektrum Bozukluğu Bulguları Düzelen Bir Landau-Kleffner Sendromu Olgusu Mehtap EROĞLU, İçsel Duru YILDIRIM, Hakan GÜMÜŞ.....	265

ISSN 1300-414X
e-ISSN 2645-9027



ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

Journal of Uludağ University Medical Faculty

Cilt 48 / Sayı 2 / 2022

Volume 48 / Issue 2 / 2022

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 48 / Sayı 2 / 2022

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 – 2022

İÇİNDEKİLER

ÖZGÜN ARAŞTIRMALAR

- Çocuklarda ve Ergenlerde Beden Kitle İndeksi, Duygusal-Davranışsal Sorunlar ve Prososyal Davranışlar Arasındaki İlişki**
Şafak ERAY, Akgün ZENGİN, Volkan ŞAHİN, Serkan TURAN, Caner MUTLU131
- Çocukluk Çağı Kafa Travmalarında Kan Glukoz Düzeyi ve Vücut Sıcaklığının Prognosa Etkisi**
Ayşen ÇAKIR, Vahide Aslıhan DURAK, Mevlüt Özgür TAŞKAPILIOĞLU, Güven ÖZKAYA, Nevzat KAHVECİ137
- Femoral Arter: Disfonksiyonel Arteriovenöz Fistüllerin Anjiyografik Tedavisinde Alternatif Bir Kanülasyon Lokalizasyonu. Tek Merkez Deneyimi**
Özgür Akın OTO, Fatih Rifat ULUSOY143
- Metimazol ile Oluşturulan Sıçan Hipotiroidi Modelinde Kognitif Fonksiyonlar, Anksiyete ve Depresyon Benzeri Davranışların Değerlendirilmesi: Pilot Çalışma**
Oğuzhan Ekin EFE, Selda EMRE AYDINGÖZ, Karl Michael LUX, Eda ÖZTURAN ÖZER, Ayşegül SÜZER, Meral TUNCER147
- Metastatik Yumuşak Doku Sarkomlarında Trabektedin Kullanımının Retrospektif Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi**
Burcu CANER, Sibel OYUCU ORHAN, Büşra ASAN, Birol OCAK, Ahmet Bilgehan ŞAHİN, Adem DELİGÖNÜL, Erdem ÇUBUKÇU, Türkkhan EVRENSEL.....155
- Karbonik Anhidraz-IX Enziminin Asetazolamid ile İnhibisyonunun Glutatyon Redüktaz ve Glutatyon Peroksidaz Aktiviteleri Üzerine Olan Etkisinin İncelenmesi**
Emine TERZİ, Beyza Ecem ÖZ BEDİR, Özen ÖZENSOY GÜLER.....161
- Nadir Bir Hastalık Olan Tekrarlayan Polikondrit İle Takip Ettiğimiz Hastalarımızın Klinik Özellikleri: Tek Merkez Deneyimi**
Burcu YAĞIZ, Belkıs Nihan COŞKUN, Seda ÇELİK, Yavuz PEHLİVAN, Hüseyin Ediz DALKILIÇ.....167
- Kısa Abstinens Süresiyle Ardışık Ejakülasyonun Sperm Kromatin Bütünlüğü ve Antioksidan Aktiviteye Etkisi**
Seda IŞIKLAR, Cihan ÇAKIR, Işıl KASAPOĞLU, Göktan KUŞPINAR, Kiper ASLAN, Gürkan UNCU, Berrin AVCI175
- Sistemik Skleroz Hastalarında Sağ Kalım: Tek Merkez Kohortu**
Duygu TEMİZ KARADAĞ, Ayten YAZICI, Ayşe ÇEFLE183
- Sistemik Lupus Eritematozus Hastalarında İnflamasyon Belirteci ve Yüksek Hastalık Aktivite Göstergesi Olarak Yeni Hematolojik İndeksler**
Selime ERMURAT, Dilek TEZCAN189
- Prostat Kanseri Kök Hücrelerinde Zoledronik Asit Tedavisinin Hücre Adezyon Moleküllerine Etkisi**
Burak Cem SONER, Eda AÇIKGÖZ, Gülperi ÖKTEM, Çağ ÇAL.....197

Kronik Böbrek Hastalığı Olan Romatoid Artrit Hastalarında Biyolojik Tedavi Kullanımı: Tek Merkezli Retrospektif Çalışma Burcu YAĞIZ, Belkıs Nihan COŞKUN, Hüseyin Ediz DALKILIÇ, Yavuz PEHLİVAN	203
Covid-19 Pnömoni Sonrası 3. Ay Kısa Dönem Akciğer Bulgularının Bilgisayarlı Tomografi ile Değerlendirilmesi: Retrospektif Çalışma Muhammet Fırat ÖZTEPE, Gökhan GÖKALP	209
Otizm Spektrum Bozukluğu Tanılı Çocukların Ebeveynlerinde Yaşam Kalitesi, Kaygı, Depresyon Düzeyleri ve İlişkili Faktörler Barış GÜLLER, Ferhat YAYLACI	217
Dejeneratif Lomber Hastalıklarda Uygulanan Spinal Enstrümantasyon Sonrası Gelişen Komşu Segment Dejenerasyonu: İnsidans ve Risk Faktörleri Mehmet Emin AKYÜZ, Mustafa Nevzat FİRİDİN	225
Relaps/Refrakter Hodgkin Lenfoma Hastalarının Otolog Hematopoetik Kök Hücre Nakil Sonuçları ve Risk Faktörü Etkilerinin Retrospektif Değerlendirilmesi Ezel ELGÜN, Vildan GÜRSOY, Tuba ERSAL, İbrahim Ethem PINAR, Fahir ÖZKALEMKAŞ, Vildan ÖZKOCAMAN.....	231
Yoğun Bakım Hemşirelerinin Brikolaj ve Yenilikçilik Davranışları Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi Dilan AYHAN, Dilek YILMAZ	239
İntratekal Gadolinyumlu Manyetik Rezonans Myelografide THRIVE Sekansının Katkısı Rifat ÖZPAR, Ömer Fatih NAS, Mehmet Fatih İNEÇİKLİ, Gökhan ÖNGEN, Emel OĞUZ-AKARSU, Bahattin HAKYEMEZ.....	249
UTP'nin Raw 264.7 Hücre Hattında Canlılık Üzerine Etkileri Erkan ERMİŞ, Zeynep CANSEV, Onur ETGÜ, Diğdem YÖYEN-ERMİŞ, Haluk Barbaros ORAL	255

OLGU BİLDİRİMİ

Tenofovir Disopiroksil Fumarata Sekonder Proksimal Renal Tübüler Asidoz ve Fanconi Sendromu: Derin Hipokalemi Ayrıcı Tanısında Arter Kan Gazı ile Değerlendirmenin Önemi Rabia DENİZ, Şevket Ali EKMEK, Gani Berk ÜNAL, Mehmet HURŞİTOĞLU, Zeynep KARAALİ	261
Kortikosteroid Tedavisi Sonrası Otizm Spektrum Bozukluğu Bulguları Düzelen Bir Landau-Kleffner Sendromu Olgusu Mehtap EROĞLU, İçsel Duru YILDIRIM, Hakan GÜMÜŞ	265

Kapak Fotoğrafı: Seda Işıklar ve ark. "Kısa Abstinens Süresiyle Ardışık Ejakülasyonun Sperm Kromatin Bütünlüğü ve Antioksidan Aktiviteye Etkisi" başlıklı makalesinden alınmıştır.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Çocuklarda ve Ergenlerde Beden Kitle İndeksi, Duygusal-Davranışsal Sorunlar ve Prososyal Davranışlar Arasındaki İlişki

Şafak ERAY, Akgün ZENGİN, Volkan ŞAHİN, Serkan TURAN, Caner MUTLU

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Çocuk ve ergen psikiyatrisi polikliniklerine başvuran çocuk ve ergenlerin beden kitle indekslerinin araştırılması ve bunların prososyal özellikler, duygusal ve davranışsal sorunlar ile olası ilişkisinin araştırılması, bir halk sağlığı sorunu olan obezitenin eşlik eden olumsuz etkilerini daha iyi anlamak ve çözümünü için öneriler sunmak için önemlidir. Çalışmamızın amacı, çocuk ve ergen psikiyatrisi polikliniğine başvuran çocuk ve ergenlerin BKİ z-skoru ile prososyal becerileri, duygusal davranış sorunları arasındaki ilişkileri incelemektir. Çalışmamıza Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine Haziran 2021-Eylül 2021 ayları arası Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi polikliniğine başvurmuş 130 çocuk ve ergen hasta dâhil edilmiştir. Çalışma prosedürü, yazılı bilgilendirilmiş onam veren tüm katılımcılara sözlü olarak da anlatılmıştır. Çalışmanın etik kurul kararı Uludağ Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır. Hastalara tanısı; Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli (ÇDŞG-ŞY) DSM-5 yarı yapılandırılmış görüşmesi Türkçe formu ile konulmuştur. Bireylerin duygusal güçlükleri ve prososyal özellikleri, Güçler-güçlükler Anketi-Ebeveyn ölçeği ile değerlendirilmiştir. Hastaların BKİ ise aynı hemşire tarafından boy ve kilo ölçümleri ile yapılacaktır. Çalışmaya katılan çocuk ve ergenlerin yaş ortalaması 11.9±3.74'dır. Cinsiyetlere göre bakıldığında katılımcıların %53,4 kız (n:63) kız cinsiyetindeydi. Çalışmaya katılanların %5,9 (n=7) obez, %12,7'i (n=15) aşırı kilolu, %12,7'si (n=42) normal kilolu, %37,3'ü (n=44) zayıf, %8,5'u (n=10) aşırı zayıf, olarak saptanmıştır. Cinsiyetler arasında obezite açısından fark izlenmedi (p=0,72). Çalışmamız pandemi döneminde başvuran ergenlerin prososyal özelliklerinin ve beden kitle indeksi ve, duygusal davranışsal sorunlar ve hastalıkları arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışma olması bakımından önemlidir. Çocuk ve ergenlerde obezitenin yol açtığı olası sorunların tanınması eşlik edebilecek ruhsal sorunların öngörülmesi ve erken müdahalenin yapılması açısından önemlidir. Ayrıca uygun gereksinimlerin tanınması ve karşılanması koruyucu ruh sağlığı açısından önem taşımaktadır. Bu anlamda risk faktörlerini tanımlayan ve araştıran çalışmaların artması toplum sağlığı açısından önemli yer tutar.

Anahtar Kelimeler: Obezite. Prososyal özellikler. Çocuk ve ergenler. Beden kitle indeksi. Duygusal ve davranışsal sorunlar.

The Relationship Between Body Mass Index Emotional Behavioral Problems and Prosocial Behaviours in Children and Adolescents

ABSTRACT

It is important to investigate the body mass indexes of children and adolescents who applied to child and adolescent psychiatry outpatient clinics and their possible relationship with prosocial characteristics, emotional and behavioral problems, to better understand the negative effects of obesity, which is a public health problem, and to offer suggestions for its solution. The aim of our study is to examine the relationship between BMI z-score, prosocial skills, and emotional behavior problems of children and adolescents who applied to the child and adolescent psychiatry outpatient clinic. Our study included 130 pediatric and adolescent patients who applied to the Child and Adolescent Psychiatry outpatient clinic of Bursa Uludağ University Medical Faculty Hospital between June 2021 and September 2021. The study procedure was also verbally explained to all participants who gave written informed consent. The permission of the study was obtained from Uludağ University Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee. The diagnosis of the patients was made using the Turkish form of the DSM-5 semi-structured interview of the Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Now and Lifetime Version (CDS-PL). Emotional difficulties and prosocial characteristics of individuals were evaluated with the Strengths-Difficulties Questionnaire-Parent scale. The BMI of the patients will be measured by the same nurse by measuring their height and weight. Results: The average age of the children and adolescents participating in the study is 11.9±3.74 years.

Considering the genders, 53.4% of the participants (n:63) were female. 5.9% (n=7) of the study participants were obese, 12.7% (n=15) were overweight, 12.7% (n=42) normal weight, 37.3% (n=44) underweight, 8.5% (n=10) extremely thin. There was no difference between the genders in terms of obesity (p=0.72). Our study is important as it is a study that examines the relationship between prosocial characteristics and body mass index, emotional-behavioral problems and diseases of adolescents who applied during the pandemic period. Recognition of possible problems caused by obesity in children and adolescents is important in terms of predicting mental problems that may accompany and making early intervention. In addition, recognizing and meeting appropriate needs is important in terms of preventive mental health. In this sense, the increase in studies defining and investigating risk factors has an important place in terms of public health.

Key Words: Obesity. Prosocial features. Child and adolescents. Body mass index. Emotional Behavioral Problems.

Geliş Tarihi: 16.Mart.2022
Kabul Tarihi: 09. Haziran.2022

Dr. Caner MUTLU
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa.
Tel: 0505 834 37 97
E-posta: ccanermmutlu@gmail.com

Yazarların ORCID Bilgileri
Caner MUTLU: 0000-0001-6507-8042
Şafak ERAY: 0000-0002-4847-7751
Akgün ZENGİN: 0000-0003-3581-7005
Volkan ŞAHİN: 0000-0003-0888-2370
Serkan TURAN: 0000-0002-6548-0629

Çocukluk çağı obezitesi, 21. yüzyılın en ciddi halk sağlığı sorunlarından biridir. Daha da endişe verici bir şekilde, gelişmekte olan ülkelerde artan çocukluk çağı obezite oranı, gelişmiş ülkelerden >%30 daha yüksektir¹. Ülkemizde ise 15 yaş ve üstü bireylerde 2016 yılında obezite görülme oranı %19,6 iken, 2019 yılında %21,1 olduğu bildirilmiştir. Cinsiyete göre bakıldığında ise; 2019 yılında kadınların %24,8'inin obez ve %30,4'ünün obez öncesi, erkeklerin ise %17,3'ünün obez ve %39,7'sinin obez öncesi olduğu bildirilmektedir².

Çocuk ve ergenlerde obezitenin artan sıklığı ve ruh sağlığı ile olan ilişkisi göz önüne alındığında, bu alanda yapılan çalışmalarda yıllar içinde artmaktadır³. Araştırmalar, çocuklukta fazla kilo ile obezitenin, psikiyatrik bozukluklar ve genel yaşam kalitesi üzerine etkileri arasında bir ilişki olduğunu belirtmektedir^{4,5}. Psikiyatrik bozuklukların değerlendirildiği çalışmalarda, çocuklarda obezite ile dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu (DEHB), davranış bozukluğu (DB), karşıt olma bozukluğu (KOKG) gibi dışsallaştırma bozuklukları⁶ ve akranlarıyla sorunları arasındaki ilişkiye dikkat çekmektedir^{7,8}. Benzer şekilde, Sawyer ve ark. 4-5 yaş arası aşırı kilolu çocukların, normal kilolu çocuklara göre daha yüksek oranda ruhsal sağlık problemlerine sahip olduğunu belirtmektedir⁹. Beden kitle endeksi (BKİ) ve ruhsal hastalıkların gelişimi arasındaki ilişkiyi inceleyen ileriye dönük çalışmalar da bu ilişkiyi desteklemektedir¹⁰.

Obezitenin sadece davranışsal sorunların ortaya çıkmasında değil, aynı zamanda olumlu davranışların gelişmemesinde de rolü olabileceği düşünülmektedir. Çalışmaların sonuçlarına göre sosyal işlevsellikteki bozulmaların hem erkekleri hem de kızları etkilediği¹¹, yaşamlarının ilerleyen dönemlerinde, davranış sorunları gelişimine neden olabileceği¹² ve kişilerarası ilişki sorunları gibi olumsuz sonuçları öngördüğünü göstermektedir¹¹.

Mevcut literatür, çocukluk çağı obezite olgularının sosyal işlevsellik alanında problemler yaşadığını göstermektedir. Obezite örnekleminde akran ilişki deneyimleri doğrudan sorulduğunda, mağduriyet, lakap takma ve görünüşleriyle alay etme gibi çok sayıda sosyal zorluk yaşadığını bildirmektedir¹³. Ayrıca, prososyal davranışlar, akran grubu içinde farklı bir kabul ve popülerlik düzeyi ile ilişkili olduğu öne sürülmektedir. Daha spesifik olarak, obez çocuklar akranları tarafından reddedilme eğilimindedir. Öte yandan, prososyal çocuklar sınıf arkadaşları tarafından kabul görme ve popülerlikten yararlanma eğilimindedir¹⁴.

Bu bilgiler doğrultusunda, çalışmamızın amacı, çocuk ve ergen psikiyatrisi polikliniğine başvuran çocuk ve ergenlerin BKİ z-skoru ile prososyal becerileri, duygusal davranış sorunları arasındaki ilişkileri incelemektir. Çocuk ve ergen psikiyatrisi

polikliniklerine başvuran çocuk ve ergenlerin beden kitle indekslerinin araştırılması ve bunların prososyal özellikler, duygusal ve davranışsal sorunlar ile olası ilişkisinin araştırılması, bir halk sağlığı sorunu olan obezitenin eşlik eden olumsuz etkilerini daha iyi anlamak ve çözümü için öneriler sunmak için önemlidir.

Gereç ve Yöntem

Örneklem

Çalışmamıza Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine Haziran 2021-Eylül 2021 ayları arası Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi polikliniğine başvurmuş 130 çocuk ve ergen hasta dâhil edilmiştir. Çalışmaya dâhil olma ölçütleri, 7-18 yaş arasında olma, Uludağ Üniversitesi Hastanesi Çocuk Psikiyatrisi Polikliniğinde değerlendirilmiş olma, okuryazar olma, çalışmanın amacı ve yapılacak testler açıklandıktan sonra ebeveynin ve çocuğun çalışmaya katılmayı kabul etmesi olarak belirlenmiştir. Gönüllülerin çalışmaya dâhil edilmeme kriterleri ise 7 yaşından küçük, 18 yaşından büyük olma, eşlik eden nörolojik ve/veya kronik bir hastalığın olması, klinik olarak orta ya da ağır zekâ geriliğinin olması, çalışmaya katılmayı kabul etmeme olarak belirlenmiştir. Çalışma prosedürü, yazılı bilgilendirilmiş onam veren tüm katılımcılara sözlü olarak da anlatılmıştır. Çalışmanın etik kurul kararı Bursa Uludağ Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır (Tarih: 05.01.2022 Sayı:1/5). Hastalara tanısı; Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli (ÇDŞG-ŞY) DSM-5 yarı yapılandırılmış görüşmesi Türkçe formu ile konulmuştur. Bireylerin duygusal güçlükleri ve prososyal özellikleri, Güçler güçlükler Anketi-Ebeveyn ölçeği ile değerlendirilmiştir. Hastaların BKİ ise aynı hemşire tarafından boy ve kilo ölçümleri ile yapılmıştır.

Veri Toplama Araçları

- Sosyodemografik veri formu: Katılımcılardan doğum tarihi, cinsiyet, kardeş sayısı, anne babanın yaş, meslek, psikolojik-fizyolojik rahatsızlıklar, ailenin gelir durumu gibi sosyodemografik bilgiler edinmek amacıyla, evet/hayır şeklinde kapalı ve açık uçlu sorulardan oluşan bilgi formu oluşturulmuştur.
- Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu -Türkçe Uyarlaması (K-SADS-PL): Kaufmann ve arkadaşları (2016) tarafından çocuk ve ergenlerin DSM-III-R ve DSM V tanı ölçütlerine göre geçmişteki ve mevcut durumdaki psikopatolojilerini saptamak amacı ile geliştirilmiş,

Çocuk ve Ergenlerde Prososyal Özellikler

yarı yapılandırılmış bir görüşme formudur¹⁵. Klinik tanılar, klinisyenlerin gözlemleriyle de birleştirilerek konulmaktadır. Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Ünal ve arkadaşları tarafından 2019 yılında yapılmıştır¹⁶.

- Güçler güçlükler Anketi-Ebeveyn (GGA-E): GGA-E bazıları olumlu bazıları olumsuz davranış özelliklerini sorgulayan 25 soru içermektedir¹⁷. Bu sorular kendi içinde 5 alt başlıkta toplanmıştır bu başlıklar davranış sorunları, dikkat eksikliği ve aşırı hareketlilik, duygusal sorunlar, akran sorunları ve sosyal davranışlardır. Her başlık kendi içinde değerlendirildiği gibi ilk dört başlığın toplamı toplam güçlük puanını vermektedir. Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Güvenir ve arkadaşları tarafından yapılmıştır¹⁸.

Verilerin Değerlendirilmesi

Çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS v.22 paket programı kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler, sürekli veriler için ortalama \pm standart sapma ve kategorik veriler için frekans ve yüzde olarak sunulmuştur. Çalışma içindeki grupların sürekli verileri Student t testi ile kategorik veriler ise ki-kare testi ile karşılaştırılmıştır. Korelasyon analizleri için ise Pearson korelasyon analizi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık sınırı $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

Bulgular

Çalışmaya katılan çocuk ve ergenlerin yaş ortalaması $11,9 \pm 3,74$ olarak bulunmuştur. Cinsiyetlere göre bakıldığında katılımcıların %53,4 kız (n:63) kız cinsiyetinde olduğu görülmüştür. Çalışmaya katılan çocuk ve ergenlerin sosyodemografik verileri Tablo I'de sunulmuştur. Çalışmaya katılanların %5,9 (n=7) obez, %12,7'i (n=15) aşırı kilolu, %12,7'si (n=42) normal kilolu, %37,3'ü (n=44) zayıf, %8.5'u (n=10) aşırı zayıf, olarak saptanmıştır. Cinsiyetler arasında obezite açısından fark izlenmemiştir ($p=0,72$).

Örneklemin tanı dağılımına bakıldığında sırasıyla dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (n:41, %34,7), yaygın anksiyete bozukluğu (n:29, %24,6), depresyon (n:25, %21,2), obsesif kompulsif bozukluğunun (n:8, %6,8) olduğu görülmüştür.

Tüm örneklemin tanı dağılımı ise Şekil 1 ve Tablo II de sunulmuştur. Obez grubun tanılara göre dağılımına bakıldığında depresyon %13,6, mani %9,1 yaygın anksiyete bozukluğu %31,8, obsesif kompulsif bozukluk %13,6, enkomprezis %4,5 dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu %22,7, otizm spektrum bozukluğu %4,5 olarak izlenmiştir.

Tablo I. Örneklemin sosyodemografik özelliklerine göre karşılaştırılması

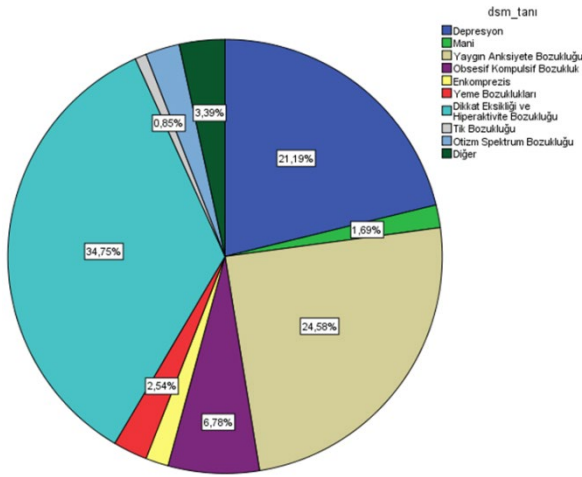
		Obez		Norma BKİ		t/ χ^2	p
		n	%	n	%		
Cinsiyet*	Erkek	11	50	44	45,8	,125	0,724
	Kız	11	50	52	54,2		
Yaş**		14,18 \pm 2,68		11,44 \pm 3,78		-3,2	0,002
Kardeş sayısı*	Kardeş yok	7	24,5	23	31,8	0,652	0,884
	1	10	54,3	51	45,5		
	2	4	17	16	18,2		
	3 ve üzeri	1	4,3	4	4,5		
Eğitim Durumu*	İlkokul	2	9,1	32	36,8	7,63	0,022
	Ortaokul	5	22,7	21	24,1		
	Lise	15	68,2	34	39,1		
Aile Yapısı*	Çekirdek Aile	16	72,7	80	83,3	2,52	0,640
	Geniş Aile	3	13,6	8	8,3		
	Anne	2	9,1	6	6,3		
	Baba	1	0,8	1	1		
	Diğer	0	0	1	1		
Kronik fiziksel hastalık*	Var	18	81,8	69	71,9	0,914	0,428
	Yok	4	18,2	27	28,1		
Erken Dönem Olumsuz Yaşam Olayları*	Var	8	36,4	29	30,2	0,315	0,575
	Yok	14	63,6	67	69,8		
Anne Yaşı**		40,23 \pm 5,99		42,86 \pm 5,75		-1,865	0,946
Anne eğitim düzeyi*	Okumamış	0	0	1	1,1	1,58	0,905
	İlkokul	7	31,8	24	25,3		
	Ortaokul	1	4,5	9	9,5		
	Lise	7	31,8	27	28,4		
	Üniversite	7	31,8	32	33,7		
	Lisansüstü	0	0	2	2,1		
Annenin işi*	Çalışmıyor	11	50	46	48,448	2,26	0,688
	İşçi	5	22,7	22	23,2		
	Memur	2	9,1	18	18,9		
	Serbest Meslek	3	13,16	7	7,4		
	Emekli	1	4,5	2	2,4		
Babanın işi*	Çalışmıyor	2	9,1	3	3,2	2,71	0,607
	İşçi	6	27,3	21	22,1		
	Memur	7	31,8	38	40		
	Serbest meslek	5	22,7	28	29,5		
	Emekli	2	9,1	5	5,3		
Baba eğitim düzeyi*	Okumamış	0	0	1	1	1,06	0,9
	İlkokul	3	13,6	15	15,6		
	Ortaokul	4	18,2	11	11,5		
	Lise	6	27,3	31	32,3		
Üniversite	9	40,9	38	39,6			
Baba yaşı*		47,18 \pm 6,6		43,83-7 \pm 6,6		-2,11	0,878
Annede psikiyatrik hastalık*	Yok	16	72,7	84	87,5	3,02	0,082
	Var	6	27,3	12	12,5		
Babada Psikiyatrik hastalık*	Yok	87	90,6	20	90,9	0,002	0,967
	Var	9	9,4	2	9,1		
Annede Fiziksel Hastalık*	Yok	19	86,4	67	69,8	2,48	0,182
	Var	3	13,6	29	30,2		
Doğum kilosu**		3243,18 \pm 42		3206,73 \pm 59		0,786	0,958
Gebelik haftası**		39,04 \pm 1,1		38,05 \pm 3		-1,48	0,140

*kikare testi p değeri

** Student's t testi p değeri

Tablo II. Örneklem Tanı Dağılımları

	n	Yüzde
Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu	41	34,7
Yaygın Anksiyete Bozukluğu	29	24,6
Depresyon	25	21,2
Obsesif Kompulsif Bozukluk	8	6,8
Diğer	4	3,4
Yeme Bozuklukları	3	2,5
Otizm Spektrum Bozukluğu	3	2,5
Mani	2	1,7
Enkomprezis	2	1,7
Tik Bozukluğu	1	0,8
Total	118	100,0

**Şekil 1:**

Örneklem tanılara göre dağılımı.

Obez grup ve normal BKİ olan grup sosyodemografik özelliklerine göre karşılaştırıldığında obezlerin yaş ortalamalarının obez olmayan gruba oranla yüksek olduğu görülmüş ($p=0,002$), cinsiyet, doğum kilosu, gebelik haftası, anne yaşı, baba yaşı gibi sosyodemografik değişkenler açısından gruplar arasında fark izlenmemiştir. ($p>0,05$) (Tablo III).

Obez grup ve normal BKİ olan grup duygusal davranışsal sorunlar göre karşılaştırıldığında obezlerin akran problemlerinin obez olmayan gruba oranla yüksek olduğu görülmüş ($p=0,014$), dikkat eksikliği ve hiperaktivite ilişkili sorunlar, davranışsal,duygusal sorunlar ve prososyal beceriler açısından gruplar arasında fark izlenmemiştir ($p>0,05$) (Tablo III). Ayrıca gruplar arasında içe yönelim ve dışavurum sorun puanları arasında da anlamlı fark izlenmemiştir ($p>0,05$) (Tablo III).

Tablo III. Obez ve Normal Grupların Duygusal Davranışsal Sorunlarının Karşılaştırılması

		Ortalama \pm SS	t	df	P*
Doğum kilosu	Obez	3243,18	0,272	114	0,786
	Normal BKİ	3206,73 \pm 59			
Gebelik haftası	Obez	39,04 \pm 1,1	1,485	115	0,140
	Normal BKİ	38,05 \pm 3			
Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite ilişkili sorunlar	Obez	5,50 \pm 2,7	0,927	116	0,356
	Normal BKİ	4,93 \pm 2,5			
Davranışsal Sorunlar	Obez	3,68 \pm 2,6	0,401	116	0,689
	Normal BKİ	3,45 \pm 2,2			
Duygusal Sorunlar	Obez	4,95 \pm 2,3	0,709	116	0,480
	Normal BKİ	4,41 \pm 3,3			
Akran sorunları	Obez	4,18 \pm 2,4	2,499	116	0,014
	Normal BKİ	2,93 \pm 2			
Prososyal Beceriler	Obez	7,18 \pm 2,1	-1,041	116	0,300
	Normal BKİ	7,67 \pm 1,9			
İçe yönelim Sorunları	Obez	9,13 \pm 3,9	1,729	116	0,087
	Normal BKİ	7,35 \pm 4,4			
Dışavurum Sorunları	Obez	9,18 \pm 4,2	0,849	116	0,397
	Normal BKİ	8,39 \pm 3,8			
KGI Hastalık şiddeti	Obez	4,22 \pm 0,6	0,591	116	0,556
	Normal BKİ	4,11 \pm 0,8			
KGI düzelme	Obez	3,63 \pm 0,5	1,329	116	0,186
	Normal BKİ	3,40 \pm 0,7			
Yan etki şiddeti	Obez	1,09 \pm 0,4	0,073	115	0,942
	Normal BKİ	1,08 \pm 0,3			

*Student's t testi p değeri

Örneklem BKİ ile duygusal davranışsal sorunlar arasındaki ilişki incelendiğinde ise iki değişken arasında anlamlı bir korelasyon ilişkisi saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo IV).

Tablo IV. Vücut kitle indeksi ile Duygusal Davranışsal sorunlar arasındaki ilişki

		Vücut Kitle İndeksi	DEHB	Davranışsal Sorunlar	Duygusal Sorunlar	Akran sorunları	Prososyal Beceriler
Vücut Kitle İndeksi	r	1,000	-,107	,065	,118	,004	-,001
	p*		0,247	0,485	0,203	0,968	0,994
DEHB	r	-,107	1,000	,271	,139	0,363**	-,222
	p*	0,247		0,003	0,134	\leq 0,001	0,016
Davranışsal Sorunlar	r	,065	,271	1,000	,415**	,348	-,490
	p*	0,485	0,003		\leq 0,001	\leq 0,001	\leq 0,001
Duygusal Sorunlar	r	0,118	0,139	,415	1,000	,435	-,233
	p*	0,203	0,134	\leq 0,001		\leq 0,001	0,011
Akran sorunları	r	,004	,363	,348	,435	1,000	-,426
	p*	0,968	\leq 0,001	\leq 0,001	\leq 0,001		\leq 0,001
Prososyal Beceriler	r	-,001	-,222	-,490	-,233	-,426	1,000
	p*	0,994	0,016	\leq 0,001	0,011	\leq 0,001	

*Pearson korelasyon testi p değeri

Tartışma ve Sonuç

Çalışmamızda çocuk ve ergen ruh sağlığı polikliniklerine başvuran çocuk ergenlerin beden ağırlıkları ile prososyal davranışları ve emosyonel problemleri, duygusal davranışsal sorunları arasındaki ilişki incelenmiştir. Çalışmamızın sonuçlarında beden kitle indeksinin çocuk ve gençlerin yaşadıkları akran sorunları ile ilişkili olduğu görülmüş, bununla birlikte ve gençlerde obez olan ve olmayan çocuk prososyal davranışlar arasında fark görülmemiştir.

Obezite her geçen yıl toplum sağlığını önemli ölçüde etkileyen bir sorun olmaktadır. Çocuk ve ergenlerde beden algısı ve dış görünümlere verdikleri, önem onların özellikle ruh sağlığı ve akran ilişkilerini önemli ölçüde etkilemektedir. Yakın zamanlı yapılan çalışmalarda kızlarda obezite oranı, erkekler için anlamlı derecede fazla olarak bulunmuştur¹⁹. Çalışmamızda kızlarda obezite oranları erkekler için yüksek olmakla birlikte obezite/fazla kilolu olmak açısından istatistiksel fark bulunmamıştır. Toplum örnekleminde farklı olan bu sonuç, daha önceki klinik örneklemlerle benzerdir. Toplum örnekleminde farklılığın sebebinin beden ağırlığı ile ruhsal sorunların özellikle kız ergenlerde çift yönlü bir ilişki içinde olması ve çocuk psikiyatri polikliniğine daha fazla başvurmuş olmaları olarak yorumlanabilir^{20,21}.

Çocuk psikiyatri kliniğinde obezite ile yapılan çalışmalarda çocuk ve ergen psikiyatri popülasyonlarında sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek obezite ve aşırı kilolu olma oranlarının daha yüksek olduğu vurgulanmıştır. Klinik örnekleme çocuk ve ergenlerin %9,5'i obez, %10,1'i aşırı kilolu olarak bulunmuştur^{4,5,19}. Bununla birlikte çalışmamızda obezite oranı toplum örnekleminde ve klinik örneklemden düşük çıkması çalışmamızın yapıldığı örneklemin özellikleri ile ilişki olabilir. Bu nedenle sonuçlarımızın örneklemlerimiz ile sınırlı değerlendirilmesi gerekmektedir. Çalışmamızda BKİ normal ve obez ergenler arasında anne baba eğitimi, anne baba iş durumları ve aile gelir düzeyi açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Metinoğlu ve ark.'nın²² yaptığı çalışmada baba eğitim durumu, aile gelir düzeyine göre BKİ arasında çalışmamıza benzer şekilde fark bulunmamıştır. Yine başka bir çalışmada aşırı kilolu/obez 11-16 yaş arası çocuk ve ergenlerin normal kilolu olan yaşlılarına göre anne çalışma durumu, anne baba eğitim durumu açısından farklılık göstermediği tespit edilmiştir²³. Sosyodemografik değişkenlerle obezite arasındaki ilişkinin daha geniş klinik ve klinik olmayan örneklemlerde değerlendirilmesi sonuçların genelleştirilmesi açısından önemli olacağı düşünülmüştür.

Çalışmamızda obez grup ile obez olmayan grup arasında dışa yönelim ve içe yönelim sorunları arasında akran problemleri dışında anlamlı fark

izlenmemiştir. Bu Türkiye'den yapılan klinik örneklemlerle yapılan obezite ve duygusal davranışsal sorunları araştıran çalışmalar ile benzerdir. Ancak obezite ile dışa yönelim ve içe yönelim sorunları arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur^{7,8,24}. Ayrıca toplum örneklemleri ile yapılan çalışmalarda sonuçlar tutarlı değildir. Yapılan çalışmalarda erkeklerde dışavurum kızlarda içe yönelim sorunları ile ilişki olduğunu belirten sonuçların yanı sıra²⁵ hiçbir ilişki bulmayan^{26,27} veya bizim örneklemlerimizde olduğu gibi yalnızca akran sorunları ile ilişkilendiren sonuçlar mevcuttur²⁸. Çalışmamızın sonuçları incelendiğinde ergenlerin akran sorunlarının beden kitle indeksleri ile ilişkili bulunmasına rağmen diğer duygusal- davranışsal sorunlar ve prososyal davranışlar ile ilişkisinin kurulamaması, obezitenin ruhsal problemlerden veya sosyal beceri yetersizliklerinde bağımsız olarak da akran sorunlarına yol açabileceğini düşündürmüştür. Çalışmamızın verileri pandemi döneminde toplandığı dikkate alınır, okul ve akran ortamından uzak kalmalarına rağmen, sosyal beceri ve duygusal problemlerden bağımsız olarak akran sorunlarının devam etmesi yorumlanırken, ergenlerin fiziksel aktivite ve ekran maruziyetleri gibi çevresel etkenlerin göz önüne alınması önemlidir.

Çalışmamızın sonuçları kısıtlılıklarımız ile birlikte değerlendirilmelidir. Öncelikle prososyal davranışlar ergenlerin öz bildirimine dayalı bir ölçek ile değerlendirilmiştir. Bu sübjektif bir veriye yol açarken aynı zamanda güvenilir bir ölçüm aracının kullanılmış olması bu kısıtlılığı önleyen bir faktör olmuştur. Çalışmamızın örneklemleri tek merkeze başvuran çocuk ve ergenlerden oluşmuştur, örneklemin sayısını ve merkezinin çoğalması sonuçların genellenebilirliği açısından önemlidir. Bununla birlikte toplum örneklemleri var ya sağlıklı kontroller ile karşılaştırılmaması da örneklemin sınırlılıkları arasında sayılabilir. Ayrıca fiziksel aktivite, ekran kullanımı, eksojen ilaç kullanımı gibi etkenlerin dışlanmaması çalışmamızın sınırlılıkları arasındadır. Yine çalışmamızın örneklemleri arasında sosyodemografik olarak farklılıkların az olması ve benzer sosyokültürel çevreden gelen çocuk ve ergenlerin değerlendirilmesi sosyokültürel faktörlerin değerlendirilmesinde sınırlılık ortaya çıkarmıştır. Tüm bu sınırlılıklar ile birlikte çalışmamız pandemi döneminde başvuran ergenlerin prososyal özelliklerinin ve beden kitle indeksi ve duygusal davranışsal sorunlar ve hastalıkları arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışma olması bakımından önemlidir. Çocuk ve ergenlerde obezitenin yol açtığı olası sorunların tanınması eşlik edebilecek ruhsal sorunların öngörülmesi ve erken müdahalenin yapılması açısından önemlidir. Ayrıca uygun gereksinimlerin tanınması ve karşılanması koruyucu ruh sağlığı açısından önem taşımaktadır. Bu anlamda risk faktörlerini tanımlayan ve araştıran çalışmaların artması toplum sağlığı açısından önemli yer tutar.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Onay Tarihi: 05.01.2022
Karar No: 2022-1/5

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: Ş.E., S.T., C.M.; Veri toplama ve işleme: A.Z., V.Ş.; Analiz ve verilerin yorumlanması: Ş.E., S.T., C.M.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması Ş.E., S.T., C.M.

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Çalışma için destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Ng, M., et al., Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*, 2014. 384(9945): p. 766-81.
2. TÜİK, Türkiye Sağlık Araştırmaları Raporu. 2019.
3. Garthus-Niegel, S., K.A. Hagtvet, and M.E. Vollrath, A prospective study of weight development and behavior problems in toddlers: the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *BMC Public Health*, 2010. 10: p. 626.
4. Williams, J., et al., Health-related quality of life of overweight and obese children. *Jama*, 2005. 293(1): p. 70-6.
5. Rankin, J., et al., Psychological consequences of childhood obesity: psychiatric comorbidity and prevention. *Adolesc Health Med Ther*, 2016. 7: p. 125-146.
6. APA, DSM 5. American Psychiatric Association, 2013. 70.
7. Frankel, F. and D. Feinberg, Social problems associated with ADHD vs. ODD in children referred for friendship problems. *Child Psychiatry Hum Dev*, 2002. 33(2): p. 125-46.
8. Haas, S.M., et al., Callous-Unemotional Traits are Uniquely Associated with Poorer Peer Functioning in School-Aged Children. *J Abnorm Child Psychol*, 2018. 46(4): p. 781-793.
9. Olsen, N.J., et al., Child behavioural problems and body size among 2-6 year old children predisposed to overweight. results from the "healthy start" study. *PLoS One*, 2013. 8(11): p. e78974.
10. Tiffin, P.A., et al., Modelling the relationship between obesity and mental health in children and adolescents: findings from the Health Survey for England 2007. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*, 2011. 5: p. 31.
11. Greene, R.W., et al., Social impairment in girls with ADHD: patterns, gender comparisons, and correlates. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2001. 40(6): p. 704-10.
12. Greene, R.W., et al., Adolescent outcome of boys with attention-deficit/hyperactivity disorder and social disability: results from a 4-year longitudinal follow-up study. *J Consult Clin Psychol*, 1997. 65(5): p. 758-767.
13. Zeller, M.H., J. Reiter-Purtill, and C. Ramey, Negative peer perceptions of obese children in the classroom environment. *Obesity (Silver Spring)*, 2008. 16(4): p. 755-62.
14. Palacios, D. and C. Berger, What is popular? Distinguishing bullying and aggression as status correlated within specific peer normative contexts. *Psychology: Research and Review*, 2016. 29: p. 1-9.
15. Kaufman, J., et al., Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1997. 36(7): p. 980-8.
16. Ünal, F., et al., Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli-DSM-5 Kasım 2016-Türkçe Uyarlamasının (ÇDŞG-ŞY-DSM-5-T) Geçerlik ve Güvenirliği.[Reliability and Validity of the Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version, DSM-5 November 2016-Turkish Adaptation (K-SADS-PL-DSM-5-T)]. *Turk Psikiyatri Derg*, 2019. 30(1): p. 42-50.
17. Goodman, R., Psychometric properties of the strengths and difficulties questionnaire. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 2001. 40(11): p. 1337-1345.
18. Güvenir, T., et al., Psychometric properties of the Turkish version of the Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ). *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi/Turkish Journal of Child and Adolescent Mental Health*, 2008. 15(2): p. 65-74.
19. Başay, Ö., et al., Çocuk ve ergen psikiyatri polikliniğine başvuran olguların beden kitle indeksi, beslenme tutum ve davranışları: duygusal ve davranışsal sorunlarla ilişkisi. *Pamukkale Tıp Dergisi*. 14(2): p. 15-15.
20. Mannan, M., et al., Prospective Associations between Depression and Obesity for Adolescent Males and Females- A Systematic Review and Meta-Analysis of Longitudinal Studies. *PLoS One*, 2016. 11(6): p. e0157240.
21. Tronieri, J.S., et al., Sex Differences in Obesity and Mental Health. *Curr Psychiatry Rep*, 2017. 19(6): p. 29.
22. Metinoğlu, İ., S. Pekol, and Y. Metinoğlu, Kastamonu'da 10-12 yaş grubu öğrencilerde obezite prevalansı ve etkileyen faktörler. *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2012(2): p. 117-123.
23. Uğuz, A.M. and S. Bodur, Konya il merkezindeki ergenlik öncesi ve ergen çocuklarda aşırı ağırlık ve şişmanlık durumunun demografik özelliklerle ilişkisi. *Genel Tıp Dergisi*, 2007. 17(1): p. 1-7.
24. Luppino, F.S., et al., Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Arch Gen Psychiatry*, 2010. 67(3): p. 220-9.
25. Bjertnaes, A.A., et al., A cross-sectional study of the relationship between mental health problems and overweight and obesity in adolescents. *J Frontiers in Public Health*, 2020. 8: p. 334.
26. Lamertz, C.M., et al., Are obese adolescents and young adults at higher risk for mental disorders? A community survey. *Obes Res*, 2002. 10(11): p. 1152-60.
27. Wardle, J., et al., Depression in adolescent obesity: cultural moderators of the association between obesity and depressive symptoms. *Int J Obes (Lond)*, 2006. 30(4): p. 634-43.
28. Ren, L., et al., Body image as risk factor for emotional and behavioral problems among Chinese adolescents. *BMC Public Health*, 2018. 18(1): p. 1179.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Çocukluk Çağı Kafa Travmalarında Kan Glukoz Düzeyi ve Vücut Sıcaklığının Prognoza Etkisi

Ayşen ÇAKIR¹, Vahide Aslıhan DURAK², Mevlüt Özgür TAŞKAPILIOĞLU³, Güven ÖZKAYA⁴, Nevzat KAHVECİ¹

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

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

³ Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Bursa.

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

ÖZET

Pediyatrik kafa travması çocukluk çağının önemli mortalite ve morbidite sebepleri arasındadır. Acil servise başvuru anındaki parametrelere göre prognoz önceden bilinmesi tedavi ve yakın takip için uyarıcı olabilecektir. Bu çalışmada başvuru anındaki kan glukoz değerinin ve vücut sıcaklığının prognoz üzerine etkisinin Modifiye Rankin Skoru ile değerlendirilmesi planlanmıştır. Çalışmada Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisi'ne başvuran 0-16 yaş aralığındaki 301 olgu incelenmiştir. Başvuru anındaki Glasgow Koma Skoru ile kan glukoz değeri arasında ters yönde korelasyon saptanmıştır. Ayrıca Glasgow Koma Skoru ile Modifiye Rankin Skoru arasında da ters yönde korelasyon gözlenirken, kan glukoz değeri ile Modifiye Rankin Skoru arasında pozitif yönde zayıf korelasyon saptanmıştır. Başvuru anında saptanan hipertermi prognoz üzerine etkisinin olmadığı gözlenmiştir. Bu sonuçlar başvuru anındaki Glasgow Koma Skorunun yanı sıra kan glukoz değerinin yüksekliğinin prognoz tayininde önemli olabileceğini göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Vücut sıcaklığı. Kan glukozu. Çocuk kafa yaralanmaları. Morbidite. Glasgow koma skalası.

The Effect of Blood Glucose Level and Body Temperature on Prognosis in Pediatric Head Traumas

ABSTRACT

Pediatric head injuries is one of the most important etiological causes of mortality and morbidity in childhood. The early decision for the prognosis due to the parameters in the emergency department admission can be warning for treatment and close follow-up. The aim of this study is to evaluate the effect of blood glucose level and body temperature on prognosis at the time of admission by using the Modified Rankin Score. 301 cases between the ages of 0-16 who applied to the Bursa Uludağ University Faculty of Medicine Emergency Department were included in this study. A negative correlation was found between the Glasgow Coma Score and the blood glucose level. In addition, a negative correlation was observed between Glasgow Coma Score and Modified Rankin Score, while a weak positive correlation was found between blood glucose level and Modified Rankin Score. It was observed that the hyperthermia detected at the time of admission had no effect on the prognosis. These results showed that, the high blood glucose level may be important in determining the prognosis in addition to the Glasgow Coma Score.

Key Words: Body temperature. Blood glucose. Pediatric head injuries. Morbidity. Glasgow Coma Score.

Geliş Tarihi: 01.Şubat.2022

Kabul Tarihi: 14.Haziran.2022

Dr. Ayşen ÇAKIR
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Fizyoloji Anabilim Dalı,
Bursa.
Tel: 0224 295 40 14
E-posta: aysencakir@uludag.edu.tr

Yazarların ORCID Bilgileri:

Ayşen ÇAKIR: 0000-0001-7729-7373
Vahide Aslıhan DURAK: 0000-0003-0836-7862
M Özgür TAŞKAPILIOĞLU: 0000-0001-5472-9065
Güven ÖZKAYA: 0000-0003-0297-846X
Nevzat KAHVECİ: 0000-0003-0841-8201

Çocukluk çağı kafa travmaları, çocukluk çağında en sık görülen morbidite ve mortalite sebeplerinden biri olarak karşımıza çıkmaktadır¹. Her ne kadar ülkeler arası ve ülke içindeki farklı bölgelerde kafa travmalarının oluş nedeni değişiklik gösterse de pediyatrik kafa travmalarının oluş mekanizması yetişkine göre farklıdır. Çocuklarda baş/vücut oranının farklı olması ve kafa kemiklerinin yetişkinlere göre ince olması nedeniyle pediyatrik kafa travmalarında klinik seyir de yetişkinlerden farklıdır². Bu nedenlerle ayrı olarak değerlendirilmeli ve incelenmelidir.

Kafa travmalı hastaları değerlendirmede Glasgow Koma Skoru (GKS) değeri son derece önemlidir. GKS; travma skorları içinde en iyi bilinen ve dünyada en fazla kullanılan skorlamadır³. Pediyatrik hastaların

kullanımı için ise modifiye edilmiştir (Tablo I). Genel olarak GKS 13 ve üzerinde ise hafif beyin hasarı, 9-12 arasında ise orta düzey beyin hasarı, 8 ve altında ise ağır beyin hasarı olarak tanımlanmaktadır⁴.

Tablo I. Pediatrik Glasgow Koma Skoru

	>1 yaş	≤1 yaş	Skor
Göz açma	Spontan	Spontan	4
	Verbal uyarı ile açma	Yüksek sesle seslenildiğinde açma	3
	Ağrı ile açma	Ağrı ile açma	2
	Cevap yok	Cevap yok	1
Motor cevap	Emirlere uyma	Normal spontan hareket	5
	Ağrıyı lokalize etme	Dokunma ile çekme	4
	Ağrı ile çekme	Ağrı ile çekme	3
	Anormal fleksiyon	Anormal fleksiyon	2
	Anormal ekstansiyon	Anormal ekstansiyon	1
	Cevap yok	Cevap yok	0
Verbal cevap			
0-23 ay	2-5 yaş	>5yaş	
Gülümüyor, uygun mırıldanmalar	Uygun kelimeler	Oryante	5
İrritable ağlama	Uygunsuz kelimeler	Konfüze	4
Çığlık şeklinde ağlama	Çığlık veya hırıldama	Uygunsuz kelimeler	3
Hırıldamalar	Hırıldamalar	Değişik sesler	2
Cevap yok	Cevap yok	Cevap yok	1

Kafa travmasının ardından prognoza etki ettiği düşünülen faktörlerden bir diğeri de travma sonrası ölçülen kan glukoz değerinin yüksek olması yani hiperglisemi durumudur. Bruno ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada hastaneye başvuru esnasında kan glukoz değerinin 125- 130 mg/dl olmasının hastanede kalış süresini uzattığı ve mortaliteyi artırdığı gösterilmiştir⁵.

Hipergliseminin, vasküler inflamasyona neden olduğu, kan beyin bariyerinin permeabilitesini artırdığı çalışmalarla gösterilmiştir^{6,7}. Ayrıca hipergliseminin ekstrasellüler glutamat birikimini ve hücre içi kalsiyum miktarını artırması nedeniyle kaspaz-3 aktivasyonuna yol açarak apoptoza neden olduğu ve nöron ölümü ile kötü prognoza yol açtığı düşünülmektedir⁸. Diğer yandan hipergliseminin hücre metabolizmayı bozduğu ve dokuda asidoza neden olduğu da hayvan çalışmaları ile gösterilmiştir^{9,10}. Asidozun sitotoksiteye neden olarak hücre ölümünü indüklemesi¹¹ ve beyin ödeminde artışa neden olması da prognozda etkili olabilecek mekanizmalardandır¹². Bunların yanı sıra hipergliseminin koagülasyon faktörlerini de etkilediği bilinmektedir¹³. Hiperglisemi nedeniyle plazminojen aktivatör inhibitör seviyeleri artmakta ve doku plazminojen aktivatör seviyeleri azalmaktadır¹⁴. Uzun süreli hipergliseminin kan damarlarında meydana getirdiği inflamatuvar değişiklikler deri dönüşümsüz

mikroanjyopatiye yol açabilir. Hiperglisemisi bulunan hastalarda derin ven trombozu ve pulmoner emboli gibi komplikasyonların sıklığının arttığı belirtilmiştir¹⁵.

Travmatik beyin hasarından sonra hastaların %15-80'inde hipertermi izlenmektedir¹⁶. Hiperterminin kafa içi basınç artışı ile ilişkili olduğu ve metabolik gereksinimi artırdığı¹⁷ bu nedenle sekonder beyin hasarına neden olan etkenlerin başında geldiği düşünülmektedir. Özellikle travmanın erken dönemde saptanan hiperterminin kötü prognoz ile ilişkili olduğu yönünde yayınlar bulunmaktadır ancak fikir birliğine varılmış bir eşik değer saptanamamıştır.

Modifiye Rankin Skoru nörolojik hasara karşı gelişen adaptasyonu değerlendirmek amacıyla geliştirilmiş bir skorlama olup travmatik beyin hasarı sonrasında kullanılan skalalardan biridir. Hastaların fonksiyonel durumlarını değerlendiren bu ölçekte hastaya en uygun madde belirlenerek 0-6 arasında puan verilmektedir (Tablo II)^{18,19}.

Tablo II. Modifiye Rankin Skorlaması ve hasta dağılımı

	n (%)
0: Semptom yok	284 (94,4)
1: Semptom varlığına rağmen, anlamlı işgörmezlik yok	13 (4,3)
2: İlimli işgörmezlik	2 (0,7)
3: Orta derecede işgörmezlik	0 (0)
4: Orta - şiddetli işgörmezlik	0 (0)
5: Şiddetli işgörmezlik	1 (0,3)
6: Ölüm	1 (0,3)

Bu çalışmada; pediatrik kafa travmalı hastaların travmadan 30 gün sonraki kontrol muayene sonuçlarına göre Modifiye Rankin Skoru hesaplanarak ve başvuru anındaki kan glukoz ve vücut sıcaklığı değerinin prognoz üzerindeki etkisi incelenmiştir.

Gereç ve Yöntem

Çalışmalarla Bursa Uludağ Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayı sonrası başlanmıştır (Karar no:2021-17/21). Ocak 2017 ile Aralık 2017 tarihleri arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisi'ne kafa travması nedeniyle başvuran ve yatarak tedavi altına alınan 0-16 yaş arası toplam 301 hastanın verileri retrospektif olarak incelenmiştir. Tüm hastaların yaşı, cinsiyeti, travma nedeni, travmanın olduğu ortam, eşlik eden travmaları, Bilgisayarlı Tomografi (BT) bulguları, başvuru anındaki GKS, kan glukoz değeri, vücut sıcaklığı değerleri ve 30 gün sonraki kontrol muayenelerine göre Modifiye Rankin Skorları hesaplanarak değerlendirilmiştir. Hastalar; hastane laboratuvar referans değerleri baz alınarak, başvuru

Çocukluk Çağı Kafa Travmaları

anındaki kan glukoz değerlerine göre hipoglisemik (kan glukoz değeri<70mg/dl), normoglisemik (kan glukoz değeri:70-100mg/dl) ve hiperglisemik (kan glukoz değeri>100mg/dl) olarak üç gruba ayrılmıştır. Başvuru anındaki vücut sıcaklığı değerlerine göre de hipotermik (<35°C), normotermik (35-37.5°C) ve hipertermik (>37.5 °C) gruplandırılmışlardır. Başvuru anındaki GKS skorları pediatrik GKS tablosuna uygun (Tablo I) hesaplanarak 13 ve üstü, 9-12 arası, 8 ve altı olmak üzere gruplandırılmıştır. Hastaların tedavi kontrol protokolleri gereği 30 gün sonra kontrol muayenesine geldiklerinde elde edilen muayene notları dosyalarından incelenerek Modifiye Rankin Skorlamasına (Tablo II) göre değerlendirilmiştir.

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. Tanımlayıcı istatistikler nitel veri için frekans ve yüzde olarak belirtilmiştir. Değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon katsayısı ile incelenmiştir. Anlamlılık düzeyi $\alpha=0,05$ olarak belirlenmiştir.

Bulgular

Hastaların %41,5'ü (n=125) 0-2 yaş; %31,3'ü (n=94) 3-7 yaş arasında ve %27,2'ü (n=82) 8-16 yaş aralığındadır. Hastaların %31,9'u kız (n=96); %68,1'i (n=205) erkektir. Kafa travması oluş mekanizması incelendiğinde en sık sebep %62,8 (n=189) oranı ile yüksekte düşme olarak saptanmıştır. Bunu %11,6 (n=35) oranıyla araç dışı trafik kazası, %10,3 (n=31) oranıyla aynı seviyeden düşme, %8,3 (n=25) oranıyla araç içi trafik kazası, %5 (n=15) oranıyla yabancı cisim çarpması ve %2 (n=6) oranı ile darp takip etmiştir. Travmalar %50,5 (n=152) oranında dış ortamda olurken, %47,2 (n=142) oranında evde, %2,3 (n=7) oranında ise okulda gerçekleşmiştir.

Hastaların %95'inde (n=286) GKS 13 ve üzerideyken %0,7'sinde (n=2) 9-12 arasında %4,3'ünde (n=13) 8 ve altındaydı. Hastalarda %11,3 ile en çok gözlenen ek travma maksillofasial travmalar iken bunu %5 (n=15) oranıyla ekstremiteler, %4,7 (n=14) oranıyla toraks, %4,3 (n=13) oranıyla servikal, %3,3 (n=10) oranıyla abdomen ve %2,3 (n=7) oranıyla pelvis travmaları takip etmiştir.

Hastaların BT bulguları incelendiğinde; %69,4'ünde (n=209) lineer fraktür, %13,6'sında (n=41) parankimal, %12,3'ünde (n=37) subdural, %9,6'sında (n=29) epidural hematoma saptanmışken %6,6'sında (n=20) BT bulgusu saptanmamıştır. Hastaların %92'sinde (n=277) operasyon yapılmazken, %8'i (n=24) opere olmuştur.

Başvuru anında hastaların %1'i (n=3) hipoglisemik iken %33,1'i (n=99) normoglisemik, %65,9'u (n=197) ise hiperglisemiktir (Tablo III). İki olgunun kan glukoz değeri bilgisine ulaşılamamıştır. Hastaların

%98,3'ü (n=296) normotermik iken %1,7'sinde (n=5) hipertermiktir. Başvurular arasında hipotermik hasta saptanmamıştır (Tablo IV).

Tablo III. Kan glukoz değerine göre hasta dağılımı

Kan glukoz değeri	n (%)
<70 mg/dl (hipoglisemik)	3 (%1)
70-100 mg/dl (normoglisemik)	99 (%33,1)
>100mg/dl (hiperglisemik)	197 (%65,9)

Tablo IV. Vücut sıcaklığına göre hasta dağılımı

Vücut sıcaklığı	n (%)
<35°C (hipotermik)	0 (0)
35-37.5°C (normotermik)	296 (%98,3)
>37.5°C (hipertermik)	5 (%1,7)

Kontrol muayene notlarına göre Modifiye Rankin Skoru incelendiğinde; 284 (%94,4) hastanın semptomu yokken, 13 (%4,3) hastanın semptomu olsa da anlamlı işgörmezliğinin olmadığı, 2 hastanın (%0,7) ılımlı işgörmezliğinin olduğu, orta veya orta-şiddetli işgörmezlik olarak değerlendirilen hastanın olmadığı, 1 (%0,3) hastanın şiddetli işgörmezliğinin olduğu, 1 (%0,3) hastanın ise kaybedildiği saptanmıştır (Tablo II).

Bulgular karşılaştırıldığında geliş kan glukoz değeri ile geliş GKS arasında ters yönlü düşük düzeyde anlamlı korelasyon saptanmıştır ($r= -0,257$; $p<0,001$). Ayrıca Modifiye Rankin Skoru ile geliş GKS değeri arasında da ters yönlü düşük düzeyde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon olduğu bulunmuştur ($r= -0,407$; $p<0,001$). Modifiye Rankin Skoru ile geliş kan glukoz değeri arasında pozitif yönde oldukça zayıf korelasyon saptanmıştır ($r= 0,135$; $p=0,019$) (Tablo V). Başvuru anındaki hipertermi ile Modifiye Rankin Skoru arasında herhangi bir korelasyon saptanmamıştır.

Tablo V. Modifiye Rankin Skoru, Kan Glukoz Değeri ve GKS korelasyon tablosu

	Medyan (min-maks)	GKS		Modifiye Rankin Skoru	
		r	p	r	p
GKS	15(3-15)	-	-	-	-
Modifiye Rankin Skoru	0(0-6)	-0,407	<0,001	-	-
Kan Glukoz Değeri	108(56-688)	-0,257	<0,001	0,135	0,019

Tartışma ve Sonuç

Kafa travmaları çocukluk çağında en önemli ölüm sebeplerindedir. Bu nedenle başvuru anındaki parametrelere göre prognoz önceden bilinmesi tedavi ve yakın takip için uyarıcı olabilecektir.

Kafa travmaları ile ilgili çalışmalar incelendiğinde erkeklerin kızlardan daha fazla travmaya maruz kaldığı birçok çalışmada gösterilmiştir^{20,21}. Bizim çalışmamız da bu sonuçları destekler niteliktedir. Çalışmamızda en çok vakanın bebeklik döneminde (0-2 yaş) olduğu gözlenmiştir. Yapılan bir çalışmada kafa travmasının en çok oyun çocukluğu (3-7yaş) döneminde olduğu saptanmışken²¹ bizim çalışmamızda en çok travmanın bebeklik döneminde olduğu gözlenmiştir. Bu yaş grubunda en çok ev içi kazalar nedeniyle kafa travması gerçekleştiği daha önceki çalışmalarla da saptanmış olup bu çalışma ile de desteklenmiştir.

Çocukluk çağında görülen kafa travmalarında en sık nedenin düşme olduğu birçok çalışma ile gösterilmiştir^{22,23}. Bu çalışmada elde edilen sonuçlar da bu bulgulara paralel niteliktedir. İncelenen dosyalarda kafa travmasına en çok eşlik eden travmaların maksillofasial bölge ve ekstremitelerdeki travmaları olduğu saptanmıştır. Daha önce yapılan çalışmalarda da ilk iki sırayı ortopedik ve maksillofasial travmaların aldığı gözlenmiştir^{21,24}. GKS değerleri incelendiğinde %95 oranında hafif travma gözlenmişken %5 oranında orta-ağır travma olduğu saptanmıştır. Daha önceki çalışmalara kıyasla bu çalışmada saptanan orta-ağır travma olguları daha azdır^{21,22}.

Farklı çalışmalarda opere edilen hasta oranları farklılık göstermektedir. Şimşek ve arkadaşları bu oranı %18,2 olarak bildirmişken²² Işık ve arkadaşları %10,5 olarak bildirmiştir²¹. Bizim çalışmamızda bu oran %8 olarak saptanmıştır. BT bulguları incelendiğinde ise daha önce yapılan bir çalışmaya paralel olarak en çok saptanan lineer fraktür olmuştur²⁴.

Hiperglisemi, travmatik beyin hasarı sonucunda sıklıkla karşılaşılan ve mortaliteyi arttırdığı bilinen bir durumdur. Hipergliseminin bu etkiye hangi fizyolojik parametreleri bozması neticesinde yol açtığı araştırmaların konusu olmuştur. Hipergliseminin birçok mekanizma üzerine etkisi vardır ve bu etkileri nedeniyle prognoz üzerinde etkili düşünülmektedir. Liu-DeRyke ve arkadaşları travmatik beyin hasarının erken döneminde hipergliseminin nöronlarda oluşturduğu toksisite nedeniyle hastaların kliniğini etkilediğini öne sürmüşlerdir²⁵.

Travmatik beyin hasarı terimi GKS 3-8 arasında olan hastalar için kullanılan bir terimdir²⁶. Travmatik beyin hasarı olan hastaları inceleyen bir çalışmada hiperglisemisi olan hastalarda mortalitenin normoglisemik olanlara göre %8'den %37'ye çıktığını gösterilmiştir. Bu çalışmaya GKS 13'ün altında olan pediatrik kafa travmalı hastalar dahil edilmiş ve kan glukoz değerinin 200mg/dl'nin üstünde olması hiperglisemi kabul edilmiştir²⁷. Bizim çalışmamızda da incelediğimiz hasta grubunda Modifiye Rankin Skoru ile geliş kan glukoz değeri arasında pozitif

yönde zayıf korelasyon gözlenmiştir. Korelasyonun zayıf çıkmasının nedeninin incelenen hasta grubunda ortalama Glasgow Koma Skorunun bu çalışmaya göre daha yüksek olması olarak açıklanabilir. Yapılan çalışmalarda travmatik beyin hasarı sonucunda hipergliseminin sık olduğu ve prognozu kötü etkilediği gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda kan glukoz değeri ile GKS arasında bulunan ters korelasyon bu sonuçları destekler niteliktedir. GKS ile Modifiye Rankin Skoru arasında ters yönlü korelasyon saptanması da GKS'nin prognoz tayinindeki önemini bir kez daha göstermiştir.

Hipertermi kafa travması sonrası sıklıkla ortaya çıkmakta ve sekonder beyin hasarına neden olduğu düşünülmektedir. Travmatik beyin hasarı sonrasında hipertermi genellikle sempatik sinir sisteminin hiperaktivasyonu veya hipotalamusta meydana gelen hasar gibi nedenlerle ortaya çıkabileceği gibi inflamasyon nedeniyle de olabilmektedir. Yapılan çalışmada travmatik beyin hasarı sonrasındaki ilk 10 günde hastaların %94 ünde hipertermi izlenmiş sadece %6 sında hiç hipertermi gelişmemiştir. Ancak bu durum genellikle 6.-10. Günler arasında ortaya çıkmıştır. Bunun muhtemel sebebi hiperterminin çoğunlukla daha subakut dönemde ortaya çıkmasıdır. Yapılan bu çalışmada hiperterminin, yüksek intrakranial basınç ve düşük serebral glukoz konsantrasyonu sebep olarak serebral enerji metabolizmasını olumsuz etkilediği saptanmıştır. Hiperterminin kötü klinik sonuçlara yol açtığı ve klinik seyirde yakın takip ve tedavi edilmesi gerektiği gösterilmiştir²⁸. Çalışmamızda hiperterminin prognoz üzerine etkisinin bulunmamasının muhtemel nedeni başvuru anındaki vücut sıcaklığının incelenmesidir. Daha önceki çalışmalarda hipertermi genellikle daha geç dönemde gözlenmiştir²⁸.

Hipoterminin ise nöroprotektif etkisi olduğu hipoksik iskemik beyin hasarı oluşturulan hayvanlarda gösterilmiştir²⁹. Travmatik beyin hasarı sonrasında da hipoterminin terapotik etkisinin olduğu bilinmektedir³⁰. Başvuran vakalarda hipotermik vaka olmadığı için bu konuda bir bulgu saptanamamıştır.

Çalışmamız sonucunda; kan glukoz değerinin daha yüksek olduğu hastaların GKS değerinin daha düşük olduğu yani aralarında ters yönde bir korelasyon olduğu gözlenmiştir. Ayrıca GKS düşük olan hastaların Modifiye Rankin Skorunun yüksek olduğu gösterilmiş ve GKS'nin prognoz tayininde önemi bir kez daha gözlenmiştir. Ayrıca hiperglisemik vakalarında Modifiye Rankin Skorunun yüksek olduğu, aralarında zayıf da olsa pozitif bir korelasyon olduğu saptanmıştır. Bu sonuçlar başvuru anındaki kan glukoz değerinin yüksekliğinin prognoz tayininde önemli olabileceğini göstermiştir. Kafa travmalı hastaların vücut sıcaklığının 10 güne kadar takip edilmesi ve elde edilen bulgular ile prognoza etkisinin değerlendirilmesi daha doğru sonuçlar sağlayacaktır.

Çocukluk Çağı Kafa Travmaları

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Onay Tarihi: 24 Kasım 2021
Karar No: 2021-17/21

Araştırmacı Katkı Beyanı:

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

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Çalışma için destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Scaife ER, Statler KD. Traumatic brain injury: Preferred methods and targets for resuscitation. *Curr Opin Pediatr* 2010;22(3):339–45.
2. Figaji AA. Anatomical and physiological differences between children and adults relevant to traumatic brain injury and the implications for clinical assessment and care. *Front Neurol* 2017; 8:685.
3. Sternbach GL. The Glasgow Coma Scale. *J Emerg Med* 2000;19(1):67–71.
4. Van de Voorde P, Turner NM, Djakow J et al European Resuscitation Council Guidelines 2021: Pediatric Life Support. *Resuscitation* 2021;161:327–87.
5. Bruno A, Biller J, Adams HP et al Acute blood glucose level and outcome from ischemic stroke. *Neurology*. 1999;52(2):280–4.
6. Zhang Z, Yan J, Shi H. Role of Hypoxia Inducible Factor 1 in Hyperglycemia-Exacerbated Blood-Brain Barrier Disruption in Ischemic Stroke. *Neurobiol Dis* 2016;95:82–92.
7. Dietrich DW, Alonso O, Busto R. Moderate hyperglycemia worsens acute blood-brain barrier injury after forebrain ischemia in rats. *Stroke* 1993;24(1):111–6.
8. Li PA, He QP, Ouyang YB et al Early release of cytochrome C and activation of caspase-3 in hyperglycemic rats subjected to transient forebrain ischemia. *Brain Res* 2001;896(1–2):69–76.
9. Widmer H, Abiko H, Faden AI, James TL, Weinstein PR. Effects of hyperglycemia on the time course of changes in energy metabolism and pH during global cerebral ischemia and reperfusion in rats: Correlation of 1H and 31P NMR spectroscopy with fatty acid and excitatory amino acid levels. *J Cereb Blood Flow Metab* 1992;12(3):456–68.
10. Folbergrova J, Memezawa H, Smith ML, Siesjo BK. Focal and perifocal changes in tissue energy state during middle cerebral artery occlusion in normo- and hyperglycemic rats. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1992;12(1):25–33.
11. Back T, Hoehn-Berlage M, Kohno K, Hossmann KA. Diffusion nuclear magnetic resonance imaging in experimental stroke correlation with cerebral metabolites. *Stroke* 1994;25(2):494–500.
12. Song EC, Chu K, Jeong SW et al Hyperglycemia exacerbates brain edema and perihematomal cell death after intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2003;34(9):2215–20.
13. Rao AK, Chouhan V, Chen X, Sun L, Boden G. Activation of the tissue factor pathway of blood coagulation during prolonged hyperglycemia in young healthy men. *Diabetes* 1999;48(5):1156–61.
14. Pandolfi A, Giaccari A, Cilli C et al Acute hyperglycemia and acute hyperinsulinemia decrease plasma fibrinolytic activity and increase plasminogen activator inhibitor type 1 in the rat. *Acta Diabetol* 2001;38(2):71–6.
15. Golden SH, Hill-Briggs F, Williams K, Stolka K, Mayer RS. Management of diabetes during acute stroke and inpatient stroke rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil* 2005;86(12):2377–84.
16. Thompson HJ, Kirkness CJ, Mitchell PH. Intensive care unit management of fever following traumatic brain injury. *Intensive Crit Care Nurs* 2007;23(2):91–6.
17. Altun Ugras G, Yuksel S. Factors Affecting Intracranial Pressure and Nursing Interventions. *J J Nurs Care* 2015;1(1):1–5.
18. Farrell B, Godwin J, Richards S, Warlow C. The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: Final results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1951;54(12):1044–54.
19. Sadaka F, Patel D, Lakshmanan R. The FOUR score predicts outcome in patients after traumatic brain injury. *Neurocrit Care*. 2012;16(1):95–101.
20. Love PF, Tepas JJ, Wludyka PS, Masnita-Iusan C. Fall-related pediatric brain injuries: The role of race, Age, and sex. *Journal of Trauma - Injury, Infection and Critical Care* 2009; 67(1): S2–S15.
21. Işık HS, Gökyar A, Yıldız Ö, Bostancı U, Özdemir C. Pediatric head injuries, retrospective analysis of 851 patients: An epidemiological study. *Ulus Travma ve Acil Cerrahi Derg*. 2011;17(2):166–72.
22. Şimşek O, Hiçdönmez T, Hamamcioğlu MK, et al Pediatric head injuries: A retrospective analysis of 280 patients. *Ulus Travma ve Acil Cerrahi Derg*. 2005;11(4):310–7.
23. Verma S, Lal N, Lodha R, Murmu L. Childhood trauma profile at a tertiary care hospital in India. *Indian Pediatr*. 2009;46(2):168–71.
24. Ökten AI, Yalman M, Kaptanoğlu E, Gül B, Gezici AR Sİ. Pediatrik kafa travmaları Turkish Journal of Trauma and Emergency Surgery 1996;2.1: 94-99.
25. Liu-Deryke X, Collingridge DS, Orme J et al Clinical impact of early hyperglycemia during acute phase of traumatic brain injury. *Neurocrit Care* 2009;11(2):151–7.
26. Shi J, Dong B, Mao Y et al. Review: Traumatic brain injury and hyperglycemia, a potentially modifiable risk factor. *Oncotarget* 2016; 71052–61.
27. Chong SL, Harjanto S, Testoni D et al. Early hyperglycemia in pediatric traumatic brain injury predicts for mortality, prolonged duration of mechanical ventilation, and intensive care stay. *Int J Endocrinol*. 2015;2015.
28. Svedung Wettervik TM, Engquist H, Lenell S et al. Systemic Hyperthermia in Traumatic Brain Injury - Relation to Intracranial Pressure Dynamics, Cerebral Energy Metabolism, and Clinical Outcome. *J Neurosurg Anesthesiol* 2021;33(4):329–36.
29. Alkan T, Kahveci N, Buyukuysal L, Korfali E, Ozluk K. Neuroprotective effects of MK 801 and hypothermia used alone and in combination in hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats. *Arch Physiol Biochem*. 2001;109(2):135–44.
30. Kahveci FS, Kahveci N, Alkan T et al Propofol versus isoflurane anesthesia under hypothermic conditions: Effects on intracranial pressure and local cerebral blood flow after diffuse traumatic brain injury in the rat. *Surg Neurol*. 2001;56(3):206–14.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Femoral Arter: Disfonksiyonel Arteriovenöz Fistüllerin Anjiyografik Tedavisinde Alternatif Bir Kanülasyon Lokalizasyonu. Tek Merkez Deneyimi*

Özgür Akın OTO¹, Fatih Rifat ULUSOY²

¹ İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, İstanbul.

² Yalova Özel Atakent Hastanesi, Kardiyoloji Bölümü, Yalova.

ÖZET

Endovasküler girişimler, disfonksiyonel arteriovenöz fistüllerin (AVF) tedavisinde en sık kullanılan tedavi modaliteleri olsa da optimal ponksiyon yeri konusunda bir fikir birliği yoktur. Bu retrospektif, tek merkezli çalışmada, femoral arter yoluyla disfonksiyonel AVF'lere yönelik endovasküler girişimlerin kısa vadeli klinik başarı oranlarını ve komplikasyonlarını sunuyoruz. Ocak 2016 ile Aralık 2019 arasında AVF disfonksiyonu tanısı alan ve bu nedenle perkütan translüminal anjiyoplasti (PTA) uygulanan toplam 29 hemodiyaliz hastası bu çalışmaya dahil edildi. Tüm PTA'lar aynı deneyimli girişimsel kardiyolog tarafından yapıldı. Hastaların demografik, klinik verileri, birincil açıklık ve işlem komplikasyonlarına ilişkin veriler hastane veri tabanından ve/veya hastanın kendi hemodiyaliz merkezinin elektronik kayıtlarından elde edildi. İşlem sonrası "thrill" in saptanması, başarılı kanülasyon ve tedaviden hemen sonra yeterli hemodiyaliz yapılabilmesi klinik başarı olarak kabul edildi. Toplam 29 hemodiyaliz hastasına AVF disfonksiyonu nedeniyle PTA uygulandı. Hastaların ortalama yaşı 61 (IQR 55.0-68.0) olup, %72.4'ü erkekti. Hastaların %41'i diyabetikti. Ortanca AVF yaşı 44.0 (24.0-92.0) aydı. Jukstaanastomotik (%48.3) ve efferent ven darlığı (%37.9) AVF işlev bozukluğunun ana nedenleriydi. 27 hastaya paklitaksel salınımlı balon anjiyoplasti uygulandı. Girişimlerin klinik başarı oranı %93.1 idi. İki hastada femoral arter ponksiyon yerinde lokal hematoma gelişmesi dışında diğer hastalarda başka bir majör veya minör komplikasyon gözlenmedi. Femoral arter yoluyla yapılan PTA girişimleri AVF disfonksiyonlarında etkili ve güvenli bir tedavi yöntemidir.

Anahtar Kelimeler: Arteriovenöz fistül disfonksiyonu. Perkütan translüminal anjiyoplasti. Femoral arter.

Femoral artery: An Alternative Cannulation Localization in the Angiographic Treatment of Dysfunctional Arteriovenous Fistulas. Single Center Experience

ABSTRACT

Although endovascular interventions are the most commonly used treatment modalities in the treatment of dysfunctional AVFs, there is no consensus on the optimal puncture site. In this retrospective single-center study, we present the short-term clinical success rates and complications of our interventions for dysfunctional AVFs via the femoral artery. 29 hemodialysis patients who were diagnosed with AVF dysfunction between January 2016 and December 2019 and therefore underwent percutaneous transluminal angioplasty (PTA) were included in this study. All PTAs were performed by the same experienced interventional cardiologist. Demographic, clinical data of the patients, and data on primary patency and procedural complications used were obtained from the hospital database and electronic records of the patient's own hemodialysis center. Detection of "thrill" after the procedure, successful cannulation, and adequate hemodialysis immediately after the treatment was considered a clinical success. A total of 29 hemodialysis patients underwent PTA due to AVF dysfunction. The median age of the patients was 61 (IQR 55.0-68.0) and 72.4% were male. 41% of patients were diabetic. The Median AVF age was 44.0 (24.0-92.0) months. Juxtaanastomotic (48.3%) and efferent venous stenosis (37.9%) were the main causes of AVF dysfunction. Paclitaxel-released balloon angioplasty was performed on 27 patients. The clinical success rate of the procedure was 93.1%. Two patients developed a local hematoma at the femoral artery puncture site; no other major or minor complications were detected. PTA via the femoral artery is an effective and safe treatment modality for AVF dysfunctions.

Key Words: Arteriovenous fistula dysfunction. Percutaneous transluminal angioplasty. Femoral artery.

Geliş Tarihi: 01.Mart.2022
Kabul Tarihi: 22.Nisan.2022

* 13. Çapa Nefroloji Günleri'nde (26-28 Şubat 2021, Sapanca-İstanbul) sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

Dr. Özgür Akın OTO
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi,
Nefroloji Bilim Dalı,
İstanbul.
Tel: 0 212 414 2400
E-posta: maviozgurluk@gmail.com

Yazarların ORCID Bilgileri:
Özgür Akın OTO: 0000-0003-0928-8103
Fatih Rifat ULUSOY: 0000-0002-0839-6746

Dünya çapında yaklaşık 4 milyon kişinin renal replasman tedavisi ihtiyacı bulunmaktadır.¹ Hemodiyaliz hastalarında sonlanımları iyileştirmek bireyselleştirilmiş bir tedavi planı tavsiye edilirken², birçok hastada damar erişim yolu olarak arteriovenöz fistüller (AVF) veya greftler tercih edilir.³ Bununla birlikte, otolog AVF yoluyla kronik hemodiyalizin yaygın olarak tercih edilmesinin ve kullanılmasının önündeki en büyük zorluklardan biri, fistül devresi içindeki vasküler stenozlara/trombozlara bağlı ortaya çıkan disfonksiyonlardır.³

Dahası, damar erişim yolu sorunları hemodiyaliz hasta popülasyonunda hastaneye yatışların sık bir nedenidir. AVF devresindeki darlık ve/veya trombotik sorunlar nedeniyle hastaların yaklaşık %50'sinde 3-7 yıl içinde diyaliz yetersizliği gelişir.^{4,5,3} Diyaliz sırasında fistüle uygulanan vasküler manipülasyonlar nedeniyle endotelde gelişen hasar, endotel ve düz kas hücre projenitör proliferasyonunu uyararak neointimal hiperplazi gelişimine neden olur.⁶ Ayrıca, vasküler fizyolojide, anatomideki değişikliklerle birlikte üremik ortam da endotel disfonksiyonu, neointimal hiperplazinin olumsuz etkilerini güçlendirmektedir.⁷⁻⁹

Her ne kadar 1 yıllık açıklık oranları %60 ile %65 arasında değişse de disfonksiyonel AVF'lerde birincil tedavi perkütan transluminal anjiyoplastidir (PTA).^{10,11} PTA girişimleri esnasında kateterizasyon için brakial arter veya AVF'nin venöz çıkışı gibi farklı ponksiyon yerleri tercih edilebilir. Merkezimizde bu girişimler için femoral arter yaklaşımı tercih edilmektedir. Bu retrospektif çalışma, disfonksiyonel AVF'lere femoral arter kateterizasyonu yoluyla yapılan müdahalelerin erken işlem başarısını ve komplikasyonlarını belirlemeyi amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntem

Çalışma Grubu

Ocak 2016-Aralık 2019 tarihleri arasında nefroloji polikliniğinde AVF disfonksiyonu tanısı konan ve PTA uygulanmış toplam 29 hemodiyaliz hastası [ortanca yaş 61 (IQR 55.0-68.0, %72.4 erkek)] bu çalışmaya dahil edildi. Yetersiz hemodiyaliz seansları olan veya klinik değerlendirmede AVF üzerinde "thrill" tespit edemeyen hastalar olası AVF disfonksiyonu olarak değerlendirildi ve disfonksiyonun yeri ve nedeni için girişim öncesi renkli doppler USG incelemesi yapıldı. Doppler USG'de hemodinamik olarak anlamlı darlığı olan hastalar endovasküler tedavi için refere edildi. Tüm PTA'lara aynı deneyimli girişimsel kardiyolog tarafından yapıldı. Hastaların demografik, klinik, laboratuvar, radyolojik verileri ile primer açıklık, işlem komplikasyonları, kullanılan antikoagülan/agregan tedavilere ilişkin veriler hastane veri tabanından ve hastanın kendi hemodiyaliz merkezinin

elektronik kayıtlarından elde edildi. İşlem sonrası "thrill" in saptanması, başarılı kanülasyon ve tedaviden hemen sonra yeterli hemodiyaliz klinik başarı olarak kabul edildi. Çalışma protokolü Helsinki Protokolüne uygun olarak yapıldı ve Yerel Etik Kurul tarafından onaylandı. (Onay tarihi 14/02/2020-71290220/045.99.141)

Dijital Substraksiyon Anjiyografisi (DSA) ve Endovasküler Girişim

Tüm anjiyogramlar için noniyonik kontrast kullanan DSA sistemleri kullanıldı. DSA'da \geq %50 çap azalması gösteren giriş, anastomoz ve çıkış darlıkları için PTA uygulandı. Lokal anestezi için 5 cc prilokain'in ardından Seldinger yöntemi ile ana femoral artere 6F 10 cm kısa kılıf yerleştirildi. İşlem iki aşamada yapıldı.

1. Tanısal görüntüleme: İşlem 6F JR4 tanı kateteri ve 0.035" 190 cm hidrofilik kılavuz tel kullanılarak yapıldı. Kateter önce aortik arka, ardından sağ/sol subklavian arter proksimaline ilerletildi. Bu arada arkus aortik arter ile subklavian arter arasına küçük test enjeksiyonları yapılarak proksimal subklavian arter, subklavian arter, brakial arter, radial ve ulnar arterler, arteriovenöz anastomoz, venöz ağaç, lümen açıklığı ve uygun trase görüntüledi. Bu aşamada heparin kullanılmadı.

2. Girişimsel tedavi: Lezyon için kullanılacak balon anjiyoplasti kateterine uygun kılavuz kateteri brakial artere park edildi. İçinden 0.014" 300 cm'lik bir kılavuz tel geçirilerek lezyon geçildi ve balon anjiyoplasti yapıldı. Kullanılan balon ve stentlerin tipi operatör tarafından belirlendi. Bu aşamada hastanın vücut ağırlığına göre 2500-5000 ünite heparin uygulandı. Lezyonların yaklaşık yarısında çok sıkı lezyonlar olduğu için koroner nonkompliyon balon ile predilatasyon sonrasında paklitaksel salımlı balon uygulandı. Tüm hastalara girişimlerden sonra antiagregan/antikoagülan başlandı.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler, IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0 yazılımı (IBM Corp., Armonk, NY) kullanılarak yapıldı. Veriler ortalama \pm standart sapma (SD), medyan (IQR 25-75), sayı (n) ve uygun olduğunda yüzde (%) olarak ifade edildi.

Bulgular

Toplam 29 hemodiyaliz hastasına AVF disfonksiyonu nedeniyle perkütan anjiyoplasti uygulandı. Hastaların ortanca yaşı 61 (IQR 55.0-68.0) olup, %72.4'ü erkekti. Hastaların %41'i diyabetik ve %27,6'sı ise aktif sigara içicisiydi. AVF'lerin büyük çoğunluğu radyosefalik ve brakiosefalik idi. Ortanca AVF yaşı 44.0 (24.0-92.0)

Disfonksiyonel AV Fistüllerin Endovasküler Tedavisi

aydı. Juxtaanastomotic (%48.3) ve efferent venöz stenoz (%37.9) AVF disfonksiyonunun başlıca nedenleriydi. (Tablo I) Lezyonların çoğunda (27/29) paklitaksel salınımlı balon uygulandı. 2 hastada >8 mm balon gerektiğinden plain-balon anjiyoplasti yapıldı. Girişimin klinik başarı oranı %93.1 idi. Endovasküler prosedürle klinik başarı elde edemeyen iki hasta da diyabetikti. İki hastada femoral arter ponksiyon bölgesinde lokal hematoma gelişti. Başka majör veya minör komplikasyon saptanmadı. Diğer ayrıntılar Tablo I'de gösterilmektedir.

Tablo I. Hastaların demografik-klinik karakteristikleri ve PTA sonuçları

Karakteristikler	PTA (n=29)
Yaş, yıl, medyan (IQR)	61 (55.0-68.0)
Cinsiyet, erkek, n, (%)	21 (72.4)
SDBY etiyolojisi, n, (%)	Diabetes mellitus 12 (41.3)
	Hipertansiyon 6 (20.7)
	ADPKD 2 (6.1)
	Kronik Glomerülo nefrit 1 (3.4)
	Amiloidoz 1 (3.4)
	Bilinmeyen 6 (20.7)
	AVF yaşı, ay, medyan, (IQR)
Sigara kullanımı, n, (%)	8 (27.6)
Diabetes mellitus, n, (%)	12 (41.4)
AVF lokalizasyonu, n, (%)	Radiyosefalik 14 (48.3)
	Brakiyosefalik 14 (48.3)
	Brakiobazilik 1 (3.4)
AVF disfonksiyon etiyolojisi, n, (%)	Tromboz 2 (6.9)
	Anastomoz darlığı 2 (6.9)
	Jukstaanastomotik stenoz 14 (48.3)
	Efferent venöz darlık 11 (37.9)
Antikoagülan/antiagregan ilaç, n, (%)	Asetilsalisilik asit 16 (55.2)
	Asetil salisilik asit + Clopidogrel 11 (37.9)
	Asetil salisilik asit + Warfarin 2 (6.9)
Klinik başarı, n, (%)	27 (93.1)
Komplikasyonlar, n, (%)	Yok 27 (93.1)
	Lokal hematoma 2 (6.9)

Kısaltmalar: PTA: perkütan translüminal anjiyoplasti, SDBY: son dönem böbrek hastalığı, ADPKD: Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı, AVF: arteriyovenöz fistül

Tartışma ve Sonuç

Bu çalışmada disfonksiyonel AVF'lere femoral arter kanülasyonu ile gerçekleştirilen PTA'ların yüksek klinik başarı (%93.1) ve düşük komplikasyon oranlarına (%6.9) sahip olduğunu saptadık.

AVF oluşturulmasını takiben anastomoz bölgesinde gelişen neointimal hiperplazi maturasyonu önleyen akış aracı vazodilatasyona ve çıkış yolu darlığına yol açabilir.¹²⁻¹⁴ Her ne kadar vazodilatasyon intimal hiperplaziye yanıt olarak ortaya çıksa da vazodilatasyondaki yetersizlik aynı zamanda sıkı bir AVF darlığına da yol açabilir. Ancak bazı olgularda belirgin neointimal hiperplaziye rağmen bu durum, dışa doğru pozitif vasküler yeniden şekillenme veya ven dilatasyonu ile kompanse edilir ve stenoz gelişmeyebilir.¹² Ayrıca, üremik hastalarda sık görülen endotel disfonksiyonu, AVF oluşturulmadan önce bile mevcut olabilen venöz neointimal hiperplaziyi, medial hipertrofiyi ve damar duvarı intima-media kalınlaşmasını artırabilir.¹⁵⁻¹⁷

Diyaliz erişim yolunun açıklığını ve işlevselliğini korumak, diyaliz hastaları için ciddi bir ihtiyaçtır. Daha önceleri diyaliz erişimi yetersiz olan hastalarda ya sorunlu devre cerrahi olarak düzeltiliyordu ya da tünelli/tünelsiz kateter temelli müdahaleler gündemdedi. Günümüzde bu tür vasküler erişim problemlerinde girişimsel endovasküler yaklaşımlar güvenli ve başarılı bir şekilde uygulanmaktadır. Vakaların ve hastaların %80'inde geçici diyaliz kateterlerine veya ek venöz kanalların cerrahi olarak tüketilmesine gerek kalmadan açıklık sağlanabilmektedir.¹³ Ancak bu süreç sorunsuz değildir, çünkü çoğu kritik stenoz venöz çıkış yolu boyunca AVF bölgesinde gelişmektedir. Öte yandan balon anjiyoplastiler intima-media rüptürüne neden olarak neointimal hiperplazi (yaralanmaya karşı normal vasküler yanıt) ve restenoza neden olabilir. Anjiyoplastinin sınırlamalarına potansiyel bir çözüm olarak ilaç kaplı (paklitaksel vb) balon teknolojisi geliştirilmiştir. Lokal uygulamaların sistemik tedaviden daha etkili olduğu gösterilmiştir. Hayvan çalışmalarında paklitaksel damar duvarındaki erken elastik geri tepmeyi ortadan kaldırmakta ve neointimal hiperplaziyi önemli ölçüde inhibe etmektedir.¹⁸

Katsanos ve arkadaşları hem plain-anjiyoplasti hem de ilaç kaplı balon anjiyoplastilerde işlem başarı oranını %100 bulmuş ve herhangi bir majör veya minör komplikasyon bildirmemiş olsa da ilaç kaplı balon uygulamalarında kümülatif hedef lezyon primer açıklığı 6. ay takibinde anlamlı olarak daha yüksekti. (%70'e karşı %25, p<0.001)¹⁹

AVF devresini göstermek için görüntüleme brakiyal arter veya femoral arter yoluyla yapılabilir. Diğer bir alternatif, bir çıkış damarının delinmesini takiben kateteri geriye doğru hareket ettirerek arteriyel ağaca ulaşmaktır. Daha az invaziv olduğu için sıklıkla tercih edilmesine rağmen, çıkış damarına retrograd yaklaşımlar her zaman başarılı değildir. Ayrıca işlem sonrası AVF üzerine uzun süreli baskı gerekebileceğinden tromboz gibi ek sorunlara da neden olabilir.

Diğer ponksiyon lokalizasyonlarına kıyasla femoral arter yaklaşımlarında daha uzun kateterler, kılavuz teller ve daha uzun şaft balonları kullanılır. Ayrıca hemostaz için hastanede yatış gerekir ve lipo-ateroembolizm gibi komplikasyonlar rutin brakriyal arter yaklaşımlarına göre nispeten yüksektir.²⁰ Ancak femoral arterden yaklaşımların bazı avantajları vardır. Bu sayede aortik arkta süperior vena kavaya kadar tüm vasküler ağrı görmek mümkündür. Hemostaz için AVF üzerine basınç uygulamak gerekli değildir.

Femoral arter yolu ile yapılan yaklaşımlarda önemli bir komplikasyonla karşılaşmadık. Sadece iki hastada ponksiyon bölgesinde lokal önlemlerle kolayca kontrol edilebilen lokal hematoma gelişti.

Bu çalışmanın temel kısıtlılıkları, retrospektif olması, tek merkezden alınan verileri içermesi, sadece kısa vadeli sonuçlara odaklanması, relaps sıklığı ve uzun vadeli relaps için öngörücü faktörler gibi takip verilerinin olmamasıdır.

Sonuç olarak, femoral arter yoluyla PTA girişimi AVF işlev bozukluklarında etkili ve güvenli bir tedavi yöntemidir.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Yalova İl Sağlık Müdürlüğü, Yalova Devlet Hastanesi
Onay Tarihi: 14/02/2020
Karar No: 71290220/045.99.141

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: Ö.A.O, F.R.U; Veri toplama ve işleme: Ö.A.O, F.R.U; Analiz ve verilerin yorumlanması: Ö.A.O, F.R.U; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: Ö.A.O

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Çalışma için destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

- Jager KJ, Kovesdy C, Langham R, Rosenberg M, Jha V, Zoccali C. A single number for advocacy and communication—worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases. Oxford University Press; 2019. p. 1803-05.
- Lok CE, Huber TS, Lee T, Shenoy S, Yevzlin AS, Abreo K, et al. KDOQI clinical practice guideline for vascular access: 2019 update. American Journal of Kidney Diseases. 2020;75(4):S1-S164.
- Lookstein RA, Haruguchi H, Ouriel K, Weinberg I, Lei L, Cihlar S, et al. Drug-coated balloons for dysfunctional dialysis arteriovenous fistulas. New England Journal of Medicine. 2020;383(8):733-42.
- Asif A, Gadalean FN, Merrill D, Cherla G, Cipleu CD, Epstein DL, et al. Inflow stenosis in arteriovenous fistulas and grafts: a multicenter, prospective study. Kidney international. 2005;67(5):1986-92.
- Malka KT, Flahive J, Csizinsky A, Aiello F, Simons JP, Schanzer A, et al. Results of repeated percutaneous

- interventions on failing arteriovenous fistulas and grafts and factors affecting outcomes. Journal of vascular surgery. 2016;63(3):772-77.
- Caplice NM, Wang S, Tracz M, Croatt AJ, Grande JP, Katusic ZS, et al. Neoangiogenesis and the presence of progenitor cells in the venous limb of an arteriovenous fistula in the rat. American Journal of Physiology-Renal Physiology. 2007;293(2):F470-F75.
- Mezzano D, Pais EO, Aranda E, Panes O, Downey P, Ortiz M, et al. Inflammation, not hyperhomocysteinemia, is related to oxidative stress and hemostatic and endothelial dysfunction in uremia. Kidney international. 2001;60(5):1844-50.
- Asif A, Lenz O, Merrill D, Cherla G, Cipleu C, Ellis R, et al. Percutaneous management of perianastomotic stenosis in arteriovenous fistulae: results of a prospective study. Kidney international. 2006;69(10):1904-09.
- Croatt AJ, Grande JP, Hernandez MC, Ackerman AW, Katusic ZS, Nath KA. Characterization of a model of an arteriovenous fistula in the rat: the effect of L-NAME. The American journal of pathology. 2010;176(5):2530-41.
- Hammes M. Hemodynamic and biologic determinates of arteriovenous fistula outcomes in renal failure patients. BioMed research international. 2015;2015.
- Çildağ MB, Köseoğlu ÖFK, Akdam H, Yeniçerioglu Y. The primary patency of drug-eluting balloon versus conventional balloon angioplasty in hemodialysis patients with arteriovenous fistula stenoses. Japanese journal of radiology. 2016;34(10):700-04.
- Lee T, Roy-Chaudhury P. Advances and new frontiers in the pathophysiology of venous neointimal hyperplasia and dialysis access stenosis. Advances in chronic kidney disease. 2009;16(5):329-38.
- Bittl JA. Catheter interventions for hemodialysis fistulas and grafts. JACC: Cardiovascular Interventions. 2010;3(1):1-11.
- Diskin CJ. Novel insights into the pathobiology of the vascular access—do they translate into improved care? Blood purification. 2010;29(2):216-29.
- Bolton CH, Downs LG, Victory JG, Dwight JF, Tomson CR, Mackness MI, et al. Endothelial dysfunction in chronic renal failure: roles of lipoprotein oxidation and pro-inflammatory cytokines. Nephrology dialysis transplantation. 2001;16(6):1189-97.
- Himmelfarb J, Stenvinkel P, Ikizler TA, Hakim RM. The elephant in uremia: oxidant stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia. Kidney international. 2002;62(5):1524-38.
- Ghiadoni L, Cupisti A, Huang Y, Mattei P, Cardinal H, Favilla S, et al. Endothelial dysfunction and oxidative stress in chronic renal failure. Journal of nephrology. 2004;17(4):512-19.
- Kohler TR, Toleikis PM, Gravett DM, Avelar RL. Inhibition of neointimal hyperplasia in a sheep model of dialysis access failure with the bioabsorbable Vascular Wrap paclitaxel-eluting mesh. Journal of vascular surgery. 2007;45(5):1029-38. e3.
- Katsanos K, Karnabatidis D, Kitrou P, Spiliopoulos S, Christeas N, Siablis D. Paclitaxel-coated balloon angioplasty vs. plain balloon dilation for the treatment of failing dialysis access: 6-month interim results from a prospective randomized controlled trial. Journal of Endovascular Therapy. 2012;19(2):263-72.
- Duijm LE, Liem YS, van der Rijt RH, Nobrega FJ, van den Bosch HC, Douwes-Draaijer P, et al. Inflow stenoses in dysfunctional hemodialysis access fistulae and grafts. American journal of kidney diseases. 2006;48(1):98-105.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Metimazol ile Oluşturulan Sıçan Hipotiroidi Modelinde Kognitif Fonksiyonlar, Anksiyete ve Depresyon Benzeri Davranışların Değerlendirilmesi: Pilot Çalışma

Oğuzhan Ekin EFE¹, Selda EMRE AYDINGÖZ¹, Karl Michael LUX¹,
Eda ÖZTURAN ÖZER², Ayşegül SÜZER³, Meral TUNCER¹

¹ Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara.

² Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara

³ Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Ankara.

ÖZET

Hipertiroidizm tedavisinde yaygın olarak kullanılan metimazol, deneysel çalışmalarda geçici hipotiroidizm modeli oluşturmak için kullanılmaktadır. Çalışmamızda metimazol ile oluşturulan sıçan hipotiroidi modelinde kognitif fonksiyonların değerlendirilmesi ve hipotiroidinin anksiyete ve depresyon benzeri davranışlar üzerine etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Oniki adet erişkin dişi/erkek Wistar sıçan (250-300 g) iki gruba ayrılarak bir gruba 4 hafta süre ile içme suyu içinde %0,02 metimazol verilerek hipotiroidizm oluşturulmuş, diğer gruba normal içme suyu verilmiştir. Dört hafta sonunda, Morris su labirenti, yükseltilmiş artı labirent, kuyruk suspansiyon testi, pasif sakınma testi uygulanmıştır. Metimazol kesildikten 8 hafta sonra serum serbest T4 ve TSH düzeyleri ölçülmüş ve tiroid dokusu histopatolojik olarak değerlendirilmiştir. Morris su labirenti testinde sadece 1. günde gruplar arasında anlamlı fark izlenmiştir ($p < 0,001$). Pasif sakınma testinde ise gruplar arasında anlamlı fark görülmemiştir ($p = 0,477$). Yükseltilmiş artı labirentte hipotiroid sıçanlar açık alanda daha fazla süre geçirmiş ($123,5 \pm 35,5$ sn vs. $12,5 \pm 7,9$ sn; $p = 0,012$); açık ve orta alana daha fazla sayıda giriş yapmıştır (sırasıyla, $3,0 \pm 0,4$ vs. $0,7 \pm 0,5$; $p = 0,006$, $6,2 \pm 1,2$ vs. $2,8 \pm 0,7$; $p = 0,042$). Kuyruk suspansiyon testinde hipotiroid grubun hareketsiz kaldığı süre, ötiroid gruba göre anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur ($186,2 \pm 19,5$ sn vs. $110,3 \pm 26,2$ sn; $p = 0,043$). Histopatolojik incelemede, hipotiroid grubunda kolloid vakuolizasyonu izlenmiş, ancak serum serbest T4 ve TSH düzeylerinde gruplar arasında fark görülmemiştir. Sonuç olarak, sıçanda metimazol hipotiroidi modeli öğrenme ve bellekte bozulma oluşturmaksızın, anksiyeteyi azaltıp depresyona eğilimi artırmaktadır. Bu zeminde, hipotiroidi ve kognitif fonksiyon ilişkisini aydınlatmaya yönelik ileri çalışmalar planlanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Hipotiroidizm. Kognitif fonksiyon. Sıçan. Metimazol.

