

## Bu Sayıda;

Tüm Vücut Işınlaması ve Tüm Kemik İliği Işınlaması  
Yaşlı Hastalarda Polifarmasi  
Karbapenemaz Direnç Genlerinin Saptanması  
Parsiyel Meme Işınlamasında Cyberknife  
Hasta Şikayetlerinin Analizi  
Sıvı Elektrolit Dengesizlikleri  
KML Hastalarında Bosutinib Kullanımı  
Langerhans Hücreli Histiositoz  
Vasküler Tonus ve Potasyum Kanalları  
Uyku Ahşkanlıkları ve Yavaş Bilişsel Tempo  
Üçlü Negatif Meme Kanseri Prognoz  
Meme Kanseri Hastalarında Psikiyatrik Semptomlar ve İlişkili Faktörler  
Periferik Sinir Ölçümleri için TT-MMS Programı  
TSH Salgılayan Hipofiz Adenomu  
Emzirme ve Vücut Ağırlığı Değişimi  
Kan ve Vücut Sıvıları ile Bulaşan Enfeksiyonlar

## 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

<b>Volümetrik Ark Tedavi (VMAT) Tekniği Kullanarak Tüm Vücut Işınlaması ve Tüm Kemik İliği Işınlamasının Dozimetrik Karşılaştırılması</b> Tülay ÖZBEK, Candan DEMİRÖZ ABAKAY, Meral KÜRT, Sibel KAHRAMAN ÇETİNTAŞ, Ali ALTAY, Abdullah YEŞİL, Arda KAHRAMAN, Öznur SARIBAŞ	271
<b>Aile Hekimliği Yaşlı Hasta İzlemi Kapsamında Polifarmasinin Değerlendirilmesi</b> Sema KETENCI, Nazife Gökçe AKPINAR	279
<b>Sağlık Hizmetiyle İlişkili Enfeksiyon Etkeni Enterobacterales Suşlarında Karbapenemaz Direnç Genlerinin Araştırılması</b> Hadiye DEMİRBAKAN, İpek KOÇER	287
<b>Parsiyel Meme Işınlamasında Cyberknife Sisteminde Farklı Kolimatörlerle Elde Edilen Stereotaktik Meme Radyoterapisi Sanal Planlarının Karşılaştırılması: Retrospektif Çalışma</b> Öznur SARIBAŞ, Sibel KAHRAMAN ÇETİNTAŞ, Meral KÜRT, Candan DEMİRÖZ ABAKAY, Arda KAHRAMAN, Ali ALTAY, Zenciye KIRAY İREM, Tülay ÖZBEK	293
<b>COVID-19 Salgını Süresince Hasta ve Yakınlarının Acil Servis ile İlgili Şikayetlerinin Değerlendirilmesi</b> Hilal MUTLU, Halil İbrahim ÇIKRIKLAR, Vahide Aslıhan DURAK, Erol ARMAGAN, Ziyaettin ÜZÜN	301
<b>Akut Serebrovasküler Hastalık Tanısı ile Takip Edilen Hastalardaki Sıvı Elektrolit Dengesizliklerinin Analizi</b> Onur SEZER, Erol ARMAGAN, Vahide Aslıhan DURAK, Halil İbrahim ÇIKRIKLAR, Hakan ÇELEBİ	307
<b>Kronik Faz KML Hastalarında Bosutinib Kullanımı: Tek Merkez Deneyimi</b> Tuba GÜLLÜ KOCA, İbrahim Ethem PINAR, Tuba ERSAL, Cumali YALÇIN, Bedrettin ORHAN, Ömer CANDAR, Sinem ÇUBUKÇU, Fazıl Çağrı HUNUTLU, Ridvan ALI, Vildan ÖZKOCAMAN, Fahir ÖZKALEMKAŞ	315
<b>Erişkinde Nadir Hastalıklardan Langerhans Hücreli Histiositoz: 22 Yıllık Tek Merkez Deneyimi</b> Tuba ERSAL, Vildan ÖZKOCAMAN, Cumali YALÇIN, Bedrettin ORHAN, Ömer CANDAR, Sinem ÇUBUKÇU, Tuba Güllü KOCA, Ridvan ALI, Fahir ÖZKALEMKAŞ	321
<b>Şiçanlarda Vasküler Tonusun Düzenlenmesinde Potasyum Kanallarının Rolünün İncelenmesi</b> Serdar ŞAHİNTÜRK, Naciye İŞBİL	327
<b>Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Tanılı Çocuk ve Ergenlerin Uyku Alışkanlıkları ve Yavaş Bilişsel Tempo Belirtileri ile İlişkisi</b> Mutlu Muhammed ÖZBEK, Doğa SEVİNÇOK, Serkan TURAN	335
<b>Üçlü Negatif Meme Kanseri Hastalarında Lokal ve Bölgesel Rekürrensiz Sağkalıma Etki Eden Faktörler: Tek Merkez Deneyimi</b> Pınar TAŞAR, Kazım ŞENOL	341
<b>Meme Kanseri Hastalarında Eşler Arası Uyum ve Sosyal Destek Düzeyinin Depresyon, Anksiyete, Benlik Saygısı ve Cinsellik Üzerine Etkilerinin İncelenmesi</b> Kübra DURAN, Aslı SARANDOL