Evaluation of Cognitive Functions, Anxiety- and Depression-Like Behaviours in Methimazole-Induced Rat Hypothyroidism Model: A Pilot Study

ABSTRACT

Methimazole, a widely used agent in the treatment of hyperthyroidism, is also used to induce hypothyroidism in experimental studies. In this study, we aimed to evaluate cognitive functions and anxiety- and depression-like behaviours in a methimazole-induced rat hypothyroidism model. Twelve adult female/male Wistar rats (250-300 g) were randomly divided into two groups, one of which was given 0.02% methimazole in drinking water for 4 weeks, as the other group was given normal water. After 4 weeks, Morris water maze, elevated plus maze, tail suspension test, passive avoidance test was applied. Serum free T4 and TSH levels were measured 8 weeks after discontinuation of methimazole, and thyroid tissue was evaluated histopathologically. In the Morris water maze test, a significant difference was observed between the groups only on the 1st day ($p < 0.001$). There was no significant difference between the groups in the passive avoidance test ($p = 0.477$). In the elevated plus maze, hypothyroid rats spent more time in the open-field (123.5 ± 35.5 sec vs. 12.5 ± 7.9 sec; $p = 0.012$); made more entries into the open and middle area (3.0 ± 0.4 vs. 0.7 ± 0.5 ; $p = 0.006$ and 6.2 ± 1.2 vs. 2.8 ± 0.7 ; $p = 0.042$, respectively). In the tail suspension test, the duration of immobility was significantly longer in the hypothyroid group (186.2 ± 19.5 sec vs. 110.3 ± 26.2 sec; $p = 0.043$). In the histopathological examination, colloid vacuolization was observed in the hypothyroid group, but serum free T4 and TSH levels did not show difference between the groups. In conclusion, methimazole-induced hypothyroidism decreases anxiety and increases tendency to depression without impairing learning and memory. On this basis, further studies should be planned to elucidate the relationship between hypothyroidism and cognitive functions.

Key Words: Hypothyroidism. Cognitive Function. Rat. Methimazole.

Geliş Tarihi: 02.Mart.2022

Kabul Tarihi: 23.Haziran.2022

Dr. Oğuzhan Ekin EFE
Baskent Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara
Tel: 0312 246 66 79 80
E-posta: oeeefe@baskent.edu.tr

Yazarların ORCID Bilgileri:

Oğuzhan Ekin EFE: 0000-0002-3243-7843

Selda EMRE AYDINGÖZ: 0000-0001-7823-7620

Karl Michael LUX: 0000-0002-5203-8161

Eda ÖZER : 0000-0001-6543-4043

Ayşegül SÜZER: 0000-0002-0899-6258

Meral TUNCER: 0000-0003-3360-5092

Tiroid hormonları (T3, T4) hücrelerin büyümesi, homeostazı, farklılaşması ve metabolizması üzerine genomik ve genom dışı etkileri olan önemli hormonlardır. Fetal ve postnatal dönemde normal beyin gelişiminin ve fonksiyonlarının sağlanmasında önemli rol oynamaları yanında, normal erişkin beyin fonksiyonları için de kritik öneme sahiptirler¹. Hipotiroidi, doku düzeyinde tiroid hormon eksikliği veya etkisizliği sonucu ortaya çıkan bir hastalıktır. Tiroid hormon eksikliği olan yetişkinlerde hipokampal nörogenez olumsuz etkilenmekte, hipokampus volümü azalmakta ve nörolojik ve kognitif problemler oluşmaktadır². Ayrıca erişkin dönemdeki hipotiroidizmin, anksiyete ve depresyon gibi önemli davranışsal sonuçları olabildiği de bilinmektedir³⁻⁵. Hipotiroidili hastaların %20-%30'unda anksiyete bozukluğu, %30-%40'ında ise major depresyon olduğu bildirilmiştir³⁻⁵. Aşık hipotiroidi yanında subklinik hipotiroidi de nöropsikolojik değişiklikler oluşturabilmektedir³⁻⁵.

Tiroid hormonlarında azalmanın artmış oksidatif strese yol açtığı, buna bağlı değişen mitokondriyal aktivite sonucu hücre hasarı oluştuğu düşünülmektedir⁶⁻⁸. Ayrıca hipotiroidizmin süperoksit dismutaz ve katalaz aktivitesinde ve hidroksil radikallerinin seviyesinde artışa, glutatyon ve mitokondriyal sitokrom c oksidaz aktivitesinde ise düşüşe yol açtığına dair kanıtlar da vardır^{9,10}. Hipotiroidizm ile ilişkili nörolojik ve davranışsal bozulmalarda, tiroid hormonlarının hücre devamlılığı için bu önemli fonksiyonlarının ve eksikliklerinde görülen moleküler değişimlerin etkili olması muhtemeldir⁶⁻¹⁰.

Hipotiroidi prevalansı yaşla birlikte artış gösterir ve her yaş grubunda kadınlarda erkeklerden daha sıktır. Toplum genelinde aşık hipotiroidi prevalansı %0,1-%2, subklinik hipotiroidi prevalansı %4-%8,5 olup, 60 yaş üzeri kadınlarda bu oran %14-%20'ye çıkmaktadır². Toplumdaki yaygınlığı dikkate alındığında hipotiroidiye bağlı nörolojik ve davranışsal sorunların önemli olduğu görülmektedir.

Hipertiroidizm tedavisinde yaygın olarak kullanılan metimazol, deneysel çalışmalarda da hipotiroidizm modeli oluşturmak için kullanılmaktadır^{11,12}. Hipotiroidizm ile ilişkili kognitif fonksiyonlarda bozulmanın mekanizmasının aydınlatılması ve bu bozulmalara karşı etkili ilaçların geliştirilebilmesi için geçerli ve güvenilir deneysel modellerin oluşturulması önem taşımaktadır. Literatürde hipotiroidizm ile ilişkili kognitif fonksiyonlarda bozulma, anksiyete ve depresyon benzeri davranışların değerlendirilmesi için metimazol modeli kullanılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir¹³⁻¹⁷.

Çalışmamızda metimazol ile oluşturulan sıçan hipotiroidi modelinde kognitif fonksiyonların, anksiyete ve depresyon benzeri davranışların değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Hayvanlar ve deneysel tasarım

Deneysel işlemler güncel Laboratuvar Hayvanlarının Bakımı ve Kullanımı Kılavuzu'na (2011, Ulusal Sağlık Enstitüsü, ABD) uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Çalışma protokolü Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu ile Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (DA 21/04; 29/03/2021).

Çalışma için 250-300 g ağırlığında erişkin 12 adet dişi/erkek Wistar sıçan kullanılmıştır. Hayvanlar Başkent Üniversitesi Deneysel Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezi'nden temin edilmiş ve standart bakım koşullarında 1 hafta bekletildikten sonra iki gruba randomize edilmiştir. Randomizasyon işlemi hayvanların ağırlığı, yaşı ve bekleme süresi sonrası yapılan Barnes-Maze testi ile temel öğrenme-uzamsal bellek performanslarına göre gruplar benzer özellikte olacak şekilde yapılmıştır. Deneysel gruplarından birinde hipotiroidizm oluşturulması için 4 hafta süresince içme suyu içinde %0,02 metimazol verilmiştir^{11,12}. Ötiroid kontrol grubu bu süre içinde normal içme suyu almıştır.

Hayvanların kognitif fonksiyonlarını değerlendirmek için 4 hafta sonunda davranış deneyleri yapılmıştır. Metimazol kesildikten 8 hafta sonra hayvanlar sakrifiye edilerek, serum FT4 ve TSH düzeyleri belirlenip, ötiroid grubu ile karşılaştırılarak hipotiroidizm grubunun tiroid fonksiyonlarında geri dönüş olup olmadığı değerlendirilmiştir. Ayrıca tiroid dokusu çıkarılarak histopatolojik değerlendirme yapılmıştır.

Davranış deneyleri

Morris su labirenti testi

Mekansal (spatial) belleği ve öğrenmeyi incelemek için yaygın olarak kullanılan bir testtir¹⁸. Test, oda sıcaklığında su içeren 1,5 m çapında daire şeklindeki siyah bir su tankı ve su yüzeyinin 2 cm altına yerleştirilmiş bir kaçış platformundan oluşan düzende yapılmıştır. Havuzun duvarlarına, hayvanlar tarafından görülebilen üç ipucu yerleştirilmiştir: bir üçgen, bir üçlü daire ve bir bayrak. Her bir hayvan, su tankının dört tarafından (kuzey, güney, doğu ve batı) suya bırakılıp, platformu bulması için 120 saniye beklenmiştir. Kaçış platformunu bulma zamanı (latans) kaydedilerek her bir hayvan için dört yönün ortalaması alınmıştır. Hayvan, sürenin sonunda platformu bulamazsa, yavaşça platforma yönlendirilip 15 saniye platformda tutulmuştur. Deneysel art arda dört gün boyunca tekrarlanmış ve her bir hayvanın öğrenme performansı, latans süresindeki azalmaya göre değerlendirilmiştir. Beşinci günde platform kaldırılarak, her hayvan için tankın platformun bulunduğu çeyrek bölümünde geçirilen zaman kaydedilmiştir (Prob testi).

Hipotiroidizmde Kognitif Fonksiyonlar

Yükseltilmiş artı labirent testi

Hayvanların anksiyete düzeylerini değerlendirmek için kullanılan bir testtir¹⁹. Yükseltilmiş artı labirent, 50 cm uzunluğunda, 10 cm genişliğinde, yerden 50 cm yüksekte olan bir artı işareti şeklindedir ve iki açık ve iki kapalı koldan meydana gelir. Test için her sıçan kapalı kollardan birinin girişine dönük olarak bırakılmış, 420 saniye boyunca gözlenerek açık ve kapalı kollarda geçirilen süre, kollara giriş sayısı ve kavşaktan geçiş sayısı kaydedilmiştir.

Kuyruk süspansiyon testi

Hayvanların depresyon düzeyini belirlemek için kullanılmaktadır²⁰. Hayvanlar, yapışkan bant kullanılarak yerden 30 cm yukarıda yerleşik yatay bir çubuğa kuyruklarından asılarak, 360 saniye izlenmiştir. Her bir hayvan için toplam hareketsizlik süresi saniye cinsinden kaydedilmiştir.

Pasif sakinme testi

Pasif sakinme testi öğrenmeyi ve hafızayı değerlendirmek için kullanılan bir testtir²¹. Bu testte kullanılan düzenek iki bölmelidir. Bölmelerden biri büyük, karanlık ve hayvana elektrik şoku uygulanan bölme; diğeri küçük, aydınlık ve hayvanın elektrik şoku almadığı bölmedir. Küçük ve aydınlık bölmeye konulan hayvanın karanlık bölmeye geçmesi için geçen süre kaydedilmiş, 30 sn sonra aynı işlem tekrarlanmıştır. İkinci kez aydınlık bölmeye konulan hayvan karanlık bölmeye geçmez ise elektrik şoku alacağını öğrenmiş kabul edilmiştir.

Biyokimyasal ölçümler

Metimazol uygulaması kesildikten 8 hafta sonra sakrifiye edilen hayvanlardan intrakardiyak olarak alınan kan örnekleri 3500 rpm'de 10 dakika santrifüj edilmiş, serumlar biyokimyasal analiz yapılabildiği kadar -80 °C'de saklanmıştır. Serum TSH ve fT4 seviyeleri, Enzim Bağlantılı İmmüno-Sorbent Testi (ELISA) kitleri (sırasıyla E0180Ra ve E0735Ra; BT LAB, Zheijang, Çin) kullanılarak ölçülmüştür. Sağlanan mikrotitre şeritlerinin oyukları üzerine spesifik bir monoklonal antikor kaplanmıştır. Standartlar ve numuneler kuyulara pipetlenerek testler üretici firma tarafından verilen talimatlara göre yapılmıştır. Optik yoğunluk değerleri, bir mikropilaka okuyucu (Bio-Tek Instruments, INC.ELX 800, ABD) ile 450 nm'de elde edilmiştir. Numunelerin konsantrasyonları, ikinci dereceden bir kalibrasyon eğrisi ile hesaplanarak bilinmeyen serum konsantrasyonları, TSH için mIU/ml ve fT4 için pmol/L olarak ifade edilmiştir.

Histopatolojik değerlendirme

Tiroid doku örnekleri %10 tamponlu formaldehit içerisinde 3 gün boyunca fikse edilmiştir. Rutin doku takibinde dehidratasyon aşamasında dokular artan alkol serilerinden geçirilerek şeffaflandırma yapılmıştır. Dokular parafin bloklara etiketleme yapılarak gömülmüştür. Her örnekten 4 mikron kalınlığında kesitler alınmıştır (Leica SM2000R).

Alınan kesitler hematoksilin-eozin ile boyanmış ve ışık mikroskopunda (LeicaDM3000) 20'lik ve 40'lik büyütmelemlerde incelenmiştir. Kesitler fotoğraflanarak; organ kapsülü, interfoliküler alan, tiroid folikül hücre morfolojisi ve kolloid yapısı histokimyasal açıdan değerlendirilmiştir.

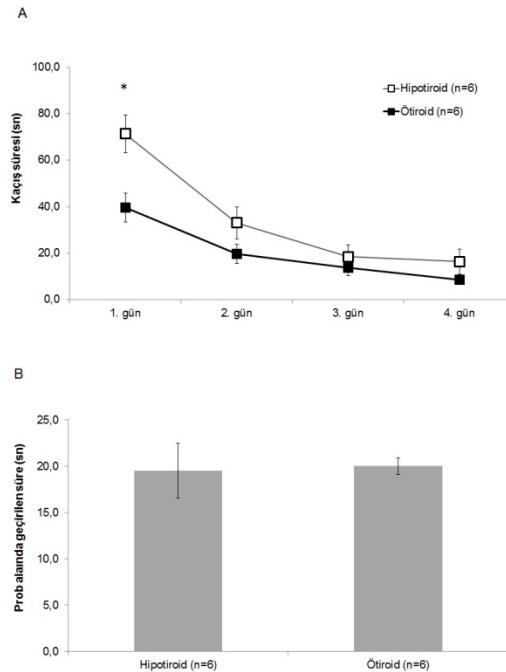
İstatistiksel analiz

Elde edilen tüm veriler tanımlayıcı istatistikler (ortalama ve ortalamanın standart hatası) ile özetlenmiştir. Deneysel verilerin gruplararası anlamlılığının değerlendirilmesi için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Kognitif test sonuçlarının zamana bağlı değişimi üzerine grupların etkisi iki yönlü varyans analizi ile değerlendirilmiştir. İstatistiksel analizler, GraphPad Prism (versiyon 5.0, ABD) programında yapılmıştır. İstatistiksel anlamlılık sınırı $p < 0,05$ olarak belirlenmiştir.

Bulgular

Morris su labirenti testi

Morris su labirenti testinde sadece 1. günde hipotiroid sıçanların platformu bulma süresi, ötiroid sıçanlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha uzun bulunmuştur ($71,4 \pm 8,2$ sn vs. $39,6 \pm 15,2$ sn; $p < 0,001$). Prob testinde ise gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir ($p = 0,87$) (Şekil 1).



Şekil 1.

Morris su labirenti testinde ötiroid ve hipotiroid sıçanların platforma ortalama çıkış süreleri (A) ve kaçış platformunun olduğu alanda geçirdikleri ortalama süreler (B) (n=6). Dikey sapmalar ortalamanın standart hatasını göstermektedir (* $p < 0,001$).

Yükseltilmiş artı labirent testi

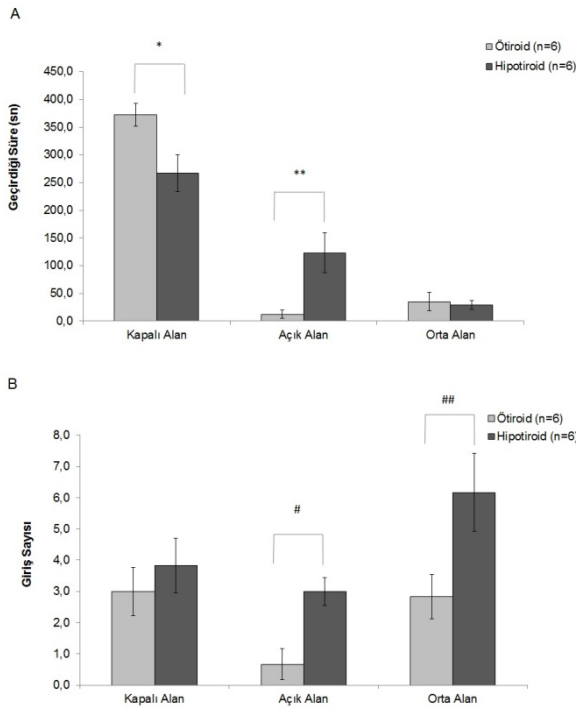
Yükseltilmiş artı labirent testinde hipotiroid sıçanlar, ötiroidlere göre anlamlı olarak açık alanda daha fazla ($123,5 \pm 35,5$ sn vs. $12,5 \pm 7,9$ sn; $p = 0,012$) ve kapalı alanda ise daha az süre geçirmişlerdir ($267,2 \pm 33,6$ sn vs. $372,3 \pm 20,9$ sn; $p = 0,024$). Ayrıca hipotiroid sıçanların açık alana giriş ve orta alandan geçiş sayısı ötiroid sıçanlara göre anlamlı olarak daha fazla olmuştur (sırasıyla, $3,0 \pm 0,4$ vs. $0,7 \pm 0,5$; $p = 0,006$, $6,2 \pm 1,2$ vs. $2,8 \pm 0,7$; $p = 0,042$) (Şekil 2).

Kuyruk süspansiyon testi

Kuyruk süspansiyon testinde, hipotiroid sıçanlar ötiroid sıçanlara göre anlamlı olarak daha uzun süre hareketsiz kalmıştır ($186,2 \pm 19,5$ sn vs. $110,3 \pm 26,2$ sn; $p = 0,043$) (Şekil 3A).

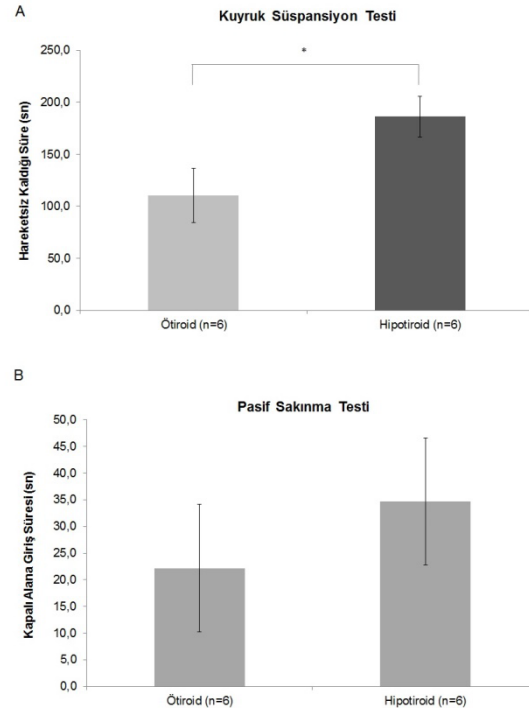
Pasif sakınma testi

Pasif sakınma testinde, ötiroid ve hipotiroid sıçanlar arasında kapalı alana geçiş sürelerinin ortalama değerleri istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemiştir ($22,2 \pm 12,0$ sn vs. $34,7 \pm 11,9$ sn; $p = 0,477$) (Şekil 3B).



Şekil 2.

Yükseltilmiş artı labirent testinde ötiroid ve hipotiroid sıçanların kapalı alan, açık alan ve orta alanda geçirdikleri ortalama süreler (A) ve kapalı alan, açık alan ve orta alandan ortalama geçiş sayıları (B) ($n=6$). Dikey sapmalar ortalamasının standart hatasını göstermektedir ($p = 0,024$, $**p = 0,012$, $#p = 0,006$, $##p = 0,042$).



Şekil 3.

Ötiroid ve hipotiroid sıçanların kuyruk süspansiyon testinde hareketsiz kaldıkları ortalama süre (A) ve pasif sakınma testinde kapalı alana ortalama geçiş süresi (B) ($n=6$). Dikey sapmalar ortalamasının standart hatasını göstermektedir ($p = 0,043$).

Biyokimyasal ölçümler

Metimazol kesildikten 8 hafta sonra serum serbest T4 (fT4) ve TSH seviyeleri açısından ötiroid ve hipotiroid gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p = 0,39$ ve $p = 0,09$) (Tablo I).

Tablo I. Ötiroid ve hipotiroid gruplarında fT4 ve TSH düzeyleri

	Ötiroid sıçanlar (n=6)	Hipotiroid sıçanlar (n=6)	p değeri
fT4 (pmol/L)	$13,67 \pm 2,12$	$13,28 \pm 2,65$	0,39
TSH (mU/mL)	$2,98 \pm 0,18$	$2,79 \pm 0,26$	0,09

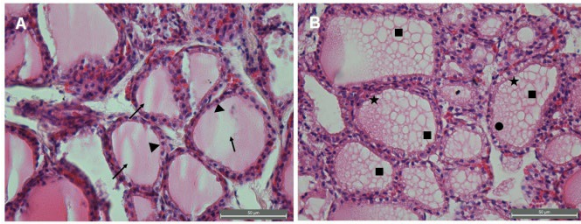
Değerler ortalama \pm standart sapma olarak verilmiştir. fT4: serbest T4; TSH: tiroid stimüle edici hormon.

Tiroid histopatolojisi

Ötiroid ve hipotiroid grubundaki hayvanlardan alınan tiroid dokusunun histopatolojik değerlendirmesinde, ötiroid grupta normal tiroid dokusu gözlenmiş, hipotiroid gruptan alınan tiroid örneklerinde ise tiroid foliküllerinde yer yer bozulma dikkati çekmiştir (Şekil 4). Ötiroid grubunda kapsül ve interfoliküler alan normal histolojik yapısını korumuştur. Tiroid folikülleri geniş, düzgün sınırlı ve yuvarlak görünümde izlenmiş, folikül epitel hücrelerin

Hipotiroidizmde Kognitif Fonksiyonlar

çoğunlukla alçak kübik ya da kübik görünümde olduğu belirlenmiştir. Bu bulgu tiroidin hormon sentezi açısından aktif olduğu yönünde değerlendirilmiştir. Folikül hücre sınırları bütünlüğünü korumuştur. Sitoplazma diffüz ve asidofilik görünümüne sahiptir. Folikül hücre çekirdekleri epitel hücre şekli ile uyumlu olarak yuvarlak ve yassı şekillerde gözlenmiştir. Çekirdekçik bazı hücrelerde izlenmiştir. Foliküller asidofilik kolloidle doludur. Folikül içi kolloidde yer yer gözlenen kesintili görünümün kesit alma aşamasından kaynaklı olduğu düşünülmüştür (Şekil 4A).



Şekil 4.

Ötiroid (A) ve hipotiroid (B) gruplarındaki sıçanlardan alınan tiroid kesitlerinde ışık mikroskopu ile alınan histopatolojik görüntü örnekleri. Ötiroid grubunda (A) folikül epitel hücrelerinin sınırlarının belirgin olduğu, hücrelerin kübik görünüm gösterdiği ve çekirdeklerin hücrelerle uyumlu şekilde yuvarlak görünümde olduğu değerlendirildi (▲). Kolloidde yer yer gözlenen kesintili görünüm kesit alma aşamasıyla ilişkilendirildi (↗). Hipotiroidi grubundan (B) alınan tiroid örneklerinin değerlendirilmesinde apikal hücre bütünlüğünün bozulduğu (●) ve kolloid içerisinde vakuolizasyon olan (■) alanlar görüldü. Folikül hücrelerinin apikal membranlarında yer yer mikrovillus benzeri bir görünüm izlendi (★). Hematoksilen-eozin, ×400.

Hipotiroidi grubunda kapsül ve interfoliküler alan doğal görünümde izlenmiştir. Tiroid folikülleri bazı preparatlarda küçülmüş ve düzensiz şekillerde gözlenmiştir. Folikül hücrelerine bakıldığında epitel boyu hormon aktif diyebileceğimiz kübik görünümde olsa da apikal hücre membranının yer yer bütünlüğünü kaybettiği ve bu alanda yoğun vakuolizasyon olduğu gözlenmiştir. Apikal membranlarda mikrovillus benzeri bir görünüme rastlanmıştır. Çekirdek şekilleri epitel hücre şekilleriyle uyumludur. Bu grupta folikül içi kolloid yer yer belirgin bir vakuolizasyon göstermektedir. Kolloidin diffüz asidofilik yapısı çoğunlukla izlenememiştir (Şekil 4B).

Tartışma ve Sonuç

Bu deneysel çalışmada sıçanlarda metamazol ile oluşturulan hipotiroid modelinin spatial öğrenme ve bellekte bozulma veya anksiyete oluşturmaksızın,

depresyona eğilimi artırdığı görülmüştür. Çalışmamız, metamazol ile oluşturulan sıçan hipotiroidi modelinde kognitif fonksiyonları ve anksiyete ve depresyon benzeri davranışları göstermesi nedeniyle bilimsel açıdan orjinal değere sahiptir.

Literatürde metamazol ile indüklenen sıçan hipotiroidi modeli yaygın kullanılan ve kabul edilen bir modeldir^{22,23}. Çalışmamızda uyguladığımız metamazol dozu, hipotiroidi oluşturduğu bildirilen doz aralığında seçilmiştir^{11,12,22}. Elde ettiğimiz histopatolojik ve biyokimyasal bulgulara göre, metamazolün hipotiroidi oluşturma etkisinin geçici olduğu, tiroid dokusunda yer yer tiroid foliküllerinde bozulma izlenmekle birlikte uzun dönemde tiroid fonksiyonlarının normale döndüğü sonucuna varılmıştır.

Spatial öğrenme ve belleğin değerlendirildiği Morris su labirenti testinde, ilk gün dışında gruplar arasında anlamlı bir fark görülmemiş, testin ilk gününde hipotiroidi grubunun platformu bulma süresinin uzun olmasının, hipotiroidi ile ilişkili mobilite azalmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür. Bunun dışında uyguladığımız modelde hipotiroidinin spatial öğrenme ve bellek üzerine anlamlı bir etkisi olmadığı görülmüştür. Bu bulgularımızdan farklı olarak Hosseini ve ark., metamazol ile hipotiroidi oluşturulan sıçanların Morris su labirentinde geçirdikleri süre ve yüzme rotaları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, hipotiroid sıçanların istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha uzun süre suda kaldıklarını ve daha uzun mesafe kat ettiklerini bildirmişler²⁴. Yine aynı çalışmada, platformun yer aldığı alanda hayvanların geçirdikleri süre metamazol grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur²⁴. Bir diğer çalışmada ise Wijk ve ark. Morris su labirenti testinde hipotiroid sıçanlar ile kontrol ve hipo-normal sıçanların yüzme hızlarında bir fark tespit etmezken, tüm hipotiroid sıçanların ve hipo-normal dişi sıçan grubunun anlamlı olarak daha fazla artmış arama hatasına sahip olduklarını ve dolayısıyla da öğrenmelerinin daha geç meydana geldiğini göstermişler²⁵.

Öğrenme ve bellek fonksiyonlarını değerlendirmek için uyguladığımız bir diğer test olan pasif sakınma testinde, kapalı alana geçiş süresi açısından ötiroid ve hipotiroid sıçanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir. Benzer şekilde Xu ve ark. farelerde hipotiroidinin pasif sakınma testinde kapalı alana geçiş süresi üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığını bildirmişlerdir²⁶. Pasif sakınma testi ve Morris su labirenti testinde elde ettiğimiz bulgular beraber değerlendirildiğinde, metamazol ile oluşturulan hipotiroidinin öğrenme ve bellek üzerinde etkisi olmadığı düşünülmektedir.

Çalışmamızda hayvanların anksiyete düzeylerini belirlemek için kullandığımız yükseltilmiş artı labirent testinde, kapalı alanda ötiroid sıçanlar anlamlı olarak daha fazla zaman geçirirken, hipotiroid sıçanlar açık

alanda daha fazla süre geçirmiştir. Bu sonuçlar hipotiroid sıçanların beklenmedik şekilde daha düşük anksiyeteye sahip olduklarını düşündürmektedir. Öte yandan ötiroid ve hipotiroid sıçanlar kollardan geçiş sayısı açısından karşılaştırıldığında, hipotiroid sıçanların açık alan ve orta alana anlamlı olarak daha fazla sayıda giriş yaptığı tespit edilmiştir. Bu da hipotiroid sıçanların daha düşük anksiyete seviyesine sahip olmasını destekler niteliktedir, ancak Morris su labirentinde ilk gün performansının hipotiroidi grubunda düşük olması bu veri ile çelişki göstermektedir. Chaalal ve ark., yükseltilmiş artı labirent testinde, açık kollarda geçirilen zaman veya açık kollara giriş sayısı açısından kontrol ve hipotiroidi sıçanları arasında fark gözlememiş, buna dayanarak hipotiroidizmin anksiyete üzerinde etkisinin olmadığını düşünmüşlerdir²⁷. Öte yandan bizim çalışmamıza benzer olarak, Lu ve ark. iyot kullanarak oluşturdukları hipotiroidi modelinde yükseltilmiş artı labirent testinde sıçanların azalmış anksiyete benzeri davranış gösterdiklerini rapor etmişlerdir²⁸. Tiroid hormonları ile anksiyete ilişkisi ileri çalışmalarda incelenmelidir.

Çalışmamızda depresyon düzeyini belirlemek için uyguladığımız kuyruk süspansiyon testinde, hipotiroid grubun hareketsiz kaldığı ortalama süre, ötiroid gruba göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha uzun bulunmuştur. Bu sonuç hipotiroid sıçanların depresyona olan eğilimlerini göstermektedir. Morris su labirentinde ilk gün performansının hipotiroidi grubunda düşük olması da düşük mobiliteyi işaret ederek bu bulgu ile uyumlu kabul edilebilir. Bizim çalışmamıza benzer şekilde Jin ve ark., propiltiourasil ile oluşturdukları hipotiroidizm modelinde sıçanların kuyruk süspansiyon testinde ortalama hareketsiz kalma sürelerinin kontrole göre anlamlı şekilde yüksek olduğunu tespit etmişlerdir²⁹. Bu da hipotiroidinin depresyon-benzeri davranışları tetiklediği şeklinde yorumlanmıştır²⁹.

Metimazol uygulamasının sonlanmasından 8 hafta sonra sakrifiye edilen hayvanlardan çıkarılan tiroid dokusunun histopatolojik incelemesinde, tiroidin hipofonksiyonunun temel göstergelerinden biri olan epitel boyunun hipoaktiviteye bağlı olarak yassı şekle dönmesi her iki grupta da izlenmemiştir. Ancak hipotiroid grubunda belirgin kolloid vakuolizasyonu dikkat çekmiştir. Vakuolizasyon kolloid içindeki tiroglobulin multimerlerinin ışık mikroskopik düzeyde yansımalarıdır. Bu bulgu bazı çalışmalarda tiroglobulin multimerlerinin sıklıkla düşük fonksiyon gösteren foliküllerde gözlemlendiği şeklinde rapor edilmiştir³⁰. Bu bilgi ışığında hipotiroidi grubunda bazı deneğin morfolojik olarak hipotiroidi karakteristiği gösterdiği düşünülebilir. Öte yandan metimazol ile indüklenmiş bir hipotiroidi modelinde serum TSH seviyelerinin artması ve organı hormon sentezlemek yönünde indüklemesi beklenen bir süreçtir³¹. Tiroid hormon

sentezi sürecinde tiroglobulin monomerlerinin endositozla folikül hücrelerine alınma basamağı düşünüldüğünde hipotiroidi grubunda gözlenen folikül hücresi apikal membranında artmış vakuolizasyon da TSH uyarısına bağlı artmış endositotik veziküler trafik yönünde değerlendirilebilir. Bu histolojik görüntü de organın hipofonksiyonunun işareti olabilir. Diğer taraftan biyokimyasal olarak TSH ve ft4 düzeylerinin normal olması, hipotiroidi grubunda metimazol uygulaması sonlandıktan sonra uzun dönemde tiroid fonksiyonlarının geri döndüğü, ancak histolojik olarak metimazolün etkisinin hala izlenebildiği şeklinde yorumlanmıştır. Histopatolojik değerlendirme için denek sayısının artırılması, hipoaktif foliküller için periodik asid shiff (PAS) histokimya tekniğinin kullanılması ileri çalışmalarda daha net veriler elde etmek için faydalı olacaktır.

Çalışmamızın dikkat çekilmesi gereken başlıca kısıtlılıkları, kanda tiroid fonksiyonlarının erken dönemde ölçülmemiş olması ve buna bağlı olarak da erken-geç dönem tiroid fonksiyon testi sonuçlarının karşılaştırılmamış olmasıdır. Ayrıca davranış testlerinin metimazol kesildikten sonra ileri dönemde gerçekleştirilmemesi sebebiyle erken-geç dönem kognitif fonksiyon kıyaslaması da yapılamamıştır. Bu kısıtlılıklara rağmen çalışmamızda elde edilen bulgular, metimazol ile oluşturulan hipotiroidi modelinde kognitif fonksiyonları göstermesi ve metimazol uygulaması sonrası uzun dönemde tiroid fonksiyonlarını belirlemesi nedeniyle önem taşımaktadır.

Sonuç olarak metimazol ile oluşturulan sıçan hipotiroidi modelinin öğrenme ve bellekte bozulma oluşturmaksızın, anksiyeteyi azaltıp depresyona eğilimi artırdığı; ayrıca metimazolün hipotiroidi oluşturma etkisinin geçici olduğu görülmüştür. Sunduğumuz çalışma bir ön çalışma olarak değerlendirilerek, elde ettiğimiz bulgulara dayanarak, metimazol ile oluşturulan hipotiroid modelinin, hipotiroidi ve kognitif fonksiyon ilişkisini değerlendirmek için uygunluğunu ve tiroid hormonlarında azalmanın nörokognitif etkisinin mekanizmasını aydınlatmaya yönelik ileri çalışmalar planlanmalıdır. Ayrıca, geç dönem kognitif fonksiyonların değerlendirildiği, farklı farmakolojik etken maddelerin bu fonksiyonlar üzerine etkisinin araştırılacağı uzun izlem süreli deneysel çalışmalar, kronik hipotiroidi hastalarına yaklaşımda yön gösterici olacaktır.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Başkent Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu
Onay Tarihi: 29/03/2021
Karar No: DA 21/04

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: O.E.E., S.E.A., M.T.; Veri toplama ve işleme: O.E.E., S.E.A., M.T., K.M.L.; Analiz ve verilerin yorumlanması:

Hipotiroidizmde Kognitif Fonksiyonlar

O.E.E., S.E.A., M.T., E.Ö., A.S.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: O.E.E., S.E.A., M.T.

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Bu makalede yer alan çalışmalar DA 21/04 (29/03/2021) nolu proje kapsamında BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ Araştırma Fonunca desteklenmiştir. Sinan KARAÇOCUK'a biyokimyasal analizlere verdiği destek için teşekkür ederiz. Araş. Gör. Ekin EFE'ye histolojik boyama ve analizlere verdiği destek için teşekkür ederiz.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

- Vallortigara J, Alfos S, Micheau J et al. T3 administration in adult hypothyroid mice modulates expression of proteins involved in striatal synaptic plasticity and improves motor behavior. *Neurobiol Dis.* 2008;31(3):378-85.
- Boelaert K, Franklyn JA. Thyroid hormone in health and disease. *J Endocrinol.* 2005;187(1):1-15.
- Constant EL, Adam S, Seron X, et al. Anxiety and depression, attention, and executive functions in hypothyroidism. *J Int Neuropsychol Soc.* 2005;11(5):535-44.
- Gulseren S, Gulseren L, Hekimsoy Z, et al. Depression, anxiety, health-related quality of life, and disability in patients with overt and subclinical thyroid dysfunction. *Arch Med Res.* 2006;37(1):133-9.
- Miller KJ, Parsons TD, Whybrow PC, van Herle K, Rasgon N, van Herle A, Martinez D, Silverman DH, Bauer M. Memory improvement with treatment of hypothyroidism. *Int J Neurosci.* 2006;116(8):895-906.
- Oziol L, Faure P, Bertrand N, et al. Inhibition of in vitro macrophage-induced low density lipoprotein oxidation by thyroid compounds. *J Endocrinol.* 2003;177(1):137-46.
- Torun AN, Kulaksizoglu S, Kulaksizoglu M, et al. Serum total antioxidant status and lipid peroxidation marker malondialdehyde levels in overt and subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;70(3):469-74.
- Psarra AM, Solakidi S, Sekeris CE. The mitochondrion as a primary site of action of steroid and thyroid hormones: presence and action of steroid and thyroid hormone receptors in mitochondria of animal cells. *Mol Cell Endocrinol.* 2006;246(1-2):21-33.
- Rahaman SO, Ghosh S, Mohanakumar KP, et al. Hypothyroidism in the developing rat brain is associated with marked oxidative stress and aberrant intraneuronal accumulation of neurofilaments. *Neurosci Res.* 2001;40(3):273-9.
- Pérez-Severiano F, Escalante B, Vergara P, Rios C, Segovia J. Age-dependent changes in nitric oxide synthase activity and protein expression in striata of mice transgenic for the Huntington's disease mutation. *Brain Res.* 2002;951(1):36-42.
- Işman CA, Yeğen BC, Alican I. Methimazole-induced hypothyroidism in rats ameliorates oxidative injury in experimental colitis. *J Endocrinol.* 2003;177(3):471-6.
- Hayat NQ, Tahir M, Munir B, et al. Effect of methimazole-induced hypothyroidism on histological characteristics of parotid gland of albino rat. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2010;22(3):22-7.
- Desouza LA, Ladiwala U, Daniel SM, Agashe S, Vaidya RA, Vaidya VA. Thyroid hormone regulates hippocampal neurogenesis in the adult rat brain. *Mol Cell Neurosci.* 2005;29(3):414-26.
- Cortés C, Eugenin E, Aliaga E, et al. Hypothyroidism in the adult rat causes incremental changes in brain-derived neurotrophic factor, neuronal and astrocyte apoptosis, gliosis, and deterioration of postsynaptic density. *Thyroid.* 2012;22(9):951-63.
- Salas-Lucia F, Pacheco-Torres J, González-Granero S, García-Verdugo JM, Berbel P. Transient hypothyroidism during lactation alters the development of the corpus callosum in rats. an *in vivo* magnetic resonance image and electron microscopy study. *Front Neuroanat.* 2020;14:33.
- Mishra J, Vishwakarma J, Malik R, et al. Hypothyroidism induces interleukin-1-dependent autophagy mechanism as a key mediator of hippocampal neuronal apoptosis and cognitive decline in postnatal rats. *Mol Neurobiol.* 2021;58(3):1196-211.
- O'Hare E, Kim EM, Page D, Reid R. Effects of thyroxine treatment on histology and behavior using the methimazole model of congenital hypothyroidism in the rat. *Neuroscience.* 2015;285:128-38.
- Nunez J. Morris water maze experiment. *J Vis Exp.* 2008;(19):897.
- Komada M, Takao K, Miyakawa T. Elevated plus maze for mice. *J Vis Exp.* 2008;(22):1088.
- Steru L, Chermat R, Thierry B, et al. The tail suspension test: a new method for screening antidepressants in mice. *Psychopharmacology (Berl).* 1985;85(3):367-70.
- Rodriguez A, Zhang H, Klaminder J, et al. ToxTrac: a fast and robust software for tracking organisms. *Met Ecol Evol.* 2018;9:460-4.
- Zhou XL, Han Y, Mail WJ, Liu J, Wang H, Feng L, Gao L, Zhao JJ. Different doses and routes of administration of methimazole affect thyroid status in methimazole-induced hypothyroidism in rats. *West Indian Med J.* 2015;7:65(1):93-97.
- Cakic-Milosevic M, Korac A, Davidovic V. Methimazole-induced hypothyroidism in rats: Effects on body weight and histological characteristics of thyroid gland. *Jugoslavenska Medicinska Biohemija.* 2004; 23: 143-147.
- Hosseini M, Dastghaib SS, Rafatpanah H, Hadjzadeh MA, Nahrevanian H, Farrokhi I. Nitric oxide contributes to learning and memory deficits observed in hypothyroid rats during neonatal and juvenile growth. *Clinics (Sao Paulo).* 2010;65(11):1175-81.
- van Wijk N, Rijntjes E, van de Heijning BJ. Perinatal and chronic hypothyroidism impair behavioural development in male and female rats. *Exp Physiol.* 2008;93(11):1199-209.
- Xu YX, Sun Y, Cheng J, et al. Genetic difference of hypothyroidism-induced cognitive dysfunction in C57BL/6j and 129/Sv mice. *Neurochem Res.* 2019;44(8):1999-2006.
- Chaalal A, Poirier R, Blum D, et al. PTU-induced hypothyroidism in rats leads to several early neuropathological signs of Alzheimer's disease in the hippocampus and spatial memory impairments. *Hippocampus.* 2014;24(11):1381-93.
- Yu D, Zhou H, Yang Y, et al. The bidirectional effects of hypothyroidism and hyperthyroidism on anxiety- and depression-like behaviors in rats. *Horm Behav.* 2015;69:106-15.
- Jin Z, Ling J, Yu J, He M, Ni P, Zhang F, Wang Y. Serotonin 2A receptor function and depression-like behavior in rats model of hypothyroidism. *Exp Brain Res.* 2021;239(8):2435-444.
- Lee J, Yi S, Kang YE, et al. Morphological and functional changes in the thyroid follicles of the aged murine and humans. *J Pathol Transl Med.* 2016;50(6):426-35.
- Gérard AC, Deneff JF, Colin IM, van den Hove MF. Evidence for processing of compact insoluble thyroglobulin globules in relation with follicular cell functional activity in the human and the mouse thyroid. *Eur J Endocrinol.* 2004;150(1):73-80.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Metastatik Yumuşak Doku Sarkomlarında Trabectedin Kullanımının Retrospektif Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi

Burcu CANER¹, Sibel OYUCU ORHAN², Büşra ASAN³, Birol OCAK⁴, Ahmet Bilgehan ŞAHİN⁵, Adem DELİGÖNÜL¹, Erdem ÇUBUKÇU¹, Türkkân EVRENSEL¹

¹ Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Bursa.

² Bursa Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Bursa.

³ Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa.

⁴ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Bursa.

⁵ Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Uşak.

ÖZET

Çalışmada metastatik yumuşak doku sarkomu tanısıyla trabectedin tedavisi alan hastaların tedavi yanıtları, sağkalım sonuçları, ilaç yan etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Sarkom tanısıyla trabectedin tedavisi alan 16 hastanın dosyaları retrospektif olarak tarandı. Hastaların demografik özellikleri, tedavi süreleri, tedavi yanıtları, ilaç yan etkileri kaydedildi. 16 hastanın 9'u erkek (%56,2), 7'si kadındı (%43,7). Trabectedin için medyan progresyonsuz sağkalım (progression-free survival, PFS) 2,9 ay, genel sağkalım (overall survival, OS) 6,7 ay saptandı. Sağkalım üzerine etkili olan tek faktör trabectedin tedavi sırası olarak belirlendi. Trabectedini 2. ya da 3.sıra tedavi olarak alan hastalar daha iyi PFS süresine (medyan PFS 10,3 aya karşı 1,6 ay, %95 GA: 0-21.9, p= 0.003) ve OS süresine (medyan 26,7 ay'a karşı 5,7 ay, %95 GA: 16.9-36.5, p= 0.003) sahipti. Sarkom çalışmalarında objektif yanıt değerlendirme kriteri olarak kullanılan büyüme modülasyon indeksi (growth modulation index, GMI) değeri 1,33'ün üzerinde olan hastaların PFS ve OS süreleri istatistiksel anlamlı olarak daha iyiydi (medyan PFS 19,8 ay, p=0.002; medyan OS 26,7 ay, p=0.047). Tüm hastalarda yan etki gözlemlendi, grad 3/4 yan etkiler hematolojik yan etkiler %62,5 ve alanin aminotransferaz (ALT)/ aspartat aminotransferaz (AST) artışı %50 sıklıkta oldu. Çalışmada saptanan PFS, OS, yanıt oranları ve yan etkiler diğer çalışmalar ile benzer saptanmış, trabectedini 2.ve 3.sıra tedavi olarak alan hastaların ilaçtan daha fazla fayda gördüğü belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Metastatik sarkom. Trabectedin. Etkinlik. Gerçek yaşam verisi.

Retrospective Evaluation of Trabectedin Use in Metastatic Soft Tissue Sarcomas: A Single-Center Experience

ABSTRACT

This study aimed to evaluate the treatment responses, survival results, and drug side effects of patients treated with trabectedin for metastatic soft tissue sarcoma. The files of 16 patients who received trabectedin treatment with the diagnosis of sarcoma were reviewed retrospectively. Demographic characteristics of the patients, duration of treatment, response to treatment, and drug side effects were recorded. Of 16 patients, 9 (56.2%) were male and 7 (43.7%) were female. Median progression-free survival (PFS) for trabectedin was 2.9 months, and overall survival (OS) was 6.7 months. The only factor effective on survival was determined as trabectedin treatment line. Patients receiving trabectedin as second or third-line therapy had better PFS time (median PFS 10.3 vs 1.6 months, 95% CI: 0-21.9, p= 0.003) and OS time (median 26.7 vs 5.7 months, 95% CI: 16.9-36.5, p= 0.003). Patients with a growth modulation index (GMI) value above 1.33, which is used as an objective response evaluation metric in sarcoma studies, had statistically significantly better PFS and OS times (median PFS 19.8 months, p=0.002; median OS 26.7 months, p=0.047). Any grade side effects were observed in all patients, grade 3/4 side effects were hematological side effects in 62.5% and alanine aminotransferase (ALT)/ aspartate aminotransferase (AST) increase in 50%. The PFS, OS, response rates and side effects detected in the study were found to be similar to other studies, and it was determined that the patients who received trabectedin as the second and third-line treatment benefited more from the drug.

Key Words: Metastatic sarcoma. Trabectedin. Efficacy. Real-world data.

Geliş Tarihi: 21.Şubat.2022

Kabul Tarihi: 29.Haziran.2022

Dr. Burcu CANER

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

Tel: (0224) 295 00 00

E-posta: burcucaner@uludag.edu.tr

Yazarların ORCID Bilgileri:

Burcu CANER: 0000-0003-1591-3323

Sibel OYUCU ORHAN: 0000-0002-9845-6289

Büşra ASAN: 0000-0001-8217-3471

Birol OCAK: 0000-0001-7537-1699

Ahmet Bilgehan ŞAHİN: 0000-0002-7846-0870

Adem DELİGÖNÜL: 0000-0002-3669-6391

Erdem ÇUBUKÇU: 0000-0002-0070-0889

Türkkân EVRENSEL: 0000-0002-9732-5340

Sarkomlar mezenkimal hücrelerden köken alan, birçok histolojik alt tipi içeren heterojen bir gruptur. Erişkin tümörlerinin yaklaşık %1'ini oluşturur. Tedavi seçenekleri histolojik tip, evre, hastanın performans durumuna göre belirlenmekte; cerrahi, radyoterapi ve kemoterapiyi içermektedir. Evre 4 sarkomların prognozu kötü olup, 1.sıra tedavi başlanmasından itibaren median sağkalım yaklaşık 1 yıl civarındadır. 1.sıra tedavi genellikle doksorubisinin tek ajan olarak ya da ifosfamid ile kombine kullanımınıdır. Doksorubisin ifosfamid kombinasyonu ile yanıt oranı daha yüksek (%15-45) olmakla birlikte tam yanıt oranı %10'un altındadır ve yanıt süresi yaklaşık 8 ay civarındadır, kombinasyon tedavisinin sağkalım avantajı yoktur.¹

Doksorubisin tedavisi ile progresyon sonrası ifosfamide, gemisitabin-taksan, dakarbazin, pazopanib, trabektedin, eribulin tedavi seçenekleri arasında yer alır. Trabektedin leiomyosarkom ve liposarkom (özellikle miksoid/yuvarlak hücreli liposarkom alt tipi) tedavisinde etkili, kullanım onayı almış bir ajandır. Trabektedin bir tetrahidroizokinolin alkaloididir. DNA'nın minör oyuğuna bağlanarak çift sarmal kırığı oluşturur, heat shock protein 70 (HSP70), multidrug resistance protein 1, cyclin-dependent kinase inhibitor p21WAF1/Cip1 genlerinin transkripsiyonunu inhibe eder; DNA nükleotid eksizyon tamir mekanizmasını inhibe eder; tüm bu faktörler hücre apoptozu ile sonuçlanır.^{2,3} Antrasiklin ile progresyon gelişmiş leiomyosarkom ve liposarkom hastalarında trabektedin dakarbazin ile karşılaştırıldığında anlamlı progresyonsuz sağkalım (progression-free survival, PFS) avantajı ve daha fazla klinik fayda (clinical benefit rate, CBR= tam yanıt, parsiyel yanıt, stabil hastalık) sağlamaktadır.⁴ Tedavide 1,5 mg/m² dozunda 24 saatlik iv infüzyon ile 3 haftada bir progresyona kadar uygulanır. 0,58 mg/m² dozunda haftalık uygulama ile yan etkiler daha az görülmüş ancak tedavi etkinliğinin 3 haftalık uygulama ile anlamlı olarak daha iyi olduğu saptanmıştır.⁵

Trabektedinin etkinliğini öngörmek için kullanılabilecek tümörün histolojik tipi dışında prediktif bir faktör yoktur. Büyüme modülasyon indeksi (growth modulation index, GMI) progresyona kadar geçen sürenin (time-to-progression, TTP) bir önceki tedavinin TTP süresine bölünmesi ile elde edilir. Çalışmalarda bu oranın 1,33 ün üzerinde olması anlamlı uzun PFS ve genel sağkalım (overall survival, OS) ile ilişkili bulunmuştur.⁶ Çalışmamızda merkezimizde yumuşak doku sarkomu tanısıyla trabektedin tedavisi alan hastalarda ilacın etkinliğini, sağkalım sonuçlarını ve bu sonuçlarla ilişkili olabilecek faktörleri retrospektif olarak değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Tıbbi Onkoloji Kliniği'nde, 18 yaş üzerinde olan, yumuşak doku sarkomu tanısıyla herhangi bir sıra tedavi olarak trabektedin alan hastalar belirlenmek üzere 01.01.2010- 01.01.2022 tarihleri arasındaki hasta dosyaları MIA-MED sistemi üzerinden retrospektif olarak incelendi. Uygun 16 hasta çalışmaya dahil edildi. İlacın etkinliğini değerlendirmek için RECIST 1.1 kriterlerine göre yanıt durumu, PFS, TTP, OS süreleri belirlendi. PFS ilacın başlanması ve progresyon ya da ölüm arasındaki süre; TTP ilacın başlanması ve progresyon arasındaki süre; OS ilacın başlanması ve ölüm arasındaki süre olarak alındı. Sağ kalım süreleri ve tedavi yanıtı ile ilişkili olabilecek yaş, cinsiyet, histolojik tip, primer bölge, tanıda hastalık evresi, trabektedin tedavi sırası, vücut kitle indeksi, tedavi öncesi albümin düzeyi, radyoterapi öyküsü, metastazektomi öyküsü değerlendirildi. GMI=TTPn/TTPn-1 formülü ile hesaplandı. Tedavi yan etkileri CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) versiyon 5.0 skorlamasına göre değerlendirildi.

İstatistiksel analiz SPSS 23 statistical software kullanılarak yapıldı. Grupların PFS ve OS sonuçları Kaplan Meier yöntemi ile değerlendirildi. Grafikler GraphPad Prism versiyon 8 paket programı ile oluşturuldu. Çalışma için ilgili kurum klinik araştırmalar etik kurulundan 19.01.2022 tarihli 2022-2/37 karar numaralı etik kurul onayı alınmıştır.

Bulgular

Çalışmaya 9 erkek (%56,2), 7 kadın (%43,7) toplam 16 hasta alındı. Hastaların medyan yaşı 53'tü (37-75). Medyan takip süresi 4 yıldır (0,8-16 yıl). Takip süresi sonunda 12 hasta öldü, 4 hasta yaşıyordu. Tanıda 10 hastada hastalık lokal, 6 hastada metastatik evrede idi. Medyan OS süresi tanı anında lokal hastalığı olan hastalar için 6,5 yıl (%95 GA, 4,1-8,9), metastatik olan grup için 1,8 yıl olup aradaki fark istatistiksel anlamlı saptandı (%95 GA, 0,2-3,4, p=0.001). Histolojik alt tip olarak 5 hastada liposarkom, 7 hastada leiomyosarkom, 3 hastada miksoid liposarkom, 1 hastada malign periferik sinir kılıfı tümörü vardı. Histolojik tip ile OS arasında ilişki saptanmadı (leiomyosarkom medyan OS 50,7 ay, liposarkom medyan OS 26,2 ay, malign periferik sinir kılıfı tümörü OS 31,7 ay, p=0.75). Trabektedin 7 hasta 2.sıra, 4 hasta 3.sıra, 4 hasta 4.sıra, 1 hasta 5.sıra tedavi olarak almıştı. Trabektedin tüm hastalara santral venöz port katateri ile verildi. Trabektedin öncesi tüm hastalar doksorubisin almıştı [6 hasta adjuvan tedavi olarak (%37,5), 8 hasta 1.sıra tedavi olarak (%50), 2 hasta 2.sıra tedavi olarak (%12,5)]. Trabektedin medyan kür sayısı 4 idi (1-39). Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de belirtilmiştir.

Sarkom Tedavisinde Trabektedinin Etkinliği

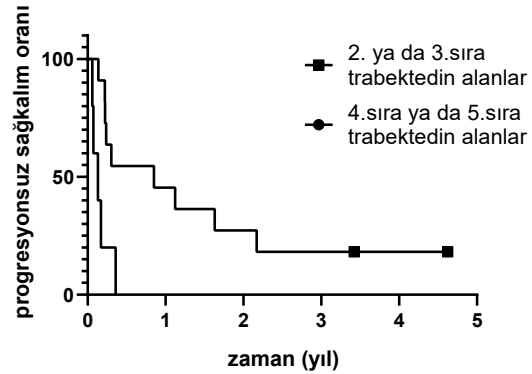
Tablo I. Hastaların demografik dağılımı ve hastalık özellikleri

	n (%)
Cinsiyet	
Erkek	9 (%56.2)
Kadın	7 (%43.7)
Yaş	
Medyan	53 (37-75)
Tanıda evre	
Lokal	10 (%62.5)
Evre 1	3 (%18.8)
Evre 2	1 (%6.3)
Evre 3	6 (%37.5)
Metastatik	6 (%37.5)
Primer lokalizasyonu	
Retroperitoneal	7 (%43.8)
Ekstremiteler	5 (%31.3)
Gövde	2 (%12.5)
Uterus	2 (%12.5)
Histolojik tip	
Liposarkom	5 (%31.2)
Leimiyosarkom	7 (%43.7)
Miksoid liposarkom	3 (%18.8)
Malign periferik sinir kılıfı tümörü	1 (%6.2)
1.sıra tedavi seçimi	
İfosfamid doksorubisin	6 (%37.5)
Gemcitabin taksan	6 (37.5)
Doksorubisin	3 (%18.8)
Gemcitabin	1 (%6.3)
Trabektedin öncesi ECOG	
ECOG 0	2 (%12.5)
ECOG 1	10 (%62.5)
ECOG 2	4 (%25)
Trabektedin tedavi sırası	
2.sıra	7 (%43.7)
3.sıra	4 (%25)
4.sıra	4 (%25)
5.sıra	1 (%6.2)
Trabektedin öncesi tedaviler	
Doksorubisin	16 (%100)
Gemcitabin taksan	8 (%50)
Pazopanib	7 (%43.8)
3 tedaviyi de alan	5 (%31.1)
Radyoterapi öyküsü	
Var	11 (%68.8)
Adjuvan	7 (%40.1)
Palyatif	5 (%28.7)
Yok	5 (%31.2)
Metastazektomi öyküsü	
Var	9 (%56.2)
Yok	7 (%43.7)

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group skoru

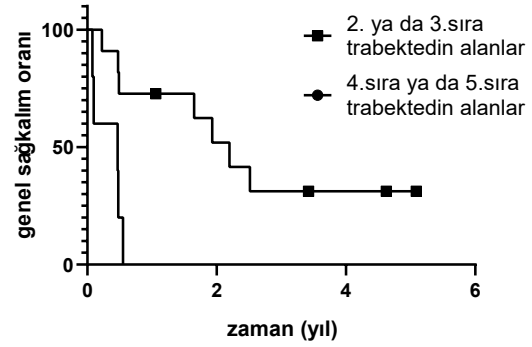
Trabektedin için medyan PFS 2,9 ay (%95 GA, 1.0-4.7), medyan OS 6,7 ay saptandı (%95 GA, 0.0-32.6). Tedavi yanıtları değerlendirildiğinde 1 hastada (%6,3) parsiyel yanıt (PR), 4 hastada (%25) stabil hastalık (SD), 11 hastada (%68,8) progresif hastalık (PD) saptandı. PFS ve OS grupları arasında karşılaştırıldığında trabektedin tedavi sırası ile PFS ve OS arasında anlamlı ilişki saptandı. Trabektedini 2. ya da 3.sıra tedavi olarak alan hastalar daha iyi PFS süresine (medyan PFS 10,3 aya karşı 1,6 ay, %95 GA:

0-21.9, p=0.003) ve OS süresine (medyan 26,7 aya karşı 5,7 ay, %95 GA: 16.9-36.5, p=0.003) sahipti (Şekil 1 ve Şekil 2). Tedavi etkinlik sonuçları Tablo II de belirtilmiştir.



Medyan PFS 10.3 aya karşı 1.6 ay, p=0.003

Şekil 1.
Progresyonsuz sağkalım grafiği



Medyan OS 26.7 aya karşı 5.7 ay, p=0.003

Şekil 2.
Genel sağkalım grafiği

Tablo II. Trabektedin tedavi yanıtlarının değerlendirilmesi

	n (%)
Tedavi yanıtı	
Parsiyel yanıt	1 (%6.3)
Stabil hastalık	4 (%25)
Progresif hastalık	11 (%68.8)
Trabektedin PFS	Medyan 2.9 ay (%95 GA, 1.0-4.7)
Trabektedin OS	Medyan 6.7 ay (%95 GA, 0-32)
Trabektedin doz redüksiyonu	
Var	4 (%25)
KRY	2 (%12.5)
AST-ALT artışı	2 (%12.5)
Yok	12 (%75)
Trabektedin kür sayısı	Medyan 4 (1-39)
Tedaviyi kesme	
Var	15 (%93.7)
Progresyon	12 (%75)
Yan etki	1 (%6.3)
Ölüm	2 (%12.4)
Yok	1 (%6.2)

KRY: kronik renal yetmezlik; OS: toplam sağkalım; PFS: progresyonsuz sağkalım; ALT: alanin aminotransferaz; AST: aspartat aminotransferaz; GA: güven aralığı

Histolojik tip, primer bölge, tedavi öncesi albümin düzeyi, tedavi öncesi vücut kitle indeksi, radyoterapi öyküsü, metastazektomi öyküsü, trabektedin öncesinde alınan tedavi ile tedavi yanıtı ve sağ kalım süreleri ilişkili saptanmadı. GMI 1,33 ün üzerinde olan hastaların PFS ve OS süreleri istatistiksel anlamlı olarak daha iyiydi (medyan PFS 19,8 ay, p=0.002; medyan OS 26,7 ay, p=0.047).

Trabektedin tedavisi ile progresyon sonrası 10 hastaya (%62,5) palyatif izlem, 2 hastaya (%12,5) pazopanib, 3 hastaya gemsitabin taksan kombinasyonu (%18,8), 1 hastaya (%6,3) eribulin uygulandı. Progresyon sonrası tedavi alan grubun OS süresi daha iyi olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı (medyan OS 20 aya karşı 5,7 ay, p=0.236).

Trabektedine bağlı yan etkiler tüm hastalarda görüldü (n:16, %100). En sık yan etkiler halsizlik (n=16, %100), hematolojik yan etkiler (n=16, %100), AST-ALT artışı (n= 13, %81), bulantı (n=9, %56), kusma (n=6, %37) idi. Grad 3 ve üzeri yan etkiler 11 hastada görüldü (%68,8). Hematolojik yan etkiler: anemi 16 (%100), trombositopeni 14 (%87,5), nötropeni 12 (%75) hastada görüldü. Hiçbir hastada kreatin kinaz (CK) artışı gözlenmedi. Gözlenen yan etkiler Tablo III'te belirtilmiştir.

Tablo III. Trabektedin tedavisi ile görülen yan etkiler

Yan etkiler	n (%)	Grad 3-4 yan etkiler n (%)
Halsizlik	16 (%100)	0 (%0)
Bulantı	9 (%56.2)	0 (%0)
Kusma	6 (%37.5)	0 (%0)
İshal	1 (%6.2)	0 (%0)
Hematolojik yan etkiler	16 (%100)	10 (%62.5)
Anemi	16 (%100)	6 (%37.5)
Nötropeni	12 (%75)	6 (%37.5)
Trombositopeni	14 (%87.5)	5 (% 31.3)
Febril nötropeni		2 (%12.5)
AST-ALT artışı	13 (%81.2)	8 (%50)
TOPLAM	16 (%100)	11 (%68.8)

ALT: alanin aminotransferaz; AST: aspartat aminotransferaz

Tartışma ve Sonuç

Trabektedin antrasiklin bazlı tedavi ile progresyon gelişen metastatik sarkomların leiyosarkom ve liposarkom histolojik tiplerinin tedavisinde kullanılan etkin bir ajandır.^{7,8} T-SAR çalışmasında leiyosarkom ve liposarkom histolojik tipleri dışındaki sarkomların tedavisinde placebo ile karşılaştırıldığında trabektedin ile PFS faydası gösterilememiştir (medyan PFS 1,8 aya karşı 1,5 ay, p= 0.16).⁹ Trabektedinin sarkom tedavisinde etkinliği ET743-SAR-3007 faz 3 çalışmasında gösterilmiştir. ET743-SAR-3007 faz 3 çalışmasında 518 hastada

trabektedin dakarbazin ile karşılaştırıldığında anlamlı PFS avantajı (medyan 4,3 aya karşı 1,6 ay, HR: 0.56, %95 GA, 0.42-0.73) ve klinik fayda oranı (%37 vs %20, p=0.0002) sağlamış, ancak OS avantajı gösterilememiştir (13,7 aya karşı 13,1 ay, %95 GA, 0.75-1.15). Çalışmada sağkalım avantajı gösterilememesi dakarbazin kolundaki hastaların progresyon sonrası daha fazla oranda cerrahi, radyoterapi ve anti kanser tedavi almış olmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür (%56 vs %47). Yanıt oranı (ORR: tam yanıt, parsiyel yanıt) trabektedin kolunda %9,9, dakarbazin kolunda %6,9 (p= 0.33) olmuştur. Çalışmada trabektedini %46 hasta 3.sıra tedavi olarak, %43 hasta 4.sıra ve sonrasında almıştır.⁴

Çalışmamızda tedavi yanıtı %6,3 parsiyel yanıt, %25 stabil hastalık, %68,8 progresyon olarak saptandı. Trabektedinin gerçek yaşam etkinliğinin değerlendirildiği French ATU Compassionate Use Program sonuçları değerlendirildiğinde %10 PR, %39 SD, %46 PD saptanmış olup, çalışmamıza benzerdir. French ATU Compassionate Use Program hastalarında median PFS 3,6 ay, medyan OS 16,1 ay saptanmıştır. Tedavi yanıtı %10 PR, %39 SD, %46 PD, %9,5 değerlendirme dışı olarak belirtilmiştir. Çalışmamızda medyan PFS 2,9 ay, medyan OS 6,7 ay saptanmıştır. French ATU Compassionate Use Program dahilinde %23 hasta trabektedini 4.sıra tedavi olarak almıştır. Bizim çalışmamızda trabektedin %31,3 hastada 4.sıra ve sonrasında uygulanmıştır. PFS ve OS sonuçlarımızın daha kötü olmasının nedeni bu olabilir. Çalışmada ayrıca bizim sonucumuza benzer olarak trabektedinin tedavi sırasının PFS ve OS ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Trabektedini 7 kür ve daha fazla alan hastalar 6 kür tedavi alan hastalar ile karşılaştırıldığında PFS ve OS süresi yine anlamlı olarak uzun saptanmıştır (medyan PFS 10,5 aya karşı 5,3 ay; medyan OS 33,4 aya karşı 13,9 ay). Bizim çalışmamızda %25 hasta trabektedini 7 kür üzerinde almışken, bu oran French ATU Compassionate Use Program sonuçlarında %30'dur.¹⁰ Çalışmamızda 6 kür trabektedin alan hasta oranı %12,5 olup, kalan hastalar daha az kür tedavi alabilmiştir. Bu durum da daha kısa PFS ve OS süresi ile ilişkili olabilir.

Yan etki profili değerlendirildiğinde bulantı, kusma, halsizlik, nötropeni, ALT ve AST artışı, anemi, konstipasyon, diyare sık görülen yan etkilerdir. ET743-SAR-3007 çalışmasında grade 3 ve üzeri yan etkiler sıklıkla ALT artışı (%25), nötropeni (%21), anemi (%14), AST artışı (%12), CK artışı (%6) olmuş; %1,2 hastada rabdomyoliz gelişmiştir. Tedavi ilişkili ölüm 7 hastada (%2,1) görülmüştür; ölüm nedenleri sepsis (n=3), rabdomyoliz/sepsis (n=1), renal yetmezlik (n=1), renal yetmezlik/kardiyak arrest (n=1), multiorgan yetmezliği (n=1) olmuştur. Worldwide Expanded Access Program Study de en sık yan etki %29 sıklıkla bulantı olmuştur, bunu %24 sıklıkla nötropeni, %23 sıklıkla halsizlik, %19 sıklıkla

Sarkom Tedavisinde Trabektedinin Etkinliği

ALT artışı, %18 sıklıkla anemi, %15 sıklıkla trombositopeni, %12 sıklıkla konstipasyon takip etmiştir. Grade 3-4 yan etkiler %31 oranında görülmüştür. Grade 3 pnömoni %2 sıklıkta, diğer tümü %1'in altında rastlanmış olup, grad 3-4 yan etkiler bulantı, kusma, karın ağrısı, dispne, dehidratasyon, trombositopeni olmuştur.¹¹ Çalışmamızda hematolojik yan etkiler daha yüksek oranda saptanmış olup, bu durum 4.sıra ve sonrasında tedavi alan hasta oranının fazla olmasına bağlı olabilir; trabektedini ileri sıra tedavi olarak alan hastalarda trabektedin tedavisi için primer GCSF profilaksisi uygulanması ya da doz reduksiyonu ile tedaviye başlanması düşünülmelidir. Ayrıca premedikasyona ek olarak trabektedin tedavisi ile birlikte deksametazon kullanımının (4 mg/12 saat dozunda tedaviden 24 saat önce başlayıp, tedavi sonrası 2 gün verilmesi) hepatotoksisite ve diğer yan etkileri azalttığı görülmüştür, bu uygulama standart olarak tercih edilebilir.^{12,13}

Sarkomların miksoid liposarkom histolojik tipinde trabektedin tedavi yanıtının daha iyi olduğu ve metastazektominin sağkalım sonuçlarına pozitif katkısı olduğu bilinmektedir. Grosso F. ve ark. çalışmasında miksoid liposarkom tanılı 51 hastanın bulunduğu grupta ORR %51, medyan PFS 14 ay saptanmıştır.¹⁴ Translokasyon ilişkili sarkomlarda (miksoid/yuvarlak hücreli) etkinliğinin değerlendirildiği çalışmada da trabektedin destek tedaviye üstün bulunmuştur (medyan PFS 5,6 aya karşı 0,9 ay, HR 0.07, 95% GA 0.03-0.16).¹⁵ Pulmoner metastazektominin sağkalım sonuçlarına etkisi çeşitli çalışmalar ile gösterilmiştir. Chudgar P. N. ve ark. çalışmasında pulmoner metastazektomi uygulanan 539 hasta için medyan OS süresini 33,2 ay saptamışlardır.¹⁶ EORTC (The European Organization for Research and Treatment of Cancer) çalışmasında da pulmoner metastazektomi ile 3 yıllık OS oranı %54, 5 yıllık OS oranı %38 saptanmıştır.¹⁷ Çalışmamızda muhtemel hasta sayısının az olması nedeniyle histolojik tipler arasında tedavi yanıtı açısından fark saptanmamıştır. Metastazektomi yapılan hastaların sonuçları sayısal olarak daha iyi olmakla birlikte yine olasılıkla hasta sayısının yetersizliğinden istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Çalışmamızın kısıtlılıkları retrospektif olması, hasta sayısının az olması, tek merkezli olmasıdır.

Sonuç olarak, çalışmamızda saptanan trabektedin yanıt oranı, PFS ve OS süreleri diğer çalışmalar ile benzerdir. Trabektedini 2. ve 3. sıra tedavi olarak kullanan hastaların tedaviden daha fazla fayda gördüğü saptanmıştır.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Onay Tarihi: 19.01.2022
Karar No: 2022-2/37

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: C.B., O.B.; Veri toplama ve işleme: C.B., A.B., O.B., Ş.B.A., O.O.S.; Analiz ve verilerin yorumlanması: C.B., Ç.E., D.A., E.T.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: C.B., O.O.S., D.A., Ç.E., E.T.

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Çalışma için destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Verma S, Younus J, Stys-Norman D, Haynes AE, Blackstein M, Members of the Sarcoma Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-Based Care. Meta-analysis of ifosfamide-based combination chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma. *Cancer Treat Rev.* Haziran 2008;34(4):339-47.
2. Friedman D, Hu Z, Kolb EA, Gorfajin B, Scotto KW. Ecteinascidin-743 inhibits activated but not constitutive transcription. *Cancer Research.* 2002;62(12):3377-81.
3. Herrero AB, Martín-Castellanos C, Marco E, Gago F, Moreno S. Cross-Talk between Nucleotide Excision and Homologous Recombination DNA Repair Pathways in the Mechanism of Action of Antitumor Trabectedin. *Cancer Res.* 15 Ağustos 2006;66(16):8155-62.
4. Demetri GD, von Mehren M, Jones RL, Hensley ML, Schuetze SM, Staddon A, vd. Efficacy and Safety of Trabectedin or Dacarbazine for Metastatic Liposarcoma or Leiomyosarcoma After Failure of Conventional Chemotherapy: Results of a Phase III Randomized Multicenter Clinical Trial. *JCO.* 10 Mart 2016;34(8):786-93.
5. Demetri GD, Chawla SP, von Mehren M, Ritch P, Baker LH, Blay JY, vd. Efficacy and safety of trabectedin in patients with advanced or metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of prior anthracyclines and ifosfamide: results of a randomized phase II study of two different schedules. *J Clin Oncol.* 01 Eylül 2009;27(25):4188-96.
6. Penel N, Demetri GD, Blay JY, Cousin S, Maki RG, Chawla SP, vd. Growth modulation index as metric of clinical benefit assessment among advanced soft tissue sarcoma patients receiving trabectedin as a salvage therapy. *Ann Oncol.* Şubat 2013;24(2):537-42.
7. Le Cesne A, Blay JY, Judson I, Van Oosterom A, Verweij J, Radford J, vd. Phase II study of ET-743 in advanced soft tissue sarcomas: a European Organisation for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) soft tissue and bone sarcoma group trial. *J Clin Oncol.* 20 Ocak 2005;23(3):576-84.
8. Patel S, von Mehren M, Reed DR, Kaiser P, Charlson J, Ryan CW, vd. Overall survival and histology-specific subgroup analyses from a phase 3, randomized controlled study of trabectedin or dacarbazine in patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma. *Cancer.* 01 Ağustos 2019;125(15):2610-20.
9. Le Cesne A, Blay J-Y, Cupissol D, Italiano A, Delcambre C, Penel N, vd. A randomized phase III trial comparing trabectedin to best supportive care in patients with pre-treated soft tissue sarcoma: T-SAR, a French Sarcoma Group trial. *Annals of Oncology.* 01 Ağustos 2021;32(8):1034-44.
10. Blay J-Y, Italiano A, Ray-Coquard I, Le Cesne A, Duffaud F, Rios M, vd. Long-term outcome and effect of maintenance therapy in patients with advanced sarcoma treated with trabectedin: an analysis of 181 patients of the French ATU compassionate use program. *BMC Cancer.* 06 Şubat 2013;13:64.
11. Samuels BL, Chawla S, Patel S, Mehren M von, Hamm J, Kaiser PE, vd. Clinical outcomes and safety with trabectedin

- therapy in patients with advanced soft tissue sarcomas following failure of prior chemotherapy: results of a worldwide expanded access program study†. *Annals of Oncology*. 01 Haziran 2013;24(6):1703-9.
12. Paz-Ares L, López-Pousa A, Poveda A, Balañá C, Ciruelos E, Bellmunt J, vd. Trabectedin in pre-treated patients with advanced or metastatic soft tissue sarcoma: a phase II study evaluating co-treatment with dexamethasone. *Invest New Drugs*. 01 Nisan 2012;30(2):729-40.
 13. Jordan K, Jahn F, Jordan B, Kegel T, Müller-Tidow C, Rüssel J. Trabectedin: Supportive care strategies and safety profile. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 01 Haziran 2015;94(3):279-90.
 14. Grosso F, Jones RL, Demetri GD, Judson IR, Blay J-Y, Le Cesne A, vd. Efficacy of trabectedin (ecteinascidin-743) in advanced pretreated myxoid liposarcomas: a retrospective study. *Lancet Oncol*. Temmuz 2007;8(7):595-602.
 15. Kawai A, Araki N, Sugiura H, Ueda T, Yonemoto T, Takahashi M, vd. Trabectedin monotherapy after standard chemotherapy versus best supportive care in patients with advanced, translocation-related sarcoma: a randomised, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol*. Nisan 2015;16(4):406-16.
 16. Chudgar NP, Brennan MF, Munhoz RR, Bucciarelli PR, Tan KS, D'Angelo SP, vd. Pulmonary metastasectomy with therapeutic intent for soft-tissue sarcoma. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 01 Temmuz 2017;154(1):319-330.e1.
 17. van Geel AN, Pastorino U, Jauch KW, Judson IR, van Coevorden F, Buesa JM, vd. Surgical treatment of lung metastases: The European Organization for Research and Treatment of Cancer-Soft Tissue and Bone Sarcoma Group study of 255 patients. *Cancer*. 15 Şubat 1996;77(4):675-82.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Karbonik Anhidraz-IX Enziminin Asetazolamid ile İnhibisyonunun Glutatyon Redüktaz ve Glutatyon Peroksidaz Aktiviteleri Üzerine Olan Etkisinin İncelenmesi

Emine TERZİ, Beyza Ecem ÖZ BEDİR, Özen ÖZENSOY GÜLER

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Ankara.

ÖZET

Oksidatif stres, renal kanser için önemli parametrelerden birisidir. Antioksidan sistem renal kanser oluşumunda devreye girerek oksidatif strese karşı koyar. Endojen antioksidanlar olarak tanımlanan GR ve GPx, böbreklerin antioksidan sistemindeki önemli enzimlerdir. Renal kanserdeki önemli parametrelerden biri olan CA-IX, bir pH pompası olarak görev yaparak tümör mikroçevresinin asidifikasyonuna sebep olur ve karsinogenezde rol oynar. Çalışmamızın temel amacı, bir karbonik anhidraz enzim inhibitörü olan AZA'nın glutatyon mekanizması üzerine olan etkisinin renal kanserde incelenmesidir. Deneysel çalışmalarda öncelikle renal kanser hücre hattı olan CAKI-2 çoğaltılarak WST-1 sitotoksitesite testi ile AZA'nın uygun dozu 48. saatte 8.65 µM olarak bulunmuştur. AZA'nın CAKI-2 hücrelerinde CA-IX enzimi üzerine olan etkisi belirlenmek için ELISA testi yapılmıştır. CAKI-2 hücrelerine AZA uygulandıktan sonra GR ve GPx üzerine olan etkisini belirlemek için "Glutathione Reductase Assay Kit" ve "Glutathione Peroxidase Assay Kit" kullanılarak Epoch™ Microplate Spectrophotometer cihazında 340 nm'de ölçüm yapılmıştır. AZA uygulaması sonrası GR ve GPx enzim aktivitelerinde artış görülmüştür (p≤0.05). Çalışmanın sonucu olarak AZA inhibisyonunun, renal kanserde glutatyon mekanizmasının devreye girmesi için önemli bir ajan olabileceği söylenebilir. Renal kanserde hem CA-IX enziminin önemli bir terapötik biyobelirteç olması hem de glutatyon mekanizmasının bu kanser türündeki öneminden dolayı çalışmamız literatüre önemli bir katkı sağlamaktadır. Bu çalışmanın devamı niteliğinde olması planlanan diğer endojen antioksidan enzim aktivitelerinin renal kanserde araştırılması yeni terapötik yaklaşımların geliştirilmesini sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Asetazolamid. Glutatyon peroksidaz. Glutatyon redüktaz. Karbonik anhidraz. Renal Kanser.

Investigation of the Effect of Carbonic Anhydrase-IX Enzyme Inhibition with Acetazolamide on Glutathione Reductase and Glutathione Peroxidase Activities

ABSTRACT

Oxidative stress is one of the important parameters for renal cancer. The antioxidant system plays a prominent role and resists oxidative stress in the development of renal cancer. The endogenous antioxidants GPx and GR, are defined as crucial enzymes in the antioxidant system of the kidneys. The main purpose of this study is to determine the effect of AZA, a carbonic anhydrase classical enzyme inhibitor in the renal cancer cell line CAKI-2 to evaluate the GPx and GR enzyme activities. The optimal dose of AZA was found to be 8.65 µM at the 48th hour by WST-1 cytotoxicity test. ELISA test was performed to determine the effect of AZA on CA-IX enzyme in CAKI-2 cells. All measurements were performed at 340 nm by Epoch™ Microplate Spectrophotometer using "Glutathione Reductase Assay Kit" and "Glutathione Peroxidase Activity Assay Kit". After AZA application, an increase was observed in GR and GPx enzyme activities (p≤0.05). As a consequence, AZA may be an important therapeutic agent for the glutathione mechanism related to renal cancer. Our study makes a valuable contribution to the literature due to the importance of the CA-IX enzyme related to renal cancer. The investigation of other endogenous antioxidant enzymes in renal cancer may be designed for further prospective studies.

Key Words: Acetazolamide. Carbonic anhydrase. Glutathione peroxidase. Glutathione reductase. Renal Cancer.

Geliş Tarihi: 02.Haziran.2022

Kabul Tarihi: 30.Haziran.2022

Dr. Özen ÖZENSOY GÜLER
Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı,
Ankara.
Tel: 0312 324 15 55
E-posta: oozensoy@hotmail.com

Yazarların ORCID Bilgileri:

Emine TERZİ: 0000-0001-9106-3848
Beyza Ecem ÖZ BEDİR: 0000-0002-0596-834X
Özen ÖZENSOY GÜLER: 0000-0003-0389-9624

Kanser ilerlemesi ve tedaviye direncin önemli sebeplerinden birisi yüksek seviyelerdeki reaktif oksijen türlerinin (ROS)¹. Sitokrom p450 sistemi hücrel ROS üretimine sebep olur ve bu durum kanser gelişiminde etkin rol oynar. Hücreler ROS moleküllerini uzaklaştırmak ve bu moleküllerin sebep olduğu etkileri onarmak için antioksidan enzimleri devreye sokar^{2,3}. Antioksidanlar, ROS'un oksidatif süreçlerini, zararlı etkilerini azaltmak için insan vücudunda hayati bir rol oynamaktadır⁴ ve endojen/ekzojen olmak üzere iki grupta sınıflandırılır⁵.

Endojen antioksidanlardan, glutatyon redüktaz (GR) ve glutatyon peroksidaz (GPx) hücrel redoks kontrolünde rol oynayan glutatyon mekanizmasının bileşenleridir⁶. GR, oksitlenmiş glutatyonu (GSSG), indirgenmiş glutatyon (GSH) dönüştüren, NADPH tarafından indirgenen, prostetik grup olarak iki FAD molekülü içeren bir flavoproteindir ve hücrelerde yeterli düzeyde GSH'ın bulunmasını sağlar. Ayrıca bu enzim, organizmayı kimyasal ve oksidatif strese korur⁷. GPx ise hidrojen peroksiti (H_2O_2), suya (H_2O) ve alkole dönüştüren önemli bir hücre içi enzimdir. GPx, lipid peroksidasyonunu inhibe ederek hücreleri oksidatif strese korur⁸. Sitolitik bir protein olan GPx'ler GSH'ı GSSG'ye çevirerek ROS'un detoksifikasyonunda önemli bir rol oynar ve yüksek seviyelerde ROS altında aktive olan ilk enzim olduğu bilinmektedir⁹.

Kanserde düşük oksijen miktarı nedeniyle glikozun oksidatif fosforilasyonu bozulur ve bu durum laktik asit oluşumuna yol açar. Önemli bir enzim ailesi olan karbonik anhidraz enzim ailesi (CA, E.C.4.2.1.1) de, en basit kimyasal reaksiyonlardan biri olan karbondioksitin (CO_2), bikarbonat (HCO_3^-) ve protona (H^+) dönüşümünü katalize ederek kanser mikroçevresinin asidifikasyonunu daha da artırır. Bu sebeple CA inhibitörlerinin klinik kullanımı, son yıllarda oldukça dikkat çekmektedir. Biyosentetik reaksiyonlarda ve tümörögenizde önemli fizyolojik rollere sahip olmalarından dolayı, CA enzim ailesinin farklı izoformlarının inhibitörleri; glokom, retinopati, hemolitik anemi, epilepsi, obezite ve kanser dahil olmak üzere çeşitli hastalıkların tedavisi için klinikte uygulamaya başlanmıştır^{10, 11}. Asetazolamid (AZA), 1956 yılından beri araştırılmakta olup klinikte kullanılan, en iyi bilinen CA inhibitörüdür ayrıca bu ilacın konjugatları metastatik böbrek kanseri tedavisi için umut verici ajanlara aday gösterilmektedir¹².

ROS'un zararlı etkilerine karşı koyan antioksidan enzimler böbreklerde mevcuttur. Böbreklerdeki antioksidan sistem GSH ve ROS'u katalitik olarak daha az zararlı formlara dönüştüren enzimler içerir. GPx ve GR, böbreklerin antioksidan yeteneğine katkıda bulunan glutatyon bağımlı enzimlerdir¹³. Böbreklerde ekspresyonunun yüksek olduğu bilinen bir diğer enzim olan CA-IX da önemli bir tümör belirteci olup renal kanserde yüksek ekspresyon göstermektedir. CA-IX enziminin AZA ile inhibisyonu ortam asiditesini değiştirerek kanser mikroçevresinin pH'sı üzerinden glutatyon mekanizmasını etkileyeceğini düşünmekteyiz. Hem glutatyon mekanizmasının hem de CA-IX'un renal kanserdeki öneminden dolayı bu çalışmada, klinikte kullanılan bir CA inhibitörü olan AZA'nın renal kanser hücrelerinde glutatyon enzimleri üzerine olan etkisini incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Hücre Kültürü

CAKI-2 berrak hücreli renal karsinom hücre hattı Bilkent Üniversitesi'nden temin edilmiştir. Hücreler, %10 Fetal Bovin Serum (FBS, sıcaklık inaktif, Capricorn, CP17-1756), %1 penisilin-streptomisin (Capricorn, CP17-1828) ve %1 non-esansiyel aminoasit (Biowest, MS00LD2019) içeren Low Glucose DMEM (Diagnovum, D823) besiyerinde 37 °C ve %5 CO_2 koşullarında büyütülmüştür. Besiyeri, hücrelerin canlılıklarını koruyabilmesi için her iki günde bir değiştirilmiştir. Hücreler %80-90 yoğunluğa ulaştığında pasajlama işlemi yapılmıştır. Pasajlama işleminde, hücreleri kaldırmak için Tripsin-EDTA (Gibco, 25200-056) solüsyonu kullanılmıştır.

İnhibitör Hazırlanması

Çalışmada kullanılan inhibitör olan AZA (Sigma, BCBZ9159), konsantrasyonu 300 μM olacak şekilde DMSO içerisinde çözülerek stok çözelti olarak hazırlanmıştır. Daha sonra 24. ve 48. saatlerde; 0, 2.5, 5, 10, 25, 50, 100 μM 'lık konsantrasyonlarda hazırlanıp test edilmiştir.

Sitotoksosite Analizi

AZA'nın hücreler üzerindeki uygun dozunun belirlenmesi için WST-1 testi yapılmıştır. Bu canlılık testinin prensibi hücrel mitokondriyal dehidrojenazlar tarafından tetrazolyum tuzu olan WST-1'in formazan kristallerine dönüşmesi esasına dayanır. Canlı hücrelerin sayısı ne kadar fazla ise mitokondriyal dehidrojenazların aktivitesi de o kadar yüksek olur ve bu da oluşan formazan boyasının miktarını artırır¹⁴.

WST-1 testi için CAKI-2 hücreleri 96 kuyucuklu plakelere ekilip inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyondan sonra hücrelere sırasıyla 0, 2.5, 5, 10, 25, 50, 100 μM 'lık konsantrasyonlarda hazırlanan AZA uygulanmıştır. Ölçüm 24. ve 48. saatlerde yapılmıştır. İnhibitörün çözdürüldüğü DMSO'nun etkisini ortadan kaldırmak için negatif kontrol kuyucuklarına besiyeri ile birlikte AZA'nın çözdürüldüğü oranda DMSO da eklenmiştir. Her bir kuyucuğa 10 μL WST-1 solüsyonu (Cayman Chemical, 10008883) ilave edilip 37 °C'de 2-4 saat inkübasyon gerçekleştirilmiştir. İnkübasyon sonrası 450 nm dalga boyunda ölçüm yapılarak hücreler için uygun olan inhibitör konsantrasyonu belirlenmiştir.

Hücrelerin canlılık değerleri hesaplanırken;

$$\% \text{ Canlılık} = \frac{(\text{Ort. absorbans}_{\text{inhibitör}} \times 100) \div \text{Ort. absorbans}_{\text{kontrol}}}{100}$$

İnhibisyon değeri hesaplanırken;

Glutasyon Mekanizmasında CA-IX İnhibisyonu

% İnhibisyon = $100 - ((\text{Ort. absorban}_{\text{inhibitör}} \times 100) \div \text{Ort. absorban}_{\text{kontrol}})$ formülü kullanılmıştır.

Sonrasında bulunan inhibitör konsantrasyonu değerleri Graphpad Prism 9.1.0 programına girilerek grafiğe dönüştürülmüş ve hücrelerin % 50'sini inhibe eden inhibitör dozu (IC₅₀) değeri hesaplanmıştır.

Hücre Lizatı Hazırlanması

Hücre lizatı hazırlamak için öncelikle hücreler fosfat tamponlu tuz çözeltisi (PBS) ile yıkanmış sonrasında ise 50 mM Tris, 150 µM NaCl, %1 NP-40 (Intron Biotechnology, IBS-BN015) ve proteinaz inhibitor faktörü (Intron Biotechnology, PIC001) içeren lizis tamponu ile lize edilmiştir. Lizis tamponu hazırlanıp pH'sı 6.0 olarak ayarlanmıştır. Hücreler lize edildikten sonra santrifüj edilmiştir (+4°C, 17000 g, 15 dk). Daha sonra, süpernatant kısmı alınmış ve iki kez PBS ile yıkanmıştır.

ELISA

CAKI-2 hücre hattında AZA'nın CA-IX düzeylerinde yaptığı değişimi belirlemek için ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) yöntemi kullanılmıştır. Çalışmada BT Lab marka Human Carbonic Anhydrase IX ELISA Kit (E2273Ha) kullanılmıştır. ELISA protokolü için öncelikle standart çözeltiler hazırlanmıştır. Standart çözelti 20 ng/mL standart stok solüsyon oluşturmak için 120 µL standardı (40 ng/mL) ve 120 µL standart seyrelticiyi içerir. Standart stok solüsyonu 1: 2 oranında dilüe edilerek sırasıyla 10 ng/mL, 5 ng/mL, 2.5 ng/mL ve 1.25 ng/mL standart çözeltiler elde edilmiştir. Standart koyulacak olan kuyucuklara tüm standartlar 50 µL olarak eklenmiştir. Örneklerin konulacağı kuyucuklara 40 µL numune eklenmiş daha sonra 10 µL biyotinlenmiş anti-CA-IX antikor eklenmiştir. Ardından tüm kuyucuklara 50µL Streptavidin-HRP eklenmiş ve 37°C'de 60 dk inkübasyon yapılmıştır. İnkübasyon sonrası kuyucuklar 5 kez yıkama tamponu ile yıkanmıştır. Daha sonra her bir kuyucuğa 50 µL substrat solüsyonu A ve 50 µL substrat solüsyonu B eklenmiş. 37°C'de karanlıkta 10 dk inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonrası her kuyucuğa 50 µL durdurma solüsyonu eklenmiş ve ardından Epoch Microplate Reader cihazında 450 nm'de okuma yapılmıştır.

Glutasyon Redüktaz ve Peroksidaz Aktivitesinin Ölçümü

GR ve GPx aktivitelerinin ölçümü için sırasıyla Glutathione Reductase Assay Kit (Sigma, 124M4055V) ve Glutathione Peroxidase Cellular Activity Assay Kit (Sigma, SLBH8190V) kullanılmıştır. GR aktivitesi ölçülürken kör küveti için 500 µL Oxidized Glutathione, 50 µL NADPH, 450 µL Assay Buffer kullanılmıştır. Örnek küveti için 500 µL Oxidized Glutathione, 50 µL NADPH, 400 µL Assay

Buffer ve 50 µL hücre lizatı kullanılmıştır. GPx aktivitesinin ölçümü için ise kör küveti için 940 µL GPx Assay Buffer, 50 µL NADPH Assay Reagent ve 10 µL Tert-Bütil Hidroperoksit (t-Bu-OOH) kullanılmıştır. Örnek küveti için 910 µL GPx Assay Buffer, 50 µL NADPH Assay Reagent, 30 µL hücre lizatı 10 µL Tert-Bütil Hidroperoksit (t-Bu-OOH) kullanılmıştır. Örnekler Epoch™ Microplate Spectrophotometer cihazında 340 nm'de okutulmuştur.

GR ve GPx aktiviteleri;

$$(\Delta A_{340} \times DF) / (6,22 \times V)$$

ΔA_{340} : 340 nm'de ölçülen 1 dk'daki absorban değişimi

DF: Dilüsyon Faktörü

V: Örnek hacmi

formülüne göre hesaplanmıştır.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz GraphPad Prism 9.1.0 programında Student's t testi kullanılarak yapılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi p≤0.05 olarak kabul edilmiştir.

Bulgular

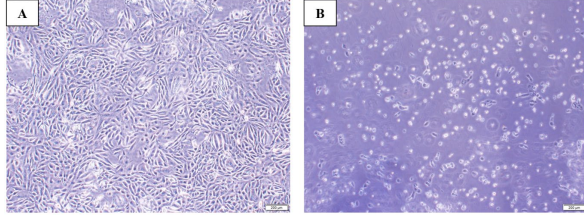
WST-1 Sonuçları

CAKI-2 hücrelerine 24. ve 48. saat dilimlerinde 0, 2.5, 5, 10, 25, 50 ve 100 µM dozlarında AZA uygulaması yapılmış ve hücreler için uygun olan sitotoksik doz belirlenmiştir. WST-1 sonuçlarına göre AZA ile 24 saat muamele edilen CAKI-2 hücreleri için 100, 50, 25, 10, 5, 2.5, 0 konsantrasyonlarında sırasıyla canlılık oranları %100, %98.6, %96.1, %90.5, %84.2, %72.8, %70 olarak bulunmuştur. AZA ile 48 saat muamele edilen CAKI-2 hücreleri için 100, 50, 25, 10, 5, 2.5, 0 konsantrasyonlarında sırasıyla canlılık oranları %100, %100, %67, %35.5, %32.2, %29.2, %25 olarak bulunmuştur (**Tablo I**). Bu sonuçlara göre, CAKI-2 hücreleri için uygulanacak AZA konsantrasyonu 8,65 µM olarak belirlenmiştir.

Tablo I. AZA konsantrasyonlarının 24. ve 48. saatte hücre canlılığı üzerine etkisi

AZA (µM)	Hücre Canlılığı 24. saat (%)	Hücre Canlılığı 48. saat (%)
0	100	100
2,5	98,6	100
5	96,1	67
10	90,5	35,5
25	84,2	32,2
50	72,8	29,2
100	70	25

Hücrelerin yapısını incelemek amacıyla 48 saatlik AZA uygulamasından sonra Inverted mikroskop kullanılmıştır ve iğsi yapıda bir morfolojiye sahip olan CAKI-2 hücrelerinin bu süre sonunda sayısının azalarak hücre morfolojilerinin iğsi yapıdan farklılaştığı gözlemlenmiştir (Şekil 1).

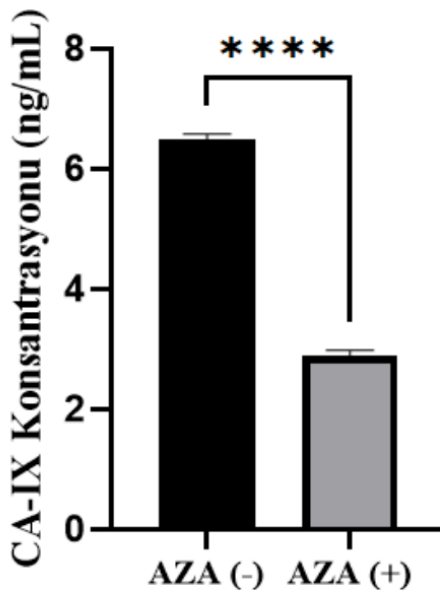


Şekil 1.

AZA uygulaması öncesi ve sonrası CAKI-2 hücrelerine ait inverted mikroskop görüntüleri. A) CAKI-2 hücrelerinin AZA uygulanmadan önceki görüntüsü B) CAKI-2 hücrelerinin AZA uygulandıktan 48 saat sonraki görüntüsü (Bar= 200 µm).

ELISA Sonuçları

CAKI-2 hücrelerinde AZA uygulanmasının CA-IX üzerine olan etkisinin belirlenmesi için ELISA testi yapılmıştır. AZA uygulanan ve uygulanmayan hücrelerdeki absorban değerleri ölçülerek CA-IX düzeylerindeki değişim belirlenmiştir. Yapılan ölçümler sonucu AZA uygulanmamış CAKI-2 hücrelerinde CA-IX konsantrasyonu 6.48 ng/mL, AZA uygulanmış CAKI-2 hücrelerinde ise 2,88 ng/mL olarak bulunmuştur (Şekil 2). AZA uygulanan CAKI-2 hücrelerinde CA-IX düzeylerinin anlamlı olarak azaldığı görülmüştür ($p \leq 0.0001$).

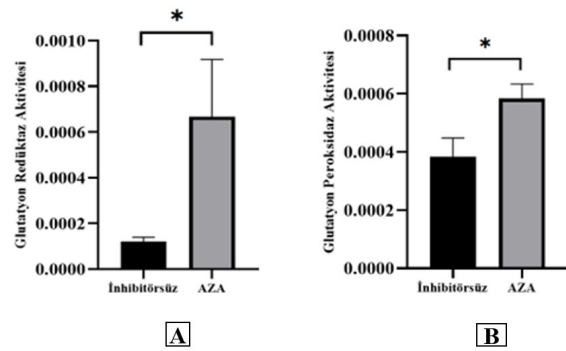


Şekil 2.

*AZA uygulanan ve uygulanmayan CAKI-2 hücrelerinde CA-IX konsantrasyonları (****: $p \leq 0.0001$).*

Glutasyon Redüktaz ve Peroksidaz Aktivitelerinin Ölçümü

AZA'nın CAKI-2 hücrelerinde GR üzerine olan etkisinin belirlenmesi için spektrofotometrik olarak enzim aktivitesi ölçümü yapılmıştır. AZA uygulanan CAKI-2 hücrelerinde uygulanmayanlara göre GR aktivitesinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yükseldiği görülmüştür ($p \leq 0.05$). AZA'nın CAKI-2 hücrelerinde GPx üzerine olan etkisinin belirlenmesi spektrofotometrik olarak enzim aktivitesi ölçümü yapılmıştır. AZA uygulanan CAKI-2 hücrelerinde uygulanmayanlara göre GPx aktivitesinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yükseldiği görülmüştür ($p \leq 0.05$) (Şekil 3).



Şekil 3.

AZA uygulamasının glutasyon mekanizması üzerine olan etkisi. A) AZA uygulamasının GR aktivitesi üzerine olan etkisi B) AZA uygulamasının GPx aktivitesi üzerine olan etkisi (: $p \leq 0.05$).*

Tartışma ve Sonuç

Renal hücreli karsinom (RCC), renal tübüler epitel hücrelerinden köken alan ve birincil renal neoplazilerin % 85'ini kapsayan bir kanser türüdür¹⁵. Renal asidifikasyondan sorumlu CA-IX enzimi hücre dışı asidik pH'ı koruyarak kanser hücrelerinin büyümesine ve metastaz yapmasına yardımcı olur. Bu süreçte hücre içi nötral pH'ı korumak için tümör hücrelerinden elimine edilmesi gereken fazla proton ve CO₂ üretilir^{16,17}. Bu sürecin tetiklediği oksidatif stres ve antioksidan savunma sistemindeki zayıflama renal hücre karsinomunun gelişimine katkıda bulunur¹⁸. Bu antioksidan sistemdeki en önemli enzimler olan GR ve GPx'deki aktivite değişikliklerinin gösterilmesi tümör bağımlı bir enzim olan CA-IX ile olan direkt ilişkisini düşündürmektedir.

Böbreklerin antioksidan sistemi, glutasyon enzim sistemi ve ROS'u katalitik olarak daha az zararlı formlara dönüştüren enzimleri içermektedir¹³. Bu çalışmadaki amacımız, bir CA inhibitörü olan AZA'nın renal kanser hücrelerine uygulanarak GR ve

Glutasyon Mekanizmasında CA-IX İnhibisyonu

GPx enzim aktivitesi üzerine olan etkilerinin belirlenmesidir. Tümör ilişkili bir CA izoenzimi olan CA-IX renal kanserde yüksek aktivite gösteren bir biyobelirteçtir¹⁹. Biz de çalışmamızda bu amaçla CA-IX ekspresyonunun yüksek olduğu renal kanser hücre hattı olan CAKI-2 hücre hattında AZA'nın glutasyon enzimleri üzerine olan etkisini inceledik.

Oksidatif stres DNA hasarına sebep olarak hücre içi sinyal iletim yollarını etkiler, hücre proliferasyonu ve migrasyonunu artırdığı için böbrek kanseri gelişiminde de önemli rol oynar²⁰. Ganesamoni ve ark.'ları renal kanser hastalarında oksidatif stres seviyelerinin arttığını belirlemiştir²¹. Antioksidan sistemin önemli enzimlerden olan GR ve GPx renal kanserde çalışılmış ve önemli bulgular elde edilmiştir. Pirinççi ve ark.ları renal kanser hastalarında kontrol grubuna göre düşük düzeyde GPx ve GR enzim düzeyleri saptamıştır²². Lusi ve ark.'ları, evre I ve evre II renal karsinomda düşük GPx ve GR enzim düzeyleri bulmuştur ve RCC'nin farklı evrelerinde glutasyon antioksidan sisteminde çeşitli varyasyonların bulunduğunu göstermiştir²³. Pljesa-Ercegovac ve ark.'ları tarafından renal kanserde GPx ve GR seviyelerinin sağlıklı dokuya kıyasla azaldığı belirtilmiştir²⁴. Cheng ve ark.'ları GPx1'in yüksek ekspresyonunun renal hücre karsinomunun kötü prognozuna sebep olduğunu doğrulamıştır. Ayrıca bu grup GPx1'in, berrak hücreli renal karsinom (ccRCC) hastalarının teşhisi ve prognozu için umut verici bir biyobelirteç olma potansiyeline sahip olduğunu belirtmiştir²⁵. Biz de çalışmamızda renal kanser hücrelerine bir CA inhibitörü olan AZA'yı uyguladığımızda GR ve GPx seviyelerinde anlamlı bir artış olduğunu gözlemledik ve AZA'nın bir inhibitör olarak kullanımının glutasyon mekanizması üzerine olan etkisini gösterdik.

Kanser mikroçevresinin asidik özellik kazanmasında önemli bir rolü olan CA-IX izoenzimi renal kanserde yüksek ekspresyonu sebebiyle oldukça dikkat çekmektedir. Renal kanserin gelişiminde glutasyon enzim sisteminin önemi CA-IX'un yüksek ekspresyonu ile birlikte değerlendirildiğinde çalışmamız öncü çalışma niteliği taşımaktadır. Çalışmamızda CA-IX izoenziminin glutasyon sistem ile ilişkisi gösterilmiş olup bundan sonraki yapılacak çalışmalarda, CA-IX inhibisyonunun renal kanserde glutasyon mekanizması hariç diğer antioksidan sistemler üzerine etkisinin gösterilecek olması da oksidatif strese karşı dirençte bu izoenzimin önemini ortaya çıkaracaktır.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Çalışmada hücre kültürü çalışması olduğu için etik kurul onay bilgisine ihtiyaç duyulmamıştır.

Araştırmacı Katkı Beyanı:

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

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Yazarlar finansal desteği kendi bütçelerinden sağlamışlardır.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Kumari S, Badana AK, Malla R. Reactive oxygen species: a key constituent in cancer survival. *Biomarker Insights*. 2018; 13:1177271918755391.
2. Saikolappan S, Kumar B, Shishodia G, Koul S, Koul HK. Reactive oxygen species and cancer: A complex interaction. *Cancer letters*. 2019; 452:132-143.
3. Veith A, Moorthy B. Role of cytochrome P450s in the generation and metabolism of reactive oxygen species. *Current opinion in toxicology*. 2018; 7, 44-51.
4. Gulcin İ. Antioxidants and antioxidant methods: An updated overview. *Archives of toxicology*. 2020; 94(3):651-715.
5. Harris IS, DeNicola GM. The complex interplay between antioxidants and ROS in cancer. *Trends in cell biology*. 2020; 30(6):440-451.
6. Couto N, Wood J, Barber J. The role of glutathione reductase and related enzymes on cellular redox homeostasis network. *Free radical biology and medicine*. 2016; 95:27-42.
7. Adwas AA, Elsayed A, Azab AE, Quwaydir FA. Oxidative stress and antioxidant mechanisms in human body. *J. Appl. Biotechnol. Bioeng*. 2019; 6(1):43-47.
8. Ighodaro OM, Akinloye OA. First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid. *Alexandria journal of medicine*. 2018; 54(4):287-293.
9. Ali SS, Ahsan H, Zia MK, Siddiqui T, Khan FH. Understanding oxidants and antioxidants: Classical team with new players. *Journal of food biochemistry*. 2020; 44(3):e13145.
10. Supuran CT. Carbonic anhydrase inhibitors and their potential in a range of therapeutic areas. *Expert opinion on therapeutic patents*. 2018; 28(10):709-712.
11. Kumar S, Rulhania S, Jaswal S, Monga V. Recent advances in the medicinal chemistry of carbonic anhydrase inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2021; 209: 112923.
12. Cazzamalli S, Dal Corso A, Neri D. Acetazolamide serves as selective delivery vehicle for dipeptide-linked drugs to renal cell carcinoma. *Molecular cancer therapeutics*. 2016; 15(12):2926-2935.
13. Pavlović I, Pejić S, Radojević-Škodrić S, Todorović A, Stojiljković V, Gavrilović L, Popović N, Basta-Jovanović G, Džamić Z, Pajović SB. The effect of antioxidant status on overall survival in renal cell carcinoma. *Archives of Medical Science*. 2020; 16(1): 94.
14. <https://www.sigmaaldrich.com/technicaldocuments/protocols/biology/roche/cell-proliferation-reagent-wst-1.html>. 9 Nisan 2021.
15. Nabi S, Kessler ER, Bernard B, Flaig TW, Lam ET. Renal cell carcinoma: a review of biology and pathophysiology. *F1000Research*. 2018; 7:307.
16. Ivanov, S., Liao, S. Y., Ivanova, A., Danilkovitch-Miagkova, A., Tarasova, N., Weirich, G., Stanbridge, E. J. Expression of hypoxia-inducible cell-surface transmembrane carbonic anhydrases in human cancer. *The American journal of pathology*, 2001; 158(3), 905-919.
17. Pastorekova, S., Ratcliffe, P. J., & Pastorek, J. (2008). Molecular mechanisms of carbonic anhydrase IX-mediated pH regulation under hypoxia. *BJU international*, 101, 8-15.

18. Ho WJ, Simon MS, Yildiz VO, Shikany JM, Kato I, Beebe-Dimmer JL, CetnarJP, Bock CH. Antioxidant micronutrients and the risk of renal cell carcinoma in the Women's Health Initiative cohort. *Cancer*. 2015;121(4):580-588.
19. Liao SY, Aurelio ON, Jan K, Zavada J SE. Identification of the MN/CA9 protein as a reliable diagnostic biomarker of clear cell carcinoma of the kidney. *Cancer Res*. 1997; 57(14):2827-31.
20. Frederiks WM, Bosch KS, Hoeben KA, van Marle J, Langbein S. Renal cell carcinoma and oxidative stress: the lack of peroxisomes. *Acta histochemica*. 2010; 112(4), 364-371.
21. Ganesamoni R, Bhattacharyya S, Kumar S, Chauhan A, Mete UK, Agarwal MM, Mavuduru R, Kaushik G, Mandal AK, Singh SK. Status of oxidative stress in patients with renal cell carcinoma. *J Urol*. 2012;187:1172-6.
22. Piriñçi N, Kaba M, Geçit İ, Güneş M, Yüksel, MB, TanıkS, Arslan A, Demir, H. Serum prolidase activity, oxidative stress, and antioxidant enzyme levels in patients with renal cell carcinoma. *Toxicology and Industrial Health*. 2016; 32(2):193-199.
23. Lusini L, Tripodi SA, Rossi R, Giannerini F, Giustarini G, Del Vecchio MT, Barbanti G, Cintorino M, Tosi P, Di Simplicio P. Altered (glutathione anti-oxidant metabolism during tumor progression in human renal-cell, carcinoma. *Int. J. Cancer*. 2001;91:55-59.
24. Pljesa-Ercegovac M, Mimic-Oka J, DragicevicD, Savic-Radojevic A, Opacic M, Pljesa S, Radosavljevic R, Simic T. Altered antioxidant capacity in human renal cell carcinoma: role of glutathione associated enzymes. In *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2008;26(2):175-181.
25. Cheng, Y, Xu T, Li S,Ruan H. GPX1, a biomarker for the diagnosis and prognosis of kidney cancer, promotes the progression of kidney cancer. *Aging (Albany NY)*. 2019; 11(24):12165.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Nadir Bir Hastalık Olan Tekrarlayan Polikondrit İle Takip Ettiğimiz Hastalarımızın Klinik Özellikleri: Tek Merkez Deneyimi*

Burcu YAĞIZ¹, Belkıs Nihan COŞKUN¹, Seda ÇELİK², Yavuz PEHLİVAN¹, Hüseyin Ediz DALKILIÇ¹

¹ Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Bursa.

² Cizre Dr. Selahattin Cizrelioğlu Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Şırnak.

ÖZET

Tekrarlayan polikondrit (TP), özellikle kulaklar, burun, gözler, eklemler ve solunum yolu olmak üzere vücuttaki kıkırdaklı yapıları ve diğer dokuları etkileyen, immün aracılı, sistemik inflamatuvar, dejeneratif bir hastalıktır. TP'nin hedef dokuları sadece kıkırdak içeren yapılar olmayıp, deri, böbrek, kalp ve merkezi sinir sistemi gibi kıkırdak içermeyen yapılar da etkilenir. Nadir bir hastalık olması nedeniyle epidemiyolojisi konusunda veriler yetersizdir. Sıklıkla 40-60 yaşları arasında görülür. Erkekler ve kadınlar eşit olarak etkilenir. Klinik özellikleri hastalar arasında değişkenlik göstermektedir. Hastalığın nadir görülmesi ve geniş klinik yelpazesi sıklıkla yanlış tanıya veya tanıda gecikmeye yol açar. TP'nin erken teşhisi ve hızlı tedavisi, ilişkili komplikasyonları ve ölümü önlemek, prognozu iyileştirmek için kritik öneme sahiptir. Tedavi seçenekleri arasında glukokortikoidler, dapson, hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (DMARDs) ve biyolojik ajanlar yer alır. Prognoz, organ hasarının ciddiyetine bağlı olarak klinik tablo kadar heterojendir. TP tanısı ile izlediğimiz 10 hastanın ortalama hastalık başlama yaşı 49,5±4,1 idi. Semptom başlangıcı ile tanı arası süre ortalama 3 aydı (2-60). Hastaların %80'i erkekti. En sık rastlanan klinik bulgu aurikuler kondrit (%100). Hastaların tümü tedavileri sırasında en az bir kez oral prednizolon aldı. İki hastaya intravenöz metilprednizolon uygulandı. Bir hastada DMARDs yanıtı olmadığı nedeniyle infliximaba geçildi. Bir hasta pnömosepsis nedeniyle kaybedildi. Bu yazıda, TP'nin patogenezi, klinik seyri, teşhisi ve tedavisi ile ilgili mevcut bilgilere genel bir bakış sunarak nadir görülen ancak pek çok sistemi etkileyebilen bu hastalıkla ilgili hekimler arasındaki farkındalığı artırmayı amaçladık.

Anahtar Kelimeler: İnflamasyon. Kıkırdak. Nadir. Tekrarlayan polikondrit. Sistemik.

Clinical Characteristics of Our Follow-Up Patients with the Rare Disease Relapsing Polychondritis: A Single-Center Study

ABSTRACT

Relapsing polychondritis (RP) is an immune-mediated, systemic inflammatory and degenerative disease that affects cartilaginous structures particularly the ears, nose, eyes, joints, and respiratory tract and other tissues in the body. RP targets non-cartilaginous structures such as skin, kidney, heart, and the central nervous system in addition to cartilage-containing structures. Since it is a rare disease, data on its epidemiology are insufficient. It is prevalent between the ages of 40 and 60. Men and women are affected equally. Clinical characteristics vary among patients. The disease's rarity and broad clinical spectrum frequently result in misdiagnosis or delayed diagnosis. To prevent related complications and death, and to improve prognosis, early diagnosis and timely treatment of RP are crucial. Glucocorticoids, dapson, disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs), and biologics are available as treatment options. The prognosis, such as the clinical presentation, varies depending on the extent of organ damage. 10 patients with RP had a mean onset age of 49.5±4.1. The median time between symptom onset and diagnosis was 3 months (2-60). 80% of the patients were male. The most frequent clinical manifestation is auricular chondritis (100%). During treatment, oral prednisolone was administered to all patients at least once. Intravenous methylprednisolone was administered to two patients. Due to ineffectiveness of DMARDs, one patient was switched to infliximab. A patient died due to pneumosepsis. This article aims to increase clinicians' awareness of this rare disease that can affect multiple systems by providing an overview of its pathogenesis, clinical course, diagnosis, and treatment.

Key Words: Inflammation. Cartilage. Rare. Relapsing polychondritis. Systemic.

Geliş Tarihi: 03.Haziran.2022
Kabul Tarihi: 06.Temmuz.2022

* Uludağ İç hastalıkları Kış Kongresinde (Mart 2019) poster bildirisi olarak sunulmuştur.

Dr. Burcu YAĞIZ
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Romatoloji Bilim Dalı, Bursa.
Tel:0533 374 06 63
E-posta: burcuyilmaz_84@hotmail.com

Yazarların ORCID Bilgileri:
Burcu YAĞIZ: 0000-0002-0624-1986
Belkıs Nihan COŞKUN: 0000-0003-0298-4157
Seda ÇELİK: 0000-0002-0177-6682
Yavuz PEHLİVAN: 0000-0002-7054-5351
Hüseyin Ediz DALKILIÇ: 0000-0001-8645-2670

Tekrarlayan polikondrit (TP), başlıca üst ve alt solunum yolları, kulaklar ve gözler üzere kıkırdak ve proteoglikandan zengin dokuların inflamasyon epizotları ile seyreden yanı sıra eklemeleri, cildi, böbrekleri, kardiyovasküler ve merkezi sinir sistemini de tutabilen sistemik, inflamatuvar, immün aracılı bir hastalıktır¹. TP her iki cinsiyeti eşit olarak etkiler. 50 yaş ve üzerindeki yetişkinlerde görülme eğilimi artsa da tüm yaş gruplarında ve etnik kökenlerde hastalık bildirilmiştir².

Nadir bir hastalık olması nedeniyle TP'nin epidemiyolojisi hakkında pek çok şey bilinmemektedir. En sık beyaz ırkta görülür. Literatürde yıllık insidansı milyonda 3.5-9 vaka olarak rapor edilmiştir^{3,4}. TP çocuklukta ortaya çıkabilmesine rağmen, başlangıç yaşı büyük olasılıkla 40 ila 60 yaşları arasındadır.

TP'nin etiyojisi bilinmemektedir ve birçok tetikleyici etken olduğu varsayılmaktadır. İnsan lökosit antijeni (HLA)-DR4 veya diğer HLA sınıf II alelleri ile ilişkisi alta yatan genetik yatkınlığa dair kanıtlardır. Ancak genetik katkı olsa da TP ailevi bir hastalık değildir. Kesin patogenezi aydınlatılamamış olup kıkırdak ve sklerada bol miktarda bulunan tip II kollajene ve tip IX, XI kollajen, matrilin-1 ve proteoglikan bileşenleri dahil olmak üzere kıkırdağın hücre dışı matris bileşenlerine karşı humoral ve hücresele immüniteyi içeren otoimmün yanıt patogenezinde suçlanmıştır⁵. Hastalığın seyri boyunca biyopsinin alındığı zamana göre histolojik bulgular değişir. Erken evrelerde immünoglobulin (Ig) G depozitleri, komplemanları içeren heterojen bir inflamatuvar infiltrat vardır ve kartilajda proteoglikan azalır. İnflamasyon ilerledikçe, fibröz doku ile çevrili kıkırdak adacıkları ortaya çıkar ve daha sonraki aşamalarda fibrozis baskın hale gelir⁶.

TP hastalarının üçte biri, bilinen bir sistemik vaskülit, bağ dokusu hastalığı veya başka bir otoimmün bozukluk, malign veya premalign bir durumla başvurur (Tablo I)^{5,7,8,9}. TP'li hastalarda özellikle yaşlı erkeklerde miyelodisplastik sendrom (MDS) prevalansı artmıştır¹⁰. Bu veriler göz önüne alındığında TP, tanımlanmış tek tip bir hastalıktan ziyade bir sendrom olarak düşünülebilir^{11,12}.

TP'nin klinik özellikleri ve seyri hastadan hastaya önemli ölçüde değişir, yanı sıra hastalığın seyri boyunca da hastalık şiddeti ve tutulumlarında farklılık gözlenir (Tablo II)^{10,13}. Hastalar arasında belirgin bir değişkenlik olduğundan, TP'nin klinik seyrini tahmin etmek zordur. Görülebilen hastalık paternleri 'epizodik hastalık, şiddeti değişkenlik gösteren smoldering hastalık, ölüme sonuçlanan fulminan hastalık, kendini sınırlayan benign hastalık' şeklindedir⁷.

Tablo I. TP ile ilişkili olarak bildirilen sistemik hastalıklar^{6,7}

Sistemik vaskülitler	ANCA ilişkili vaskülit, aortit, behçet sendromu, hepatit C, poliarteritis nodosa
Romatoid artrit	Seropozitif romatoid artrit, juvenil idiyopatik artrit
Sistemik otoimmün romatizmal hastalıklar ("Bağ dokusu hastalıkları")	Sistemik lupus eritematozus, sjögren sendromu, sistemik skleroz
Spondiloartritler	Ankilozan spondilit, reaktif artrit, psoriatik artrit
Hematolojik hastalıklar	Miyelodisplastik sendrom, lenfoma
Gastrointestinal hastalıklar	İnflamatuvar barsak hastalığı, primer biliyer siroz
Çeşitli inflamatuvar bozukluklar	Sweet sendromu, retroperitoneal fibrozis, meningoensefalit, ailevi akdeniz ateşi, sarkoidoz, HIV enfeksiyonu için antiretroviral tedavi ile bağışıklık restorasyonu

ANCA: Anti-nötrofil sitoplazmik antikor; HIV: İnsan immün yetmezlik virüsü

Tablo II. TP'nin hastalığın başlangıcında ve seyri sırasında klinik belirtileri

Klinik belirti	Hastalık başlangıcı (%)	Hastalık seyri (%)
Auriküler kondrit	43	89
Artrit	32	72
Nazal kondrit	21	61
Oküler inflamasyon	18	59
Laringotrakeal semptomlar	23	55
İşitmede azalma	7	40
Vestibüler disfonksiyon*	4	28
Mikrohematüri¶	15	26
Eyer burun*	11	25
Cilt*	4	25
Laringotrakeal striktür¶	15	23
Vaskülit*	2	14
Kreatinin artışı¶	7	13
Aort veya mitral yetersizliği*	0	12
Anevrizma¶	0	4

Toplam 337 hastadan oluşan üç büyük vaka serisinden ve incelemelerden elde edilen veriler⁷

*Veriler eksik veya McAdam ve ark. tarafından yapılan çalışmada rapor edilmemiş¹⁴

¶ Veriler yalnızca Michet ve ark. tarafından yapılan çalışmadan elde edilmiştir¹⁶

TP için tanı koyduracak herhangi bir spesifik laboratuvar ya da görüntüleme yöntemi yoktur, tanısı klinik ile konur². Erken dönemdeki hafif belirtiler genellikle uzun süre tanınmadan kalır. Tanı ancak auriküler inflamasyon, eyer-burun deformitesi veya

Tekrarlayan Polikondrit Tanılı Hastalarımızın Özellikleri

diğer kıkırdak yıkımı gibi klasik özelliklerin ortaya çıkmasından sonra konur.

Auriküler tutulum TP'nin en sık karşımıza çıkan bulgusudur ancak hava yolları, burun, gözler, kostalar, kalp damar sistemi, deri, eklemler, böbrek ve sinir sistemi dahil olmak üzere birçok anatomik alan ve organ tutulabilir⁸. Yorgunluk, halsizlik ve ateş gibi spesifik olmayan konstitüsyonel semptomlar da izlenebilir ve TP nedeni bilinmeyen ateş şeklinde prezente olabilir (Tablo III)⁷.

Tablo III. TP Klinik Özellikleri¹²

Kulak	Auriküler kondrit, işitme kaybı, kulak çınlaması, seröz otitis media, vestibüler disfonksiyon (vertigo, ataksi, bulantı, kusma)
Burun	Nazal kondrit, eyer burun deformitesi, rinore, burun kanaması
Solunum sistemi	Ses kısıklığı, öksürük, afoni, dispne, hırıltılı inspiratuar stridor, laringotrakeal striktür ve kollaps
Renal	Kreatinin yükselmesi, mikrohematüri, proteinüri, nekrotizan glomerülonefrit, glomerüloskleroz, IgA nefropatisi, tubulointerstiyel nefrit
Kas iskelet sistemi	Artrit, kostokondral kıkırdak hassasiyeti, yelken göğüs, dislokasyon
Kardiyovasküler sistem	Kalp kapak hastalığı, anevrizma, perikardit, vaskülit, koroner kalp hastalığı, taşikardi, atriyoventriküler blok
Deri*	Ürtiker, purpura, oral aft, anjiyoödem, eritema multiforme, eritema nodozum, livedo retikularis, pannikülit, yüzeysel flebit, dermatomyozit*
Nörolojik	Baş ağrısı, kraniyal nöropatiler, ensefalopatiler, nöbetler, hemipleji, ataksi
Genel	Ateş, yorgunluk, kilo kaybı, gece terlemesi, lenf düğümlerinin şişmesi

* Bazı belirtiler, TP veya ilişkili hastalık ile ilgili olabilir. İlişkili hastalıklar arasında sistemik lupus eritematosus, romatoid artrit, dermatomyozit, polianjiyitli granülomatosus, otoimmün tiroid hastalığı, spondiloartrit, inflamatuvar bağırsak hastalığı ve aseptik apseler bulunur.

Amacımız hematolojik malignite dahil birçok hastalıkla birarada olabilen bu nadir hastalık hakkında deneyimlerimizi sunmak ve farkındalık yaratmaktır.

Gereç ve Yöntem

2012-2018 yılları arasında TP tanısı alan tüm hastaların tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelendi. Tanıda McAdam kriterleri kullanıldı¹⁴. Tanı altı kriterden üçünün pozitif olmasıyla kesinleşti. Karşılaştırmada modifiye Damiani¹⁵ ve Michet¹⁶ kriter setlerinden yararlanıldı (Tablo IV). Kriterleri karşılamayan ve auriküler kondrit ile başvuran hastalar ise olası TP olarak değerlendirildi.

Tablo IV. TP Tanı Kriterleri

Yazar	Tanı Kriterleri	Koşul
McAdam kriterleri 1976¹⁴	1.Bilateral auriküler kondrit 2.Non-eroziv seronegatif poliartrit 3.Nazal kondrit 4.Oküler inflamasyon* 5.Solunum yolu kondrit** 6.Kohlear ve/veya vestibüler disfonksiyon***	3 ve üzerinde kriter varlığı
Modifiye (Damiani) kriterleri 1979¹⁵	1.En az 3 McAdam kriterinin bulunması 2.En az 1 ya da daha fazla McAdam kriterinin bulunması ve pozitif histopatoloji 3.Glukokortikoidlere ve/veya dapson'a yanıt veren en az 2 farklı anatomik bölgede kondrit	Kriterlerden herhangi biri
Michet kriterleri 1986¹⁶	1.Kulak, burun veya laringotrakeal kıkırdaklardan ikisinde inflamasyon varlığı 2.Yukarıdaki kıkırdaklardan birinde inflamasyon varlığı ve işitme kaybı, oküler inflamasyon, vestibüler disfonksiyon, seronegatif artrit' minor kriterlerinden ikisinin bulunması	Kriterlerden herhangi biri

* Konjonktivit, keratit, sklerit/episklerit, üveit

** Laringeal ve/veya trakeal kıkırdaklar

*** Nörosensoryel işitme kaybı, kulak çınlaması ve/veya baş dönmesi

Hastaların tanı yaşı, cinsiyeti, başvuru semptomları, tanıya kadar geçen süre, tam kan sayımı, inflamasyon belirteçleri, romatoid faktör (RF), anti siklik sitriline peptit (anti-CCP), anti-nükleer antikor (ANA), ekstrakte edilebilir nükleer antijen (ENA), anti-nötrofil sitoplazmik antikorlar (ANCA), tedavi protokolleri ve takipte hastalığın seyri ile ilgili veriler hasta dosyalarının geriye dönük taranması ile elde edildi.

Etik kurul onayı, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 2022-10/34 numaralı karar ile alındı.

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

Bulgular

Çalışma süresi boyunca 10 hasta TP tanısı aldı. Bir hasta her üç tanı kriterini karşılarken, iki hasta Michet ve Damiani kriterlerini, iki hasta ise sadece Michet kriterlerini karşıladı. Diğer beş hasta muhtemel TP

olarak sınıflandırıldı. Ortalama hastalık başlama yaşı 49,5±4,1 idi. İlk semptom başlangıcından tanıya kadar geçen süre ortanca 3 aydı (2-60). Kadın erkek oranı 2:10 idi. En sık rastlanan klinik bulgu auriküler kondritti (10 hasta, % 100). Hastalarda inflamatuvar belirteçlerden sedimantasyon ortalama 28,4±4,4 mm/h iken C-reaktif protein (CRP) ortanca 1,55 mg/dl (0,36-7,36) bulundu (Tablo V). Hastaların sadece ikisinde

anemi vardı, Hastaların hiçbirinde lökopeni, trombositopeni izlenmedi. On hastaya da tedavileri sırasında en az bir kez prednizolon verildi. Hastaların üçünde takibe gelmemeleri nedeniyle hastalık seyri değerlendirilemedi, kalan yedi hastanın sadece birinde takip süresince remisyon sağlanamadı. Bir hastada pnömosepsis nedeniyle eksitus görüldü.

Tablo V. Hastaların klinik prezentasyonları, laboratuvar sonuçları ve tedavileri.

No	Tanı Yaşı	Cinsiyet	Başvuru Semptomu	Tanı Öncesi Süre (Ay)	Sed (mm/h) CRP (mg/dl)	RF (U/ml) CCP ANCA ANA ve ENA	Tedavi	Sonuç (Son ziyaret)
1	51	E	Bilateral auriküler kondrit	3	Sed:54 CRP:1,6	RF:10,7 Anti-CCP:0,5 ANCA: Neg ANA: Poz (Titre yok) ENA: Bilinmiyor	NSAİİ, prednizolon oral, AZA, MTX	Remisyon
2 ^{Michet}	54	E	Sağ auriküler kondrit Artrit Konjonktivit	6	Sed:37 CRP:1,9	RF:10,7 Anti-CCP: Bilinmiyor ANCA: Bilinmiyor ANA: Bilinmiyor ENA: Bilinmiyor	Prednizolon oral ve IV, AZA, MTX, infliksimab**	Remisyon
3 ^{Michet, Damiani}	40	E	Sol auriküler kondrit Artrit Konjonktivit	3	Sed:41 CRP:1,2	RF:10,7 Anti-CCP: Bilinmiyor ANCA: Bilinmiyor ANA: Neg ENA: Bilinmiyor	Oral prednizolon, AZA, HCQ, kolşisin	Remisyon
4	38	E	Bilateral auriküler kondrit	60	Sed:15 CRP:0,6	RF:10,7 Anti-CCP: Bilinmiyor ANCA: Bilinmiyor ANA: Neg ENA: Bilinmiyor	Oral ve IV prednizolon, kolşisin, MTX	Remisyonunda değil
5 [*]	54	K	Sağ auriküler kondrit	3	Sed:33 CRP:0,9	RF:12,5 Anti-CCP: 0,5 ANCA: Neg ANA:1/100 EP ENA: Bilinmiyor	Oral prednizolon, MTX	Remisyon
6	49	E	Bilateral auriküler kondrit	2	Sed:23 CRP:7,3	RF:10,7 Anti-CCP: Bilinmiyor ANCA: Neg ANA: Neg ENA: Bilinmiyor	Prednizolon, AZA	Takipsiz
7 ^{Michet}	44	K	Sağ auriküler kondrit Konjonktivit Artrit	12	Sed:32 CRP:1,5	RF:9,4 Anti-CCP: 12 ANCA: Neg ANA: Bilinmiyor ENA: Bilinmiyor	Oral prednizolon, NSAİİ, MTX, AZA	Remisyon
8 ^{Mc Adam, Michet, Damiani}	62	E	Bilateral auriküler kondrit Nazal kondrit Artrit	-	Sed:21 CRP:5	RF:10,5 Anti-CCP: Bilinmiyor ANCA: Neg ANA: Poz (Titre yok) ENA: Bilinmiyor	Oral prednizolon, MTX, HCQ	Takipsiz
9	28	E	Bilateral auriküler kondrit	-	Sed:4 CRP:0,3	RF:12,5 Anti-CCP: Bilinmiyor ANCA: Neg ANA: Neg ENA: Bilinmiyor	Oral prednizolon, MTX, AZA, Leflunomid	Takipsiz
10 ^{Michet, Damiani}	75	E	Sağ auriküler kondrit Nazal kondrit Artrit	24	Sed:24 CRP:2,3	RF:10,4 Anti-CCP: 0,5 ANCA: Neg ANA:1/320 ENA: Bilinmiyor	Oral prednizolon, AZA, kolşisin	Eksitus (Pnömosepsis)

*Patolojisi olanlar.

**Auriküler kondriti yanı sıra konjonktivit ve eklem tutulumlarının da aktif seyretmesi ve AZA ile alerji gelişmesi nedeniyle infliksimab'a geçilmiştir. (n=10).

Sed: Sedimantasyon, CRP: C-Reaktif Protein, RF: Romatoid Faktör, anti-CCP: Anti Siklik Sitrüline Peptit, ANCA: Anti-nötrofil Sitoplazmik Antikorlar, ANA: Anti-nükleer antikor, ENA: Ekstrakte edilebilir nükleer antijen, NSAİİ: Non-steroid antiinflamatuvar ilaç, AZA: Azatioprin, HCQ: Hidroksiklorokin, MTX: Metotreksat, IV:İntravenöz

Tartışma ve Sonuç

TP klinik seyri değişken nadir görülen sistemik, inflamatuvar ve dejeneratif bir hastalıktır. TP'nin etiolojisi bilinmemektedir ve birçok tetikleyici olay varsayılmıştır. Travma (örn. kulak veya burun piercing), mikobakterium tüberkülozis gibi enfeksiyonlar ve gebelik gibi çeşitli tetikleyiciler TP'ye neden olabilmektedir¹¹. Bizim vakalarımızda etiolojide herhangi bir tetikleyici etken bulunamamıştır.

Auriküler kondrit bilateral veya unilateral ağrı, kızarıklık ve şişmeye neden olarak sıklıkla başvuru semptomu olarak karşımıza çıkar.^{8,17} Auriküler hastalığın başlangıcı akut veya subakut olabilir ve belirgin bir neden olmaksızın gelişebilir⁷. İlk dönemler yanlılıkla enfeksiyon tanısı konulabilir. İnflamasyon günler içinde azalabilir veya birkaç hafta sürebilir. Sürekli veya tekrarlayan ataklar, kıkırdağın yapısal bütünlüğünü kalıcı olarak değiştirerek "karnabahar kulak" görünümüne neden olabilir. Bizim çalışmamızda da auriküler kondrit literatürle uyumlu olarak hastaların hepsinde başvuru semptomuydu.

TP'de oküler dokular da inflamasyonun hedefidir ve sklerit/episklerit, üveit ve konjonktivit TP ilişkili sık görülen oküler semptomlardır^{18,19}. Daha az sıklıkla keratit, retinopati, optik nöropati, proptozis ve orbital inflamasyon da gözlenir. Oküler inflamasyon aynı zamanda TP'nin ilk belirtisi olabilir. Hastaların %20'si ise burunda tıkanıklık, kabuklanma, burun akıntısı ve kanaması belirtileri ile başvurabilir. Koku duyusu bozulabilir. Sürekli veya tekrarlayan inflamasyon epizotlarıyla ilişkili kıkırdak yıkımı, hastaların yaklaşık %10'unda başvuru sırasında ve %25'inde hastalık seyrinde karakteristik eyer burun deformitesinin ortaya çıkmasına neden olabilir^{2,7}. Bizim çalışmamızda hastalarımızın üçünde konjonktivit ve ikisinde nazal kondrit başvuru semptomları arasında yer aldı, eyer burun deformitesi izlenmedi.

Parasternal eklemlerin tutulumu TP için tipiktir. Artrit, hastaların üçte bir kadarında başvuru sırasında görülürken hastalık seyri sırasında periferik eklem tutulum oranları %50-70'lere çıkabilir. Özellikle, TP'deki periferik eklem hastalığı, romatoid artrit (RA) gibi alta yatan bir artrit ile ilişkili olmadığı sürece genellikle eroziv değildir. Çalışmamızda hastalarımızın beşinde artrit görülmüş olup bilateral el ve omuz artrit şeklinde prezente olmuşlardır. Hastalarımızdaki tutulum paterni nedeni ayırıcı tanı açısından bakılan RF ve anti-CCP değerleri normal saptanmıştır.

Doğrulamaya tanı testlerinin olmaması, tekrarlayan doğası ve heterojen semptomları nedeniyle TP'nin teşhis edilmesi genellikle zordur. Bununla birlikte, enfeksiyondan şüpheleniliyorsa (özellikle tek taraflı

kondriti olan hastalarda), tam kan sayımı, beyaz kan hücresi sayımı ve CRP gibi TP'yi taklit edebilecek diğer koşulları dışlamak için bazı testler gerekebilir. Öykü, muayene ve mevcut olabilecek diğer bulgulara bağlı olarak RA veya ANCA ile ilişkili vaskülit gibi inflamatuvar hastalıkların şüphesi varsa tanıyı netleştirmek için RF, anti-CCP ve ANCA istenebilir. Serolojik çalışmalarda, TP hastalarının %22 ila 66'sında değişen oranlarda ANA pozitifliği saptanmıştır^{14,20}. Sonuç olarak TP'de gözlenen ANA pozitiflik oranı düşüktür. Ancak TP'li bir hastada önemli bir ANA titresinin bulunması, (SLE), (MKDH), Sjögren sendromu veya edinilmiş miyelodisplazi gibi ilişkili bir bozukluğun varlığını kuvvetle düşündürür²¹. Bizim hastalarımızdan sadece birinde (%10) ANA pozitif saptanmış olup eşlik eden bağ doku hastalığı izlenmemiştir.

Biyopsi gerekli hastalarda yapılmalıdır, kulak, burun kıkırdağı ve trakea gibi çoklu kıkırdak iltihabı varlığında yapılmasına gerek yokken; tek taraflı kulak kondriti varsa ve prednizolona yanıt yoksa yapılması gerekebilir. Tutulum zamanına bağlı patolojik değişiklik spektrumu vardır²². Değişken oranlarda polimorfonükleer hücreler, monosit/makrofajlar ve plazma hücrelerine sahip pleomorfik perikondral lenfosit infiltratı, başlangıçta, esas olarak Ig ve komplemandan oluşan kaba granüler birikintilerle birlikte kondro-dermal bileşkede gözlenir. Hastalığın geç evresi, doku mimarisinin bozulması ve fibrozis ile karakterizedir²². Olgularımızın birinde derin dermis cilt altı dokusu içinde ve küçük bir alanda gözlenen kıkırdak dokusu içinde az sayıda polimorf nüveli lökosit ve eozinofil lökositleri de içeren yoğun mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu ve diğerinde subkütan dokuda plazma hücrelerinden zengin iltihabi granülasyon dokusu saptanmıştır.

Çalışmamızda biyopsi gerekliliği unilateral auriküler kondriti olan iki hastada olmuştur. Ancak tanı tek başına patoloji ile değil yeterli sayıda anahtar klinik özelliğin kombinasyonunun varlığına dayanan ampirik olarak türetilmiş tanı kriterlerine dayanmaktadır. Biz de çalışmamızda auriküler, nazal kondrit ve artrit gibi anahtar klinik özellikler ışığında şüphelendiğimiz hastalarda bu tanı kriterlerinden yararlandık¹⁴⁻¹⁶.

Semptomatik hastalar teşhis edilene kadar sıklıkla birinci basamak hekimleri, kulak burun boğaz hekimleri, enfeksiyon hekimleri, göz hekimleri ve romatologları içeren ortalama beş veya daha fazla hekim tarafından görülür²³. Bu, semptomların başlangıcı ile tanı arasında ortalama 1.9-2.9 yıllık bir gecikmeye neden olur³. Bizim çalışmamızda semptom başlangıcı ile tanı arası süre beş yılı bulan bir hasta olmakla beraber ortanca tanı süresi 3 ay bulunmuştur. Literatüre göre nispeten kısa sürede tanı konmasında hastaların tümünde başvuru semptomu olarak TP için klasik bir bulgu olan auriküler kondritin bulunmasının payı olduğu düşünülmüştür. TP'li hastaların üçte

birinde rapor edilen MDS²⁴ gelişim süresi literatürde 8.4 ay²⁵ ile 14 yıl²⁶ arasında değişmektedir. Çalışmamızda maksimum takip süresi olan sekiz yıl içinde MDS görülmemiştir. Yanı sıra hastalarımızda takip süreci içinde hastalık seyirinde başvuru semptomları dışında diğer organ tutulumları gözlenmemiştir.

Prognoz açısından TP genellikle iyi seyirlidir ancak trakea ve kalp tutulumu olan olgularda hayatı tehdit edici olabilir⁴. TP'li hastaların %30-50'sinde solunum yolu tutulmaktadır ve kötü prognoz ile ilişkilidir^{27,3}. TP esas olarak büyük hava yollarının kıkırdaklı kısımlarını etkiler; pulmoner parankimal veya vasküler tutulum nadirdir⁸. Hastaların yaklaşık %25'inde trakeal stenoz oluşabilir⁸. Trakeomalazi, bronkomalazi veya trakeobronkomalazi, tekrarlayan hava yolu kondritinden kaynaklanır ve kötü prognoz ile ilişkilidir²⁸. Bazen, büyük hava yolu hastalığı, TP'nin izole belirtisi olabilir²⁹. Erken tespit edilirse, TP'deki hava yolu hastalığı, steroidler ve tümör nekroz faktörü inhibitörleri (TNFi) ile tedavi edilebilir^{8,30}. Ancak geç aşamalarda hastalarda trakeostomi, stentleme veya rekonstrüktif prosedürlere ihtiyaç duyulabilir^{27,31}. TP'li birçok hastaya başlangıçta yanlışlıkla astım tanısı konur ve geç evrelere kadar TP tanısı konulamaz. Astımın aksine, TP'deki hava yolu inflamasyonu inhale steroidlere ve bronkodilatörlere yanıt vermez³². Ölüm nedeni en sık solunum yolu hastalığı, kalp hastalığı ve kansere atfedilir³. Bizim çalışmamızda bir hasta pnömosepsis nedeni kaybedilmiştir.

TP yönetimi için standart bir protokol yoktur; semptomaya yönelik tedavi hedeflenmektedir³³. TP tedavisi, hastalık belirtilerinin akut kronik olmasına ve ciddiyetine bağlıdır. Hafif akut hastalığı olan hastalar için başlangıç tedavisi genellikle nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ'ler) ve steroidler iken, hava yolu rahatsızlığı gibi daha şiddetli belirtileri olanlar daha yüksek dozlarda steroid hatta IV pulse steroid tedavisini gerektirebilir. İnfliksımab gibi TNF blokerleri, IL-1 antagonistisi anakinra da değişen başarı oranlarıyla kullanılmıştır^{4,34}. Erden ve arkadaşlarının çalışmasında ise MDS'nin azasitidin ile tedavisi sonrası TP remisyona girmiştir²⁶. Çalışmamızda tüm hastalar prednizolon tedavisi almış olup sadece bir hastada konvansiyonel tedaviler yetersiz kalmış ve infliksımab kullanılmıştır.

Çalışmamızın çeşitli kısıtlılıkları vardı. Retrospektif ve tek merkezli tasarım, çalışmamızın bulgularından genel çıkarım yapmayı zorlaştırmaktadır. TP tanısında, takibinde ve tedavi planlanmasında tanımlanmış bir belirteç ya da kılavuz olmaması klinik uygulamada farklılıklar görülmesine neden olabilmekte olup çalışmamızda tüm TP hastalarını doğru şekilde temsil edecek yeterli sayıda hastamız yoktur. Ancak bu çalışma, bu nadir durumla ilgili

prospektif çalışmalar için daha fazla klinik veri toplanmasına yardımcı olacaktır.

Sonuç olarak, TP yaklaşık bir asırdır açıklanamayan pek çok özelliği olan nadir bir hastalıktır. Hem patofizyolojisinin anlaşılmasında hem de erken teşhiste, aktivite ve prognozunun değerlendirilmesinde ve tedavisinde zorluklar devam etmektedir. Referans merkezlerden TP için verilerin paylaşılması bu zorlukların aşılmasına yardımcı olacaktır. Biz de çalışmamızın benzer hastalarda tanı ve tedaviye yön vermesi açısından klinisyenlere faydalı olacağını umuyoruz.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Uludağ Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Onay Tarihi: 11.05.2022

Karar No: 2022-10/34

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

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Makalemiz çalışmalarına finansal destek sağlayan yoktur.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Lahmer T, Treiber M, von Werder A, et al. Relapsing polycondritis: An autoimmune disease with many faces. *Autoimmun Rev.* 2010;9(8):540-546.
2. Danve A. Thoracic Manifestations of Ankylosing Spondylitis, Inflammatory Bowel Disease, and Relapsing Polycondritis. *Clin Chest Med.* 2019;40(3):599-608.
3. Hazra N, Dregan A, Charlton J, Gulliford MC, D'Cruz DP. Incidence and mortality of relapsing polycondritis in the UK: a population-based cohort study. *Rheumatology.* July 2015; kev240.
4. Mathian A, Miyara M, Cohen-Aubart F, et al. Relapsing polycondritis: A 2016 update on clinical features, diagnostic tools, treatment and biological drug use. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2016;30(2):316-333.
5. Letko E, Zafirakis P, Baltatzis S, et al. Relapsing polycondritis: a clinical review. *Semin Arthritis Rheum.* 2002;31(6):384-395.
6. Schumacher S, Pieringer H. Relapsing polycondritis: a chameleon among orphan diseases. *Wiener Medizinische Wochenschrift.* 2017;167(9-10):227-233.
7. Jane Hoyt Buckner M. Clinical manifestations of relapsing polycondritis. UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-relapsingpolycondritis?> Published 2022. Accessed May 4, 2022.
8. Kent PD, Michet, CJ, Luthra HS. Relapsing polycondritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2004;16(1):56-61.
9. Francés C, el Rassi R, Laporte JL, et al. Dermatologic manifestations of relapsing polycondritis. A study of 200 cases at a single center. *Medicine (Baltimore).* 2001;80(3):173-179.
10. Ferrada MA, Sikora KA, Luo Y, et al. Somatic Mutations in UBA1 Define a Distinct Subset of Relapsing Polycondritis

Tekrarlayan Polikondrit Tanılı Hastalarımızın Özellikleri

- Patients With VEXAS. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(10):1886-1895.
11. Vitale A, Sota J, Rigante D, et al. Relapsing Polychondritis: an Update on Pathogenesis, Clinical Features, Diagnostic Tools, and Therapeutic Perspectives. *Curr Rheumatol Rep.* 2016;18(1):3.
 12. Fukuda K, Mizobuchi T, Nakajima I, et al. Ocular Involvement in Relapsing Polychondritis. *J Clin Med.* 2021;10(21):4970.
 13. Dion J, Costedoat-Chalumeau N, Sène D, et al. Relapsing Polychondritis Can Be Characterized by Three Different Clinical Phenotypes: Analysis of a Recent Series of 142 Patients. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(12):2992-3001.
 14. McAdam LP, O'Hanlan MA, Bluestone R, Pearson CM. Relapsing polychondritis: prospective study of 23 patients and a review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 1976;55(3):193-215.
 15. Damiani JM, Levine HL. Relapsing polychondritis--report of ten cases. *Laryngoscope.* 1979;89(6 Pt 1):929-946. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/449538>.
 16. Michet CJ, McKenna CH, Luthra HS, O'Fallon WM. Relapsing polychondritis. Survival and predictive role of early disease manifestations. *Ann Intern Med.* 1986;104(1):74-78.
 17. Chuah T, Lui N. Relapsing polychondritis in Singapore: a case series and review of literature. *Singapore Med J.* 2017;58(4):201-205.
 18. Isaak BL, Liesegang TJ, Michet CJ. Ocular and Systemic Findings in Relapsing Polychondritis. *Ophthalmology.* 1986;93(5):681-689.
 19. Sainz-de-la-Maza M, Molina N, Gonzalez-Gonzalez LA, et al. Scleritis associated with relapsing polychondritis. *Br J Ophthalmol.* 2016;100(9):1290-1294.
 20. Zeuner M, Straub RH, Rauh G, et al. Relapsing polychondritis: clinical and immunogenetic analysis of 62 patients. *J Rheumatol.* 1997; 24:96-101.
 21. JC Piette, R El-Rassi, Z Amoura. Antinuclear antibodies in relapsing polychondritis. *Ann Rheum Dis.* 1999 Oct;58(10):656-7.
 22. Jane Hoyt Buckner M. Pathology of relapsing polychondritis. UpToDate. [https://www.uptodate.com/contents/pathology-of-relapsing-polychondritis?](https://www.uptodate.com/contents/pathology-of-relapsing-polychondritis) Published 2022. Accessed June 1, 2022.
 23. Curry JT, Wingard MT. Relapsing polychondritis: an inflammatory disorder not to be missed. *Clin Exp Optom.* 2021;104(5):656-657.
 24. Okamoto T, Okada M, Mori A, et al. Correlation between immunological abnormalities and prognosis in myelodysplastic syndrome patients. *Int J Hematol.* 1997;66(3):345-351.
 25. Mekinian A, Grignano E, Braun T, et al. Systemic inflammatory and autoimmune manifestations associated with myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukaemia: a French multicentre retrospective study. *Rheumatology.* 2016;55(2):291-300.
 26. Erden A, Bilgin E, Kılıç L, et al. Remission of relapsing polychondritis after successful treatment of myelodysplastic syndrome with azacitidine: a case and review of the literature. *Drug Metab Pers Ther.* 2018;33(2):105-108.
 27. Ernst A, Rafeq S, Boiselle P, et al. Relapsing Polychondritis and Airway Involvement. *Chest.* 2009;135(4):1024-1030.
 28. Sarodia BD, Dasgupta A, Mehta AC. Management of Airway Manifestations of Relapsing Polychondritis. *Chest.* 1999;116(6):1669-1675.
 29. Suzuki S, Ikegami A, Hirota Y, Ikusaka M. Fever and cough without pulmonary abnormalities on CT: relapsing polychondritis restricted to the airways. *Lancet.* 2015;385(9962):88.
 30. Mpofo S. Treatment of respiratory complications in recalcitrant relapsing polychondritis with infliximab. *Rheumatology.* 2003;42(9):1117-1118.
 31. Xie C, Shah N, Shah PL, Sandhu G. Laryngotracheal reconstruction for relapsing polychondritis: case report and review of the literature. *J Laryngol Otol.* 2013;127(9):932-935.
 32. Sato R, Ohshima N, Masuda K, et al. A Patient with Relapsing Polychondritis who Had Been Diagnosed as Intractable Bronchial Asthma. *Intern Med.* 2012;51(13):1773-1778.
 33. Sheikh A, Rodgers R. Fulminant orbital inflammatory syndrome in a patient with relapsing polychondritis: case report and review of the literature. *Orbit.* 2021;40(3):252-254.
 34. Kingdon J, Roscamp J, Sangle S, D'Cruz D. Relapsing polychondritis: a clinical review for rheumatologists. *Rheumatology.* 2018;57.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Kısa Abstinens Süresiyle Ardışık Ejakülasyonun Sperm Kromatin Bütünlüğü ve Antioksidan Aktiviteye Etkisi*

Seda IŞIKLAR¹, Cihan ÇAKIR¹, Işıl KASAPOĞLU², Göktan KUŞPINAR¹, Kiper ASLAN², Gürkan UNCU², Berrin AVCI¹

¹ Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Bursa.

² Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Üremeye yardımcı tedavi uygulamalarında tercih edilen tedavi yaklaşımına göre semen parametrelerinin embriyoloji laboratuvarı sonuçlarına ve klinik başarıya etkisi değişmektedir. Semen parametreleri abstinens süresine ve androloji laboratuvarında uygulanan yıkama protokollerine göre değişmekte ve insemine edilecek sperm materyalinin kalitesini etkilemektedir. Bu çalışmada normozoospermik erkeklerde kısa abstinens süresinin rutin semen parametrelerine, sperm kromatin ve DNA bütünlüğüne, oksidatif strese karşı gelişen antioksidan kapasiteye etkisinin değerlendirilmesi amaçlandı. Aynı hastadan ardışık ejakülasyonla 2-5 günlük abstinens süresi sonrası (n=36) ve 1 saat abstinens süresi sonrası (n=36) alınan numuneler yıkama öncesi ve yıkama sonrası değerlendirildi. Yıkama öncesinde sperm volümünün ve total motil sperm sayısının kısa abstinens grubunda anlamlı olarak azaldığı bulundu. Yıkama sonrasında gruplar arasında motilitenin değişmediği, konsantrasyonun kısa abstinens grubunda anlamlı olarak azaldığı görüldü. Abstinens süresi kısa tutulduğunda sperm kromatin hasarının ve DNA fragmentasyon oranının azaldığı, antioksidan kapasitede bir değişiklik oluşturmadığı saptandı. Sonuç olarak normozoospermik olgularda, abstinens süresinin kısa tutulması sperm konsantrasyonunu ve total progressif motil sperm sayısını azaltmakla birlikte, uygulanacak üremeye yardımcı tedavi yaklaşımına göre inseminasyonda kromatin ve DNA bütünlüğü açısından daha kaliteli sperm kullanılmasına imkan sağlayacaktır. Ardışık ejakülasyon ve abstinens süresindeki kısalma antioksidan kapasitede olumlu ya da olumsuz bir etki oluşturmamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Semen analizi. Sperm DNA fragmentasyonu. Sperm morfolojisi. Anilin mavisi. Total antioksidan kapasitesi.

Effect of Sequential Ejaculation with Short Abstinence Time on Sperm Chromatin Integrity and Antioxidant Activity

ABSTRACT

The effects of semen parameters on embryology laboratory results and clinical success vary according to the preferred treatment approach in assisted reproductive technology. Semen parameters vary according to the duration of abstinence and the washing protocols applied in the andrology laboratory and effect the quality of the sperm material to be inseminated. This study aimed to evaluate the effect of a short abstinence period on routine semen parameters, sperm chromatin, DNA integrity, and antioxidant capacity against oxidative stress in normozoospermic men. Samples taken from the same patient after 2-5 days of abstinence with consecutive ejaculation (n=36) and after 1 hour of abstinence (n=36) were evaluated before and after washing. It was found that sperm volume and total motile sperm count were significantly decreased in the short abstinence group before washing. It was observed that motility did not change between the groups after washing, and the concentration decreased significantly in the short abstinence group. It was determined that sperm chromatin damage and DNA fragmentation rate decreased when the abstinence period was kept short, and there was no change in antioxidant capacity. As a result, in normozoospermic cases, keeping the abstinence period short will decrease sperm concentration and total progressive motile sperm count and allow the use of higher quality sperm in terms of chromatin and DNA integrity in insemination compared to the assisted approach reproductive treatment. Sequential ejaculation and shortening of the abstinence time do not have a positive or negative effect on the antioxidant capacity.

Key Words: Semen analysis. Sperm DNA fragmentation. Sperm morphology. Aniline blue. Total antioxidant capacity.

Geliş Tarihi: 28.Haziran.2022

Kabul Tarihi: 20.Temmuz.2022

* 16. Uludağ Jinekoloji ve Obstetrik Kış Kongresinde (10 – 13 Mart 2022, Bursa) sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

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 Bilgileri:

Seda IŞIKLAR: 0000-0003-3922-2009
Cihan ÇAKIR: 0000-0002-8332-7353
Işıl KASAPOĞLU: 0000-0002-1953-2475
Göktan KUSPINAR: 0000-0002-0338-8368
Kiper ASLAN: 0000-0002-9277-7735
Gürkan UNCU: 0000-0001-7660-8344
Berrin AVCI: 0000-0001-8135-5468

Rutin semen analizinde değerlendirilen sperm konsantrasyonu, motilitesi ve morfolojisi erkek infertilitesini tanımlamada önemli parametrelerdir¹⁻². Semen numunelerinin güvenilir yorumu için 2-7 günlük abstinens süresi önerilir. Çünkü semen hacmi, sperm konsantrasyonu ve ejakülatındaki toplam sperm sayısı, ilk 24 saatte belirgin olacak şekilde, 4-10 güne kadar artan abstinens süresine bağlı olarak geçici şekilde artar. Bununla birlikte yapılan çalışmalarda 24 saatlik abstinens süresi sonrası verilen ejakülatta sperm motilite ve morfolojisinde iyileşme sağlandığı görülmüştür³⁻⁴. Normozoospermik ve oligozoospermik erkeklerde, 24 saatten daha az abstinens süresinde, ortalama olarak ileri hareketli sperm yüzdesinde ve normal sperm morfolojisinde artış olduğu görülmüştür⁵. Bahadır ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada normozoospermik olgularda semen parametrelerinin artan abstinens süresi ile birlikte iyileştiği, bununla birlikte oligozoospermik olgularda konsantrasyon, motilite ve morfolojinin abstinens süresi azaldıkça artış gösterdiği vurgulanmıştır⁶. Uzun abstinens süresi epididimiste depolanma sürecinde anormal spermatozoa sayısının ve granülositler tarafından üretilen reaktif oksijen radikallerinin (ROS) artışına sebep olur. ROS artışı sperm kromatin kondansasyon anomalilerine ve sperm DNA kırıklarına neden olur⁷⁻⁸. Bu nedenle sperm DNA fragmentasyonu ve abstinens süresi arasında anlamlı pozitif ilişki olduğu düşünülmektedir⁹⁻¹⁰. Ejakülat hücrenin reaktif oksijen türleriyle uyarılmasını sağlayan lipid peroksidasyonundan koruyan antioksidanlar mevcuttur¹¹. İdiyopatik infertil erkek popülasyonunda antioksidan kapasitenin fertil olgulardan daha düşük olduğu gösterilmiştir¹².

Bu çalışmada 'abstinens süresinin kısa tutulması semen parametrelerini, sperm kromatin ve DNA bütünlüğünü ve antioksidan kapasiteyi iyileştirici etki gösterir' hipotezinden yola çıkarak, normozoospermik erkeklerde ardışık olarak alınan ejakülat örneklerinde kısa abstinens süresinin rutin semen parametrelerine, sperm kromatin ve DNA bütünlüğüne, oksidatif strese karşı gelişen antioksidan kapasiteye etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Hasta Seçimi

Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Tüp Bebek Merkezi Androloji Laboratuvarına Kasım 2020 ve Nisan 2021 tarihleri arasında spermioyogram analizi için başvuran hastaların rutin analiz sonrası imha edilen semen örnekleri çalışma kapsamında değerlendirmeye alındı.

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Uygulamalar Etik Kurulu'nun 14.10.2020 tarih 2020-18/18no'lu izni ile çalışma gerçekleştirildi.

Çalışmaya katılan her hastadan bilgilendirilmiş gönüllü olur formu ile izinleri alındı.

Semen Örneklerinin Toplanması ve Hazırlanması

Spermioyogram analizi için başvuran 36 adet normozoospermik (≥ 15 mil/ml sperm) olgu çalışmaya dahil edildi. Her hastadan aynı gün birer saat arayla 2 kez ejakülat örneği alındı. Aynı hastalara ait örnekler;

Kontrol grubu; 2-5 günlük abstinens süresi sonrası alınan numuneler (n=36).

Çalışma grubu; Aynı hasta grubundan 1 saat abstinens süresi sonrası alınan numuneler olacak şekilde gruplandı (n=36).

Semen analizi öncesinde numuneler likefaksiyon için %5 CO₂, %99 nem ve 37°C sıcaklıkta inkübatörde 15-60 dakika bekletildi. Ardından ejakülat örneği homojen dağılım için pastör pipeti yardımıyla karıştırıldı ve 15 ml'lik konik santrifüj tüpüne alınarak semen volümü kaydedildi. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterlerine göre standart semen analizi yapıldı¹³. Likefiye olmuş numuneden 10 μ l makler kamaraya damlatıldı, Olympus CX31 faz kontrast mikroskopunda x20 büyütme altında sperm konsantrasyonu ve motilitesi değerlendirildi. Semen volümü dikkate alınarak total motil sperm sayısı hesaplandı¹³. Yıkama öncesi detaylı morfolojik değerlendirme (Diff Quick boyaması), viabilite değerlendirmesi (Eosin-Y testi) ve kromatin hasarının değerlendirilmesi (Anilin mavisi boyaması) için kontrol ve çalışma gruplarını oluşturan tüm ejakülat örneklerinden 3'er adet yayma preparat hazırlandı.

Rutin spermioyogram analizi sonrası basit yıkama işlemi yapıldı. Semen örneği ve üzerine yavaşça eklenen yıkama mediumu (G-IVF Plus, VITROLIFE, Sweden) 1/1 oranında 15 ml hacimli konik falkon tüpü içerisine koyuldu ve x300g'de 10 dakika santrifüj edildi. Süpernatant kısmı atıldı ve dipte kalan 0,5 ml pellet 5 ml'lik tüp içerisinde alındı. Swim-up işlemi için üzerine 1 ml yıkama mediumundan yavaşça (G-IVF Plus, VITROLIFE, Sweden) eklendi. Tüp 45 derece eğimli olarak 37°C'de yaklaşık 1 saat inkübatörde bekletildi. İnkübasyon sonrası tüpün içindeki kültür medyumunun en üstteki 1 ml'lik kısmı ayrı bir tüpe aktarıldı.

Swim-up sonrası kaliteli ve motil spermilerin bulunduğu 1 ml'lik kısımdan 10 μ l makler kamaraya damlatılarak sperm konsantrasyonu, motilitesi, total motil sperm sayısı hesaplandı.

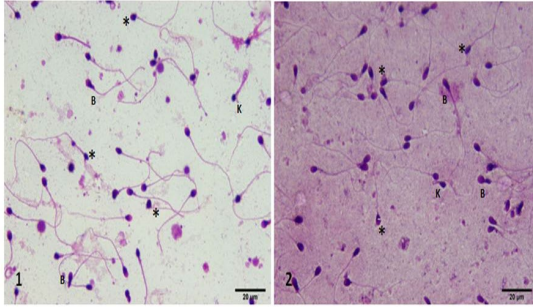
Swim-up yöntemi ile elde edilen sperm solüsyonundan 0,5 ml'lik numune endorf tüpüne alındı ve -20°C'de muhafaza edildi. Dondurulan semen örneklerinde daha sonra ticari kit kullanılarak enzime bağlı immünosorbent tahlil (ELİSA) yöntemiyle total antioksidan kapasitesine bakıldı. Tüm işlemler kontrol ve çalışma grubu olarak ayrılan semen numunelerine uygulandı.

Ardışık Ejakülasyonun Semen Parametrelerine Etkisi

Yıkama sonrası oluşturulan yayma preparatlarda DNA fragmentasyon indeksi TUNEL metodu kullanılarak analiz edildi. Çalışmanın sonunda normozoospermik hasta grubunda, ardışık olarak alınan semen örneklerinde abstinens sürelerindeki farklılığa bağlı olarak ileri semen parametrelerine bakılarak kromatin bütünlüğü ve antioksidan aktiviteye etkisi karşılaştırmalı olarak değerlendirildi.

Morfolojik Değerlendirme

Yayma preparatlar fiksasyon sonrası DIFF-3 Rapid Differential Stain Kit For Haematology & Microbiology kiti ile boyandı, faz-kontrast mikroskopunda (OLYMPUS CX31) x100'lik büyütmede incelendi. Sperm morfolojik analizinde en az 200 sperm hücresinin Kruger kesin kriterlerine göre değerlendirilmesi yapıldı¹⁴. Tespit edilen anormal ve normal morfolojiye sahip olan sperm oranları yüzde olarak ifade edildi ve kaydedildi (Şekil 1).



Şekil 1.

Farklı Abstinens Sürelerine Göre (1.1. 2-5 Günlük Abstinens Süresi, 1.2. 1 Saatlik Abstinens Süresi) Diff-Quick boyaması *: Baş Anomalisi, B: Boyun Anomalisi, K: Kuyruk Anomalisi

Vitalite Değerlendirilmesi

Yıkama öncesi lam üzerine alınan 10µl'lik semen drobunun üzerine 10 µl'lik eozin eklendi ve lamelle kapatıldı. Preparatlar faz-kontrast mikroskopta (OLYMPUS CX31) x20 büyütmede incelendi. Membran bütünlüğünü koruyan canlı hücreler soluk renkte, membran harabiyeti nedeniyle boyayı hücre içine alan ölü hücreler pembe renkte boyandı. Her preparatta canlılık durumuna göre 200 sperm sayımı gerçekleştirildi. Her numune için vitalite yüzde değeri hesaplandı ve kaydedildi.

Sperm Kromatin Bütünlüğü Değerlendirmesi

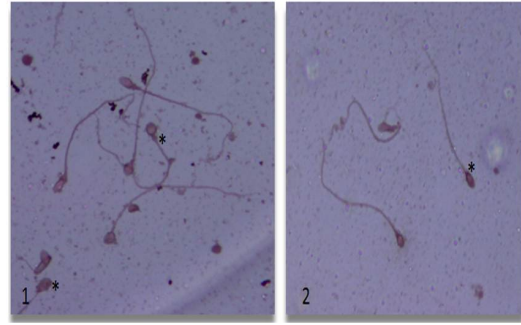
Yayma preparatlar oda sıcaklığında %90'lık metanol içinde 30 dakika fikse edilip, kurutuldu. Distile su ile yıkama sonrası preparatlar %4 asetik asit (pH 3.5) çözeltisi içinde %5 anilin mavisi ile 10 dakika boyandı. Yıkama sonrası preparatlar havada kurutulup

entellan ile kapatıldı. Faz kontrast mikroskopunda immersiyon yağı ile x100 büyütmede incelendi.

Pozitif (mavi) ve negatif (soluk mavi) boyanan hücreler sayıldı. Her preparatta 100 sperm hücresi sayıldı ve sayılan total sperm sayısına pozitif boyanan hücreler orantılandı ve yüzde değer olarak sonuçlar kaydedildi.

Sperm DNA Fragmentasyonu Değerlendirmesi

TUNEL metodu ile sperm DNA kırıklarını değerlendirmek amacıyla ApopTag Peroxidase InSitu Apoptosis Kit Detection kullanıldı. Boyama protokolü üreticinin talimatları dikkate alınarak gerçekleştirildi. Yıkama sonrası sperm DNA kırıklarının TUNEL tekniği ile analizinde DAB kromojen ile koyu kahverengi boyanan çekirdeğe sahip sperm DNA fragmentasyonu pozitif (TUNEL pozitif-T (+)) olarak, açık kahverengi boyanan çekirdeğe sahip sperm DNA normal DNA'ya sahip (TUNEL negatif-T (-)) olarak kaydedildi (Şekil 2). Her preparatta 100 sperm hücresi sayıldı, TUNEL pozitif ve TUNEL negatif sperm hücrelerinin yüzdeleri belirlendi.



Şekil 2.

Farklı Abstinens Sürelerine Göre (2.1. 2-5 Günlük Abstinens Süresi, 2.2. 1 Saatlik Abstinens Süresi) TUNEL boyaması *: Sperm DNA Hasarına Sahip Hücreler

Total Antioksidan Aktivitenin Değerlendirmesi

Total antioksidan aktivite, ELISA yöntemi ile Human Total Antioxidant Status Elisa KİT kullanılarak, üreticinin talimatları doğrultusunda ölçüldü. Biyotinlenmiş antikor ve Streptavidin-HRP arasındaki etkileşim sayesinde 450 nm'de renk oluşumunun total antioksidan konsantrasyona bağlı olarak optik yoğunluk (OD) değerleri belirlendi. Standart bir eğri kullanılarak total antioksidan kapasitesi hesaplandı.

İstatistiksel Analiz

Verinin istatistiksel analizi SPSS 23.0 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 gösteren veri için gruplar arası karşılaştırmada Paired Samples Test kullanılırken, 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 yapıldı. Anlamlılık düzeyi $p \leq 0.05$ olarak belirlendi.

Bulgular

Ejakülât örneği alınan 36 hastanın yaş ortalaması $33,79 \pm 4,32$ yıl, vücut kitle indeksi (BMI) ortalaması $26,48 \pm 2,29 \text{ kg/m}^2$ olarak belirlendi. Hasta gruplarında kronik hastalıkları, cerrahi öyküleri ile sigara ve alkol kullanımları benzerdi.

Rutin Semen Parametreleri Sonuçları

2-5 günlük abstinens ve 1 saatlik abstinens sonrası ortalama semen volümü sırasıyla 3,5 ml (2.6-5.0) ve 2 ml (1.1-2.5) olarak bulundu. Semen volümünün abstinens süresindeki kısalma ile birlikte anlamlı olarak azaldığı görüldü ($p=0.0001$) (Tablo I, Şekil 3.A). Yıkama öncesi total motil sperm sayısında gruplar arasında anlamlı farklılık saptanırken ($p=0.0001$), konsantrasyon, motilite, morfoloji ve vitalitede gruplar arası anlamlı fark görülmedi (sırasıyla $p=0.161$, $p=0.851$ ve $p=0.807$) (Tablo I).

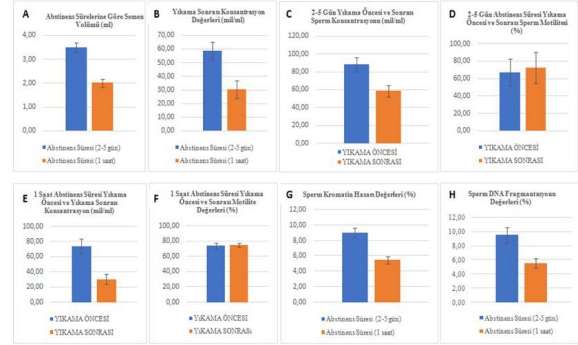
Tablo I. Farklı Abstinens Sürelerine Göre Yıkama Öncesi ve Yıkama Sonrası Semen Parametreleri

Değişkenler (Yıkama Öncesi / Yıkama Sonrası)	Kontrol Grubu (2-5 gün abstinens) (Median %25-%75 Percentiles)	Deney Grubu (1 saat abstinens) (Median %25-%75 Percentiles)	p değeri
Yıkama Öncesi Volüm (ml)	3,5 (2,6-5,0)	2 (1,1-2,5)	0,0001*
Yıkama Öncesi Konsantrasyon (mil/ml)	88 (49,2-133,7)	73,5 (32-121,7)	0,161
Yıkama Öncesi Motilite (%)	67 (53,2-80)	73,5 (49-83,3)	0,851
Yıkama Öncesi TPMS** (mil.)	191 (91,7-307,8)	98 (36,2-151,5)	0,0001*
Yıkama Öncesi Morfoloji (%)	2 (1-3)	2 (1-3)	0,244
Yıkama Öncesi Vitalite(%)	80 (72-85)	80 (72,2-85,7)	0,807
Yıkama Sonrası Konsantrasyon (mil/ml)	58,5 (49,2-133,7)	30,5 (35,2-84)	0,0001*
Yıkama Sonrası Motilite (%)	72,5 (60-87)	74,5 (64-83,7)	0,804

*Wilcoxon Signed Ranks Test $p < 0.05$

**TPMS: Total Progressif Motil Sperm Sayısı

Yıkama sonrası rutin sperm parametreleri değerlendirildiğinde; sperm konsantrasyonu uzun abstinens süresi lehine anlamlı farklılık gösterirken ($p=0.0001$), motilite yüzdesinde gruplar arasında fark saptanmadı ($p=0.804$) (Tablo I, Şekil 3.B).



Şekil 3.

(A) Farklı Abstinens Sürelerine Göre Yıkama öncesi Semen Volümündeki Değişiklik (B) Yıkama Sonrası Abstinens Sürelerine Bağlı Olarak Konsantrasyon Değerleri (C) 2-5 Günlük Abstinens Süresinin Yıkama Öncesi- Yıkama Sonrası Sperm Konsantrasyonları (D) 2-5 Günlük Abstinens Süresinin Yıkama Öncesi- Yıkama Sonrası Sperm Motiliteyi (E) 1 saat Abstinens Süresinin Yıkama Öncesi- Yıkama Sonrası Sperm Konsantrasyonları (F) 1 saat Abstinens Süresinin Yıkama Öncesi- Yıkama Sonrası Sperm Motilitesi (G) Farklı Cinsel Perhis Sürelerine Göre Sperm Kromatin Hasarı Yüzdeleri (H) Farklı Abstinens Sürelerine Göre Sperm DNA Fragmantasyonu Yüzdeleri

Kontrol grubu (2-5 günlük abstinens) yıkama öncesi ve yıkama sonrası sperm parametreleri sperm konsantrasyonu ve motilitesi açısından karşılaştırıldığında; sperm konsantrasyonu yıkama öncesi grup lehine anlamlı artış gösterirken, motilite yüzdesi yıkama sonrasında anlamlı oranda daha yüksek bulundu (sırasıyla $p=0.001$ ve $p=0.002$) (Tablo II, Şekil 3.C-D). Çalışma grubunda da (1 saat abstinens) sperm konsantrasyonu yıkama öncesi değerler lehine anlamlı iken ($p=0.0001$), motilite yüzdesinin yıkama sonrasında anlamlı oranda daha yüksek olduğu görüldü. ($p=0.007$) (Tablo II, Şekil 3.E-F).

Sperm morfolojileri baş, boyun kuyruk anomalileri dikkate alınarak yapıldı (Şekil 1). Normal morfolojili sperm oranında kontrol ve çalışma grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.244$). Sperm viabilite analizinde her iki grupta da ortalama %80 viabilite saptandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0.807$).

Ardışık Ejakülasyonun Semen Parametrelerine Etkisi

Tablo II. Farklı Abstinens Sürelerine Göre Yıkama öncesi ve Yıkama Sonrası Konsantrasyon ve Motilite Değerleri

Değişkenler (Yıkama Öncesi / Yıkama Sonrası)	Kontrol Grubu 2-5 Günlük Abstinens Süresi		Deney Grubu 1 saatlik Abstinens Süresi	
	Median (Median %25- %75 Percentiles)	<i>p</i> değeri	Median (Median %25- %75 Percentiles)	<i>p</i> değeri
Yıkama Öncesi Konsantrasyon (mil/ml)	88 (49,2-133,7)	0,001*	73,5 (32,0-121,7)	0,0001*
Yıkama Sonrası Konsantrasyon (mil/ml)	58,5(35,2-84)		30,5 (17,2-77,7)	
Yıkama Öncesi Motilite (%)	67 (53,2-80)	0,002**	73,5 (49-83,3)	0,007*
Yıkama Sonrası Motilite (%)	72,5 (60-87)		74,5 (64-83,7)	

*Wilcoxon Signed Ranks Test $p<0.05$

**Paired Samples Test $p<0.05$

Sperm Kromatin Bütünlüğü, DNA Fragmentasyonu ve Antioksidan Aktivite Analizi Sonuçları

Kromatin bütünlüğünü değerlendirme amacıyla anilin mavisi ile boyanan yayma preparatlarda, kontrol ve deney gruplarında kromatin kondansasyon anomalisi sırasıyla %9 (7-11,7) ve %5,5 (4-8,5) oranında saptandı. Kısa abstinens süresinin kromatin hasarını istatistiksel olarak anlamlı oranda azalttığı görüldü ($p=0.0001$) (Tablo III, Şekil 3.G).

Kontrol ve deney gruplarında DNA fragmentasyon yüzdesi sırasıyla %9,5 (5,5-12,2) ve %5,5 (4,2-7,7) oranında saptandı. Kısa abstinens süresinin sperm DNA fragmentasyon oranını istatistiksel olarak anlamlı oranda azalttığı görüldü ($p=0.002$) (Tablo III, Şekil 2, Şekil 3.H.).

Tablo III. Sperm Kromatin Hasarı, DNA Fragmentasyon Yüzdesi ve Total Antioksidan Kapasite Değerleri

Değişkenler	Abstinens Süresi (2-5 gün) (Median %25- %75 Percentiles)	Abstinens Süresi (1 saat) (Median %25- %75 Percentiles)	<i>p</i> değeri
Anilin Blue (%)	9 (7-11,7)	5,5 (4-8,5)	0,0001*
TUNEL (%)	9,5 (5,5-12,2)	5,5 (4,2-7,7)	0,002**
TAC (IU/ml)	3,1 (1,0-4,1)	2,9 (1,1-4,5)	0,984

*Wilcoxon Signed Ranks Test $p<0.05$

**Paired Samples Test $p<0.05$

TAC: Total Antioksidan Kapasite

Yıkama öncesi korelasyon analizlerine bakıldığında, her iki abstinens süresine sahip grupta da semen volümü artışına sperm konsantrasyon artışının eşlik

ettiği, aralarında pozitif korelasyon olduğu tespit edildi ($p=0,0001$). Yıkama öncesi sperm DNA fragmentasyonu ve sperm morfolojisi arasında ise korelasyon saptanmadı ($p=0,554$) (Tablo IV)

Tablo IV. Farklı Abstinens Süresine Göre Korelasyon Analizi Sonuçları

Değişkenler (Yıkama Öncesi / Yıkama Sonrası)	Abstinens Süresi (2-5 gün) <i>r</i> değeri	Abstinens Süresi (2-5 gün) <i>p</i> değeri	Abstinens Süresi (1 saat) <i>r</i> değeri	Abstinens Süresi (1 saat) <i>p</i> değeri
Yıkama Öncesi Volüm / Konsantrasyon	0,679	0,0001*	0,619	0,0001*
Yıkama Sonrası Sperm DNA Fragmentasyonu / Sperm Morfolojisi	0,190	0,554	-----	-----
Yıkama Sonrası Konsantrasyon/ Motilite	0,220	0,197	0,448	0,006**

*Pearson Test $p<0.05$

**Spearman Test $p<0.05$

Yıkama sonrası korelasyon analizlerinde; konsantrasyon ve motilite değerleri arasında 2-5 günlük cinsel perhiz süresinde korelasyon görülmedi ($p=0,197$). 1 saatlik cinsel perhiz süresinde ise, konsantrasyon azalışına motilite artışının eşlik ettiği ve aralarında anlamlı negatif korelasyon olduğu tespit edildi ($p=0,006$) (Tablo IV).

Tartışma ve Sonuç

Bu prospektif çalışmada, ardışık ejakülasyonla elde edilen semen örneklerinde farklı abstinens sürelerinin rutin sperm parametreleri, sperm kromatin bütünlüğü, DNA hasarı ve antioksidan aktiviteye etkisi araştırılmıştır. Kısa abstinens süresi sperm konsantrasyonunu ve total motil sperm sayısını azaltmış olmakla birlikte, antioksidan aktiviteyi değiştirmemiş, ardışık ejakülasyon sperm kromatin hasarı ve DNA bütünlüğünü iyileştirici etki göstermiştir.

Abstinens süresine bağlı olarak değişen sperm parametrelerinin başında semen volümü gelmektedir. Literatürde abstinens süresindeki kısılmanın semen volümünü azalttığını raporlayan retrospektif ve prospektif çalışmalar mevcuttur¹⁵⁻¹⁷. Bu çalışmada da literatürü destekler nitelikte, semen hacmi abstinens süresi kısaldıkça anlamlı ölçüde azalmıştır. Kısa abstinens süresi nedeniyle semen volümünde oluşan azalmanın, seminal veziküller ve prostat gibi seminal sıvının kaynağı olan yardımcı genital bezlerin yeterli

salgı yapamamasına bağlı olduğu bilinmektedir. Semen kalitesini belirleyen faktörler arasında olan sperm konsantrasyonu fertilitate potansiyeli için prognostik bir faktördür. Literatürde abstinens süresi ile sperm konsantrasyonunun doğrusal bir ilişki içinde olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur¹⁸⁻²⁰. Buna karşılık iki çalışmada, uzun abstinens süresi sonrası sperm konsantrasyonunda hafif bir artış tespit edilmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı raporlanmıştır²¹⁻²². Bu çalışmada semen volümünün literatürle uyumlu şekilde azaldığı görülmüş, fakat mililitre bazında sperm konsantrasyonu olumsuz yönde etkilenmemiştir.

Abstinens süresine göre değişebilecek bir diğer parametre sperm motilitesidir. Çeşitli çalışmalar, abstinens süresi ile sperm motilitesi arasında ters korelasyon olduğunu göstermektedir²⁰⁻²³. Abstinens süresi ile motilite arasında herhangi bir korelasyon olmadığını raporlayan çalışmalarda mevcuttur²⁴⁻²⁵. Bu çalışmada abstinens süresindeki uzamanın sperm motilitesine olumlu ya da olumsuz etkisi görülmemiştir. Motilite oranlarının değişmemesi, ejakülasyonda epididimiste depolanan spermin tamamının ejakülatla birlikte atılmaması ve ardışık ejakülasyon sonrası epididimiste kalan spermin elde edilmesinin bir sonucu olarak açıklanabilir.

Semen volümündeki azalma direkt olarak total motil sperm konsantrasyonunda anlamlı oranda azalmaya neden olmaktadır. Çalışmada kısa abstinens süresinde ejakülatla total motil sperm konsantrasyonu azalmış, fakat sperm konsantrasyonu, motilitesi, viabilitesi ve morfolojisinde olumlu ya da olumsuz bir etki göstermemiş, semen volümü ile direkt ilişkili olan total progressif motil sperm sayısında azalma görülmüştür. Total motil sperm sayısının klinik başarıya etkisi özellikle intrauterin inseminasyon ve konvansiyonel in vitro fertilizasyonda ön plandadır, fertilizasyon aşamasında tek motil spermin kullanıldığı intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) uygulamalarında fertilizasyon başarısına olumsuz etkisi yoktur. Fakat çalışmamız kapsamında değerlendirilen spermin kromatin bütünlüğü, DNA fragmantasyonu ve antioksidan aktivitesindeki oransal iyileşmeler ICSI uygulamalarında oositi fertilize etme potansiyeli yüksek spermin seçilmesi şansını arttırmaktadır.

Rutin semen parametrelerinden sperm morfolojisinin abstinens süresi ile korelasyonunu değerlendiren çalışmalarda anlamlı bir fark oluşturmadığı bildirilmiştir¹⁰⁻²⁶. Dupesh ve ark. yaptığı çalışmada farklı abstinens gruplarında değerlendirme yapıldığında, gruplar arasında değerlerin ortalama olarak birbirlerine yakın olduğu, en yüksek normal morfolojide sperm yüzdesinin 8-15 günlük perhiz sonrasında elde edildiği belirtilmiş, ancak istatistiksel anlamlılık göstermediği rapor edilmiştir²⁷. Abstinens süresinin sperm canlılığını ve ilişkili olarak

fertilizasyon potansiyelini etkilemediği yapılan çalışmalarla bildirilmiştir²⁸. Bu çalışmada da literatürle uyumlu olarak sperm morfolojisi ve viabilitesinde abstinens süresine bağlı anlamlı bir farklılık saptanmadı. Örneklem grubunun geniş olduğu (2458 ejakülat örneği) bir çalışmada abstinens süresine göre sperm parametrelerinden volüm, konsantrasyon ve morfolojinin abstinens süresi ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisinin olduğu belirtilmiştir. Ancak sperm morfolojisi ve abstinens süresi arasında korelasyon tespit edilmemiştir²⁹. Bu çalışma küçük örneklem grubunda gerçekleştirilmekle birlikte, korelasyon analizleri değerlendirildiğinde literatürle uyumlu sonuçlar elde edilmiştir.

İnseminasyon için kullanılacak spermin kalitesini tercih edilen sperm hazırlama yöntemleri değiştirmektedir. Semen yıkama protokollerinde amaç konsantrasyon, motilite, morfoloji ve viabilite açısından kaliteli spermin eldesini sağlamaktır. Yıkama sonrası sperm konsantrasyonu ve motilitesi hasta semen parametrelerine uygun yıkama metodunun seçildiğini gösteren en önemli iki parametredir. Swim-up yöntemi sperm konsantrasyonunu azaltan bir yıkama metodu olmakla birlikte, sperm total progressif motil sperm sayısı, morfolojisi ve viabilitesi açısından en avantajlı yöntemdir³⁰. Literatürde de desteklenen ve kabul gören bir yaklaşım olarak, laboratuvarımızda normozoospermik olgularda inseminasyon için sperm hazırlığında swim-up yöntemi tercih edilmektedir. Bu nedenle normozoospermik olguları kapsayan bu çalışmada yıkama öncesi ve swim-up yıkaması sonrası sperm parametreleri iki farklı abstinens grubunda karşılaştırıldı. Literatür bilgisi ile uyumlu şekilde hem 2-5 günlük abstinens süresi grubu hem de 1 saatlik abstinens süresi grubunda, beklenildiği şekilde konsantrasyonun anlamlı olarak azaldığı, swim-up sonrası motilitenin anlamlı olarak arttığı tespit edildi.

Abstinens süresinin sperm kromatin bütünlüğü ve sperm DNA fragmantasyonu ile arasında korelasyon olabileceğine dair görüşler mevcuttur. Abstinens süresi arttıkça, epididimal depolanma sürecinde ROS'un (mitokondriyal hasar/lökosit sayısı) arttığı ve böylelikle sperm DNA hasarının ve DNA fragmantasyon yüzdesinin anlamlı olarak arttığı belirtilmiştir²⁹⁻³¹. Benzer çalışmalarda daha kısa abstinens süresinin, üremeye yardımcı tedavi uygulamalarında sperm DNA fragmantasyonu insidansında azalmaya ve gebelik oranlarında artışa neden olduğu raporlanmıştır⁹⁻¹⁶. Bu çalışmada da, 1 saatlik cinsel perhiz süresinin 2-5 günlük cinsel perhiz süresine göre DNA fragmantasyon yüzdesini anlamlı olarak azalttığı tespit edilmiştir.

Kısa abstinens süresinin, I. ve II. mayozunu tamamlamış spermin epididimiste depolanması sırasında granülositler tarafından üretilen reaktif oksijen türlerinin (ROS) toksik etkilerine daha az

Ardışık Ejakülasyonun Semen Parametrelerine Etkisi

maruz kalmanın sonucunda ölü hücre konsantrasyonunda azalma ve daha genç bir sperm popülasyonu ile sonuçlandığı raporlanmıştır³². Ardışık ejakülasyonlarda sürenin kısa olması spermlerin epididimisten geçişini hızlandırır ve sonuç olarak sperm ROS'un zararlı etkilerine daha az maruz kalır. ROS tarafından oluşturulan oksidatif strese maruziyetin azalması sperm kromatin bütünlüğünde bir iyileşmeye yol açar³³. Sperm kromatin hasarının değerlendirildiği bir çalışmada, abstinens sürelerine göre 2-5 güne karşı, 1 saat sonra elde edilen ejakülatlar karşılaştırılmış ve 2-5 gün abstinens sonrası alınan ejakülat örneklerinde normal sperm kromatin yüzdesinin daha düşük olduğu bildirilmiştir. Kısa cinsel perhiz süresi göz önüne alındığında, olgun kromatin yüzdesinde 1 saatlik abstinens süresi grubunda artış olduğu vurgulanmıştır²⁶. Bu çalışmanın sonuçları da bu veriyi desteklemektedir.

Oksidatif stresin sperm hasarının en yaygın nedenlerinden biri olduğu ve fertilizasyon kapasitesini olumsuz etkilediği bilinmektedir. Oksidatif stres spermin lipid ve protein yapılarına, DNA'sına zarar vermektedir³⁴⁻³⁵. Sperm hücrelerinin bu tür hasarı onarmak için kendi savunma mekanizmaları vardır ve bu mekanizmalar başarısız olduğunda üretilen reaktif oksijen türleri (ROS) ile toplam antioksidan kapasite (TAC) arasında bir dengesizlik oluşur³⁴. ROS üretimi ve TAC arasındaki dengesizlik sonucunda oluşan yüksek seviyelerdeki oksidatif stres, sonuçta sperm çekirdek DNA'sına zarar verir; erkek germ hücre hattındaki DNA hasarının ağırlıklı olarak oksidatif stresle indüklendiği ve bu hasarın bu tür strese karşı spermin savunmasızlığını yansıttığı düşünülmektedir³⁶. Yapılan çalışmalarda, rutinde kabul gören 4 günlük cinsel perhiz ile karşılaştırıldığında, kısa abstinens (1 gün) süresi ile total antioksidan kapasite arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu tespit edilmiştir. Abstinens süresinin, epididim veya diğer yardımcı genital bezlerinin ROS ortamı üzerinde etkisi olduğu bilinmektedir. Abstinens süresini kısaltarak epididim veya vas deferenste yaşlı sperm nüfusu azaltılabilir. Böylelikle ROS oluşumuna sebep olan ölü ve anomalili sperm kaynağının önüne geçilerek, TAC'ın koruyucu etkisine ihtiyaç azaltılır³⁷. Çalışmamızda da 2-5 günlük cinsel perhiz süresi 1 saatlik cinsel perhiz süresi ile karşılaştırıldığında total antioksidan kapasitenin 1 saatlik grupta daha düşük olduğu, ancak bu verinin gruplar arasında anlamlı bir fark oluşturmadığı görülmüştür. İstatistiksel anlamlılığın değerlendirilmesi açısından örneklem sayısının az olması çalışmanın limitasyonunu oluşturmaktadır.

Sonuç olarak, bu çalışmada abstinens süresindeki kısılmanın rutin semen parametrelerinde, sperm kromatin kondensasyonu ve DNA bütünlüğünün korunmasında, antioksidan kapasitede iyileştirici etkisi olduğu gösterilmiştir. Sperm konsantrasyonunu

ve bununla bağlantılı olarak total progressif motil sperm sayısını azaltmakla birlikte, normozoospermik olgularda tercih edilen üremeye yardımcı tedavi yaklaşımına göre inseminasyonda kromatin ve DNA bütünlüğü açısından daha kaliteli sperm kullanılmasına imkan sağlayacaktır. Ardışık ejakülasyonun üremeye yardımcı tedavi uygulamalarında laboratuvar sonuçlarını ve klinik başarıyı iyileştirici etkisine yönelik daha fazla örneklem içeren, kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
2011-KAEK-26
Onay Tarihi: 14 Ekim 2020
Karar No: 2020-18/18

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: B.A., C.Ç., S.I.; Veri toplama ve işleme: B.A., G.U., I.K., K.A., C.Ç., G.K., S.I.; Analiz ve verilerin yorumlanması: B.A., G.U., I.K., K.A., C.Ç., G.K., S.I.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: B.A., S.I.

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Çalışma için destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Agarwal A, Virk G, Ong C, du Plessis SS. Effect of oxidative stress on male reproduction. *World J Men's Health* 2014;32:1-17.
2. Barratt CL. Semen analysis is the corner stone of investigation formale infertility. *Practitioner* 2007;251:8-10, 12, 5-7.
3. Francavilla F, Barbonetti A, Necozone S et al. Within-subject variation of seminal parameters in men within fertile marriages. *Int J Androl* 2007;30:174-181.
4. Mortimer D, Templeton AA, Lenton EA, Coleman RA. Influence of abstinence and ejaculation to analysis delay on semen analysis parameters of suspected infertile men. *Arch Androl* 1982;8:251-256.
5. Dupesh S, Pandiyan N, Pandiyan R, Kartheeswaran J, Prakash B. Ejaculatory abstinence in semen analysis: does it make any sense? 2020;15;14:2633494120906882.
6. Bahadur G, Almossawi O, Zaid Z et al. Semen characteristics in consecutive ejaculates with short abstinence in subfertile males. *Reprod Biomed Online* 2015;32:323-328.
7. Agarwal A, Varghese AC, Sharma RK. Markers of oxidative stress and sperm chromatin integrity. *Methods Mol Biol* 2009;590:377-402.
8. Donatella P, Giulia P, Francesco P et al. Cytological and molecular aspects of the ageing sperm. *Hum Reprod* 2019;1;34(2):218-227.
9. Gosalvez J, Gonzalez-Martinez M, Lopez-Fernandez C, Fernandez J L, Sanchez-Martin P. Shorter abstinence decreases sperm deoxyribonucleic acid fragmentation in ejaculate. *Fertil Steril* 2011;96:1083-1086.
10. Richthoff J, Spano M, Giwerzman YL et al. The impact of testicular and accessory sex gland function on sperm chromatin integrity as assessed by the sperm chromatin structure assay (SCSA). *Hum Reprod* 2002;17:3162-3169.

11. Sharma RK, Agarwal A. Role of reactive oxygen species in male infertility. *Urology* 1996;48(6):835–850. [https://doi:10.1016/S0090-4295\(96\)00313-5](https://doi.org/10.1016/S0090-4295(96)00313-5).
12. Agarwal A, Sharma RK, Nallella KP et al. Reactive oxygen species as an independent marker of male factor infertility. *Fertil Steril* 2006;86(4):878–885.
13. WHO. Laboratory Manual For the Examination and Processing of Human Semen 5 th ed. ISBN 2010;978 92 4 1547789.
14. Høst E, Lindenberg S, Ernst E, Christensen F. Sperm morphology and IVF: embryo quality in relation to sperm morphology following the WHO and Kruger's strict criteria. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999;78;526;9.
15. Pellestor F, Girardet A, Andreo B. Effect of long abstinence periods on human sperm quality. *Int J Fertil Menopausal Stud* 1993;39:278–82.
16. Sanchez-Martin P, Sanchez-Martin F, Gonzalez-Martinez M, Gosalvez J. Increased pregnancy after reduced male abstinence. *Syst Biol Reprod Med* 2013;59:256–60 <https://doi.org/10.3109/19396368.2013.790919>.
17. Sunanda P, Panda B, Dash C, Padhy RN, Routray P. Effect of age and abstinence on semen quality: A retrospective study in a teaching hospital. *Asian Pac J Reprod*.2014;3:134–41.
18. Carlsen E, Petersen JH, Andersson AM, Skakkebaek NE. (2004). Effects of ejaculatory frequency and season on variations in semen quality. *Fertil Steril* 2004;82:358–66. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.01.039>.
19. Guzick DS, Overstreet JW, Factor-Litvak P et al. Sperm morphology, motility, and concentration in fertile and infertile men. *N Engl J Med* 2001;345: 1388-93. <https://doi.org/10.1056/NEJM oa003005>.
20. Marshburn PB, Alanis M, Matthews ML et al. A short period of ejaculatory abstinence before intrauterine insemination is associated with higher pregnancy rates. *Fertil Steril* 2009;93: 286–8.
21. Oldereid NB, Gordeladze JO, Kirkhus B, Purvis K. Human sperm characteristics during frequent ejaculation. *J Reprod Fertil* 1984;71:135–40.
22. Padova G, Tita P, Briguglia G, Giuffrida D. Influence of abstinence length on ejaculate characteristics. *Acta Eur Fertil* 1988;19:29–31.
23. Lehavi O, Botchan A, Paz G et al. Twenty-four hours abstinence and the quality of sperm parameters. *Andrologia* 2014;46:692–697.
24. De Jonge C, La Fromboise M, Bosmans E et al. Influence of the abstinence period on human sperm quality. *Fertil Steril*.2004;82:57–65. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.03.014>.
25. Mayorga-Torres JM, Agarwal A, Roychoudhury S, Cadavid A, Cardona-Maya WD. Can a Short Term of Repeated Ejaculations Affect Seminal Parameters? *J Reprod Infertil* 2016;17:177–83.
26. Scarselli F, Cursio E, Muzzi S et al. How 1 h of abstinence improves sperm quality and increases embryo euploidy rate after PGT-A: a study on 106 sibling biopsied blastocysts. *J Assist Reprod Genet* 2019;36:1591-1597.
27. Dupesh S, Pandiyan N, Pandiyan R, Kartheeswaran J, Prakash B. Ejaculatory abstinence in semen analysis: does it make any sense? *Ther Adv Reprod Health* 2020.15;14: 2633494120906882.
28. Shi X, Shan Chan CP, Waters T et al. Lifestyle and demographic factors associated with human semen quality and sperm function. *Syst Biol Reprod Med* 2018;64;358;367.
29. Comar AV, Petersen G C, Mauri A L et al. Influence of the abstinence period on human sperm quality: analysis of 2,458 semen samples. *JBRA Assist Reprod* 2017;21;306;312.
30. Ricci G, Peticarari S, Boscolo R et al. Semen preparation methods and sperm apoptosis: swim-up versus gradient-density centrifugation technique. *Fertil Steril* 2009;91:632–8.
31. Agarwal A, Gupta S, Plessis SD et al. Abstinence Time and Its Impact on Basic and Advanced Semen Parameters. *Urology* 2016;94:102-10.
32. Du Plessis SS, McAllister DA, Luu A et al. Effects of H(2)O(2) exposure on human sperm motility parameters, reactive oxygen species levels and nitric oxide levels. *Andrologia*.2010;42(3):206–210.
33. Irvine DS, Twigg JP, Gordon EL et al. DNA integrity in human spermatozoa: relationships with semen quality. *J Androl*.2000;21(1):33–44.
34. Aitken RJ, Gibb Z, Baker MA, Drevet J, Gharagzloo P. Causes and consequences of oxidative stress in spermatozoa. *Reprod Fertil Dev* 2016;28:1–10.
35. Gavrilouk D, Aitken R. Damage to sperm DNA mediated by reactive oxygen species: its impact on human reproduction and the health trajectory of offspring. *Adv Exp Med Biol*.2015;868:23–47.
36. Aitken RJ. Reactive oxygen species as mediators of sperm capacitation and pathological damage. *Mol Reprod Dev* 2017;84;1039;1052.
37. Marshburn PB, Giddings A, Causby S et al. Influence of ejaculatory abstinence on seminal total antioxidant capacity and sperm membrane lipid peroxidation. *Fertil Steril* 2014;102;705;10.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Sistemik Skleroz Hastalarında Sağ Kalım: Tek Merkez Kohortu

Duygu TEMİZ KARADAĞ, Ayten YAZICI, Ayşe ÇEFLE

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Kocaeli.

ÖZET

Sistemik sklerozis (SSk), oto-antikor pozitifliği, vaskülopati, deride ve iç organlarda progresif fibrozis ile karakterize olan kronik bir hastalıktır. Hastalığın tutulumuna bağlı olan veya hastalıkla ilişkili olmayan sebeplerle SSk'de yaşam beklentisi azalmıştır. SSk'a bağlı ölüm oranları yıllar içerisinde azalma göstermiş olsa da, genel popülasyona oranla hala yüksek seyretmektedir. Çalışmamızda, merkezimizde takip ettiğimiz SSk hastalarının başlıca ölüm sebeplerini ve ilişkili klinik, laboratuvar ve demografik özelliklerini bildirmeyi amaçladık. Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Polikliniği'nde 2007-2022 arasında SSk tanısı ile takip edilen 168 hasta arasından 2013 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism (ACR/EULAR) sınıflama kriterlerini dolduran 157 hasta dahil edildi. Hastaların çoğu (%66,4) sınırlı cilt tutulumlu, hastalık süresi 10,3 (\pm 6,3) yıl olan kadınlardan (%88) oluşmaktaydı. 15 yıllık takip sırasında 23'ü (%14,6) hayatını kaybedildi. Ölen hastaların tanı sırasındaki yaşları daha ileri, dijital ülserleri (aktif ve inaktif) ve malignite sıklığı daha fazla saptandı. İki hasta grubu arasında oto-antikor ve major organ tutulumu açısından fark görülmedi. Kohortumuzdaki en sık ölüm sebebi enfeksiyon (n=5, %21,7) olup bu hastaların 3'ü (%13) COVID19 ve 2'si (%8,7) başka enfeksiyöz etkenlere bağlı pnömoni sebebiyle kaybedildi. Enfeksiyondan sonra en sık ikinci ölüm sebebi malignite (n=4, %17,4) olarak saptandı. Cox regresyon analizi sonucunda tanı sırasındaki yaşta yaklaşık 1 yıl artış ölüm riskinde 10 kat artış (hazard oranı (HR)= 10,93; %95 GA=10,51-11,37) ile ilişkili bulundu. Sonuç olarak, çalışmamız ülkemizde dikkatli takip edilen SSk kohortlarından bildirilmiş az sayıdaki sağ kalım verilerine katkı sağlamaktadır. Sonuçlarımız yorumlanırken SSk hastalarının klinik özelliklerinin coğrafi ve etnik farklılıklar gösterebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Sistemik skleroz. Sağ kalım. Enfeksiyon. Malignite.

Survival in Patients with Systemic Sclerosis: A Single Center Cohort

ABSTRACT

Systemic sclerosis (SSc) is a chronic disease characterized by auto-antibody positivity, vasculopathy, and progressive fibrosis in the skin and internal organs. Life expectancy in SSc is decreased due to reasons both related to the involvement of the disease or not related to the disease. Although mortality rate due to SSc have decreased over the years, it still remains increased compared to the general population. In our study, we aimed to report the main causes of death and associated clinical, laboratory and demographic characteristics of SSc patients followed in our center. Among 168 patients followed up with the diagnosis of SSc in Kocaeli University Faculty of Medicine Rheumatology Polyclinic between 2007 and 2022, 157 patients who fulfilled the 2013 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism (ACR/EULAR) classification criteria were included. Most of the patients (66.4%) were women (88%) with limited skin involvement and the disease duration was 10.3 (\pm 6.3) years. During the 15-year follow-up, 23 (14.6%) patients died. The patients who died were older at the time of diagnosis with more digital ulcers (active and inactive) and malignancy. There was no difference between the two patient groups in terms of auto-antibody and major organ involvements. The most common cause of death in our cohort was infection (n=5, 21.7%), and 3 (13%) of these patients died due to COVID19 and 2 (8.7%) due to pneumonia due to other infectious agents. The second most common cause of death after infection was found to be malignancy (n=4, 17.4%). As a result of Cox regression analysis, an increase of approximately 1 year in age at diagnosis was associated with a 10-fold increase in the risk of death (hazard ratio (HR) = 10.93; 95% CI = 10.51-11.37). In conclusion, our study contributes to the few survival data reported to date from SSc cohorts in our country that are carefully followed. While interpreting our results, it should be considered that the clinical features of SSc patients may show geographical and ethnic differences.

Key Words: Systemic sclerosis. Survival. Infection. Malignancy.

Geliş Tarihi: 23.Nisan.2022

Kabul Tarihi: 22.Temmuz.2022

Duygu TEMİZ KARADAĞ
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim
Dalı, Romatoloji Bilim Dalı
Umuttepe Yerleşkesi-İzmit KOCAELİ
Tel.: 0506 204 88 02
E-posta: dr_dtemiz@hotmail.com

Yazarların ORCID Bilgileri:

Duygu TEMİZ KARADAĞ: 0000-0002-5891-2032

Ayten YAZICI: 0000-0003-2167-4509

Ayşe ÇEFLE: 0000-0002-3273-7969

Sistemik sklerozis (SSk), oto-antikör pozitifliği, vaskülopati, deride ve iç organlarda progresif fibrozis ile karakterize olan kronik bir hastalıktır¹. SSk yaşam beklentisinde azalmaya yol açar ve standardize mortalite oranı 3,5 olarak bildirilmiştir². SSk'a bağlı ölümler hastalığın tutulumuna bağlı olan ve hastalıkla ilişkili olmayan sebeplerle olmaktadır. SSk ilişkili sebepler arasında skleroderma renal kriz (SRK), pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH), pulmoner fibrozis, malnutrisyonla sonuçlanan gastrointestinal tutulum, primer kardiyak tutulum ve birden fazla organın tutulumuna bağlı ortaya çıkan multi-organ yetmezliği sayılabilir³.

Yıllar içerisinde SSk'a bağlı ölüm oranları azalma göstermiş olsa da, genel popülasyona oranla hala yüksek seyretmektedir⁴. Beş yıllık kümülatif yaşam beklentisi %74,9 ve 10 yıllık beklenti %62,5 olarak bildirilmiştir⁵. 1980'li yıllara kadar skleroderma renal kriz (SRK) ölüm sebepleri arasında başta gelmekteydi. Ancak tedavide anjiyotensin konverting enzim inhibitörlerinin (ACEİ) kullanılmaya başlanması ile SRK'e bağlı ölüm oranları azalma ile sonuçlanmıştır. Günümüzde SSk hastalarında en sık hastalık ilişkili ölüm sebebi interstisyel akciğer hastalığı (İAH) veya pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) şeklinde görülen pulmoner tutulumdur⁶.

Günümüzde kadar SSk hastalarında sağ kalım verileri genellikle çeşitli ülkelerin kohortlarından elde edilmiştir. Hastalığın klinik bulguları ve prognozu oldukça değişken olduğundan, ölüm riski yüksek olan hastaların belirlenmesi, yakın takip edilmesi ve erken tedaviden fayda görebilecek olanların belirlenmesi çok önemlidir. Çalışmamızda, merkezimizde takip ettiğimiz SSk hastalarının başlıca ölüm sebeplerini ve ilişkili klinik, laboratuvar ve demografik özelliklerini bildirmeyi amaçladık.

Gereç-Yöntem

Hasta Seçimi

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Polikliniği'nde 2007-2022 arasında SSk tanısı ile takip edilen 168 hastanın kayıtları incelendi. 2013 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism (ACR/EULAR) sınıflama kriterlerini dolduran 157 hasta dahil edildi⁷. Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar verileri tıbbi kayıtlarından elde edildi. Yaş, cinsiyet, hastalık süresi (Raynaud dışı ilk semptomdan itibaren), SSk'ya bağlı majör organ tutulumları, sklerodaktili, inflamatuvar artrit, miyozit, dijital ülser (aktif ve inaktif), kalsinozis, kontraktür, malignite ve uygulanan tedavi verileri kaydedildi. Serolojik testlerden anti-nükleer antikörler (ANA), anti-sentromer antikörü (ACA) ve anti-topoizomeraz I antikörü (Scl-70) sonuçları kaydedildi. Hastalar takip boyunca en yüksek

modifiye Rodnan cilt skoru (mRCS) değerlerine göre LeRoy kriterleri kullanılarak diffüz ve sınırlı cilt tutulumlu SSk olarak sınıflandırıldı⁸.

Major organ tutulumlarından gastrointestinal sistem (GİS) tutulumu disfaji, reflü, erken doyma, kabızlık, ishal ve kilo kaybı gibi semptomların varlığı olarak tanımlandı. Pulmoner hipertansiyon (PAH), sağ kalp kateterizasyonunda ortalama pulmoner arter basıncı ≥ 25 mm Hg ve pulmoner kapiller kama basıncı ≤ 15 mm Hg olarak tanımlandı. İnterstisyel akciğer hastalığı (İAH), destekleyici klinik semptomlar ve solunum fonksiyon testlerinde kısıtlayıcı tipte pulmoner disfonksiyon ile birlikte yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi taraması ile pulmoner fibrozis kanıtının varlığı (buzlu cam dansiteleri, bal peteği görünümü, traksiyon bronşiektazisi, retiküler dansite) olarak tanımlandı. Skleroderma renal krizi (SRK), yeni başlangıçlı sistemik hipertansiyon ($>140/90$ mm Hg), tahmini glomerüler filtrasyon hızında >30 bir azalma veya 48 saat içinde serum kreatininde 0,3 mg/dl artış, böbrek biyopsisinde SRK'in doğrulanmış özellikleri veya mikroanjyopatik hemolitik anemi ve trombositopeni ile uyumlu herhangi bir bulgu olarak tanımlandı.

Çalışmamız Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmış (Tarih: 10/02/2022 ve Proje numarası: 2022/41) ve Helsinki Bildirgesine uygun şekilde yürütülmüştür.

İstatistiksel Analiz

Klinik ve demografik verilerin tanımlayıcı istatistiklerinin sonuçları kategorik değişkenler için sıklık ve yüzde (%) olarak; sayısal değişkenlerin dağılımına göre ise ortalama ve standart sapma (ortalama \pm SS) ile ortanca ve çeyrekler arası aralık (ortanca [Q3-Q1]) olarak bildirildi. Dağılımın normalliği hem görsel olarak histogramlardan, hem de Shapiro-Wilk veya Kolmogorov Smirnov testi aracılığıyla saptandı. Kümülatif ve 5-10 yıllık sağkalım analizleri için Kaplan-Meier analizi kullanıldı. Ölen ve sağ kalan hastaların karşılaştırılmasında kategorik değişkenler için Ki-kare testi ve sayısal değişkenler için Mann-Whitney-U testi kullanılmıştır. Mortaliteye etki edebilecek faktörlerin belirlenmesi için Cox-regresyon analizi kullanılmıştır. İstatistikler SPSS (versiyon 20.0, IBM Inc., Chicago, IL, USA) ve R studio (versiyon 4.1.2) kullanılarak yapıldı. İki yönlü p testi 0,05'ten küçük saptandığında istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi (p < 0,05).

Bulgular

2007-2022 arasında takip edilen ve 2013 ACR/EULAR SSk sınıflama kriterlerini karşılayan 157 hastanın demografik, klinik, serolojik ve tedavi

Sistemik Skleroz Hastalarında Sağ Kalım

verileri Tablo I'de gösterilmiştir. Hastaların çoğu (%66,4) sınırlı cilt tutulumlu, hastalık süresi 10,3 (±6,3) yıl olan kadınlardan (%88) oluşmaktadır.

Tablo I. SSk kohortundaki tüm hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri

N=157 (ortalama±SS veya yüzde)	
Yaş, yıl	58,3 (±12,9)
Cinsiyet, kadın	138 (%87,9)
Hastalık alt tipi	
Diffüz	54 (%34,4)
Sınırlı	100 (%63,7)
Sine skleroderma	3 (%1,9)
Hastalık süresi	10,3 (±6,3)
Sigara	36 (%23)
ANA, pozitif	155 (%98,7)
ANA patern*	
Sentromer	74 (%47)
Nukleolar	37 (%23,6)
Homojen	20 (%12,7)
Granüler	18 (%11,5)
Scl-70, pozitif	54 (%34,4)
ACA, pozitif	73 (%46,5)
Sklerodaktili	138 (%88)
Kalsinozis	13 (%8,3)
Telenjektazi	121 (%77)
Artrit	8 (%5,1)
Miyozit	1 (%0,6)
Aktif dijital ülser	10 (%6,4)
İnaktif dijital ülser	41 (%26,3)
Pitting	54 (%34,4)
Kontraktür	29 (%18,5)
Gastrointestinal tutulum	88 (%56)
İnterstisyel akciğer hastalığı	76 (%48,4)
Pulmoner hipertansiyon	9 (%5,7)
Skleroderma renal kriz	0
Malignite	10 (%6,4)
Tedavi	
Siklofosfamid	45 (%28,8)
Mikofenolat mofetil	32 (%20,4)
Azatiyoprin	53 (%33,8)
Metotreksat	46 (%29,3)
Ritüksimab	8 (%5,1)

ANA, antinükleer antikor; ACA, antisentromer antikor; *en yüksek oranda boyanma paterni

15 yıllık takip sırasında 23'ü (%14,6) hayatını kaybetmiştir. Ölen hastaların demografik, klinik ve serolojik özellikleri hayatta olan hastalarla kıyaslanmıştır (Tablo II). Ölen hastaların tanı sırasındaki yaşları daha ileri, dijital ülserleri (aktif ve inaktif) ve malignite sıklığı daha fazla saptanmıştır. İki hasta grubu arasında oto-antikor ve major organ tutulumu açısından fark görülmemiştir.

Tablo II. Ölen ve sağ kalan hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri

	Ölen hastalar N=23 (ortalama±SS veya yüzde)	Sağ kalan hastalar N=134 (ortalama±SS veya yüzde)	p
Tanı yaşı, yıl	53,8 (±14)	46,4 (±12,2)	0,031
Cinsiyet, kadın	20 (%87)	118 (%88)	0,552
Hastalık alt tipi			0,132
Diffüz	12 (%52,5)	42 (%31,3)	
Sınırlı	11 (%47,8)	99 (%66,4)	
Sine skleroderma	0 (%)	3 (%2,2)	
Hastalık süresi	11 (±8)	10 (±6)	0,837
Sigara	2 (%8,7)	34 (%25,4)	0,059
ANA, pozitif	22 (%95,7)	133 (%99,3)	0,272
ANA patern*			0,262
Sentromer	10 (%43,5)	64 (%47,8)	
Nukleolar	6 (%26,1)	31 (%23,1)	
Homojen	6 (%26,1)	14 (%10,4)	
Granüler	0	18 (%13,4)	
Scl-70, pozitif	9 (%39)	45 (%33,6)	0,605
ACA, pozitif	9 (%39)	64 (%47,8)	0,443
Sklerodaktili	20 (%87)	118 (%88)	0,554
Kalsinozis	1 (%4,3)	12 (%9)	0,425
Telenjektazi	14 (%60,5)	107 (%79,9)	0,091
Artrit	1 (%4,3)	8 (%6)	0,285
Miyozit	0 (%)	1 (%0,7)	0,854
Aktif dijital ülser	1 (%43,5)	9 (%6,7)	0,596
İnaktif dijital ülser	10 (%43,5)	31 (%23,1)	0,027
Pitting	14 (%60,9)	40 (%29,9)	0,003
Kontraktür	2 (%8,7)	27 (%20,1)	0,195
Gastrointestinal tutulum	15 (%65,2)	73 (%54,5)	0,245
İnterstisyel akciğer hastalığı	15 (%65,2)	61 (45,5)	0,086
Pulmoner hipertansiyon	2 (%8,7)	7 (%5,2)	0,390
Skleroderma renal kriz	0	0	-
Malignite	4 (%17,4)	6 (%4,5)	0,041

ANA, antinükleer antikor; ACA, antisentromer antikor; *en yüksek oranda boyanma paterni

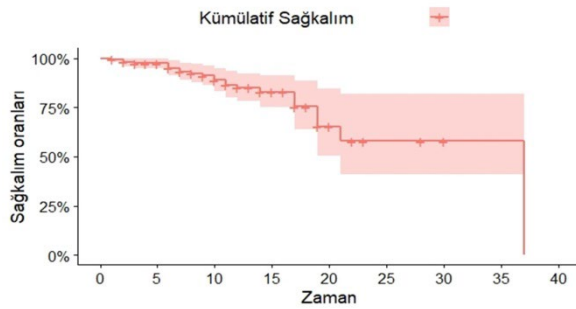
Sağ kalım

Kohortumuzdaki en sık ölüm sebebi enfeksiyon (n=5, %21,7) olup bu hastaların 3'ü (%13) COVID19 ve 2'si (%8,7) başka enfeksiyöz etkenlere bağlı pnömone sebebiyle kaybedilmiştir. Enfeksiyondan sonra en sık ikinci ölüm sebebi malignite (n=4, %17,4) olarak saptanmıştır (Tablo III). Takip sırasında ölen hastaların 4 tanesinde malignite tanısı bulunmaktaydı: 3 akciğer kanseri ve bir kondrosarkom hastası kaybedilmiştir. Hastaların 5-yıllık sağ kalım oranı 97,4% (95% CI = 94,9%-99,9%), 10-yıllık sağ kalım oranı 88,9% (95% CI = 83,3%-94,9%) ve 15-yıllık sağ kalım oranı 82,9% (95% CI = 75,2%-91,3%) saptandı (Şekil 1).

Tablo III. Ölen hastaların demografik, klinik ve serolojik özellikleri

	Cinsiyet (Kadın)	Tanı sirasındaki yaş	Hastalık süresi	Hastalık alt tipi (Diffüz)	Scl-70	ACA
Enfeksiyon (n=5)	5	47,8±12,7	12,6±14	1	1	4
Malignite (n=4)	2	37,8±7	17,8±4	4	2	0
KAH (n=3)	3	63±3,6	7,7±2,1	0	0	3
SVO (n=1)	1	76	10	0	0	1
ABY (n=1)	1	74	9	1	1	0
Anevrizma rüptürü (n=1)	1	46	11	0	0	0
Multiorgan yetmezliği (n=2)	2	61,5±12	6,5±0,7	1	1	1
İAH (n=3)	3	52,7±9	11,3±7,4	3	3	0
Belirlenemeyen (n=3)	2	57,3±5	9,7±8,1	2	1	0

KAH, koroner arter hastalığı; SVO, serebro vasküler olay; ABY, akut böbrek yetmezliği



Şekil 1.
Sistemik skleroz hastalarının kümülatif sağ kalım eğrisi

Cox regresyon analizi sonucunda tanı sırasındaki yaşta yaklaşık 1 yıl artış ölüm riskinde 10 kat artış (hazard oranı (HR)= 10,93; %95 GA=10,51-11,37) ile ilişkili bulundu (Tablo IV).

Tablo IV. SSk hastalarında mortalite açısından risk faktörleri

	β	Exp(β)	%95 GA		p
			Alt sınır	Üst sınır	
Tanıdaki_yaş	0,890	10,93	10,51	11,37	<0,001
Hastalık_alt_tipi	0,677	1,969	0,389	9,966	0,413
CENPB	0,302	1,353	0,274	6,692	0,711
Scl-70	0,545	1,724	0,266	11,160	0,568
İAH	-0,996	0,369	0,107	1,271	0,114
GIS	-0,352	0,703	0,261	1,897	0,487
PAH	-0,281	0,755	0,137	4,165	0,747
Overlap	-0,325	0,723	0,081	6,427	0,771
Malignite	-0,818	0,441	0,096	2,027	0,293
Sigara	1,474	4,369	0,810	23,572	0,086

İAH, interstisyel akciğer hastalığı; GIS, gastrointestinal sistem; PAH, pulmoner arteriyel hipertansiyon; GA, güven aralığı

Tartışma ve Sonuç

SSk hastalarında sağ kalım sonuçları hastaların demografik özellikleri, organ tutulumları ve hastalığın alt tiplerinin yaygınlığına göre kohortlar arasında farklılıklar göstermektedir. Kohortların özellikleri ülkelerin coğrafik ve etnik farklılıklarına göre değiştiğinden sonuçları birbirleriyle kıyaslamak veya genellemek zor olmaktadır. Çalışmamızda 15 yıllık bir zaman periyodunda kayıtları dikkatli tutulan ve aynı araştırmacılar tarafından takip edilen tek merkez kohortumuzun sağ kalım verilerini ve mortalite sebeplerini bildirmek istedik.

SSk hastalarında tanının erken konulmaya başlanması ve organ tutulumlarının tedavisinde kaydedilen gelişmeler özellikle 1990 sonrasında sağ kalımın uzaması ile sonuçlanmıştır. 1970'li yıllarda %54 olan kümülatif 10 yıllık sağ kalımın 1990'lı yıllara gelindiğinde %66'ya çıktığı gösterilmiştir³. Bununla uyumlu olarak, 1990 öncesinde çeşitli kohortlardan elde edilen 10 yıllık kümülatif sağ kalım sonuçları %50 civarında saptanmıştır⁹⁻¹¹. Bizim kohortumuzda hastaların 5-yıllık sağ kalım oranı %97,4 (95% GA =%94,9–99,9), 10-yıllık sağ kalım oranı %88,9 (95% GA = %83,3– 94,9) ve 15-yıllık sağ kalım oranı %82,9 (95% GA =%75,2–91,3) saptandı. Sonuçlarımız hem çeşitli ülkelerin kohort verileri hem de Rubio-Rivas ve ark. tarafından yapılan bir meta-analizde gösterildiği gibi zaman içerisinde SSk hastalarında 10 yıllık kümülatif sağ kalımın uzadığını desteklemektedir. Bu durum, oldukça ölümcül seyreden skleroderma renal kriz tedavisinde anjiyotensin konverting enzim inhibitörlerinin etkinliğinin ortaya konması ve yeni tedavilerin geliştirilmesi ile yakından ilişkilidir¹².

Sonuçlarımız SSk hastalarının %14,6'sının ortalama 10 yıllık bir hastalık süresi sonunda hayatını kaybettiğini gösterdi. Kohortumuzdaki en sık ölüm sebebi enfeksiyon olup bu hastalar COVID19 ve başka enfeksiyöz etkenlere bağlı pnömoni sebebiyle kaybedildi. Pnömoniden sonra en sık ikinci ölüm sebebinin malignite olarak saptadık. Erken SSk çalışmaları hızlı ilerleyen ve oldukça fatal seyreden renal yetmezliği mortalitenin başta gelen sebepleri arasında bildirmiştir. Bu çalışmalarda hastaların yaklaşık %5'i renal yetmezlik sebebiyle ortalama 10 ay içerisinde kaybedilmiştir¹⁰. Renal yetmezlik dışında, onun kadar ağır seyretmeyen pulmoner tutulum sık bir mortalite sebebi olarak bulunmuştur. Yıllar içerisinde SSk hastalarında mortalitenin sebepleri değişim göstermiştir. Renal tutulumun yerini interstisyel akciğer hastalığı ve pulmoner hipertansiyon gibi pulmoner tutulumlar almıştır¹¹. Ölen hastaların yarısından fazlasının akciğer görünümlerinde pulmoner fibrozis bulguları olduğu gösterilmiştir⁹. SSk'ya bağlı ölümlerin yıllar içerisinde

Sistemik Skleroz Hastalarında Sağ Kalım

pulmoner tutulumla doğru kaydığı güncel çok merkezli kohort sonuçları ve meta-analizlerle de doğrulanmıştır^{6,13}. Meta-analiz sonuçları daha güncel olan yeni kohort verileri ile de desteklenmektedir. 1980-2018 arasın SSk kayıtlarının incelendiği bir çalışmada en sık ölüm sebebi SSk ile ilişkili kardiyopulmoner komplikasyonlar olarak gösterilmiştir⁴. Bizim sonuçlarımıza göre pnömoninin en sık ölüm sebebi olması, yayınlanmış diğer kohort verilerinden farklı olarak COVID19 pandemisinin takip sürecimizle kesişmesine bağlı olabilir. Hastaların önemli bir kısmı merkezimiz dışındaki hastanelerde vefat etmiştir ve ölüm sebepleri bu hastanelerdeki hekimler tarafından belirlenmiştir. Ölüm sebepleri ve altta yatan SSk'ya bağlı organ tutulumlarının dikkatli belirlenmemiş olması muhtemeldir. Ölen hastaların %65'inde İAH'nın olması, resmi kayıtlara ölüm sebebi ile ilişkili olarak geçmesi de önemli bir bulgudur.

Ülkemizden bildirilen bir çalışmada toplam 79 hastalık bir kohortta hastaların %6,3'ünün öldüğü bildirilmiştir. Bu çalışmada ölen hastaların yaşı 66.6 ± 5.7 ve hastalık süresi $15,7 \pm 13,3$ yıldır. Ölüm sebepleri arasında sepsis (1 hasta), metastatik akciğer kanseri (1 hasta), akut myeloid lösemi sonrası febril nötropeni (1 hasta), pulmoner fibrozise bağlı solunum yetmezliği (1 hasta) ve anjiyodisplaziye bağlı gastrointestinal kanamadır (1 hasta)¹⁴. 409 hastalık bir ortalama 52 aylık bir takip süresi olan bir başka çalışmada hastaların %13,2'si (54 hasta) kaybedilmiştir¹⁵. Beş yıllık sağ kalım %85, 10 yıllık sağ kalım %75,5 saptanmıştır. Beş yıllık sağ kalım skleroderma renal kriz, pulmoner hipertansiyon, koroner arter hastalığı ve esansiyel hipertansiyon olan hastalarda olmayanlara göre daha düşük saptanmış. Bizim çalışmamızın sonuçlarına göre 5 ve 10 yıllık sağ kalımlar daha yüksektir. Ülkemizden bildirilen kohortların klinik özelliklerinin farklılıklar gösterdiği görülmektedir ve sağ kalım verileri için ulusal hasta kayıt kütüklerine ihtiyaç vardır. Kohortumuzda en sık ikinci ölüm sebebi malignitedir ve SSk hastalarında malignite artmış sıklıkta görülmektedir. SSk hastaları genel kanser tarama önerilerine göre rutin olarak taramalı ve şüphe duyulan durumlarda ileri tetkiklerle araştırılmalıdır. Böylece hastalara erken tanı konularak yaşam süresinde uzama mümkün olabilir.

Çalışmamızın sonuçlarından biri tanı sırasındaki yaşta yaklaşık 1 yıl artışın ölüm riskinde 10 kat artışla (hazard oranı (HR)= 10,93; %95 GA=10,51-11,37) ilişkili olmasıdır. SSk hastalarında mortaliteyi belirleyen çeşitli özellikler öngörülmüştür. Bazı çalışmalar tanı sırasındaki yaygın cilt tutulumu, yaşın>40 olması, renal disfonksiyonun olması, onormal EKG bulguları ve pulmoner fibrozisin kötü prognozla ve dolayısıyla mortalite ile ilişkili olduğunu göstermiştir⁹. Altman ve ark.nın ortalama 5.2 yıllık bir

takip sürecinde bildirdikleri mortalite öngörücüleri arasında ciddi kardiyak, gastrointestinal ve pulmoner tutulum yer almaktadır¹¹. Yine bu çalışmada FVC'de %1'lik bir artışın ölüm oranlarında %2 azalmaya yol açtığı gösterilmiştir. Steen ve Medsger'in çalışmasında 21 ciddi organ tutulumlarının SSk'de erken ölümlerin bir belirteci olduğu belirtilmiştir¹⁶. Yaygın cilt tutulumu, FVC<%55 olması (ciddi İAH bulgusu olarak), malabsorbsiyon, aritmi, konjestif kalp yetmezliği, renal kriz olan hastalarda 9 yıllık sağ kalım %38 olarak bildirilirken, hafif organ tutulumlarında sağ kalım %78'lere ulaşmaktadır. Ülkemizden bildirilen verilere göre Zengin O. ve ark.'nın çalışmasında tanı sırasında pulmoner hipertansiyon olması sağ kalımı etkileyen tek faktör olarak bulunmuştur¹⁵. Bizim kohortumuzda İAH, PAH ve gastrointestinal tutulum mortaliteyi artıran risk faktörleri olarak bulunmadı ve tek önemli risk faktörü tanı sırasındaki ileri yaş olarak saptandı. Bu durum, kohortumuzun hastalık tutulumları açısından diğer kohortlardan farklı olması yanında, coğrafi ve etnik farklılıklar nedeniyle hastalığın diğer kohortlardan farklı seyretmesi ile açıklanabilir.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı hasta ölümlerinin çoğu kez merkezimiz dışındaki hastanelerde gerçekleşmiş olması ve bu merkezlerde SSk hastalarında hastalığa bağlı organ tutulumlarının iyi tanınmıyor olması nedeniyle ölüm sebeplerinin yanlış ya da eksik bildirilmiş olabileceğidir. Diğer bir kısıtlılık ise, kohortumuzdaki hasta sayısının bildirilen diğer kohortlara göre nispeten az olmasıdır. Bu durumlar sonuçlarımızı etkilemiş olabilir. Ancak, takip süreleri ve organ tutulumları gibi verilerin kohortumuzun kayıtlarında dikkatlice tutulmuş olması, ölüm sebepleri dışında bir yanlılığa yol açmıyor görünmektedir.

Sonuç olarak, çalışmamız ülkemizde dikkatli takip edilen SSk kohortlarından günümüze kadar bildirilmiş az sayıdaki sağ kalım verilerine katkı sağlamaktadır. Diğer ülke kohortlarına göre ölüm oranları ve sebepleri değişkenlik gösterse de, sonuçlarımız yorumlanırken SSk hastalarının klinik özelliklerinin coğrafi ve etnik farklılıklar gösterebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Onay Tarihi: 24.02.2022
Karar No: KU GOKAEK-2022/04.01

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: D.T.K., Ö.Ç.; Veri toplama ve işleme: D.T.K., Ö.Ç., F.T.K.; Analiz ve verilerin yorumlanması: D.T.K., A.Y., A.C.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: D.T.K., A.Y., A.C.

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Bu makalede yer alan çalışmalar herhangi bir destek almamıştır.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *Lancet*. 2017;390(10103):1685–99. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30933-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30933-9).
2. Elhai M, Meune C, Avouac J, et al. Trends in mortality in patients with systemic sclerosis over 40 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology* 2012;51:1017–26.
3. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis*. 2007 Jul;66(7):940-4. doi: 10.1136/ard.2006.066068. Epub 2007 Feb 28. PMID: 17329309; PMCID: PMC1955114.
4. Coffey CM, Radwan YA, Sandhu AS, Crowson CS, Bauer PR, Matteson EL, Makol A. Epidemiology and Trends in Survival of Systemic Sclerosis in Olmsted County (1980-2018): A Population-based Study. *J Scleroderma Relat Disord*. 2021 Oct;6(3):264-270
5. Rubio-Rivas M, Royo C, Simeón CP, et al. Mortality and survival in systemic sclerosis: systematic review and metaanalysis. *Semin Arthritis Rheum* 2014; 44(2): 208–219.
6. Elhai M, Meune C, Boubaya M, Avouac J, Hachulla E, Balbir-Gurman A, et al. Mapping and predicting mortality from systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1897–905. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211448>.
7. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/ European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1747-55.
8. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 1988;15:202-5.
9. Bennett R, Bluestone R, Holt PJ, et al. Survival in scleroderma. *Ann Rheum Dis* 1971; 30: 581–588.
10. Medsger TA Jr and Masi AT. Survival with scleroderma. II. A life-table analysis of clinical and demographic factors in 358 male U.S. veteran patients. *J Chronic Dis* 1973; 26(10):647–660.
11. Altman RD, Medsger TA Jr, Bloch DA, et al. Predictors of survival in systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1991; 34: 403–413.
12. Xiong A, Cao Y, Xiang Q, Song Z, Zhang Y, Zhou S, Qiang Y, Chen H, Hu Z, Cui H, Luo J, Wang Y, Yang Y, Yang M, Shuai S. Angiotensin-converting enzyme inhibitors prior to scleroderma renal crisis in systemic sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Pharm Ther*. 2022 Mar 1. doi: 10.1111/jcpt.13621. Epub ahead of print. PMID: 35233779.
13. Meier FM, Frommer KW, Dinsler R, Walker UA, Czirjak L, Denton CP, Allanore Y, Distler O, Riemekasten G, Valentini G, Müller-Ladner U; EUSTAR Co-authors. Update on the profile of the EUSTAR cohort: an analysis of the EULAR Scleroderma Trials and Research group database. *Ann Rheum Dis*. 2012 Aug;71(8):1355-60. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200742. Epub 2012 May 21. PMID: 22615460.
14. Özden Yılmaz, E. , Üsküdar Cansu, D. , Korkmaz, C. Clinical and Laboratory Results and Prognosis Patients with Scleroderma: A Single Center Experience. *Osmangazi Tıp Dergisi* 40 (2018): 70-78
15. Zengin O, Balci MA, Pamuk ON, Kisacik B, Donmez S, Onder ME, Aksoy S, Onat AM. The Survival and Prognostic Factors of Patients with Systemic Sclerosis Turkish Experience [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2016; 68 (suppl 10).
16. Steen VD and Medsger TA Jr. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *ArthritisRheum* 2000; 43(11): 2437–2444

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Sistemik Lupus Eritematozus Hastalarında İnflamasyon Belirteci ve Yüksek Hastalık Aktivite Göstergesi Olarak Yeni Hematolojik İndeksler

Selime ERMURAT¹, Dilek TEZCAN²

¹ SBÜ Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Romatoloji Bilim Dalı

² SBÜ Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Romatoloji Bilim Dalı

ÖZET

Bu çalışmada, sistemik lupus eritematozus (SLE) hastalarında nötrofil/lenfosit (NLO), trombosit/lenfosit (PLO), monosit/lenfosit (MLO) oranı gibi hematolojik belirteçlere ek olarak sistemik inflamatuvar indeks (Sİİ), sistemik inflamasyon yanıt indeksi (SİYİ) ve sistemik inflamasyon agregat indeksi (SİAİ) gibi yeni hematolojik belirteçlerin SLE'de inflamasyon belirteci olarak önemini belirlemek, bu parametrelerin SLE hastalık aktivitesi ile ilişkisinin değerlendirilmesi ve çok yüksek hastalığı göstermedeki duyarlılıklarının araştırılması amaçlandı. Çalışmaya 91 SLE hastası ve 100 sağlıklı kontrol dahil edildi. SLE hastalarının hastalık aktivitesini değerlendirmede Sistemik Lupus Eritematozus Hastalık Aktivite İndeksi 2000 (SLEDAI-2K) kullanıldı. SLE hastaları hastalık aktivitesine göre SLEDAI-2K <20 ve ≥20 olan hastalar olarak ikiye ayrıldı. SLE hastalarında hematolojik parametrelerin hepsi (NLO, PLO, MLO, Sİİ, SİYİ, SİAİ) sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksek saptandı; sırasıyla (p<0.001, p<0.001, p=0.022, p=0.016, p<0.001, p=0.007). SLEDAI-2K≥20 olan hastalarda NLO (p=0.040), Sİİ (p=0.012), SİYİ (p=0.002) ve SİAİ (p=0.003) SLEDAI-2K<20 olan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksekti. Hastalık aktivitesi ile NLO, Sİİ, SİYİ ve SİAİ arasında pozitif korelasyon izlendi; sırasıyla (r=0.216) (p=0.039), (r=0.265) (p=0.011), (r=0.3258) (p=0.002), (r=0.309) (p=0.003). Hematolojik parametrelerin çok yüksek hastalık aktivitesini tahmin etmede duyarlılıkları ROC eğrisi ile değerlendirildi. Duyarlılığı en yüksek olan parametreler SİYİ, SİAİ, Sİİ ve NLO idi. Bu çalışmada yeni hematolojik belirteçler olan Sİİ, SİYİ ve SİAİ'nin SLE hastalarında inflamasyonu göstermede etkili olduğu, çok yüksek hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu ve çok yüksek hastalık aktivitesini saptamada duyarlılığının yüksek olduğu gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Sistemik lupus eritematozus. Hastalık aktivitesi. Sistemik inflamatuvar indeks (Sİİ). Sistemik inflamasyon yanıt indeksi (SİYİ). Sistemik inflamasyon agregat indeksi (SİAİ).

New Hematological Indices as Markers of Inflammation and High Disease Activity in Patients With Systemic Lupus Erythematosus

ABSTRACT

In this study, in addition to hematological markers such as neutrophil/lymphocyte (NLO), platelet/lymphocyte (PLR), monocyte/lymphocyte (MLR) ratio, systemic inflammatory index (SII), systemic inflammation response index (SIRI), and systemic inflammation aggregate index (AISI) were evaluated in systemic lupus erythematosus (SLE) patients. It was aimed to determine the importance of new hematological markers as an inflammation marker in SLE, evaluate the relationship of these parameters with SLE disease activity (DA), and investigate their sensitivity in showing very high DA. 91 SLE patients and 100 healthy controls were included in the study. The Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K) was used to evaluate the DA. SLE patients were divided into patients with SLEDAI-2K <20 and ≥20. NLR, PLR, MLR, SII, SIRI, AISI were all found to be significantly higher in SLE patients compared to the healthy controls; respectively (p<0.001, p<0.001, p=0.022, p=0.016, p<0.001, p=0.007). NLR (p=0.040), SII (p=0.012), SIRI (p=0.002) and AISI (p=0.003) were significantly higher in patients with SLEDAI-2K≥20 than patients with SLEDAI-2K<20. A positive correlation was observed between SLEDAI-2K and NLR, SII, SIRI and AISI; respectively (r=0.216) (p=0.039), (r=0.265) (p=0.011), (r=0.3258) (p=0.002), (r=0.309) (p=0.003). The sensitivity of hematological parameters to predict very high DA was evaluated with the ROC curve. SIRI, AISI, SII, and NLR had the highest sensitivity. In this study, it has been shown that the new hematological markers are effective in demonstrating inflammation in SLE, are associated with very high DA, and have a high sensitivity in detecting very high DA.

Key Words: Systemic lupus erythematosus. Disease activity. Systemic inflammatory index. Systemic inflammatory response index. Systemic inflammation aggregate index.

Geliş Tarihi: 23.Mayıs.2022

Kabul Tarihi: 22.Temmuz.2022

Dr. Selime ERMURAT
SBÜ Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Romatoloji Bilim Dalı
Mimar Sinan Mah. Emniyet Cad. Polis Okulu Karşısı
Yıldırım / BURSA
Tel.: 0505 544 67 83
E-posta: selimeermurat@hotmail.com

Yazarların ORCID Bilgileri:

Selime ERMURAT: 0000-0001-9945-8940
Dilek TEZCAN: 0000-0002-8295-9770

Sistemik lupus eritematozus (SLE), birden fazla doku ve organı etkileyen, sistemik, kronik, inflamatuvar ve otoimmün bir hastalıktır.¹ SLE'nin klinik belirtileri, ateş, terleme, kilo kaybı, eklem ağrıları ve deri döküntüleri gibi yapısal semptomlardan, merkezi sinir sistemi ve böbrek tutulumu dahil olmak üzere daha ciddi organ tutulumuna kadar değişir.² SLE tedavisi, hastalık aktivitesine ve etkilenen organın tipine bağlıdır.^{3,4} SLE'nin multisistemik bir hastalık olması ve zaman içerisinde aynı hastada bile farklı organ tutulumlarının olması hastalık aktivitesinin ölçülmesini zorlaştıran faktörlerdir.⁴ SLE'de hastalık aktivasyonunu tanımlayan tek bir parametre yoktur.⁵ Klinik uygulamada, SLE'deki hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi, hastalık aktivite skorları Sistemik Lupus Eritematozus Hastalık Aktivite İndeksi 2000 (SLEDAI-2K) veya kompleman 3 ve 4 (C3, C4), sedimentasyon (ESH), C-reaktif protein (CRP), anti-dsDNA gibi ek testler aracılığıyla gerçekleştirilmektedir.⁶ Tüm bu parametrelerin kullanılması her zaman pratik olmamaktadır. Çoğu SLE vakasının tekrarlayan, nükseden doğası göz önüne alındığında, SLE'de hastalık aktivitesini ölçmede daha hızlı ve daha kolay erişilebilir belirteçlere ihtiyaç vardır.⁴

Son zamanlarda, nötrofil, lenfosit, monosit ve trombosit gibi tam kan sayımı parametrelerinin inflamatuvar hastalıklarda önemli rol oynadığı gösterilmiştir.⁶⁻⁹ Örneğin sistemik inflamasyonda nötrofil ve lenfopeni görülmektedir. SLE hastalarında lenfopeni insidansının %82'ye varan oranlarda olduğu, bunu lökopeni (%41,8'e kadar) ve nötrofeninin (%40'a kadar) takip ettiği saptanmıştır.¹⁰ Bunun yanında nötrofil/lenfosit oranı (NLO), trombosit/lenfosit oranı (PLO), monosit/lenfosit oranı (MLO), monosit/trombosit oranı (MTO), ortalama trombosit hacmi (MPV), trombosit dağılım genişliği (PDW) ve kırmızı hücre dağılım genişliği (RDW) dahil olmak üzere birçok hematolojik indeks, sistemik inflamatuvar yanıtı belirlemek için prognostik belirteçler olarak önerilmekte ve otoimmün bozukluklar dahil olmak üzere çeşitli hastalıklarda subklinik inflamasyonu belirlemek için kullanılmaktadır.¹¹⁻¹⁵ Hematolojik indeksler tam kan sayımından hesaplanan, pahalı olmayan ve kolayca elde edilebilen inflamasyon belirteçleridir.¹⁶ Son yıllarda, SLE aktivitesinin değerlendirilmesinde hematolojik göstergelerin rolüne ilgi artmıştır ve önceki çalışmalarda, SLE hastalarında NLO ve PLO'nin hastalık aktivitesi ve organ tutulumu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.^{4,12,16-18} NLO, artan nötrofil sayısı ve azalan lenfosit sayısı nedeniyle inflamatuvar bozukluklarda artma eğilimindedir.⁶ Trombositler, kemokinler ve sitokinler gibi proinflamatuvar mediatörleri serbest bırakarak, inflamatuvar reaksiyonlarda ve immün yanıtlarda önemli bir rol oynar.¹⁹ Bu nedenle PLO oranları da sistemik inflamasyonda artar.¹⁹ Bunların yanında, birçok inflamatuvar hastalıkta sistemik inflamatuvar

indeks (Sİİ), sistemik inflamasyon yanıt indeksi (SİYİ) ve sistemik inflamasyon agregat indeksi (SİAİ) gibi yeni hematolojik biyobelirteçler kullanılmaya başlanmıştır. Bu belirteçlerin sistemik inflamasyon bulgusu olarak COVID-19 enfeksiyonunda ve romatoid artrit gibi romatizmal hastalıklarda arttığı gösterilmiştir.²⁰⁻²³ Bu yeni belirteçler daha önce SLE hastalarında hastalığı ve hastalık aktivitesini değerlendirmek için kullanılmamıştır. SLE hastalığının aktivitesini izleyebilen yeni biyobelirteçlerin belirlenmesi ve şu anda mevcut olan hastalık aktivite değerlendirme araçlarının doğruluğunun artırılması gerekmektedir. Bu nedenle bu çalışmada, SLE hastalarında daha önce kullanılan hematolojik belirteçlere ek olarak Sİİ, SİYİ ve SİAİ gibi yeni hematolojik belirteçlerin sağlıklı kontrol ile karşılaştırılarak SLE'de inflamasyon belirteci olarak önemini belirlenmesi, bu parametrelerin SLE hastalık aktivitesi ile ilişkisinin değerlendirilmesi ve çok yüksek hastalığı göstermedeki duyarlılıklarının araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışma Popülasyonu ve Tasarımı

Bu retrospektif çalışmaya 2018-2022 tarihleri arasında Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi (BYİEAH) Romatoloji polikliniğinde SLE tanısı ile takip edilmiş olan hastalar dahil edildi. Sağlıklı kontrol grubu SLE hastalarının yaş ve cinsiyetine uyumlu olarak seçildi. Etik kurul onayı Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurulundan (2011-KAEK-25 2022/05-17) alındı. Çalışmada Helsinki Deklarasyonu İlkelerine uyuldu.

Dahil edilme kriterleri; 18-65 yaş arası olmak, SLE hastaları için; 2019 EULAR/ACR kriterlerine göre SLE tanısı almış olmak.²⁴ Sağlıklı kontrol grubu için; romatolojik hastalık dahil herhangi bir sistemik hastalığı olmamak ve ilaç kullanımı olmamak.

Hariç tutulma kriterleri; 18 yaşından küçük, 65 yaşından büyük olmak; Romatoid artrit, Sjögren sendromu veya sistemik skleroz gibi SLE dışında bir otoimmün bozukluğun klinik, biyokimyasal veya serolojik kanıtının olması; kalp, böbrek veya karaciğer yetmezliği olması; tiroid ve/veya paratiroid bozuklukları; eşzamanlı enfeksiyonlar; akut koroner sendrom; kanser; ve son 4 ay içinde kan transfüzyonu alınması.

Klinik ve Laboratuvar Veriler

Hastaların tıbbi kayıtlarına retrospektif olarak hastane elektronik dosya sisteminden ulaşıldı. Hastaların demografik verileri, klinik bulguları, organ tutulumları ve son poliklinik başvurusundaki laboratuvar verileri ve hastalık aktiviteleri kaydedildi. SLE hastalarının hastalık aktivitesini değerlendirmede SLEDAI-2K

Sistemik Lupus Eritematozusta Hematolojik İndeksler

kullanıldı.²⁵ SLE hastaları hastalık aktivitesine göre 'çok yüksek hastalık aktivitesi' olan (SLEDAI-2K \geq 20) ve olmayan (SLEDAI-2K < 20) hastalar olarak ikiye ayrıldı.

SLE hastalarının rutin biyokimyasal, tam kan örnekleri, tam idrar analizi ve hastalık aktivasyonu açısından C3 -C4, anti-ds DNA düzeyleri, ANA ve ANA profili hasta dosyasından retrospektif olarak incelendi.

Tüm hastaların son poliklinik başvurusundaki tam kan sayımlarını değerlendirilerek NLO, PLO, MLO, MTO, Sİİ, SİYİ ve SİAİ oranları hesaplandı. SLE hastaları ile sağlıklı kontrol grubu arasındaki hematolojik indeksler karşılaştırıldı ve bu indekslerin hastalık aktivitesi ve organ tutulumu ile arasındaki ilişki analiz edildi. Hangi hematolojik indeksin SLE hastalık aktivitesini göstermede daha duyarlı olduğu araştırıldı.

Tam kan Sayımına Dayalı İndeks Hesaplaması

Aşağıdaki indeksler mutlak lökosit, nötrofil, lenfosit, monosit ve trombosit sayımlarından türetilmiştir. 1. NLO=Nötrofil/Lenfosit oranı, 2. PLO=Trombosit/Lenfosit oranı, 3. MLO= Monosit/Lenfosit oranı, 4. MPO=Monosit/Trombosit oranı, 5. Sistemik inflamatur indeks (Sİİ)=Trombosit*Nötrofil/Lenfosit oranı, 6. Sistemik inflamasyon yanıt indeksi (SİYİ)= Nötrofil*Monosit/Lenfosit oranı, 7. Sistemik inflamasyon agregat indeksi (SİAİ)=Nötrofil* Monosit*Trombosit/Lenfosit oranı.

İstatistiksel Analiz

Tüm verileri istatistiksel olarak analiz etmek için Windows için SPSS Sürüm 21.0 (SPSS Inc, Chicago, IL) kullanıldı. Veriler önce normal dağılım testine tabi tutuldu (Kolmogorov-Smirnov). Değişkenler ortalama, medyan, minimum-maksimum, standart sapma (SD) veya frekans olarak sunuldu. Nicel değişkenleri karşılaştırmak için normal dağılım gösteren değişkenler için Student t testi, normal dağılım göstermeyen değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki korelasyon Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. Korelasyonlar şu şekilde sınıflandırıldı; korelasyon katsayısı <0.10=ihmal edilebilir korelasyon; 0.10-0.39=zayıf korelasyon; 0.40-0.69=orta düzeyde korelasyon; 0.70-0.89=güçlü korelasyon; 0.90-1.00= çok güçlü korelasyon. Nitel verilerin karşılaştırılması için χ^2 testi veya Fischer'in kesin χ^2 testi kullanıldı. SLE'de çok yüksek hastalık aktivitesini öngörmeye olası inflamatur belirteçlerin duyarlılığını ve özgüllüğünü belirlemek için alıcı işletim özelliği (ROC) eğrisi analizi yapıldı. Testin doğruluğunu belirlemek için eğri altında kalan alan (AUC) değeri hesaplandı. p değeri <0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

SLE hastaları ve sağlıklı kontrol grubunun demografik verileri ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

SLE hastaları ve sağlıklı kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımı benzerdi (p=0.053, 0.343). SLE hastalarında hematolojik parametrelerin hepsi (NLO, MLO, PLO, MTO, Sİİ, SİYİ ve SİAİ) sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksek saptandı; sırasıyla p<0.001, p<0.001, p=0.022, p=0.016, p=0.022, p<0.001, p<0.001, p=0.007). SLE hastalarında lenfosit (p<0.001), hemoglobin (Hg) (0.014), trombosit (p=0.047), ve CRP (p=0.002) değerleri sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük, ESH (p<0.001) daha yüksek bulundu. (Tablo I)

Tablo I. SLE hastaları ile sağlıklı kontrol grubunun demografik verileri ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

Parametreler	SLE hastaları (n=91)	Sağlıklı kontrol grubu (n=100)	p değeri
Yaş, yıl, mean \pm SD	39.5 \pm 10.5	36.8 \pm 8.3	0.052
Cinsiyet, K, n, (%)	84 (92.3)	87 (87)	0.343
Hematolojik indeksler, median (min-max)			
NLO	2.36 (0.84-6.85)	1.82 (0.83-3.83)	<0.001
MLO	0.22 (0.11-0.60)	0.17 (0.08-0.46)	<0.001
	137.27 (15.02-61.11)	126.53 (50.38-207.86)	0.022
PLO	538.55 (108.92-1777.52)	464.83 (194.45-1418.93)	0.016
Sİİ	0.04 (0.02-0.42)	0.03 (0.02-0.09)	0.022
SİYİ	0.92 (0.20-3.90)	0.62 (0.20-1.90)	<0.001
SİAİ	212.45 (32.90-853.21)	158.34 (43.79-567.57)	0.007
Tam kan sayımı parametreleri, median (min-max)			
Lökosit (10 ⁹ /L)	6.52 (1.92-14.28)	6.13 (3.70-11.72)	0.800
Nötrofil (10 ⁹ /L)	3.97 (1.09-11.32)	3.71 (1.79-7.75)	0.086
Lenfosit (10 ⁹ /L)	1.70 (0.61-3.38)	2.02 (1.14-4.45)	<0.001
Monosit (10 ⁹ /L)	0.39 (0.12-0.68)	0.36 (0.16-0.73)	0.104
Hemoglobin (gr/dl)	12.6 (5.7-16.3)	13.3 (9.5-17.6)	0.014
RDW-CV (%)	14.2 (11.4-19.4)	13.0 (11.6-17.2)	<0.001
RDW-SD (%)	41.7 (33.6-60.2)	40.4 (36.4-48.5)	<0.001
PCT	23.0 (2-47)	25 (2-37)	0.491
Trombosit	233 (32-519)	254 (130-436)	0.047
MPV (fl)	10.0 (8.0-15.3)	9.7 (7.5-12.7)	0.037
PDW	16.0 (15.0-17.0)	16.0 (15.2-16.7)	0.603
Biyokimyasal parametreler, median (min-max)			
BUN (mg/dl)	11.78 (4.0-120.0)	9.72 (4.39-19.77)	0.020
Kreatinin (mg/dl)	0.69 (0.43-11.37)	0.63 (0.40-1.01)	0.112
AST (IU/L)	17 (9-52)	16 (10-57)	0.145
ALT (IU/L)	15 (3-63)	15 (7-158)	0.992
Akut faz reaktanları, median (min-max)			
Sedimentasyon (mm/h)	22 (3-86)	13 (2-121)	<0.001
CRP (mg/L)	3.13 (2.86-71.30)	3.30 (2.98-8.50)	0.002

SLE: Sistemik lupus eritematozus; NLO: Nötrofil-lenfosit oranı; MLO: Monosit-lenfosit oranı; PLO: Trombosit- lenfosit oranı; Sİİ: sistemik inflamatur indeks; MTO: Monosit-trombosit oranı; SİYİ: sistemik inflamasyon yanıt indeksi; SİAİ: sistemik inflamasyon agregat indeksi; RDW-CV: Eritrosit Dağılım Genişliği varyasyon katsayısı; RDW-SD: Eritrosit Dağılım Genişliği Standart Sapma; PCT: plateletcrit; MPV: Ortalama trombosit hacmi; PDW: Trombosit dağılım genişliği; Bun: Kan-üre azotu; CRP: C-reaktif protein.

Hastalık aktivitesine göre SLE hastalarının laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

Çok yüksek hastalık aktivitesi (SLEDAI \geq 20) olan hasta sayısı 16, çok yüksek hastalık aktivitesi olmayan hasta sayısı ise 75 idi. Hastalık aktivitesine göre SLE hastaları karşılaştırıldığında çok yüksek hastalık aktivitesi olan hastalarda NLO (p=0.040), Sİİ (p=0.012), SİYİ (p=0.002) ve SİAİ (p=0.003) anlamlı olarak daha yüksekti. (Tablo II) SLE hastalarının hastalık aktivitesine göre diğer laboratuvar bulguları Tablo II'de gösterilmiştir.

Tablo II. Hastalık aktivitesine göre SLE hastalarının laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

	SLEDAI-2K<20 (n=75)	SLEDAI-2K \geq 20 (n=16)	p değeri
Hematolojik indeksler, median (min-max)			
NLO	2.31 (0.84-4.90)	2.7824 (0.91-6.85)	0.040
MLO	0.21 (0.11-0.49)	0.22 (0.15-0.60)	0.297
PLO	136.36 (15.02-272.13)	148.73 (59.29-361.11)	0.566
Sİİ	528.75 (108.92-1141.11)	730.05 (384.21-1777.52)	0.012
MTO	0.04 (0.02-0.42)	0.0424 (0.02-0.15)	0.387
SİYİ	0.75 (0.20-2.79)	1.45 (0.28-3.90)	0.002
SİAİ	195.63 (32.90-647.20)	337.19 (72.58-853.21)	0.003
Tam kan sayımı parametreleri, median (min-max)			
Lökosit (10 ⁹ /L)	5.92 (1.92-12.29)	8.06 (2.32-14.28)	0.011
Nötrofil (10 ⁹ /L)	3.75 (1.09-9.38)	5.54 (1.34-11.32)	0.009
Lenfosit (10 ⁹ /L)	1.69 (0.61-3.38)	1.90 (0.72-3.05)	0.573
Monosit (10 ⁹ /L)	0.37 (0.12-0.63)	0.47 (0.15-0.68)	0.011
Hemoglobin (gr/dl)	12.8 (9.4-16.3)	12.000 (5.7-16.3)	0.018
RDWCV (%)	14.2 (11.4-19.4)	14.350 (12.8-15.3)	0.814
RDWSD (%)	41.8 (33.6-60.2)	41.400 (37.7-49.9)	0.942
PCT	22 (2-44)	27 (7-47)	0.021
Trombosit	226.0 (32.0-461.0)	258.5 (67.0-519.0)	0.226
MPV (fl)	10.0 (8.0-15.3)	9.7 (8.4-12.8)	0.778
PDW	16.0 (15.0-17.0)	16.0 (15.5-17.0)	0.648
Biyokimyasal parametreler, median (min-max)			
BUN (mg/dl)	11.73 (4.39-24.30)	13.69 (4.00-120.00)	0.187
Kreatinin (mg/dl)	0.68 (0.43-1.25)	0.72 (0.45-11.37)	0.107
AST (IU/L)	17 (10-52)	18 (9-44)	0.950
ALT (IU/L)	14 (3-63)	16.5 (5-31)	0.851
Akut faz reaktanları, median (min-max)			
Sedimentasyon (mm/h)	19 (3-78)	35.500 (8-86)	0.021
CRP (mg/L)	3.11 (2.86-60.90)	5.23 (3.11-71.30)	0.036
Seroloji, median (min-max)			
ANA titresi	320 (0-10000)	480 (0-2560)	0.723
Anti ds-DNA titresi	0.77 (0-300)	1.65 (0-300)	0.453

SLE: Sistemik lupus eritematozus; NLO: Nötrofil-lenfosit oranı; MLO: Monosit-lenfosit oranı; PLO: Trombosit- lenfosit oranı; Sİİ: sistemik inflamatuvar indeks; MTO: Monosit-trombosit oranı; SİYİ: sistemik inflamasyon yanıt indeksi; SİAİ: sistemik inflamasyon agregat indeksi; RDW-CV: Eritrosit Dağılım Genişliği varyasyon katsayısı; RDW-SD: Eritrosit Dağılım Genişliği Standart Sapma; PCT: plateletcrit; MPV: Ortalama trombosit hacmi; PDW: Trombosit dağılım genişliği; Bun: Kan-üre azotu; CRP: C-reaktif protein; ANA: antinükleer antikor.

SLE hastalarının klinik bulguları ve kullandıkları ilaçlar

Tüm SLE hastalarının ve hastalık aktivitesine göre SLE hastalarının klinik bulguları ve kullandıkları ilaçlar Tablo III'te verilmiştir.

Table III. SLE hastalarının hastalık aktivitesine göre klinik bulguları ve kullandıkları ilaçlar

Parametreler	Tüm SLE hastaları (n=91)	SLEDAI<20 (n=75)	SLEDAI \geq 20 (n=16)	p değeri
Yaş, yıl, mean \pm SD	39.5 \pm 10.5	39.7 \pm 10.4	38.4 \pm 10.5	0.552
Cinsiyet, (K), n, %	84 (%92.3)	68 (%90.6)	16 (%100)	0.346
Klinik bulgular				
Hastalık süresi, median (min-max)	4 (1-28)	4 (1-26)	4.5 (1-28)	0.471
Hastalık süresi, <5 yıl, n, %	53 (%58.2)	45 (%60)	8 (%50)	0.579
SLEDAI-2K, median (min-max)	4 (0-65)	3 (0-18)	24.5 (20-65)	<0.001
Major organ involvement, n, %				
Konstitüsyonel, n, %	41 (%45.1)	27 (%36)	14 (%87.5)	<0.001
Mukokutanöz, n, %	7 (%7.7)	3 (%4.0)	4 (%25)	0.017
Kas-iskelet, n, %	50 (%54.9)	39 (%52)	11 (%68.7)	0.275
Hematolojik, n, %	57 (%62.6)	47 (%63.4)	10 (%62.5)	0.990
Nöropsikiyatrik, n, %	22 (%24.2)	18 (%24.0)	4 (%25)	0.933
Serozal, n, %	10 (%10.9)	2 (%2.6)	8 (%50)	<0.001
Renal, n, %	8 (%8.8)	4 (%5.2)	4 (%25)	0.030
Tromboz, n, %	19 (%20.9)	7 (%9.3)	12 (%75)	<0.001
Gebelik mortalite/morbidite, n, %	16 (%17.6)	12 (%16.0)	4 (%25)	0.470
AFAS, n, %	20 (%21.9)	16 (%21.3)	4 (%25)	0.746
Laboratuvar parametreleri				
Anti ds-DNA, n, %	37 (%40.6)	32 (%42.6)	5 (%31.3)	0.114
Düşük kompleman, n, %	28 (%30.7)	20 (%26.6)	8 (%50)	0.080
Kullanılan ilaçlar, n, (%)				
GK	16 (%17.6)	11 (%14.6)	5 (%31.3)	0.147
HCQ	61 (%67.0)	48 (%64)	13 (%81.25)	0.247
MTX	91 (%100)	75 (%100)	16 (%100)	1.000
AZA	11 (%12.1)	11 (%14.6)	0 (%0)	0.202
MMF	8 (%8.8)	6 (%8)	2 (%12.5)	0.629
RTX	8 (%8.8)	7 (%9.3)	1 (%6.25)	1.000
Siklofosamid	5 (%5.5)	2 (%2.6)	3 (%18.75)	0.036
NAC	5 (%5.5)	3 (%4)	2 (%12.5)	0.211
	47 (%51.6)	42 (%56)	5 (%31.3)	0.099

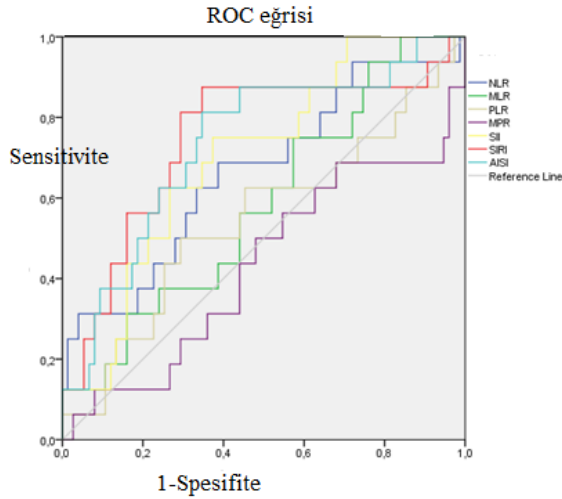
SLE: Sistemik lupus eritematozus; SLEDAI-2K: Sistemik Lupus Eritematozus Hastalık Aktivite İndeksi 2000; AFAS: Antifosfolipid antikor sendromu; GK: glukokortikoid; HCQ: Hidroksiklorokin; MTX: Metotreksat; AZA: Azatioprin; MMF: Mikofenolat mofetil; RTX: Ritüksimab; NAC: N-asetilsistein.

SLE hastalarında hematolojik parametrelerin ilişkili olduğu durumlar

SLE hastalarında hematolojik parametrelerin ilişkili olduğu klinik ve laboratuvar bulgular Tablo IV'te gösterilmiştir. Yaş ile PLO arasında pozitif korelasyon (r=0.219) (p=0.039) saptandı. Hastalık aktivitesi

Sistemik Lupus Eritematozusta Hematolojik İndeksler

(SLEDAI-2K) ile NLO, Sİİ, SİYİ ve SİAİ arasında pozitif korelasyon izlendi; sırasıyla ($r=0.216$) ($p=0.039$), ($r=0.265$) ($p=0.011$), ($r=0.3258$) ($p=0.002$), ($r=0.309$) ($p=0.003$). Hematolojik tutulum ile Sİİ, MTO ve SİAİ arasında pozitif korelasyon bulundu; sırasıyla ($r=0.253$) ($p=0.016$), ($r=0.274$) ($p=0.009$), ($r=0.271$) ($p=0.009$). AFAS'ı olan hastaların hematolojik parametreler ile ilişkisi değerlendirildiğinde AFAS ile NLO, MLO, MTO arasında pozitif korelasyon saptandı; ($r=0.223$) ($p=0.035$), ($r=0.291$) ($p=0.005$), ($r=0.324$) ($p=0.002$). ESH ile NLO, PLO, Sİİ, SİAİ arasında pozitif korelasyon ($r=0.229$) ($p=0.029$), ($r=0.247$) ($p=0.018$), ($r=0.266$) ($p=0.011$), ($r=0.218$) ($p=0.038$); CRP ile NLO, PLO, Sİİ ve SİAİ arasında pozitif korelasyon saptandı, ($r=0.244$) ($p=0.020$), ($r=0.230$) ($p=0.028$), ($r=0.355$) ($p=0.001$), ($r=0.297$) ($p=0.004$). Anti ds-DNA pozitifliği ile MTO arasında pozitif korelasyon ($r=0.218$) ($p=0.038$) izlendi. Kompleman düşüklüğü ile Sİİ, SİYİ, SİAİ arasında negatif korelasyon bulundu; sırasıyla ($r=-0.289$) ($p=0.005$), ($r=-0.223$) ($p=0.034$), ($r=-0.257$) ($p=0.014$).



Şekil 1.

SLE hastalarında hematolojik parametrelerin çok yüksek hastalık aktivitesini tahmin etmede duyarlılıklarının ROC analizi ile değerlendirilmesi

SLEDAI-2K ≥ 20 üzerine etkili olan hematolojik parametrelerin cut-off değerlerinin ve duyarlılıklarının ROC eğrisi ile değerlendirilmesi

Hematolojik parametrelerin çok yüksek hastalık aktivitesini tahmin etmede duyarlılıkları ROC eğrisi ile değerlendirildi. Eğri altı alan (AUC) SİYİ (0.747), SİAİ (0.734) Sİİ (0.701) ve NLO'da (0.664) diğer parametrelere göre anlamlı olarak yüksekti; p değeri sırasıyla ($p=0.002$, $p=0.003$, $p=0.012$, $p=0.040$). (Figür 1) (Tablo IV)

Tablo IV. SLE hastalarında yüksek hastalık aktivitesini (SLEDAI ≥ 20) tahmin etmede cut-off değerini değerlendirmek için ROC analizi

Hematolojik belirteçler	AUC	Cut-off değeri	95% confidence interval (CI)	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	p değeri
NLO	0.664	2,5	0.509-0.820	%62.5	%61.33	0.040
MLO	0.583	0,17	0.434-0.733	%93.75	%22.67	0.297
PLO	0.546	156,8	0.378-0.714	%50.0	%70.67	0.566
MTO	0.431	0,07	0.264-0.598	%12.5	%90.67	0.387
Sİİ	0.701	577	0.572-0.830	%75	%62.67	0.012
SİYİ	0.747	1,15	0.600-0.893	%81.25	%70.67	0.002
SİAİ	0.734	245	0.597-0.871	%81.25	%65.33	0.003

SLE: Sistemik lupus eritematozus; SLEDAI-2K: Sistemik Lupus Eritematozus Hastalık Aktivite İndeksi 2000; NLO: Nötrofil-lenfosit oranı; MLO: Monosit-lenfosit oranı; PLO: Trombosit-lenfosit oranı; Sİİ: sistemik inflamatuvar indeks; MTO: Monosit-trombosit oranı; SİYİ: sistemik inflamasyon yanıt indeksi; SİAİ: sistemik inflamasyon agregat indeksi; AUC: Eğri altı alan.

SLE hastalarında farklı klinik ve laboratuvar bulgulara göre hematolojik indekslerin karşılaştırılması

SLE hastalarının hematolojik parametreleri farklı organ tutulumu olup olmasına göre karşılaştırıldı. Majör organ tutulumu, konstitüsyonel, mukokutanöz, kas-iskelet ve hematolojik tutulumu olan ve olmayan hastalar arasında farklılık saptanmadı (Tablo V). Nöropsikiyatrik tutulumu olan hastalarda olmayanlara göre MTO anlamlı olarak daha yüksekti; ($p=0.030$). Renal tutulumu olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında renal tutulumu olanlarda SİYİ ve SİAİ anlamlı olarak daha yüksek saptandı; ($p=0.027$) ($p=0.022$).

Tablo V. SLE hastalarında farklı klinik ve laboratuvar bulgulara göre hematolojik indekslerin karşılaştırılması (p değerleri)

Klinik bulgular (yok/var)	NLO	MLO	PLO	MTO	Sİİ	SİYİ	SİAİ
Majör organ tutulumu	0.183	0.080	0.876	0.056	0.673	0.063	0.703
Konstitüsyonel	0.178	0.392	0.408	0.850	0.256	0.361	0.461
Mukokutanöz	0.337	0.559	0.341	0.563	0.719	0.752	0.995
Kas-iskelet	0.154	0.144	0.856	0.600	0.545	0.157	0.462
Hematolojik	0.571	0.137	0.525	0.067	0.066	0.699	0.179
Nöropsikiyatrik	0.652	0.185	0.401	0.030	0.498	0.274	0.250
Serozal	0.586	0.785	0.437	0.161	0.349	0.688	0.389
Renal	0.124	0.245	0.802	0.896	0.126	0.027	0.022
AFAS	0.079	0.017	0.333	0.032	0.375	0.106	0.853
Anti ds-DNA pozitifliği	0.566	0.409	0.600	0.608	0.044	0.574	0.087
Kompleman düşüklüğü	0.171	0.805	0.528	0.361	<0.001	0.414	0.005

SLE: Sistemik lupus eritematozus; NLO: Nötrofil-lenfosit oranı; MLO: Monosit-lenfosit oranı; PLO: Trombosit-lenfosit oranı; Sİİ: sistemik inflamatuvar indeks; MTO: Monosit-trombosit oranı; SİYİ: sistemik inflamasyon yanıt indeksi; SİAİ: sistemik inflamasyon agregat indeksi; AFAS: Antifosfolipid antikor sendromu.

AFAS'ı olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında ise MLO ve MTO daha yüksek saptandı; ($p=0.017$) ($p=0.032$). Anti ds-DNA pozitifliği olan hastalarda ise olmayanlara göre Sİİ anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0.044$). Kompleman düşüklüğü olanlarda ise Sİİ ve SİAİ düşük olmayan hastalara göre daha yüksek bulundu; ($p<0.001$) ($p=0.005$).

Tartışma ve Sonuç

Son yıllarda, SLE'de hastalık alevlenmesinin erken teşhisine ve hastalık aktivitesinin izlenmesinin önemine artan bir vurgu yapılmaktadır. SLE alevlenmesini tahmin edebilen, ayrıca belirli bir organda alevlenme belirtileri gösterebilen belirteçleri aramak için yoğun çabalar sarf edilmektedir. Bu çalışmada SLE hastalarında NLO, PLO, MLO gibi hematolojik belirteçlere ek olarak Sİİ, SİYİ ve SİAİ gibi yeni hematolojik belirteçler de değerlendirilmiş ve tüm bu parametrelerin SLE hastalık aktivitesi ile ilişkisi ve çok yüksek hastalığı göstermedeki duyarlılıkları araştırılmıştır. Tüm hematolojik indekslerin SLE hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu, yeni hematolojik belirteçlerin SLE hastalarında çok yüksek hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu ve çok yüksek hastalık aktivitesini saptamada duyarlılıklarının yüksek olduğu gösterilmiştir.

Hastalık aktivitesinin doğru değerlendirilmesi, SLE hastaları için hastalık progresyonunun ve prognozunun değerlendirilmesi için büyük önem taşımaktadır. SLE'deki inflamatuvar durumu ve hastalık aktivitesini değerlendirmek için birçok farklı inflamasyon belirteci ve hastalık aktivite indeksleri kullanılmaktadır.^{26,27} Son yıllarda, SLE aktivitesinin değerlendirilmesinde hematolojik göstergelerin rolüne ilgi artmıştır ve nötrofil, bazofil, eozinofil, monosit ve trombosit parametrelerinin lenfosit oranlarının (NLO, BLR, ELR, MLO ve PLO) dolaylı olarak sublinik inflamasyonu yansıttığı gösterilmiştir.^{28,29} Birçok çalışmada sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında NLO ve PLO SLE hastalarında daha yüksek bulunmuştur. NLO, kronik inflamatuvar hastalıkların ayırıcı tanısı veya prognozunun tahmini için yararlı bir indeks olarak kabul edilmiştir.^{4,6,9,11,30} Bir meta-analiz, NLO'nin aktif SLE ve LN tanısında pozitif klinik değere sahip olduğunu göstermiştir.³¹ NLO'ye benzer şekilde, PLO rutin kan testlerinde yaygın olarak kullanılan başka bir inflamatuvar indeks olup inflamasyon ve sitokin konsantrasyonundaki değişiklikleri yansıtmaktadır. SLE hastalarında lenfosit ve trombosit sayısı genel olarak azalsa da, PLO sadece hastalık aktivitesindeki değişikliklerle dalgalanır.^{11,32} Qin ve arkadaşları, PLO'nin SLE hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğunu ve lupus nefritinde daha yüksek olduğunu bulmuşlardır.¹⁶ Literatürde, SLE aktivitesinin izlenmesinde NLO ve

PLO'yi değerlendiren çalışmalar sık olsa da NLO, MLO, BLR, ELR ve PLO gibi toplam beş hematolojik göstergelyi değerlendiren çalışma ise yalnızca bir tanedir.³³

Çalışmamızda diğer çalışmalara benzer şekilde, sağlıklı kontrol grubu ile kıyaslandığında SLE hastalarında NLO, PLO, MLO, MTO oranları anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Bunlara ek olarak diğer yeni hematolojik belirteçler olan Sİİ, SİYİ ve SİAİ de SLE hastalarında yüksek bulunmuştur. Çoklu kan hücrelerini içererek hesaplanan Sİİ, SİYİ ve SİAİ indeksleri, yakın zamanda büyük cerrahi ve onkolojik tedavi uygulanan hastalarda prognostik önemi olan sistemik inflamasyon belirteçleri olarak önerilmiştir. SİYİ, kanser, bulaşıcı hastalıklar ve kardiyovasküler hastalık gibi hastalıklarda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.³⁴⁻³⁷ SİAİ, idiyopatik pulmoner fibroziste prognostik faktör olarak saptanmıştır.³⁸ SİAİ, SİYİ ve Sİİ indekslerinin COVID-19 enfeksiyonlarında hastalığın ciddiyetini ve yoğun bakım ihtiyacını göstermede kullanılabileceği gösterilmiştir.^{39,40} Sİİ ve SİYİ, Satis ve ark. tarafından daha önce inflamasyon belirteci olarak RA hastalarında değerlendirilmiştir.²⁰ SİYİ oranları, RA ve sağlıklı kontrol grupları arasında farklı bulunmazken, Sİİ oranları RA hastalarında daha yüksek saptanmış ve hastalık aktivitesi ile ilişkili bulunmuştur.²⁰ Başta gastrointestinal kanserler olmak üzere kemik, meme, böbrek ve jinekolojik kanserler ve koroner arter hastalıkları ile ilgili Sİİ çalışmaları mevcuttur.^{41,42} Erişkin başlangıçlı Still hastalığında Sİİ'nin yüksek olduğu gözlenmiştir.⁴³ Benzer şekilde, osteoporoz, osteoporotik kırık, antinötrofil sitoplazmik antikor vaskülit ve Behçet hastalığını değerlendirmede önemli bir belirteç olabileceği gösterilmiştir.⁴⁴⁻⁴⁷

SLE'de, monosit, nötrofil, lenfosit ve trombosit sayılarına dayalı yeni ve daha kapsamlı kronik inflamatuvar göstergeler olarak kullanılan Sİİ, SİYİ ve SİAİ indeksleri ile ilgili literatürde veri bulunmamaktadır. Her üç indeks de çok yüksek hastalık aktiviteli SLE hastalarında (SLEDAI-2K \geq 20) diğerlerine göre daha yüksek saptanmıştır. Ayrıca, SLEDAI-2K ile bu yeni belirteçler arasında pozitif korelasyon da bulunmuştur. Hangi hematolojik parametrenin çok yüksek hastalık aktivitesini göstermede daha duyarlı olduğunun belirlenmesi için ROC eğrisi ile cut-off değerleri ve AUC değerlendirilmiş ve NLO, Sİİ, SİYİ ve SİAİ'nin SLE hastalarında çok yüksek hastalık aktivitesini saptamada duyarlılığının diğer hematolojik indekslerden daha fazla olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular ile, her bir yeni hematolojik belirtecin hem SLE'de inflamasyon belirteci, hem de 'çok yüksek hastalık aktivitesi göstergesi' olarak kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.

Çalışmamızda hematolojik belirteçler ile diğer hastalık aktivitesini gösteren parametrelerin ilişkisi de

Sistemik Lupus Eritematozusta Hematolojik İndeksler

incelenmiştir. ESH ile NLO, PLO, Sİİ ve SİYİ arasında, CRP ile ise NLO, PLO, Sİİ ve SİAİ arasında pozitif korelasyon izlenmiştir. Anti ds-DNA pozitifliği ile MTO arasında pozitif korelasyon, kompleman düşüklüğü ile Sİİ, SİYİ ve SİAİ arasında negatif korelasyon izlenmiştir. Sİİ ve SİAİ kompleman düşüklüğü olan hastalarda anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Tüm bu veriler, yeni hematolojik parametrelerin SLE’de hastalık aktivitesini göstermek için kullanılan ESH, CRP, anti ds-DNA pozitifliği ve kompleman düşüklüğü ile ilişkili olduğunu ve hastalık aktivitesini göstermede kullanılabileceği fikrini desteklemektedir. Her bir organ tutulumunun olup olmamasına göre hematolojik belirteçlerde farklılık olup olmadığı da incelenmiştir. Nöropsikiyatrik tutulum olanlarda MTO, renal tutulum olanlarda SİYİ ve SİAİ’nin tutulumu olmayanlara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Major organ tutulumu asıl hedefi olan nöropsikiyatrik ve renal tutulumda, tutulum olanlarda bu belirteçlerin yüksek olması bu belirteçlerin organ tutulumu varlığında da kullanılabileceğini fikrini destekleyebilir.

Bildiğimiz kadarıyla, mevcut araştırma, SLE’de yeni hematolojik biyobelirteçlerin değerlendirildiği ve hastalık aktivitesiyle ilişkisinin incelendiği ilk çalışmadır. Ayrıca çalışmamızda neredeyse tüm hematolojik indeksler SLE hastalarında beraber değerlendirilmiş ve çok yüksek hastalık aktivitesini belirlemede tüm indeksler karşılaştırılmıştır.

Çalışmanın en önemli kısıtlılığı ise retrospektif olmasıdır. Literatürdeki benzer çalışmaların neredeyse tamamının retrospektif olması dikkat çekicidir. Bu nedenle, daha doğru sonuçlar için daha fazla hasta içeren prospektif kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Bir diğer kısıtlılık da kullanılan ilaçların hematolojik parametreleri etkileyip etkilemediğinin değerlendirilmemiş olmasıdır.

Çalışmamızdaki bulgular ile yeni hematolojik belirteçler olan Sİİ, SİYİ ve SİAİ’nin SLE hastalarında inflamasyon belirteci olarak kullanılabileceği sonucuna varılmıştır. Bu belirteçler, çok yüksek hastalık aktivitesi ile ilişkili bulunmuş ve hepsinin çok yüksek hastalık aktivitesini saptamada duyarlılıklarının yüksek olduğu gösterilmiştir.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu
Onay Tarihi: 18/05/2022
Karar No: 2011-KAEK-25 2022/05-17

Araştırmacı Katkı Beyanı:

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

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Çalışmaya finansal destek sağlanmamıştır. Veri toplanmasındaki yardımlarından dolayı Dr. Dilara İsyel Toka’ya teşekkür ederiz.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Kiriakidou M, Ching CL. Systemic Lupus Erythematosus. *Ann Intern Med* 2020;172(11).
2. Fortuna G, Brennan MT. Systemic lupus erythematosus: epidemiology, pathophysiology, manifestations, and management. *Dent Clin North Am* 2013;57(4):631-655.
3. Tunncliffe DJ, Singh-Grewal D, Kim S, Craig JC, Tong A. Diagnosis, Monitoring, and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review of Clinical Practice Guidelines. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015;67(10):1440-1452.
4. Khan A, Haider I, Ayub M, Khan S. Mean Platelet Volume (MPV) as an indicator of disease activity and severity in lupus. *F1000Res* 2017;6:126.
5. Mikdashi J, Nived O. Measuring disease activity in adults with systemic lupus erythematosus: the challenges of administrative burden and responsiveness to patient concerns in clinical research. *Arthritis Res Ther* 2015;17(1):183.
6. Peirovy A, Malek Mahdavi A, Khabbazi A, Hajjalilo M, Sakhinia E, Rashtchizadeh N. Clinical Usefulness of Hematologic Indices as Predictive Parameters for Systemic Lupus Erythematosus. *Lab Med* 2020;51(5):519-528.
7. Hao X, Li D, Wu D, Zhang N. The Relationship between Hematological Indices and Autoimmune Rheumatic Diseases (ARDs), a Meta-Analysis. *Sci Rep* 2017;7(1):10833.
8. Yang Z, Zhang Z, Lin F, ve ark. Comparisons of neutrophil-, monocyte-, eosinophil-, and basophil- lymphocyte ratios among various systemic autoimmune rheumatic diseases. *APMIS* 2017;125:863-71.
9. Ayna AB, Ermurat S, Coşkun BN, et al. Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Mean Platelet Volume as Inflammatory Indicators in Systemic Lupus Erythematosus Nephritis. *Arch Rheumatol* 2017;32:21-5.
10. Carli L, Tani C, Vagnani S, Signorini V, Mosca M. Leukopenia, lymphopenia, and neutropenia in systemic lupus erythematosus: Prevalence and clinical impact--A systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum* 2015;45(2):190-194.
11. Wu Y, Chen Y, Yang X, Chen L, Yang Y. Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLO) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLO) were associated with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Int Immunopharmacol* 2016;36:94-99.
12. Yavuz S, Ece A. Mean platelet volume as an indicator of disease activity in juvenile SLE. *Clin Rheumatol* 2014;33(5):637-641.
13. Chen SY, Du J, Lu XN, Xu JH. Platelet distribution width as a novel indicator of disease activity in systemic lupus erythematosus. *J Res Med Sci* 2018;23:48.
14. Haitao Y, Lili J, Liqiong Y, Chao G. ve ark. (2018) Predictive value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio and hemoglobin in systemic lupus erythematosus. *Exp Ther Med* 16(2):1547-1553.
15. Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mukanova U, Yessirkepov M et al. (2019) The platelet-to-lymphocyte ratio as an inflammatory marker in rheumatic diseases. *Ann Lab Med* 39(4):345-357.
16. Qin B, Ma N, Tang Q, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLO) and platelet to lymphocyte ratio (PLO) were useful markers in assessment of inflammatory response and disease activity in SLE patients. *Mod Rheumatol* 2016;26(3):372-376.
17. Soliman WM, Sherif NM, Ghanima IM, El-Badawy MA. Neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratios in systemic lupus erythematosus: relation with disease activity and lupus nephritis. *Reumatol Clin* 2020;16(4):255-261.

18. Bai M, Xing L, Feng J, Cui C, Huang L, Liang G. Mean Platelet Volume Could Reflect Disease Activity of Adult Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Clin Lab* 2016;62(7):1317-1322.
19. Boilard E, Nigrovic PA, Larabee K, ve ark. Platelets amplify inflammation in arthritis via collagen-dependent microparticle production. *Science* 2010;327(5965):580-583.
20. Satis S. New Inflammatory Marker Associated with Disease Activity in Rheumatoid Arthritis: The Systemic Immune-Inflammation Index. *Curr Health Sci J* 2021;47(4):553-557.
21. Erre GL, Buscetta G, Mangoni AA, ve ark. Diagnostic accuracy of different blood cells-derived indexes in rheumatoid arthritis: A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)* 2020;99(44):e22557.
22. Zhang Y, Xing Z, Zhou K, Jiang S. The Predictive Role of Systemic Inflammation Response Index (SII) in the Prognosis of Stroke Patients. *Clin Interv Aging* 2021;16:1997-2007.
23. Eissa M, Shaarawy S, Abdellateif MS. The Role of Different Inflammatory Indices in the Diagnosis of COVID-19. *Int J Gen Med* 2021;14:7843-7853.
24. Aringer M, Costenbader KH, Daikh DI, ve ark. 2019 EULAR/ACR Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol* 2019 Sep; 71(9): 1400–1412.
25. Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol* 2002;29(2):288-291.
26. Zivković V, Stanković A, Cvetković T, ve ark. Anti-dsDNA, anti-nucleosome and anti-C1q antibodies as disease activity markers in patients with systemic lupus erythematosus. *Srp Arh Celok Lek* 2014;142(7-8):431-436.
27. Koelmeyer R, Nim HT, Nikpour M, ve ark. High disease activity status suggests more severe disease and damage accrual in systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med* 2020;7(1).
28. Yu H, Jiang L, Yao L, ve ark. Predictive value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio and hemoglobin in systemic lupus erythematosus. *Exp Ther Med* 2018;16(2):1547-1553.
29. Liu P, Li P, Peng Z, ve ark. Predictive value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio, monocyte-to-lymphocyte ratio, platelet-to-neutrophil ratio, and neutrophil-to-monocyte ratio in lupus nephritis. *Lupus* 2020;29:1031-9.
30. Li L, Xia Y, Chen C, Cheng P, Peng C. Neutrophil-lymphocyte ratio in systemic lupus erythematosus disease: a retrospective study. *Int J Clin Exp Med* 2015;8(7):11026-11031.
31. Wang L, Wang C, Jia X, Yang M, Yu J. Relationship between Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Systemic Lupus Erythematosus: A Meta-analysis. *Clinics (Sao Paulo)* 2020;75:e1450.
32. Ma L, Zeng A, Chen B, Chen Y, Zhou R. Neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in patients with systemic lupus erythematosus and their correlation with activity: A meta-analysis. *Int Immunopharmacol* 2019;76:105949.
33. Suszek D, Górak A, Majdan M. Differential approach to peripheral blood cell ratios in patients with systemic lupus erythematosus and various manifestations. *Rheumatol Int* 2020;40(10):1625-1629.
34. Huang H, Liu Q, Zhu L, ve ark. Prognostic Value of Preoperative Systemic Immune-Inflammation Index in Patients with Cervical Cancer. *Sci Rep* 2019;9(1):3284.
35. Ohno Y. Role of systemic inflammatory response markers in urological malignancy. *Int J Urol* 2019;26(1):31-47.
36. Çakır N, Koc AN. Gamma-glutamyl transpeptidase-platelet ratio, systemic immune inflammation index, and system inflammation response index in invasive Aspergillosis. *Rev Assoc Med Bras (1992)* 2021;67(7):1021-1025.
37. Cremer J, Martin M, Redl H, ve ark. Systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1996;61(6):1714-1720.
38. Zinellu A, Collu C, Nasser M, ve ark. The Aggregate Index of Systemic Inflammation (SII): A Novel Prognostic Biomarker in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *J Clin Med* 2021;10(18):4134.
39. Hamad DA, Aly MM, Abdelhameid MA, ve ark. Combined Blood Indexes of Systemic Inflammation as a Mirror to Admission to Intensive Care Unit in COVID-19 Patients: A Multicentric Study. *J Epidemiol Glob Health* 2022;12(1):64-73.
40. Muhammad S, Fischer I, Naderi S, ve ark. Systemic Inflammatory Index Is a Novel Predictor of Intubation Requirement and Mortality after SARS-CoV-2 Infection. *Pathogens* 2021;10(1):58–58.
41. Yang R, Chang Q, Meng X, Gao N, Wang W. Prognostic value of Systemic immune-inflammation index in cancer: A meta-analysis. *J Cancer* 2018;9(18):3295–3302.
42. Çirakoğlu ÖF, Yılmaz AS. Systemic immune-inflammation index is associated with increased carotid intima-media thickness in hypertensive patients. *Clin Exp Hypertens* 2021;15(1):1–7.
43. Kim JW, Jung JY, Suh CH, Kim HA. Systemic immune-inflammation index combined with ferritin can serve as a reliable assessment score for adult-onset Still's disease. *Clin Rheumatol* 2021;40(2):661–668.
44. Fang H, Zhang H, Wang Z, Zhou Z, Li Y, Lu L. Systemic immune-inflammation index acts as a novel diagnostic biomarker for postmenopausal osteoporosis and could predict the risk of osteoporotic fracture. *J Clin Lab Anal* 2020;34(1).
45. Wang ZC, Jiang W, Chen X, Yang L, Wang H, Liu YH. Systemic immune-inflammation index independently predicts poor survival of older adults with hip fracture: a prospective cohort study. *BMC Geriatr* 2021;21(1):155–155.
46. Kim Y, Choi H, Jung SM, Song JJ, Park YB, Lee SW. Systemic immune-inflammation index could estimate the cross-sectional high activity and the poor outcomes in immunosuppressive drug-naïve patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Nephrology (Carlton)* 2019;24(7):711–717.
47. Tanacan E, Dincer D, Erdogan FG, Gurler A. A cutoff value for the Systemic Immune-Inflammation Index in determining activity of Behçet disease. *Clin Exp Dermatol* 2021;46(2):286–291.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Prostat Kanseri Kök Hücrelerinde Zoledronik Asit Tedavisinin Hücre Adezyon Moleküllerine Etkisi

Burak Cem SONER^{*1}, Eda AÇIKGÖZ², Gülperi ÖKTEM³, Çağ ÇAL⁴

¹ İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İzmir.

² Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Van.

³ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, İzmir.

⁴ Medicana International İzmir Hastanesi Üroloji Kliniği, İzmir.

ÖZET

Prostat kanserinin tanı ve tedavisine yönelik birçok alanda ilerleme sağlanabilmesine rağmen hastalık bazı vakalar için ölümcül olma niteliğini sürdürmektedir. Hastaların ölümden kurtulması için atılan her adım hedefe yaklaşılmasına yardım etse de halen sonuca ulaşmak için araştırılması gereken pek çok konu bulunmaktadır. Kök hücrenin keşfi ile bu hücrelerin insan sağlığı için önemi anlaşılmış ve tedavide nasıl kullanılacağı belirlenmesine yönelik çalışmalar büyük hız kazanmıştır. İlerleyen yıllarda Kanseri Kök Hücreleri kavramı ortaya çıkmış ve bu hücrelerin, kök hücre özelliklerini taşıyan ancak tümör dokusu içinde metastazı yapan, tedavi sonrası nükse yol açabilen veya tedaviye direnç geliştiren hücreler oldukları belirlenmiştir. Köklülük özelliğine sahip bu hücreler dışında kalan hücre grubu kanser kök hücreleri olmayan hücre grubudur ve konvansiyonel kanser tedavisine cevap veren kanser hücrelerdir. Kanserin metastaz yapması ve çevre dokuya invazyonunda adezyon moleküllerinin önemi büyüktür. Yapılan çalışmalar özellikle çoklu ilaç direnci ve epitelial mezenşimal geçişte adezyon moleküllerinin büyük önem kazandığını göstermiştir. Bu çalışmanın amacı prostat kanseri kök hücreleri üzerine zoledronik asit uygulaması sonrası, metastaz geliştirme sürecinde önemli rolü olan adezyon molekülleri üzerine etkisinin incelenmesidir. Bu amaçla DU145 insan prostat kanseri hücre hattından akım sitometri cihazı ile CD133/CD44 yüzey belirteçleri kullanılarak izole edilen kanser kök hücreleri üzerine zoledronik asit tedavisi uygulanmıştır. Kanseri kök hücrelerinde oluşan değişiklikler adezyon molekülleri yönü ile araştırılmıştır. Elde edilen sonuçlar zoledronik asit tedavisi sonrası kanser kök hücreleri sayısında önemli bir düşüş olduğunu ve bu uygulamanın CD44, ITGB1, CD29, LAMB1, LAMB3, LAMC1, SPP1, TGFB1, TGFB1, TIMP2, ADAMTS1, ITGB5'de önemli değişimlere yol açtığını göstermiştir. Bu çalışmada in-vitro ortamda zoledronik asit uygulamasının kanser kök hücreleri adezyon molekülleri üzerine baskılayıcı etki oluşturduğu ve ilerleyen çalışmalarda bu ilacın klinik kullanımda prostat kanseri tedavisinde uygulanabilme olasılığının olduğunu göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Prostat kanseri. Kanseri kök hücreleri. Zoledronik asit. Hücre adezyon molekülleri. Tedavi.

Effect of Zoledronic Acid Treatment on Cell Adhesion Molecules in Prostate Cancer Stem Cells

ABSTRACT

Although the diagnosis and treatment of prostate cancer has made a progress, the disease remains fatal for some cases. Every step taken to save patients from death helps to approach the goal but there are still many issues that need to be investigated to reach a result. With the discovery of stem cells, the importance of these cells for human health has been understood and studies on how to use them in treatment have gained great momentum. In the following years, the concept of Cancer Stem Cell has emerged. It has been shown that these cells have stem cell characteristics but metastasize within the tumor tissue. They can cause recurrence after treatment or develop resistance to treatment. The other group of cells with rootedness is the non-cancer stem cell group and are cancer cells that respond to conventional cancer treatment. Adhesion molecules are of great importance in the cancer metastasis and invasion into the surrounding tissue. Studies have shown that adhesion molecules has great importance specifically in multi-drug resistance and epithelial-mesenchymal transition. The aim of this study is to examine the effect of zoledronic acid application on prostate cancer stem cells on adhesion molecules, which have an important role in the metastasis development process. For this purpose, zoledronic acid treatment was applied to cancer stem cells isolated from DU145 human prostate cancer cell line using a flow cytometry device and CD133/CD44 surface markers. Changes in cancer stem cells have been investigated in terms of adhesion molecules. The results showed that there was a significant decrease in the number of cancer stem cells after zoledronic acid treatment and this application led to significant changes in CD44, ITGB1, CD29, LAMB1, LAMB3, LAMC1, SPP1, TGFB1, TGFB1, TIMP2, ADAMTS1, ITGB5. In this study, it has been shown that zoledronic acid administration in-vitro has a suppressive effect on cancer stem cell adhesion molecules and that this drug may be used in the treatment of prostate cancer in clinical use in further studies.

Key Words: Prostate Cancer. Cancer Stem Cell. Zoledronic Acid. Cell Adhesion Molecules. Treatment.

Geliş Tarihi: 29.Haziran.2022

Kabul Tarihi: 22.Temmuz.2022

Dr. Burak Cem SONER
İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı
Tel.: 532 355 05 49
E-posta: burakcemsoner@gmail.com

Yazarların ORCID Bilgileri:

Burak Cem SONER: 0000-0002-3712-3210

Eda AÇIKGÖZ: 0000-0002-6772-3081

Gülperi ÖKTEM: 0000-0001-6227-9519

Çağ ÇAL: 0000-0002-6434-7631

Toplumun yaşlanması ürolojik kanserlerin görülme sıklığında bir artışa yol açsa da prostat kanserinden ölüm oranları giderek azalmaktadır¹. Prostat kanseri hastalarında sırasıyla 10 yıllık ve 15 yıllık yaşam beklentisi 2015 yılında %92 ve %61 düzeyinde iken 2015 yılı istatistiklerine 5 yıl için %100, 10 yıl için %99 ve 15 yıl için %94 oranlarına erişmiştir². Prostat kanserine bağlı ölüm oranındaki azalma; tanının daha erken evrede konulması, etkin tedavi seçeneklerinin klinik kullanıma alınması ile açıklanabilir. Bununla birlikte; prostat kanseri cerrahi, radyoterapi, androjen baskılama tedavisi, kemoterapi, hatta radyofarmasötik uygulamalardaki gelişmelere rağmen halen bireyin ölümüne neden olabilecek bir hastalıktır.

Son yıllarda yapılan çalışmalar, kanser kliniğinde ve moleküler biyolojik araştırmalarında en önemli konunun “kanserin heterojenitesi” olduğunu göstermektedir³. Kanserin heterojenitesini oluşturan hücreler kanser kök hücreleridir (KKH). KKH'nin tümör oluşturmaya başlatma gücü ile hastalığın metastazlarla rekürrens göstermesi ve tedavilere direnç (kemorezistans, immunorezistans ve radyoterapi rezistansı) yaratabilme özelliğini arttırmaktadır⁴. KKH'nin yok edilmesi hastalığın nüks etmesine engel olarak tam tedavi oranlarında ve yaşam süresinde artışa zemin oluşturabilmektedir⁵. Köklülük özelliğine sahip KKH dışında kalan hücre grubu kanser kök hücresi olmayan hücre grubu olarak adlandırılmaktadır (NKKH) ve konvansiyonel kanser tedavisine cevap veren kanser hücrelerdir⁶. KKH'de görülen ama NKKH gurubunda bulunmayan simetrik ve asimetrik bölünebilme özellikleri kanserin kompleks davranışını oluşturmaktadır ve bölünmeler sırasında, her bir hücrede oluşan farklılaşmalar tümör kitlesini heterojen hale getirmektedir⁷. Bu farklılaşmalar transkripsiyonel, post transkripsiyonel modifikasyonlarla ve hatta hücre yüzey özelliklerinde de oluşmaktadır. KKH'si adezyon molekülleri, tümör dokusu içerisinde farklılaşmayı, çoklu ilaç direncini, heterojeniteyi, invazyonu, metastazı ve bunlarla ilişkili olarak da epitelial mezenseyal değişimi etkilemektedir^{8,9}. KKH'ne ait bu hücresele davranış özelliklerinde en etkili yapılardan biri hücre adezyon molekülleri'dir. Adezyon moleküllerinin tedaviden nasıl etkilendiğinin incelenmesi ve özellikle bunun KKH'lerindeki değişiminin ortaya konulması tedavide yeni moleküllerin çalışılması olasılığını gündeme getirebilecektir^{10,11}.

Kanser tedavisinde bifosfanatların (BP) antitümör etkisi yapılan *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarla gösterilmiştir^{12,13}. Üçüncü jenerasyon bifosfonat olan zoledronik asit (ZOL), mevalonat biosentezinde spesifik enzim inhibisyonu yapmakta ve intrasellüler sinyal iletimini bozarak etki etmektedir. Bunun yanı sıra, ZOL tedavisinin prostat kanseri hücrelerinde çoğalmayı ve interlökin-6 ekspresyonunu azalttığı, tümör hücrelerinin kemik dokuya tutunmasını

engellediği bilinmektedir¹⁴⁻¹⁶. ZOL, anjiyogenezde etkin olan integrin ve kaderin gibi adezyon moleküllerinin modülasyonu hücresele göçü inhibe edici etki göstermektedir¹⁷. Giraudo ve ark. deney hayvanlarında rahim ağzı kanser modelinde ZOL'ün anjiyogenik tedavisi için bir matris metalloproteaz 9 (MMP-9) inhibitörü olarak etki gösterdiğini, makrofajların içine sızarak MMP-9 ekspresyonunu bastırdığını ve metalloproteaz aktivitesini inhibe ettiğini, VEGF'nin anjiyogenik endotel hücreler üzerindeki reseptörü ile ilişkisini azalttığını rapor etmişlerdir¹⁸. Ayrıca ZOL'ün tutunma, hayatta kalma, göç ve aktin oluşumunu inhibe ettiğini bilinmektedir¹⁹. Bununla beraber en güçlü azot içeren BP'ler arasında ZOL, prostat kanser hücre hatları üzerinde *in vitro* olarak doğrudan sitostatik ve pro-apoptotik etki göstermekte, matris metalloproteinaz ekspresyonunun azaltılması yoluyla hücre istilasını inhibe etmektedir^{18,20}. Bu çalışmanın amacı prostat kanseri kök hücrelerinin zoledronik asit ile tedavisinin metastaz geliştirme sürecinde önemli rolü olan adezyon moleküllerine etkisinin belirlenmesidir.

Gereç ve Yöntem

Hücre Kültürü

İnsan prostat kanser hücre hattı DU145 için besiyeri, RPMI 1640 içerisine %10 fetal sıgır serumu (FBS), %1 penisilin streptomisin, %1 gentamisin içerecek şekilde hazırlanmıştır. Hücrelerin çözülmesi süreci hücreler -80°C dolabından alınarak direk 37°C su banyosu içerisinde 2 dakika bekletilmesi ile gerçekleştirilmiştir. Ardından besiyeri içerisine aktarılan hücrelerin kriyoprotektan solüsyonundan kurtarılması için 1000 rpm de 5 dakika santrifüj edilmiştir. Hücreler 37°C %5 CO2 koşullarda sabitlenen inkübatörde çoğaltılmış ve hücreler yüzeyi %80 oranında kapladığında %0.05 tripsin ile yüzeyden ayrılmış ve 1000 rpm 5 dakika santrifüj edilmiştir. Elde edilen çökelti içerisinde bulunan hücreler kanser kök hücrelerin izolasyonu olarak kullanılmıştır.

Akış Sitometrisi ile Hücrelerin Eldesi

Akış sitometrisi ile DU145 hücreleri içerisinde kanser kök hücrelerinin ayrılması sağlanmış ve DU145 hücreleri *fluorescence-activated cell sorting* (FACS) yöntemi ile CD133 ve CD44 çift pozitif hücreler (kanser kök hücresi-KKH) ve pozitif olmayan hücreler (NKKH) olacak şekilde ayrılmıştır. Ayrılma işlemi Becton Dickinson Immunocytometry Systems ile gerçekleştirilmiştir. Daha önce çalışmış olan kapılama ile²¹ pozitif ve negatif hücreler elde edilmiştir.

Zoledronik Asit Doz Belirlenmesi

ZOL (LKT Laboratuvarı) 10 mg toz halinde temin edilmiştir. Bu toz 7,35 ml 0,1 M NaOH içerisinde

Zoledronik Asidin Prostat Kanseri Üzerine Etkisi

çözülmüş ve 500 uM'lık stok elde edilmiş ve -20°C de saklanmıştır. DU145 KKH ile DU145 NKKH'leri bir önceki çalışmada tespit edilen ZOL'e ait IC50 değerleri ile inkübe edilmiştir. Dozlar KKH'leri 108 uM, DU145 NKKH'leri 96 uM olarak belirlenmiştir²¹.

Total RNA izolasyonu, RT-PCR ve cDNA eldesi

Gerçek zamanlı PCR için öncelikli aşama olarak total RNA izolasyonu yapılmıştır. Total RNA izolasyonu için SABiosciences-Qiagen, Frederick, MD firmasının Rneasy Mini Kiti kullanılmış ve üreticinin protokolü uygulanmıştır. Maestro Nano Mikro Hacim Spektrofotometre (Maestrogen MN-913, Hsinchu, Taiwan) cihazı ile ölçüm yapılmış ve OD 260nm/ OD 280nm değeri 2.0 altında çıkan örnekler deneylerde kullanılmıştır. cDNA Eldesi için SABiosciences-Qiagen firmasının RT2First Strand Kiti kullanılarak gerçekleştirilmiştir. PCR işlemi Gene Amp PCR 9700 (Applied Biosystems, Foster city, CA) cihazı ile protokollere uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Hazırlanan cDNA eşit miktarda 96 kuyucuklu plakalar içerisine yerleştirilmeden önce 100 uL cDNA, 1350 uL Sybr Green içeren RT2 qPCR karışımı (master mix) (SABiosciences) ve 1250 uL distile su ile birleştirilmiştir. Karışım her kuyucuğa 25 uL olacak şekilde dağıtılmıştır. Örnekler Applied Biosystems ABI 7900HT Fast Real-Time PCR System (Life Technologies, Carlsbad, CA) cihazında çalışılmıştır. Data analizi $\Delta\Delta C_t$ değerlerini elde edebilmek için SABiosciences tescilli online program ile gerçekleştirilmiştir. Gen ifadeleri: Transmembran molekülleri CD44, CDH1, HAS1, ICAM1, ITGA1, ITGA2, ITGA3, ITGA4, ITGA5, ITGA6, ITGA7, ITGA8, ITGA9, ITGAL, ITGAM, ITGAV, ITGB1, ITGB2, ITGB3, ITGB4, ITGB5, MMP14, MMP15, MMP16, NCAM1, PECAM1, SELE, SELL, SELP, SGCE, SPG7, VCAM1, hücre-hücre adezyon molekülleri CD44, CDH1, COL11A1, COL14A1, COL6A2, CTNND1, ICAM1, ITGA8, hücre-matriks adezyon molekülleri ADAMTS13, CD44, ITGA1, ITGA2, ITGA3, ITGA4, ITGA5, ITGA6, ITGA7, ITGA8, ITGAL, ITGAM, ITGAV, ITGB1, ITGB2, ITGB3, ITGB4, ITGB5, SGCE, SPP1, THBS3 ve diğer adezyon molekülleri CNTN1, COL12A1, COL15A1, COL16A1, COL5A1, COL6A1, COL7A1, COL8A1, VCAN, CTGF, CTNNA1, CTNNB1, CTNND2, FN1, KAL1, LAMA1, LAMA2, LAMA3, LAMB1, LAMB3, LAMC1, THBS1, THBS2, CLEC3B, TNC, VTN olarak incelenmiştir.

İmmüno Floresan Boyama

İmmüno floresan boyama DU145 KKH ve DU145 NKKH'lerin ZOL uygulamasından sonra farklı ifadelenen SPP1 geninin protein bazındaki farklılığını belirlemek için gerçekleştirilmiştir. İmmüno floresan boyama için araştırma grubunun daha önceki çalışmalarında uyguladığı protokoller kullanılmıştır²². Görüntüleme CellSens Entry programı ile gerçekleştirilmiştir.

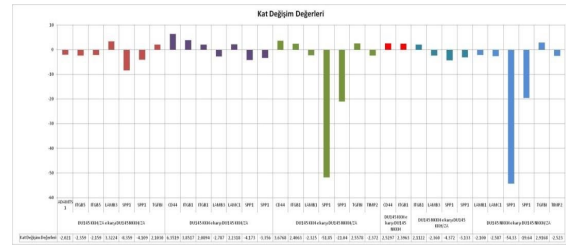
Akış Sitometri Analizi

Akış sitometrisi ile CD44 analizi DU145 KKH ve DU145 NKKH'lerin IC50 değerinde ZOL uygulamasından sonra farklı ifadelenen CD44 geninin protein bazındaki farklılığını belirlemek için gerçekleştirildi. CD133 ve CD44 kapılamalarına dayanarak analiz sadece CD44 kapılamasına göre yapılmıştır.

Bulgular

KKH ve NKKH grupları arasında $\Delta\Delta C_t$ değerine göre anlamlı genler ve transcript varyant sonuçları

Yapılan analizlerde anlamlı çıkan gen ifadeleri aşağıdaki şekilde listelenmiştir. Ayrıca ekspresyon katsayısına göre sunulmuştur (Şekil 1)



Şekil 1:

Gruplar arasında ekspresyon katsayısına göre anlamlı gen ifadeleri gösterilmiştir.

- CD44: Homo sapiens CD44 molecule (Indian blood group) (CD44), transcript variant 4, mRNA.
- ITGB1: Homo sapiens integrin, beta 1 (fibronectin receptor, beta polypeptide, antigen CD29 includes MDF2, MSK12) (ITGB1), transcript variant 1A, mRNA.
- LAMB3: Homo sapiens laminin, beta 3 (LAMB3), transcript variant 1, mRNA.
- LAMC1: Homo sapiens laminin, gamma 1 (formerly LAMB2) (LAMC1), mRNA.
- SPP1: Homo sapiens secreted phosphoprotein 1 (SPP1), transcript variant 2, mRNA.
- LAMB1: Homo sapiens laminin, beta 1 (LAMB1), mRNA.
- TGFBI: Homo sapiens transforming growth factor, beta-induced, 68kDa (TGFBI), mRNA.
- TIMP2: PREDICTED: Homo sapiens TIMP metalloproteinase inhibitor 2 (TIMP2), mRNA.
- ADAMTS1: Homo sapiens ADAM metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif, 1 (ADAMTS1), mRNA.
- ITGB5: PREDICTED: Homo sapiens integrin, beta 5, transcript variant 3 (ITGB5), mRNA.

Elde edilen bulgulara göre üç farklı grupta belirgin şekilde SPP1 genine ait ifadelerin farklılığı dikkat çekmektedir. Benzer şekilde CD44 ifadesindeki gruplar arası değişiklik anlamlıdır. Gruplar arasındaki farklılıklar aşağıdaki şekilde listelenmiştir. SPP1 gen ekspresyonu

- *DU 145 KKH ile benzer DU 145 NKKH
- *DU 145 KKH < DU 145 KKH ZOL
- * DU 145 KKH ZOL < DU 145 NKKH
- *DU 145 NKKH < DU 145 NKKH ZOL

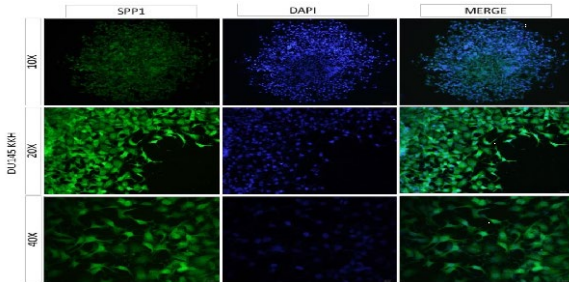
CD44 gen ekspresyonu

- *DU 145 KKH > DU 145 NKKH
- *DU 145 KKH > DU 145 KKH ZOL
- *DU 145 KKH ZOL ile benzer DU 145 NKKH ZOL
- *DU 145 NKKH ile benzer DU 145 NKKH ZOL olarak belirlenmiştir.

SPP1 ve CD44 Protein İfadesi

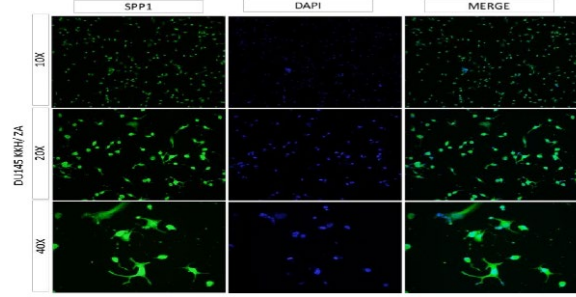
Genetik analiz sonuçları dahilinde en anlamlı çıkan genlerden biri olan SPP1 immüno Floresan boyama ile ve CD44 akış sitometresi analizi ile protein seviyesinde değerlendirilmiştir.

İmmüno Floresan boyama sonuçlarına göre, DU145 KKH (Şekil 2) ve DU145 NKKH (Şekil 4) grupları benzer ışımaya ve yüksek yüzey kaplaması gösterirken, ilaç sonrası SPP1 ekspresyonu KKH grubunda (Şekil 3) ve NKKH grubunda (Şekil 5) için de yükselme göstermiştir. Ayrıca lokalizasyon olarak normalde hücre içerisinde eşit dağılım gösteren SPP1 proteini ZOL tedavisi sonrası hücre membranına yakın lokalizasyonunu artırmış ve şerit halinde bir yapılanma göstermiştir. ZOL tedavisi ekspresyon değişimi yanı sıra hücre ölümünü de artırdığından görüntülerde kontrol hücrelerine göre çok az sayıda hücre elde edilmiştir. Ayrıca yüzeyden ayrılan hücrelerin yüksek seviyede kalıntıları da yine SPP1 pozitif olarak yer yer boyanmıştır. SPP1 ZOL maruziyeti sonrası DU145 KKH ve DU145 NKKH gruplarında artış göstermiştir. Bu sonuçlar SPP1 gen ekspresyonu ile de korelidir. Kontrol görüntülerindeki belirli bölgelerdeki bulanıklık ve yüksek ışımaya gösteren bölgeler kanser hücrelerinin özelliklerinden biri olan 'anchorage independence' yani büyüme alanı bittiğinde diğer hücre üzerinde yeni bir katman oluşturabilme özelliğinden dolayıdır ve o bölgelerde birden fazla hücre katmanı bulunmaktadır.



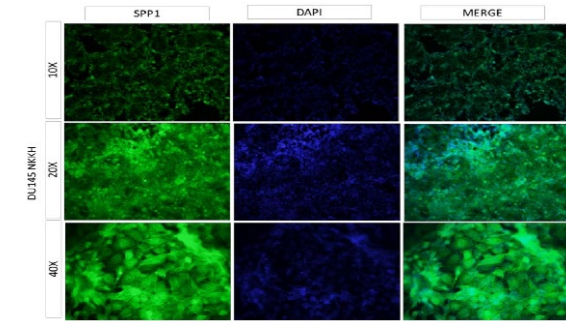
Şekil 2:

DU145 KKH'lerinin SPP1 immüno Floresan boyaması sonuçları gösterilmiştir.



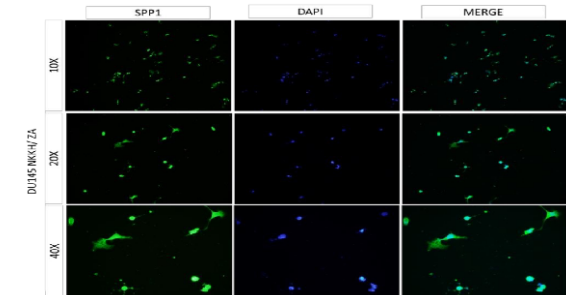
Şekil 3:

ZOL maruziyeti sonrası DU145 KKH'lerinin SPP1 immüno Floresan boyaması sonuçları gösterilmiştir.



Şekil 4:

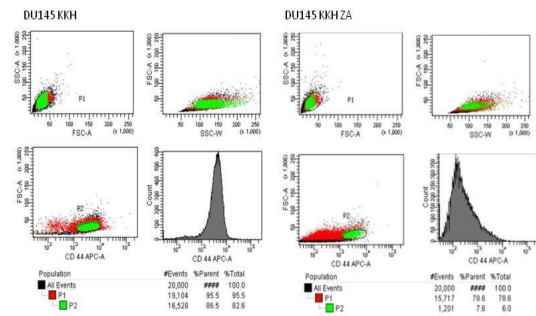
DU145 NKKH'lerinin SPP1 immüno Floresan boyaması sonuçlarıdır.



Şekil 5:

ZOL maruziyeti sonrası DU145 NKKH'lerinin SPP1 immüno Floresan boyaması sonuçlarıdır.

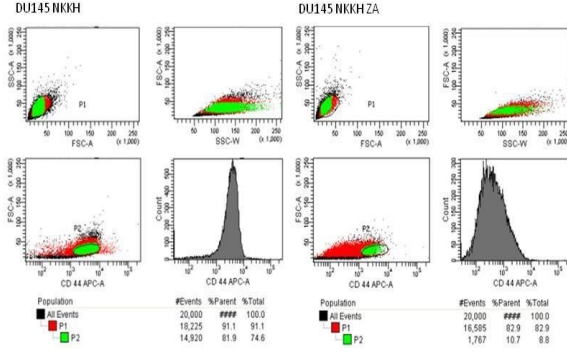
CD44 molekülü akış Sitometresi Analizinde hücreler yöntem kısmında belirtildiği gibi hazırlandı ve her hücre grubundan 20000 hücre analiz edilmiştir (Şekil 6-7).



Şekil 6:

DU 145 KKH kontrol ve ZOL grubunda CD44 protein ekspresyonu gösterilmiştir.

Zoledronik Asidin Prostat Kanseri Üzerine Etkisi



Şekil 7:

DU 145 NKKH kontrol ve ZOL grubunda CD44 protein ekspresyonu gösterilmiştir.

CD44 ekspresyonu DU 145 KKH grupta daha yüksek (%82,6) iken DU145 NKKH grupta %74,6 olarak belirlendi ve bu durum gen ekspresyonu ile korelasyon göstermektedir. Her iki hücre grubu da ZOL maruziyeti sonrası CD44 protein ekspresyonunda düşüş gösterdi (DU145 KKH ZOL: %6 iken DU145 NKKH ZOL: %8,8). Fakat gen ekspresyonunda (gerçek zamanlı PCR sonucunda) düşüş sadece DU145 KKH grupta belirlenmiştir.

Tartışma ve Sonuç

Prostat kanseri gelişmiş ülkelerde erkekler arasında en sık teşhis konulan ve kansere bağlı ölüme ikinci sıklıkta yol açan malign hastalıktır. Biyolojik özellikleri, buna bağlı klinik, sosyal ve ekonomik etkileri nedeniyle prostat kanseri araştırmaların giderek daha fazla hedefi haline gelmektedir. Tedavi sonrasında kanserin tekrarlaması, hastalığın ilerleme göstermesi ve metastaz gelişimi prostat kanseri hastalarında yaşam süresinin uzatılması açısından halen aşılması gereken engellerdir.

Diğer kanserlerde olduğu gibi prostat kanserinde de ileri evre hastalık tanısı konulması hasta ve hekim açısından zorlu bir sürecin yaşanacağını işaretler. Tedavilerle hastalığın kontrol edilememesi, rekürens gelişmesi ve metastatik kanserle mücadele yoğun mesai gerektirir. Yüksek riskli ve/veya ileri evre prostat kanseri hastalarında kemoterapi uygulamasının yaşam süresini uzattığı artık bilinen bir gerçektir. Son 10 yıl içerisinde prostat kanserinin sistemik tedavisinde çok sayıda ve mucizevi başarılar elde edilmesine rağmen yaşam savaşının kazanıldığından halen söz etmek için erkendir.

İleri evre prostat kanserinin tedavisinde yeni ve gelişmiş seçeneklerin ortaya konulmasını hedefleyen araştırmaların temel odak noktasında prostat kanseri kök hücrelerini hedefleyen yöntemler yer almaktadır. Kanseri kök hücrelerine yönelik tedavi seçenekleri geleneksel antiproliferatif yöntemlerden daha etkin

malignte sağaltımına önderlik yapabilecek kapasiteye sahip olabilir²³⁻²⁵.

Kanser kök hücrelerini hedef alan tedavilerde hücre yüzeyindeki belirleyiciler, sinyalizasyon yolları ve kanser kök hücresi mikroçevresine (niche) odaklanılmaktadır. Tümör mikroçevresi için büyük önem taşıyan anjiyogenezis adeta köşe taşıdır ve kanser kök hücrelerinin yaşaması ve ilaç direnci gelişimi açısından önemlidir²⁶.

Kanser kök hücrelerinin homeostazisine etki edecek Hh, Wnt, Notch, and NF-κB yolları inhibitörlerinin inhibisyonu kök hücrelerin kendisini yenileme yeteneğini engelleyecek, kök hücre faktörlerinin (Oct4, Sox2, c-Myc, and Nanog) pluripotent halini baskılayacak ve tümör büyümesini inhibe edecektir.

Prostat kanseri tedavisi özelinde Wnt yolağı inhibitörleri (Foxy-5 ve OMP-54F28) kastrasyona dirençli prostat kanseri hastalarının tedavisinde Faz I çalışma olarak araştırılmaktadır^{27,28}. Hh yolağı inhibisyonunu hedefleyen klinik çalışmalar da yoğun bir ilgi ile devam etmektedir²⁹⁻³¹. Klinik çalışmalar prostata sınır kanser ve metastatik olgulara yönelik gerçekleştirilmektedir.

Bu çalışmada, ZOL'ün prostat KKH ve NKKH hücre popülasyonları üzerindeki etkileri incelenmiştir ve sonuçlarda, CD44 hücre yoğunluğunda önemli düşüşler tespit edilmiştir. Bu sonuç, ZOL uygulamasında KKH'lerin büyük oranda hedeflenebildiğini göstermektedir. ZOL uygulamasında CD44, ITGB1, CD29, LAMB1, LAMB3, LAMC1, SPP1, TGFB1, TIMP2, ADAMTS1, ITGB5 adezyon genlerinde önemli değişimlerin olduğu tespit edilmiştir. En belirgin değişim SPP1'de görülmüştür. Sonuçlar, KKH-adezyon molekülleri ekseninde ZOL'un önemli rollerinin olduğunu ortaya çıkarmıştır.

Klinik araştırmalarda elde edilen sonuçların klinik öncesi çalışma verilerinin getirdiği umutlara erişememesine rağmen üzerinde inceleme yapılması gereken çok sayıda seçenek bulunmaktadır. Prostat kanseri kök hücrelerini hedefleyen birden fazla ilacın birlikte kullanımı esasına dayalı protokollerin bugün için bilinen tedavi seçeneklerini değiştirebilir. Böylesi bir değişim prostatta sınırlı hastalık, lokal ileri hastalık, metastatik hastalık ve tedavilere rağmen ilerleyen hastalık olgularına çözüm getirebilir. Kök hücreler rejeneratif tıbbi tedavi uygulamalarıyla birçok kronik hastalık sahibi için ümit ışığı olma yolunda ilerlemektedir. Bununla birlikte, kanser kök hücresi ve kanser kök hücresi üzerinden etki edecek tedavi uygulamaları göreceli olarak yeni araştırma sahalarıdır. Bu araştırma birbirinden bağımsız üç ayrı bileşeni bir araya getirerek bugün için in vitro ortamda ama gelecekte prostat kanserli hastaların tedavisinde kullanılabilme potansiyeli olan yeni bir tedavi seçeneği yaratmayı başarabilmiştir. Hiç şüphesiz laboratuvar şartları ile klinik pratik her zaman aynı başarıya erişememektedir. Yine de zoledronik asit

uygulanmasıyla prostat kanseri kök hücreleri adezyon moleküllerinde elde edilen değişimler klinik uygulamada kullanılabilecek potansiyel etkileri işaret etmektedir.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Çalışmamız hücre kültürü hattında gerçekleştirilmiş olup, Klinik Araştırmalar, Girişimsel olmayan etik kurul veya herhangi bir etik kurul onayı ihtiyacı bulunmamaktadır.

Araştırmacı Katkı Beyanı:

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

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Çalışma için destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Rebecca L. Siegel, Kimberly D. Miller, Ahmedin Jemal. Cancer Statistics, 2018, CA Cancer J Clin 2018;68:7–30.
2. American Cancer Society. Survival rates for prostate cancer. <http://www.cancer.org/cancer/prostatecancer/detailedguide/prostate-cancer-survival-rates>. Erişim tarihi: Mart 12, 2015
3. Kumar VE, Nambiar R, De Souza C, Nguyen A, Chien J, Lam KS. Targeting Epigenetic Modifiers of Tumor Plasticity and Cancer Stem Cell Behavior. *Cells*. 2022 Apr 21;11(9):1403.
4. Ju F, Atyah MM, Horstmann N et al. Characteristics of the cancer stem cell niche and therapeutic strategies. *Stem Cell Res Ther*. 2022 Jun 3;13(1):233. doi: 10.1186/s13287-022-02904-1.
5. Alison MR, Murphy G, Leedham S. Stem cells and cancer: a deadly mix. *Cell Tissue Res*. 2008;331:109–24
6. Oktem G, Bilir A, Uslu R et al. Expression profiling of stem cell signaling alters with spheroid formation in CD133high/CD44high prostate cancer stem cells. *Oncol Lett*. 2014 Jun;7(6):2103-2109.
7. Majumdar S, Liu ST. Cell division symmetry control and cancer stem cells. *AIMS Mol Sci*. 2020;7(2):82-98.
8. Duzagac F, Inan S, Ela Simsek F et al. JAK/STAT pathway interacts with intercellular cell adhesion molecule (ICAM) and vascular cell adhesion molecule (VCAM) while prostate cancer stem cells form tumor spheroids.
9. Heinly BE, Grant CN. Cell Adhesion Molecules in Neuroblastoma: Complex Roles, Therapeutic Potential. *Front Oncol*. 2022 Apr 27; 12:782186.
10. Witte KE, Pfitzenmaier J, Storm J et al. Analysis of Several Pathways for Efficient Killing of Prostate Cancer Stem Cells: A Central Role of NF-κB RELA. *Int J Mol Sci*. 2021 Aug 18;22(16):8901.
11. Adamowicz J, Pakravan K, Bakhshinejad B, Drewa T, Babashah S. Prostate cancer stem cells: from theory to practice. *Scand J Urol*. 2017 Apr;51(2):95-106.
12. Gnant M, Clézardin P. Direct and indirect anticancer activity of bisphosphonates: a brief review of published literature. *Cancer Treat Rev*. 2012 Aug;38(5):407-15.
13. Yamada J, Tsuno NH, Kitayama J et al. Anti-angiogenic property of zoledronic acid by inhibition of endothelial progenitor cell differentiation. *J Surg Res*. 2009 Jan;151(1):115-20. doi: 10.1016/j.jss.2008.01.031
14. Gallo M, De Luca A, Lamura L, Normanno N. Zoledronic acid blocks the interaction between mesenchymal stem cells and breast cancer cells: implications for adjuvant therapy of breast cancer. *Ann Oncol*. 2012 Mar;23(3):597-604.
15. Borghese C, Casagrande N, Pivetta E et al. Self-assembling nanoparticles encapsulating zoledronic acid inhibit mesenchymal stromal cells differentiation, migration and secretion of proangiogenic factors and their interactions with prostate cancer cells. *Oncotarget*. 2017 Jun 27;8(26):42926-38.
16. Tanaka, T., Morimoto, K., Nakatani, T. Zoledronic Acid Suppresses Epithelial-to-Mesenchymal Transition and Invasion via Degradation of Ubiquitinated NEDD9 in PC-3 Prostate Cancer Cells. *Journal of Cancer Science & Therapy*, 2018;10(04):80–4.
17. Yoshiyama A, Morii T, Ohtsuka K et al. Development of Stemness in Cancer Cell Lines Resistant to the Anticancer Effects of Zoledronic Acid. *Anticancer Res*. 2016 Feb;36(2):625-31.
18. Giraudo E, Inoue M, Hanahan D. An amino-bisphosphonate targets MMP-9-expressing macrophages and angiogenesis to impair cervical carcinogenesis. *J Clin Invest*. 2004 Sep;114(5):623-33.
19. Santini, D., Zoccoli, A., Gregorj, C. Et al. Zoledronic acid induces a significant decrease of circulating endothelial cells and circulating endothelial precursor cells in the early prostate cancerneoadjuvant setting. *Oncology (Switzerland)*, 2013;85(6), 342–7.
20. Hasmim, M., Bieler, G., & Rüegg, C. Zoledronate inhibits endothelial cell adhesion, migration and survival through the suppression of multiple, prenylation-dependent signaling pathways. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2007;5(1), 166173.
21. Rouhrazzi, H., Turgan, N., & Oktem, G. Zoledronic acid overcomes chemoresistance by sensitizing cancer stem cells to apoptosis. *Biotechnic and Histochemistry*, 2018;93(2), 77–88.
22. Acikgoz E, Soner BC, Ozdil B, Guven M. CD133+/CD44+ prostate cancer stem cells exhibit embryo-like behavior patterns. *Acta Histochem*. 2021 Jul;123(5):151743.
23. Maitland NJ, Collins AT: Prostate cancer stem cells: a new target for therapy. *J Clin Oncol* 2008; 26:2862-70.
24. Dubrovskaya A, Elliott J, Salamone RJ et al. Combination therapy targeting both tumor-initiating and differentiated cell populations in prostate carcinoma. *Clin Cancer Res* 2010; 16:5692-5702.
25. Castelo-Branco P, Zhang C, Lipman T et al. Neural tumor-initiating cells have distinct telomere maintenance and can be safely targeted for telomerase inhibition. *Clin Cancer Res* 2011; 17:111-2
26. Leão R, Domingos C, Figueiredo A, Hamilton R, Tabori U, Castelo-Branco P. Cancer Stem Cells in Prostate Cancer: Implications for Targeted Therapy. *Urol Int* 2017;99:125-136
27. Sheikh A, Niazi AK, Ahmed MZ, Iqbal B, Anwer SM, Khan HH: The role of Wnt signaling pathway in carcinogenesis and implications for anticancer therapeutics. *Hered Cancer Clin Pract* 2014;12:13.
28. Le PN, McDermott JD, Jimeno A. Targeting the Wnt pathway in human cancers: therapeutic targeting with a focus on OMP-54F28. *Pharmacol Ther*. 2015 Feb;146:1-11.
29. Takebe N, Harris PJ, Warren RQ, Ivy SP: Targeting cancer stem cells by inhibiting Wnt, Notch, and Hedgehog pathways. *Nat Rev Clin Oncol* 2011;8:97-106.
30. Gonnissen A, Isebaert S, Haustermans K: Hedgehog signaling in prostate cancer and its therapeutic implication. *Int J Mol Sci* 2013;14:13979-14007.
31. Gonnissen A, Isebaert S, Haustermans K: Targeting the Hedgehog signaling pathway in cancer: beyond Smoothed. *Oncotarget* 2015;6:13899-913.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Kronik Böbrek Hastalığı Olan Romatoid Artrit Hastalarında Biyolojik Tedavi Kullanımı: Tek Merkezli Retrospektif Çalışma*

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

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

ÖZET

Kronik böbrek hastalığı (KBH) olan romatoid artrit (RA) hastalarında, potansiyel toksisiteyi nedeniyle hastalığı modifiye edici antiromatizmal ilaçların (DMARD) çoğunu ve steroid olmayan antiinflamatuar ilaçları (NSAİİ) kullanmak uygun değildir. Biyolojik DMARD'lar RA hastaları için oldukça etkili bir tedavi seçeneği olsa da böbrek fonksiyonları üzerindeki etkisi ve güvenilirliği tam olarak belirlenmemiştir. KBH'si olan RA'lı hastalarda biyolojik tedavilerin kullanımına ilişkin veriler kısıtlıdır. 2011-2018 yılları arasında RA tanısı ile takip ettiğimiz, biyolojik ajan kullanan ve düzenli ziyaretleri bulunan 700 hasta arasından tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) üç aydan uzun süredir <60 ml /dk / 1.73 m2 olan ve KBH kabul edilen 27 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalarımızın yaş ortalaması 63,58 idi ve hastaların %70,37'si kadındı. Ortalama renal yetmezlik süresi 5,73±2,08 yıldır. Hastaların %77,7'sinde renal yetmezlik RA tanısından sonra konmuştu ve tanı ile renal yetmezlik arasında ortalama 11,52±7,35 yıl vardı. Renal yetmezlik nedenleri arasında ilk üç sırada ilaç toksisitesi (%25,9), hipertansiyon (HT) (%25,9) ve diabetes mellitus (DM) (%18,5) bulunmaktaydı. İlk ve en sık kullanılan biyolojik ajanlar tümör nekroz faktör inhibitörleriydi (TNFi) (%66,6). TNFi arasında en fazla kullanılan ajan ise etanersept'ti (%44,4). Ortanca 36 aylık biyolojik ajan takip sürecinde C-reaktif protein (CRP) ve hastalık aktivite skoru (DAS-28) değerlerinde beklendiği üzere anlamlı düşüş gözlemlendi. Başlangıç ve son ziyaret kreatinin ve eGFR değerlendirildiğinde ise istatistik anlamlılığa ulaşmasa da kreatininde düşüş ve eGFR'de artış saptandı. KBH progresyonuna olumlu etki gördüğümüz bu çalışmada biyolojik tedavilerin KBH'li RA hastalarında kullanımının değerlendirilmesi ve renal yetmezliğin ilerlemesi üzerine olan etkisini belirlemeyi amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Biyolojik tedavi. Etkinlik. Güvenlik. Renal yetmezlik. Romatoid artrit.

Usage of Biological Therapy in Rheumatoid Arthritis Patients with Chronic Renal Failure: A Retrospective Study from a Single Center

ABSTRACT

Due to toxicity, most disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) should not be administered in rheumatoid arthritis (RA) patients with chronic renal failure (CRF). Biological DMARDs are an effective RA treatment, but, their effects and safety on renal function are uncertain. Biologic therapies for RA and renal insufficiency are understudied. The study included 27 individuals with an estimating glomerular filtration rate (eGFR) of <60 ml/min/1.73 m2 for more than three months who were determined to have CRF among 700 patients with RA who used biological therapies and had regular visits between 2011 and 2018. The mean age of our patients was 63.58, and 70.37% of the patients were women. The mean duration of renal failure was 5.73±2.08 years. Renal failure was diagnosed following RA in 77.7% of the patients, with a mean time between diagnosis and renal failure of 11.52±7.35 years. The first three causes of renal failure were drug toxicity (25.9%), hypertension (HT) (25.9%), and diabetes mellitus (DM) (18.5%). Tumor necrosis factor inhibitors (TNFi) were the first and most commonly used biologic agents (66.6%). The most commonly used agent among TNFi was etanercept (44.4%). C-reactive protein (CRP) and disease activity score (DAS-28) values reduced during a median 36-month biological agent follow-up period. When creatinine and eGFR values were examined at the first and last visit, creatinine decreased and eGFR increased. In this study, in which CRF progression improved, we intended to establish the efficacy, safety, and effect of biologic therapies on renal failure progression.

Key Words: Biological therapy. Efficacy. Safety. Renal failure. Rheumatoid arthritis.

Geliş Tarihi: 18.Haziran.2022
Kabul Tarihi: 22.Temmuz.2022

Dr. Burcu YAĞIZ
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Romatoloji Bilim Dalı,
Bursa.
Tel: 0533 374 06 63
E-posta: burcuyilmaz_84@hotmail.com

* 19. Ulusal Romatoloji Kongresinde
(Bodrum, 26-30 Eylül 2018) Poster Bildiri olarak
sunulmuştur.

Yazarların ORCID Bilgileri:

Burcu YAĞIZ: 0000-0002-0624-1986
Belkıs Nihan COŞKUN: 0000-0003-0298-4157
Hüseyin Ediz DALKILIÇ: 0000-0001-8645-2670
Yavuz PEHLİVAN: 0000-0002-7054-5351

Romatoid artrit (RA) spontan iyileşmeler ve alevlenmeler ile seyreden, kronik progresif otoimmün bir hastalıktır¹. Tedavinin amacı ağrıyı, inflamasyonu kontrol ederken ve eklem erozyonunun ilerlemesini önlerken hastaları remisyonda tutmaktır¹. Mevcut tedavi kılavuzları ardışık veya çoklu hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçların (DMARD) erken kullanımı ile RA'yı agresif şekilde tedavi etmeyi hedeflemektedir¹. Bununla birlikte, böbrek fonksiyon bozukluğu olan RA hastalarının tedavisinde önemli kısıtlılıklar vardır.

RA'nın böbrek tutulumu nadir olup renal fonksiyonlarda hızlı bozulma olmaksızın mezangioproliferatif glomerülonefrit, membranöz nefropati, interstisyel nefrit, pauci-immün glomerülonefrit ve sekonder amiloidoz şeklinde karşımıza çıkabilmektedir^{2,3,4,5}. RA'da primer böbrek tutulumundan ziyade ilaç toksisitesi nedeniyle böbrek hasarı oluşmaktadır⁶. Geçmişte daha yaygın kullanılan altın tuzları, D-penisilamin membranöz nefropati, minimal değişiklik hastalığı yoluyla renal hasara neden olurken siklosporin afferent arteriolde obliteratif vaskülopati ve tübülointerstisyel fibrozis aracılığıyla renal hasar yapmaktadır^{1,7}. Günümüzde ise steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) dahil birçok ilaç böbreği etkileyebilir⁸. NSAİİ'ler endotel ya da tübüler hasar nedeni akut böbrek yetmezliğine, tübülointerstisyel nefrite ve tip 4 renal asidoza neden olmaktadır⁷. Metotreksat özellikle yaşlı ve böbrek fonksiyonu azalmış duyarlı popülasyonda serum ilaç konsantrasyonunun toksik seviyelere ulaşmasına yol açmaktadır¹. Tümör nekroz faktör inhibitörleri (TNFi) ile RA ilişkili nefropati veya de novo otoimmün bozukluğun indüklediği glomerülonefrit geliştiğine dair nadir vaka bildirimleri vardır⁹.

Gözlemsel bir çalışma, RA'lı hastaların böbrek fonksiyonunda azalma insidansının RA olmayanlara göre daha yüksek olduğunu göstermiştir. Kardiyovasküler hastalık (KVH) varlığının, dislipideminin, RA'nın ilk yılında artan sedimantasyon hızının ve NSAİİ kullanımının bu durumu predikte ettiği düşünülmüştür⁶. Ek olarak, uzun süredir hastalığı olanlarda sekonder amiloidoz gelişebilir, ancak artık inflamasyonu kontrol etmenin daha etkili yolları olması nedeni sekonder amiloidoz nispeten nadirdir⁸.

Kronik böbrek hastalığında (KBH), C-reaktif protein (CRP), interlökin (IL)-6, TNF-alfa veya monosit kemoatraktan protein-1 konsantrasyonu gibi çeşitli büyüme faktörlerinin, inflamatuvar araçların ve/veya belirteçlerin yükselmesine ikincil kronik inflamatuvar bir durum oluşabilir. Bu veriler, sistemik inflamasyonun ilerleyici böbrek fonksiyon kaybına katkıda bulunabileceğini ve bu araçları baskılayabilen farmakolojik ajanların KBH ilerlemesini önlemede terapötik potansiyele sahip olabileceğini göstermektedir¹⁰. TNFi'lerinin KBH ve/veya sekonder

renal amiloidozu olan RA hastalarında inflamasyonu baskılayarak böbrek fonksiyonunu stabilize edebildiği düşünülmektedir¹⁰. Ancak bu düşünce vaka raporlarından veya küçük vaka serilerinden gelmekte olup böbrek yetmezliği olan geniş RA popülasyonunda TNFi'lerinin etkinliğini destekleyen yeterli sayıda çalışma yoktur.

RA ve KBH yaygındır ve bu nedenle sıklıkla çakışabilmektedir¹⁰. Etiyolojiden bağımsız olarak RA'lı hastalarda böbrek yetmezliği primer hastalığın yönetimini kısıtlamakta ve mortaliteyi artırmaktadır¹⁰. KBH'de, özellikle de son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) varlığında TNFi'lerinin etkinliği ve güvenilirliği hakkında az sayıda çalışma yapılmıştır^{1,11,12}. Çalışmamızda KBH'li RA hastalarında bu ajanların etkinlik ve güvenlik profilini belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Üniversitemiz Romatoloji Bilim Dalı'nda 2011-2018 yılları arasında RA tanısı ile takipli olan, biyolojik ajan (TNF inhibitör, abatacept, tofasitinib, tosilizumab, rituksimab) kullanan ve üç aylık takip vizitleri bulunan 700 hasta değerlendirmeye alındı. Hastaların verileri geriye dönük olarak tarandı. Taramada TURKBIO veri tabanından yararlanıldı. Bu veri tabanı biyolojik tedavi kullanan hastaların tedavi başlangıcındaki ve üç ay ara ile yapılan takip vizitlerindeki hastalık aktivite belirteçlerinin, laboratuvar parametrelerinin, almış ve almakta olduğu tedavilerin ve gelişen yan etkilerin elektronik olarak kayıt edildiği ulusal biyolojik veri tabanıdır¹³.

Böbrek fonksiyonu, 'Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration' denklemi ile tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) hesaplanarak değerlendirildi. 700 hasta arasından eGFR'si üç aydan uzun süredir <60 ml /dk / 1.73 m2 olan ve KBH kabul edilen 27 hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastaların yaş, cinsiyet, tanı yaşı, hastalık süresi, komorbiditeleri, KBH nedenleri ve süresi, diyalize girip girmedikleri, biyolojik tedavi dışında kullandıkları konvansiyonel ilaçları kayıt edildi. Laboratuvar parametreleri olarak ise romatoid faktör (RF), anti siklik sitriline peptit (CCP), biyolojik başlangıç ve son vizit kreatinin, eGFR, CRP, hemoglobin ve hastalık aktivite skoru (DAS-28) değerleri kayıt edildi.

Metotreksat takiplerde eGFR 45 ml/dak altına inen hastalarda kesildi. Leflunomid aynı dozda devam edildi. Salazoprin ve hidroksiklorokin (HCQ) kullanan hastalarda ise eGFR 30 ml/dak olunca doz %50 azaltıldı. eGFR 15 ml/dak altında olan iki hastada etanersept dozu haftada bir 25 mg olarak ayarlandı. Diğer biyolojik ajanlarda doz ayarı yapılmasını gerektirecek durum oluşmadı.

Renal Yetmezlikli RA Hastalarında Tedavi

Hastalar enfeksiyon ve malignite varlığı açısından incelendi. Hastanede yatmayı gerektiren enfeksiyonlar majör enfeksiyonlar olarak kabul edilirken ayakta tedavi edilen enfeksiyonlar minör enfeksiyonlar olarak kaydedildi.

Etik kurul onayı, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 2019-8/15 numaralı karar ile alındı.

İstatistiksel analiz Statistical Package for the Social Sciences 23.0 (SPSS, Chicago, IL) programı ile yapıldı. Verilerin dağılımı için Kolmogorov-Smirnov normalite testinden yararlandı. Sonuçlar, verilerin dağılımına göre, ortalama ve standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) olarak ifade edildi. Kategorik değişkenler için değerler sayı (yüzde) olarak, sürekli değişkenler için değerler ortalama \pm standart sapma veya ortanca olarak verildi. Nicel bağımlı nonparametrik verilerin karşılaştırmasında Wilcoxon testinden yararlandı. $p < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan RA ve KBH tanılı 27 hastamızın yaş ortalaması $63,58 \pm 10,16$ yıldır ve hastaların %70,37'si kadındır (Tablo I). Hastaların %88,88'i seropozitif (RF ve/veya CCP). Ekstraartiküler tutulumu sahip hastalar tüm hastaların %14,81'ini oluşturmaktaydı, üç hastada (%11,1) renal amiloidoz, bir hastada (%3,7) akciğer tutulumu vardı. En sık görülen komorbiditeler sırası ile hipertansiyon (HT) (%55,55), diabetes mellitus (DM) (%25,92) ve hiperlipidemi (HPL) (%11,11) idi.

Renal yetmezlik nedenleri arasında sırasıyla en sık ilaç toksisitesi (%25,9), HT (%25,9) ve DM (%18,5) bulunmaktaydı (Tablo II). Renal biyopsi ile tanı almış üç hasta (%11,11) vardı ve her üçünün patolojisi AA amiloidoz ile uyumlu bulundu. Hastaların %77,7'sinde renal yetmezlik RA tanısından sonra konmuştu ve tanı ile renal yetmezlik arası ortalama süre $11,52 \pm 7,35$ yıldır. Hastaların 16'sı (% 59,2) bir, beşi (%18,5) iki, dördü (%14,8) üç ve 2'si (%7,4) üçten fazla sayıda biyolojik ajan kullanmıştı. En sık kullanılan ve yanı sıra ilk ajan olarak en çok tercih edilen biyolojik ajan TNFi'ydü (%66,6). TNFi arasında en fazla kullanılan ajan ise etanersept'i (%44,4).

Ortanca 36 aylık biyolojik ajan takip süresinde hastaların başlangıç ve son vizit kreatinin, eGFR, CRP, DAS-28 değerleri karşılaştırıldı (Tablo III). Başlangıç CRP ($-2,389/0,017$) ve DAS-28 ($-4,133/0,000$) değerlerinde anlamlı düşüş oldu. Kreatinin ve eGFR açısından bakıldığında ise istatistik anlamlılığa ulaşmasa da kreatininde düşüş ve eGFR'de artış saptandı.

Tablo I. Kronik böbrek hastalığı olan RA hastalarının temel özellikleri.

Özellik	RA ve KBH
Yaş (Ortalama \pm Standart sapma)	63,58 \pm 10,16
Cinsiyet, N (%)	
Kadın	19 (%70,37)
Erkek	8 (%29,62)
Tanı yaşı (Ortalama \pm Standart sapma)	49 \pm 12,75
Hastalık süresi (yıl) (Ortalama \pm Standart sapma)	14,62 \pm 8,48
RA özellikleri, N (%)	
RF pozitifliği	19 (%70,37)
CCP pozitifliği	23 (%85,18)
RF veya CCP pozitifliği	24 (%88,88)
Ekstraartiküler tutulum varlığı*	4 (%14,81)
Komorbidite varlığı, N (%)	
DM	7 (%25,92)
HT	15 (%55,55)
KAH	2 (%7,40)
HPL	3 (%11,11)
Diğer**	4 (%14,81)
Takipte enfeksiyon öyküsü***, N (%)	
Minör	1 (%3,7)
Majör	1 (%3,7)
Takipte malignite öyküsü****, N (%)	3 (%11,11)
Eksitus, N (%)	1 (%3,7)

RA: Romatoid artrit KBH: Kronik böbrek hastalığı RF: Romatoid faktör anti-CCP: Anti siklik sitriline peptid DM: Diabetes mellitus HT: Hipertansiyon KAH: Koroner arter hastalığı HPL: Hiperlipidemi

*Renal amiloidoz (N=3) ve akciğer tutulumu (N=1)

**İatrojenik Cushing (N=1), Polikistik böbrek hastalığı (N=1) Esansiyel trombositoz (N=1), Polistemia vera (N=1)

***Minör enfeksiyon: Mikroabse Majör enfeksiyon: İmmüsuprese pnömoni (Eksitus)

****MDS: Myelodisplastik sendrom (N=2), RCC: Renal hücreli karsinom (N=1)

Takipte üç hastada malignite izlendi. Myelodisplastik sendrom (MDS) tanısı iki hastada RA tanısından sonra konuldu. Hastaların birinde kullanmış olduğu beş senelik TNFi tedavisi MDS tanısı sonrası rituksimaba değiştirildi. Diğer hastada ise biyolojik başlangıç zamanı MDS tanısı sonrasına denk geldiği için tedaviye direkt rituksimab ile başlandı. Üçüncü hastamızda ise renal hücreli karsinom (RCC) tanısı RA tanısı ile eş zamanlı olup biyolojik ajan olarak rituksimab seçildi.

Tablo II. Kronik böbrek hastalığı ve ilaç kullanımı ayrıntılı verileri

Özellik	N	RA ve KBH
Renal yetmezlik süre (yıl) (Ortalama ± Standart sapma)	27	5,73±2,08
Renal yetmezlik neden, N (%)	27	
Sadece HT		2 (%7,4)
Sadece DM		3 (%11,1)
Sadece NSAİİ		2 (%7,4)
HT+ NSAİİ		3 (%11,1)
DM+ NSAİİ		0
HT+DM+NSAİİ		2 (%7,4)
Taş ikincil nefrektomi		2 (%7,4)
PKBH		1 (%3,7)
RCC ikincil nefrektomi		1 (%3,7)
Amiloidoz*		4 (%14,8)
Atrofik böbrek		1 (%3,7)
Bilinmiyor		6 (%22,22)
Renal biyopsi varlığı, N (%)	27	3 (%11,11)
Diyaliz varlığı, N (%)	27	2 (%7,40)
Tanı-renal yetmezlik arası süre (yıl)* (Ortalama ± Standart sapma)	21	11,52±7,35
CsDMARD, N (%)	27	
Sadece metotreksat		2 (%7,40)
Metotreksat+Diğer DMARD		11 (%40,74)
Sadece diğer DMARD		12 (%44,44)
bDMARD ^o , N (%)	27	
TNFi		18 (%66,66)
Tosilizumab		8 (%29,62)
Ritüksimab		6 (%22,22)
Abatasept		6 (%22,22)
Tofasitinib		1 (%3,7)
Biyolojik süre (ay) (Ortanca, min-max)	27	36 (12-132)
Tanı biyolojik arası süre (yıl) (Ortanca, min-max)	27	6 (0,5-30)
Renal yetmezlik biyolojik arası süre* (yıl) (Ortalama ± Standart sapma)	14	3,36±2,59

RA: Romatoid artrit KBH: Kronik böbrek hastalığı HT: Hipertansiyon DM: Diabetes mellitus NSAİİ: Steroid olmayan antiinflatuar ilaçlar PKBH: Polikistik böbrek hastalığı RCC: Renal hücreli karsinom DMARD: Hastalığı modifiye edici antiromatizmal ilaç TNFi: Tümör nekroz faktör inhibitörleri

*Biyopsi ile kanıtlanmış amiloidoz sayısı üçtür.

^oHastaların 6'sının renal yetmezlik tanısı RA tanısından öncedir

^pHastalardan 2'sinin (% 7,4) herhangi bir DMARD kullanımı yoktu

¥ Hastaların 6'sında renal yetmezlik tanısından önce, 7'sinde renal yetmezlik tanısı ile eş zamanlı, 14'ünde ise renal yetmezlik tanısından sonra biyolojik başlandı.

Tablo III. Hastaların takip süresince biyolojik başlangıç ve son vizitteki değerleri*

	Persentil			z/p**
	25	50 (Medyan)	75	
Biyolojik Başlangıç Kreatinin	1,1	1,3	1,7	
Son vizit Kreatinin	1,1	1,2	1,5	-0,107/0,915
Biyolojik Başlangıç eGFR	31,27	50,86	57,87	
Son vizit eGFR	46,21	51,43	59,25	-1,114/0,265
Biyolojik Başlangıç CRP	,4	1,4	3,4	
Son vizit CRP	,3	,3	1,2	-2,389/0,017
Biyolojik Başlangıç DAS-28	4,20	4,80	5,20	
Son vizit DAS-28	1,8	2,2	3,1	-4,133/0,000

eGFR (ml/dak/1.73 m²) CRP (mg/dl): Glomerüler Filtrasyon Hızı
CRP: C-Reaktif Protein DAS-28: Hastalık aktivite skoru-28

*En uzun biyolojik ajan kullanım süresi 132 ay, en kısa takip süresi 12 ay olup ortanca 36 aydır

** Wilcoxon Test

Tartışma ve Sonuç

RA'lı hastalarda KBH'nin gerçek prevalansını kesin olarak belirlemek zor olsa da çalışmalarda prevalans %5 ile 17 arasında değişmektedir^{2,10,14,15}. Bizim çalışmamızda biyolojik kullanan RA kohortunda KBH prevalansı %3,8 bulunmuştur.

RA'da azalmış böbrek fonksiyonu kronik inflamasyon veya nefrotoksik tedavilerin kullanımı ile ilişkilendirilmiştir¹⁶. Son yıllarda ise RA'lı hastalardaki KBH'nin KVH risk faktörleriyle bağlantılı olduğu bulunmuştur⁷. Japonya'dan yapılan kesitsel bir çalışmada KBH'si olan RA hastalarında DM (%17,2) ve HT (%60) prevalansı normal popülasyondan yüksek saptanmıştır¹⁷. DM, HT gibi KVH risk faktörlerinin RA hastalarında artmış olması RA seyrinde görülen kronik inflamasyona bağlanmıştır. Dolayısıyla hem inflamasyon hem de DM, HT gibi KVH risk faktörleri günümüzde KBH'nin asıl nedenleri olarak düşünülmektedir¹⁷. Bizim çalışmamızda da ilaç toksisitesi ile birlikte literatürle uyumlu olarak en sık iki KBH nedeninin DM ve HT olduğu görülmüştür.

RA'lı hastalarda yüksek seyreden CRP seviyesi ile KBH riski arasında pozitif yönde bağımsız bir ilişki olduğu gösterilmiştir¹⁸. Eşlik eden böbrek yetmezliği olan RA hastalarının tedavisi çoğu konvansiyonel DMARD'ın belirli bir nefrotoksisite derecesine sahip olması nedeniyle terapötik bir ikileme yol açar. Bununla birlikte, nefrotoksisiteye sahip konvansiyonel DMARD'larla karşılaştırıldığında, TNFi'leri lizozomlarda hidrolize edilir ve bu nedenle böbrek fonksiyonları üzerinde olumsuz etkisi olmadığı düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda da en sık tercih edilen biyolojik ajanlar TNFi'leri olup yedi hastaya renal yetmezlik tanısı ile eş zamanlı, 14 hastaya ise tanı sonrası başlanmıştır.

TNFi'leri kullanımının böbrek yetmezliği progresyonu üzerindeki olumlu etkileri^{10,16,19,20} bu ajanları tercih etmemizde etken olmuştur. Gözlemsel çalışmamızda nedensel bir ilişkiye kesin olarak varılamasa da literatür ile uyumlu olarak KBH progresyonunda olumlu etkiler görülmüştür. Biyolojik ajanların endotelial fonksiyon, insülin direnci ve lipid metabolizması üzerindeki birçok yararlı özelliğinin yanı sıra antiinflatuar etkileri göz önüne alındığında, biyolojik tedavinin doğrudan (böbrek inflamasyonunun ve endotelial disfonksiyonun azaltılması yoluyla) veya dolaylı (düzelen eklem fonksiyonuna ikincil artan fiziksel aktiviteye bağlı) olarak RA hastalarındaki renal olumsuz sonuçları azaltabileceği düşünülmektedir. Yine biyolojik tedavi kullanımına bağlı NSAİİ'ler gibi nefrotoksik ajanların kullanımının azalması da ilaç ilişkili nefrotoksisiteyi azaltarak renal fonksiyonların düzelmesine dolaylı yoldan katkıda bulunabilir¹⁶.

Renal Yetmezlikli RA Hastalarında Tedavi

Sekonder amiloid A (AA) amiloidozu uzun süreli hastalığı olan dirençli RA hastalarında görülebilen nadir ve ölümcül bir komplikasyondur²¹. Çalışmamızda üç hastada (%11) biyopsi ile kanıtlanmış amiloidoz vardı. Hastaların ikisi başvuru sırasında diyalize girmekteydi. Üç hastanın birinde etanersept ve takiben tosilizumab, diğer ikisinde ise sadece tosilizumab kullanıldı. TNFi'lerinin çeşitli vaka serilerinde hemodiyaliz veya periton diyalizi gibi renal replasman tedavisi gören RA hastalarında da güvenli ve etkili olduğu gösterilmiştir^{10,12,22,23}. Benzer şekilde tosilizumabın hemodiyalize giren RA hastalarında güvenli olduğunu bildiren daha eski vaka bildirimleri^{21,24} bulunmaktadır, yanı sıra COVID-19 döneminde hemodiyaliz hastalarında güvenle kullanıldığına dair yeni vaka bildirimleri de yapılmıştır^{25,26,27}.

Serum AA (SAA) üretiminin baskılanması AA amiloidozunun kontrolü için gereklidir²⁸. SAA, IL-6, TNF ve IL-1 gibi pro-inflamatuar sitokinlerin uyarısına bağlı olarak karaciğerde üretilir, bu nedenle SAA'yı azaltmak için bu sitokinlerin seviyelerinin düşürülmesi önemlidir²⁸. Sekonder amiloidozun neden olduğu böbrek fonksiyon bozukluğu olan RA hastalarında TNFi'lerinin sadece etkili ve güvenli olmadığı, aynı zamanda akut faz reaktanları ve proteinüriyi azaltarak böbrek fonksiyonunu stabilize ettiği veya iyileştirdiği gösterilmiştir^{10,19,20,29}. Bununla birlikte TNFi ve abatacept ile SAA seviyesi azalsa da SAA seviyesinin normale gelmesi IL-6'nın bloke edilmesiyle gerçekleşmiştir^{28,30,31}. Literatürdeki bu veriler çalışmamızda amiloidoz gelişen hastalarda ön planda tosilizumabı tercih etme nedenimizdir.

RA'da genel popülasyona kıyasla mortalite oranlarının arttığı gösterilmiştir^{32,33}. RA ilişkili mortalite büyük ölçüde yaş, RA aktivitesi ve komorbidite varlığı ile ilişkilendirilmiştir³³. Dolayısıyla RA'da azalmış böbrek fonksiyonu yalnızca ilaçların kullanımı için sınırlayıcı bir faktör değildir³⁴ aynı zamanda mortalite artışına da neden olur^{10,35}. RA hastalarında geleneksel KVH risk faktörlerinden bağımsız olarak böbrek fonksiyon bozukluğunun KVH risklerinden biri olduğu gösterilmiştir^{10,36}. Finlandiya'da yapılan bir kohort çalışmasında histolojik olarak doğrulanmış amiloidoz artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur³⁵. Bizim çalışmamızda amiloidozu olan bir hastada pnömosepsis nedeni eksitus görülmüştür. Bu nedenle, böbrek hasarını önlemeye yönelik müdahalelerin, KBH'si olan RA'lı hastalarda morbidite ve mortalite üzerine de faydalı etkileri olacaktır.

Çalışmamızın birkaç kısıtlılığı vardır. İlk olarak, küçük hasta popülasyonlu, geriye dönük bir çalışmadır ve kontrol grubu yoktur. Bu nedenle, sonuçlar daha büyük KBH popülasyonuna genellenemeyebilir. İkinci olarak kreatinin bazlı eGFR, kilo kaybı nedeniyle takipler sırasında düşmeyebilir. Bu nedenle yaş,

cinsiyet ve kas kütlesi bağımsız sistatin-C kullanılarak eGFR hesabı yapılması daha uygun olabilir. Üçüncüsü takiplerde hastalardaki NSAİİ değişiklikleri ve HT veya DM'si olan hastalarda kan basıncının derecesi ve glisemik kontrol değerlendirilememiştir.

Sonuç olarak, bu çalışma, eGFR'nin takip süresince değişimindeki farklılığa dayanarak biyolojik ajanların RA ve KBH'li hastalarda böbrek fonksiyonunu stabilize edebileceğini ve bu hasta grubunda potansiyel bir tedavi seçeneği olabileceğini düşündürmektedir. RA ilişkili KBH gelişme ve ilerleme riski ile biyolojik ajan kullanımı arasında nedensel ilişki kurabilmek için randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Onay Tarihi: 07.05.2019
Karar No: 2019-8/15

Araştırmacı Katkı Beyanı:

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

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Makalemiz çalışmalarına finansal destek sağlayan yoktur.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Cho S-K, Sung Y-K, Park S, Bae S-C. Etanercept treatment in rheumatoid arthritis patients with chronic kidney failure on predialysis. *Rheumatol Int* 2010;30(11):1519-1522.
2. Karie S, Gandjbakhch F, Janus N, et al. Kidney disease in RA patients: prevalence and implication on RA-related drugs management: the MATRIX study. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47(3):350-354.
3. Helin HJ, Korpela MM, Mustonen JT, Pasternack AI. Renal biopsy findings and clinicopathologic correlations in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38(2):242-247.
4. Makino H, Yoshinaga Y, Yamasaki Y, et al. Renal involvement in rheumatoid arthritis: analysis of renal biopsy specimens from 100 patients. *Mod Rheumatol* 2002;12(2):148-154.
5. Tokoro-yama T, Ando M, Setoguchi K, Tsuchiya K, Nitta K. Prevalence, incidence and prognosis of chronic kidney disease classified according to current guidelines: a large retrospective cohort study of rheumatoid arthritis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2017;32(12):2035-2042.
6. Hickson LJ, Crowson CS, Gabriel SE, McCarthy JT, Matteson EL. Development of reduced kidney function in rheumatoid arthritis. *Am J Kidney Dis* 2014;63(2):206-213.
7. Kapoor T, Bathon J. Renal Manifestations of Rheumatoid Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2018;44(4):571-584.
8. Matteson EL, Davis JM. Overview of the systemic and nonarticular manifestations of rheumatoid arthritis. UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-systemic-and-nonarticular-manifestations-of-rheumatoid-arthritis?> Published 2021.
9. Stokes MB, Foster K, Markowitz GS, et al. Development of glomerulonephritis during anti-TNF-alpha therapy for

- rheumatoid arthritis. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20(7):1400-1406.
10. Kim HW, Lee C-K, Cha H-S, et al. Effect of anti-tumor necrosis factor alpha treatment of rheumatoid arthritis and chronic kidney disease. *Rheumatol Int* 2015;35(4):727-734.
 11. Lee S-H, Lee EJ, Chung SW, et al. Renal involvement in ankylosing spondylitis: prevalence, pathology, response to TNF- α blocker. *Rheumatol Int* 2013;33(7):1689-1692.
 12. Kobak S. Efficacy and safety of adalimumab in a patient with ankylosing spondylitis on peritoneal dialysis. *Rheumatol Int* 2012;32(6):1785-1787.
 13. Önen F, Can G, Çapar S, et al. A real-life analysis of patients with rheumatologic diseases on biological treatments: Data from TURKBIO Registry. *Eur J Rheumatol* 2022;9(2):82-87.
 14. Karstila K, Korpela M, Sihvonen S, Mustonen J. Prognosis of clinical renal disease and incidence of new renal findings in patients with rheumatoid arthritis: follow-up of a population-based study. *Clin Rheumatol*. 2007;26(12):2089-2095.
 15. Haroon M, Adeeb F, Devlin J, Gradaigh OD, Walker F. A comparative study of renal dysfunction in patients with inflammatory arthropathies: strong association with cardiovascular diseases and not with anti-rheumatic therapies, inflammatory markers or duration of arthritis. *Int J Rheum Dis* 2011;14(3):255-260.
 16. Sumida K, Molnar MZ, Potukuchi PK, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with biologic agents lowers the risk of incident chronic kidney disease. *Kidney Int* 2018;93(5):1207-1216.
 17. Mori S, Yoshitama T, Hirakata N, Ueki Y. Prevalence of and factors associated with renal dysfunction in rheumatoid arthritis patients: a cross-sectional study in community hospitals. *Clin Rheumatol* 2017;36(12):2673-2682.
 18. Kochi M, Kohagura K, Shiohira Y, Iseki K, Ohya Y. Inflammation as a Risk of Developing Chronic Kidney Disease in Rheumatoid Arthritis. *PLoS One* 2016;11(8):e0160225.
 19. Fernández-Nebro A, Tomero E, Ortiz-Santamaría V, et al. Treatment of rheumatic inflammatory disease in 25 patients with secondary amyloidosis using tumor necrosis factor alpha antagonists. *Am J Med* 2005;118(5):552-556.
 20. Nakamura T, Higashi S-I, Tomoda K, Tsukano M, Shono M. Effectiveness of etanercept vs cyclophosphamide as treatment for patients with amyloid A amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51(11):2064-2069.
 21. Jung J-Y, Kim Y-B, Kim J-W, Suh C-H, Kim H-A. Biologic therapy for amyloid A amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis treated with interleukin 6 therapy: Case report and review of literature. *Medicine (Baltimore)* 2021;100(32):e26843.
 22. Don BR, Spin G, Nestorov I, et al. The pharmacokinetics of etanercept in patients with end-stage renal disease on haemodialysis. *J Pharm Pharmacol* 2005;57(11):1407-1413.
 23. Hammoudeh M. Infliximab treatment in a patient with rheumatoid arthritis on haemodialysis. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45(3):357-359.
 24. Iwamoto M, Honma S, Asano Y, Minota S. Effective and safe administration of tocilizumab to a patient with rheumatoid arthritis on haemodialysis. *Rheumatol Int*. 2011;31(4):559-560.
 25. Toda M, Fujii K, Yoshifuji A, et al. Clinical efficacy and safety of combination therapy of tocilizumab and steroid pulse therapy for critical COVID-19 in HD patients. *Clin Exp Nephrol* 2022;26(1):75-85.
 26. Gupta S, Madhyastha R, Hamed F, et al. Tocilizumab Use in a Chronic Hemodialysis Patient for the Management of COVID-19-Associated Pneumonia and Acute Respiratory Distress Syndrome. *Case reports Nephrol* 2020;2020:8829309.
 27. Hammami MB, Garibaldi B, Shah P, et al. Clinical course of COVID-19 in a liver transplant recipient on hemodialysis and response to tocilizumab therapy: A case report. *Am J Transplant* 2020;20(8):2254-2259.
 28. Fukuda M, Sawa N, Hoshino J, et al. Tocilizumab preserves renal function in rheumatoid arthritis with AA amyloidosis and end-stage kidney disease: Two case reports. *Clin Nephrol* 2021;95(1):54-61.
 29. Gottenberg J-E, Merle-Vincent F, Bentaberry F, et al. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy in fifteen patients with AA amyloidosis secondary to inflammatory arthritides: a followup report of tolerability and efficacy. *Arthritis Rheum* 2003;48(7):2019-2024.
 30. Okuda Y. AA amyloidosis - Benefits and prospects of IL-6 inhibitors. *Mod Rheumatol* 2019;29(2):268-274.
 31. Vinicki JP, De Rosa G, Laborde HA. Renal amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis: remission of proteinuria and renal function improvement with tocilizumab. *J Clin Rheumatol* 2013;19(4):211-213.
 32. Kerola AM, Kazemi A, Rollefstad S, et al. All-cause and cause-specific mortality in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis: a nationwide registry study. *Rheumatology (Oxford)*. April 2022.
 33. Lee EE, Shin A, Lee J, et al. All-cause and cause-specific mortality of patients with rheumatoid arthritis in Korea: A nation-wide population-based study. *Jt bone spine*. 2022;89(1):105269.
 34. Magnano MD, Genovese MC. Management of co-morbidities and general medical conditions in patients with rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2005;7(5):407-415.
 35. Sihvonen S, Korpela M, Mustonen J, Laippala P, Pasternack A. Renal disease as a predictor of increased mortality among patients with rheumatoid arthritis. *Nephron Clin Pract* 2004;96(4):c107-14.
 36. van Sijl AM, van den Oever IAM, Peters MJL, et al. Subclinical renal dysfunction is independently associated with cardiovascular events in rheumatoid arthritis: the CARRÉ Study. *Ann Rheum Dis* 2012;71(3):341-344.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Covid-19 Pnömoni Sonrası Kısa Dönem Akciğer Bulgularının Bilgisayarlı Tomografi ile Değerlendirilmesi: Retrospektif Çalışma

Muhammet Fırat ÖZTEPE, Gökhan GÖKALP

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

ÖZET

Bu çalışmada amacımız koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) pnömoni sonrası kısa dönemde oluşan akciğer bulgularını bilgisayarlı tomografi (BT) ile değerlendirmektir. Mart 2019 – Aralık 2021 tarihleri arasında hastanemize başvuran, COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle tedavi edilen ve kontrol görüntülemesi yapılan olgular retrospektif olarak incelendi. Hastaların yaş, cinsiyet, alta yatan komorbidite, pnömoni şiddeti, semptom başlangıç zamanı, hastane yatışı ve yatış süresi bilgileri kaydedildi. Hastaların tanı anında ve ortalama 3 ay sonra çekilen toraks BT görüntüleri değerlendirildi. BT şiddet skorlaması her bir akciğer lobuna 0-5 aralığında puan verilerek 0-25 arasında puanlandı. Tek değişkenli ve çok değişkenli logistic regresyon analizi ile akciğerde persisten anormallik oluşumu için risk faktörleri araştırıldı. Toplamda 62 hasta (33 erkek, 29 kadın; ortalama yaş 55,2±13,2; yaş aralığı 31-80) çalışmaya dahil edildi. Hastalar total rezolüsyon (27/62; %44) ve rezidü (35/62; %56) grubu olarak ikiye ayrıldı. Rezidü grubunda kontrol BT’de en sık görülen bulgular buzlu cam opasitesi (25/35; %71) ardından parankimal bant (24/35; %69) idi. Retikülasyon (4/35; %11) ve plevral kalınlaşma (14/35; %40) sadece kontrol BT’de görülen bulguları. Volüm kaybı hem tanı BT’de (4/35; %11) hem de kontrol BT’de (8/35; %23) görüldü (p=0,344). İleri yaşın (>50 yaş) (OR:23,447 p=0,03) rezidüel akciğer bulgularının oluşmasında bağımsız risk faktörü olduğu saptandı. Post-COVID 3. Ayda kısa dönemde toraks BT’de persisten anormallik oluşma riski ileri yaşta (>50 yaş) yüksektir. Persisten toraks BT bulgularının ne kadarının gerçek fibrozisi yansıttığı uzun dönem takip sonucu ortaya konabilir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19. Post-COVID akciğer değişiklikleri. Bilgisayarlı tomografi.

Retrospective Evaluation of Short Term Lung Findings at after COVID-19 Pneumonia with Computed Tomography

ABSTRACT

The purpose of this study was evaluate the short term radiological findings after coronavirus disease-2019 (COVID-19) pneumonia with computed tomography (CT). Patients who were treated for COVID-19 pneumonia and underwent follow-up imaging between March 2019 and December 2021 were retrospectively analysed. Age, gender, underlying comorbidity, pneumonia severity, symptom onset-admission interval, hospitalization and length of stay in hospital were recorded. Chest CT was performed at admission and after 3 months from symptom onset. CT severity scoring was for each lung lobe in the range of 0-5 and scored between 0-25. Risk factors for persistent lung abnormalities were investigated by logistic regression analysis. A total of 62 patients (33 males, 29 females; mean age 55,2±13,2 years; range 31-80) were included in the study. Patients were divided into total resolution (27/62; %44) and residual (35/62; %56) groups. In the residual group, the most common findings on control CT were ground glass opacity (25/35; %71), followed by parenchymal band (24/35; %69). Reticular lesion (4/35; %11) and pleural thickening (14/35; %40) were only seen on control CT. Volume loss was seen on both initial (4/35; %11) and control CT (8/35; %23) (p=0,344). Older age (>50 years) (OR:23,447 p=0,03) was found to be independent risk factor for the development of residual lung findings. The risk of post-COVID persistent pulmonary abnormalities at short term is higher in older age (>50 years). Long-term follow-up can reveal how much of the persistent chest CT findings reflect true fibrosis.

Key Words: COVID-19. Post-COVID lung changes. Computed tomography.

Geliş Tarihi: 20.Nisan.2022

Kabul Tarihi: 01.Ağustos.2022

Dr. Muhammet Fırat ÖZTEPE
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Radyoloji Anabilim Dalı,
Görükle Kampüsü,16059, Bursa
Tel: 0224 295 33 41
E-posta: firatoztepe92@gmail.com

Yazarların ORCID Bilgileri:

Muhammet ÖZTEPE: 0000-0002-1027-0915
Gökhan GÖKALP: 0000-0001-9169-5087

Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2)'nin neden olduğu Koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) enfeksiyonu kısa sürede dünya genelinde yayılım gösterdi ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) bu hastalığı Şubat 2020’de global pandemi ilan etti¹. Bu hastalık nedeniyle 10 Ocak 2022 itibarıyla yaklaşık 305 milyon insan enfekte oldu ve yaklaşık 5,5 milyon insan hayatını kaybetti².

Hastalığın uzun dönem etkilerinin ve risk faktörlerinin belirlenmesi hastalık yönetimi açısından önemli bir noktadır. Şiddetli akut solunum sendromu (SARS) ve

Orta doğu solunum sendromu (MERS) gibi koronavirüs enfeksiyonlarından sonra uzun dönemde fibrotik değişikliklerin gelişmesi COVID-19 pnömonisi sonrasında da sekel değişiklikler olabileceğini düşündürmektedir^{3,4}.

COVID-19 yeni bir hastalık olması nedeniyle uzun dönem sonuçları ile ilgili literatürde az sayıda bilgi bulunmaktadır. COVID-19 nedeniyle tedavi gören 55 hastanın taburcu olduktan 3 ay sonraki bulgularını araştıran bir çalışmada hastaların %64'ünde semptomların ve %71'inde radyolojik anormalliklerin devam ettiği bildirilmiştir⁵. Şiddetli pnömoni sonrası akciğer değişikliklerini araştıran bir çalışmada 6 ay sonra yapılan kontrol görüntülemesinde hastaların %35'inde fibrozis benzeri değişiklikler olduğu ve fibrozis gelişiminde ileri yaş (>50 yaş), akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) ve tanı anında çekilen BT'de yüksek skorun (>18) risk faktörü olduğu bildirilmiştir⁶. COVID-19 pnömonisinin uzun dönem etkilerini araştıran bir diğer çalışmada ise hastaların 3 ay sonra %56'sında akciğerde radyolojik anormalliklerinin devam ettiği bildirilmiştir. Persistan anormallikleri olan hastaların 1 yıl takip sonrası %81 oranında radyolojik iyileşme gösterdiği bildirilmiştir. Bu çalışmada ileri yaş, şiddetli pnömoni ve ARDS'nin 1 yıl sonra sekel akciğer değişikliklerinin oluşmasında risk faktörü olduğu raporlanmıştır⁷.

Bu çalışmada amacımız merkezimizde COVID-19 enfeksiyonu ile takip ettiğimiz hastaların kısa dönemde akciğerdeki radyolojik bulgularını değerlendirmek ve persistan radyolojik anormallik oluşumundaki risk faktörlerini ortaya koymaktır.

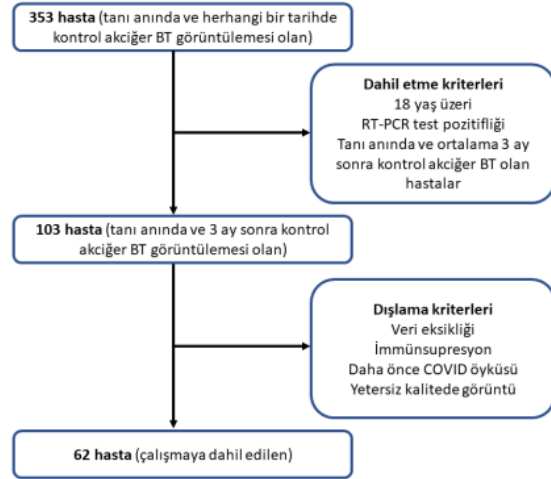
Gereç ve Yöntem

Bu çalışma Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 15.01.2022 tarih ve 2022-1/22 nolu kararı ile onaylanmıştır.

Hasta popülasyonu

15 Mart 2019 – 31 Aralık 2021 tarihleri arasında merkezimizde COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle tedavi edilen ve kontrol görüntülemesi yapılan 353 olgu retrospektif olarak incelendi.

18 yaşın üzerinde, COVID-19 enfeksiyonu tanısı Reverse transkriptaz-polymerase chain reaction (RT-PCR) testi ile doğrulanan ve PACS'da tanı anında ve ortalama 88 gün min-max (61-135) sonra kontrol toraks BT görüntülemesi bulunan olgular çalışmaya dahil edildi. Verileri eksik, aktif kemoterapi veya uzun süreli steroid kullanımı gibi nedenler ile immüsupresyonu olan, daha önce COVID-19 enfeksiyonu geçiren ve toraks BT görüntüleri değerlendirmek için yetersiz kalitede olan olgular çalışma dışı bırakıldı (Şekil 1).



Şekil 1:
Hasta seçimi akış şeması

Hastane bilgi sisteminden hastaların yaş, cinsiyet, altta yatan komorbidite, semptom başlangıç zamanı, hastane yatışı ve yatış süresi bilgileri kaydedildi. Solunum sayısı $30 >$, oda havasında $spO_2 < 94$, $PaO_2/FiO_2 < 300$ mm Hg, akciğer infiltrasyonu > 50 kriterlerinden herhangi birini taşıyan hastalar şiddetli pnömoni olarak sınıflandırıldı. Bu kriterlerin hiçbirine sahip olmayan hastalar ise hafif-orta şiddette pnömoni olarak sınıflandırıldı⁸.

Toraks BT değerlendirme

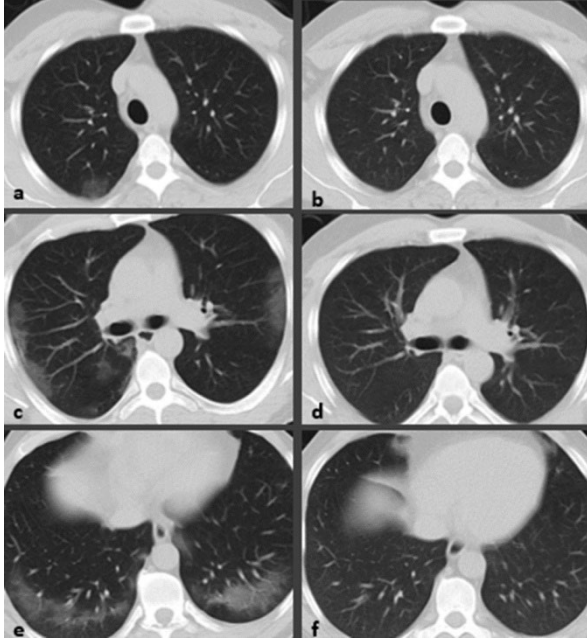
Hastaların tanı anında ve ortalama 3 ay sonraki toraks BT görüntüleri 5 yıllık deneyimi olan radyolog tarafından değerlendirildi. Toraks BT bulguları şu radyolojik paternlere göre değerlendirildi; buzlu cam opasitesi, konsolidasyon, kaldırım taşı işareti, sentrilobüler nodül, parankimal bant, retikülasyon, bronşektazi, hacim kaybı, plevral kalınlaşma ve plevral efüzyon. Hastalar kontrol BT bulgularına göre tam rezolüsyon ve rezidü grubu olarak ikiye ayrıldı (Şekil 2,3).

BT şiddet skorlaması her bir akciğer lobuna 0-5 aralığında (0 infiltrasyon yok; 1 %5> infiltrasyon; 2 %5-25 infiltrasyon; 3 %25-50 infiltrasyon; 4 %50-75 infiltrasyon; 5 %75< infiltrasyon) puan verilerek 0-25 arasında puanlandı⁹.

BT tekniği

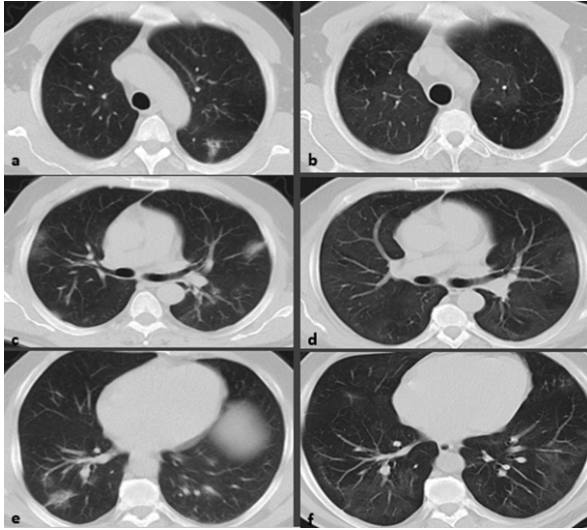
Bütün hastalara tanı anında ve ortalama 88 gün min-max (61-135) sonra kontrol amaçlı kontrastsız toraks BT çekildi. Görüntüler hastalar supin pozisyonunda ve derin inspirasyon sırasında elde olundu. Toraks BT 16 kesitli BT tarayıcıda (Siemens Somatom Perspective) çalışıldı. Diğer teknik parametreler şunlardı; 110 kV; 40 mAs; spiral pitch faktör 0,6-1,5. Rekonstrüksiyon konvolüsyonel kernel I80s algoritması kullanılarak 1,5 mm kalınlıkta kesitler elde edildi.

Post-Covid 3. Ay Akciğer Bulguları



Şekil 2:

49 yaşında erkek hasta. Tanı anında her iki akciğerde periferik yerleşimli buzlu cam opasiteleri görülüyor (a,c,e). 3 ay sonra yapılan kontrol görüntülemede infiltrasyonlarda total rezolüsyon görülüyor (b,d,f).



Şekil 3:

54 yaşında erkek hasta. Tanı BT'de her iki akciğerde periferik yerleşimli buzlu cam opasiteleri görülüyor (a,c,e). 3 ay sonra yapılan kontrol görüntülemede her iki akciğerde rezidü buzlu cam alanları (b,d,f) ve sağ akciğer alt lob bazal kesimlerde plevral bantlar (f) görülüyor.

İstatistiksel Değerlendirme

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. Bağımsız iki grup karşılaştırmalarında normal dağılım gösteren veri için t-testi normal dağılmayan veri için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik verinin analizinde Pearson Ki-kare, Fisher-Freeman-Halton ve Fisher'in Kesin Ki-kare testleri kullanılmıştır. Anlamlılık bulunması durumunda çoklu karşılaştırma testlerinden Bonferroni testi kullanılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon katsayısı ile incelenmiştir. Anlamlılık düzeyi $\alpha=0,05$ olarak belirlenmiştir. Rezidü varlığını etkileyen faktörler için tek değişkenli ve çok değişkenli ikili lojistik regresyon analizleri ile incelenmiştir. 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

Hasta Özellikleri

Toplamda 62 hasta (33 erkek, 29 kadın; ortalama yaş $55,2\pm 13,2$; yaş aralığı 31-80) çalışmaya dahil edildi. Hipertansiyon (25/62; %40), tip 2 diyabetes mellitus (13/62; %21), koroner kalp hastalığı (15/62; %24) ve pulmoner hastalık (13/62; %21) olmak üzere hastaların %60'ı daha önceden bilinen komorbid hastalıklara sahipti. 3 hastada (3/62; %5) aktif sigara içiciliği ve 7 hastada (7/62; %11) aktif olmayan sigara içme hikayesi vardı. Semptom başlangıcından tanı konulduğu güne kadar geçen süre ortalama 4 gün min-max (1-24) idi. 28 hastada hafif-orta derecede pnömoni (28/62; %45), 34 hastada şiddetli derecede pnömoni (34/62; %55) vardı. 18 hasta (18/62; %29) ayaktan, 44 hasta (44/62; %71) klinikte takip edildi. Klinikte yatış süresi ortalama 7 gün min-max (3-35) idi. Toraks BT görüntülemesi tanı anında ve kontrol gününde sırasıyla ortalama 4 gün min-max (1-24) ve ortalama 88 gün min-max (61-135) yapıldı. 27 hastanın (27/62; %43,5) akciğer bulguları tam rezolüsyon gösterirken 35 hastanın (35/62; %56,5) akciğerlerinde rezidü bulgular vardı (Tablo I).

Tam rezolüsyon ve rezidü grubu arasında yapılan istatistiksel karşılaştırmalar ile rezidü grubunun anlamlı derecede yaş ortalamasının fazla olduğu [ortalama 60 (31-80) vs 48 (32-77); $p<0,001$], komorbid hastalıklarının fazla olduğu [(27/35; %77) vs (13/27; %48); $p=0,018$], daha şiddetli pnömoni tutulumu [(24/35; %69) vs (10/27; %37); $p=0,013$] ve daha fazla klinikte takip edildiği [klinik yatışı olan hastalar; (29/35; %83) vs (15/27; %56); $p=0,019$] görüldü. Her iki grup arasında cinsiyet, tip 2 diyabetes mellitus (DM), koroner kalp hastalığı, pulmoner hastalık, sigara içiciliği, semptom başlangıcı-tanı süresi ve yatış süresi açısından anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo I).

Tablo I. Tam rezolüsyon ve rezidü grubu hasta özelliklerinin karşılaştırması

Hasta özellikleri	Total Rezolüsyon (n=27)	Rezidü (n=35)	P
Yaş (yıl) ¹	47,3±11,1 (32-77)	61,2±11,5 (31-80)	<0,001
Yaş grubu			
50 yaş>	19(70)	5(30)	
50 yaş<	8(14)	30(86)	<0,001
Cinsiyet			
Erkek	13(48)	20(57)	
Kadın	14(52)	15(43)	0,482
Komorbidite	13(48)	27(77)	0,018
Hipertansiyon	6(22)	19(54)	0,011
Tip 2 diyabetes mellitus	6(22)	7(20)	0,831
Koroner arter hastalığı	6(22)	9(26)	0,75
Pulmoner hastalık	6(22)	7(20)	0,831
Sigara			
İçmemiş	22(81)	30(86)	
Eskiden içmiş	4(15)	3(9)	
Şimdi içiyor	1(4)	2(6)	0,868
Semptom başlangıcı-tanı süresi (gün) ²	3(1-24)	4(1-12)	0,965
Pnömoni şiddeti			
Hafif-orta	17(63)	11(31)	
Şiddetli	10(37)	24(69)	0,013
Yatış			
Ayaktan	12(44)	6(17)	
Servis	15(56)	29(83)	0,019
Yatış süresi (gün) ²	6 (3-20)	9 (3-35)	0,073

¹ Ortalama ± standart sapma² Ortanca (minimum-maksimum)

Not: Sayısal değerlerin yanında parantez içinde yüzdeleri verilmiştir. İki grup karşılaştırması için ki-kare ya da Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Tanı BT Bulguları

Tanı anında toraks BT'de tüm hastalarda buzlu cam opasitesi vardı (%100). İkinci sıklıkta konsolidasyon (13/62; %21) ve kaldırım taşı manzarası (13/62; %21) izlendi. Tanı anında toraks BT'de rezidü grubunda tam rezolüsyon grubuna göre anlamlı derecede daha fazla sayıda lobun etkilendiği [ortanca 5 min-max (1-5) vs 5 min-max (2-5); p=0,015] ve total BT skorunun daha fazla olduğu [14 min-max (2-22) vs 9 min-max (1-19); p=0,001] görüldü (Tablo II). En fazla tutulan lobun sağ alt lob olduğu ikinci sırada ise sol alt lobun tutulduğu görüldü (Tablo III). Her iki grup arasında tutulum yönü (p=0,186) ve lezyon dağılımı (p=0,086) açısından anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo II).

Tablo II. Tam rezolüsyon ve rezidü grubu tanı BT bulgularının karşılaştırması

Toraks BT bulguları	Toplam n(%)	Total Rezolüsyon n(%)	Rezidü n(%)	P
Tutulum yönü				
Unilateral	2(3)	2(7)	0(0)	
Bilateral	60 (97)	25(93)	35(100)	0,186
Lezyon dağılımı				
Subplevral	40 (64)	21(78)	19(54)	
Diffüz	15 (24)	3(11)	12(34)	
Random	7 (11)	3(11)	4(12)	0,086
Lob sayısı ¹	5 (1-5)	5 (1-5)	5 (2-5)	0,015
Total BT skoru	13 (1-22)	9 (1-19)	14 (2-22)	0,001
Tanı BT bulguları				
Buzlu cam opasitesi	62 (100)	27(100)	35(100)	-
Konsolidasyon	13 (21)	6(22)	7(20)	0,831
Kaldırım taşı manzarası	13 (21)	4(15)	9(26)	0,296
Sentriasiner nodül	2 (3)	1(4)	1(4)	1
Parankimal bant	8 (13)	4(15)	4(11)	0,719
Retikülasyon	0 (0)	0(0)	0(0)	-
Volüm kaybı	5 (8)	1(4)	4(11)	0,376
Plevral kalınlaşma	1 (2)	1(4)	0(0)	0,435
Plevral efüzyon	3 (5)	0(0)	3(9)	0,25

¹ Ortanca (minimum-maksimum)

Not: Sayısal değerlerin yanında parantez içinde yüzdeleri verilmiştir. İki grup karşılaştırması için ki-kare ya da Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Kontrol BT Bulguları

Tanı anında çekilen BT ve kontrol BT karşılaştırıldığında her iki grupta da etkilenen lob sayısının (total rezolüsyon, p<0,001; rezidü, p=0,002) ve total BT skorunun (total rezolüsyon, p<0,001; rezidü, p<0,001) anlamlı derecede azaldığı izlendi (Tablo III). Rezidü grubunda kontrol BT'de en sık görülen bulgular buzlu cam opasitesi (25/35; %71) ardından parankimal bant (24/35; %69) idi. Retikülasyon (4/35; %11) ve plevral kalınlaşma (14/35; %40) sadece kontrol BT'de görülen bulguları. Volüm kaybı hem tanı BT'de (4/35; %11) hem de kontrol BT'de (8/35; %23) görüldü (p=0,344). Total rezolüsyon grubunda kontrol BT'de rezidü bulgu görülmediği için istatistiksel karşılaştırma yapılmamıştır. Tanı ve kontrol BT bulguları detaylı olarak tabloda gösterilmiştir (Tablo IV).

Post-Covid 3. Ay Akciğer Bulguları

Tablo III. İki grubun tanı BT ve kontrol BT bulgularının karşılaştırması

	Total rezolüsyon				Rezidü			
	Tanı BT ¹	Kontrol BT	Z	P	Tanı BT ¹	Kontrol BT	Z	P
Lob sayısı	5(1-5)	0	-4,684	<0,001	5(2-5)	5(1-5)	-3,034	0,002
Lob dağılımı								
Sol üst lob	2(0-3)	0	-3,992	<0,001	3(0-5)	1(0-5)	-2,872	0,004
Sol alt lob	2(0-4)	0	-4,421	<0,001	3(0-5)	2(0-5)	-3,42	0,001
Sağ üst lob	2(0-5)	0	-4,053	<0,001	3(0-5)	1(0-5)	-2,617	0,009
Sağ orta lob	1(0-4)	0	-4,073	<0,001	3(0-5)	1(0-5)	-2,332	0,020
Sağ alt lob	3(0-5)	0	-4,435	<0,001	3(0-5)	2(0-5)	-3,23	0,001
Total BT skoru	9(1-19)	0	-4,543	<0,001	14(2-22)	6(1-25)	-3,319	0,001

¹ Ortanca (minimum-maksimum)

Not: İki grubun tanı ve kontrol BT bulgularını karşılaştırmak için Wilcoxon işaretli sıra testi kullanıldı.

Tablo IV. Her iki grubun tanı ve kontrol BT bulguları

Akciğer BT bulguları	Total rezolüsyon			Rezidü		
	Tanı BT	Kontrol BT	P	Tanı BT	Kontrol BT	P
Tutululum yönü						
Unilateral	2(7)	0(0)		0(0)	6(17)	
Bilateral	25(93)	0(0)	-	35(100)	29(83)	-
Lezyon dağılımı						
Subplevral	21(78)	0(0)		19(54)	18(53)	
Diffüz	3(11)	0(0)		12(34)	13(38)	
Random	3(11)	0(0)	-	4(12)	3(9)	0,362
Tanı BT bulguları						
Buzlu cam opasitesi	27(100)	0(0)	-	35(100)	25(71)	-
Konsolidasyon	6(22)	0(0)	-	7(20)	0(0)	-
Kaldırım taşı manzarası	4(15)	0(0)	-	9(26)	0(0)	-
Sentriyal nodül	1(4)	0(0)	-	1(4)	0(0)	-
Parankimal bant	4(15)	0(0)	-	4(11)	24(69)	<0,001
Retiküler lezyon	0(0)	0(0)	-	0(0)	4(11)	-
Volüm kaybı	1(4)	0(0)	-	4(11)	8(23)	0,344
Plevral kalınlaşma	1(4)	0(0)	-	0(0)	14(40)	-
Plevral efüzyon	0(0)	0(0)	-	3(9)	0(0)	0,5

Not: Tanı ve kontrol BT bulgularını karşılaştırmak için McNemar testi kullanıldı.

Persistan akciğer bulguları için risk faktörleri

Toraks BT'de rezidü oluşmasını etkileyen faktörleri araştırmak amacıyla yapılan tek değişkenli logistic regresyon analizinde yaş (p<0,001), komorbidite (p=0,021), pnömoni şiddeti (p=0,015), yatış (p=0,022), yatış süresi (p=0,015), etkilenen lob sayısı (p=0,032), lezyon dağılımı (p=0,039) ve total BT skoru (p=0,002) istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Çok değişkenli logistic regression analizi ile ileri yaşın (>50 yaş) (OR:23,447 p=0,03) rezidüel akciğer

bulgularının oluşmasında bağımsız risk faktörü olduğu belirlendi (Tablo V).

Tablo V. Post-COVID kısa dönemde rezidüel anormallik oluşumu için risk faktörleri

	Tek değişkenli			Çok değişkenli		
	OR ¹	%95 GA ² (Alt sınır- Üst sınır)	P	OR ¹	%95 GA ² (Alt sınır- Üst sınır)	P
Yaş	14,250	4,056- 50,060	<0,001	23,447	2,915- 188,575	0,03
Komorbidite (var)	3,635	1,219- 10,831	0,021			
Pnömoni şiddeti (şiddetli vs hafif/orta)	3,709	1,287- 10,685	0,015			
Yatış (ayaktan-servis)	3,867	1,210- 12,352	0,022			
Lob sayısı	1,861	1,055-3,283	0,032			
Lezyon dağılımı (difüz vs. subplevral)	4,421	1,080- 18,093	0,039			
Lezyon dağılımı (random vs. subplevral)	1,474	0,291-7,450	0,639			
Total BT skor	1,219	1,078-1,378	0,002			

¹ Odds oranı

²%95 güven aralığı

Not: Tek değişkenli ve çok değişkenli logistic regresyon analizi çalışıldı.

Tartışma ve Sonuç

COVID-19 enfeksiyonu çoğu hastanın hafif semptomlar ile geçirdiği ve spontan iyileştiği ancak bir kısmının da hastanede yatış gerektiren pnömoniye yakalandığı ve şiddetli komplikasyonlar gelişen heterojen bir hastalıktır¹⁰. Hastalığın ilk zamanlarında Çin'in Wuhan kentinden yapılan çalışmalarda hastaların üçte birine yakınında ARDS ile birlikte şiddetli pnömoni tutulumunun olduğu bildirilmiştir¹¹. COVID-19 patogenezi ve tedavisi ile ilgili pek çok keşif yapılmış olsa da orta ve uzun vadede hastalığın gidişatı ile ilgili az sayıda veri bulunmaktadır¹⁰.

Daha önceki koronavirüs enfeksiyonları Şiddetli akut solunum sendromu (SARS) ve Ortadoğu solunum sendromu (MERS) idi. COVID-19'a benzer şekilde SARS ve MERS hastaların çoğunun 2 haftada iyileştiği akut hastalık olarak başlar. Bununla birlikte SARS hastalarının yaklaşık üçte birinde şiddetli pulmoner komplikasyonlar ve ARDS gelişmektedir¹². Bazı SARS hastalarında akciğer fibrozisi de dahil persistan akciğer parankim anormallikleri gelişmektedir^{13,14}. Akciğer fibrozisi hastalığın şiddeti ve süresi ile korelasyon göstermektedir. Hastaların %30'unda radyolojik anormallikler 3 ve 6 ay boyunca devam etmektedir^{15,16}.

COVID-19 pandemisi üzerinden yaklaşık 2 yıl geçmesiyle birlikte hastalar üzerinde post-COVID uzun dönem etkiler popüler bir araştırma konusu oldu.

Daha önceki yıllarda salgına neden olan koronavirüs etkenlerinin uzun dönem etkilerinin kanıtlanmasıyla COVID-19 enfeksiyonundan sonra da hastalarda kalıcı etki olma potansiyeli düşünülmeye başlandı. Literatürde şimdiye kadar pnömoni sonrası akciğerde radyolojik bulguları araştıran az sayıda çalışmada post-COVID uzun dönemde akciğerde sekel bulgular oluştuğuna dair veriler bulunmaktadır. Bu çalışmada amacımız post-COVID kısa dönem akciğer bulgularını BT ile değerlendirmek ve bu anormalliklere neden olan risk faktörlerini ortaya koymaktır.

Bu çalışmada COVID-19 pnömoni tanısı alan 62 hastanın tanı anındaki bulguları ve 3 ay sonra yapılan kontrol görüntüleme bulguları değerlendirildi. 3 ay sonra çekilen toraks BT bulgularına göre hastalar tam rezolüsyon (27/62; %43,5) ve rezidü (35/62; %56,5) grubu olarak ikiye ayrıldı. COVID-19 sonrası yaklaşık 3. ayda akciğer bulgularını araştıran çalışmalarda rezidüel anormallik oranları %44-81 arasında değişken oranlarda raporlanmıştır^{5,17-19}. Bizim çalışmamızda hastaların %56,5'inde akciğerde persistan anormallik izlendi. Çalışmalar arasındaki bu değişken oranlar hasta popülasyonlarının farklılığına bağlı olabilir.

Rezidü grubunun total rezolüsyon grubuna göre yaş (>50 yaş) (p<0,001), komorbidite (p=0,018), şiddetli pnömoni (p=0,013), hastanede yatış (p=0,019), akciğerde etkilenen lob sayısı (p=0,015) ve total BT skoru (p<0,05) açısından istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek olduğu belirlendi. 3 ay sonra toraks BT'de persistan anormallik oluşumu için bağımsız risk faktörü ileri yaş (>50 yaş) (OR:23,447 p=0,03) idi.

Post-COVID persistan akciğer anormallliği ile yaş arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalardan Yu ve ark. yaptığı çalışmada fibrozis grubunun ortalama yaşı 54 yıl ve non-fibrozis grubunun ortalama yaşı 37, Balbi ve ark.'nın yaptığı çalışmada rezidü grubunun ortalama yaşı 67 yıl ve total rezolüsyon grubunun ortalama yaşı 57 olup istatistiksel açıdan anlamlı olarak farklı olduğu raporlanmıştır^{17,18}. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde persistan akciğer anormallliği olan hastaların total rezolüsyon grubuna göre daha yaşlı olduğu (rezidü grubu ortalama 61 yıl, total rezolüsyon grubu ortalama 47 yıl) izlendi.

Komorbid hastalıklar ile persistan akciğer anormallliği arasında ilişki olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur. Yu ve ark. yaptığı çalışmada COVID-19 sonrası takipte akciğerlerde fibrozis ve non-fibrozis grupları arasında hipertansiyon dışında komorbidite açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır¹⁸. Fibrozis grubunda hipertansiyonun daha yüksek olduğu raporlanmıştır. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde rezidü grubunun total rezolüsyon grubuna göre anlamlı derecede hipertansiyona daha fazla sahip olduğu izlendi (p=0,011).

Pnömoni şiddetinin persistan akciğer anormallliği üzerine etkisini araştıran çalışmalardan Guler ve ark.

yaptığı çalışmada şiddetli/kritik derecede pnömoni tutulumunun 4 ay sonra akciğer anormallliği gelişmesiyle ilişkili olduğu belirtilmiştir¹⁰. Pan ve ark. yaptığı çalışmada şiddetli pnömoni tutulumunun ve ARDS'nin 1 yıl sonra akciğerde sekel kalması için risk faktörü olduğu raporlanmıştır²⁰. Bizim çalışmamızda da rezidü grubunun total rezolüsyon grubuna göre daha fazla şiddetli pnömoniye yakalandığı izlendi (24/35; %69 vs 10/27; %37, p=0,013).

Persistan akciğer anormallliği olan olgularda tanı BT'de tutulan lob sayısının total rezolüsyon grubuna göre daha fazla olduğunu bildiren çalışma mevcuttur²⁰. Bizim çalışmamızda da tanı anında rezidü grubunun total rezolüsyon grubuna göre daha fazla akciğer lobunun etkilendiği izlendi.

Bizim çalışmamızda rezidü grubunda total rezolüsyon grubuna göre tanı BT'de anlamlı derecede daha yüksek BT skoruna sahip olduğu izlendi. Han ve ark. yaptığı çalışmada da bizim çalışmamıza benzer şekilde 12 ay sonra akciğerlerde rezidüel anormallik bulunan olguların tam rezolüsyon hastalarına göre tanı anında daha yüksek BT skoruna sahip olduğu bildirilmiştir⁶. Benzer şekilde Pan ve ark. yaptığı çalışmada 6 ay sonra akciğerlerde fibrozis benzeri bulguların oluşması için risk faktörlerinin arasında ilk BT'de yüksek BT skorunun olduğu bildirilmiştir²⁰.

COVID-19 pnömonisinde tanı BT'de sık görülen (%70<) bulguların buzlu cam opasitesinin, vasküler genişleme, bilateral anormallik, alt lob ve periferik tutulum olduğu belirtilmiştir²¹. Bizim çalışmamızda tanı BT'de tüm hastalarda buzlu cam opasitesi izlendi. Lezyonların tamamına yakını bilateral dağılımlı, periferik yerleşimli idi. Alt lobların diğer loblara göre daha fazla etkilendiği görüldü. Vasküler genişleme bulgusu bizim vakalarımızda izlenmedi.

Tanı BT'de %10-70 sıklıkta görülen bulgular ise konsolidasyon, septal kalınlaşma/retikülasyon, kaldırım taşı manzarası, hava bronkogramı işareti, plevral kalınlaşma, halo işareti, bronşektazi, nodül, bronşial duvar kalınlaşması ve ters halo işaretidir²¹. Bizim çalışmamızda konsolidasyon (%21) ve kaldırım taşı manzarası (%21) benzer şekilde orta sıklıkta görülen bulguları. Septal kalınlaşma bulgusu ve kaldırım taşı manzarası izlenen olgular da vardı ancak ayrı olarak incelenmedi. Plevral kalınlaşma (%2) ve sentriasiner nodül (%3) bulguları bizim çalışmamızda daha az sıklıkta izlendi. Hava bronkogramı işareti, retikülasyon, halo işareti, bronşektazi, bronşial duvar kalınlaşması ve ters halo işareti ise tanı BT'de izlenmedi.

%10'dan az görülen bulgular, plevral efüzyon, lenfadenopati, tomurcuklanmış ağaç işareti, perikardiyal efüzyon ve kaviter lezyondur²¹. Bizim çalışmamızda plevral efüzyon (%5) benzer şekilde az sıklıkta görüldü ancak tariflenen diğer bulgular izlenmedi.

Post-Covid 3. Ay Akciğer Bulguları

Bizim çalışmamızda buzlu cam opasitesi ve parankimal bant 3 ay sonra akciğerlerde en sık rezidüel anormallik bulgularını oluşturmaktaydı. Benzer şekilde Pan ve ark. yaptığı çalışmada 1 yıl sonra akciğerde en sık görülen rezidüel anormallikler buzlu cam opasitesi ve parankimal bant idi²⁰. Wang ve ark. ile Pan ve ark. post-COVID kısa dönemde akciğer bulgularının temporal değişimlerini incelediği çalışmalarda buzlu cam opasitesi ve parankimal bantın en sık rezidüel anormallikleri oluşturduğunu bildirmişlerdir^{20,22}.

Post-COVID dönemde akciğerlerde gördüğümüz bulgulardan biri de interstisyel alan tutulum bulgusu olan retikülasyon idi. Pan ve ark. yaptığı çalışmada retikülasyon ve bronşial genişlemenin tanı BT'de görülmediği ancak taburculuk esnasında ortaya çıkan bulgular olduğu ve 1 yıl sonra bu bulguların yarısından fazlasının persiste ettiğini bildirmişlerdir²⁰. Bizim çalışmamızda retikülasyon bulgusu bu çalışma ile benzer şekilde tanı BT'de görülmeyip sadece 3 ay sonra yapılan kontrol BT'de izlendi. Retikülasyon bulgusunun tanı BT'de görülmemesi bu lezyonun post-covid geç dönemde ortaya çıktığını düşündürmektedir.

Traksiyon bronşektazi varlığı genellikle fibrozisin bir sonucu olarak düşünülmektedir. Bununla birlikte yapılan son çalışmalarda şiddetli enfeksiyon ve inflamasyon durumlarında geri dönüşlü bronşektazi olabileceği gösterilmiş ve psödobronşektazi olarak adlandırılmıştır²³. ARDS gelişen COVID-19 hastaları ile ilgili bir çalışmada 28 hastada (%68) traksiyon bronşektazisi geliştiği ve takip incelemede traksiyon bronşektazisinin 21 hastada (%75) tamamen gerilediği bildirilmiştir²⁴. Bu bulgular COVID-19'da bronşektazinin büyük oranda geri dönüşlü bir süreç olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda kontrol BT'de bronşial genişleme bulgusunun izlenmedi. Bunun nedeni çalışma hastalarımızda kritik şiddette pnömoni olgusu olmamasına bağlı olabilir.

Post-COVID dönemde volüm kaybı bulgusu görülebilmektedir. Bunun nedeninin Dehan ve ark. yaptığı çalışmada erken post-COVID dönemde toraks BT'de inflamatuvar reaksiyon veya subsegmental atelektazi nedeniyle ortaya çıkan bronkovasküler demet distorsiyon bulgusuna bağlı olabileceğini bildirmişlerdir²⁵. Erken dönemde ortaya çıkan subsegmental atelektazinin bu mekanizma ile ortaya çıktığını ileri sürmüşlerdir. Bizim çalışmamızda hem tanı BT'de hem de kontrol BT'de volüm kaybı bulgusu görüldü ve tanı ve kontrol BT arasında volüm kaybı açısından anlamlı farklılık yoktu (p=0,376). Tanı BT'de görülen volüm kaybı bulgusu inflamatuvar reaksiyon sonucu oluşan subsegmental atelektaziye bağlı olabilir ancak kontrol BT'de görülen volüm kaybı bulgusu fibrozise sekonder kalıcı bir anormallik açısından risk taşımaktadır. Bu bulguların gerçek anlamda fibrozisi gösterip göstermediğini anlamak için uzun dönem takip gerekmektedir.

Bu çalışma bazı sınırlılıklara sahipti. İlk olarak çalışma dizaynının retrospektif olmasıydı. Bu durum özellikle post-COVID dönemde daha çok semptom gösteren hastaların hastaneye başvurduğu düşünüldüğünde, akciğerlerinde rezidüel anormalliği olan olguların yüksek oranda tespit edilmesine yol açmış olabilir. Yine çalışmanın retrospektif olması nedeniyle tanı BT ve 3. ay kontrol BT görüntülemeleri bulunan hastaları seçmek hasta sayısının azalmasına yol açtı. İkincisi, çalışma hastalarımızda ARDS/kritik şiddette pnömoni vakalarının olmamasıydı. Üçüncüsü hastaların uzun dönem takiplerinin olmaması idi. Kontrol BT'de görülen bulguların ne kadarının gerçek fibrozisi yansıttığını anlamak için bu hastaların uzun dönem takibi gerekmektedir.

Sonuç olarak;

- 1) Post-COVID kısa dönemde hastaneye başvuran hastaların %56'sında persistan rezidüel anormallik oluşmaktadır.
- 2) Rezidüel anormalliği olan hastaların total rezolüsyon gösteren hastalara göre daha yaşlı (>50 yaş), daha fazla komorbid hastalığa sahip, daha çok şiddetli pnömoni geçirdiği, daha fazla hastaneye yatırıldığı, akciğerlerde tanı anında daha fazla sayıda lobun etkilendiği ve total BT skorunun daha yüksek olduğu gözlemlendi.
- 3) Tanı anında akciğerlerde en sık izlenen bulgu buzlu cam opasitesi iken ikinci sıklıkta konsolidasyon ve kaldırım taşı manzarası saptandı.
- 4) Kontrol görüntülemelerde görülen en sık radyolojik anormallik buzlu cam opasitesi iken ikinci sıklıkta parankimal bant görüldü.
- 5) İleri yaşta (>50 yaş) durumunda post-covid kısa dönemde toraks BT'de persistan anormallik oluşma olasılığı yüksektir. Persistan toraks BT bulgularının ne kadarının gerçek fibrozisi gösterdiği uzun dönem takip sonucu ortaya konabilir.

Kısaltmalar

ARDS: Akut solunum sıkıntısı sendromu

BT: Bilgisayarlı Tomografi

COVID-19: Koronavirüs hastalığı-2019

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

MERS: Orta doğu solunum sendromu

SARS: Şiddetli akut solunum sendromu

SARS-CoV-2: Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2

RT-PCR: Reverse transkriptaz-polymerase chain reaction

kV: Kilovolt

mAs: Miliamper saniye

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
2011-KAEK-26
Onay Tarihi: 05.01.2022
Karar No: 2022-1/22

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: M.F.Ö., G.G.; Veri toplama ve işleme: M.F.Ö.; Analiz ve verilerin yorumlanması: M.F.Ö., G.G.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: M.F.Ö.

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Biyoistatistik uzmanı Prof. Dr. Güven Özkaya'ya verilerin istatistiksel değerlendirmesinde verdiği destekten dolayı teşekkür ederiz.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. World Health Organization. Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. <http://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020> (Erişim tarihi Mart 9, 2022).
2. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 28. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200217-sitrep-28-covid-19.pdf?sfvrsn=a19cf2ad_2 (Erişim tarihi Mart 9, 2022).
3. Zhang P, Li J, Liu H, et al. Long-term bone and lung consequences associated with hospital-acquired severe acute respiratory syndrome: a 15-year follow-up from a prospective cohort study. *Bone Res.* 2020;8:8.
4. Das KM, Lee EY, Singh R, et al. Follow-up chest radiographic findings in patients with MERS-CoV after recovery. *Indian J Radiol Imaging.* 2017;27(3):342-9
5. Zhao YM, Shang YM, Song WB, et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. *EClinicalMedicine.* 2020;25:100463.
6. Han X, Fan Y, Alwalid O, et al. Six-month Follow-up Chest CT Findings after Severe COVID-19 Pneumonia. *Radiology.* 2021;299(1):E177-E186.
7. Vijayakumar B, Tonkin J, Devaraj A, et al. CT Lung Abnormalities after COVID-19 at 3 Months and 1 Year after Hospital Discharge. *Radiology.* 2021;211746.
8. National Institutes of Health. October 19, 202. Clinical Spectrum of SARS-CoV-2 Infection National Institutes of Health. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/clinical-spectrum/> (Erişim tarihi Mart9, 2022).
9. Francone M, Iafraite F, Masci GM, et al. Chest CT score in COVID-19 patients: correlation with disease severity and short-term prognosis. *Eur Radiol.* 2020;30(12):6808-17.
10. Guler SA, Ebner L, Aubry-Beigelman C, et al. Pulmonary function and radiological features 4 months after COVID-19: first results from the national prospective observational Swiss COVID-19 lung study. *Eur Respir J.* 2021;57(4):2003690.
11. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [published correction appears in *Lancet.* 2020 Jan 30]. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506.
12. Tsui PT, Kwok ML, Yuen H, et al. Severe acute respiratory syndrome: clinical outcome and prognostic correlates. *Emerg Infect Dis.* 2003;9(9):1064-9.
13. Cheung OY, Chan JW, Ng CK, et al. The spectrum of pathological changes in severe acute respiratory syndrome (SARS). *Histopathology.* 2004;45(2):119-24.
14. Ketai L, Paul NS, Wong KT. Radiology of severe acute respiratory syndrome (SARS): the emerging pathologic-radiologic correlates of an emerging disease. *J Thorac Imaging.* 2006;21(4):276-83.
15. Hui DS, Wong KT, Ko FW, et al. The 1-year impact of severe acute respiratory syndrome on pulmonary function, exercise capacity, and quality of life in a cohort of survivors. *Chest.* 2005;128(4):2247-61.
16. Ngai JC, Ko FW, Ng SS, et al. The long-term impact of severe acute respiratory syndrome on pulmonary function, exercise capacity and health status. *Respirology.* 2010;15(3):543-50.
17. Balbi M, Conti C, Imeri G, et al. Post-discharge chest CT findings and pulmonary function tests in severe COVID-19 patients. *Eur J Radiol.* 2021;138:109676.
18. Yu M, Liu Y, Xu D, et al. Prediction of the Development of Pulmonary Fibrosis Using Serial Thin-Section CT and Clinical Features in Patients Discharged after Treatment for COVID-19 Pneumonia. *Korean J Radiol.* 2020;21(6):746-55.
19. Wu X, Liu X, Zhou Y, et al. 3-month, 6-month, 9-month, and 12-month respiratory outcomes in patients following COVID-19-related hospitalisation: a prospective study. *Lancet Respir Med.* 2021;9(7):747-54.
20. Pan F, Yang L, Liang B, et al. Chest CT Patterns from Diagnosis to 1 Year of Follow-up in Patients with COVID-19. *Radiology.* 2022;302(3):709-19.
21. Kwee TC, Kwee RM. Chest CT in COVID-19: What the Radiologist Needs to Know Radiographics. 2020;40(7):1848-65.
22. Wang Y, Dong C, Hu Y, et al. Temporal Changes of CT Findings in 90 Patients with COVID-19 Pneumonia: A Longitudinal Study. *Radiology.* 2020;296(2):E55-E64.
23. Kucuk C, Turkkani MH, Arda K. A case report of reversible bronchiectasis in an adult: Pseudobronchiectasis. *Respir Med Case Rep.* 2019;26:315-6.
24. Hu Q, Liu Y, Chen C, et al. Reversible Bronchiectasis in COVID-19 Survivors With Acute Respiratory Distress Syndrome: Pseudobronchiectasis. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:739857.
25. Liu D, Zhang W, Pan F, et al. The pulmonary sequelae in discharged patients with COVID-19: a short-term observational study. *Respir Res.* 2020;21(1):125.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Otizm Spektrum Bozukluğu Tanılı Çocukların Ebeveynlerinde Yaşam Kalitesi, Kaygı, Depresyon Düzeyleri ve İlişkili Faktörler

Barış GÜLLER, Ferhat YAYLACI

Dörtçelik Çocuk Hastanesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Bursa.

ÖZET

Bu çalışmada otizm spektrum bozukluğu (OSB) tanılı çocukların ebeveynlerinde yaşam kalitesi, kaygı, depresyon riski ve ilişkili faktörler araştırıldı. Çalışmaya OSB tanılı 182 çocuk ve ebeveyni dahil edildi. Ebeveynler tarafından Otizmde Yaşam Kalitesi Ölçeği-Ebeveyn Formu (OYKA-E) ve Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HADÖ) dolduruldu. Çalışmacı tarafından Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği (ÇODÖ) uygulandı. Çocukların %85,2'si erkek (n=155), tüm çocukların ortalama yaş değeri 8 (2-13) bulundu. Çalışmaya katılan ebeveynlerin % 79,1'i (n=144) annelerdi. OYKA-E Bölüm A ortalama değeri 84,00 (39-140), Bölüm B ortalama değeri 55,00 (20-95) bulundu. HAD-A ölçeğinde kesme puanı üzerinde yanıt oranı %59,3, HAD-D ölçeğinde %68,1 idi. ÇODÖ'nün OYKA-E Bölüm A (r=-0,201; p=0,006) ve Bölüm B (r=-0,486; p<0,001) ile arasında negatif korelasyon bulundu. OYKA-E Bölüm A ile HAD-A (r=-0,628; p<0,001) ve HAD-D (r=-0,659; p<0,001) arasında negatif korelasyon bulundu. Yine OYKA-E Bölüm B ile HAD-A (r=-0,438; p<0,001) ve HAD-D (r=-0,372; p<0,001) arasında negatif korelasyon bulundu. OYKA-E Bölüm A ile baba eğitim düzeyi (r=0,191; p=0,010) ve aylık gelir düzeyi (r=0,269; p<0,001) arasında pozitif korelasyon bulundu. OYKA-E Bölüm B ile çocuğun yaşı arasında (r=-0,149; p=0,045) negatif, aylık gelir düzeyi (r=0,187; p=0,011) ile arasında pozitif korelasyon bulundu. Çalışmamız OSB şiddeti, çocukta ilaç kullanımı, çocuğun yaşı, ailenin gelir düzeyi ve babanın eğitim düzeyi gibi faktörlerin ebeveyn yaşam kalitesini ve ruh sağlığını etkileyen faktörler olabileceğini düşündürmektedir. Çocuklara yönelik müdahaleler yanında, ebeveynlerin baş etme becerilerini geliştirecek programların planlanması, ebeveyn yaşam kalitesinde artış ve ruh sağlığında iyileşme sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Otizm spektrum bozukluğu. Ebeveynlik. Yaşam kalitesi. Anksiyete. Depresyon.

Quality of life, anxiety, depression levels and related factors in parents of children with Autism Spectrum Disorder

ABSTRACT

In this study, quality of life, anxiety, depression risk, and related factors were investigated in parents of children with autism spectrum disorder (ASD). One hundred and eighty-two children with ASD and their parents were included in the study. The Quality of Life in Autism Scale-Parent Version (QOLA-P) and the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) were filled in by the parents. The Childhood Autism Rating Scale (CARS) was applied by the researcher. It was determined that 85.2% of the children were male (n=155), and the median age of all children was 8 years (2-13). Mothers constituted 79.1% (n=144) of the parents participating in the study. The median value of QOLA-P Part A was 84.00 (39-140), and the median value of of Part B was 55.00 (20-95). The response rate above the cut-off point on the HAD-A scale was 59.3% and 68.1% on the HAD-D scale. There was a negative correlation between the CARS and the QOLA-P Part A (r=-0.201; p=0.006) and Part B (r=-0.486; p<0.001). A negative correlation was found between QOLA-P Part A and HAD-A (r=-0.628; p<0.001) and HAD-D (r=-0.659; p<0.001). Again, a negative correlation was found between QOLA-P Part B and HAD-A (r=-0.438; p<0.001) and HAD-D (r=-0.372; p<0.001). A positive correlation was found between the QOLA-P Part A and the father's education level (r=0.191; p=0.010) and monthly income level (r=0.269; p<0.001). There was a negative correlation between the QOLA-P Part B and the age of the child (r=-0.149; p=0.045), and a positive correlation with monthly income level (r=0.187; p=0.011). Our study determined that factors such as ASD severity, drug use, child's age, income level, and father's education level are among the factors affecting the parental quality of life and mental health. In addition to interventions for children, planning programs that will improve parents' coping skills can increase the parental quality of life and improve mental health.

Key Words: Autism spectrum disorder. Parenting. Quality of life. Anxiety. Depression.

Geliş Tarihi: 31.Mayıs.2022
Kabul Tarihi: 01.Ağustos.2022

Dr. Barış GÜLLER
Dörtçelik Çocuk Hastanesi,
Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği,
Bursa.
Tel: 0505 949 25 73
E-posta: drbarisguller@gmail.com

Yazarların ORCID Bilgileri:
Barış GÜLLER: 0000-0001-7911-4614
Ferhat YAYLACI: 0000-0002-1360-7771

Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB) kişiler arası etkileşim ve iletişimde yetersizlikler, kısıtlı, basmakalıp davranış ve ilgiler ile karakterize olup nörogelişimsel bozukluklar başlığı altında sınıflandırılmaktadır¹. OSB prevalansı son yıllarda önemli ölçüde artmıştır ve son veriler OSB'nin 1/44 oranında teşhis edildiğini bildirmektedir². Dünya Sağlık Örgütü (WHO) yaşam kalitesini, “kişinin içinde yaşadığı kültür ve inançlar bağlamında yaşamdaki konumunu algılaması” olarak

açıklamaktadır³. OSB'nin hem bakım verenler hem çocukların yaşam kalitesi üzerindeki olumsuz etkileri göz ardı edilemez. OSB, serebral palsi ve zihinsel kısıtlılığı olan çocukların ebeveynlerinde yaşam kalitesinin değerlendirildiği bir çalışmada OSB tanılı çocukların ebeveynlerinde yaşam kalitesi puanları daha düşük saptanmıştır⁴. Yine Asperger bozukluğu ve yüksek işlevli otizm tanıları ile takip edilen çocukların ebeveynlerinin, tipik gelişim gösteren çocuk sahibi ebeveynlere kıyasla daha düşük yaşam kalitesine sahip oldukları bildirilmiştir⁵. Ayrıca ailede OSB tanılı çocuk varlığı sadece ebeveynlerin değil aynı zamanda OSB tanılı çocuğun sağlıklı kardeşlerinin de yaşam kalitesinde düşme ile ilişkili bulunmuştur⁶.

Ebeveynler, OSB tanılı çocukta görülen sosyal, duygusal ve davranışsal sorunların yarattığı bakım yükü, eğitim sorunları ve gelecek kaygısı ile baş etmek zorundadırlar. Sağlık Bakanlığı hastanelerinde verilen evde bakım hizmetlerinden yararlanan çocukların değerlendirildiği bir çalışmada son yıllarda evde bakım hizmeti alan çocuk sayısında artış olduğu, nörogelişimsel bozukluk tanılı çocukların bu hasta grubunda önemli bir oranı oluşturduğu bildirilmiştir. Bu artış da OSB tanılı çocuk sahibi ebeveynlerin yaşadığı zorlukların artarak devam ettiğini düşündürmektedir⁷. Tanı sonrası sürecin belirsizliği, bozukluğun ciddiyeti, çocuğun sosyal kurallara uymadaki zorlukları dahil birçok nedene bağlı olarak OSB tanılı çocuk sahibi aile bireylerinde anksiyete riskinde artış görülebilmektedir⁸. Yine OSB'de gözlenen duygusal ve davranışsal sorunların, anne babalardaki kaygı ve depresyon belirtilerini yordadığı saptanmıştır⁹.

OSB gibi yaşam boyu devam edebilen ve tam olarak düzelme ihtimali az olan bir hastalık sahibi çocukları olan ebeveynlerin yaşam kaliteleri üzerine, son yıllarda yapılan çalışmaların sayısı artmaktadır. Ebeveyn iyilik halinin, çocuğun duygusal, davranışsal sorunları, OSB şiddeti ve özel eğitimden yararlanma üzerine etkileri düşünüldüğünde bu çalışmaların artıyor olması anlaşılabilir. Ülkemizde de OSB tanılı çocuk sahibi ebeveynlerde ruh sağlığı belirtilerine yönelik çalışmalar olmasına rağmen yaşam kalitesi, kaygı ve depresyon riskinin birlikte değerlendirildiği çalışma sayısı kısıtlıdır.

Çalışmamızda OSB tanılı çocukların ebeveynlerinde yaşam kalitesi, kaygı, depresyon için risk düzeyleri ve bunlara etki eden faktörler araştırıldı. Çalışmanın hipotezleri çocukta OSB şiddetinin, ebeveyn sosyoekonomik düzeyinin ebeveyn yaşam kalitesini etkileyeceği, ayrıca ebeveyn yaşam kalitesi ile anksiyete ve depresyon riski arasında korelasyon olduğu idi.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Ekim 2021 ile Mart 2022 tarihleri arasında çocuk ve ergen psikiyatrisi poliklinik başvurusunda bulunan ve *DSM-5* temelli psikiyatrik görüşme sonucunda OSB tanısı konan 182 çocuk ve ebeveyni dahil edildi. Ciddi kafa travması, beyin hasarı ve genetik bir hastalığı olan çocukların ebeveynleri çalışma dışında bırakıldı. Hastaların demografik verileri sosyodemografik veri formuna kaydedildi. Ebeveynler tarafından Otizmde Yaşam Kalitesi Ölçeği-Ebeveyn Sürümü (OYKA-E) ve Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HADÖ) dolduruldu. Tüm çocuklara çalışmacı tarafından Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği (ÇODÖ) uygulandı.

Bu kesitsel çalışma Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak yapıldı. Çalışmaya başlamadan önce tüm katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alındı. Araştırma için, Uludağ Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'nun 22.09.2021 tarih ve 2021-13/9 sayılı yazısı ile etik onay alındı.

Değerlendirme Araçları

Sosyodemografik Veri Formu

Araştırmacı tarafından hazırlanan form içerisinde ailenin aylık gelir düzeyi, ebeveynlerin eğitim düzeyi, çocukta konuşma düzeyi (en az iki kelimededen oluşan cümle kuramayan çocuklar konuşma yok olarak kabul edildi), ilaç kullanımı, çocukta eşlik eden kronik tıbbi hastalık varlığı, aile bireylerinde psikiyatrik hastalık varlığı gibi özellikleri araştırmaya yönelik sorular bulunmaktaydı. Ailenin aylık gelir düzeyi Türk Lirası üzerinden değerlendirildi ve gelir düzeyine göre asgari ücret ve altında ya da asgari ücret üstünde gelir düzeyi olarak iki sınıfa ayrılarak istatistikler yapıldı¹⁰.

Çocukluk Otizmini Derecelendirme Ölçeği (Childhood Autism Rating Scale, CARS)

OSB şiddetini değerlendirmek amacıyla oluşturulan ölçekte maddeler 1-4 arasında puanlanmaktadır. Ölçeğin toplam puanı 15-60 arasında değişmekteken; 30-36,5 puan arası hafif-orta, 37-60 puan arası ağır şiddette otizmi göstermektedir¹¹. Ölçeğin İncekaş ve arkadaşları tarafından Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır¹².

Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HADÖ)

Erişkinlerde anksiyete ve depresyon riskini belirlemek, belirtilerin düzeyini ve şiddet değişimini takip etmek için geliştirilmiştir. Anksiyete (HAD-A) ve depresyon (HAD-D) olmak üzere iki alt ölçekten oluşmaktadır¹³. Ölçeğin Türkçe geçerlik güvenilirlik çalışması Aydemir ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Anksiyete alt ölçeği için 10, depresyon alt ölçeği için 7 puan kesim noktaları olarak saptanmıştır. Kesim noktası üzerindeki puanlar anksiyete ve depresyon için risk altında olarak değerlendirilmektedir.¹⁴

Otizm Spektrum Bozukluğunda Ebeveynler

Otizimde Yaşam Kalitesi Ölçeği-Ebeveyn Sürümü (OYKA-E)

OSB tanılı çocuk sahibi anne babaların yaşam kalitesini saptamak için geliştirilmiştir. Ölçek A ve B olmak üzere iki ayrı bölümden oluşmaktadır. A bölümü yaşam kalitesi, B bölümü çocukların otizme özgü yaşadıkları zorluklarının ebeveynler için ne kadar sorun olduğu ile ilgili anne-babaların algısını değerlendirmektedir. Yüksek puan, çocukların OSB ile ilişkili davranışları için anne-babaların daha az sorun yaşadığını göstermektedir. Ölçekten alınabilecek puan 48-240 arasındadır; ancak her bölümün ayrı ayrı puanlanması ve kullanılması önerilmektedir¹⁵. Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Gürbüz ve arkadaşları tarafından yapılmıştır¹⁶.

İstatistiksel analiz

Verinin istatistiksel analizleri IBM SPSS 25.0 programında yapıldı. Sürekli değişkenler aritmetik ortalama \pm standart sapma ve ortanca (min-maks), kategorik değişkenler frekans ve yüzde (%) ile gösterildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadığını test amacıyla Kolmogorov Smirnov testi yapıldı. İncelenen değişkenlerin normal dağılıma uymaması nedeniyle, değişkenlerin gruplar arasında farklılık gösterip göstermediği Mann Whitney U testi ile değerlendirildi. Sürekli değişkenler arasındaki ilişki Spearman korelasyon katsayısı ile incelendi. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya OSB tanılı 182 çocuk ve ebeveyni dahil edildi. Ebeveynlerin % 79,1'i (n=144) çocukların annesi idi. Annelerin ortanca yaş değeri 36 yıl (22-50) idi. Çocukların %85,2'si erkek (n=155) cinsiyette olup tüm çocukların ortanca yaş değeri 8 yıl (2-13) bulundu. Annelerin %53,8'inin (n=98), babaların %48,4'ünün (n=88) ortaokul ve altı eğitim düzeyinde olduğu bulundu. Ailelerin %36,3'ü asgari ücretin altında gelir düzeyleri olduğunu bildirdi. Çocukların %61,5'inde (n=112) konuşma yoktu. Çocukların %39,6'sında (n=72) psikiyatrik ilaç kullanımı varken, çocuk dışında aile bireylerinden birinde psikiyatrik hastalık varlığı %15,4 (n=28) bildirildi. Çocukların %91,2'si (n=166) özel eğitime devam etmekteydi (Tablo I).

OSB şiddetini ölçek amacıyla ÇODÖ uygulandı. ÇODÖ ortanca puanı 41,50 (23,50-53) iken; ÇODÖ'ye göre çocukların %72'sinin (n=131) ağır şiddette OSB belirtileri gösterdiği bulundu. OYKA-E Bölüm A ortanca puanı 84,00 (39-140), Bölüm B ortanca puanı 55,00 (20-95) bulundu. HAD-A alt ölçek ortanca puanı 10,50 (0-21) iken ölçekte kesme

puanın üzerinde yanıt verme oranı %59,3 idi. HAD-D alt ölçek ortanca puanı 9,00 (0-20) bulunurken, HAD-D alt ölçeğinde kesme puanının üzerinde yanıt verme oranı %68,1 idi (Tablo II).

Tablo I. Sosyodemografik Özellikler

	n (%)
Çocuk yaş ortanca (min-maks)	
	8 (2-13)
Çocuk Cinsiyet	Kız
	27 (14,8)
	Erkek
	155 (85,2)
Ebeveyn yaş ortanca (min-maks)	Anne
	36 (22-50)
	Baba
	41 (26-60)
Anne Eğitim Durumu	Ortaokul ve altı
	98 (53,8)
	Lise ve üstü
	84 (46,2)
Baba Eğitim Durumu	Ortaokul ve altı
	88 (48,4)
	Lise ve üstü
	94 (51,6)
Formu Dolduran Ebeveyn Kimdir	Anne
	144 (79,1)
	Baba
	38 (20,9)
Ailenin aylık gelir düzeyi	Asgari ücret ve altında gelir düzeyi
	66 (36,3)
	Asgari ücretin üstünde gelir düzeyi
	116 (63,7)
Çocuğun kardeşi var mı?	Evet
	143 (78,6)
	Hayır
	39 (21,4)
Çocukta konuşma düzeyi	Konuşma yok
	112 (61,5)
	Konuşma var
	70 (38,5)
Çocukta eşlik eden kronik tıbbi hastalık varlığı	Evet
	31 (17,0)
	Hayır
	151 (83,0)
Çocukta psikiyatrik ilaç kullanımı	Evet
	72 (39,6)
	Hayır
	110 (60,4)
Baba çalışma durumu	Çalışıyor
	159 (87,4)
	Çalışmıyor
	23 (12,6)
Anne baba birliktelik durumu	Evli
	170 (93,4)
	Boşanmış
	12 (6,6)
Çocuk özel eğitim alıyor mu	Evet
	166 (91,2)
	Hayır
	16 (8,8)
Çocuk örgün eğitime devam ediyor mu	Evet
	121 (66,5)
	Hayır
	61 (33,5)
Ailede çocuk dışında psikiyatrik hastalık var mı	Evet
	28 (15,4)
	Hayır
	154 (84,6)
n (%)	
Çocuk yaş ortanca (min-maks)	
	8 (2-13)
Çocuk Cinsiyet	Kız
	27 (14,8)
	Erkek
	155 (85,2)
Ebeveyn yaş ortanca (min-maks)	Anne
	36 (22-50)
	Baba
	41 (26-60)
Anne Eğitim Durumu	Ortaokul ve altı
	98 (53,8)
	Lise ve üstü
	84 (46,2)
Baba Eğitim Durumu	Ortaokul ve altı
	88 (48,4)
	Lise ve üstü
	94 (51,6)
Formu Dolduran Ebeveyn Kimdir	Anne
	144 (79,1)
	Baba
	38 (20,9)
Ailenin aylık gelir düzeyi	Asgari ücret ve altında gelir düzeyi
	66 (36,3)
	Asgari ücretin üstünde gelir düzeyi
	116 (63,7)
Çocuğun kardeşi var mı?	Evet
	143 (78,6)
	Hayır
	39 (21,4)
Çocukta konuşma düzeyi	Konuşma yok
	112 (61,5)
	Konuşma var
	70 (38,5)
Çocukta eşlik eden kronik tıbbi hastalık varlığı	Evet
	31 (17,0)
	Hayır
	151 (83,0)
Çocukta psikiyatrik ilaç kullanımı	Evet
	72 (39,6)
	Hayır
	110 (60,4)
Baba çalışma durumu	Çalışıyor
	159 (87,4)
	Çalışmıyor
	23 (12,6)
Anne baba birliktelik durumu	Evli
	170 (93,4)
	Boşanmış
	12 (6,6)
Çocuk özel eğitim alıyor mu	Evet
	166 (91,2)
	Hayır
	16 (8,8)
Çocuk örgün eğitime devam ediyor mu	Evet
	121 (66,5)
	Hayır
	61 (33,5)
Ailede çocuk dışında psikiyatrik hastalık var mı	Evet
	28 (15,4)
	Hayır
	154 (84,6)

*Çocuk ve ebeveyn yaşları yıl olarak verilmiştir. Sürekli değişkenler ortanca (min-maks), kategorik değişkenler frekans ve yüzde (%) ile gösterilmiştir.

Tablo II. ÇODÖ, OYKA-E Bölüm A ve B puanları, HAD-A ve HAD-D alt ölçek puanları

Ölçekler		Ölçek Puanları
ÇODÖ		41,50 (23,50-53)
ÇODÖ'ye göre OSB şiddeti	Hafif orta	51 (28)
	Ağır	131 (72)
OYKA-E Bölüm A		84,00 (39-140)
OYKA-E Bölüm B		55,00 (20-95)
HAD-A		10,50 (0-21)
HAD-D		9,00 (0-20)
HAD-A eşik değerine göre ebeveynde anksiyete riski	Evet	108 (59,3)
	Hayır	74 (40,7)
HAD-D eşik değerine göre ebeveynde depresyon riski	Evet	124 (68,1)
	Hayır	58 (31,9)
Ölçekler		Ölçek Puanları
ÇODÖ		41,50 (23,50-53)
ÇODÖ'ye göre OSB şiddeti	Hafif orta	51 (28)
	Ağır	131 (72)
OYKA-E Bölüm A		84,00 (39-140)
OYKA-E Bölüm B		55,00 (20-95)
HAD-A		10,50 (0-21)
HAD-D		9,00 (0-20)
HAD-A eşik değerine göre ebeveynde anksiyete riski	Evet	108 (59,3)
	Hayır	74 (40,7)
HAD-D eşik değerine göre ebeveynde depresyon riski	Evet	124 (68,1)
	Hayır	58 (31,9)

Sürekli değişkenler ortanca (min-maks), kategorik değişkenler frekans ve yüzde (%) ile gösterilmiştir. ÇODÖ: Çocukluk Otizmli değerlendirme ölçeği, OYKA-E: Otizmde yaşam kalitesi ölçeği-ebeveyn formu, HADÖ: Hastane anksiyete ve depresyon ölçeği

OYKA-E Bölüm A ve Bölüm B, HAD-A ve HAD-D alt ölçek puanlarının, çocukta psikiyatrik ilaç kullanımı olup olmaması, kardeş varlığı, konuşma olup olmaması, OSB tanılı çocuk dışında aile bireylerinde psikiyatrik hastalık varlığı ve çocuğun özel eğitim dışında bir eğitim kurumuna devam etme durumu (kreş, anaokulu, ilkokul, ortaokul) gibi değişkenler ile olan ilişkileri incelendi. Çocukta psikiyatrik ilaç kullanımı varlığında OYKA-E Bölüm B ortanca puanı anlamlı düzeyde daha düşüktü ($p=0,008$). Çocukta konuşma olup olmaması, kardeş olup olmaması, özel eğitim dışında bir eğitim kurumuna devam etme durumu ve aile bireylerinde psikiyatrik hastalık varlığı için yapılan karşılaştırmalarda OYKA-E Bölüm A ve Bölüm B ortanca puanı, HAD-A ve HAD-D alt ölçek puanlarında anlamlı farklılık yoktu (Tablo III).

Çalışmamızda ÇODÖ, OYKA-E Bölüm A, OYKA-E Bölüm B, HAD-A, HAD-D, çocuk yaş, ebeveyn yaş, ebeveyn eğitim durumu ve aile aylık gelir düzeyleri arasındaki ilişkiler incelendi. ÇODÖ'nun OYKA-E Bölüm A ($r=-0,201$, $p=0,006$) ve OYKA-E Bölüm B ($r=-0,486$, $p<0,001$) ile arasında negatif korelasyon bulundu. Yine ÇODÖ ile HAD-A ($r=0,198$, $p=0,007$) ve HAD-D ($r=0,209$, $p=0,005$) arasında pozitif yönde korelasyon bulundu. ÇODÖ ile anne eğitim düzeyi ($r=-0,267$, $p<0,001$), baba eğitim düzeyi ($r=-0,225$, $p=0,002$) ve ailenin aylık gelir düzeyi ($r=-0,216$, $p=0,003$) arasında anlamlı düzeyde negatif korelasyon bulundu (Tablo IV).

Tablo III. OYKA-E Bölüm A ve Bölüm B, HAD-A ve HAD-D puanlarının sosyodemografik değişkenlere göre karşılaştırmaları

		OYKA-E Bölüm A	P*	OYKA-E Bölüm B	P*	HAD-A	P*	HAD-D	P*
Çocukta konuşma var mı?	Var (n=70)	82,50 (44,00-126,00)	0,940	58,50 (25,00-88,00)	0,133	11,00 (2,00-21,00)	0,863	9,00 (1,00-20,00)	0,986
	Yok (n=112)	85,00 (39,00-140,00)		53,50 (20,00-95,00)		10,00 (0-21,00)		9,00 (0-20,00)	
Çocuğun kardeşi var mı?	Var (n=143)	84,00 (39,00-140,00)	0,829	55,00 (20,00-95,00)	0,956	11,00 (0-21,00)	0,283	9,00 (0-20,00)	0,955
	Yok (n=39)	90,00 (44,00-126,00)		54,00 (20,00-79,00)		10,00 (4,00-21,00)		9,00 (2,00-20,00)	
Çocukta psikiyatrik ilaç kullanımı	Var (n=72)	83,50 (51,00-126,00)	0,317	52,00 (20,00-88,00)	0,008	11,00 (3,00-19,00)	0,561	10,00 (0-17,00)	0,351
	Yok (n=110)	85,50 (39,00-140,00)		58,50 (20,00-95,00)		10,00 (0-21,00)		9,00 (0-20,00)	
Özel eğitim dışında bir eğitim kurumuna devam ediyor mu? (kreş, anaokulu, ilkokul, ortaokul)	Evet (n=121)	84,00 (39,00-140,00)	0,630	56,00 (20,00-88,00)	0,451	11,00 (2,00-21,00)	0,993	9,00 (0-20,00)	0,727
	Hayır (n=61)	89,00 (48,00-125,00)		54,00 (20,00-95,00)		10,00 (0-20,00)		9,00 (0-19,00)	
Aile bireylerinde psikiyatrik hastalık var mı	Evet (n=28)	84,50 (39,00-111,00)	0,256	52,00 (20,00-88,00)	0,598	11,00 (5,00-21,00)	0,600	9,00 (0-20,00)	0,973
	Hayır (n=154)	84,00 (44,00-140,00)		55,00 (20,00-95,00)		10,00 (0-20,00)		9,00 (0-20,00)	

* Mann Whitney U Test, sürekli değişkenler ortanca (min-maks), kategorik değişkenler frekans ve yüzde (%) ile gösterilmiştir. OYKA-E: Otizmde yaşam kalitesi ölçeği-ebeveyn formu, HADÖ: Hastane anksiyete ve depresyon ölçeği

Otizm Spektrum Bozukluğunda Ebeveynler

Ayrıca OYKA-E Bölüm A ile OYKA-E Bölüm B ($r=0,411$, $p<0,001$) arasında pozitif yönde; OYKA-E Bölüm A ile HAD-A ($r=-0,628$, $p<0,001$) ve HAD-D ($r=-0,659$, $p<0,001$) arasında negatif yönde korelasyon bulundu. Yine OYKA-E Bölüm A ile baba eğitim düzeyi ($r=0,191$, $p=0,010$) ve ailenin aylık gelir düzeyi ($r=0,269$, $p<0,001$) arasında anlamlı düzeyde pozitif korelasyon bulundu. OYKA-E Bölüm B ile HAD-A ($r=-0,438$, $p<0,001$) ve HAD-D ($r=-0,372$, $p<0,001$) arasında anlamlı düzeyde negatif korelasyon bulundu. Yine OYKA-E Bölüm B ile çocuğun yaşı ($r=-0,149$, $p=0,045$) arasında negatif, aylık gelir düzeyi ($r=0,187$, $p=0,011$) ile arasında ise pozitif yönde korelasyon bulundu (Tablo IV).

Tablo IV. ÇODÖ, OYKA-E Bölüm A, OYKA-E Bölüm B, HAD-A, HAD-D, çocuk yaş, ebeveyn yaş, ebeveyn eğitim, aile aylık gelir düzeyi arasındaki ilişkiler

	ÇODÖ	OYKA-E Bölüm A	OYKA-E Bölüm B	HADÖ-A	HADÖ-D
OYKA-E Bölüm A	-0,201 ($p=0,006$)				
OYKA-E Bölüm B	-0,486 ($p<0,001$)	0,411 ($p<0,001$)			
HADÖ-A	0,198 ($p=0,007$)	-0,628 ($p<0,001$)	-0,438 ($p<0,001$)		
HADÖ-D	0,209 ($p=0,005$)	-0,659 ($p<0,001$)	-0,372 ($p<0,001$)	0,661 ($p<0,001$)	
Anne yaş	-0,112 ($p=0,132$)	-0,057 ($p=0,446$)	-0,007 ($p=0,928$)	-0,058 ($p=0,435$)	0,017 ($p=0,817$)
Baba yaş	0,008 ($p=0,914$)	-0,128 ($p=0,086$)	-0,134 ($p=0,070$)	-0,044 ($p=0,558$)	0,053 ($p=0,476$)
Çocuk yaş	0,001 ($p=0,987$)	-0,030 ($p=0,688$)	-0,149 ($p=0,045$)	-0,020 ($p=0,788$)	0,018 ($p=0,816$)
Anne eğitim düzeyi	-0,267 ($p<0,001$)	0,096 ($p=0,199$)	0,133 ($p=0,073$)	-0,057 ($p=0,444$)	-0,154 ($p=0,037$)
Baba eğitim düzeyi	-0,225 ($p=0,002$)	0,191 ($p=0,010$)	0,111 ($p=0,135$)	-0,147 ($p=0,055$)	-0,173 ($p=0,019$)
Ailenin aylık gelir düzeyi	-0,216 ($p=0,003$)	0,269 ($p<0,001$)	0,187 ($p=0,011$)	-0,111 ($p=0,136$)	-0,197 ($p=0,008$)

"Spearman korelasyon katsayısı kullanılmıştır". ÇODÖ: Çocukluk Otizmini değerlendirme ölçeği, OYKA-E: Otizmde yaşam kalitesi ölçeği-ebeveyn formu, HADÖ: Hastane anksiyete ve depresyon ölçeği

Bulgularımız arasında HAD-A ve HAD-D arasında pozitif yönde korelasyon varlığı mevcuttu ($r=0,661$, $p<0,001$). Yine HAD-D puanı ile anne eğitim düzeyi ($r=-0,154$, $p=0,037$), baba eğitim düzeyi ($r=-0,173$, $p=0,019$) ve aylık gelir düzeyi ($r=-0,197$, $p=0,008$) arasında negatif yönde korelasyon bulundu. HAD-A alt ölçek ortalaması ile ebeveyn yaş, ebeveyn eğitim düzeyi, ailenin gelir düzeyi arasında anlamlı düzeyde ilişki yoktu (Tablo IV).

Tartışma ve Sonuç

OSB tanılı çocukların ebeveynlerinde yaşam kalitesi, kaygı, depresyon risk düzeyleri ile ebeveyn yaşam kalitesine etki eden faktörleri araştırdığımız çalışmamızda OSB şiddetinin yüksekliği, aylık gelir düzeyinin düşüklüğü, çocukta ilaç kullanımı olması, çocuğun yaşının büyüklüğü, babanın eğitim düzeyi düşüklüğü gibi değişkenler ebeveynlerin yaşam kalitesini ve ruh sağlığını olumsuz yönde etkileyen faktörler olarak bulundu. Çalışmanın diğer benzer çalışmalara göre bazı güçlü yönleri vardı. Bunlar arasında katılımcı sayısının yüksekliği, ebeveyn yaşam kalitesinin hastalığa özgü bir ölçekle değerlendirilmiş olması sayılabilir.

Bakım vermek ebeveyn olmanın bir parçası olsa da, OSB gibi uzun süreli işlevsel kısıtlılıklara yol açabilen bir bozukluk tanısı olan çocuğun ihtiyaç duyduğu üst düzey bakımı sağlamak zorlayıcıdır. Bu durum ebeveynlerin fiziksel ve zihinsel sağlıklarının yanı sıra yaşam kalitesini de olumsuz etkileyebilir. 2021 yılına ait bir çalışmada Malezya'da yaşayan OSB tanılı çocuk sahibi ebeveynlerde yaşam kalitesi ve ilişkili faktörler araştırılmış, ebeveynlerde OYKA-E bölüm A ortalamasının $88,55\pm 17,25$; bölüm B puan ortalamasının $56,55\pm 12,35$ olduğu bildirilmiştir¹⁷. Annelerde ruh sağlığı belirtileri ve damgalanma algısının araştırıldığı başka bir çalışmada da OYKA-E Bölüm A ortalaması $90,06\pm 17,58$; Bölüm B puan ortalaması $68,16\pm 17,59$ bulunmuştur¹⁸. Erken çocukluktan itibaren, OSB belirtilerinin yalnızca ailenin günlük işleyişini sınırlamakla kalmadığı aynı zamanda yaşam kalitesini de olumsuz etkilediği vurgulanmaktadır^{16,19}. Çalışmamızda, diğer iki çalışmaya göre hem OYKA-E bölüm A hem bölüm B puanları daha düşüktü. Bunun olası nedenlerinden biri, ülkemizde yapılan çalışmada çocukların yaş ortalamasının küçük olması ($4,49\pm 1,30$) olabilir. Çünkü çocukta yaş arttıkça okul hayatındaki ve yaşıt ilişkilerindeki zorluklar gibi ek sorunlar ebeveyn yaşam kalitesini azaltabilir. Bir diğer neden olarak Malezya'da yapılan çalışmada olduğu gibi ebeveynlerin hali hazırda devlet destekli bir okul öncesi eğitim programına devam etmeleri sayılabilir. Ebeveynlerin bir eğitim programına devam ediyor olmaları yaşam kalitelerinde artış sağlamış olabilir.

Çalışmamızda ÇODÖ ile OYKA-E Bölüm A ve Bölüm B arasında anlamlı düzeyde negatif korelasyon bulundu. Özgür ve arkadaşlarının çalışmasında da OSB şiddetinde artış, daha düşük OYKA-E Bölüm A ve Bölüm B skorlarıyla ilişkilendirilmiştir¹⁶. Çocuğunda OSB semptom şiddetini yüksek bildiren annelerde yaşam kalitesinde düşüş saptayan başka bir çalışmanın bulguları da sonuçlarımıza paralellik göstermektedir¹⁸. Çalışmamızda ayrıca OYKA-E Bölüm A ve Bölüm B puan ortalaması ile HAD-A ve

HAD-D ölçekleri arasında anlamlı düzeyde negatif korelasyon bulundu. Önceki araştırmalar, OSB tanılı çocukların ebeveynlerinde artan ebeveynlik stresinin, kötü ebeveyn ruh sağlığı ve düşük yaşam kalitesi ile ilişkisini göstermiştir²⁰⁻²³.

Ailelerin gelir düzeylerinin çocuğun ihtiyaçlarını karşılamaya yeterli olup olmaması da ebeveynlerin yaşam kalitesini etkileyebilir. Çalışmamızda OYKA-E Bölüm A ve Bölüm B ile ailenin aylık gelir düzeyi arasında anlamlı düzeyde pozitif korelasyon bulundu. Özgür ve arkadaşlarının çalışmasında da daha düşük aylık gelir düzeyi ile yaşam kalitesinde düşüş arasında ilişki saptanmıştır¹⁶. Yeterli gelir düzeyine sahip olmamak çocuğun eğitimi ve sağlık harcamaları için gerekli kaynakların kısıtlılığına neden olarak ebeveynlerin yaşam kalitelerinde düşüş yaratabilir.

Çalışmamızda çocukların %39,6'sında psikiyatrik ilaç kullanımı bulundu. Çocuğunda herhangi bir psikiyatrik ilaç kullanımı bildiren ebeveynlerde OYKA-E Bölüm B ortanca puanı anlamlı düzeyde daha düşüktü. Benzer bir çalışmada da çocuğunda ilaç kullanımı bildiren ebeveynlerde yaşam kalitesi puanları daha düşük bulunmuştur²⁴. Bunun olası bir nedeni ilaç kullanan çocuklarda ek hastalık sıklığının ve OSB şiddetinin daha yüksek olması olabilir.

Çalışma bulgularımız arasında OYKA-E Bölüm A puanı ile baba eğitim düzeyi arasında pozitif yönde korelasyon varlığı bulunmaktaydı. OSB tanılı çocuk sahibi ebeveynlerde yaşam kalitesinin incelendiği bir çalışmada da babanın eğitim düzeyinin düşük olması, yaşam kalitesi puanlarının kötüleşmesi ile ilişkilendirilmiştir¹⁶. Ebeveynlerde eğitim düzeyinin artması ile çocuklarının zorlukları ile uygun baş etme yöntemleri geliştirebilme, çocukla iletişim becerilerinde ve sosyoekonomik düzeyde artış görülebilir. Bu etkenler de yaşam kalitesinde yükselme sağlayabilir olabilir.

Diğer bir bulgumuz OYKA-E Bölüm B ile OSB tanılı çocuğun yaşı arasında negatif yönde korelasyon varlığıydı. OSB tanılı çocuk sahibi ebeveynlerin destek gereksinimlerinin incelendiği bir çalışmada annelerin, babalara göre daha fazla desteğe gereksinimi olduğu ayrıca çocuğun yaşının da gereksinim düzeyi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir²⁵. Bunun olası bir nedeni yaşla birlikte eşlik eden hastalıklar, okul hayatı ile ilgili görevler ve yaşıt ilişkilerinin kurulmaya çalışılması gibi farklı alanlarda zorlukların sürece dahil olması olabilir. Çocuğun yaşının artması ile birlikte ebeveynin ilgilenmesi gereken alan sayısının artışı, yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyebilir olabilir.

Çalışmamızda HAD-D alt ölçeğinde kesme puanının üzerinde yanıt verme oranı % 68.1 bulundu. Nörogelişimsel bozukluk tanısı olan ve olmayan çocuk sahibi ebeveynlerde depresyon sıklığının incelendiği bir metaanalizde, nörogelişimsel bozukluğu olan çocukların ebeveynlerinde depresif

belirti prevalansının arttığı ve en büyük etki büyüklüğünün OSB tanılı çocuk sahibi ebeveynlerde olduğu bulunmuştur²⁶. Yakın zamanlı bir çalışmada da OSB tanılı çocuk sahibi annelerin %63,8'inde depresyon belirtileri saptanmıştır¹⁸. Annede yoğun ve uzun süreli depresif belirtiler çocukta daha fazla bilişsel ve duygusal sorun varlığına yol açabilir, aynı zamanda annenin depresyonu çocuğa duyarlı ve tutarlı yanıt verme kapasitesinde azalma ile sonuçlanabilir. Bu durum ayrıca OSB tanılı çocuk için planlanan programlara uyumda bozulmaya yol açabilir. Annede depresif belirti varlığında hızlı ve uygun yönlendirme yapılması, OSB tanılı çocukta duygusal ve davranışsal sorunlarda azalma ve özel eğitime uyumda artış sağlayabilir.

HAD-A alt ölçeğinde kesme puanının üzerinde yanıt verme oranı ise %59,3 bulundu. OSB tanısı sonrası, süreç hakkındaki belirsizlik, belirtilerin şiddetli ve uzun süreli oluşu, çocuğun yaşıt ilişkisi kurmada zorlanması gibi birçok neden ebeveynler ve diğer aile üyelerinde kaygı belirtileri ortaya çıkarabilmektedir⁸. Çalışmalarda OSB tanılı çocukların ebeveynlerinde, gelişimsel sorunları olmayan ve diğer nörogelişimsel bozukluk türlerine sahip çocukların ebeveynlerine göre daha yüksek düzeyde ebeveynlik stresi bildirilmektedir^{19,27}. Problem odaklı başa çıkma stratejilerinin (aktif başa çıkma, planlama ve kabul gibi), ebeveynlik stresinde azalma ve annenin ruh sağlığında iyileşmeye katkısı olabilir²⁸.

Diğer bir bulgumuz ÇODÖ ile HAD-A ve HAD-D alt ölçekleri arasında pozitif yönde korelasyon varlığı idi. OSB şiddetinin ebeveyn ruh sağlığına etkisinin incelendiği bir çalışmada semptom şiddetinde artışın, ebeveynlerin bildirdiği stres miktarında artışı yordadığı vurgulanmıştır²⁹. Başka bir çalışmada şiddetli otizm semptomu olan çocukların, daha yüksek oranda depresyon tedavisi gören ebeveyne sahip olduğu bildirilmiştir³⁰. Yine bir çalışmada OSB semptom şiddetinde artış ve davranış sorunlarının, ebeveynlik stresine neden olduğu, ayrıca bu durumun ebeveyn tutumlarında değişime sebep olarak davranış sorunlarını ve OSB şiddetini arttırabildiği bildirilmiştir³¹. Ruh sağlığında bozulma olan ebeveynler için uygun tedavi ile ortaya çıkacak bir iyileşme, ebeveyn yaşam kalitesinde artışla beraber, OSB semptom şiddetinde azalma ve iyilik halinde artış sağlayabilir. Çalışmamızın bir diğer bulgusu da HAD-A ile HAD-D arasında pozitif yönde korelasyon varlığıydı. Yakın zamanlı bir çalışmada OSB tanılı çocuk sahibi annelerde anksiyete düzeyi arttıkça, depresyon belirtilerinin sıklığında da artış olduğu bulunmuş olması da çalışmada elde ettiğimiz bulgu ile paralellik göstermektedir¹⁸.

Çalışmamıza dahil edilen katılımcı sayısının yüksekliği, ebeveyn yaşam kalitesinin hastalığa özgü bir ölçekle değerlendirilmiş olması ve ebeveynlerde yaşam kalitesi, kaygı ve depresyon riskinin birlikte

Otizm Spektrum Bozukluğunda Ebeveynler

araştırılarak ilişkili faktörlerin incelenmesi çalışmamızın güçlü yönlerindedir. Buna rağmen bazı kısıtlılıklardan da söz etmek mümkündür. Çalışmamıza yalnızca OSB tanılı çocuk sahibi ebeveynlerin dahil edilmesi, diğer nörogelişimsel bozukluk tanılı çocuklar ve sağlıklı grup ile karşılaştırma yapılmamış olması kısıtlılıklar arasında sayılabilir. Ayrıca çocuklarda ilaç kullanımının bilgi olarak elde edilmesi ancak komorbid ruhsal hastalıkların değerlendirilmemesi kısıtlılıklar arasında sayılabilir. Yine çalışmamızda ebeveynlere yönelik yalnızca öz-bildirim ölçeklerinin kullanılması, ebeveynlerin çocuklarına ilişkin öznel deneyimlerine dayalı olarak yanlılığa neden olabilir.

Çocukların otizme özgü güçlüklerine yönelik müdahalelerin yanında, ebeveynlerin yaşam kalitesini ve kaygı, depresyon riskini azalmaya yönelik yaklaşımlar OSB tanılı çocuğun uyum becerilerinde artış ve duygusal davranışsal sorunlarında azalma sağlayabilir.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Onay Tarihi: 22.09.2021
Karar No: 2021-13/9

Araştırmacı Katkı Beyanı:

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

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Bu çalışma her hangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Kaynaklar

1. American Psychiatric Association DS, American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5 (Vol. 5). Washington, DC: American psychiatric association; 2013.
2. Maenner MJ, Shaw KA, Bakian AV, Bilder DA, Durkin MS, Esler A et al. Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years—Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2018. *MMWR Surveill Summ* 2021;70:1–16.
3. What quality of life? The WHOQOL Group. "World health organization quality of life assessment." *World Health Forum* 1996;17:4.
4. Mugno D, Ruta L, D'Arrigo VG, Mazzone L. Impairment of quality of life in parents of children and adolescents with pervasive developmental disorder. *Health Qual Life Outcomes* 2007;5:22.
5. Allik H, Larsson JO, Smedje H. Health-related quality of life in parents of school-age children with Asperger syndrome or high-functioning autism. *Health and quality of life outcomes*.2006;4:1-8.
6. Yazıcı KU. Otizm Spektrum Bozukluğu Tanılı Olguların Tipik Gelişim Gösteren Kardeşlerinde Depresif Özellikler ve Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi: Tedavinin Kardeşlerdeki Bulgular Üzerine Etkisi. *Fırat Tıp Dergisi* 2020;25:23-33.
7. Gümüş R, Aluçlu MU, Sarıbaş S. Diyarbakır'da 2010-2015 Yılları Arasında Sağlık Bakanlığı Hastaneleri Tarafından Evde Bakılan Çocuk ve Gençlerin Sağlık Durumları Üzerine Bir Araştırma. *Dicle Tıp Dergisi* 2016;43:549-55.
8. Altieri MJ, von Kluge S. Searching for acceptance: Challenges encountered while raising a child with autism. *J Intellect Dev Disabil* 2009;34:142–52.
9. Machado Junior SB, Celestino MIO, Serra JPC, Caron J, Pondé MP. Risk and protective factors for symptoms of anxiety and depression in parents of children with autism spectrum disorder. *Dev Neurorehabil* 2016;19:146–53.
10. <https://www.aile.gov.tr/asgari-ucret/asgari-ucret-2021/> 13.10.2021 tarihinde erişilmiştir.
11. Schopler E, Reichler R, Rothen Renner B. The Childhood Autism Rating Scale. Western Psychological Services. 1988.
12. İncekaş S, Baykara B, Avcil S, Demiral Y. Çocukluk otizmi derecelendirme ölçeği, Türkçe formunun geçerlik ve güvenilirlik çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2016;27(4):266-74).
13. Zigmond AS, Snaith RP. "The hospital anxiety and depression scale." *Acta psychiatrica scandinavica* 1983;67:361-70.
14. Aydemir Ö, Güvenir T, Kuey L, Kültür S. Validity and reliability of Turkish version of Hospital Anxiety and Depression Scale. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1997;8: 280-87.
15. Eapen V, Çmçec R, Walter A, Tay KP. Conceptualisation and development of a quality of life measure for parents of children with autism spectrum disorder. *Autism Research and Treatent*. 2014.
16. Özgür BG, Aksu H, Eser E. Otizmde Yaşam Kalitesi Anketi Anne-Baba sürümünün Türkçe geçerliliği ve güvenilirliği. *Anatolian J Psychiatry* 2017;18:344–52.
17. Asahar SFİ, Malek KA, Isa MR. Quality of Life and Child's Autism-Specific Difficulties among Malaysian Main Caregivers: A Cross-Sectional Stud. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18: 9861.
18. Öz B, Yüksel T, Nasıroğlu S. Otizm Spektrum Bozukluğu Tanısı Alan Çocukların Annelerinde Görülen Depresyon-Anksiyete Belirtileri ve Damgalanma Algısı. *Arch Neuropsychiatry* 2020;57:50-55.
19. Hayes SA, Watson SL. The impact of parenting stress: A meta-analysis of studies comparing the experience of parenting stress in parents of children with and without autism spectrum disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 2013;43: 629–42.
20. Falk NH, Norris K, Quinn MG. The factors predicting stress, anxiety and depression in the parents of children with autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 2014; 44: 3185–203.
21. Phetrasuwan S, Shandor Miles M. Parenting stress in mothers of children with autism spectrum disorders. *Journal for Specialists in Pediatric Nursing* 2009;14:157–65.
22. Hsiao YJ. Pathways to mental health-related quality of life for parents of children with autism spectrum disorder: Roles of parental stress, children's performance, medical support, and neighbor support. *Research in Autism Spectrum Disorders* 2016; 23:122–130.
23. Wheeler AC, Skinner DG, Bailey DB. Perceived quality of life in mothers of children with fragile X syndrome. *American Journal on Mental Retardation* 2008;113:159–77.
24. Cappe É, Poirier N, Sankey C, Belzil A, Dionne C. Quality of life of French Canadian parents raising a child with autism spectrum disorder and effects of psychosocial factors. *Qual Life Res* 2018;27:955–67.
25. Hartley SL, Schultz HM. Support needs of fathers and mothers of children and adolescents with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord* 2015;45:1636–48.

26. Singer GHS. Meta-analysis of comparative studies of depression in mothers of children with and without developmental disabilities. *AJMR* 2006;111:155–69.
27. Estes A, Munson J, Dawson G, Koehler E, Zhou XH, Abbott R. Parenting stress and psychological functioning among mothers of preschool children with autism and developmental delay. *Autism*. 2009;13:375–87.
28. Chen SJ, Wu CC. The mediation of coping behaviors in the relationships between parenting stress and depression, hopelessness, and quality of life among mothers of preschool children with autism spectrum disorders. *Journal of Education & Psychology* 2017;40:63–90.
29. Benson PR. The impact of child symptom severity on depressed mood among parents of children with autism spectrum disorder: The mediating role of stress proliferation. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 2006;36:685–95.
30. Zablotsky B, Anderson C, Law P. The Association Between Child Autism Symptomatology, Maternal Quality of Life, and Risk for Depression. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 2013;43:1946–55.
31. Guralnick MJ. Why early intervention works: A systems perspective. *Infants and Young Children* 2011;24:6–28.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Dejeneratif Lomber Hastalıklarda Uygulanan Spinal Enstrümantasyon Sonrası Gelişen Komşu Segment Dejenerasyonu: İnsidans ve Risk Faktörleri

Mehmet Emin AKYÜZ¹, Mustafa Nevzat FİRİDİN²

¹ Siirt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahi Kliniği, Siirt.

² Siirt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahi Anabilim Dalı, Siirt.

ÖZET

Posterior spinal enstrümantasyon, dejeneratif omurga patolojilerinin tedavisi için oldukça yaygın uygulanan cerrahi bir prosedürdür. Spinal enstrümantasyon sonrası komşu segment dejenerasyonu (KSD) gelişimi önemli bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu çalışmanın amacı KSD gelişimi için risk faktörlerinin değerlendirilmesidir. Bu çalışmada posterior segmental enstrümantasyon uygulanan ve cerrahi işlemi üzerinden 4 yıldan fazla geçen 126 hasta retrospektif olarak incelenmiştir. Bu hastalar KSD ve n-KSD olarak iki gruba ayrılmıştır. İki grubun hasta karakteristikleri, preoperatif ve postoperatif radyolojik parametreleri ve cerrahi farklılıkları karşılaştırılarak KSD gelişimi için prediktif faktörler ortaya konulmaya çalışıldı. Çalışmaya dahil edilen hastaların on beşinde (%11.9) KSD geliştiği görüldü. Her iki grup arasında cinsiyet, diyabetes mellitus, sigara kullanımı ve osteoporoz açısından anlamlı farklılık yok idi ($p>0.05$). Lojistik regresyon analizine göre preoperatif yüksek vücut kitle indeksi, preoperatif komşu segmentteki faset dejenerasyonu varlığı, postoperatif lomber lordozda azalma ve 4 seviyeden daha fazla posterior enstrüman uygulanması KSD gelişimi için bağımsız risk faktörleridir. Spinal enstrümantasyon cerrahisi öncesi yukarıda bahsedilen risk faktörlerinin bilinmesi, cerrahi açıdan daha uygun sonuçlar alınabilmesi için önlem almaya imkan tanımaktadır. Hastaların ve işlemi uygulayacak cerrahların modifiye edilebilecek risk faktörleri açısından gerekli önlemleri almaları uzun dönem komplikasyonları azaltabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Komşu segment dejenerasyonu. Füzyon cerrahisi. Lomber omurga.

Adjacent Segment Degeneration Following Spinal Fusion for Degenerative Lumbar Disease: Incidence and Risk Factors

ABSTRACT

Posterior spinal instrumentation is a fairly common surgical procedure for the treatment of degenerative spine pathologies. The development of adjacent segment degeneration (ASD) after spinal instrumentation is an important problem. The aim of this study is to evaluate the risk factors for the development of ASD. In this study, 126 patients who underwent posterior segmental instrumentation and who had undergone surgery for more than 4 years were reviewed retrospectively. These patients were divided into two groups as ASD and non-ASD. By comparing the patient characteristics, preoperative and postoperative radiological parameters and surgical differences of the two groups, predictive factors for the development of ASD were tried to be revealed. Fifteen of the patients (11.9%) included in the study had ASD. There was no significant difference between the two groups in terms of gender, diabetes mellitus, smoking and osteoporosis ($p>0.05$). According to logistic regression analysis, preoperative high body mass index, presence of facet degeneration in the preoperative adjacent segment, decrease in postoperative lumbar lordosis, and posterior instrumentation of more than 4 levels are independent risk factors for the development of ASD. Knowing the above-mentioned risk factors before spinal instrumentation surgery allows taking precautions to obtain more appropriate surgical results. We think that taking the necessary precautions in terms of risk factors that can be modified by the patients and the surgeons who will perform the procedure can reduce long-term complications.

Key Words: Adjacent segment degeneration. Fusion surgery. Lumbar spine.

Geliş Tarihi: 13.Haziran.2022

Kabul Tarihi: 01.Ağustos.2022

Dr. Mehmet Emin AKYÜZ
Siirt Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Beyin ve Sinir Cerrahi Kliniği,
Siirt.
Tel: 0531 495 12 98
E-posta: mehmeteminyuz25@gmail.com

Yazarların ORCID Bilgileri:

Mehmet Emin AKYÜZ: 0000-0003-0626-3509
Mustafa Nevzat FİRİDİN: 0000-0002-0927-8848

Spinal enstrümantasyon cerrahisi dejeneratif deformiteleride içeren bir çok spinal patolojinin tedavisinde uygulanmaktadır¹. Posterior füzyon için transpediküler posterior enstrümantasyon yapılması dejeneratif spinal hastalıklarda standart tedavi yöntemidir³. Spinal enstrümantasyon stabiliteyi sağlasada, spinal kolonun normal biyomekanikini bozduğu için füze edilmemiş komşu segmentte dejenerasyonu hızlandırmaktadır⁶. Komşu segmentte spondilolistezis, kanal stenozu, disk herniasyonu, disk yükseklik kaybı, osteofit formasyonu ve skolyoz gibi çeşitli patolojiler gelişebilir⁹. Yapılan çalışmalarda

komşu segment dejenerasyonunun (KSD) % 5.2-18.5 arasında geliştiği rapor edilmiştir ve bir çok çalışma muhtemel risk faktörlerini ortaya koymaya çalışmıştır⁸. En önemli risk faktörleri; yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ), sigara içimi, osteoporoz, komşu segmentte önceden var olan dejenerasyon, sagittal imbalans, rijit fiksasyon ve enstrümantasyonun uzunluğu olarak rapor edilmiştir¹⁴. Bu çalışmaların metodolojik farklılıklar içermesi, takip sürelerinin farklı olması ve genellikle retrospektif gözlem ile sonuç çıkarılmaya çalışılması nedeni ile sonuçlar arasında tutarsızlıklar mevcuttur.

Bu çalışmada amacımız posterior segmental enstrümantasyon uygulanan ve komşu segment dejenerasyonu gelişmesi sonucu polikliniğimize müracaat eden hastalarda, preoperatif görüntüleme yöntemlerine ve medikal kayıtlarına ulaşılarak en önemli risk faktörlerini objektif olarak değerlendirmek olmuştur.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma Sağlık Bakanlığı Siirt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahi polikliniğine 2020 Aralık ve 2022 Şubat ayları arasında müracaat eden lomber posterior enstrümantasyon uygulanan hastaların medikal kayıtlarının retrospektif incelenmesi ile yapılmıştır. Üniversitemiz etik kurulundan alınan, 2022/05.07 karar sayılı etik kurul onayı ile çalışma başlatılmıştır.

Cerrahi yapılmasının üzerinden 4 yıldan daha fazla zaman geçmiş hastalar çalışmaya dahil edildi. Dejeneratif spondilolistezis, spinal stenoz, disk herniasyonu ve dejeneratif skolyoz için posterior lomber enstrümantasyon uygulanan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Hastaların preoperatif, erken postoperatif ve son müracaat vizitindeki anteroposterior ve lateral X-ray grafileri, preoperatif ve son vizitindeki magnetik rezonans görüntüleme (MRG) ve bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülemeleri incelendi.

Travma, tümör, enfeksiyon ve lomber cerrahi öykü gibi non-dejeneratif spinal patolojiler için enstrümantasyon uygulanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Komşu segment dejenerasyonu için radyolojik kriterler şu şekilde belirlendi; disk yüksekliğinde %20'den fazla çökmesi, 4mm'den daha fazlaolistezis olması, lateral fleksiyon ve ekstansiyon radyograflerde 10⁰'den fazla segmental instabilite izlenmesi, takip MR'larında komşu segmentte disk hernisi veya kanal darlığı tespit edilmesi.

Lomber lordotik açı, S1 sagittal slop açısı, L1-S1 sagittal plump çizgisi ve komşu segmentteki disk yüksekliği ilk cerrahiden önce ve son başvuru esnasında çekilen radyograflerde her iki grup (KSD olan ve olmayan) için ölçüldü (Şekil 1). Preoperatif

komşu segmentteki disk dejenerasyonu Pfirrmann sınıflandırmasına göre değerlendirildi¹³.



Şekil 1:

Lomber direkt grafilerde radyolojik parametrelerin ölçüm yöntemleri; A; Lomber lordotik açı, B; S1 sagittal slop, C; L1-S1 sagittal plump line

Son başvuru muayenesinde KSD olup olmamasına göre hastalar iki gruba ayrıldı; KSD grup ve non-KSD grup. KSD gelişimi için risk faktörü olabilecek yaş, sigara kullanımı, vücut kitle indeksi (VKİ), osteoporoz, diyabetes mellitus (DM), komşu faset eklemlerde preoperatif dejenerasyon varlığı ve füzyon uzunluğu her iki grup için kıyaslandı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiki analizler istatistik programı kullanılarak yapıldı (SPSS, versiyon 21.0, Chicago, ABD). Verilerin normal dağılımı Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren kantitatif veriler bağımsız t testi, kategorik veriler χ^2 testi ile kıyaslandı. Normal dağılım göstermeyen verilerin kıyaslanması için Mann-Whitney U testi kullanıldı. KSD ile ilişkili olabilecek değişkenlerin tespiti için lojistik regresyon analizi yapıldı. Odds oranının (OO) güven aralığı %95 olarak belirlendi. P<0.05 istatistiki olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Bu çalışmaya polikliniği peş peşe müracaat eden 126 spinal enstrümantasyonlu hasta dahil edildi, bu hastaların 60'ı kadın (%48), 66'sı erkek (%52) idi. On beş hastada (%11.9) KSD tespit edildi. Cerrahi esnasında ki yaş ortalaması KSD grup için 63±4.2 yıl, n-KSD grup için 62.3±3.9 yıl idi ve iki grup arasında anlamlı farklılık yok idi (p=0.67) (Tablo I).

Ortalama takip süresi KSD ve n-KSD grup için sırasıyla 55±2.3, 52±3.4 aydı, anlamlı fark yok idi (p=0.78). KSD grubunda radyolojik grafilerde en sık tespit edilen patolojiler spondilolistezis ve spinal darlıktı, en sık klinik yakınmada progresif sırt ağrısı idi.

İki grup arasında cinsiyet, sigara içimi, DM ve osteoporoz açısından anlamlı istatistiki fark yok idi. VKİ; KSD grupta ortalama 27.8±4.2 kg/m², n-KSD grubunda 23.15±3.7 kg/m² idi ve istatistiki olarak anlamlı derecede farklı idi (p=0.03) (Tablo II).

Komşu Segment Dejenerasyonu Risk Faktörleri

Tablo I. Değişkenlerin tanımlayıcı özellikleri (osteoporoz kemik dansitometri ölçümünde L1-4 vertebralardan herhangi birinden elde edilen T değerinin 2.5 altında olması sonucunda karar verildi)

Değişken		Sıklık	Sıklık yüzdesi (%)
Cinsiyet	Erkek/Kadın	66/60	52/48
KSD	Evet/Hayır	15/111	11.9/88.1
Enstrümantasyon uzunluğu	<4 >4	70/56	55.5/44.5
Sigara kullanımı	Evet/Hayır	41/85	32.5/67.5
DM	Evet/Hayır	29/97	23/77
Komşu faset eklem dejenerasyonu (Pfirrmann klasifikasyonu)	<3 >3	82/44	65/35
Osteoporoz	Evet/Hayır	39/87	30.9/69.1

Tablo II. Komşu segment dejenerasyonu olan hastalarda tespit edilen radyolojik patoloji ve klinik prezentasyon bulguları

Değişken		Sıklık	Sıklık yüzdesi (%)
KSD tipi	Belirgin disk hemiasyonu	3	20
	Spinal stenoz	5	33
	Disk mesafesinde daralma	2	14
	spondilolistezis	5	33
Klinik müracaat semptomları	Progresif sırt ağrısı	8	53
	Radkülüpati	5	33
	Parestezi	2	14

Radyolojik tetkik sonuçları incelendiğinde iki grup arasında preoperatif S1slop açısı ve postoperatif L1-S1 sagittal plump çizgisi açısından anlamlı farklılık yok idi. Preoperatif ve postoperatif lomber lordotik açı, preoperatif L1-S1 sagittal plump çizgisi ve preoperatif komşu faset dejenerasyon varlığı açısından anlamlı farklılık tespit edildi. Dört seviyeden daha fazla enstrümantasyon uygulanan hastalarda KSD daha fazla tespit edildi (Tablo III).

Tablo III. Kategorik değişkenlerin iki grup arasında kıyaslanması (*=istatistiki olarak anlamlı)

Değişken		KSD		P değeri
		Evet (n)	Hayır (n)	
Cinsiyet	Erkek/Kadın	8/7	58/53	0.450
Enstrümantasyon seviye uzunluğu	<4 >4	4/11	66/45	<0.001*
Sigara kullanımı	Evet/Hayır	6/9	35/76	0.18
DM	Evet/Hayır	3/12	26/85	0.085
Komşu disk dejenerasyonu (Pfirrmann sınıflaması)	<3 >3	6/9	76/35	0.001*
Osteoporoz	Evet/Hayır	5/10	34/77	0.798

Lojistik regresyon analizine göre preoperatif VKİ (OO 1.243, p = 0.005), preoperatif komşu segment disk dejenerasyonu (OO 1.043, p=0.034), postoperatif azalmış lomber lordoz (OO 2.080, p = 0.021) ve 4 seviyeden daha fazla enstrümantasyon (OA 4.380, p = 0.017) komşu segment gelişimi için bağımsız risk faktörleridir (Tablo IV).

Tablo IV. Kantitatif değişkenlerin iki grup arasında kıyaslanması (*=istatistiki olarak anlamlı)

	KSD		P değeri
	Evet (ortalama±SD)	Hayır (ortalama±SD)	
Yaş	63±4.2	62.3±3.9	0.67
Takip süresi (ay)	55±2.3	52±3.4	0.78
VKİ (kg/m ²)	27.8±4.2	23.15±3.7	0.03*
Preoperatif lomber lordoz	31.26±10.2	40.42±1.2	0.02*
Postoperatif lomber lordoz	31.25±10.2	39.82±24	0.03*
Preoperatif L1-S1 sagittal plump çizgisi (mm)	22.13±9.4	15.43±9.2	0.04*
Postoperatif L1-S1 plump çizgisi (mm)	19.34±7.1	14.323.9	0.08
Preoperatif S1 sagittal slop açısı	35.32±13.8	37.15±11.8	0.28

Tartışma ve Sonuç

Posterior lomber laminektomi ve füzyon dejeneratif spinal patolojilerin tedavisi için oldukça yaygın kullanılan ve standartlaşmış bir tedavi modalitesidir⁴. Spinal enstrümantasyon sonrası implant başarısızlığı, psödoartroz, yüksek reoperasyon sayısı, spinal sagittal imbalans ve komşu segment dejenerasyonu gibi bir çok komplikasyon gelişebilmektedir¹⁹.

Komşu segment dejenerasyonu spinal füzyon cerrahisinin önemli bir komplikasyonu olarak karşımıza çıkmaktadır ve birçok defa revizyon cerrahisine sebep olmaktadır. Komşu segmentteki dejenerasyon normal yaşlanmanın bir sonucu olarak ilerlese, spinal füzyon sonrası komşu segmentte meydana gelen anormal stres bu süreci hızlandırmaktadır¹⁷. Yapılan biyomekanik araştırmalar spinal enstrümantasyon sonrası proksimal komşu segmentin mobilitesinin önemli miktarda arttığını göstermiştir².

Literatür incelendiğinde KSD insidansının % 5.2-100 gibi geniş ve tutarsız bir oranda geliştiği rapor edilmiştir¹². Bizim çalışmamızda ortalama 4 yıl takip sonunda %11.9 oranında KSD geliştiğini tespit ettik. Sonuçların farklı çıkmasına her kliniğin kendi serisini rapor etmesi ve bu durumun subjektif değerlendirmeye sebep olması ve KSD tanısı için radyolojik kriterlerin seçiminde farklı değerlendirme kriterleri kullanılmasının sebep olduğu düşünülmektedir. Kim ve ark. yaptıkları çalışmada KSD tanısı için lateral grafide komşu segmentte 4

mm'den fazla yer değiştirme olması, disk yükseklik kaybının %10'dan fazla olması ve dinamik direkt grafilerde 10⁰'den fazla hareketlenme olmasını kabul etmişlerdir ve KSD gelişim oranını %16 olarak raporlamışlardır⁸, Ghasemi ve ark. yaptıkları çalışmada radyolojik kriter olarak lateral direkt grafide komşu segmentte 3 mm'den fazla yer değiştirme olması, disk yükseklik kaybının %20'den fazla olması ve dinamik grafilerde 15⁰'den fazla hareketlenme olması olarak kabul etmişlerdir ve KSD gelişim oranlarını % 3 olarak raporlamışlardır⁶.

Önemli sayıda çalışma yapılmış olmasına rağmen KSD gelişimi için kesin sebepler ortaya konulamamıştır, ancak komşu segmentte artan faset yüklenmesi, intradiskal basıncın artması ve komşu segmentteki hipermobilitenin KSD gelişimi için anahtar rol oynadığı düşünülmektedir¹⁰. Weinhoffer ve ark. yaptıkları çalışmada füzyon sonrası komşu segmentte fleksiyon hareketinin ve intradiskal basıncın arttığını göstermişlerdir¹². Umehara ve ark. lomber füzyon sonrası posterior kolonun yük taşınma noktasının komşu segmente kaydığını göstermişlerdir¹⁶.

Komşu segment dejenerasyonunun dejeneratif bir sürecin devamını yoksa biyomekanik değişikliklerin bir sonucumu olduğu konusunda fikir birliği yoktur. Yapılan çalışmalarda ileri yaşın rölaf olarak kötü prognoz ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Yaşlı hastalarda osteoporoz varlığı, dejeneratif sürecin başlamış olması ve biyomekanik değişikliklere adaptasyonun daha zor olmasının KSD gelişimi için artmış risk oluşturduğu düşünülmektedir¹. Park ve ark. yaptıkları çalışmada ileri yaşın KSD gelişimi için risk faktörü olduğunu belirtmektedirler¹², ancak ileri yaşın bağımsız risk faktörü olmadığını raporlayan çalışmalarda mevcuttur¹⁵. Biz çalışmamızda ileri yaşın KSD gelişimi için risk faktörü olmadığını tespit ettik. Liang ve ark. artmış VKİ, preoperatif komşu segmentte dejenerasyon varlığının ve komşu disk mesafesinde bulging varlığının KSD gelişimi için risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir¹¹. Bizde yaptığımız çalışmada benzer şekilde artmış VKİ ve komşu faset eklemlerde dejenerasyon varlığının KSD gelişimi için risk faktörü olduğunu gördük.

Posterior füzyon cerrahisinden sonra sagittal balansın önemi birçok çalışmada gösterilmiştir. Ekman ve ark. kifotik lomber füzyonun komşu segmentte dejeneratif değişikliklere sebep olduğunu göstermişlerdir⁵. Postoperatif sagittal imbalans ve uzun seviye enstrümantasyon KSD gelişimi için çok önemli risk faktörleridir. Uzun seviye enstrümantasyon sonucu komşu segmente aşırı yük binmesi ve uzun seviye füze segmentin telafi edici kapasitesindeki sınırlamanın KSD gelişimine zemin hazırladığı düşünülmektedir¹⁸. Nagata ve ark. enstrümantasyon seviyesinin artmasıyla komşu segment mobilizasyonunun arttığını raporlamıştır⁷, ancak Soh

ve ark. enstrümantasyon uzunluğu ile KSD arasında belirgin bir ilişki olmadığını rapor etmişlerdir¹⁵. Bizde çalışmamızda 4 seviyeden fazla enstrümantasyon uygulanmasının KSD gelişimi için risk oluşturduğunu gördük.

Yapılan çalışma göreceli olarak az sayıda hasta ile retrospektif olarak yapılmıştır, sonuçların daha anlamlı olabilmesi için daha geniş katımlı ve kriterleri çalışmanın başlangıcından belirlenecek prospektif bir çalışmanın daha uygun olacağını düşünmekteyiz.

Sonuç olarak; preoperatif disk dejenerasyonu, yüksek VKİ, postoperatif lomber lordozda azalma ve 4 seviyeden daha fazla spinal enstrümantasyon KSD gelişmesi için bağımsız risk faktörleridir. Spinal enstrümantasyon cerrahisi öncesi bahsedilen risk faktörlerine göre KSD gelişebileceği hakkında hastalara bilgi verilmelidir. Cerrahiden önce ve sonra kilo vermek KSD gelişimi için önleyici olabilir. Spinal biyomekanik normalde yakın devam edebilmesi ve sagittal balansın korunabilmesi ve dolayısı ile KSD gelişim riskini azaltabilmek için intraoperatif lomber lordoz restorasyonun uygun şekilde yapılması önem arz etmektedir.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Siirt Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Onay Tarihi: 31.05.2022

Karar No: 2022/05.07

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: M.E.A. M.N.F.; Veri toplama ve işleme: M.E.A. M.N.F.; Analiz ve verilerin yorumlanması: M.E.A.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: M.E.A.

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Bu makalenin hazırlanmasında finansal destek kullanılmamıştır. Teşekkür edeceğimiz kimse yoktur.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Ahn DK, Park HS, Choi DJ, Kim KS, Yang SJ: Survival and prognostic analysis of adjacent segments after spinal fusion. *Clinics in Orthopedic Surgery* 2:140-147, 2010
2. Akamaru T, Kawahara N, Yoon ST, Minamide A, Kim KS, Tomita K, Hutton WC: Adjacent segment motion after a simulated lumbar fusion in different sagittal alignments: a biomechanical analysis. *Spine* 28:1560-1566, 2003
3. Alentado VJ, Lubelski D, Healy AT, Orr RD, Steinmetz MP, Benzel EC, Mroz TE: Predisposing characteristics of adjacent segment disease after lumbar fusion. *Spine* 41:1167-1172, 2016
4. Chen B-L, Wei F-X, Ueyama K, Xie D-H, Sannohe A, Liu S-Y: Adjacent segment degeneration after single-segment PLIF: the risk factor for degeneration and its impact on clinical outcomes. *European Spine Journal* 20:1946-1950, 2011
5. Ekman P, Möller H, Shalabi A, Yu YX, Hedlund R: A prospective randomised study on the long-term effect of lumbar fusion on adjacent disc degeneration. *European spine journal* 18:1175-1186, 2009

Komşu Segment Dejenerasyonu Risk Faktörleri

6. Ghasemi AA: Adjacent segment degeneration after posterior lumbar fusion: An analysis of possible risk factors. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 143:15-18, 2016
7. Hashimoto K, Aizawa T, Kanno H, Itoi E: Adjacent segment degeneration after fusion spinal surgery—a systematic review. *International orthopaedics* 43:987-993, 2019
8. Kim JY, Paik HK, Ahn SS, Kang MS, Kim KH, Park JY, Chin DK, Kim KS, Cho YE, Kuh SU: Paraspinal muscle, facet joint, and disc problems: risk factors for adjacent segment degeneration after lumbar fusion. *The Spine Journal* 16:867-875, 2016
9. Lawrence BD, Wang J, Arnold PM, Hermsmeyer J, Norvell DC, Brodke DS: Predicting the risk of adjacent segment pathology after lumbar fusion: a systematic review. *Spine* 37:S123-S132, 2012
10. Lee CS, Hwang CJ, Lee S-W, Ahn Y-J, Kim Y-T, Lee D-H, Lee MY: Risk factors for adjacent segment disease after lumbar fusion. *European spine journal* 18:1637-1643, 2009
11. Liang J, Dong Y, Zhao H: Risk factors for predicting symptomatic adjacent segment degeneration requiring surgery in patients after posterior lumbar fusion. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research* 9:1-6, 2014
12. Park P, Garton HJ, Gala VC, Hoff JT, McGillicuddy JE: Adjacent segment disease after lumbar or lumbosacral fusion: review of the literature. *Spine* 29:1938-1944, 2004
13. Pfirrmann CW, Metzdorf A, Zanetti M, Hodler J, Boos N: Magnetic resonance classification of lumbar intervertebral disc degeneration. *Spine (Phila Pa 1976)* 26:1873-1878, 2001
14. Scemama C, Magrino B, Gillet P, Guigui P: Risk of adjacent-segment disease requiring surgery after short lumbar fusion: results of the French Spine Surgery Society Series. *Journal of Neurosurgery: Spine* 25:46-51, 2016
15. Soh J, Lee JC, Shin BJ: Analysis of risk factors for adjacent segment degeneration occurring more than 5 years after fusion with pedicle screw fixation for degenerative lumbar spine. *Asian Spine Journal* 7:273, 2013
16. Umehara S, Zindrick MR, Patwardhan AG, Havey RM, Vrbos LA, Knight GW, Miyano S, Kirincic M, Kaneda K, Lorenz MA: The biomechanical effect of postoperative hypolordosis in instrumented lumbar fusion on instrumented and adjacent spinal segments. *Spine* 25:1617-1624, 2000
17. Untch C, Liu Q, Hart R: Segmental motion adjacent to an instrumented lumbar fusion: the effect of extension of fusion to the sacrum. *Spine* 29:2376-2381, 2004
18. Wang H, Ma L, Yang D, Wang T, Liu S, Yang S, Ding W: Incidence and risk factors of adjacent segment disease following posterior decompression and instrumented fusion for degenerative lumbar disorders. *Medicine* 96:2017
19. Zhong Z-M, Deviren V, Tay B, Burch S, Berven SH: Adjacent segment disease after instrumented fusion for adult lumbar spondylolisthesis: incidence and risk factors. *Clinical neurology and neurosurgery* 156:29-34, 2017

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Relaps/Refrakter Hodgkin Lenfoma Hastalarının Otolog Hematopoetik Kök Hücre Nakil Sonuçları ve Risk Faktörü Etkilerinin Retrospektif Değerlendirilmesi

Ezel ELGÜN¹, Vildan GÜRSOY², Tuba ERSAL³, İbrahim Ethem PINAR³,
Fahir ÖZKALEMKAŞ³, Vildan ÖZKOCAMAN³

¹ Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa.

² Bursa Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Bursa.

³ Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Kemik İliği Transplantasyon Ünitesi Bursa.

ÖZET

Otolog hematopoetik kök hücre nakli (OHKHN) relaps/refrakter Hodgkin lenfoma (HL) için kurtarma tedavisi sonrasında uygulanan standart bir tedavidir. Çalışma ile merkezimizdeki relaps/refrakter HL tanılı OHKHN uygulanan hastaların hastalıksız (DFS) ve genel sağkalım (OS) saptamasını ve risk faktörlerinin sağkalım üzerindeki etkisini incelenmeyi amaçladık. Merkezimizde Ocak 2009–Mart 2020 tarihleri arasında takipli OHKHN uygulanan 314 hastanın 35 (%11)'i HL tanılıydı. Çalışmaya relaps/refrakter HL tanılı 18 yaşından büyük OHKHN uygulanan 35 hasta dahil edildi. Hastaların %46'sı kadındı. Medyan tanı yaşı 29 (14-62) ve nakil yaşı 33 (22-62)'di. Primer kemoterapi sonrasında hastaların %66'sında remisyon sağlanırken %34'ü refrakter kaldı. Relaps/refrakter HL'ye uygulanan kurtarma tedavisi sonucunda %6 parsiyel yanıt, %26 tam yanıt, %68 refrakter kabul edildi. OHKHN sonrası hastaların %49'unda remisyon sağlanırken, %51'inde relaps gelişti. OHKHN sonrasında relaps olan hastaların tedavi yanıtında %39'u remisyon, %17'si refrakter, %44'ü hayatını kaybetti. Hayatını kaybeden hastaların %88'i lenfoma kaynaklı, %12'si lenfoma harici nedenden kaybedildi. OHKHN sonrası hastaların ortalama OS 99(±8,9) ay; DFS 60(±10,7) aydı. OHKHN sonrası relaps süresi 12 ay altında (p=0,033) ve relaps anındaki sedimentasyon düzeyinin normal olması (p=0,021) DFS için anlamlı; relaps anında LDH düzeyinin normal olması (p=0,022) OS için anlamlı olduğu saptandı. Çok değişkenli analizde OS üzerinde etkili prognostik risk faktörü saptanmadı. Diğer taraftan DFS üzerinde; hemoglobin düzeyinde bir birimlik artışın relaps riskini 1,67 kat artırdığı, nötrofil engraftmanında bir birimlik artışın relaps riskini %30 ve relaps süresi 12 ay üzerinde olmasının relaps riskini %85 düzeyinde azalttığı saptandı. Çalışmamızda hastaların birkaç risk faktörünün OHKHN sağkalımı ve süresi üzerinde etkili olduğunu saptadık. Ancak daha anlamlı sonuçlar için çalışmaların örneklem grubunun genişletilmesi ve takip süresinin uzatılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Otolog Hematopoetik Kök Hücre Nakli. Relaps/Refrakter Hodgkin Lenfoma. Sağkalım. Risk Faktörleri.

Retrospective Evaluation of the Results of Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation and the Effects of Risk Factors in Patients With Relaps/Refractory Hodgkin Lymphoma

ABSTRACT

Autologous hematopoietic stem cell transplantation (AHSCT) is a standard treatment applied after rescue treatment for relapse/refractory Hodgkin's lymphoma (HL). In our study, we aimed to determine the disease-free (DFS) and overall survival (OS) of patients diagnosed relapse/refractory HL who applied AHSCT in our center and to examine the effect of risk factors on survival. Thirty-five (11%) of 314 patients who underwent AHSCT between January 2009 and March 2020 and followed up in our center were defined HL. 46% of the patients were female. The median age of diagnosis was 29(14-62), and the transplantation age was 33(22-62). After primary chemotherapy; 66% of patients remained in remission, 34% refractory. The rescue treatment's result applied to relapse/refractory HL, 68% refractory. 26% complete and 6% partial response. After AHSCT, the patients accomplished remission of 49% and developed relapsed 51%. The result of the treatment applied to patients who relapsed after AHSCT was accomplished remission in 39%, considered refractory at 17%, and died at 44%. The patients who died after AHSCT died 88% from lymphoma and died 12% from causes other. After AHSCT, the mean OS of patients was 99(±8.9); the mean DFS was 60(±10.7) months The time-to-relapse being less than 12 months (p=0.033) and normal sedimentation at relapse (p=0.021) were found to be substantial on DFS, and normal LDH at relapse (p=0.022) was found to be substantial on OS. In multivariate analysis, no prognostic risk factor was detected affecting OS. On the other hand, that was found that the increase in hemoglobin at diagnosis on PFS increased the risk of relapse 1.67 times; increase in one-unit neutrophil engraftment decreased the risk of relapse by 30%, and the time-to-relapse being over 12 months decreased the risk of relapse by 85%. In our study, we could validate several risk factors affecting survival and duration of patients who underwent AHSCT. However, that is necessary to expand the sample group of the studies and extend the follow-up period for more meaningful results.

Key Words: Autologous stem cell transplantation. Relaps/ refrakter Hodgkin Disease. Survival. Risk Factors.

Geliş Tarihi: 25.Ocak.2022
Kabul Tarihi: 03.Ağustos.2022

Dr. Ezel ELGÜN
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Bursa.
Telef: 0554 974 10 92
E-posta Adresi: elgunezel@hotmail.com

Yazarların ORCID Bilgileri:
Ezel ELGÜN: 0000-0003-4389-9936
Vildan GÜRSOY: 0000-0002-3645-9354
Tuba ERSAL: 0000-0001-5419-3221
İbrahim Ethem PINAR: 0000-0001-9907-1498
Fahir ÖZKALEMKAŞ: 0000-0001-9710-134X
Vildan ÖZKOCAMAN: 0000-0003-0014-7398

Hematopoetik kök hücre klinikte çeşitli amaçlar için kullanılabilir; ancak nakil ile birincil kullanımı yüksek doz kemoradyoterapi rejimi uygulanmış hastaların hematopoetik dokularını yeniden oluşturmaktır. Kök hücre kaynağı %70- 90'ını periferik kök hücreden elde edilir. Hematopoetik kök hücre naklinde (HKHN); mobilizasyon sırasında büyüme faktörü veya kemoterapi rejimi uygulanması ile yeterli kök hücre toplanmaktadır. Mobilizasyon ile toplanan CD34+ hücrelerin santral veya periferik ven ile hastanın kendi kemik iliğine infüzyonu ile birkaç hafta içinde hematopoezin gelişip iliğin işlevsel duruma gelmesi OHKHN'dir.

OHKHN endikasyonunun başında HL yer almaktadır. HL tedavisinde kemoterapi, radyoterapi ve kombine tedaviler uygulanırken relaps / refrakter HL'de yüksek doz kemoterapi ile beraber OHKHN günümüzde uygulanan tedavidir. Yüksek riskli hastalık olduğu için nakilden en iyi sonucu alabileceklerin belirlenmesi gerekmektedir.

Tedavi seçim kriterleri, hasta özellikleri, destekleyici bakım farklılıkları nedeni ile OHKHN sonuçlarına etki eden risk faktörlerinin karşılaştırılması zordur. Birçok çalışmada OHKHN'de olumsuz prognostik faktör olarak bulky kitlesinin bulunması, hastanın performans durumunun kötü olması, remisyon süresinin kısa olması, nakil veya relaps anında ektranodal tutulum olması, kemoterapi dirençli olması, erkek cinsiyeti, ileri yaş, nakil sırasında LDH yüksekliği, anemi saptanmıştır. Ek olarak risk faktörlerinin OS'e göre DFS'yi daha çok etkilediği görülmüştür^{1,2}.

Retrospektif yapılan çalışmamızda OHKHN uygulanan HL tanılı hastalarda DFS ve OS'nin saptanması, risk faktörünün sağkalım üzerindeki etkisi ve sağkalım süresini uzatmasının incelemesini amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamıza Ocak 2009 ile Mart 2020 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Hematoloji Anabilim

Dalı Kemik İliği Nakli Ünitesi'nde takipli 18 yaş üzerinde relaps / refrakter HL tanılı OHKHN uygulanan ve merkezimizde takipli 35 hasta dahil edildi. Allojenik HKHN uygulanan, 18 yaş altında nakil yapılan, merkezimizde nakil olduktan sonra takibine devam etmeyen hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Tanı yaşı, histopatolojik tanı, evre, cinsiyet, komorbiditenin olması, B semptomu olması, bulky kitlenin olması, ektranodal tutulum olması, primer tedavi ve kür sayısı, primer tedaviye yanıt, kurtarma tedavisi ve kür sayısı, kurtarma tedavisine yanıt, radyoterapi uygulanması, immünoterapi uygulanması, tedavi sonu FDG-PET yanıtı, relaps süresi, nakil yaşı, mobilizasyon rejimi, CD34+ hücre düzeyi, nötrofil engraftmanı, trombosit engraftmanı, mobilizasyon ile nakil arası süresi, hastanede yatış süresi, nakil sonrası komplikasyonlar, febril nötropeni gelişme süresi ve etkeni, tanı ve relaps anında LDH, sedimentasyon ve beta-2 mikroglobulin düzeyi bilgileri hastane sistemindeki dosyalarından elde edildi. Ek olarak nakil sonrası relaps/progresyon gelişmesi, relaps/progresyona kadar geçen süre, sonrasında verilen tedavi ve nakil sonrası ölüm nedenleri değerlendirildi. Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 15/04/2020 tarihinde 2020-6/12 nolu karar ile etik kurulu onayı alındı.

İstatistiksel Analiz

Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelendi. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma ve medyan (minimum: maksimum) değerleriyle ifade edildi. Kategorik değişkenler ise frekans (n) ve yüzde (%) ile ifade edildi. OHKHN yapılan hastaların nakil öncesi, nakil ve takibindeki dönemde klinik, laboratuvar, görüntüleme yöntemlerinin DFS ve OS üzerindeki etkilerini belirlemek ve faktörlerin sağkalım sürelerinin belirlenmesine yönelik Cox regresyon analizi yapılmış olup hazard oranları %95 güven aralığı ile birlikte raporlandı. DFS nakilden relaps, progresyon veya ölüme kadar geçen süre iken OS nakilden herhangi bir nedenle ölüme kadar geçen süre olarak tanımlandı. Hastaların 3 ay, 1 yıl, 3 yıl, 5 yıl takiplerindeki DFS ve OS sürelerinin belirlenmesi amacıyla Kaplan-Meier analizi yapıldı ve sağkalım eğrileri log-rank testi kullanılarak karşılaştırıldı. İstatistiksel analizleri için IBM SPSS Version 21.0 programı kullanılmış olup istatistiksel karşılaştırmalarda tip I hata düzeyi %5 olarak kabul edildi.

Bulgular

Merkezimizde takipli OHKHN uygulanan 314 hastanın 35'i (%11) HL tanılıydı. Hastaların demografik özellikleri Tablo-I'de verildi. Hastaların %46'sı kadındı. Medyan tanı yaşı 29 (14-62)'du. Hastaların %83'ü tanı sırasında 40 yaşından küçüktü.

Hodgkin Lenfomada Kök Hücre Nakli

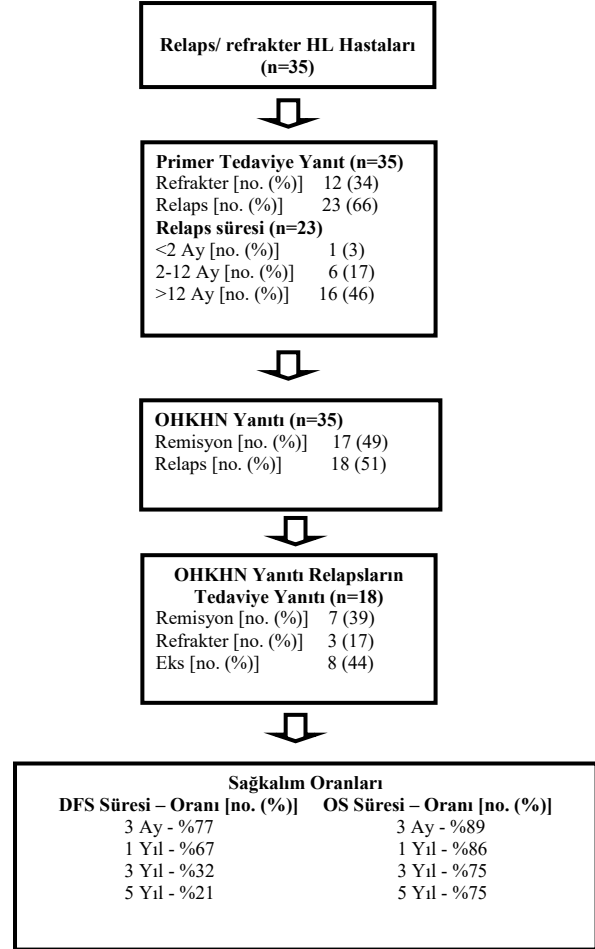
Hastaların %68,5'i Noduler Sklerozan Hodgkin Lenfoma (NSHL) tanılıydı. Tanı sırasında %57'si ileri evre saptandı.

Tablo I. Hastaların genel özellikleri

	n=35
Tanı Yaşı <40 yıl	29 (%83)
Cinsiyet	
Kadın	16 (%46)
Histolojik Tanı	
NSHL	24 (%68,5)
MCHL	7 (%20)
LRHL	3 (%8,5)
NLPHL	1 (%3)
Evre 3-4	20 (%57)
Komorbidite	6 (%17)
B semptomu	23 (%66)
Ekstranodal Tutulum	9 (%26)
Bulky Kitle	5 (%14)
Kemik iliği Tutulumu	5 (%14)
Primer Tedaviye Yanıt	
Remisyon	23 (%66)
Refrakter	12 (%34)
Primer Tedavinin Tek Rejim Olması	32 (%91)
Primer Tedavi	
ABVD	31 (%88)
CHOP	2 (%6)
BEACOPP	1 (%3)
MOPP	1 (%3)
Kurtarma Tedavisine Yanıt	
Tam yanıt	9 (%26)
Kısmi yanıt	2 (%6)
Refrakter	24 (%68)
Kurtarma Tedavinin Tek Rejim Olması	15 (%43)
Kurtarma Tedavisi	
DHAP	33 (%94)
Brentixumab	13 (%37)
Nivolumab	8 (%23)
Gemsitabin	10 (%29)
ICE	4 (%11)
IGEV	2 (%6)
ABVD	6 (%17)
Radyoterapi uygulanması	12 (%34)
IPI Skoru ≥3	5 (%14)
HCT – CL Skoru 2-3	3 (%9)
Mobilizasyon	
G CSF	5 (%14)
Etoposid + G CSF	13 (%37)
DHAP + G CSF	14 (%40)
Pleriksafor + G CSF	3 (%9)
Mobilizasyon sayısı > 1	6 (%17)
Başarısız Mobilizasyon Rejimi	
Başarılı	29 (%83)
G CSF	2 (%6)
Etoposid + G CSF	1 (%3)
DHAP+ G CSF	3 (%8)
OHKHN rejimi	
BEAM	34 (%97)

Veriler medyan(minimum-maksimum) ve n(%) olarak verilmiştir.
NSHL: Noduler Sklerozan Hodgkin Lenfoma
MCHL: Miks Sellüler Hodgkin Lenfoma
LRHL: Lenfositten zengin Hodgkin Lenfoma
NLPHL: Noduler Lenfosit Baskın Hodgkin Lenfoma
ABVD: Doksorubisin, bleomisin, vinblastin, dakarbazin
CHOP: Siklofosomid, Doksorubisin, Vinkristin, Metilprednizolon
MOPP: Meklorektamin, Vinkristin, Prokarbazin, Prednizon
BEACOPP: Bleomisin, Etoposid, Doksorubisin, Siklofosomid, Vinkristin, Prokarbazin, Prednizon
DHAP: Deksametazon, yüksek doz sitarabin, cisplatin
ICE: İfosomid, karboplatin, etoposid
IGEV: Prednizolon, Gemsitabin, Vinorelbin, İfosomid
BEAM: Melfalan, Karmustin, Etoposid, Sitarabin
HCT-CL: Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index
G-CSF: Granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör

Primer tedavi türüne göre ağırlıklı olarak ABVD (Doksorubisin, bleomisin, vinblastin, dakarbazin) tedavisi yer almaktaydı (%88). Kurtarma tedavi türüne göre ağırlıklı olarak ise DHAP (Cisplatin, sitarabin, deksametazon) tedavisi uygulandı (%94). Hastaların %37'sine kurtarma tedavisi olarak immünoterapi uygulandı. Primer ve kurtarma tedavisine yanıtlar Şekil-1'de verildi.



Şekil 1:

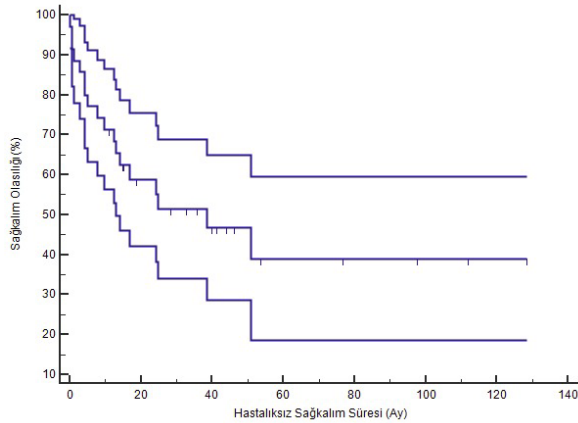
Hastaların OHKHN tedavi sonuçlarının diyagramı

Mobilizasyon rejimi seçimi hastalık durumuna göre karar verilmekte olup rejim çeşitleri Tablo-I'de verildi. Mobilizasyon için G CSF 2 hastaya, DHAP +G CSF 3 hastaya, Etoposid + G CSF 1 hastaya uygulandıktan sonra yeterli kök hücre toplanamadı. Medyan CD34 ürün sayısı 6,24 (3,01-68,36) x10⁶/kg ölçüldü. Yeterli kök hücre toplanması için uygulanan ek mobilizasyon rejim dolayısıyla relaps/refrakter HL hastalarının son kurtarma tedavisinden OHKHN'e kadar geçen ortalama süre 4 (1-11) aydı. Tedavi uygulanmasında kurtarma tedavisi sonrasında refrakter kabul edilen hastalara kemosensitiviteye ulaşılır ulaşılmaz OHKHN yapıldı. OHKHN'de 34 hastaya BEAM protokolü (Melfalan, Karmustin, Etoposid, Sitarabin), 1 hastaya sağlık güvencesi

nedenli carmustin onamı alınmadığı için Bu-Cy-E protokolü (Busulfan, Siklofosfomid, Mesna, Etoposid) kullanıldı.

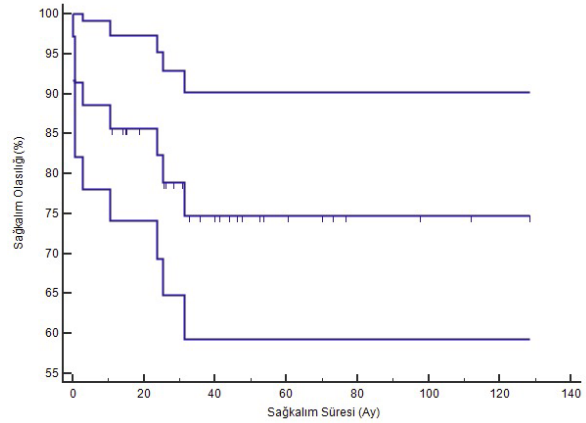
OHKHN uygulandıktan sonra nötrofil engraftmanı medyanı 11 (9-16), 20.000 üzeri trombosit engraftman medyanı 12 (4-32), 50.000 üzeri trombosit engraftmanı 17 (9-92) gündü. Üç hasta engraftmana ulaşmadan hayatını kaybetti. İki hasta da 50.000 üzeri trombosit engraftmanına taburculukta ulaştı. Ek olarak bir hastaya da immün trombositopenik purpura nedeni ile steroid uygulanıp trombosit engraftmanı sağlandı. Mobilizasyon ile nakil arası medyan süresi 48 (17-385), nakil için hastane yatışının medyan süresi 25 (11-60) gündü. Nakil sonrası tüm hastalarda febril nötropeni görüldü. Ayrıca 1 hastada engraftman sendromu, 8 hastada tifilitis, 1 hastada nöbet, 2 hastada miyokard infarktüsü görüldü. Nakil sonrası ilk 100 gün içinde 3 hasta sepsis, 1 hasta miyokard infarktüsü nedeniyle kaybedildi; 100 gün ile 1 yıl arasında 1 hasta subaraknoid kanama, 1 ile 3 yıl arasında 1 hasta akciğer skuamöz hücreli karsinom, 1 hasta alveolar hemoraji, 1 hasta plazmositoma nedeni ile kaybedildi. Üç ile 5 yıl arasında hasta kaybedilmedi.

OHKHN sonrası hastaların %49'unda remisyon sağlanırken, %51'inde relaps gelişti. İlk 3 ayda 5 hasta, 3 ay ile 1 yıl arasında 4 hasta, 1 ile 3 yıl arasında 8 hasta, 3 ile 5 yıl arasında 1 hastada relaps gelişti. Relaps geliştiğinde 7 hastaya brentixumab vedotin, 6 hastaya nivolumab, 2 hastaya gemsitabin, 1 hastaya bendamustin, 2 hastaya radyoterapi uygulandı. Nivolumab uygulanan 1 hastada toksik hepatit, brentixumab vedotin sonrasında 1 hastada serebrovasküler tromboz, bendamustin sonrasında 1 hastada subaraknoid kanama, gemsitabin sonrasında 1 hastada sepsis görüldü. OHKHN sonrası tedaviye yanıt durumu Şekil 1'de verilmiştir. OHKHN sonrası OS 99(±8,9) ay; DFS 60(±10,7) aydı. Nakil sonrası DFS'nin aylara göre sağkalım oran grafiği Şekil 2'de ve OS'nin grafiği ise Şekil 3'de verildi.



Şekil 2:

Nakil sonrası DFS grafiği



Şekil 3:

Nakil sonrası OS grafiği

Hasta özelliklerinin OS ve DFS arasındaki ilişkileri Tablo-II'de özetlendi. Nakil öncesi dönem incelenmesinde relaps süresinin DFS üzerinde anlamlı farklılık gösterdiği görülmektedir ($p=0,033$). Relaps süresi 12 ayın altında olan hastalarda DFS 35(±10) ay iken relaps süresi 12 ayın üzerindeki hastalarda DFS 80(±15) ay olarak saptandı. Relaps anındaki sedimentasyon düzeyi düşük ve yüksek olan hastalar arasında DFS'de farklılık saptandı ($p=0,021$). Sedimentasyon düzeyi normal olan hastalarda ortalama DFS 102(±17) ay iken sedimentasyon düzeyi yüksek olanlarda ise 36 (±8) ay olarak saptandı. Relaps anındaki LDH düzeyi düşük ve yüksek olan hastalar arasında OS'de farklılık saptandı ($p=0,022$). LDH düzeyi normal olan hastalarda ortalama OS 81(±14) ay iken LDH düzeyi yüksek olanlarda 92(±5) ay olarak saptandı.

Ortalama tanı anı hemoglobün düzeyi 11,5(±1,84) g/dl olup bir birimlik artışın relaps riskini 1,67 kat düzeyinde arttırdığı belirlendi. Nötrofil engraftmanında bir birimlik artışın relaps riskini %30 azalttığı belirlendi. Ek olarak relaps süresinin 12 ayın üzerinde olması relaps riskini %85 azalttığı görüldü.

Tartışma ve Sonuç

Relaps / refrakter HL hastalarının yaklaşık %50'si relaps, progresyon gelişmesi ya da komplikasyonlar nedeni ile hayatını kaybedebilir. Özellikle kurtarma tedavisinin başarısız olduğu HL hastalarının prognozu kötüdür ancak kemosenitivite yakalanıp uygun endikasyonla yapılan OHKHN ile prognoz iyileştirilebilir. Arai ve arkadaşları OHKHN'in başarısızlığında sonuçlarının çok kötü olduğunu; OHKHN sonrası relaps gelişen hastaların %80'inin 5 yıl içinde hayatını kaybettiğini göstermişlerdir³. Ek olarak günümüzde hedefe yönelik tedavilere rağmen

Hodgkin Lenfomada Kök Hücre Nakli

Tablo II. Hastaların özelliklerinin hastalısız ve genel sağkalm sürelerine göre incelenmesi

Hastaların özellikleri (n=35)	DFS için Risk altındaki hasta sayısı (%) ^a	DFS için Relaps Sayısı (%) ^b	DFS (Ay)	DFS için p-değeri	OS için Risk altındaki hasta sayısı (%) ^a	OS için Relaps Sayısı (%) ^b	OS (Ay)	OS için p-değeri
Cinsiyet				0,233				0,557
Kadın	16 (%46)	7 (%44)	51 ± 21		16 (%46)	3 (%19)	106 ± 9	
Erkek	19 (%54)	11 (%58)	14 ± 9		19 (%54)	5 (%26)	40 ± 13	
Tanı yaşı				0,369				0,081
<40 yıl	29 (%83)	14 (%48)	51 ± 22		29 (%83)	6 (%17)	51 ± 21	
≥40 yıl	6 (%17)	4 (%67)	12 ± 8		5 (%17)	3 (%50)	11 ± 8	
Nakil Yaşı				0,805				0,071
< 40 yıl	29 (%83)	13 (%45)	38 ± 17		29 (%83)	4 (%14)	108 ± 9	
≥ 40 yıl	6 (%17)	5 (%83)	17 ± 7		6 (%17)	4 (%66)	45 ± 9	
Evre				0,327				0,695
Erken evre	15 (%43)	9 (%60)	24 ± 14		15 (%43)	4 (%27)	95 ± 14	
İleri evre	20 (%57)	9 (%45)	51 ± 29		20 (%57)	4 (%20)	90 ± 9	
Histolojik tanı				0,758				0,197
NSHL	24 (%69)	12 (%50)	51 ± 21		24 (%69)	4 (%17)	106 ± 9	
Diğer	11 (%31)	6 (%55)	25 ± 8		11 (%31)	4 (%36)	51 ± 9	
Komorbite				0,866				0,549
Var	6 (%17)	3 (%50)	25 ± 12		6 (%17)	2 (%33)	53 ± 13	
Yok	29 (%83)	15 (%52)	38 ± 18		29 (%83)	6 (%21)	101 ± 9	
B semptomu				0,872				0,400
Var	23 (%66)	11 (%48)	38 ± 19		23 (%66)	4 (%17)	90 ± 9	
Yok	12 (%34)	7 (%58)	25 ± 20		12 (%34)	4 (%33)	89 ± 9	
Ekstranodal Tutulum				0,131				0,419
Var	9 (%26)	2 (%22)	77 ± 12		9 (%26)	1 (%11)	81 ± 14	
Yok	26 (%74)	16 (%62)	51 ± 11		26 (%74)	7 (%27)	96 ± 10	
Bulky Kitle				0,253				0,902
Var	5 (%14)	1 (%20)	35 ± 8		5 (%14)	1 (%20)	35 ± 7	
Yok	30 (%86)	17 (%57)	55 ± 11		30 (%86)	7 (%23)	98 ± 9	
Kemik iliği Tutulumu				0,775				0,962
Normosellüler	30 (%86)	16 (%53)	58 ± 11		30 (%86)	7 (%23)	99 ± 9	
Lenfosit infiltrasyonu	5 (%14)	2 (%40)	60 ± 21		5 (%14)	1 (%20)	78 ± 17	
Primer Kemoterapi Kür Sayısı				-				-
Tek Rejim	32 (%91)	18 (%56)	-		32 (%91)	8 (%25)	-	
Çoklu Rejim*	3 (%9)	0	-		3 (%9)	0	-	
Primer Tedaviye Yanıt				0,153				0,702
Remisyon	23 (%66)	11 (%48)	51 ± 21		23 (%66)	6 (%26)	96 ± 11	
Refrakter	12 (%34)	7 (%58)	13 ± 11		12 (%34)	2 (%17)	58 ± 7	
Relaps Süresi				0,033				0,845
≤ 12 ay	19 (%54)	12 (%63)	35 ± 10		19 (%54)	4 (%21)	77 ± 9	
> 12 ay	16 (%46)	6 (%38)	80 ± 15		16 (%46)	4 (%25)	98 ± 13	
Kurtarma Kemoterapi Kür Sayısı				0,982				0,560
Tek Rejim	15 (%43)	7 (%47)	54 ± 11		15 (%43)	4 (%27)	71 ± 11	
Çoklu Rejim	20 (%57)	11 (%55)	58 ± 11		20 (%57)	4 (%20)	104 ± 10	
Relaps Anında Sedimentasyon				0,021				0,744
Normal	11 (%31)	2 (%18)	102 ± 17		11 (%31)	2 (%18)	102 ± 16	
Yüksek	24 (%69)	16 (%67)	36 ± 8		24 (%69)	6 (%25)	74 ± 8	
Relaps Anında LDH				0,784				0,022
Normal	19 (%54)	9 (%47)	51 ± 24		19 (%54)	7 (%37)	81 ± 14	
Yüksek	16 (%46)	9 (%56)	24 ± 14		16 (%46)	1 (%6)	92 ± 5	

a: n=35 kişi içerisindeki sayı ve oran olarak verilmiştir.

b: risk altındaki hasta sayısı içerisindeki sayı ve oran olarak verilmiştir

*:Birim sayısı istatistiksel analize yeterli olmadığı için ilgili grup analize dahil edilmemiştir.

Genel sağkalm süresi ortalama±standart hata olarak verilmiştir.

NSHL: Noduler Sklerozan Hodgkin Lenfoma DFS: Hastalısız Sağkalm OS: Genel Sağkalm

OHKHN'nin daha üstün olduğu ve bazı patolojiler için halen potansiyel tedavi edici etkisi devam ettiği kanıtlanmıştır. Dolayısıyla yüksek riskli olanlarda OHKHN sonuçlarının iyileştirilmesi amacıyla hastalarda ve süreçte etkili olan kötü prognoz faktörü saptanmalıdır⁴⁻⁷. Ancak şimdiye kadar birkaç adet histolojik ve biyolojik parametre bildirilmiş olsa da

açıkça prognostik kriter eksikliği vardır. Çalışmada merkezimizde yapılan relaps/refrakter HL tanılı OHKHN'in DFS ve OS'sini saptamak; hastaların tanı anında, nakil öncesi, nakil anında ve nakil sonrasındaki özelliklerin sağkalm üzerindeki etkilerini belirleme çalıştık.

OHKHN yapılan 35 hastanın takiplerinde 17 (%49) hasta remisyona sağlanırken 18 (%51) hastada relaps gelişti. OHKHN sonrası relaps gelişenlere uygulanan tedavi ile 7(%39) hasta remisyona sağlanırken, 3(%17) hasta refrakter olup tedavi başlandı ve 8(%44) hasta lenfoma veya lenfoma dışı sebeplerden hayatını kaybetti. Peralez ve arkadaşlarının çalışmasında OHKHN yapılan relaps HL hastalarında DFS %50 ile %60 ve OS %50 ile %80 arasında; refrakter HL hastalarında DFS %40 ile %45 ve OS %30 ile %70 arasında değiştiği gösterilmiştir. Çalışmamızda DFS 3 aylık %77, 1 yıllık %67, 3 yıllık %32, 5 yıllık %21 ile yakın oranlar görülmekteydi. Fakat OS 3 aylık %89, 1 yıllık %86, 3 yıllık %75, 5 yıllık %75 ile daha yüksek oranlar saptandı. Bunun nedeni günümüzde OHKHN sonrası brentixumab vedotin gibi hedefe yönelik ajanların kurtarma tedavisinde uygulanmasından kaynaklandığı olarak değerlendirildi⁸⁻¹⁰.

Daha uzun hayatta kalma süresinin olması ile OHKHN ileri yaşlarda yapılmaya başlanmıştır. Hasta sayısı ile artan çalışmalarda Bröckelmann ve arkadaşları ileri yaşın sağkalımı 1,88 kat azalttığını bildirmişlerdir. İleri evrenin sağkalımı 1,49 kat ve bulky kitleye sahip olmanın sağkalımı 1,73 kat azalttığını göstermişlerdir^{8,10-13}. Fakat çalışmamızda ileri yaş, ileri evre ve bulky kitlesi olan az sayıda hasta olması nedeniyle bu özelliklerin DFS ve OS üzerinde anlamlı etkisi saptanmadı.

Cortez ve arkadaşları OHKHN'de hemoglobinin 10 g/dl'nin üzerinde olmasının sağkalımı olumsuz etkilediğini göstermişlerdir. Çalışmamızda da benzer olarak tanı anındaki değerlere göre ortalama 11 g/dl olan hemoglobinin bir birimlik artışında relaps riskinin 1,67 kat arttığı belirtildi. Ancak Cortez ve arkadaşlarının çalışmasında LDH düzeyi ile anlamlı sonuç saptanmamasına rağmen çalışmamızda relaps anında LDH düzeyinin yüksek olmasının OS üzerinde etkili olduğu görüldü¹⁴. Ek olarak relaps gelişen hastaların sedimentasyon düzeyinin yüksek olmasının ise DFS üzerinde etkili olduğu görüldü.

Lazarus ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların %80'inin relaps süresi 12 ayın üzerindedir. Bu hasta grubundaki relaps/refrakter HL'lerin OHKHN sonucu %56'sında remisyona sağlanırken %37'sinde relaps gelişmiştir^{15,16}. Çalışmamızda ise hastaların %46'sının relaps süresi 12 ayın üzerinde olup DFS üzerinde anlamlı etkili olduğu ve hastaların relaps riskini %85 düzeyinde azalttığı gösterilmiştir. Böylece relaps süresinin 12 ayın üzerinde olmasının sağkalım üzerindeki olumlu etkisi farklı çalışmalar ile benzer saptandı.

Bir dizi çalışmada; relaps sonrası kemosensitif olunması sağkalım üzerinde önemli prognostik faktör olarak gösterilmiştir. Brokoli ve arkadaşları kemoterapiye dirençli olmanın DFS ile ilişkilendirip relaps riskini 2,9 kat arttırdığını göstermişlerdir^{14,17-21}. Stamatoullas ve arkadaşları kemoterapi direnci ve

kurtarma rejim sayısının artmasının DFS için olumsuz risk faktörü olduğunu göstermişlerdir. Kemoterapi ile hızlı remisyona sağlanması nakil öncesi ve sonrası kümülatif toksisiteden hastaları koruduğu için önemlidir²².

Literatürde OHKHN'de mobilizasyon ve konsolidasyon rejimlerinin sağkalım üzerinde anlamlı etkisi saptanmamıştır²³. Çalışmamızda nakil sonrası takiplerinde engraftman süreleri farklı çalışmalarda ile benzer sürede gerçekleştiği saptandı^{24,25}. Ek olarak nötrofil engraftmanında bir birimlik artışın relaps riskini %30 düzeyinde azalttığı belirlendi.

Çalışmamızda cinsiyet, tanı ve nakil yaşı, histolojik tanı, evre, komorbidite, bulky kitle, ektranodal tutulum, kemik iliği infiltrasyonu, tanı ve relaps sırasındaki laboratuvar sonuçları, radyoterapi uygulanması, kemosensitif olmak sağkalım üzerinde anlamlı etkileri görülmedi. Ancak risk faktörlerinin sağkalım süreleri de saptandı. Kadın cinsiyeti, tanı anında ve nakilde 40 yaşın altında olmak, NSHL tanısı olması, komorbiditenin olmaması, bulky kitlenin olmaması, tanıda sedimentasyon düzeyinin normal olması, relapsda beta-2 mikroglobulin düzeyinin normal olması, kemosensitif olması karşıt durumlarına göre DFS ve OS'sinin daha uzun süre olduğu görüldü. Ektranodal tutulumun olmaması, kemik iliği infiltrasyonu olmaması karşıt durumlarına göre sadece OS'sinde daha uzun süre olduğu görüldü. Tanıda LDH düzeyinin normal olması, radyoterapi uygulanması ise karşıt durumlarına göre sadece DFS'sinde daha uzun süre olduğu görüldü. Bahsedilen daha uzun süre olan sağkalım DFS için ortalama 1 ile 5 yıl; OS için ortalama 4 ay ile 5 yıl kadar süredir. Çalışmamızda incelenen risk faktörlerin diğer durumlarına göre karşılaştırılması tablo-II'de DFS(Ay) ve OS(Ay) olarak belirtildi. Risk faktörlerin anlamlı çıkartılmamasının nedeni hasta sayısının az olması ve takip sürelerinin yetersiz olması olarak değerlendirildi.

Sonuç olarak çalışmamızda birkaç risk faktörünün profile olumsuz katkıda bulunduğunu saptadık. Literatürdeki benzer risk faktörlerinin DFS ve OS üzerinde etkisi görüldü. Bu konuda yapılan çalışmaların artırılması ile OHKHN sonuçlarının iyileştirilmesine ek olarak farklı tedavi seçeneklerinin de artacağı düşünülmektedir.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Onay Tarihi: 15.04.2020
Karar No: 2020-6/12

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: E.E., V.Ö.; Veri toplama ve işleme: E.E., V.Ö., F.Ö., V.G., T.E., İ.E.P.; Analiz ve verilerin yorumlanması: E.E., V.Ö.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: E.E., V.Ö.

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Biyostatistik uzmanı Prof. Dr. Gökhan Ocakoğlu'na verilerin yorumlanmasında verdiği destek için teşekkür ederiz.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Dufour M, Enric CC. The EBMT Handbook; Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies. The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies. 2018. 688 p.
2. Appelbaum FR, Forman SJ et al. Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation: Stem Cell Transplantation, Fourth Edition. Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation: Stem Cell Transplantation, Fourth Edition. 2009. 1–1718 p.
3. Broccoli A, Zinzani PL. The role of transplantation in Hodgkin lymphoma. *British Journal of Haematology*. 2019;184(1):93–104.
4. Maccario R, Moretta A et al. Human mesenchymal stem cells and cyclosporin A exert a synergistic suppressive effect on in vitro activation of alloantigen-specific cytotoxic lymphocytes. *Biology of Blood Marrow Transplant*. 2005;11(12):1031–2.
5. Shanbhag S, Ambinder R. Hodgkin Lymphoma: a review and update on recent progress. *HHS Public Access; available PMC* 2019 March 01. 2019;68(2):116–32.
6. Storer BE, Gopal AK et al. Comorbidities, Alcohol Use Disorder, and Age Predict Outcomes after Autologous Hematopoietic Cell Transplantation for Lymphoma. 2017;22(9):1582–7.
7. Arat M, Arpacı F, et al. Turkish Transplant Registry: A comparative analysis of national activity with the EBMT European Activity Survey. *Bone Marrow Transplant*. 2008;42(SUPPL.1):142–5.
8. Bröckelmann PJ, Müller H et al. Risk factors and a prognostic score for survival after autologous stem-cell transplantation for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Annals of Oncology*. 2017;28(6):1352–8.
9. Moskowitz CH, Walewski J et al. Five-year PFS from the AETHERA trial of brentuximab vedotin for Hodgkin lymphoma at high risk of progression or relapse. *Blood*
10. Alsuliman BC. Autologous hematopoietic stem-cell transplant in small-sized and peripheral centers: a 10-year experiment. *Therapeutic Advances in Hematology Original*. 2019;10: 1–7:1–7.
11. Radford J, Illidge T et al. Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(17):1598–607.
12. Puig N, Pintilie M et al. High-dose chemotherapy and auto-SCT in elderly patients with Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant*. 2011;46(10):1339–44.
13. Morschhauser F, Brice P et al. Risk-adapted salvage treatment with single or tandem autologous stem-cell transplantation for first relapse/refractory Hodgkin's lymphoma: Results of the prospective multicenter H96 trial by the GELA/SFGM study group. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(36):5980–7.
14. Cortez AJP, Dulley FL et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in classical Hodgkin's lymphoma. *Revista Brasileira Hematologia Hemoter*. 2011;33(1):10–4.
15. Arai S, Fanale M et al. Defining a Hodgkin lymphoma population for novel therapeutics after relapse from autologous hematopoietic cell transplant. *Leukemia and Lymphoma*. 2013;54(11):2531–3.
16. Scott DR, Nademanee A et al. Quality of life results from a phase 3 study of brentuximab vedotin consolidation following autologous haematopoietic stem cell transplant for persons with Hodgkin lymphoma. *Scott. HHS Public Access*. 2016;175(1):139–48.
17. Lazarus HM, Loberiza FR et al. Autotransplants for Hodgkin's disease in first relapse or second remission: A report from the autologous blood and marrow transplant registry. *Bone Marrow Transplant*. 2001;27(4):387–96.
18. Constans M, Sureda A et al. Autologous stem cell transplantation for primary refractory Hodgkin's disease: Results and clinical variables affecting outcome. *Annals of Oncology*.
19. Martínez C, Salameo O et al. Autologous stem cell transplantation for patients with active Hodgkin's lymphoma: Long-term outcome of 61 patients from a single institution. *Leukemia and Lymphoma*. 2007;48(10):1968–75.
20. Perz JB, Giles C et al. LACE-conditioned autologous stem cell transplantation for relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: Treatment outcome and risk factor analysis in 67 patients from a single centre. *Bone Marrow Transplant*. 2007;39(1):41–7.
21. Czyż J, Dziadziuszko R et al. Two autologous transplants in the treatment of patients with Hodgkin's lymphoma: Analysis of prognostic factors and comparison with a single procedure. *Leuk Lymphoma*. 2007;48(3):535–41.
22. Stamatoullas A, Brice P et al. Autologous stem cell transplantation for patients aged 60 years or older with refractory or relapsed classical Hodgkin's lymphoma: A retrospective analysis from the French Society of Bone Marrow Transplantation and Cell Therapies. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51(7):928–32.
23. Shah GL, Moskowitz CH. Transplant strategies in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2018;131(15):1689–97.
24. Sharma A, Kayal S et al. Comparison of BEAM vs. LEAM regimen in autologous transplant for lymphoma at AIIMS. *Springerplus*. 2013;2(1):1–6.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Yoğun Bakım Hemşirelerinin Brikolaj ve Yenilikçilik Davranışları Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Dilan AYHAN¹, Dilek YILMAZ²

¹ Bursa Uludağ Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Hemşirelik Anabilim Dalı, Bursa.

² Bursa Uludağ Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Bursa.

ÖZET

Bu çalışmada yoğun bakım hemşirelerinin brikolaj ve yenilikçilik davranışları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Araştırma tanımlayıcı ve kesitsel tipte bir çalışmadır. Araştırmanın örneklemini, Aralık 2021- Nisan 2022 tarihleri arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Yoğun Bakım Ünitelerinde çalışan 83 hemşire oluşturdu. Araştırma verileri "Hemşire Tanıtım Formu", "Bireysel Yenilikçilik Ölçeği" ve "Brikolaj Ölçeği" ile toplandı. Araştırma verilerinin analizinde Mann-Whitney U Testi, Kruskal-Wallis testi ve Spearman Korelasyon Analizi kullanıldı. Hemşirelerin Bireysel Yenilikçilik Ölçeği alt boyut ve toplam ortalamaları incelendiğinde; değişime direnç, fikir önderliği, deneyime açıklık, risk alma alt ölçek puan ortalamalarının sırasıyla 28.53±4.90, 18.54±2.45, 19.81±2.49, 6.79±1.59 iken, toplam ölçek puan ortalamasının 58.62±5.61 olduğu belirlendi. Hemşirelerin Brikolaj Ölçeği toplam puan ortalamasının ise 33.44±4.51 olduğu saptandı. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda; sadece gündüz vardiyasında çalışan hemşirelerin Bireysel Yenilikçilik Ölçeği'nin deneyime açıklık alt boyutu, 4-8 yıl arası çalışan hemşirelerin Bireysel Yenilikçilik Ölçeği toplam puanı ve erkek hemşirelerin deneyime açıklık, risk alma alt boyutları ile brikolaj ölçek puanlarının diğer hemşirelere göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu. Ayrıca, Brikolaj Ölçeği toplam puanı ile fikir önderliği, deneyime açıklık, risk alma alt boyut puanları ve Bireysel Yenilikçilik Ölçeği toplam puanı arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki olduğu belirlendi. Sonuç olarak; yoğun bakım hemşirelerinin brikolaj ve yenilikçilik davranışları arasında pozitif yönde bir ilişkinin olduğu, hemşirelerin bazı bağımsız değişkenlerinin brikolaj ve yenilikçilik davranışlarını etkilediği bulundu.

Anahtar Kelimeler: Brikolaj. Yenilikçilik. Yenilikçilik davranışı. Yoğun bakım hemşiresi.

Evaluation of the Relationship Between Bricolage and Innovation Behaviors in Intensive Care Nurses

ABSTRACT

This study aimed to evaluate the relationship between bricolage and innovation behaviors in intensive care nurses. This study has a descriptive and cross-sectional design. The study sample consisted of 83 nurses working in the Intensive Care Units of Bursa Uludağ University Health Application and Research Center between December 2021 and April 2022. Research data were collected using a "Nurse Introduction Form", the "Individual Innovation Scale", and the "Bricolage Scale". Mann-Whitney U Test, Kruskal-Wallis test, and Spearman correlation analysis were used in the analysis of research data. The mean scores of the nurses on the subscales of Individual Innovation Scale were 28.53±4.90, 18.54±2.45, 19.81±2.49, and 6.79±1.59 for resistance to change, opinion leadership, being open to experience, and taking risk, respectively, and their mean total score was 58.62±5.61. The mean total score of the nurses on the Bricolage Scale was 33.44±4.51. As a result of the statistical analysis, it was determined that the score of the nurses working only in the day shift on the subscale of being open to experience of Individual Innovation Scale, the total Individual Innovation Scale score of the nurses who had been working for 4-8 years, and the score of the male nurses on the subscales of being open to experience and taking risk and the Bricolage Scale were statistically significant compared to the other nurses. Moreover, there was a positive and correlation between the Bricolage Scale score and the scores on the subscales of opinion leadership, being open to experience, and taking risk, and total Individual Innovation Scale. It was concluded that there was a positive relationship between intensive care nurses' bricolage and innovation behaviors and that some independent variables of nurses influenced bricolage and innovation behaviors.

Key Words: Bricolage. Innovation. Innovation behavior. Intensive care nurse.

Geliş Tarihi: 23.Mayıs.2022
Kabul Tarihi: 03.Ağustos.2022

Dr. Dilek YILMAZ
Bursa Uludağ Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi,
Hemşirelik Bölümü, Bursa
Tel.: 0224 294 24 54
E-posta: dilekk@uludag.edu.tr

Yazarların ORCID Bilgileri:
Dilan AYHAN: 0000-0002-6338-3411
Dilek YILMAZ: 0000-0001-7269-8493

Yoğun bakım üniteleri (YBÜ), yaşamsal işlevlerinin bir kısmını kaybetmiş kritik hastaları destekleyip iyileşmesini amaçlayan, yerleşim biçimi, hasta bakımı açısından ayrıcalık taşıyan, ileri teknolojiye sahip cihazlarla donatılmış, 24 saat yaşamsal göstergelerin izlemine yapıldığı multidisipliner anlayışla çalışan birimlerdir¹⁻⁴. Ciddi ve yaşamsal tehdit oluşturan sağlık sorunlarına sahip hastalara, yaşam fonksiyonlarının sürekliliği için gereken destek ve tedavinin uygulandığı alanlar olan YBÜ, mevcut

fiziksel özellikleri, hastaların sağlık durumlarının özelliği ve içerisinde bulunan yüksek teknolojik donanımı ile hastanelerin diğer birimlerinden oldukça farklı ve özel alanlardır^{1,5,6}. YBÜ’de gelişen ve kullanılan teknolojik olanaklar altta yatan sorunun hızlı bir şekilde çözülmesini, yaşamsal fonksiyonların en yakın zamanda normale dönmesini sağlamakta ve iyileşme sürecini hızlandırmaktadır⁷. Yoğun bakım sürecinin olumlu ilerlemesinde, yoğun bakım ortamı koşulları, yoğun bakım ekibi, ileri bilgi ve performansla sahip olma, ileri ve gelişen teknolojik olanakların doğru kullanılması önem taşımaktadır. Tüm bu süreçte yoğun bakım hemşireleri yoğun bakım ekibinin önemli bir parçasını oluşturmaktadır⁸.

YBÜ’ndeki hemşirelik bakımı özel bilgi ve beceri gerektirmektedir⁹. Yoğun bakım hemşireleri, hastanın durumunda ortaya çıkan değişiklikleri ilk saptayan ve acil durumlarda ekip içinde hızlı kararlar alması gereken meslek üyeleri olarak, bilimsel ve teknolojik gelişmeleri yakından takip etmeli, hasta bakımı sırasında alacağı kararların gerekçelerini, gelişmiş hemşirelik bilgi ve becerilerine, değişiklikleri değerlendirebilme yeteneğine ve bilimsel bilgilere dayandırmalıdır¹⁰⁻¹². Yoğun bakım hemşirelerinin, kanıta dayalı uygulamaları başarıyla benimsemesi, sağlık alanındaki yenilikleri yakından takip etmeleri ve sürekli eğitim anlayışı ile şekillenen oryantasyon ve hizmet içi eğitim programlarına katılımları da gereklidir¹³⁻¹⁵.

Hemşirelik bilimsel bir disiplin olarak, veri toplama, bilgi kullanımının artması ve teknolojik gelişmeler sayesinde büyük bir değişim ve yenilik süreci yaşamaktadır^{16,17}. Bakımdan birinci derecede sorumlu olan hemşireler, zaman içinde yeni roller kazanmış, yenilikçi bakış açısını mesleklerinde daha fazla kullanmaya başlamıştır^{18,19}. Yenilik bir süreç olarak kabul edilir ve bu süreçte meslek üyelerinin yeni fikirlere açık olmaları, problem çözme, eleştirel düşünme becerilerine sahip olmaları ve işbirliği içinde hareket etmeleri beklenmektedir²⁰. Yenilik düşüncesi ise inovasyon sürecini açığa çıkarmaktadır. İnovasyonlar ise çoğu kez bir gereksinimi karşılamak ya da boşluğu doldurmak amacıyla ortaya çıkmaktadır²⁰.

“Uluslararası Hemşireler Konseyi (International Council of Nurses=ICN)’nin 2009 yılındaki teması da inovasyon ile ilgilidir. Hemşirelik hizmetlerinde kalitenin artırılması, uygun bakım modellerinin oluşturulması ve sürdürülmesi için inovasyon gerekliliği zorunlu olmaktadır. ICN hemşirelerin yenilikçi rolünün meydana çıkarılarak yenilikçi davranışların desteklenmesi ile mesleki bilgilerinin geliştirilmesini tavsiye etmektedir²¹. Hemşirelikte inovasyon, hasta gereksiniminin giderilmesi, hizmet maliyetlerinin azaltılması ve hemşirelikte verimliliğin artırılmasına yönelik yeni düşüncelerin, yöntemlerin ve araçların geliştirilmesini sağlayan uygulamaları

içermektedir²²⁻²⁴. Hemşirelikte yenilikçilik tutumunu geliştirmenin; sağlık bakım kalitesini, iş verimliliğini ve tedavinin etkinliğini arttırdığını, sağlık hizmetlerine erişimi kolaylaştırdığını ve sağlık bakım maliyetlerini düşürdüğünü belirten çalışmalar bulunmaktadır²⁴⁻²⁷. Günümüz şartlarında hemşirelerden profesyonel hizmet verirken aynı zamanda yenilikçi olmaları beklenmektedir²⁸. Hızla gelişen ve değişen dünyada sağlık profesyonellerinin büyük çoğunluğunu oluşturan hemşirelerin, teknolojiye karşı tutumları, yenilikçilik düzeyleri ve etki eden faktörlerin değerlendirilmesi bu bakımdan önem arz etmektedir²⁹.

Yenilikçiliğin bir kolu olarak kabul edilen brikolaj ise kaynak kısıtlılığı olduğunda bile mevcut kaynakları kullanmak ve yaratıcı bir şekilde bir araya getirerek yenilik yapmakla birebir örtüşen bir kavram olarak kullanılmaktadır³⁰. Bununla birlikte Brikolajın kaynak kısıtlılığı mevcut olan sağlık hizmetlerinde kullanılmasının, var olan kaynakları kullanarak etkin bir hizmetin sunulmasını sağlayacağı bildirilmektedir³¹. Kaynak kısıtlılığının üstesinden gelerek mevcut kaynakları kullanmak, yaratıcı bir şekilde bir araya getirerek yenilik yapmak olarak tanımlanan brikolaj; sezgisel iş aktivitesi ile ilgilidir^{32,33}. Literatürde; sağlık alanının önemli bir bölümünü oluşturan hemşirelerin de yenilikçi yaklaşımı benimseyerek bakım verdiği hastaların problemlerine çözüm bulabilmesi, bunun için gerekli bilgi ve donanımına sahip olması ve mevcut kaynakları kullanarak kaliteli bakımı sunabilmesi vurgulanmaktadır³⁴. Ayrıca yenilikçi hemşirelerin kaliteli hasta bakımının sağlanmasında bilimsel bilgi ve klinik deneyimlerine ek olarak brikolaj aktivitelerini kullanarak maliyeti düşürebileceği belirtilmektedir³⁵.

Gelişen ve değişen teknolojilere hemşirelerin ayak uydurabilmesi ve iyi hazırlanabilmesi için teknolojik gelişmeleri nasıl algılandıklarının ve mevcut kaynaklarının nasıl kullandıklarının belirlenmesi önem arz etmektedir. Yapılan bu çalışmada mevcut koşullarda yoğun bakım hemşirelerinin brikolaj ve yenilikçilik davranışlarının ne olduğunun yanıtı aranacaktır. Ayrıca konuyla benzer yapılan çalışma sayısının kısıtlı olması nedeniyle, çalışmadan elde edilen bulguların literatüre katkı sağlayacağı ve hemşirelerin yenilikçi düşünmesine ışık tutması açısından önemli olacağı düşünülmektedir. Bu doğrultuda; yukarıdaki bilgilerden yola çıkarak yoğun bakım hemşirelerin brikolaj ve yenilikçilik davranışları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma tanımlayıcı ve kesitsel tipte bir çalışmadır. Araştırmanın evrenini, Bursa Uludağ Üniversitesi

Hemşirelerin Brikolaj ve Yenilikçilik Davranışları

Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Yoğun Bakım Üniteleri olan; Anestezi ve Reanimasyon Yoğun Bakımı (ARYB) , Genel Cerrahi Yoğun Bakımı (GCYB), Kalp Damar Cerrahisi Yoğun Bakımı (KVCYB), Beyin ve Sinir Cerrahisi Yoğun Bakımı (BSCYB)'nda çalışan hemşireler (n=100), örneklemini ise araştırmanın yapıldığı tarihlerde ulaşılabilen ve araştırmaya katılmayı gönüllü olarak kabul eden 83 hemşire oluşturdu (Katılım yüzdesi:%87,3). Araştırma verileri; araştırmacılar tarafından hazırlanan hemşirelerin tanıtıcı bilgilerini içeren "Hemşire Tanıtım Formu", "Bireysel Yenilikçilik Ölçeği (BYÖ)" ve "Brikolaj Ölçeği" ile toplanıldı.

Araştırma verileri hemşirelerle yüzyüze görüşülerek toplanıldı. Hemşirelere verilerin tümünün bilimsel çalışma için kullanılacağı anlatılıp yanıtların hiçbir şekilde mesleki yaşamlarını etkilemeyeceği açıklandı. Araştırmaya katılmayı kabul eden hemşireler araştırma hakkında bilgilendirdi ve sözlü onamları alındı. Daha sonra veri toplama formları, araştırmacı tarafından her bir katılımcı hemşireye dağıtıldı. Araştırma verilerinin toplanılması sırasında Covid-19 korunma tedbirlerine dikkat edildi (maske kullanımı, formu dağıtımı öncesi ve sonrasında el yıkama vb. gibi). Yanıtlamalarını bitiren hemşirelerden formlar geri alınarak, değerlendirilme alındı.

Hemşire Tanıtım Formu

Araştırmacılar tarafından hazırlanan bu form; yoğun bakım hemşirelerinin tanımlayıcı özelliklerini içeren "yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim durumu, çalıştığı yoğun bakım ünitesi, meslekte deneyim yılı, yoğun bakım ünitesinde çalışma yılı, haftalık çalışma şekli" olmak üzere sekiz sorudan oluştu.

Bireysel Yenilikçilik Ölçeği (BYÖ)

Bireylerin yenilikçiliğini değerlendirmek amacıyla Hurt ve arkadaşları (1977) tarafından geliştirilen ve Kılıçer ve Odabaşı (2010) tarafından Türkçe geçerlik ve güvenilirliği yapılan "Bireysel Yenilikçilik Ölçeği (Scales for The Measurement of Innovativeness)" dört alt boyut ve toplam 20 maddeden oluşmaktadır^{36,37}. Alt boyutları incelendiğinde; "Değişime direnç" sekiz maddeden (4, 6, 7, 10, 13, 15, 17 ve 20; minimum: 8 puan, maximum: 40 puan), "Fikir önderliği" beş maddeden (1, 8, 9, 11 ve 12; minimum: 5 puan, maximum: 25 puan), "Deneyime açıklık" beş maddeden (2, 3, 5, 14 ve 18; minimum: 5 puan, maximum: 25 puan) ve "Risk alma" iki maddeden (16 ve 19; minimum: 2 puan, maximum: 10 puan) oluşmaktadır. Ölçek, 5'li likert türünde yanıtlanmakta olup, her ifade kesinlikle katılmıyorum: (1), katılmıyorum: (2), ortadayım: (3), katılıyorum: (4), kesinlikle katılıyorum: (5) şeklinde puanlanmaktadır. Ölçeğin 12 maddesi pozitif (1,2,3,5,8,9,11,12, 14,16,18,19), 8 maddesi ise negatiftir (4,6,7,10,13,

15,17,20). Ölçek toplam puanı, pozitif maddelerden alınan toplam puandan, negatif maddelerden alınan toplam puanın çıkarılması ile elde edilen puana 42 puan eklenmesiyle hesaplanmaktadır. Ölçekten 14 ile 94 arasında puan alınabilmektedir. Alınan puan >80'in üstünde ise "Yenilikçi", 69-80 arasında ise "Öncü", 57-68 arasında ise "Sorgulayıcı", 46-56 arasında ise "Kuşkucu" ve 46 puanın altında ise "Gelenekçi" olarak değerlendirilmektedir. Ayrıca ölçekten alınan puana göre bireylerin yenilikçilik düzeyleri hakkında da değerlendirmede bulunulabilmektedir. Buna göre; 68 üstü puan alan bireyler oldukça yenilikçi olarak değerlendirilirken, 64 altı puan alan bireyler yenilikçilikte düşük olarak yorumlanmaktadır³⁷. Ölçeğin Cronbach's alpha değeri 0.82 olarak bulunmuştur³⁷. Bu çalışmada ise BYÖ'nin Cronbach's alpha değeri 0.78 olarak belirlendi.

Brikolaj Ölçeği

Ölçek 2014 yılında geliştirilmiş³⁸ ve Türkçe geçerlik ve güvenilirliği 2018 yılında Öztaş ve arkadaşları tarafından yapılmıştır³⁹. Sekiz maddeden oluşan ölçek brikolaj aktivitelerinden oluşmaktadır. Ölçek; hiç (1), nadiren (2), bazen (3), sıklıkla (4), her zaman (5), bilmiyorum (0) seçeneklerinden oluşan 6'lı likert tipi bir değerlendirmeyi içermektedir. Ölçekte ters kodlanan madde bulunmamaktadır. Ölçek toplam puanı, tüm maddelere verilen yanıtların puanının toplanmasıyla elde edilmektedir. Ölçek toplam puanı 0-40 arasındadır. Alınan puanın yüksek olması brikolaj aktivitelerinin yüksek düzeyde gösterildiğine işaret etmektedir. Ölçeğin Cronbach's alpha değeri 0,90 olarak belirlenmiştir⁴⁰. Bu çalışmada ise Brikolaj Ölçeği'nin Cronbach's alpha değeri 0,92 olarak bulundu.

Araştırmanın Etik Yönü

Araştırmanın yürütüldüğü kurumdan ve araştırmada kullanabilmek için ölçeklerin Türkçe geçerlik ve güvenilirliğini yapan yazarlardan e-mail yoluyla yazılı izinler alındı. Ayrıca araştırma, Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Araştırma ve Yayın Etik Kurulu (Karar No: 2021/10) tarafından onaylandı. Araştırmaya katılmayı kabul eden hemşirelerden sözel izin alındı. Kişilerden sözel izin alınırken araştırmanın amacı, uygulanması, verilerin toplanması, araştırmaya katılmanın gönüllülüğe bağlı olduğu ve isimlerinin saklı tutulacağına dair bilgi verildi. Anketlerin doldurulduğu sürenin hemşirelerin bakım ve tedavi uygulamalarını etkilememesine dikkat edildi.

Verilerin değerlendirilmesi

Araştırma verilerinin değerlendirilmesi bilgisayar ortamında Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 23,0 istatistiksel yazılım programı kullanılarak gerçekleştirildi. Araştırma verilerinin sunumunda

sonuçlar, verilerin dağılımına göre, sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) gibi tanımlayıcı istatistikler kullanıldı. Ölçeklerin toplam puan ortalaması hesaplanıp, ölçek puanlarının normal dağılıma uygunluğunu belirlemek için verilere Shapiro-Wilk normallik testi uygulandı. Ölçek puanlarının normal dağılım göstermediği belirlendiği için ($p=0.002$), verilerin analizinde Mann-Whitney U Testi, Kruskal-Wallis testi ve Spearman Korelasyon Analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p=0.05$ olarak kabul edildi.

Bulgular

Araştırmaya katılan hemşirelerin yaş ortalaması 31.65 ± 5.31 yıl, %66.3'ü kadın, %65.1'i evli, %91.6'sı lisans mezunudur. Hemşirelerin %38.6'sının mesleki deneyiminin 4-8 yıl olduğu, %94'ünün haftada beş-gündüz şeklinde vardiyalı çalıştığı, %32.5'inin Anestezi ve Reanimasyon Yoğun Bakım Ünitesinde görev yaptığı bulundu (Tablo I).

Tablo I. Hemşirelerin Tanıtıcı Özellikleri

Değişkenler	n	%
Yaş (ortalama±standart sapma)	31,65 ± 5,31 yıl	
Cinsiyet		
Kadın	55	66,3
Erkek	28	33,7
Medeni Durum		
Bekar	29	34,9
Evli	54	65,1
Eğitim Durumu		
Lise	1	1,2
Önlisans	1	1,2
Lisans	76	91,6
Lisansüstü	5	6,0
Çalıştığı YBÜ*		
ARYB	27	32,5
GCYB	26	31,3
KVCYB	13	15,7
BSCYB	17	20,5
Çalışma Yılı		
0-4 yıl	24	28,9
4-8 yıl	32	38,6
8 ve üzeri	27	32,5
Çalışma Şekli		
Gündüz	5	6,0
Gündüz-gece	78	94,0
* =ARYB: Anestezi ve Reanimasyon Yoğun Bakım GCYB: Genel Cerrahi Yoğun Bakım KVCYB: Kalp Damar Cerrahisi Yoğun Bakım BSCYB: Beyin ve Sinir Cerrahisi Yoğun Bakım		

Hemşirelerin BYÖ alt boyut ve toplam ortalamaları incelendiğinde; değişime direnç, fikir önderliği, deneyime açıklık, risk alma alt ölçek puan ortalamalarının sırasıyla 28.53 ± 4.90 , 18.54 ± 2.45 , 19.81 ± 2.49 , 6.79 ± 1.59 iken, toplam ölçek puan ortalamasının 58.62 ± 5.61 olduğu belirlendi. Hemşirelerin Brikolaj Ölçeği toplam puan ortalamasının ise 33.44 ± 4.51 olduğu saptandı (Tablo II).

Tablo II. Bireysel Yenilikçilik Ölçeği (BYÖ) ve Brikolaj Ölçeği Puan Ortalamalarının Dağılımı

	Ortalama	Standart Sapma	Minimum	Maksimum
Değişime Direnç	28,53	4,90	17	40
Fikir Önderliği	18,54	2,45	13	25
Deneyime Açıklık	19,81	2,49	13	25
Risk Alma	6,79	1,59	2	10
BYÖ Toplam	58,62	5,61	45	74
Brikolaj Ölçek Toplam	33,44	4,51	24	40

Araştırma kapsamına alınan hemşirelerin tanıtıcı özellikleri ile BYÖ ve Brikolaj Ölçeği puanlarının dağılımı Tablo III'te sunuldu. Buna göre Genel Cerrahi Yoğun Bakım Ünitesinde çalışan hemşirelerin BYÖ fikir önderliği alt boyutu, sadece gündüz vardiyasında çalışan hemşirelerin BYÖ deneyime açıklık alt boyutu, 4-8 yıl arası çalışan hemşirelerin BYÖ toplam puanı ve erkek hemşirelerin BYÖ deneyime açıklık, risk alma alt boyutları ile Brikolaj Ölçek toplam puanlarının, diğer hemşirelere göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu ($p < 0.05$, Tablo III). Diğer taraftan hemşirelerin medeni ve eğitim durumları ile BYÖ ve Brikolaj Ölçeği toplam puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0.05$, Tablo III).

Tablo IV'de araştırmaya katılan hemşirelerin BYÖ ve Brikolaj Ölçeği puanları arasındaki ilişkinin dağılımı verildi. Tablo IV incelendiğinde; Brikolaj Ölçeği puanı ile BYÖ fikir önderliği, deneyime açıklık, risk alma alt boyut puanları ve BYÖ toplam puanı arasında pozitif yönde zayıf bir ilişki olduğu bulundu ($r = 0.391$, $p < 0.001$, Tablo IV).

Hemşirelerin Brikolaj ve Yenilikçilik Davranışları

Tablo III. Hemşirelerin Tanıtıcı Özellikleri ile Bireysel Yenilikçilik Ölçeği (BYÖ) ve Brikolaj Ölçeği Puanlarının Dağılımı

Değişkenler	Değişime Direnç	Fikir Önderliği	Deneyime Açıklık	Risk Alma	BYÖ Toplam	Brikolaj Ölçek Toplam
Cinsiyet						
Kadın (n = 55)	29 (17-40)	18 (13- 25)	19 (13- 25)	6 (2- 10)	58 (45-70)	32 (24- 40)
Erkek (n = 28)	29,5 (17-37)	20 (14- 25)	21 (18- 25)	7,5 (4-10)	59 (51-74)	35 (29-40)
	p= 0.398	p= 0.052	p= 0.005*	p= 0.005*	p= 0.063	p*= 0.008
Medeni durum						
Evlü (n = 54)	28 (17 - 39)	18 (13-23)	19,5 (15-25)	6,5 (4-10)	58 (45-74)	32 (24-40)
Bekar (n = 29)	30 (18 - 40)	18 (15 - 25)	20 (13-25)	7 (2-10)	58 (51-71)	34 (24-40)
	p= 0.122	p= 0.282	p= 0.174	p= 0.232	p= 0.916	p= 0.554
Eğitim durumu						
Lise	28 (28-28)	17 (17-17)	19 (19-19)	4 (4-4)	54 (54-54)	32 (32-32)
Önlisans	29 (29-29)	18 (18-18)	21 (21-21)	7 (7-7)	59 (59-59)	34 (34- 34)
Lisans	28,5 (17-39)	18 (13-25)	20 (13-25)	7(2-10)	58(45-74)	32,5 (24-40)
Lisansüstü	31 (29-40)	20 (16-25)	20 (18-25)	8 (4-10)	56 (54-62)	35 (31-40)
	p** = 0.411	p= 0.678	p= 0.790	p= 0.430	p= 0.641	p= 0.728
YBÜ						
ARYB	28 (17-39)	18 (15-23)	20 (13-25)	7 (4-10)	60 (47-74)	34 (28-40)
GCYB	30 (20-40)	20 (15-25)	20 (16-25)	6 (4-10)	58 (45-71)	32,5 (24-40)
KVCYB	30 (18-37)	17 (13-20)	20 (15-22)	7 (2-9)	56 (51-70)	31 (24-40)
BSCYB	31 (17-36)	18 (13-22)	20 (16-24)	6(5-10)	58 (51-68)	34 (24-40)
	p= 0.197	p= 0.049**	p= 0.885	p= 0.876	p= 0.140	p= 0.145
Çalışma Yılı						
0-4 yıl	29,5 (18-36)	18 (13-22)	19,5 (13-25)	6 (2-9)	56,5 (51-66)	33 (27-40)
4-8 yıl	28 (17-37)	19 (13- 25)	20 (15-25)	7 (4-10)	58,5 (45-74)	33 (24-44)
8 ve üzeri	29 (17-40)	18 (15-25)	20 (15-25)	7 (4-10)	58 (47-69)	32 (24-40)
	p= 0.467	p= 0.611	p= 0.628	p= 0.463	p= 0.298	p= 0.724
YB Çalışma Yılı						
0-4 yıl	29 (17-40)	18 (13-25)	19 (13-25)	6 (2-10)	56 (45-71)	33 (24-40)
4-8 yıl	27 (17-37)	20 (13- 23)	20 (16-25)	7 (4-10)	60 (51-74)	33 (29-40)
8 ve üzeri	30 (20-39)	18 (15-23)	20 (15-24)	7 (4-10)	57 (47-69)	32 (24-40)
	p= 0.120	p= 0.378	p= 0.319	p= 0.076	p**= 0.020	p= 0.384
Çalışma Şekli						
Gündüz	32 (27 - 40)	22 (18-25)	22 (20-25)	8 (6-10)	60 (54-69)	40 (24-40)
Gündüz-gece	29 (17 - 39)	18 (13 - 25)	20 (13-25)	7 (2-10)	58 (45-74)	32 (24-40)
	p= 0.060	p= 0.057	p= 0.039*	p= 0.294	p= 0.501	p= 0.078

ARYB: Anestezi ve Reanimasyon Yoğun Bakım
 GCYB: Genel Cerrahi Yoğun Bakım
 KVCYB: Kalp Damar Cerrahisi Yoğun Bakım
 BSCYB : Beyin ve Sinir Cerrahisi Yoğun Bakım
 YB: Yoğun Bakım
 *= Mann-Whitney U Testi
 **= Kruskal Wallis Testi
 Tanımlayıcı istatistikler medyan (minimum-maksimum) şeklinde verilmiştir.

Tablo IV. Bireysel Yenilikçilik Ölçeği (BYÖ) ile Brikolaj Ölçeği Arasındaki İlişkinin Dağılımı

	Değişime Direnç	Fikir Önderliği	Deneyime Açıklık	Risk Alma	BYÖ Toplam
Brikolaj Ölçek Toplam	r= 0.186 p= 0.92	r= 0.434 p= 0.000	r= 0.488 p= 0.000	r= 0.375 p= 0.000	r= 0.391 p= 0.000

r; Spearman Korelasyon Katsayısı

Tartışma ve Sonuç

Bireylerin yenilikçilik davranışları yeniliklere yön veren en önemli unsurlardandır⁴¹. Sağlık alanının önemli çoğunluğunu oluşturan hemşirelerin de yenilikçi yaklaşımı benimseyerek bakım verdiği hastaların problemlerine çözüm bulabilmesi, bunun için gerekli bilgi ve donanımına sahip olması,

bilimsel bilgi ve klinik deneyimlerine ek olarak brikolaj aktivitelerini ve mevcut kaynakları kullanarak kaliteli bakımı sunabilmesi büyük bir önem arz etmektedir. Yapılan bu çalışma ile yoğun bakım hemşirelerin brikolaj ve yenilikçilik davranışları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmada hemşirelerin Brikolaj Ölçeği'nden aldıkları toplam puanın 33,44±4,51 olduğu görülmüştür. Brikolaj Ölçeği'nden alınabilecek en yüksek puanın 40 olacağı göz önünde bulundurulduğunda; hemşirelerin aldığı puan yüksek düzeyde brikolaj aktiviteleri gösterdiklerini ortaya koymaktadır. Konuyla ilgili; Öztaş ve ark. (2021) yaptıkları çalışmada hemşirelerin Brikolaj Ölçek toplam puanını 32.72 olarak saptamışlardır⁴⁰. Krontoft ve ark. (2017) çalışmalarında toplam ölçek puanına ait veriler verilmemekle birlikte katılımcıların %56.1'i brikolaj aktivitelerini 'her zaman' kullandıklarını ifade ederken

%15,2'si ise 'sıklıkla' kullandıklarını ifade etmiştir. Hemşirelerin brikolaj aktivitelerine yönelik davranışlarının değerlendirildiği bir çalışmada da hemşirelerin büyük çoğunluğunun bu davranışları gösterdikleri belirlenmiştir³¹. Bu doğrultuda araştırma sonucumuzun literatürle benzerlik taşıdığı görülmektedir.

Sağlık insan gücü arasında niceliksel olarak en büyük grubu oluşturan hemşirelerin yenilikçilik davranışlarının geliştirilmesi sağlık hizmetlerinde kalite, hasta güvenliği ve verimlilik kavramları ile ön plana çıkmıştır⁴². Hemşirelerin yenilikçilik davranışlarının geliştirilmesinin hemşirelik bakımının kalitesinin yanı sıra tıbbi tedavinin etkinliğinin ve iş verimliliğinin artırılmasını sağlayacağı belirtilmektedir²⁴. Araştırmaya katılan hemşirelerin BYÖ toplam puanı 58,62±5,61 olarak bulunmuştur. Hemşirelerin ölçek değerlendirmesine göre yenilikçilik algılarının 'sorgulayıcı' kategorisinde olduğu görülmektedir. Baksi ve ark. (2020), Türkiye'nin doğusunda yer alan bir ilin devlet hastanesinde çalışan 150 hemşire ile yaptıkları bir çalışmada; hemşirelerin BYÖ toplam puanı 70,71±9,79 olarak 'öncü' kategorisinde olduğu belirlenmiştir⁴³. Başka bir çalışmada hemşirelerin BYÖ toplam puan ortalaması 61,18±6,81 olarak 'sorgulayıcı' kategorisinde olduğu bulunmuştur⁴⁴. Literatür incelendiğinde hemşirelerin yenilikçilik davranışlarını belirlemeye yönelik Türkiye'de yapılan çalışmalarda hemşirelerin yenilikçilik davranışlarının çoğunlukla yüksek düzeyde olduğu bulunmuştur⁴⁵⁻⁴⁷. Başoğlu ve Edeer (2017) araştırmalarında; araştırmaya katılan hemşirelerden Y kuşağındaki hemşirelerinin X kuşağındaki hemşirelerden daha yenilikçi olduğunu saptamışlardır⁴⁸. Bireysel yenilikçilik puan ortalamasına göre Y kuşağı hemşireleri yeniliğe karşı "öncü" kategoride bulunurken, X kuşağı hemşireleri ve Y kuşağındaki hemşirelik öğrencileri ise "sorgulayıcı" kategoride olduğu belirlenmiştir⁴⁸. Porto ve Çatal (2020) tarafından yapılan araştırmada da, robotik cerrahi deneyimi olan katılımcıların çoğunluğu BYÖ'den daha yüksek ortalamalarla "sorgulayıcılar" ve "kuşkucular" kategorisinde, robotik cerrahi deneyimi olmayan katılımcıların çoğunluğunun ise "kuşkucular" ve "geleneğeçiler" kategorisinde yer aldığı tespit edilmiştir⁴⁹. Çalışma sonuçlarından yola çıkarak hemşirelerin bireysel yenilikçilik açısından sorgulayıcı ve öncü kategorisinde yer aldığı görülmektedir. Diğer yandan çalışma bulguları arasındaki farklılıkların; çalışmaya dahil edilen hemşirelerin bağımsız değişkenlerinin farklı olmasından kaynaklanabileceği ihtimalini akla getirmiştir.

Çalışmada cinsiyet değişkenine göre BYÖ'nün "deneyime açıklık", "risk alma" alt boyutları ve Brikolaj Ölçek toplam puanı ile anlamlı bir farklılık olduğu görülmüştür. Gürkan (2019) yaptığı çalışmada

BYÖ'nün "fikir önderliği", "risk alma" ve ölçek toplam puanı ile cinsiyet arasında anlamlı bir farklılık olduğunu bulmuştur⁴⁴. Bu çalışma bulgularının bizim çalışma sonucumuzu destekler nitelikte olduğu görülmektedir. Öztaş ve ark. (2021) yaptığı çalışmada Brikolaj Ölçeği toplam puanın kadın katılımcılar lehine anlamlı farklılık gösterdiğini ancak BYÖ puanlarının cinsiyet değişkenine göre farklılık göstermediğini bulmuşlardır⁴⁰. Himmet (2021) yaptığı çalışmada; cinsiyete göre hemşirelerin "deneyime direnç" alt boyutundan aldıkları puanlar bakımından anlamlı fark bulunmuş olup, erkek hemşirelerin puanının kadın hemşirelerden daha yüksek olduğunu saptamıştır⁵⁰. Aktaş (2018)'in çalışmasında erkek ve kadın hemşirelerin BYÖ puanlarında fark olmadığı tespit edilmiş olup, kadınların en yüksek puanı "fikir önderliği" alt boyutundan, erkeklerin en düşük puanı ise "değişime direnç" alt boyutundan aldıkları görülmüştür⁵¹. Literatürde bazı çalışma sonuçları incelendiğinde ise cinsiyetin bireysel yenilikçiliğin üzerinde bir etkisi olmadığı sonucu bulunmuştur⁵²⁻⁵⁵. Araştırmamızın sonuçları bu açıdan literatürle farklılık göstermektedir. Bu farklılığın örnekleme dahil edilen hemşirelerin çalıştıkları kurum, klinik, çalışma şartları, çalıştıkları alanda kullanılan teknoloji özellikleri vb. gibi değişkenlerin farklılıklarından kaynaklanabileceğini düşündürmüştür.

Bu çalışma sonucunda sadece gündüz vardiyasında çalışan yoğun bakım hemşirelerinin BYÖ "deneyime açıklık" alt boyutu puanı diğer hemşirelerden anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Aktaş (2018)'in yaptığı çalışmada; en yüksek puan ortalamasının çalışma şekli gündüz olan hemşirelerde risk alma alt boyutunda, en düşük puan ortalamasının ise çalışma şekli nöbet olan hemşirelerin değişime direnç alt boyutunda olduğu saptanmıştır⁵¹. Bir başka çalışmada ise hemşirelerin çalışma şekli ile BYÖ açık fikirlilik puanları ve değişime direnç puanları arasında anlamlı düzeyde farklılıkların olduğu görülmüştür⁵⁶. Çalışmalar arasındaki bu alt boyut puan farklılıkları ele alındığında, bizim çalışmamıza sadece yoğun bakım hemşirelerinin dahil edilmesi, gündüz çalışan yoğun bakım hemşirelerinin gündüz vardiyasında diğer çalışanlarla ve bölümlerle iletişim kurma ve kurumun kaynaklarına erişim durumunun daha fazla olması gibi etmenlerin etkili olabileceği düşünülmüştür.

Yapılan bu çalışma sonucunda; yoğun bakım hemşirelerinin meslekte çalışma yılı değişkeni ile Brikolaj Ölçeği toplam puanı arasında anlamlı bir fark saptanmazken, yoğun bakımda çalışma yılı 4-8 yıl olan hemşirelerin BYÖ toplam puanının diğer hemşirelere göre anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür. Çalışma bulgumuzla paralel olarak Öztaş ve ark. (2021) çalışmasında; hemşirelerin meslekteki görev yıllarına göre Brikolaj Ölçeği toplam puanları arasında anlamlı bir farklılık göstermediği belirlenmiştir⁴⁰. Diğer yandan; literatürde hemşirelerin

Hemşirelerin Brikolaj ve Yenilikçilik Davranışları

çalışma yıllarına göre bireysel yenilikçilik düzeylerinde anlamlı farklılıkların bulunmadığı çalışmalar yer almaktadır^{43,49,51,57}. Bu çalışmalardan farklı olarak; bizim çalışmamızda 4-8 yıl arası yoğun bakımda çalışan hemşirelerin, mesleki tükenmişlik durumlarının çok fazla olmaması, onların yenilikçilik davranışlarını arttırma isteğini olumlu olarak etkilemiş olabilir.

Doğanyigit Önal (2019)'ın yaptığı çalışmada; hemşirelerin kurumda çalışma yılı ile BYÖ açık fikirlilik puanları arasında anlamlı düzeyde farklılık olduğunu ve kurumda 5 yıldan fazla çalışanların açık fikirlilik puanları, 5 yıl ve altı çalışanlara göre anlamlı düzeyde yüksek çıkmıştır⁵⁶. Himmet (2021)'in yaptığı bir çalışmada ise meslekteki çalışma süresi 6-10 yıl arasında olan hemşirelerin BYÖ "risk alma" alt boyutu puanları, 11 yıl ve üzerinde çalışanlardan yüksek olduğu saptanmıştır⁵⁰. Araştırma bulgularımız, yukarıda verilen araştırma sonuçlarıyla benzer nitelik taşımamaktadır. Çalışmalar arasındaki farklılıkların, örnekleme alınan hemşirelerin çalıştıkları kurum ve bölümlerinin farklı olmasından kaynaklanabileceğini akla getirmiştir.

Araştırma kapsamına alınan hemşirelerin görev yaptıkları yoğun bakım ünitesi değişkenine göre, Brikolaj Ölçeği puanları arasında farklılık bulunmamıştır. Brikolaj Ölçeği ile yapılmış çalışmalarda görev yapılan yoğun bakım ünitesine ilişkin herhangi bir değerlendirmeye rastlanılmamıştır. Diğer yandan, Genel Cerrahi Yoğun Bakım Ünitesinde çalışan hemşirelerin BYÖ "fikir önderliği" alt boyutu puanı diğer yoğun bakım ünitelerinde çalışan hemşirelere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada özellikli birimlerde (acil/ameliyathane/yoğun bakım) çalışan hemşirelerin diğer birimlere göre bireysel yenilikçilik düzeyleri daha yüksek bulunmuştur⁵². Bu çalışma sonucuyla benzer olarak literatürde yer alan bazı çalışmalarda da risk almayı gerektiren, kaynak kullanımı ve malzeme yetersizliğinin çok olduğu, rutin bir işleyişi olmayan, karmaşık birimlerin, çalışanları yeni yöntemler ve çözümler arayışına sürükleyerek bireysel yenilikçiliği pozitif yönde etkilediği belirtilmektedir⁵⁸⁻⁶⁰. Çalışmamıza katılan Genel Cerrahi Yoğun Bakım Ünitesinde çalışan hemşirelerin, diğer yoğun bakım ünitelerinde çalışan hemşirelere göre yenilikçilik düzeylerinin yüksek olmasının nedeninin; hemşirelerin eğitim durumları, birimde çalışmaktan duydukları memnuniyet ve kullandıkları teknolojik uygulamalar vb. gibi etkenlerden kaynaklanabileceğini düşündürmüştür.

Çalışmaya dahil edilen yoğun bakım hemşirelerinin medeni ve eğitim durumları ile BYÖ ve Brikolaj Ölçeği puanları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Literatürde hemşirelerin medeni durumlarına göre bireysel yenilikçilik düzeylerinde anlamlı bir farklılık bulunmayan çalışmalar yer

almaktadır^{43,49,51,52,61}. Ancak yapılan bir çalışmada evli olan hemşirelerin BYÖ "açık fikirlilik" alt boyut puanı, bekar olan hemşirelere göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur⁵⁶. Diğer yandan, yapılan bir çalışmada Brikolaj Ölçeği toplam puan ortalaması, doktora eğitim düzeyindeki hemşirelerde daha yüksek olarak belirlenmiştir⁴⁰. Yapılan bazı çalışmalarda ise hemşirelerin eğitim düzeylerinin yenilikçilik davranışlarını etkilemediği sonucuna ulaşılmıştır^{40,43,49,52,57,62}. California'da 251 hemşire üzerinde yapılan bir çalışmada da hemşirelerin eğitim düzeylerinin yenilikçi davranışı pozitif yönde etkilediği belirtilmiştir⁶³. Çalışmalar arasındaki bu farklılıklar; çalışmaların yapıldığı ülkelerin ve çalışma örneklemelerinin niteliğindeki farklılıklardan kaynaklanabileceği şeklinde değerlendirilmiştir.

Kavaklı ve ark., (2009) yoğun bakım bilgi ve uygulamaları, bilim ve teknolojideki gelişmelere paralel olarak her geçen gün hızla değiştiği için yoğun bakım hemşiresinin yenilikleri yakından takip etmesi gerektiğini belirtmişlerdir⁶⁴. Yaptığımız bu çalışma sonucunda; hemşirelerin yenilikçilik davranışları ile brikolaj aktiviteleri arasında pozitif yönde zayıf bir ilişki olduğu bulundu. Literatürde; brikolajın kaynak kısıtlılığının üstesinden gelerek mevcut kaynakları kullanmakla birlikte yenilik yapmakla yakından ilişkili olduğu belirtilmektedir^{32,33}. Diğer yandan, hemşirelerin yenilikçi yaklaşımı benimseyerek bakım verdiği hastaların problemlerine çözüm bulabilmesi, bunun için gerekli bilgi ve donanımına sahip olması ve mevcut kaynakları kullanarak kaliteli bakımı sunabilmesi gerektiği vurgulanmaktadır³⁴. Bu bilgilerden yola çıkarak; yoğun bakım gibi ileri teknolojiye sahip cihazlarla donatılmış ünitelerde çalışan yoğun bakım hemşirelerinin yenilikçilik davranışları ile brikolaj aktiviteleri arasında ilişkinin bulunması beklendik bir bulgu olarak yorumlanmıştır.

Yapılan bu çalışma sonucunda; yoğun bakım hemşirelerinin brikolaj ve yenilikçilik davranışları arasında pozitif yönde bir ilişkinin olduğu, hemşirelerin cinsiyet, çalıştıkları yoğun bakım birimi, çalışma vardiya şekli, yoğun bakımda çalışma yılı değişkenlerinin yenilikçilik, sadece cinsiyet değişkeninin ise brikolaj davranışlarını etkilediği bulundu. Diğer yandan, hemşirelerin medeni durum, eğitim düzeyi ve meslekte toplam çalışma yılı değişkenlerinin ise brikolaj ve yenilikçilik davranışlarını etkilemediği görüldü. Bu sonuçlar doğrultusunda; yenilikçiliğin geliştirilmesiyle ilgili kurum içi teşviklerinin sağlanması ve eğitimlerin yaygınlaştırılması, hemşirelerin yaptıkları yeniliklerde motive edilmesi, daha çok desteklenip ödüllendirilmesi ve kurumların hemşireleri lisansüstü programlara dahil olmaları için teşvik edici tutumları sergilemelidir. Ayrıca hemşirelerin araştırmalara ve diğer etkinliklere katılımı konusunda çalıştıkları kurumlar tarafından fırsat verilmesi, yeterli zaman ve

kaynak sağlanması önerilmektedir. Lisans düzeyindeki hemşirelik eğitiminde yenilikçi düşünce, davranış, kişisel gelişimi sağlayacak, teknolojiye uyum düzeyini artıracak ve olumlu tutum geliştirecek müfredatların oluşturulması, öğretim elemanları tarafından öğrencilerin yenilikçi kurslar, projeler ve akademik seminerlere katılımı konusunda teşvik edilmesi de önerilir.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Araştırma ve Yayın Etik Kurulu
Onay Tarihi: 1 Aralık 2021
Karar No: 2021-10

Araştırmacı Katkı Beyanı:

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

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Bu makaleye herhangi bir kurum ya da kişi tarafından finansal destek sağlanmamıştır. Çalışmaya katılan tüm hemşirelere teşekkür ederiz.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

- Olausson S, Lindahl B, Ekebergh M. A phenomenological study of experiences of being cared for in a critical care setting: the meanings of the patient room as a place of care. *Intensive Crit Care Nurs.* 2013; 29: 234-243. doi: 10.1016/j.iccn.2013.02.002.
- Society of Critical Care Medicine, 2016; <https://www.sccm.org/Home>. Erişim Tarihi: 02.01.2022
- Marshall J, Bosco L, Athikari N, et al. What is an intensive care unit? A report of the task force of the World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine. *Journal of Critical Care.* 2017; 37: 270-276. doi: 10.1016/j.jccr.2016.07.015.
- Inoue S, Hatakeyama J, Kondo Y. et al. Post-intensive care syndrome: its pathophysiology, prevention, and future directions. *Acute Med Surg.* 2019; 6(3): 233-246. doi: 10.1002/ams2.415.
- Abuatiq A, Burkard J, Clark MJ. Literature review: patients and health care providers' perceptions of stressors in critical care units. *Dimens Crit Care Nurs.* 2013; 32: 22-27. doi: 10.1097/DCC.0b013e31826199a0.
- Choi J, Tate JA., Rogers MA, Donahoe MP, Hoffman LA. Depressive symptoms and anxiety in intensive care unit (ICU) survivors after ICU discharge. *Heart Lung.* 2016; 45: 140-146. doi: 10.1016/j.hrtlng.2015.12.002.
- Biberoğlu K. Yoğun bakım infeksiyonları: tanımlar, epidemiyoloji ve risk faktörleri. *Yoğun Bakım Dergisi.* 2003; 2: 73-80.
- Kumsar AK, Yılmaz FT. Yoğun bakım ünitesinin yoğun bakım hastası üzerindeki etkileri ve hemşirelik bakımı. *Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi.* 2013; 10: 56-60.
- Johansen ML, O'Brien JL. Decision making in nursing practice: A concept analysis. *Nursing Forum.* 2016; 1: 40-48. doi:10.1111/nuf.12119.
- Vicdan N, Özer Z. Yoğun bakım hemşirelerinde önemli bir özellik: eleştirel düşünme. *Türk Kardiyol. Dern. Kardiyovasküler Hemşirelik Dergisi.* 2011; 1(2): 7-11. doi: 10.5543/khd.2011.002.
- Korhan EA, Hakverdioğlu-Yönt G, Demiray A., Akça A, Eker A. Yoğun bakım ünitesinde hemşirelik tanımlarının belirlenmesi ve NANDA tanılarına göre değerlendirilmesi. *Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi.* 2015; 5(1): 16-21.
- Nibbelink CW, Brewer BB. Decision-making in nursing practice: An integrative literature review. *J Clin Nurs.* 2018; 27(5-6): 917-928. doi: 10.1111/jocn.14151.
- Feeley K, Gardner A. Sedation and analgesia management for mechanically ventilated adults: literature review, case study and recommendations for practice. *Australian Critical Care.* 2006; 19: 73-77. doi: 10.1016/S1036-7314(06)80012-3.
- Walkera N, Gillen P. Investi gating nurses' perceptions of their role in managing sedation in intensive care: an exploratory study. *Intensive Crit Care Nurs.* 2006; 22(6): 338-45. doi: 10.1016/j.iccn.2006.03.008.
- Aktaş YY, Koraş K, Karabulut N. Yoğun bakım hemşirelerinin teknolojiye ilişkin tutumları. *Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi.* 2017; 4(2): 36-48.
- Kulikowski CA, Shortliffe EH, Currie LM. et al. AMIA Board white paper: Definition of biomedical informatics and specification of core competencies for graduate education in the discipline. *Journal of the American Medical Informatics Association.* 2012; 19(6): 931-938. doi: 10.1136/amiainjnl-2012-001053.
- Cansoy R. Uluslararası çerçevelere göre 21. yüzyıl becerileri ve eğitim sisteminde kazandırılması. *İnsan ve Toplum Bilimleri Araştırmaları Dergisi.* 2018; 7(4): 3112-3134. doi: 10.15869/itobiad.494286.
- Kelley T. Emergence of nursing innovation influenced by advances in informatics and health it. *Nurse Leader.* 2019; 17(6): 531-536. doi:10.1016/j.mnl.2019.09.012.
- Kaya N, Turan N, Aydın GÖ. A concept analysis of innovation in nursing. *Procedia-Social and Behavioral Sciences.* 2015; 195: 1674-1678. doi:10.1016/j.sbspro.2015.06.244.
- Messick A, Borum C, Stephens N. et al. Creating a culture of continuous innovation. *Nurse Leader.* 2019; 17(4): 352-355. doi:10.1016/j.mnl.2018.10.005.
- International Council of Nurses. Delivering quality, serving communities: nurses leading care innovations 2009. <http://www.icn.ch/publications/2009-delivering-quality-serving-communitiesnursesleading-care-innovations/> Erişim tarihi: 20.01. 2022.
- Clifton JM, Roberts LA. Innovation in faculty practice: A college of nursing and juvenile justice collaboration. *Journal of Professional Nursing.* 2016; 32(2): 94-99. doi:10.1016/j.profnurs.2015.10.007.
- Li-Ying J, Paunova M, Egerod I. Knowledge sharing behaviour and intensive care nurse innovation: The moderating role of control of care quality. *Journal of Nursing Management.* 2016; 24(7): 943-953. doi: 10.1111/jonm.12404.
- Weng RH, Chen WP, Huang CY, Hung CH, Hsu CT. Can nurse innovation improve customer perception of service quality and experience? *Molecular Ecology.* 2016; 25(13-14): 1950-1961. doi.org/10.1111/jocn.13214.
- Hughes F. Nurses at the forefront of innovation. *Int Nurs Rev.* 2006; 53(2): 94- 101. doi: 10.1111/j.1466-7657.2006.00463.x.
- Lin CL, Wang YN, Tsai HM. Innovative thinking in nursing practice. 2013; 60(2): 97-102. doi: 10.6224/JN.60.2.97.
- White KR, Pillay R, Huang X. Nurse leaders and the innovation competence gap. *Nursing Outlook.* 2016; 64(3): 255-261. doi:10.1016/j.outlook.2015.12.007.
- Dayyhoff N, Moore P. Entrepreneurial clinical nurse specialists. *Innovators of patient care. Clinical Nurse Specialist.* 2002; 16(5): 274-276. doi: 10.1097/00002800-200209000-00012.
- Kemer SA, Altuntaş S. Bireysel yenilikçilik ölçeği'nin hemşireliğe uyarlanması: Türkçe geçerlik- güvenilirlik çalışması.

Hemşirelerin Brikolaj ve Yenilikçilik Davranışları

- Hemşirelik Eğitim ve Araştırma Dergisi. 2017; 14(1): 52-61. doi:10.5222/HEAD.2017.052.
30. Shanker R, Bhanugopan R, Heijden B, Farrell M. Organizational climate for innovation and organizational performance: The mediating effect of innovative work behavior. *Journal of Vocational Behavior*. 2017; 100: 67-77. doi: 10.1016/j.jvb.2017.02.004.
 31. Krontoft A, Fuglsang L, Kronborg H. Innovation activity among nurses: the translation and preliminary validation of the bricolage measure - a mixed-method study. *Nord J Nurs Res*. 2017; 1-9. doi:10.1177/2F2057158517733931.
 32. Salunke S, Weerawardena J, Mccoll-Kennedy JR. Competing through service innovation: the rol of bricolage and entrepreneurship in project-oriented firms. *J Bus Res*. 2013; 66(8): 1085-1097. doi: 10.1016/j.jbusres.2012.03.005.
 33. Agarwal N, Grottke M, Mishra S, Brem Alexander. A systematic literature review of constraint-based innovations: State of the art and future perspectives. *IEEE Trans Eng Manag*. 2017; 64(1): 3-15. doi: 10.1109/TEM.2016.2620562.edr.
 34. Gobbi M. Nursing practice as bricoleur activity: a concept explored. *Nursing Inquiry*. 2005; 12(2): 117-125. doi: 10.1111/j.1440-1800.2005.00261.x.
 35. Maniago JD. Practice change and bricolage in nursing: A literature review. *Int J Nurs Sci*. 2018; 8(1): 1-7. doi:10.5923/j.nursing.20180801.01.
 36. Hurt HT, Joseph K, Cook CD. Scales for the measurement of innovativeness. *Human Communication Research*. 1977; 4(1): 58-65.
 37. Kılıçer K, Odabaşı HF. Bireysel yenilikçilik ölçeği (BYÖ): Türkçe uyarılma, geçerlik ve güvenilirlik çalışması. *Hacettepe Üniversitesi Eğitim Fakültesi Derg*. 2010; 38: 150-64.
 38. Senyard J, Baker T, Steffens P, Davidsson P. Bricolage as a path to innovativeness for resource-constrained new firms. *J Prod Innov Manag*. 2014; 31(2): 211-230. <https://doi.org/10.1111/jpim.12091>.
 39. Öztaş B, Kurt G, Gezginci E, Bağcıvan G. Öztaş brikolaj ölçeği'nin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması. 1. Uluslararası İnovatif Hemşirelik Kongresi: İstanbul. 2018.
 40. Öztaş B, Kurt G, Gezginci E, Bağcıvan G. Adaptation of bricolage scale to Turkish: validity and reliability study. *J Educ Res Nurs*. 2021; 18(1): 18-23. doi: 10.5152/jrn.2021.68916.
 41. Gürkan GÇ, Demiralay T. Bireysel yenilikçiliğin çalışanın yenilikçi davranışı üzerindeki etkisinde içsel motivasyonun aracılık rolü: Türkiye'de cerrahlar örneği. *Girişimcilik ve İnovasyon Yönetim Dergisi*. 2017;6(1):65-90.
 42. Xerri MJ, Brunetto Y. Social exchange and innovative behaviour of nursing employees: A hierarchical linear examination. *IRSPM*. 2012.
 43. Baksi A, Sürücü HA, Kurt G. Hemşirelerin bireysel yenilikçilik davranışları ve bu davranışları etkileyen faktörlerin incelenmesi. *ACU Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2020; 11(2): 310-315. doi: 0.31067/0.2020.269.
 44. Gürkan P. Bir Eğitim Araştırma Hastanesinde Görev Yapan Hemşirelerin Bireysel Yenilikçilik Düzeyleri Ve Teknolojiye Bakış Açılarının İncelenmesi (Yüksek Lisans Tezi). İstanbul: Okan Üniversitesi; 2019.
 45. Turgut E, Memduh B. Çalışanların yenilikçi davranışları üzerinde sosyal sermaye ve yenilikçi iklimin rolü: Sağlık sektöründe bir araştırma. *Kara Harp Okulu Bilim Dergisi*. 2013; 23(2): 101-124.
 46. Sönmez B, Yıldırım A. The mediating role of autonomy in the effect of pro-innovation climate and supervisor supportiveness on innovative behavior of nurses. *European Journal of Innovation Management*. 2019; 22: 41-58. doi: 10.1108/EJIM-05-2018-0088.
 47. Sönmez B, İspir Ö, Önal M, Emiralioğlu R. Turkish psychometric properties of the innovative behavior inventory and innovation support inventory: a model analysis on nurses. *Nursing Forum*. 2019; 54: 254-262. doi: 10.1111/nuf.12325.
 48. Başoğlu M, Edeer AD. X ve Y kuşağındaki hemşirelerin ve hemşirelik öğrencilerinin bireysel yenilikçilik farkındalıklarının karşılaştırılması. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2017; 6(4): 77-84.
 49. Potro ST. Türkiye'deki Ameliyathane Hemşirelerinin Robotik Cerrahi Deneyimlerinin Ve Bireysel Yenilikçilik Özelliklerinin İncelenmesi (Yüksek Lisans Tezi). Antalya: Akdeniz Üniversitesi; 2020.
 50. Himmet S. Cerrahi Hemşirelerinin Bireysel Yenilikçilik Ve Profesyonellik Düzeylerinin Kanıta Dayalı Hemşireliğe Yönelik Tutumlarına Etkisi (Yüksek Lisans Tezi). İstanbul: Medipol Üniversitesi; 2021.
 51. Aktaş S. Hemşirelerde Bireysel Yenilikçilik Ve Kurumsal Bağlılık Durumları Arasındaki İlişkinin Belirlenmesi (Yüksek Lisans Tezi). İstanbul: Okan Üniversitesi; 2018.
 52. Çakın A. Hemşirelerin Bireysel Yenilikçilik Düzeylerinin Değişime Karşı Tutumlarına Etkisinin İncelenmesi (Yüksek Lisans Tezi). Manisa: Manisa Celal Bayar Üniversitesi; 2019.
 53. Çuhadar C, Bülbül C, Ilgaz G. Öğretmen adaylarının bireysel yenilikçilik özellikleri ile teknopedagojik eğitim yeterlikleri arasındaki ilişkinin incelenmesi. *İlköğretim Online*. 2013; 12(3): 797-807.
 54. Özgür H. Bilişim teknolojileri öğretmen adaylarının eleştirel düşünme eğilimleri ile bireysel yenilikçilik özellikleri arasındaki ilişkinin çeşitli değişkenler açısından incelenmesi. *Mersin Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi*. 2013; 9(2): 409-420. doi: 10.17860/efd.33094.
 55. Sürme Y, Efe YS, Ceyhan Ö, Korkut S, Caner N. Do individual innovation characteristics affect readiness online learning?. *Journal of Higher Educa on and Science*. 2019; 9(2): 342-348. doi: 10.5961/jhes.2019.336
 56. Doğanıyğit Önal A. Hemşirelerde Yenilikçi Davranışı Yordayıcı Faktörlerin İncelenmesi (Yüksek Lisans Tezi). Bolu: Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi; 2019.
 57. Çetin Y. Yönetici Hemşirelerin Yenilikçi Davranışlarının Örgütsel Vatandaşlığa Etkisi (Yüksek Lisans Tezi). Malatya: İnönü Üniversitesi; 2017.
 58. De Jong JPJ, Den Hartog DN. How leaders influence employees' innovative behaviour. *European Journal of Innovation Management*. 2007; 10(1): 41-64.
 59. Sönmez B, Yıldırım A. Bir üniversite hastanesinde çalışan hemşirelerin yenilikçi davranışları ve yenilikçi davranışlarını etkileyen faktörlere ilişkin görüşlerinin belirlenmesi: Nitelsel bir çalışma. *Sağlık ve Hemşirelik Yönetimi Dergisi*. 2014; 2(1): 49-59. doi:10.5222/SHYD.2014.049.
 60. Yılmaz FT, Şen HT, Demirkaya F. Başhemşirelerin yenilikçilik ve risk alma davranışlarının belirlenmesi. *Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2014; 3(3): 147-154.
 61. Sarıköse S. Hemşirelerin Bireysel, Mesleki ve Çalışma Ortamı Özellikleri İle Dönüşümcü Liderliğin Bireysel Yenilikçilik Düzeylerine Etkisi (Yüksek Lisans Tezi). İstanbul: Koç Üniversitesi; 2019.
 62. Zengin H, Tiryaki Ö, Çınar N. Hemşirelikte yenilikçilik ve ilişkili faktörler. *Sağlık ve Hemşirelik Yönetimi Dergisi*. 2019; 3(6): 207-217. doi:10.5222/SHYD.2019.74745.
 63. Bunpin JJD, Chapman S, Blegen M, Spetz J. Differences in innovative behavior among hospital-based registered nurses. *The Journal of Nursing Administration*. 2016; 50(1): 28-35. doi: 10.1097/NNA.0000000000000310.
 64. Kavaklı Ö, Uzun Ş, Arslan F. Yoğun Bakım Hemşirelerinin profesyonel davranışlarının belirlenmesi. *Gülhane Tıp Dergisi*. 2019; 51: 168173.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

İntratekal Gadolinyumlu Manyetik Rezonans Myelografide THRIVE Sekansının Katkısı

Rifat ÖZPAR¹, Ömer Fatih NAS¹, Mehmet Fatih İNECİKLİ¹, Gökhan ÖNGEN¹,
Emel OĞUZ-AKARSU², Bahattin HAKYEMEZ¹

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

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

ÖZET

İntratekal Gadolinyumlu Manyetik Rezonans Myelografi (İG-MRM) spontan intrakraniyal hipotansiyonun (SİH) etyolojisini araştırmak için yapılan bir inceleme yöntemidir. İncelemede genellikle yağ baskılı 2 boyutlu T1A turbo spin eko (2B-T1A TSE) sekansı tercih edilmektedir. "T1-weighted high-resolution isotropic volume examination" (THRIVE) sekansı; yüksek çözünürlüklü yağ baskılı T1 görüntüleme imkanı sunan, yeni nesil 3 boyutlu gradient eko (GRE) görüntüleme tekniğidir. Bu çalışmada; THRIVE sekansının intrakraniyal hipotansiyon ile ilişkili İG-MRM bulgularını saptamadaki tanılabilir başarılarını 2B-T1A TSE ile karşılaştırarak değerlendirmeyi amaçladık. Mart 2018 – Kasım 2019 tarihleri arasında klinik ve radyolojik bulgularına göre SİH tanısı konan ve İG-MRM yapılan 16 hasta dahil edildi. 2B-T1A TSE ve THRIVE sekansları; servikal, torakal ve lomber düzeydeki beyin omurilik sıvısı (BOS) opasifikasyon düzeyleri, tekniklerin her birinde saptanan epidural BOS kolleksiyonu, dural defekt ve meningeal divertikül bulgularının sayısı açısından karşılaştırıldı. Servikal ve torakal düzeyde THRIVE sekansındaki BOS opasifikasyon düzeyi 2B-T1A TSE'ye göre anlamlı düzeyde daha düşüktü ($p<0,05$). THRIVE sekansında 2B-T1A TSE'ye göre anlamlı ölçüde daha çok sayıda dural defekt ($33 - 15, p=0,001$) ve meningeal divertikül ($20 - 4, p=0,027$) saptandı. Lomber düzeydeki opasifikasyon ve saptanan epidural BOS kolleksiyon sayısı yönünden her iki tetkik arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). SİH olgularının İG-MRM'sinde THRIVE sekansının kullanımı ile küçük dural defektler ve meningeal divertiküller rutin sekanslara göre daha kolay saptanabilir. Ancak sekansın gradient eko tabanlı olması nedeni ile özellikle servikal ve torakal düzeyde BOS alanları yeterince opasifiye olmayabilir.

Anahtar Kelimeler: Gadolinyum. Mr myelografi. Thrive. İntrakraniyal hipotansiyon.

Contribution of THRIVE Sequence in Magnetic Resonance Myelography with Intrathecal Gadolinium

ABSTRACT

Magnetic Resonance Myelography with Intrathecal Gadolinium (IG-MRM) is an examination method to investigate the etiology of spontaneous intracranial hypotension (SIH). In the examination, the fat suppressed 2-dimensional T1-weighted turbo spin echo (2D-T1W TSE) sequence is generally preferred. "T1-weighted high-resolution isotropic volume examination" (THRIVE) sequence is a new generation 3D gradient echo (GRE) imaging technique that offers high resolution fat-suppressed T1 imaging. We aimed to evaluate the diagnostic success of the THRIVE sequence in detecting IG-MRM findings associated with intracranial hypotension by comparing it with the 2D-T1W TSE. Sixteen patients who were diagnosed with SIH according to their clinical and radiological findings and underwent IG-MRM between March 2018 and November 2019 were included. 2D-T1A TSE and THRIVE sequences were compared for cerebrospinal fluid (CSF) opacification grade at the cervical, thoracic, and lumbar levels, and counts of epidural CSF collections, dural defects, and meningeal diverticula. CSF opacification grades in THRIVE sequence at cervical and thoracic levels were significantly lower than 2D-T1W TSE ($p<0,05$). Significantly more dural defects ($33-15, p=0,001$) and meningeal diverticula ($20-4, p=0,027$) were detected in the THRIVE sequence than in the 2D-T1W TSE. There was no significant difference between the two examinations in terms of opacification at the lumbar level and the number of epidural CSF collections detected ($p>0,05$). Small dural defects and meningeal diverticula may be detected more easily using THRIVE sequence in IG-MRM of SIH cases when compared with routine sequences. However, since THRIVE is a gradient echo-based sequence, CSF areas may not be sufficiently opacified, especially at the cervical and thoracic level.

Key Words: Gadolinium. Mr myelography. Thrive. İntrakraniyal hypotension.

Geliş Tarihi: 04.Temmuz.2022

Kabul Tarihi: 04.Ağustos.2022

Dr. Rifat ÖZPAR
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Radyoloji Anabilim Dalı,
Nilüfer/BURSA
Tel.: +90 532 578 33 86
E-posta: rifatozpar@uludag.edu.tr

Yazarların ORCID Bilgileri:

Rifat ÖZPAR: 0000-0001-6649-9287

Ömer Fatih NAS: 0000-0001-6211-4191

Mehmet Fatih İNECİKLİ: 0000-0002-9796-8223

Gökhan ÖNGEN: 0000-0002-7348-0813

Emel OĞUZ-AKARSU: 0000-0002-0465-4218

Bahattin HAKYEMEZ: 0000-0002-3425-0740

Spontan intrakraniyal hipotansiyon (SİH); toplumun %1'inden daha azında görülen, ortostatik baş ağrısı, düşük beyin-omurilik sıvısı (BOS) basıncı ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) pakimeningeal boyanma ile bulgu veren bir tablodur¹. Etiyolojisinde genellikle BOS'un spinal düzeyde tekal kesenin dışına kaçıışı bulunmaktadır. Diğer nedenler; travma, cerrahi, bağ doku hastalığı, dehidratasyon ve üremidir². Tanısı; klinik ve radyolojik olarak düşük BOS basıncının ortaya konması ile gerçekleştirilir.

SİH için yapılan görüntülemelerde başlıca amaç hastalık tanısını koymaktır. Bu amaçla intravenöz kontrastlı beyin MRG tercih edilmektedir³. Ayrıca aynı hastalığa bağlı tonsiller herniasyon, venöz sinüs trombozu gibi komplikasyonlar da görüntüleme ile saptanabilir⁴. Görüntülemenin bir diğer amacı kaçak lokalizasyonunu saptamaktır. Bu sayede konservatif tedaviye yanıtız olgularda hedefe yönelik epidural kan yaması veya cerrahi onarım gibi tedaviler gerçekleştirilebilir⁵. Bu amaçla myelografi yöntemleri tercih edilmektedir⁶. İntratekal Gadolinyumlu Manyetik Rezonans Myelografi (İG-MRM); spontan intrakraniyal hipotansiyonun etiyojisini araştırmak için yapılan bir inceleme yöntemidir⁷. Diğer myelografi yöntemlerinin aksine iyonizan radyasyon riski taşımaz⁸. İntratekal aralığa gadolinyum enjeksiyonunu takiben tüm spinal MRG incelemesi yapılır. İncelemede yağ baskılı T1 ağırlıklı (YB T1A) sekansları kullanılır. BOS'un epidural bölgeye ve spinal kanal çevresindeki diğer yumuşak doku kompartmanlarına geçişi araştırılır⁸.

Spinal MRG'de yağ baskılı T1A görüntüleme yapmak için genellikle yağ baskılı 2 boyutlu T1A turbo spin eko (2B-T1A TSE) teknikleri kullanılır. T1-weighted high-resolution isotropic volume examination (THRIVE) sekansı; yüksek çözünürlüklü yağ baskılı T1 görüntüleme imkanı sunan, 3 boyutlu gradient eko (GRE) görüntüleme tekniğidir. Bu sekans ile geleneksel yöntemler ile kıyaslandığında 1mm ve altındaki daha ince kesit kalınlıklarında YB T1A görüntüleme yapılabilir [9]. Bu sayede SİH ile ilişkili olduğu ifade edilen epidural BOS kolleksiyonları, BOS-venöz fistül, dural defekt ve meningeal divertikül gibi bulgular daha iyi şekilde saptanabilir¹⁰.

Bu çalışmada; THRIVE sekansının SİH ile ilişkili İG-MRM bulgularını saptamadaki tanısız başarısını 2B-T1A TSE ile karşılaştırarak değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamızın etik kurul onayı bulunmaktadır (Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu, Karar No: 2019-19/31, Karar Tarihi: 20/11/2019).

Hasta Seçimi

Çalışmaya Mart 2018 – Kasım 2019 tarihleri arasında klinik ve radyolojik bulgularına göre SİH tanısı konan, İG-MRM yapılan ve İG-MRM'de aksiyel ve sagittal planda 2B-T1A TSE ve sagittal planda THRIVE sekansı alınan 16 hasta dahil edildi. Klinik değerlendirmede; "International Classification of Headache Disorders, 3rd edition" kriterleri göz önünde bulunduruldu¹². Radyolojik değerlendirmelerde intrakraniyal hipotansiyon için tanımlanmış bilateral diffüz dural boyanma, venöz sinüs dilatasyonu, subdural effüzyon-hemoraji, sellar diyaframdaki elevasyon, pontomezensefalik açılı bulgularından en az ikisinin görülmesi anlamlı olarak kabul edildi. Yukarıda tanımlanan klinik ve radyolojik bulgularında eksiklik veya uyumsuzluk olan, İG-MRM sekanslarında eksiklik bulunan ve 18 yaşından küçük olgular çalışma dışı bırakıldı. Tüm olgulardan aydınlatılmış onam alındı.

İG-MRM Tekniği

1 mL meglumin gadoterat (Dotarem®) tüm olgularda floroskopi kılavuzluğunda intratekal yolla uygulandı. Sol yan dekübit pozisyonundaki olguda floroskopi ile L3-4 seviyesi belirlendi. Bu düzeyden 22G spinal iğne ile subaraknoid boşluğa erişim sağlandı. İğne ucundan BOS gelişinin görülmesini takiben kontrast madde enjekte edildi. Subaraknoid boşluğa uygun şekilde yayılım görüldükten sonra iğne çıkartıldı ve girişim sonlandırıldı. Enjeksiyondan sonraki 1. Saatte 3-Tesla MR cihazında (Achieva TX®, Philips, Best, Netherlands) görüntülemeler yapıldı. İG-MRM'de 2B-T1A TSE sekansı aksiyel ve sagittal planda, THRIVE sekansı sagittal planda servikal, torakal ve lomber bölgeler için foramen magnumdan S3 düzeyine dek elde edildi. Sekans parametreleri tablo I'de ayrıntılı olarak belirtilmiştir.

Tablo I. MRG sekans parametreleri.

	2B-T1A TSE	THRIVE
Plan	Aksiyel - Sagittal	Sagittal
2-Boyut/3-Boyut	2-Boyut	3-Boyut
TR (msn)	540	4,9
TE (msn)	8	2,2
Flip Açısı (°)	90	10
Kesit kalınlığı (mm)	4 mm	1 mm
Voksel boyutu	0,8mm x 1mm x 4mm	1mm x 1mm x 1mm
Gap	0 mm	0 mm
NEX	2	2
Yağ Baskılama	SPIR	SPAIR
Paralel Görüntüleme	SENSE	SENSE
Hızlandırma Faktörü	2	2
Toplam Süre (dk)	16:29	08:36

Görüntülerin Değerlendirilmesi

Tüm görüntüler nöroradyoloji alanında 20 yıl ve 5 yıl deneyime sahip iki gözlemci tarafından retrospektif olarak değerlendirildi. Gözlemciler çalışma

MR Myelografide THRIVE Sekansı

sonuçlarına kördü. Değerlendirmelerde ilk başta her iki gözlemci ayrı incelemelerde bulundu. Aynı olgulara ait farklı şekilde değerlendirilen bulgular için görüntüler ortak olarak tekrar değerlendirildi ve gözlemcilerin ortak konsensüsü son karar olarak kabul edildi. 2B-T1A TSE ve THRIVE yöntemleri için servikal, torakal ve lomber bölgelerdeki tekal kese BOS opasifikasyon düzeyi belirlendi. Bu değerlendirme için spinal kordun optimal olarak gri renkte görüldüğü uygun pencere ayarı yapıldı. İG-MRM'de siyah renkteki BOS Düzey 1 opasifikasyon, koyu gri renk Düzey 2 opasifikasyon, spinal kord ile benzer düzeydeki gri renk Düzey 3 opasifikasyon, spinal korda göre daha açık gri renk Düzey 4 opasifikasyon ve beyaz renk Düzey 5 opasifikasyon olarak kabul edildi. Sonrasında 2B-T1A TSE ve THRIVE tekniklerinin her biri epidural BOS kolleksiyonu, dural defekt, meningeal divertikül ve BOS – venöz fistül varlığı yönünden incelendi.

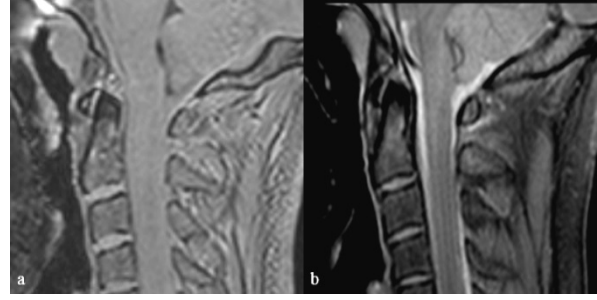
Verilerin İstatistiksel Analizi

Tüm olgulara ait yaş ve cinsiyet bulguları kaydedildi. 2B-T1A TSE ve THRIVE tekniklerinin her birinde servikal, torakal ve lomber düzeydeki BOS opasifikasyon düzeyleri, tekniklerin her birinde saptanan epidural BOS kolleksiyonu, dural defekt ve meningeal divertikül bulgularının sayısı ve seviyesi kaydedildi. Demografik veriler için frekans ve tanımlayıcı istatistik bulguları tanımlandı. 2B-T1A TSE ve THRIVE sekansları; servikal, torakal ve lomber düzeylerin her biri için opasifikasyon düzeyleri, epidural BOS kolleksiyonu sayısı, dural defekt sayısı ve meningeal divertikül sayısı yönünden Wilcoxon Eşleştirilmiş Çiftler testi ile karşılaştırıldı. Anlamlılık düzeyi $p=0,05$ olarak kabul edildi. Tüm istatistiksel analizler SPSS 23.0 (IBM Corp, Armonk, NY, USA) programında yapıldı.

Bulgular

Olguların ortalama yaşı $39,8 \pm 14,3$ (20 – 61)'di. %81,2 (13/16) olgu kadın, %18,8 (3/16) olgu erkekti.

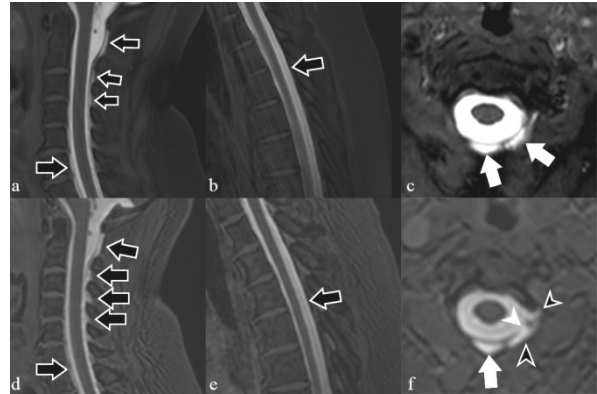
Opasifikasyon düzeyleri açısından her iki sekansın karşılaştırılmasında servikal ve torakal düzeyde THRIVE sekansının opasifikasyon düzeyi 2B-T1A TSE'ye göre anlamlı düzeyde daha düşüktü ($p<0,05$). Servikal düzeydeki ortalama opasifikasyon düzeyi THRIVE sekansı için $4,2 \pm 1$ (2 - 5), 2B-T1A TSE için $4,9 \pm 0,3$ (4 - 5) olarak hesaplandı ($p=0,015$). Torakal düzeydeki ortalama opasifikasyon düzeyi THRIVE sekansında $4,4 \pm 0,7$ (3 - 5), 2B-T1A TSE'de $4,9 \pm 0,2$ (4 - 5) idi ($p=0,011$). Lomber seviyedeki opasifikasyon düzeyleri açısından her iki sekans arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,157$). Lomber seviyede ortalama opasifikasyon THRIVE sekansında $4,8 \pm 0,4$ (4-5), 2B-T1A TSE'de $4,9 \pm 0,2$ (4 - 5) di (Şekil 1) (Tablo II).



Şekil 1:

Düşük opasifikasyon örnekleri. THRIVE sekansı (a); Düzey 3 opasifikasyon. 2B-T1A TSE sekansı (b); düzey 4 opasifikasyon.

SİH ile ilişkili MR myelografi bulguları yönünden yapılan karşılaştırmada; THRIVE sekansında 2B-T1A TSE'ye göre anlamlı ölçüde daha çok sayıda dural defekt (33 – 15) saptandı ($p=0,001$). Ayrıca yine THRIVE sekansında 2B-T1A TSE'ye kıyasla anlamlı düzeyde daha çok meningeal divertikül (20 – 4) saptandı ($p=0,027$). 2B-T1A TSE'de dural defekt saptanmayan bir olguda THRIVE sekansında dural defekt saptandı. Ayrıca 2B-T1A TSE'de meningeal divertikül saptanmayan beş olguda THRIVE sekansında meningeal divertikül görüldü (Şekil 2) (Tablo III). Saptanan epidural BOS kolleksiyonlarının sayısı açısından THRIVE ve 2B-T1A TSE arasında anlamlı farklılık saptanmadı (21 – 20) ($p=0,564$). Hiçbir olguda BOS – venöz fistül saptanmadı.



Şekil 2:

10. Olguda SİH ile ilişkili epidural BOS kolleksiyonları, dural defekt ve meningeal divertiküller. Düzey 5 opasifikasyonun olduğu 2B-T1A sagittal görüntülerde (a, b) ve THRIVE sagittal görüntülerde (d, e) servikal ve torakal düzeyde epidural BOS kolleksiyonları (beyaz çizgili oklar). 2B-T1A TSE aksiyel görüntüde (c) üst servikal düzeyde epidural – paraspinal lokalizasyonlarda BOS kolleksiyonu görünümüleri (beyaz oklar), aynı seviyeden geçen THRIVE aksiyel görüntüde (f) 2B-T1A TSE'de görülmeyen sol posterolateral dural defekt (beyaz ok başı) ve iki adet meningeal divertikül (beyaz çizgili ok başları).

Tablo II. Olgularda 2B-T1A TSE ve THRIVE sekanslarındaki opasifikasyon düzeyleri.

	SERVİKAL OPASİFİKASYON		TORAKAL OPASİFİKASYON		LOMBER OPASİFİKASYON	
	2B T1 TSE	THRIVE	2B T1 TSE	THRIVE	2B T1 TSE	THRIVE
1. Olgu	4	3	5	3	5	4
2. Olgu	5	5	5	5	5	4
3. Olgu	4	2	4	3	4	4
4. Olgu	5	5	5	5	5	5
5. Olgu	5	5	5	5	5	5
6. Olgu	5	4	5	4	5	5
7. Olgu	5	4	5	4	5	5
8. Olgu	5	3	5	4	5	5
9. Olgu	5	4	5	4	5	5
10. Olgu	5	5	5	5	5	5
11. Olgu	5	5	5	5	5	5
12. Olgu	5	3	5	4	5	5
13. Olgu	5	5	5	5	5	5
14. Olgu	5	5	5	5	5	5
15. Olgu	5	5	5	5	5	5
16. Olgu	5	5	5	5	5	5
p değeri	0,015*		0,011*		0,157	

*: p<0,05

Tartışma ve Sonuç

Çalışmamızda THRIVE sekansında intrakraniyal hipotansiyon etyolojisini açıklayabilecek dural defekt ve meningeal divertikül bulguları geleneksel 2B-T1A TSE sekansına göre anlamlı ölçüde daha çok sayıda gözlemlendi. Ancak THRIVE sekansı kullanılarak yapılan İG-MRM'de servikal ve torakal düzeyde 2B-T1A TSE'ye göre opasifikasyon düzeyi anlamlı ölçüde daha düşüktü. Literatürde THRIVE sekansının İG-MRM'deki etkinliğini araştıran herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

THRIVE sekansı; 3 boyutlu gradient eko tabanlı ultra-kısa bir T1 ağırlıklı görüntüleme yöntemidir. Düşük flip açısı kullanımı, k-alanının parsiyel örneklenmesi gibi faktörler sayesinde sekansın tekrar zamanı (TR) düşmekte, çok kısa bir zaman dilimi içerisinde 3 boyutlu, çok ince kesit kalınlığına sahip görüntüler elde edilmektedir¹³. Ayrıca sekansta "Spectral Attenuated Inversion Recovery" (SPAIR) yağ baskılama tekniği ile yağ dokudan gelen sinyaller baskılanmaktadır. Kısa zamanda T1 ağırlıklı görüntülemeye imkan sunması nedeni ile en sık abdominal MRG, meme MRG, boyun MRG gibi spontan hareketin (örn. nefes, pulsasyon, peristaltizm) T1A TSE incelemeyi güçleştirdiği vücut bölgelerinin incelemelerinde tercih edilmektedir¹⁴⁻¹⁶. Ayrıca

Tablo III. Olgularda 2B-T1A TSE ve THRIVE sekanslarındaki epidural BOS kolleksiyonu, dural defekt ve meningeal divertikül sayısı.

	EPİDURAL BOS KOLLEKSİYONU				DURAL DEFEKT				MENİNGEAL DİVERTİKÜL			
	2B T1A TSE		THRIVE		2B T1A TSE		THRIVE		2B T1A TSE		THRIVE	
	SAYI	SEVİYE	SAYI	SEVİYE	SAYI	SEVİYE	SAYI	SEVİYE	SAYI	SEVİYE	SAYI	SEVİYE
1. Olgu	1	T3-S1	1	T3-S1	1	L5-S1	1	L5-S1	0	0	0	0
2. Olgu	1	T11-L5	1	T11-L5	1	L4-5	2	L3-4, L4-5	0	0	0	0
3. Olgu	1	L1-4	1	L1-4	1	L1-2	2	L1-2, L3-4	0	0	3	L1-2, L2-3
4. Olgu	1	C2-S1	1	C2-S1	1	C3-4	2	C2-3, C3-4	0	0	0	0
5. Olgu	1	T12-L3	1	T12-L3	1	L2-3	2	L2-3	0	0	4	L1-2, L2-3
6. Olgu	2	C3-T4, T11-L4	2	C3-T4, T11-L4	2	T12-L1, L1-2	3	T12-L1, L1-2, L2-3	2	T12-L1	7	T12-L1, L1-2
7. Olgu	2	T5-L1, L3-S1	2	T5-L1, L3-S1	2	L3-4	4	L3-4, L4-5, L5-S1	0	0	0	0
8. Olgu	2	T7-11, L2-5	3	C6-T3, T7-11, L2-5	1	L2-3	2	L2-3, C6-7	0	0	0	0
9. Olgu	2	T8-L1, L3-5	2	T9-L1, L3-5	1	T8-9	3	T8-9, T12-L1, L1-2	0	0	1	L1-2
10. Olgu	1	C2-C7	1	C2-C7	1	C2	4	C2	0	0	1	C2
11. Olgu	1	L4-S1	1	L4-S1	0	0	0	0	1	L5-S1	1	L5-S1
12. Olgu	1	L3-S1	1	L3-S1	0	0	0	0	0	0	0	0
13. Olgu	1	L3-5	1	L3-5	1	L3-4	2	L3-4, L4-5	1	L1	1	L1
14. Olgu	1	T7-S1	1	T7-S1	1	L3	2	L3, L3-4	0	0	2	L2-3, L3-4
15. Olgu	1	L1-S1	1	L1-S1	1	L3-4	3	L3-4, L4-5	0	0	0	0
16. Olgu	1	L2-L5	1	L2-L5	0	0	1	L3-4	0	0	0	0
Toplam	20		21		15		33		4		20	
P Değeri	0,317				0,001*				0,027*			

*: p<0,05

MR Myelografide THRIVE Sekansı

submilimetrik kesit kalınlığı ve voksel ölçülerine sahip görüntülerin makul sürede elde edilmesi sayesinde manyetik rezonans artrografide, kısa TR, TE ve flip açısına sahip olması sayesinde intrakraniyal anevrizmaların kontrastsız görüntülemesinde kullanılabilceğini ifade eden çalışmalar mevcuttur^{17,18}. Bizim İG-MRM'de THRIVE sekansını tercih etme nedenimiz; 3 boyutlu olma ve ince kesit kalınlığında görüntüleme özellikleri sayesinde İG-MRM'de sıklıkla tercih edilen yağ baskılı 2B-T1A TSE'de gözden kaçabilecek daha küçük çaptaki lezyonların saptanabileceğini düşünmemizdir. Ayrıca servikal, torakal ve lomber bölgeler için 2B T1A-TSE görüntüler hem sagittal hem aksiyel planlarda, gereklilik halinde koronal planlarda elde edilmektedir. Bu yüzden inceleme süresi THRIVE sekansına göre daha uzundur (Tablo I). THRIVE sekansının 3 boyutlu olma özelliği ve kısa çekim süresi sayesinde İG-MRM süresinin THRIVE sekansı kullanılarak önemli ölçüde kısalabileceğini düşünüyoruz.

Çalışmamızda THRIVE sekansında servikal ve torakal bölgelerde 2B-T1A TSE sekanslarına göre daha düşük düzeyde opasifikasyon görüldü. Bu durumun THRIVE sekansının gradient eko, 2B-T1A TSE'nin ise spin eko tabanlı olmasından dolayı ortaya çıktığını düşünüyoruz. Hızlı gradient eko tabanlı sekanslar; hızlı spin eko tabanlı sekanslara göre daha düşük sinyal-gürültü oranı ve kontrast-gürültü oranına sahiptir. İntravenöz kontrast madde uygulanan olgularda da gradient eko tabanlı T1 ağırlıklı sekanslarda lezyon opasifikasyonu spin eko sekanslara göre daha düşük düzeyde olmaktadır¹⁹. Bu düşüklüğün servikal ve torakal düzeyde izlenmesinin nedeni ise olasılıkla lomber düzeyden intratekal uygulanan kontrast maddenin henüz kraniyale yeteri kadar geçmemiş olmasıdır. SİH olgularında BOS basıncı ve akım hızı düşmektedir²⁰. Yavaşlamış BOS dolaşımı nedeni ile kontrast madde hedeflenen zamanda kraniyale ulaşamayabilir. Ulaşan kontrast madde miktarı olasılıkla 2B-T1A TSE'de beklenen opasifikasyon için yeterli olmakta, THRIVE sekansı için ise yetersiz kalmaktadır. Bu olgularda belirli bir süre (örn. 2 saat) bekledikten sonra görüntüleme yapılması, Trendelenburg pozisyonunda beklenip çekimin tekrarlanması gibi yaklaşımlar THRIVE sekansındaki opasifikasyonu artırabilir. Ayrıca teorik olarak kullanılan kontrast madde miktarının artırılması ile opasifikasyonun artacağı ön görülse de gadolinyumun intratekal uygulananının uzun dönem yan etkileri hakkında literatürde net bir bilgi olmaması hasta güvenliği açısından bu yaklaşıma sınırlama getirmektedir. Yukarıda belirtilen olası çözüm yollarının başarısı yeni çalışmalar ile araştırılabilir.

THRIVE sekansında 2B-T1A TSE'ye göre daha çok sayıda dural defekt ve meningeal divertikül saptanmasının, ince kesit kalınlığında 3 boyutlu görüntüleme yapılmış olması sayesinde rutin

görüntülemeye gözden kaçabilecek küçük çaplı lezyonların saptanma olasılığını artırması olduğu kanısındayız. Bu durum; THRIVE'in manyetik rezonans artrografide etkinliğinin araştırıldığı çalışmalarda da ifade edilmiş ve benzer sonuçlar belirtilmiştir¹³. Dural defekt ve meningeal divertiküller olgularımızda en sık lomber düzeyde izlendi (Tablo III). Ancak epidural BOS kolleksiyonu saptanmasında 2B-T1A TSE ile yaklaşık aynı düzeyde etkinlik görüldü. Epidural BOS kolleksiyonları SİH hastalarında en sık olarak görülen myelografik bulgudur³. Genellikle longitudinal özelliindedir. Ancak çoğunlukla izole bulgu olarak görüldüğü belirtilmiştir⁷. Çalışmamızdaki bulgulara göre THRIVE sekansının kullanımı ile etyolojide rol oynayabilecek dural defektler daha net ortaya konabilir.

Çalışmamızın birtakım kısıtlamaları bulunmaktadır. Bunlar arasında retrospektif bir çalışma olması, tek merkezli olması ve olgu sayısının az olması bulunmaktadır. Çalışmamızda yer alan olguların hiç birisinde BOS – venöz fistül görülmediği için, THRIVE sekansının bu etyolojik neden için katkısı hakkında herhangi bir fikir oluşmamıştır. Daha çok olgu ile yapılacak prospektif çalışmalar sayesinde çalışmamızın sonuçları daha doğru bir şekilde değerlendirilebilir.

Sonuç olarak SİH olgularının İG-MRM'sinde THRIVE sekansının kullanımı ile küçük dural defektler ve meningeal divertiküller rutin sekanslara göre daha kolay saptanabilir. Ancak sekansın gradient eko tabanlı olması nedeni ile özellikle servikal ve torakal düzeyde BOS alanları yeterince opasifiye olmayabilir.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Onay Tarihi: 20/11/2019
Karar No: 2019-19/31

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: R.Ö., B.H.; Veri toplama ve işleme: Ö.F.N, M.F.İ, E.O.A; Analiz ve verilerin yorumlanması: G.Ö., B.H.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: R.Ö.

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Çalışmamız için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Schievink WI. Spontaneous spinal cerebrospinal fluid leaks and intracranial hypotension. JAMA. 2006;295:2286-96.
2. Schievink WI, Reimer R, Folger WN. Surgical treatment of spontaneous intracranial hypotension associated with a spinal arachnoid diverticulum. Case report. J Neurosurg. 1994;80:736-9.

3. Luetzen N, Dovi-Akue P, Fung C, Beck J, Urbach H. Spontaneous intracranial hypotension: diagnostic and therapeutic workup. *Neuroradiology*. 2021;63:1765-72.
4. Bond KM, Benson JC, Cutsforth-Gregory JK, et al. Spontaneous Intracranial Hypotension: Atypical Radiologic Appearances, Imaging Mimickers, and Clinical Look-Alikes. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2020;41:1339-47.
5. Smith KA. Spontaneous intracranial hypotension: Targeted or blind blood patch. *J Clin Neurosci*. 2016;25:10-2.
6. Kranz PG, Luetmer PH, Diehn FE, et al. Myelographic Techniques for the Detection of Spinal CSF Leaks in Spontaneous Intracranial Hypotension. *AJR Am J Roentgenol*. 2016;206:8-19.
7. Akbar JJ, Luetmer PH, Schwartz KM, et al. The role of MR myelography with intrathecal gadolinium in localization of spinal CSF leaks in patients with spontaneous intracranial hypotension. *AJNR Am J Neuroradiol* 2012;33:535-40.
8. Chazen JL, Talbott JF, Lantos JE, et al. MR myelography for identification of spinal CSF leak in spontaneous intracranial hypotension. *AJNR Am J Neuroradiol* 2014;35:2007-12.
9. Ahn SS, Kim J, An C, et al. Preoperative imaging evaluation of head and neck cancer: comparison of 2D spin-echo and 3D THRIVE MRI techniques with resected tumours. *Clin Radiol*. 2012;67:e98-104.
10. Carlton Jones L, Butteriss D, Scoffings D. Spontaneous intracranial hypotension: the role of radiology in diagnosis and management. *Clin Radiol*. 2022;77:e181-194.
11. Schievink WI, Maya MM, Louy C, Moser FG, Tourje J. Diagnostic criteria for spontaneous spinal CSF leaks and intracranial hypotension. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008;29:853-6.
12. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38:1-211.
13. Lee SH, Yun SJ, Yoon Y. Diagnostic performance of shoulder magnetic resonance arthrography for labral tears having surgery as reference: comparison of high-resolution isotropic 3D sequence (THRIVE) with standard protocol. *Radiol Med*. 2018;123:620-30.
14. Onoda M, Hyodo T, Murakami T, et al. Optimizing signal intensity correction during evaluation of hepatic parenchymal enhancement on gadoxetate disodium-enhanced MRI: comparison of three methods. *Eur J Radiol*. 2015;84:339-45.
15. Moschetta M, Telegrafo M, Rella L, et al. Effect of gadolinium injection on diffusion-weighted imaging with background body signal suppression (DWIBS) imaging of breast lesions. *Magn Reson Imaging*. 2014;32:1242-6.
16. Yoo MG, Kim J, Bae S, et al. Detection of clinically occult primary tumours in patients with cervical metastases of unknown primary tumours: comparison of three-dimensional THRIVE MRI, two-dimensional spin-echo MRI, and contrast-enhanced CT. *Clin Radiol*. 2018;73:410.e9-410.e15.
17. Lee YH, Choi YR, Kim S, Song HT, Suh JS. Intrinsic ligament and triangular fibrocartilage complex (TFCC) tears of the wrist: comparison of isovolumetric 3D-THRIVE sequence MR arthrography and conventional MR image at 3 T. *Magn Reson Imaging*. 2013;31:221-6.
18. Mırçık E, Hakyemez B. New technique: the use of the THRIVE sequence in the follow-up of patients who received endovascular intracranial aneurysm treatment. *Neuroradiology*. 2021;63:399-407.
19. Furutani K, Harada M, Mawlan M, Nishitani H. Difference in enhancement between spin echo and 3-dimensional fast spoiled gradient recalled acquisition in steady state magnetic resonance imaging of brain metastasis at 3-T magnetic resonance imaging. *J Comput Assist Tomogr*. 2008;32:313-9.
20. Hasiloglu ZI, Albayram S, Gorucu Y, et al. Assessment of CSF flow dynamics using PC-MRI in spontaneous intracranial hypotension. *Headache*. 2012;52:808-19.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

UTP'nin Raw 264.7 Hücre Hattında Canlılık Üzerine Etkileri

Erkan ERMIŞ¹, Zeynep CANSEV², Onur ETGÜ³, Diğdem YÖYEN ERMIŞ³,
Haluk Barbaros ORAL³

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

² TED Bursa Koleji, Bursa.

³ Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İmmünoloji Anabilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Makrofajlar immün sistemin önemli hücreleridir ve eksiklikleri ya da disfonksiyonları vücutta ciddi hastalıklara yol açar. Bir pirimidin nükleotidi olan üridin-5'-trifosfat'ın (UTP) makrofajlar için bir sinyal molekülü gibi davrandığı bilinmektedir. Ancak UTP'nin makrofaj canlılığı ya da proliferasyonu üzerine etkileri henüz araştırılmamıştır. Dolayısıyla bu çalışmada farklı konsantrasyonlarda (1, 10 ve 100 µM) uygulanan UTP'nin RAW 264.7 fare makrofaj hücrelerinin canlılığı üzerine etkileri farklı zaman noktalarında MTT [3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromür] testi kullanılmak suretiyle incelenmiştir. UTP uygulandıktan 24 ya da 48 saat sonra hücre canlılığında kontrole göre herhangi bir fark gözlenmezken, 10 µM konsantrasyonda uygulanan UTP'nin 72 saat sonra hücre canlılığını kontrole göre %27,7 oranında (p<0,001) artırdığı tespit edilmiştir. İlginç olarak 100 µM konsantrasyonda uygulanan UTP aynı zaman aralığında hücre canlılığını kontrole göre anlamlı (p<0,05) olarak azaltmıştır. Bulgularımız UTP'nin makrofaj canlılığını doza ve zamana bağlı olarak artırdığını ancak yüksek konsantrasyonda toksik etki gösterdiğini ortaya koymaktadır. Dolayısıyla elde ettiğimiz veriler, doğru dozda uygulanan UTP'nin dokularda makrofaj hücre metabolizmasını ya da proliferasyonunu artırarak immün sistem fonksiyonlarına katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: UTP. RAW 264.7. Makrofaj. Canlılık. MTT.

Effects of UTP on Viability in RAW 264.7 Cell Line

ABSTRACT

Macrophages are important cells of immune system and their deficiency or dysfunction lead to severe diseases. Uridine-5'-triphosphate, a pyrimidine nucleotide, is known to behave as a signaling molecule for macrophages. However, the effect of UTP on macrophage viability or proliferation is yet to be researched. Therefore, we investigated the effects of different concentrations (1, 10 and 100 µM) of UTP on RAW 264.7 mouse macrophage cell viability at different time points using MTT [(3-[4,5-dimethylthiazol-2-yl]-2,5 diphenyl tetrazolium bromide)] assay. We found that while there was no difference among groups at 24 or 48 hours following UTP administration, cell viability was enhanced by 27.7% (p<0,001) compared to controls at 72 hours after 10 µM UTP administration. Interestingly, UTP at 100 µM concentration decreased cell viability significantly (p<0,05) compared to controls. Our findings reveal that UTP enhances macrophage viability in a dose- and time-dependent manner while higher concentrations provide toxic effects. Hence the present data suggest that UTP administered at appropriate concentrations may contribute to immune system functions through enhancing macrophage cell metabolism or proliferation in tissues.

Key Words: UTP. RAW 264.7. Macrophage. Viability. MTT.

Geliş Tarihi: 25.Temmuz.2022

Kabul Tarihi: 25.Ağustos.2022

Dr. Diğdem YÖYEN ERMIŞ
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İmmünoloji Anabilim Dalı, Bursa
Tel.: 0224 295 41 18
E-posta: dyoyenermis@uludag.edu.tr

Yazarların ORCID Bilgileri:

Erkan ERMIŞ: 0000-0001-5359-3477
Zeynep CANSEV: 0000-0002-2360-7724
Onur ETGÜ: 0000-0002-9689-3135
Diğdem YÖYEN ERMIŞ: 0000-0001-5871-8769
Barbaros ORAL: 0000-0003-0463-6818

İmmün sistem organizmaya yabancı organik ya da inorganik materyali tanımlayarak onlara karşı savunma tepkisi veren karmaşık bir yapıdır. Vücudun patojenik mikroorganizmalara karşı kendisini korumak ya da yabancı maddeleri veya kanser hücrelerini yok etmek amacıyla verdiği reaksiyonlar immün sistem komponentleri olan lenfoid organlar, immün hücreler, antikorlar ve sitokinlerin birlikte görev yaparak ortaya çıkardıkları yanıtlar ile şekillenir¹. İmmünite canlıların çoğunda doğal (innate) ve kazanılmış (adaptive) immünite olmak üzere iki alt tipe görülür. Doğal immünite geniş bir yelpaze içinde pek çok uyarana karşı özgün olmayan bir koruma

sağlar iken kazanılmış immünite daha önce karşılaştığı hücre ya da molekülleri tanımlamayı öğrenmek suretiyle zararlı etkene karşı özgün bir yanıt oluşturur².

İmmün sistem nötrofil, monosit, makrofaj, dendritik hücre, doğal öldürücü hücreler ve lenfosit hücrelerini içerir. Makrofajlar tüm dokularda bulunur ve karaciğerde Kupffer hücreleri, beyinde mikroglia ve akciğerlerde alveolar makrofaj gibi dokuya özgü isimler alırlar. Doğum öncesinde dokularda yerlerini alabildikleri³ gibi, özellikle hastalık esnasında olmak üzere kandaki monositlerden farklılaşarak⁴ dokulara yerleşebilirler. Makrofajlar konakçı savunmasına katkıda bulunmak üzere fagositoz yetenekleri sayesinde yabancı hücre ya da molekülleri tespit eder ve sindirirler⁵. Doğal immünitedeki rollerinin yanı sıra makrofajlar diğer immün hücreleri hasar alanına toplamak, lenfositlere antijen sunmak ve çeşitli kimyasal ve düzenleyici faktörleri ortama salıvermek suretiyle kazanılmış immünitede de görev alırlar.

Makrofajların solunum sistemi savunmasındaki önemini anlayabilmek için akciğerler ve hava yollarında sağladıkları immün cevaplar önemli örnekler olarak göze çarpmaktadır. Virüsler gibi hava yolu ile bulaşan patojenlere karşı ilk savunma hattını oluşturan makrofajlar fagositoz yöntemi ile hem virüsleri ve virüs ile enfekte olan hücreleri ortadan kaldırırlar hem de bu virüsleri immün sistemin diğer komponentlerine sunarlar; sonuç olarak viral enfeksiyon sınırlandırılır. Dolayısıyla makrofajlar immün sistemin önemli öğeleridir ve yoklukları ya da disfonksiyonları kronik granülomatoz hastalık⁶ gibi ciddi sağlık problemlerine yol açabilir. Makrofaj sayısı ya da fonksiyonu kanser (örneğin, aplastik anemi) veya enfeksiyon (örneğin HIV) gibi hastalıklar ya da kanser kemoterapisi ya da steroid tedavisi gibi durumlardan olumsuz yönde etkilenebilir⁷. Bu tür durumlarda immün sistem yeterli koruma sağlayamaz ve kişinin enfeksiyonlara duyarlı hale gelmesine yol açabilir; örneğin, 1918 yılında ortaya çıkan İspanyol gribi pandemisinin etkeni olan H1N1 virüsünün makrofaj eksikliği halinde daha ölümcül bir enfeksiyona neden olduğu bildirilmiştir⁸.

Üridin-5'-trifosfat (UTP) dokularda bulunan bir pirimidin nükleotididir⁹. Temel olarak RNA sentezine katılmakla birlikte bir enerji kaynağı ve metabolik reaksiyonlarda substrat aktivatörü olarak da görev alır. UTP ayrıca bazı biyolojik etkilerini hücre yüzeylerinde bulunan P2Y2¹⁰ ve P2Y4¹¹ reseptörlerini uyarmak suretiyle gösterir. Bu reseptörler uyarıldıklarında hücre içinde bağlı oldukları G proteinler aracılığıyla fosfolipaz C'yi aktive ederek diaçilgliserol (DAG) ve inositol trifosfat (IP3) düzeylerini ve dolayısıyla hücre içi kalsiyum konsantrasyonlarını artırır¹². UTP tarafından uyarılan P2Y2 ve P2Y14 reseptörlerinin makrofaj hücre membranlarındaki varlığı kanıtlanmıştır¹³.

Önceki çalışmalarda UTP'nin makrofajlarda iç ve dış elektriksel akımları indüklediği¹⁴, doku kalıntılarının fagositik temizlenmesi için bir sinyal molekülü gibi davranarak makrofajların toplanmasını sağladığı¹⁵ ve kandaki monositlerin hasar alanına doğru yönlendirilmesini teşvik ettiği¹⁶ bildirilmiştir.

Ancak bütün bu bilinenlere rağmen UTP'nin makrofaj canlılığı üzerine etkileri henüz incelenmemiştir. Dolayısıyla çalışmamızın amacı literatürde ilk defa UTP'nin RAW 264.7 fare makrofaj hücre kültüründe makrofaj canlılığı üzerine etkilerini incelemektir. Aynı zamanda etkinin doza ve zamana bağlı olup olmadığı araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Kimyasallar

Üridin-5'-trifosfat (Kat. No: U6875), sodyum dodesil sülfat (SDS; Kat. No: 11667289001) ve dimetilformamid (DMF; Kat. No: 227056) Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, USA) firmasından; Dulbecco's modifiye eagle medyum (DMEM; Kat. No: 30-2002), fetal sığır serumu (FBS; Kat. No: 30-2021), L-glutamin (Kat. No: 30-2214) ve penisilin-streptomisin solüsyonu (Kat. No: 30-2300) American Type Culture Collection (ATCC; Bethesda, MD, USA) firmasından; MTT [3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide; Kat. No: M6494] ise Thermo Fisher Scientific (Waltham, MA, USA) firmasından temin edildi.

RAW 264.7 Fare Makrofaj Hücre Hattı

Çalışmamızda kullanılan RAW 264.7 fare makrofaj hücre hattı Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji Anabilim Dalı stoklarından temin edildi. Hücreler, 4mM L-glutamin + %1 penisilin-streptomisin solüsyonu ile %10 FBS içeren yüksek glukozlu DMEM besiyerinde kültüre edilerek 37°C'de %5 CO₂ içeren bir inkübatörde tutuldu. Hücreler iki günde bir *scrapper* ile pasajlandı ve %80-90 konfluense ulaştıklarında deneyler gerçekleştirildi.

Hücre canlılığının değerlendirilmesi

UTP'nin RAW 264.7 makrofaj hücrelerinin canlılığı üzerine etkileri MTT [3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-difeniltetrazolium bromür] yöntemi kullanılarak belirlendi. RAW 264.7 hücreleri, 50 µL hücre kültürü ortamında 96 kuyucuklu mikropalakalara 15x10³ hücre/kuyucuk olacak şekilde ekildi ve 24 saat inkübe edildi. Takiben steril salin (%0,9 NaCl; serum fizyolojik) içerisinde çözdürülen UTP, kültür ortamına 50 µL hacimde son konsantrasyonu 1, 10 veya 100 µM olacak şekilde eklendi. Kontrol olarak aynı hacimde salin kullanıldı. Salin (kontrol) veya UTP ile 24, 48 ve 72 saatlik inkübasyonun ardından her bir kuyucuğa 25 µL MTT (5 mg/mL) solüsyonu eklendi ve plakalar formazan kristallerinin canlı hücreler tarafından oluşturulmasına izin vermek için 4 saat

UTP'nin Raw 264.7 Hücrelerinin Canlılığına Etkileri

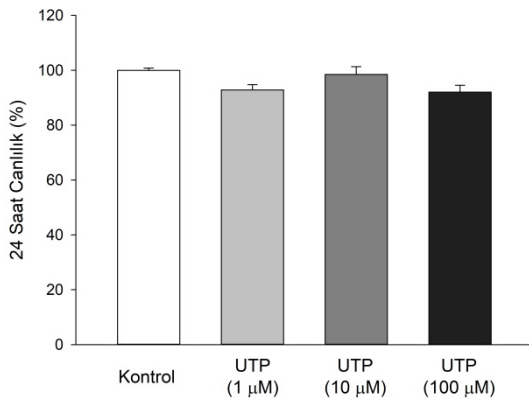
daha 37°C'de %5 CO₂ ortamında inkübe edildi. Daha sonra MTT içeren ortam uzaklaştırıldı ve formazan kristallerini çözmek için kuyucuklara 80 µL hacminde %23 SDS ve %45 DMF içeren lizis solüsyonu eklenerek hücreler bir gece inkübe edildi. Her bir kuyunun optik yoğunluğu (OD) spektrofotometrik olarak bir mikropilaya okuyucu (µQuant, Biotek, Winooski, VT, USA) ile 570 nm'de okundu. Hücre canlılığı, kontrol hücrelerinden elde edilen OD değerlerine kıyasla hesaplanan yüzde değişim olarak hesaplandı.

İstatistiksel Analiz

Tüm deneyler altı tekrarlı yapıldı ve sonuçlar ortalama ± standart hata olarak ifade edildi. İstatistiksel hesaplamalar, Sigma Plot V.12 yazılımı kullanılarak yapıldı. Verilerin dağılımı Shapiro Wilk Testi ile değerlendirildi. Normal dağılımlı veriler parametrik Tek-Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) testini takiben post-hoc Tukey testi ile analiz edildi. Normal dağılıma uymayan veriler nonparametrik Kruskal-Wallis testini takiben Bonferonni düzeltmesi ile post-hoc Dunn's testi kullanılarak değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $\alpha=0,05$ olarak belirlendi.

Bulgular

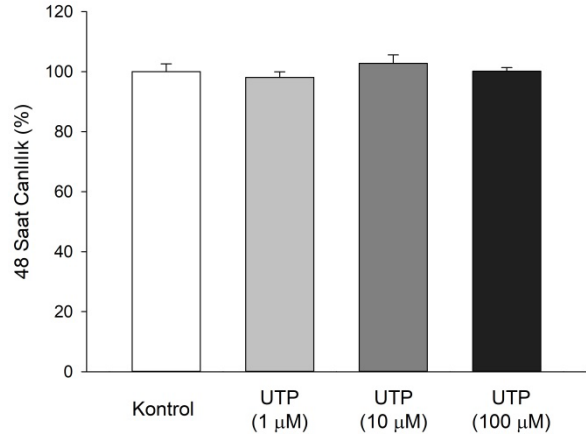
UTP uygulamasını takiben 24 saat inkübe edilen hücrelerin kontrole (%99,9±2,1) göre canlılığı 1, 10 ve 100 µM UTP için sırasıyla %92,8±1,9, %98,5±2,5 ve %92,1±2,4 olarak gerçekleşti (Şekil 1). Kontrol ve UTP grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı.



Şekil 1.

Farklı konsantrasyonlarda UTP uygulanan RAW 264.7 hücrelerinde 24 saat sonra canlılık analizi.

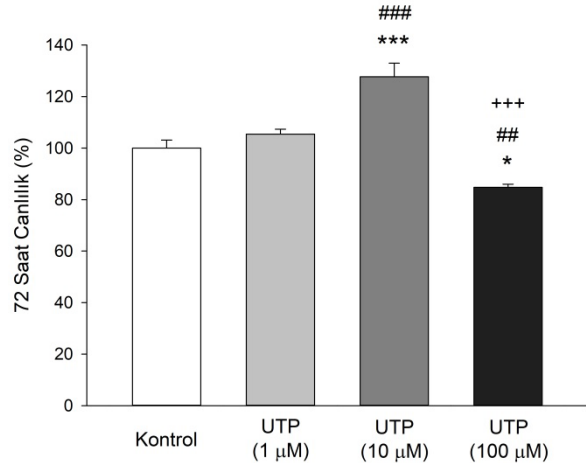
UTP uygulamasını takiben 48 saat inkübe edilen hücrelerin kontrole (%100±2,5) göre canlılığı 1, 10 ve 100 µM UTP için sırasıyla %98,1±1,8, %102,8±2,8 ve %100,2±1,1 olarak gerçekleşti (Şekil 2). Kontrol ve UTP grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bulunamadı.



Şekil 2.

Farklı konsantrasyonlarda UTP uygulanan RAW 264.7 hücrelerinde 48 saat sonra canlılık analizi.

UTP uygulamasını takiben 72 saat inkübe edilen hücrelerin kontrole (%99,9±3,1) göre canlılığı 1, 10 ve 100 µM UTP için sırasıyla %105,5±1,8, %127,7±5,2 ve %84,7±1,2 olarak gerçekleşti (Şekil 3). Bu sonuçlara göre 10 µM UTP uygulamasının hücre canlılığını kontrole ($p<0,001$) ve 1 µM UTP uygulamasına ($p<0,001$) kıyasla anlamlı olarak artırdığı tespit edildi. Bunun yanı sıra, 100 µM UTP uygulamasının hücre canlılığını kontrole ($p<0,05$), 1 µM UTP uygulamasına ($p=0,001$) ve 10 µM UTP uygulamasına ($p<0,001$) göre anlamlı olarak azalttığı bulundu.



Şekil 3.

Farklı konsantrasyonlarda UTP uygulanan RAW 264.7 hücrelerinde 72 saat sonra canlılık analizi. * $p<0,05$ ve *** $p<0,001$, kontrole kıyasla; ## $p<0,01$ ve ### $p<0,001$ UTP'nin 1 µM konsantrasyonuna kıyasla; +++ $p<0,001$ UTP'nin 10 µM konsantrasyonuna kıyasla.

Tartışma ve Sonuç

Bu çalışmada literatürde ilk kez farklı konsantrasyonlarda uygulanan UTP'nin RAW264.7 makrofaj hücrelerinin canlılığı üzerine etkileri zamana dayalı olarak incelenmiştir. Sonuçlarımız UTP uygulamasından 24 ve 48 saat sonra makrofaj hücre canlılığında anlamlı bir değişikliğin olmadığını ancak 72 saat sonra 10 µM UTP ile hücre canlılığının kontrole kıyasla %27,7 oranında arttığını göstermiştir. İlginç olarak 100 µM konsantrasyonda uygulanan UTP 72 saat sonra hücre canlılığını kontrole göre %15,3 oranında azaltmıştır. Bu sonuçlar UTP'nin RAW264.7 makrofaj hücrelerinin canlılığını doza ve zamana bağlı olarak artırdığını ancak kullanılan yüksek dozda sitotoksik etki gösterdiğini ortaya koymaktadır.

İmmün sistem birbiriyle ilişkili pek çok elemandan oluşan karmaşık bir yapıdır. İmmün sistem bileşenleri olan lenfoid organlar, immün hücreler, antikorlar ve sitokinler birlikte görev yaparak vücudun patojenik mikroorganizmalara karşı kendisini korumak ya da yabancı maddeleri veya kanser hücrelerini yok etmek amacıyla çeşitli yanıtlar oluştururlar¹. Makrofajlar bu sistemin önemli bileşenlerinden biridir ve özellikle dokularda zararlı organik ya da inorganik maddelere/organizmalara karşı ilk savunma hattını oluştururlar⁵. Makrofaj sayısı ya da fonksiyonu çeşitli hastalık ya da kronik ilaç kullanımı gibi durumlardan etkilenmektedir⁷ ve makrofaj eksikliği hastalıkların daha ölümcül seyretmesine neden olabilir⁸. Dolayısıyla vücutta makrofaj sayısı ve fonksiyonunun optimum düzeylerde korunması hastalıkların önlenmesi ve ortadan kaldırılması için önemli bir faktördür.

Pirimidinler endojen olarak bulunan bir grup aromatik heterosiklik organik bileşiktir. Pirimidin bileşikler azotlu baz (sitozin, timin veya urasil), bu baza eklenen riboz halkası ile oluşan nükleozid (sitidin, timidin veya üridin) ve nükleozide eklenen fosfat grupları ile oluşan nükleotidleri (örneğin, üridin-5'-trifosfat) kapsar. Üridin-5'-trifosfat (UTP) dokularda bulunup RNA'nın yapısına katılan ve aynı zamanda bir enerji kaynağı ve metabolik reaksiyonlarda substrat aktivatörü olarak görev alan bir pirimidin nükleotididir⁹. Bu özelliklerinin yanı sıra hücre membranlarında lokalize P2Y2¹⁰ ve P2Y4¹¹ reseptörlerini uyarmak suretiyle çeşitli biyolojik fonksiyonların ortaya çıkmasını indükler. Bu reseptörlerin aktivasyonu aracılığıyla UTP'nin arteriyel vazodilatasyon sağladığı¹⁷, kardiyomiyositlerde pozitif inotropik etkiler gösterdiği¹⁸, sinir hücrelerinin dallanmalarını artırdığı¹⁹, beyin hücrelerinden asetilkolin salıverilmesini teşvik ettiği²⁰ ve havayolu epitelinde iyon transportunu düzenlediği²¹ bildirilmiştir.

İmmün sistem ile ilişkili önceki çalışmalarda UTP'nin makrofajlarda iç ve dış elektriksel akımları indüklediği¹⁴, doku kalıntılarının fagositik temizlenmesi için bir sinyal molekülü gibi davranarak makrofajların toplanmasını sağladığı¹⁵ ve kandaki monositlerin hasar alanına doğru yönlendirilmesini teşvik ettiği¹⁶ bildirilmiş olmasına rağmen makrofaj canlılığı üzerine etkileri henüz incelenmemiştir. Dolayısıyla çalışmamızda literatürde ilk defa UTP'nin RAW 264.7 fare makrofaj hücre kültüründe makrofaj canlılığı üzerine etkileri incelenmiş, etkinin doza ve zamana göre değişimleri analiz edilmiştir.

Kültürdeki RAW 264.7 fare makrofaj hücre canlılığı kolorimetrik MTT [3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolium bromid] testi ile tespit edilmiştir. Bu test hücre canlılığı, proliferasyonu ve toksisitenin bir göstergesi olarak hücre metabolik aktiviteyi ölçmek için kullanılır²². Sarı renkli MTT boyasının hücre metabolik oksidoredüktazlar tarafından mor renkli formazana indirgenmesi prensibine dayanır²³. MTT testinde herhangi bir girişim ya da tedaviye dayalı optik yoğunluk artışı hücre metabolizmasında veya proliferasyonunda bir artışa işaret ederken, optik yoğunluk azalması ise sitotoksikite göstergesidir²⁴. Hücre sayısı, MTT konsantrasyonu ve inkübasyon süresi gibi faktörler bu testin geçerlilik ve güvenilirliğini bir miktar etkiliyor olsa da, MTT testi halen hücre canlılığı, proliferasyon ve toksisite analizleri için en yaygın kullanılan testlerdendir²⁴.

Önceki çalışmalarda çeşitli ajanların RAW 264.7 makrofaj hücreleri üzerinde sitotoksikite ve canlılığa etkileri araştırılmıştır. Platin nanopartiküller²⁵, beyaz dut yaprak ekstresi²⁶, bafilomisin A1 ve konkanamisin A²⁷ gibi ajanların canlılık/sitotoksikite etkileri kültürdeki makrofajları aktive edecek herhangi bir müdahale yapılmadan çalışılmıştır. Potansiyel tedavi ajanlarının antiinflamatuvar etkinliklerinin araştırıldığı çalışmalarda^{28,29} ise kültürdeki RAW 264.7 makrofaj hücreleri bakteriyel lipopolisakkarit³⁰ (LPS) gibi ajanlarca aktive edilmiştir. Monosit ve makrofajlar üzerindeki etkilerine dair önceki bilinenlerin¹⁴⁻¹⁶ ışığında bu çalışmanın temel amacı UTP'nin makrofaj canlılığı ve dolayısıyla hücre metabolizması veya proliferasyonunu incelemek olduğundan bizim çalışmamızda makrofajlar LPS ile indüklenmemiştir. Ancak ileriki çalışmalarda UTP'nin bu anlamda incelenmesi literatüre önemli katkılar sağlayacaktır. Ayrıca diğer pirimidin nükleozid ve nükleotidlerinin benzer etkinliklerinin araştırılması yeni ve önemli bilgiler ortaya çıkaracaktır.

Sonuç olarak bu çalışmada literatürde ilk kez kültürdeki RAW 264.7 makrofaj hücreleri kullanılmak suretiyle farklı dozlarda uygulanan UTP'nin canlılık üzerine etkileri farklı zaman aralıklarında incelenmiştir. Çalışmada elde edilen bulgular 72 saatlik inkübasyon sonrası 10 µM konsantrasyonda uygulanan UTP'nin hücre canlılığını kontrole kıyasla

UTP'nin Raw 264.7 Hücrelerinin Canlılığına Etkileri

anamlı olarak artırdığını ancak 100 µM konsantrasyonda uygulanan UTP'nin aynı zaman aralığında hücreler üzerinde toksik etkisi olduğunu göstermiştir. Bu sonuçlar UTP'nin RAW264.7 makrofaj hücrelerinin canlılığını doza ve zamana bağlı olarak artırdığını ancak kullanılan yüksek dozda sitotoksik etki gösterdiğini ortaya koymaktadır. Dolayısıyla elde ettiğimiz veriler, doğru dozda uygulanan UTP'nin dokularda makrofaj hücre metabolizmasını ya da proliferasyonunu artırarak immün sistem fonksiyonlarına katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Hücre kültürü çalışması olduğundan dolayı etik kurul izni gerekmemektedir.

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: E.E., D.Y.E., H.B.O.; Veri toplama ve işleme: E.E., Z.C. O.E., D.Y.E.; Analiz ve verilerin yorumlanması: E.E., D.Y.E., H.B.O.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: E.E., D.Y.E., H.B.O.

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Hücre kültürü çalışmalarında yardımlarını esirgemeyen Dr. İzel Yılmaz'a teşekkür ederiz.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Parkin J, Cohen B. An overview of the immune system. *Lancet* 2001;357(9270):1777–1789.
2. Netea MG, Schlitzer A, Placek K, Joosten LAB, Schultze JL. Innate and Adaptive Immune Memory: an Evolutionary Continuum in the Host's Response to Pathogens. *Cell Host Microbe* 2019;25(1):13–26.
3. Perdiguero EG, Geissmann F. The development and maintenance of resident macrophages. *Nat Immunol* 2016;17(1):2–8.
4. Pittet MJ, Nahrendorf M, Swirski FK. The journey from stem cell to macrophage. *Ann N Y Acad Sci* 2014;1319(1):1–18.
5. Epelman S, Lavine KJ, Randolph GJ. Origin and Functions of Tissue Macrophages. *Immunity* 2014;41(1).
6. Heyworth PG, Cross AR, Curnutte JT. Chronic granulomatous disease. *Curr Opin Immunol* 2003;15(5):578–584.
7. Nazir T, Taha N, Islam A, Abraham S, Mahmood A, Mustafa M. Monocytopenia; induction by vinorelbine, cisplatin and doxorubicin in breast, non-small cell lung and cervix cancer patients. *Int J Heal Sci* 2016;10(4).
8. Tumpey TM, García-Sastre A, Taubenberger JK, Palese P, Swayne DE, Pantin-Jackwood MJ, Schultz-Cherry S, Solórzano A, Van Rooijen N, Katz JM, et al. Pathogenicity of Influenza Viruses with Genes from the 1918 Pandemic Virus: Functional Roles of Alveolar Macrophages and Neutrophils in Limiting Virus Replication and Mortality in Mice. *J Virol* 2005;79(23).
9. Traut TW. Physiological concentrations of purines and pyrimidines. *Mol Cell Biochem* 1994;140(1):1–22.
10. Lustig KD, Shiau AK, Brake AJ, Julius D. Expression cloning of an ATP receptor from mouse neuroblastoma cells. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. Vol. 90. 1993. p. 5113–5117.
11. Communi D, Piroton S, Parmentier M, Boeynaems JM. Cloning and functional expression of a human uridine nucleotide receptor. *J Biol Chem* 1995;270(52):30849–30852.
12. Abbracchio MP, Burnstock G, Boeynaems JM, Barnard EA, Boyer JL, Kennedy C, Knight GE, Fumagalli M, Gachet C, Jacobson KA, et al. International Union of Pharmacology LVIII: Update on the P2Y G protein-coupled nucleotide receptors: From molecular mechanisms and pathophysiology to therapy. *Pharmacol Rev* 2006;58(3):281–341.
13. Merz J, Nettesheim A, von Garlen S, Albrecht P, Saller BS, Engelmann J, Hertle L, Schäfer I, Dimanski D, König S, et al. Pro- and anti-inflammatory macrophages express a sub-type specific purinergic receptor profile. *Purinergic Signal* 2021;17(3):481–492.
14. Albuquerque C, Oliveira SMC, Coutinho-Silva R, Oliveira-Castro GM, Persechini PM. ATP- and UTP-induced currents in macrophages and macrophage polykaryons. *Am J Physiol - Cell Physiol* 1993;265(6 34-6):C1663-73.
15. Elliott MR, Chekeni FB, Trampont PC, Lazarowski ER, Kadl A, Walk SF, Park D, Woodson RI, Ostankovich M, Sharma P, et al. Nucleotides released by apoptotic cells act as a find-me signal to promote phagocytic clearance. *Nature* 2009;461(7261):282–286.
16. Higgins KR, Kovacevic W, Stokes L. Nucleotides regulate secretion of the inflammatory chemokine CCL2 from human macrophages and monocytes. *Mediators Inflamm* 2014;2014(2014):293925.
17. Wihlborg AK, Malmjö M, Eyjolfsson A, Gustafsson R, Jacobson K, Erlinge D. Extracellular nucleotides induce vasodilatation in human arteries via prostaglandins, nitric oxide and endothelium-derived hyperpolarising factor. *Br J Pharmacol* 2003;138(8):1451–1458.
18. Wihlborg AK, Balogh J, Wang L, Borna C, Dou Y, Joshi B V., Lazarowski E, Jacobson KA, Arner A, Erlinge D. Positive inotropic effects by uridine triphosphate (UTP) and uridine diphosphate (UDP) via P2Y2 and P2Y6 receptors on cardiomyocytes and release of UTP in man during myocardial infarction. *Circ Res* 2006;98(7):970–976.
19. Pooler AM, Guez DH, Benedictus R, Wurtman RJ. Uridine enhances neurite outgrowth in nerve growth factor-differentiated pheochromocytoma cells. *Neuroscience* 2005;134(1):207–214.
20. Cansev M, Orhan F, Yaylagul EO, Isik E, Turkyilmaz M, Aydin S, Gumus A, Sevinc C, Coskun N, Ulus IH, et al. Evidence for the existence of pyrimidineric transmission in rat brain. *Neuropharmacology* 2015;91.
21. Namkung W, Finkbeiner WE, Verkman AS. CFTR-adenylyl cyclase I association responsible for UTP activation of CFTR in well-differentiated primary human bronchial cell cultures. *Mol Biol Cell* 2010;21(15):2639–2648.
22. Mosmann T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: Application to proliferation and cytotoxicity assays. *J Immunol Methods* 1983;65(1–2):55–63.
23. Stockert JC, Horobin RW, Colombo LL, Blázquez-Castro A. Tetrazolium salts and formazan products in Cell Biology: Viability assessment, fluorescence imaging, and labeling perspectives. *Acta Histochem* 2018;120(3):159–167.
24. Ghasemi M, Turnbull T, Sebastian S, Kempson I. The mtt assay: Utility, limitations, pitfalls, and interpretation in bulk and single-cell analysis. *Int J Mol Sci* 2021;22(23):12827.
25. Loan TT, Do LT, Yoo H. Platinum Nanoparticles Induce Apoptosis on Raw 264.7 Macrophage Cells. *J Nanosci Nanotechnol* 2017;18(2):861–864.
26. Kwon DH, Cheon JM, Choi E-O, Jeong JW, Lee KW, Kim KY, Kim SG, Kim S, Hong SH, Park C, et al. The Immunomodulatory Activity of Mori folium, the Leaf of Morus alba L., in RAW 264.7 Macrophages In Vitro. *J Cancer Prev* 2016;21(3):144–151.
27. Hong J, Nakano Y, Yokomakura A, Ishihara K, Kim S, Kang YS, Ohuchi K. Nitric oxide production by the vacuolar-type (H⁺)-ATPase inhibitors bafilomycin A1 and concanamycin A

- and its possible role in apoptosis in RAW 264.7 cells. *J Pharmacol Exp Ther* 2006;319(2):672–681.
28. Soromou LW, Zhang Z, Li R, Chen N, Guo W, Huo M, Guan S, Lu J, Deng X. Regulation of inflammatory cytokines in lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7 murine macrophage by 7-O-methyl-naringenin. *Molecules* 2012;17(3):3574–3585.
29. Yang EJ, Kim JG, Kim JY, Kim SC, Lee NH, Hyun CG. Anti-inflammatory effect of chitosan oligosaccharides in RAW 264.7 cells. *Cent Eur J Biol* 2010;5(1):95–102.
30. Yoon S Bin, Lee YJ, Park SK, Kim HC, Bae H, Kim HM, Ko SG, Choi HY, Oh MS, Park W. Anti-inflammatory effects of *Scutellaria baicalensis* water extract on LPS-activated RAW 264.7 macrophages. *J Ethnopharmacol* 2009;125(2):286–290.

OLGU BİLDİRİMİ

Tenofovir Disopiroksil Fumarata Sekonder Proksimal Renal Tübüler Asidoz ve Fanconi Sendromu: Derin Hipokalemi Ayırıcı Tanısında Arter Kan Gazı ile Değerlendirmenin Önemi

Rabia DENİZ, Şevket Ali EKMEK, Gani Berk ÜNAL, Mehmet HURŞİTOĞLU, Zeynep KARAALİ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul.

ÖZET

Proksimal renal tübüler asidoz (pRTA) tek başına ya da Fanconi sendromu ile birlikte ortaya çıkabilir. İdiyopatik olabileceği gibi birçok ilaç ve hastalıkla da ilişkisi bildirilmiştir. 71 yaşında, kronik HBV enfeksiyonu nedeniyle tenofovir disopiroksil fumarat (TDF) kullanımı olan kadın hasta, dirençli, semptomatik hipokalemi ile başvurdu. Venöz kan gazı analizi ile tanıya ulaşamazken arter kan gazında görülen izole anyon açığı normal hipokalemi hiperkloremik metabolik asidoz ve biyokimyada hipomagnezemi, hipourisemi, hipofosfatemi saptanması üzerine pRTA ve Fanconi sendromu düşünüldü. Diğer etiyolojik nedenlerin dışlanması ve öykünün uyumlu olması nedeniyle bu durum TDF kullanımına bağlandı ve TDF kesilerek tenofovir alfenamide (TAF) geçildiğinde klinik ve laboratuvar tam yanıt elde edildi. TDF ilişkili pRTA ve Fanconi sendromu ilacın kullanım süresinden bağımsız olarak ortaya çıkabilir ve TAF'a geçiş HBV enfeksiyonu tedavisini aksatmadan komplikasyonu ortadan kaldırabilir. Hipokalemi, hipomagnezemi ve hipofosfatemi gibi elektrolit bozuklukları, mikst asid baz bozukluğu olan ve etiyolojinin açıklanmadığı ya da klinik tablo ile uyumsuz venöz kan gazı analizi sonuçları elde edildiğinde, gözden kaçabilecek asid-baz bozuklukları ve anyon açıklığındaki farkları saptamak için arter kan gazı ile doğrulama ayırıcı tanıda yararlı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Tenofovir Disopiroksil Fumarat. Hipokalemi. İlaça bağlı Fanconi sendromu. Proksimal renal tübüler asidoz.

Proximal Renal Tubular Acidosis and Fanconi Syndrome Associated with Tenofovir Disoproxil Fumarate: The Importance of Arterial Blood Gas Analysis in Differential Diagnosis of Severe Hypokalemia

ABSTRACT

Proximal renal tubular acidosis (pRTA) may occur alone or with Fanconi syndrome and may be idiopathic or associated with many drugs and diseases. A 71-year-old female patient was admitted with persistent, symptomatic hypokalemia, who used tenofovir disoproxil fumarate (TDF) for chronic HBV infection. While the diagnosis could not be reached by venous blood gas analysis, arterial blood gas analysis showed isolated normal anion gap hypokalemic hyperchloremic metabolic acidosis, and hypomagnesemia, hypouricemia, and hypophosphatemia were detected in biochemistry, suggesting pRTA and Fanconi syndrome. Since other etiologic causes were excluded and the history was compatible, this was attributed to the use of TDF, and clinical and laboratory response was achieved when TDF was switched into tenofovir alfenamide (TAF). TDF-associated pRTA and Fanconi syndrome may occur independently from the duration of TDF use, and switching into TAF may control this complication without disrupting the treatment of HBV infection. Confirmation with arterial blood gas might be used in the differential diagnosis of electrolyte disorders such as hypokalemia, hypomagnesemia and hypophosphatemia, mixed acid-base disorders, especially in case of unexplained etiology or inconsistency of venous blood gas analysis and clinical picture and acid-base disorders and differences in anion gap that may be missed with venous blood gas analysis alone are detected.

Key Words: Tenofovir Disoproxil Fumarate. Hypokalemia. Drug induced Fanconi Syndrome. Proximal renal tubular acidosis.

Geliş Tarihi: 03.Mayıs.2022

Kabul Tarihi: 06.Temmuz.2022

Dr. Rabia DENİZ
Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi,
İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul.
Tel: 0 212 909 60 00
E-posta: dr.rabiadeniz@gmail.com

Yazarların ORCID Bilgileri:

Rabia DENİZ: 0000-0003-4537-894X
Şevket Ali EKMEK: 0000-0003-4393-5319
Gani Berk ÜNAL: 0000-0002-1307-7504
Mehmet HURŞİTOĞLU: 0000-0002-9062-118X
Zeynep KARAALİ: 0000-0002-3770-287X

Proksimal renal tübüler asidoz (pRTA) idiyopatik olabileceği gibi birçok hastalık ve ilaca ikincil de ortaya çıkabilir ve Fanconi sendromu da tabloya eşlik edebilir. Sistinozis, tirozinemi, herediter fruktoz intoleransı, glikojen depo hastalıkları, Wilson hastalığı, Lowe sendromu, SLC4A4 mutasyonu ile giden proksimal tübül hücre sodyum bikarbonat ko-transporter (NBCe1) defekti ve karbonik anhidraz tip 2 eksikliği en bilinen kalıtsal nedenler iken, edinsel olarak da kurşun, kadmiyum, civa ve bakır maruziyeti, vitamin D eksikliği, renal transplantasyon,

paroksizmal nokturnal hemoglobüri ve özellikle ileri yaş hastalarda amiloidoz, hafif zincir hastalığı ya da multipl myelom şeklinde ortaya çıkabilecek plazma hücre diskrazileri etiyojisi arasında yer alabilir^{1,2}. Edinsel olarak gelişen izole ya da Fanconi sendromu eşliğindeki pRTA gelişiminde bir önemli neden de çeşitli endikasyonlarda kullanılan farklı grup ve moleküler yapıdaki ilaçlardır. Bunlar arasında en sık bildirilenler ifosfamid, asetozalimid ve topiramid gibi karbonik anhidraz inhibitörleri, aminoglikozidler, oksiplatin ve sisplatin ile tenofovir disoproksil fumarat (TDF) başta olarak antiretroviral ilaçlardır^{2,3}. TDF kullanımına sekonder pRTA ve Fanconi sendromu daha önce özellikle insan immun yetmezlik virüsü (HIV) hastalarında bildirilmiş bir yan etkidir⁴. Burada dirençli hipokalemi ile prezente olan TDF ilişkili pRTA ve Fanconi sendromu hastası sunulmuştur.

Olgu Sunumu

Bilinen tip 2 diabetes mellitus ve kronik HBV enfeksiyonu olan 71 yaşında kadın hasta, halsizlik ve kas güçsüzlüğü ile başvurdu. Son 1 yıl içinde benzer yakınma ile mükerrer başvurularında ciddi hipokalemi olan hastanın, venöz kan gazında artmış anyon açıklı metabolik asidoz saptanarak buna yönelik etiyojisi araştırılmış ancak patoloji saptanmamış ve yaklaşık bir yıl boyunca parenteral ve oral potasyum replasmanı almış.

Tarafımıza başvurusunda potasyum 2.2 mEq/L, sodyum 144 mEq/l, klor 118 mEq/l, kalsiyum 8.2 mg/dL, fosfor 1.9 mg/dL, magnezyum 1.4 mg/dL, ürik asit 1.6 mg/dL, kreatinin 1.1 mg/dl, hemogram olağan, HBsAg pozitif ancak HBV DNA negatif idi.

Arter kan gazında pH 7.18, HCO₃ 9.4 mEq/L, pCO₂ 24 mmHg, sodyum 148 mmol/dL, klor 131 mmol/dL görüldü. Albumini 2.8 gr/dL olup düzeltilmiş anyon açığı 11, normal olarak bulundu. Delta anyon açığı 0.4'ün altında olan hasta izole anyon açığı normal hipokalemi hiperkloremik metabolik asidoz olarak yorumlandı. Tam idrar tetkikinde pH 5, glukoz 3+, protein eser, kantitasyonla 1.6 gr/gün, potasyum 57 mEq/gün görüldü.

İdrar anyon açığı 24 olup RTA ile uyumlu iken, pH ve hipokalemi ile beraber değerlendirildiğinde pRTA lehine olan hastada hipofosfatemi, hipourisemi, hipomagnezemi, glükozüri, protienüri de olduğundan pRTA ve eşlik eden Fanconi sendromu olarak kabul edildi ve etiyojisi açısından bir kez daha tetkik edildiğinde ailede ya da birkaç yıl önceki tetkiklerinde benzer bulgular, ileri yaşta olsa da depo hastalıkları düşündürecek organomegali ve yaşı nedeniyle düşünülebilecek bir plazma hücre diskrazisi bulgusu saptanmadı. Toksik madde maruziyeti olmayan hastanın almakta olduğu ilaçlar arasında 8 yıldır TDF olduğundan en olası neden olarak kabul edildi ve ilaca

bağlı pRTA ve Fanconi sendromu tanısıyla etken kabul edilen TDF kesilerek tenofovir alfenamide (TAF) geçildi. 3 hafta sonra replasmanlı potasyum 3.85 mEq/L, klor 111 mEq/L, fosfor 2.51 mg/dL, pH 7.32, HCO₃ 23 mEq/L, idrar pH 6 olarak görüldü. Hastanın TAF altında 6 aylık takibinde hipokalemi veya diğer bulgular tekrarlamazken, kas gücü tamamen normal seyretti ve böylece TDF kullanımına bağlı pRTA ve Fanconi sendromu geliştiği de klinik ve laboratuvar yanıtla doğrulanmış oldu. Hasta halen semptomsuz olarak aralıklı takip ve TAF altında izlenmektedir.

Tartışma ve Sonuç

Tenofovir, bir nükleotid analogu olarak revers transkriptaz inhibisyonu yaptığından hepatit B ve HIV enfeksiyonlarının tedavisinde temel molekül olarak kullanılan bir antiviral ajandır. Proksimal tübüller üzerine etkisi, DNA polimeraz enzimi üzerinden aerobik solunumu engelleyerek mitokondrial DNA replikasyonunu aksatması ve anaerobik adenozin tirofosfat (ATP) üretimini zorunlu kılması yoluyla oluşur^{4,5}. Bu olumsuz etki fosfor, glikoz, amino asitler ve potasyumun geri emilimi engelleyip tübüler proteinüriye de yol açarak Fanconi sendromu şeklinde ortaya çıkabileceği gibi proksimal tübülün yalnız bikarbonat geri emilimini engelleyerek tek başına pRTA olarak da sınırlı kalabilir^{6,7}. Her durumda tek başına bikarbonat kaybı bile ciddi renal potasyum kaybı ve hiperkloremi ile sonuçlanacağından sıklıkla ilk semptomlar hipokalemi ilişkili olmaktadır⁸.

Hastamızda da olduğu gibi bir kez hipokalemi gelişmesinin oluşturacağı kardiyak instabilite, bulantı, kusma, oral alım azlığı gibi nedenlerle hipokalemi ve diğer bulgular giderek derinleşerek hastanın bir kısır döngü sürecine girmesine; böylece kas yıkımı, kemik metabolizma bozuklukları hatta kardiyak arreste kadar uzanabilecek mortal bir kaskada ilerlemesine de yol açabilir⁹. Bu nedenle özellikle semptomatik metabolik asidoz, hipofosfatemi ve hipokalemi birlikteliği hızla tetkik edilmeli ve ayırıcı tanı dikkatle yapılmalıdır.

Etiyojide TDF kullanımından şüphelenilen vakalarda, bulgular TDF kullanımı sonrası birkaç hafta içinde akut böbrek hasarı şeklinde gelişebilirken, literatürde ve vakamızda da olduğu gibi yıllar sonra da bu bulguların gelişebildiği de dikkate alınmalı ve süre, ekartasyon aracı olarak kullanılmamalıdır^{3,8,10}.

Kan gazı ve idrar analizi ile ayırıcı tanı listesinin daraltılması ve böylece önce pRTA tespit edildikten sonra buna neden olacak olası hastalık ve ilaçların tespiti oldukça önemlidir. Venöz kan gazı analizi, aşkar solunum ve dolaşım sorunu olmayan hastalarda arter ve venöz kan gazı arasında pCO₂, HCO₃ ve pH arasında belirgin fark beklenmediğinden sıklıkla tek başına yeterlidir¹¹⁻¹³. Ancak, hastamız gibi anyon

TDF Sekonder pRTA ve Fanconi Sendromu

açıklığının anlamlılık sınırına yakın bir değerde olduğu ve tekrarlanan venöz kan gazlarında ortaya çıkan ön tanının klinik ile uyumsuz olduğu ya da bu yönde etioloji araştırıldığında sonuca gidilemeyen vakalarda, metabolik durum ve asid-baz analizi, anyon açıklığı ve delta anyon açıklığı hesaplamada bir kez de arter kan gazına yer verilmesi iyi bir seçenek olabilir.

Hastamızda da olduğu gibi nadir de olsa venöz kan gazı ile değerlendirmenin yol açacağı hatalı bir metabolik alkaloz ya da anyon açıklığı artmış metabolik asidoz bulgusu renal kayıptan uzaklaşıp gastrointestinal kayıp ya da diğer etiyojilere yönelim sağlayarak tıpkı vakada sunulan hastada oluşan bir yıllık kayıp benzeri olarak hastanın yönetiminde çok değerli hatta hayati değerinde bir sürenin kaybına yol açabilir. Ancak arter kan gazı istenirken endikasyon doğru konmalı, işlemin venöz kan gazı analizine göre daha invaziv ve komplikasyona açık olduğu da akıldan çıkarılmamalıdır.

Tenofovir disoproksil fumaratın aksine nispeten yeni olan TAF ile ilaca bağlı pRTA ve Fanconi sendromu gelişmesi çok daha nadir olup izole hipofosfatemide dahil olarak yan etki profili daha olumlu olduğundan TAF kullanımı tüm dünyada giderek yaygınlaşmakta ve antiviral etkinlik açısından da olumsuz geri bildirim bulunmamaktadır¹⁴. Önceden TDF ilişkili komplikasyon gelişen hastalarda özellikle HIV'in kombinasyon tedavisinde temel ajan olmasına rağmen TDF içermeyen bir alternatif rejim planlanırken⁸, TAF ile beraber tenofovirin moleküler etkinliğinden vazgeçilmesine de gerek kalmamıştır.

Sonuç olarak, asid-baz ve elektrolit bozukluğu olan hastalarda doğru tanı konması için mikst bozukluklar ve anyon açıklığının doğru hesaplanması ciddi önem arz eder. Klinik, laboratuvar ve ön tanıları uyuşmadığında ya da ayırıcı tanı ile ilerlenemediğinde, nadiren de olsa venöz kan gazı ile gözden kaçabilecek asid-baz bozuklukları ve anyon açıklığı seviyesini bir kez de arter kan gazı ile doğrulamak, tanı ve tedavi sürecine katkı sağlayabilir. TDF kullanımına bağlı pRTA ve Fanconi sendromu uzun dönem kullanımla da ortaya çıkabileceğinden klinik ve laboratuvarı uyumlu hastalarda ilacın kullanım süresinden bağımsız olarak ayırıcı tanıya alınmalı, daha yeni ve pRTA etkisi beklenmeyen TAF'a geçiş seçeneği akıldan tutulmalıdır.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Vaka takdimi olduğundan etik kurul onayı gereği olmayıp hastanın yazılı onamı mevcuttur.

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: R.D, M.H., Z.K.; Veri toplama ve işleme: R.D, Ş.A.E, G.B.Ü; Analiz ve verilerin yorumlanması: R.D, Z.K.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: R.D.

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Çalışma için destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Igarashi T, Sekine T, Inatomi J, Seki G. Unraveling the molecular pathogenesis of isolated proximal renal tubular acidosis. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(8):2171-7.
2. Michael Emmett BFP. Major causes of type 2 (proximal) renal tubular acidosis with or without the Fanconi syndrome. https://www.uptodate.com/contents/etiology-and-diagnosis-of-distal-type-1-and-proximal-type-2-renal-tubular-acidosis?search=prta&source=search_result&selectedTitle=1~4&usage_type=default&display_rank=1. Erişim tarihi: 02.07.2022.
3. Hall AM, Bass P, Unwin RJ. Drug-induced renal Fanconi syndrome. *QJM.* 2014;107(4):261-9.
4. Hall AM, Hendry BM, Nitsch D, Connolly JO. Tenofovir-associated kidney toxicity in HIV-infected patients: a review of the evidence. *Am J Kidney Dis.* 2011;57(5):773-80.
5. Koratala A, Ruchi R. Hypokalemia: A potentially life-threatening complication of tenofovir therapy. *SAGE Open Med Case Rep.* 2017;5:2050313X17741010.
6. Sebastian A, McSherry E, Morris RC, Jr. On the mechanism of renal potassium wasting in renal tubular acidosis associated with the Fanconi syndrome (type 2 RTA). *J Clin Invest.* 1971;50(1):231-43.
7. Haque SK, Ariceta G, Batlle D. Proximal renal tubular acidosis: a not so rare disorder of multiple etiologies. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(12):4273-87.
8. Salimi R, Begum I, Varma DM, Nandakrishna B, Rajesh R, Vidyasagar S. Tenofovir disoproxil fumarate-induced distal renal tubular acidosis: A case report. *Int J STD AIDS.* 2020;31(3):276-9.
9. Lucey JM, Hsu P, Ziegler JB. Tenofovir-related Fanconi's syndrome and osteomalacia in a teenager with HIV. *BMJ Case Rep.* 2013;2013.
10. Iwata K, Nagata M, Watanabe S, Nishi S. Distal renal tubular acidosis without renal impairment after use of tenofovir: a case report. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2016;17(1):52.
11. Brandenburg MA, Dire DJ. Comparison of arterial and venous blood gas values in the initial emergency department evaluation of patients with diabetic ketoacidosis. *Ann Emerg Med.* 1998;31(4):459-65.
12. Malatesha G, Singh NK, Bharija A, Rehani B, Goel A. Comparison of arterial and venous pH, bicarbonate, PCO2 and PO2 in initial emergency department assessment. *Emerg Med J.* 2007;24(8):569-71.
13. Tsaousi GG, Karakoulas KA, Amaniti EN, Soultati ID, Zouka MD, Vasilakos DG. Correlation of central venous-arterial and mixed venous-arterial carbon dioxide tension gradient with cardiac output during neurosurgical procedures in the sitting position. *Eur J Anaesthesiol.* 2010;27(10):882-9.
14. Abbasi AA, Patti R, Ghatak A, Seneviratne C, Kupfer Y, Kamholz S. Tenofovir Alafenamide-Induced Renal Tubular Acidosis. *Am J Ther.* 2019;26(5):e627-e9.

OLGU BİLDİRİMİ

Kortikosteroid Tedavisi Sonrası Otizm Spektrum Bozukluğu Bulguları Düzelen Bir Landau-Kleffner Sendromu Olgusu

Mehtap EROĞLU¹, İçsel Duru YILDIRIM², Hakan GÜMÜŞ³

¹ Hatay Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Hatay.

² İstanbul Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul.

³ Serbest Hekim, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları-Nöroloji, Kayseri.

ÖZET

Çok nadir rastlanan bir çocukluk-çağı hastalığı olan Landau-Kleffner Sendromu (LKS), elektroensefalogramdaki (EEG) epileptiform etkinlik ile ilişkili edinsel afazidir. Landau-Kleffner Sendromu'nun klinik görünümü bazı çocuklarda Otizm Spektrum Bozukluğu'na (OSB) benzeyebilir. Bu yazıda Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları (ÇRS) polikliniğine OSB belirtileri ile başvuran, ancak nörolojik tetkikler sonucunda LKS tanısı konulan, LKS medikal tedavisi sonrası nöropsikiyatrik semptomlarında belirgin düzelme gösteren bir vaka sunulmuştur. Dört yaş yedi aylık erkek çocuk, konuşmada gerileme, sosyal iletişimde azalma ve tekrarlayıcı davranış kalıpları şeklindeki yakınmaları ile ÇRS polikliniğine getirilmiştir. İlk olarak OSB tanısı konulmuş ve Çocuk Nöroloji'ye yönlendirilmiş olan vakanın yapılan nörolojik değerlendirmeleri sonrasında, hastaya LKS tanısı konulmuş ve antiepileptik tedavi başlanmıştır. Üç ay kadar kullanılan konvansiyonel antiepileptik tedaviden fayda görmeyen hastaya kortikosteroid tedavi başlanmış ve 1 ay içerisinde konuşma regresyonunda ve LKS'ye bağlı olan OSB belirtilerinde klinik olarak azalma görülmüştür, 3 ay içinde ise bu belirtilerde belirgin düzelme olduğu gözlenmiştir. Bu makalede, LKS'de konvansiyonel antiepileptik tedavi ile bilişsel ve dil fonksiyonlarında ve EEG patolojisinde düzelme olmayan vakalarda kortikosteroid tedavisiyle hem nöropsikiyatrik semptomlarında hem de EEG bulgularında hızlı düzelme sağlanabileceği bildirilmiştir. Alanyazında, LKS'de bilinen tedavilerin konuşma regresyonunu düzeltmede etkili olduğuna yönelik daha fazla bilgi olmakla birlikte, LKS'ye bağlı ortaya çıkan OSB belirtilerini azaltmasına yönelik çok az vaka bildirimidir.

Anahtar Kelimeler: Landau-Kleffner Sendromu. Otizm spektrum bozukluğu. Antiepileptik tedavi. Kortikosteroid tedavisi.

A Case of Landau-Kleffner Syndrome with Autism Spectrum Disorder Symptoms Improved After Corticosteroid Treatment

ABSTRACT

Landau-Kleffner Syndrome (LKS), a very rare childhood disease, is acquired aphasia associated with epileptiform activity on the electroencephalogram (EEG). The clinical presentation of Landau-Kleffner Syndrome may resemble Autism Spectrum Disorder (ASD) in some children. In this article, a case who applied to the Child and Adolescent Psychiatry (CAP) outpatient clinic with ASD symptoms, but was diagnosed with LKS as a result of neurological examinations, showed significant improvement in neuropsychiatric symptoms after LKS medical treatment. A four-year-seven-month-old boy was brought to the CAP outpatient clinic with symptoms of regression in speech, impairment in social communication, and rigid and repetitive patterns of behaviour. The patient was initially diagnosed with ASD and was referred to Pediatric Neurology. After the neurological evaluations, the patient was diagnosed with LKS and antiepileptic treatment was started. Corticosteroid treatment was initiated to the patient, who did not benefit from conventional antiepileptic therapy, which was used for about three months, and a clinical decrease was observed in speech regression and ASD symptoms associated with LKS within 1 month, and a significant improvement was observed in these symptoms within 3 months. In this article, it has been reported that in cases, where there is no improvement in cognitive and language functions and also EEG pathology with conventional antiepileptic treatment in LKS, rapid improvement can be achieved in both neuropsychiatric symptoms and EEG findings with corticosteroid treatment. Although there is more information in the literature that known treatments are effective in improving speech regression in LKS, there are few case reports on reducing the symptoms of ASD associated with LKS.

Key Words: Landau-Kleffner syndrome. Autism spectrum disorders. Antiepileptic treatment. Corticosteroid treatment.

Geliş Tarihi: 06.Nisan.2022

Kabul Tarihi: 20.Temmuz.2022

Dr. Mehtap EROĞLU
Hatay Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği,
Hatay.
Tel: 0507 173 57 58
E-posta: drmehtap.eroglu@gmail.com

Yazarların ORCID Bilgileri:

Mehtap EROĞLU: 0000-0002-5879-9412
İçsel Duru YILDIRIM: 0000-0003-0874-7259
Hakan GÜMÜŞ: 0000-0001-5896-074X

Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB); karşılıklı sosyal iletişimde ve etkileşimde yetersizlikler ve kısıtlı, tekrarlayıcı, basmakalıp davranışlar, ilgi alanları ve aktivitelerle karakterize nörogelişimsel bir bozukluktur¹.

Landau-Kleffner sendromu (LKS), elektroensefalogramdaki (EEG) epileptiform etkinlik ile ilişkili ve yaşına uygun konuşma geliştirmiş olan bir çocukta ilerleyici konuşma kaybı olarak ortaya çıkan edinsel afazidir ve ilk kez 1957 yılında tanımlanmıştır². Landau-Kleffner Sendromu, 1985'ten beri Uluslararası Epileptik Sendromlar Sınıflandırmasında yer almaktadır³. Temporal veya parieto-okspital bölgelerde baskın ve uyku ile aktive olup yavaş dalga uykusunda daha belirgin olabilen, paroksizmal EEG anormallikleri ile karakterizedir⁴. Landau-Kleffner Sendromu olan çocuklarda EEG anormallikleri her zaman mevcut olmasına rağmen, %20-30'unda herhangi bir açık nöbet görülmez⁴. Nöbet şekli jeneralize veya fokal olabilir⁵. Nöbetlerin başlaması ile konuşma kaybının gelişimi eşzamanlı olabileceği gibi; aralarında birkaç aydan iki yıla kadar bir süre olabilir, herhangi biri önce başlayabilir⁶.

Landau-Kleffner Sendromu'nun klinik görünümü bazı çocuklarda OSB'ye benzeyebilir⁷. Bu durum OSB'den ve OSB'de regresyondan ayırt edilmelidir. OSB'si olan çocukların çoğunda, gelişimin erken döneminde gerilikler bildiriliyor olsa da bir grup çocukta yaşamın ilk 1-2 yılındaki normal gelişimi izleyen dönemde, birden ya da aşamalı olarak kazanılmış becerilerin kaybı söz konusu olmaktadır. Bu durum alanyazında 'OSB'de regresyon' olarak ifade edilmektedir⁸. Landau-Kleffner Sendromu'nun konuşma bozukluğunun bazı çocuklarda, OSB ile ortak yönleri vardır. Otizm Spektrum Bozukluğu'ndaki iletişim eksiklikleri, konuşma dilinin anormal gelişimi ve konuşmayı başlatma veya sürdürme becerisinin bozulmasını içerir. Otizm Spektrum Bozukluğu'nda genellikle ekolali ve neolojizmleri de içeren basmakalıp ve tekrarlayıcı dil özellikleri mevcuttur⁹. Buna karşın LKS ve OSB'de görülen konuşma bozuklukları arasında bazı farklılıklar da mevcuttur. Konuşmada gerileme olan OSB'de regresyonda, bu durum üç yaşından önce ortaya çıkmaktadır. Buna karşılık LKS vakalarındaki konuşma gerilemesinin çoğunlukla 5-7 yaş arasında olduğu, sadece %10'unda konuşma gerilemesinin üç yaşından önce olduğu belirtilmiştir¹⁰. Otizm Spektrum Bozukluğu'nda regresyon erken ortaya çıktığı için genellikle tek kelimelerin kaybolmasına neden olurken; tipik olarak daha büyük yaşa sahip olan ve daha gelişmiş kelime ve konuşma becerisine sahip olan LKS'si olan çocuklarda ise daha belirgin değişiklikler olmaktadır¹¹. Landau-Kleffner Sendromu ve OSB ayrımını zorlaştıran diğer durum, OSB'de nöbetlerin ve EEG anormalliklerinin yaygın olmasıdır. Otizm Spektrum Bozukluğu olan hastalarda EEG

anormalliğinin %66, epilepsi prevalansının ise %2.4 ile %46 arasında olduğu bildirilmiştir¹². Landau-Kleffner Sendromu olan çocuklarda epileptik aktivitenin kaynağı intra ve perisylvian korteks iken; OSB'de regresyonu olan çocukların çoğunlukla multifokal bağımsız odaklara sahip oldukları belirtilmiştir¹³.

Landau-Kleffner Sendromu'nun prevalansı belirsiz olup, yaklaşık 2:1 oranında erkekler daha sık etkilenir¹⁰. Landau-Kleffner Sendromu'nun başlangıcı, normal bir bilişsel ve dil gelişimi seyrinden sonra 3 ile 8 yaşları arasında ortaya çıkar¹⁴. Bu sendromun tedavisinde birçok antiepileptik ilacın faydalı olduğu bildirilmiştir. Bunlar arasında valproik asit (valproat sodyum), diazepam, etosüksimid, klobazam ve klonazepam bulunur. Başlangıç tedavisi olarak valproik asit veya diazepam genellikle empirik olarak seçilir. Daha sonra, diğer antiepileptik ilaçlar, kortikosteroidler veya intravenöz immünoglobulin (IVIG) tedavisi sıklıkla kullanılır. Landau-Kleffner Sendromu'nda oral prednizon ve son zamanlarda yüksek doz intravenöz pulse kortikosteroidler ve kortikotropin (adrenokortikotropik hormon) dahil olmak üzere çeşitli kortikosteroid rejimlerinin etkili olduğu bildirilmiştir¹⁵.

Bu yazıda Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine OSB belirtileri ile başvuran, ancak nörolojik muayene ve tetkikler sonucunda LKS tanısı konulan ve takiplerde valproik asit tedavisinden fayda görmeyip, kortikosteroid ekleme tedavi sonrası nöropsikiyatrik semptomlarında belirgin düzelme gösteren bir vaka sunulmuştur.

Olgu Sunumu

Dört yaş yedi aylık erkek çocuk, konuşmada ve kazanılmış olan tuvalet becerisinde gerileme yakınmaları ile annesi tarafından kliniğimize getirilmiştir.

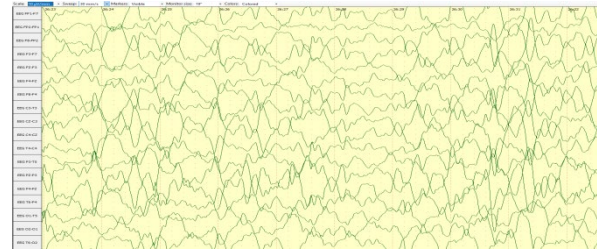
Ailesi ile yapılan görüşmede, şikâyetlerin başladığı dönem öncesinde çocuğun gelişiminin yaşıtı diğer çocuklar gibi olduğu ve 4-5 kelimelik cümleler ile iletişim kurduğu; son birkaç aydır ise sadece ihtiyaç halinde kalıp tarzda tek kelimeler ile iletişim kurmaya başladığı, sosyal iletişimin azaldığı, tekrarlayıcı davranış kalıplarının ortaya çıktığı, oyuncaklara ilgisinin azaldığı ve oyun oynamayı bıraktığı, her şeyi ağzına götürmeye başladığı, hep aynı yiyecekleri yemek istediği, kıyafet etiketlerinden rahatsız olduğu, sürekli kıyafetini değiştirmek istediği, evdeki tüm çekmeceleri amaçsızca karıştırdığı, suyla aşırı uğraşının başladığı, aşırı hareketlendiği, motor gelişim düzeyinde herhangi bir değişim olmadığı öğrenilmiştir. Alınan öyküde edinsel afazi ve OSB belirtilerinin olduğu dikkat çekmiştir.

Bir Landau-Kleffner Sendromu Olgusu

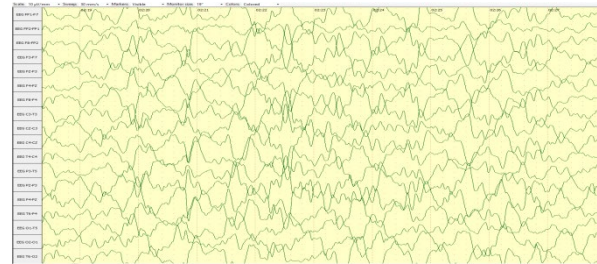
Annenin üç çocuğundan üçüncüsü olan vaka; anne 38 yaşındayken 34 haftalık, C/S ile 2000 gr doğmuştur. Anne, prematüre doğum eylemi nedeni ile 2 ay hospitalize edilerek takip edilmiştir. Gebelik boyunca alkol, sigara ve ilaç kullanımı olmamıştır. Vaka, doğum sonrası prematürite nedeni ile dokuz gün yenidoğan servisinde takip edilmiştir. Vakanın, bir yaşında yürüdüğü ve işlevsel olarak tek kelimeler ile konuşmaya başladığı, iki yaşına kadar anne sütü aldığı, iki buçuk yaşında tuvalet eğitimini tamamladığı ve iki-üç kelimelik cümle kurduğu öğrenilmiştir. İki buçuk yaşında ateşli hastalık döneminde basit parsiyel nöbet şeklinde febril konvülsiyon geçirdiği, sonrasında tekrarlayan nöbet öyküsünün olmadığı, başka bilinen hastalık öyküsünün olmadığı öğrenilmiştir. Soygeçmişinde konuşma gecikmesi, mental retardasyon, OSB, epilepsi olmadığı, annesinde vitiligo ve talasemi minör tanılarının olduğu belirtilmiştir.

Yapılan psikiyatrik değerlendirmesinde; çocuğun çok hareketli olduğu, sürekli etrafını amaca yönelik olmayan şekilde kompulsif tarzda karıştırdığı, göz temasının kısıtlı olduğu, çoğunlukla kendi halinde olduğu, ismine tutarlı bakmadığı, komut almadığı, karşılıklı etkileşim ve sosyal iletişim becerisinin kötü olduğu, oyuna ve oyuncaklara ilgisinin olmadığı, geç ekolali şeklinde kalıp tarzda konuşmasının olduğu, sürekli odadaki lavabonun çeşmesi ile oynama ve suyu açma şeklinde yoğun kompulsif davranışlarının olduğu ve bu isteğinden uzaklaştırılmadığı görülmüştür. Vakanın öyküsü ve yapılan psikiyatrik muayenesi sonucunda Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı (The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-DSM-V) ölçütlerine göre OSB tanısı konulmuştur. Psikometrik değerlendirme olarak uygulanan Ankara Gelişimsel Tarama Envanteri'nde (AGTE), genel gelişiminin 2 yaş 5 ay, dil-bilişsel alanının 2 yaş 3 ay, ince motor ve kaba motor gelişiminin 2 yaş 9 ay, sosyal beceri-öz bakım alanının 2 yaş 3 ay ile uyumlu olduğu saptanmıştır. Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği (CARS) puanı 39.5 olup ağır derecede otizm olarak sonuçlanmıştır. Vaka, özel eğitime başlatılmış (2 saat/hafta şeklinde) ve aileye kreşe de başlatmaları önerisinde (kreşe başlamış fakat uyum sağlayamadığı için devam edememiştir) bulunulmuştur. İşitme kaybını dışlamak için, vaka KBB'ye yönlendirilmiş ve yapılan BERA testi ile işitme değerlendirmesi normal olarak sonuçlanmıştır. Otizm Spektrum Bozukluğu'nda regresyon düşünülmesi nedeni ile organik patoloji dışlanması açısından vaka çocuk nörolojiye yönlendirilmiştir. Çekilen Kranial MRG, serebellar tonsiller ektopi dışında normal olarak sonuçlanmıştır. Uyku EEG'si, temporal bölgelerde daha belirgin olan, 200mcV amplitüdü multifokal keskin yavaş dalga kompleksleri şeklinde sonuçlanmıştır. EEG bozukluğu nedeni ile Çocuk Nöroloji tarafından valproik asit tedavisi başlanmıştır.

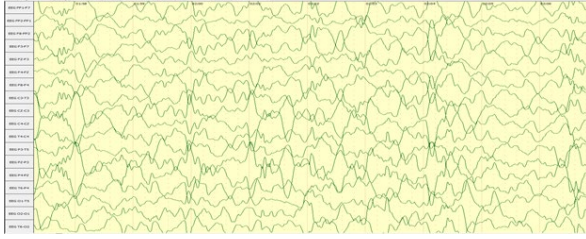
Eş zamanlı olarak, tarafımızca hiperaktivite nedeni ile Risperidon 0.25mg/gün tedavisi başlanmış, kademeli olarak 1mg/gün doza kadar arttırılmış ve süreç içinde kesilmemiş, devam edilmiştir. Yaklaşık üç aylık 400mg/gün valproik asit tedavisi (22mg/kg/gün) ile 3 ay sonraki kontrol EEG'sinde belirgin bir değişiklik olmamış, eş zamanlı özel eğitim desteği ile OSB belirtilerinde de bir değişiklik olmamıştır. Takiplerde Çocuk Nöroloji tarafından EEG patolojisinin düzelmemesi üzerine, valproik asit tedavisi kademeli olarak 1000mg/gün (38mg/kg/gün) doza arttırılmış olup, ek olarak Hidrokortizon 40mg/gün (2mg/kg/gün) eklenmiştir. Hidrokortizon tedavisini takiben 1 ay içerisinde dil regresyonunda ve OSB belirtilerinde klinik olarak azalma görülmüş olup, 3 ay içinde belirgin düzelmeye dikkat çekmiştir. Güncel olarak yapılan CARS puanı 32.5 olup hafif-orta derecede otizm olarak sonuçlanmıştır. Bu durum medikal tedavi olarak Hidrokortizon'un, OSB belirtilerini tedavi ediyor şeklinde yorumlanmamalıdır. Medikal tedavi ile muhtemelen bozuk olan ve düzelen epileptik dalgaların, LKS'nin klinik prezentasyonundaki bu belirtileri de azaltmış olduğu şeklindedir. Muayenede, vakanın göz temasının öncesine göre belirgin olarak arttığı fakat halen beklenen düzeyde olmadığı, sosyal iletişimin arttığı ama yaşından beklenen şekilde karşılıklı iletişim ya da oyun kuracak düzeyde olmadığı, ismine bakmanın arttığı, tek tek kelimeler şeklinde konuşmaya başladığı, sosyal gülümsemenin olduğu tespit edilmiş olup, önceki muayenelerdeki iritabilite ve ağlama ataklarının geçtiği; fakat hareketliliğin daha da arttığı gözlemlenmiştir.



Şekil 1



Şekil 2



Şekil 3

Tartışma

Bu vaka, LKS'de antiepileptik tedavi ile EEG patolojisinde ve LKS'ye bağlı olan OSB belirtilerinde düzelme olmayan vakalarda; kortikosteroid ekleme tedavisi sonrası hem nörolojik hem de OSB belirtilerinde hızlı düzelme sağlanabileceğine ilişkin bilgi sunması açısından önemlidir.

Landau-Kleffner Sendromu'nun klinik görünümü bazı çocuklarda OSB'ye benzeyebilir⁷. Bu durum OSB'den ve OSB'de regresyondan ayırt edilmelidir. Landau-Kleffner Sendromu'ndaki epileptik bozukluğun, konuşma gerilemesinin ve davranışsal bozulmanın nedeni olduğu varsayıldığı için; epileptik anormalliğin ortadan kaldırılması ile daha normal neokortikal fonksiyonun sağlanması, buna bağlı olarak konuşma ve davranıştaki bozulmaların düzelmesi beklenmektedir¹⁵. Ancak OSB'de veya OSB'de regresyonu olan hastalarda durum böyle değildir; çünkü epileptik aktivite altta yatan nedenden ziyade OSB'ye eşlik eden bir durumdur. Bu nedenle, OSB'si olan veya OSB'de regresyonu olan bir çocukta epileptik anormalliğin ortadan kaldırılmasının, davranış bozukluğu üzerine etkisi olabilir ya da olmayabilir, ancak dil işlev bozukluğunu iyileştirmesi beklenmez¹⁶. Alanyazında belirtildiği üzere, LKS'de medikal tedavi ile EEG patolojisinin ortadan kalkmasına bağlı olarak konuşmadaki bozulmanın düzelmesi beklenmektedir. Bu vaka için ilk tanı olarak OSB düşünülmüş olmakla birlikte süreç içinde yukarıda anlatılan nedenlerden dolayı bu tanıdan uzaklaşılan vakamızda, antiepileptik ve kortikosteroid tedavisi ile OSB belirtilerinde düzelme, olağan OSB vakalarında beklenen gelişmeye oranla çok daha hızlı olmuş ve bu durum medikal tedavi ile olmuştur. Bu durum da OSB tanısından uzaklaşmamıza neden olmuştur. Landau-Kleffner Sendromu olan çocuklarda EEG anormallikleri her zaman mevcut olmasına rağmen, %20-30'unda herhangi bir açık nöbet görülmez⁴. Nöbet şekli jeneralize veya fokal olabilir⁵. 1974 yılından beri, LKS'li hastalarda kortikosteroidlerin ve kortikotropinin etkin olduğu gösterilmiş olup; EEG'deki patolojik epileptik aktivitenin kaybolması dışında dil, bilişsel ve davranışsal bozuklukları da tersine çevirmede etkili

olduğu çok sayıda vaka bildirilmiştir¹⁵. Kortikotropin ile tedaviye başladıktan 3 hafta sonra epileptik aktivitenin kaybolduğu, takip eden 3 ay içinde afazinin tam remisyonu ile konuşmanın 6 ay içinde geri döndüğü; dil gelişimine ek olarak anlama, dikkat süresi ve hiperkineziye önemli ölçüde iyileşmenin olduğu bildirilmiştir¹⁷. Oral kortikosteroid ile 2-3 aylık tedaviden sonra konuşmada progresif iyileşmenin olduğu bildirilen vakalar olmakla birlikte¹⁷; nöbetlerin ve EEG'nin iyi kontrolünün sağlanmasına rağmen afaziye daha az yanıt alındığını bildiren vaka bildirimleri de vardır¹⁸. Sunduğumuz vakada olduğu gibi antiepileptik ve oral kortikosteroid ile tedavi edilen beş vakadan oluşan vaka serisinde; 3-6 aylık tedaviden sonra EEG'nin normale döndüğü ve konuşmanın iyileştiği bildirilmiştir¹⁹. LKS'ye bağlı olan OSB belirtilerinde düzelmeye yol açabileceği ile ilgili ise literatürde bildirilen vaka sayısı kısıtlıdır^{20,21}.

Bu vakanın ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken diğer tanı Çocukluk-çağı Dezintegratif Bozukluğu (DB)'dur. DB'nin başlangıcının, OSB'ye göre daha geç ve ani olması ve gerilemenin yaygın olması ayırıcı tanıda önemli noktalar olup, bu durum LKS ile ayırıcı tanıda ise karıştırıcı durumlardır. Fakat DB'nin başlangıcı sıklıkla 3-4 yaşlarındadır. Hastalığın başlangıcı farklı biçimlerde olmaktadır. Sıklıkla yavaş bir seyir gösterir. Klinik tablo sıklıkla haftalar ve aylar içinde kalıcı hale gelir²². LKS ise, DB'ye göre sıklıkla biraz daha geç başlamaktadır. DB'de dil becerileri hastalık seyri sırasında bir miktar geri kazanılsa da hiçbir zaman hastalık öncesi dönemlere geri dönmez. Olguların %75'inde hastaların davranışları ve gelişimsel düzeyleri hastalık öncesi işlevsel düzeylerinin oldukça altına iner ve klinik seyir bir plato izler. Düzelme olsa da çok minimal düzeyde olur. LKS'de ise DB'de olmayan EEG'deki epileptik odakların antiepileptik medikal tedavi ile düzelmesi ile klinik durumda daha dramatik iyileşmeler gözlenmektedir. DB'nin tedavisi ise otizmle aynıdır. DB için özgül bir farmakolojik tedavi yoktur.

Karşılıklı sosyal etkileşim ve iletişimde gerileme, tekrarlayıcı basmakalıp davranışlar ve kısıtlı ilgi alanının olması, konuşmada gerileme gibi OSB belirtileri ile başvuran çocuklar dikkatli bir şekilde değerlendirilmeli, ayrıntılı bir öykü alınmalı; odyolojik muayenelerinin yapılması, nörolojik muayenelerinin yapılarak EEG patolojilerinin tespit edilmesi sağlanarak multidisipliner yaklaşım ile LKS ve benzeri epileptik sendromlar araştırılmalıdır. Sonuç olarak OSB ve LKS'nin ayırımının yapılmasının önemli olmasının yanı sıra; LKS'de antiepileptik ve/veya kortikosteroid tedavisinin EEG patolojisini iyileştirme dışında LKS'ye bağlı olan OSB belirtileri üzerine etkisi de klinik iyileşme açısından önemlidir. Alanyazında, LKS'de bilinen mevcut tedavilerin konuşma bozukluğunu düzeltme açısından etkili olduğuna yönelik daha fazla bilgi olmakla birlikte,

Bir Landau-Kleffner Sendromu Olgusu

eşlik eden OSB belirtilerini azaltmasına yönelik çok az vaka bildirimi vardır. Antiepileptik ile kombine kortikosteroid tedavisinin LKS'ye bağlı olan OSB belirtilerinde hızla iyileşme sağladığı vakamız alanyazına katkı sağlayacaktır.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Onay Tarihi: 19.01.2022
Karar No: 2022-2/37

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: M.E., İ.D.Y.; Veri toplama ve işleme: M.E., İ.D.Y.; Analiz ve verilerin yorumlanması: H.G.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: M.E., İ.D.Y.

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Olgu sunumu makalesi olduğu için etik kurul onayı alınmamıştır, aileden onam alınmıştır.

Kaynaklar

1. Edition F. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. *Am Psychiatric Assoc.* 2013;21.
2. Landau WM, Kleffner FR. Syndrome of acquired aphasia with convulsive disorder in children. *Neurology.* 1957.
3. Shah K, Rajadhyaksha S, Shah V, Shah N, Desai V. Experience with the International League Against Epilepsy classifications of epileptic seizures (1981) and epilepsies and epileptic syndrome (1989) in epileptic children in a developing country. *Epilepsia.* 1992;33(6):1072-1077.
4. Beaumanoir A. The Landau-Kleffner syndrome. *Epileptic syndromes in infancy, childhood, and adolescence.* 1992:231-244.
5. Duran MH, Guimarães CA, Medeiros LL, Guerreiro MM. Landau-Kleffner syndrome: long-term follow-up. *Brain and Development.* 2009;31(1):58-63.
6. Ozturk O, Ulug B. ICD-10 (International Classification of Diseases-10): Classification of Mental and Behavioral Disorders. *Ankara, Turkey, World Health Organization, Turkey Nervous and Mental Health Association.* 1993.
7. Stefanatos GA, Kinsbourne M, Wasserstein J. Acquired epileptiform aphasia: a dimensional view of Landau-Kleffner syndrome and the relation to regressive autistic spectrum disorders. *Child Neuropsychology.* 2002;8(3):195-228.
8. Lainhart JE, Ozonoff S, Coon H, et al. Autism, regression, and the broader autism phenotype. *American journal of medical genetics.* 2002;113(3):231-237.
9. Rapin I, Dunn M. Language disorders in children with autism. Paper presented at: Seminars in Pediatric Neurology 1997.
10. Bishop DV. Age of onset and outcome in 'acquired aphasia with convulsive disorder'(Landau-Kleffner syndrome). *Developmental Medicine & Child Neurology.* 1985;27(6):705-712.
11. Ballaban-Gil K, Tuchman R. Epilepsy and epileptiform EEG: association with autism and language disorders. *Mental retardation and developmental disabilities research reviews.* 2000;6(4):300-308.
12. Hughes JR, Melyn M. EEG and seizures in autistic children and adolescents: further findings with therapeutic implications. *Clinical EEG and Neuroscience.* 2005;36(1):15-20.
13. Guilhoto L, Morrell F. Electrophysiological differences between Landau-Kleffner Syndrome and other conditions showing the CSWS electrical pattern. *Epilepsia.* 1994;35(Suppl 8):126.
14. Gordon N. The Landau-Kleffner syndrome: increased understanding. *Brain and Development.* 1997;19(5):311-316.
15. Mikati MA, Shamseddine AN. Management of Landau-Kleffner syndrome. *Pediatric Drugs.* 2005;7(6):377-389.
16. Nass R, Gross A, Wisoff J, Devinsky O. Outcome of multiple subpial transections for autistic epileptiform regression. *Pediatric neurology.* 1999;21(1):464-470.
17. Lerman P, Lerman-Sagie T, Kivity S. Effect of early corticosteroid therapy for Landau-Kleffner syndrome. *Developmental Medicine & Child Neurology.* 1991;33(3):257-260.
18. Santos LH, Antoniuk SA, Rodrigues M, Bruno S, Bruck I. Landau-Kleffner syndrome: study of four cases. *Arquivos de neuro-psiquiatria.* 2002;60(2A):239-241.
19. Marescaux C, Hirsch E, Finck S, et al. Landau-Kleffner syndrome: a pharmacologic study of five cases. *Epilepsia.* 1990;31(6):768-777.
20. Ugur C, Duman NS, Bektas O, Kagan GC. Antiepileptic Treatment in a Child With Landau Kleffner Syndrome: A Case Report. *turkish journal of psychiatry.* 2014;25(4).
21. Alyanak B, Motavalli Mukaddes N. In this 5 case report, the EEG abnormalities in pervasive developmental disorder and overlapping with Landau Kleffner syndrome is discussed. *Dusunen Adam The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences.* 2002;15 (2):113-116.
22. Mehra C, Sil A, Hedderly T, et al. Childhood disintegrative disorder and autism spectrum disorder: A systematic review. *Developmental Medicine & Child Neurology.* 2019;61(5):523-534.

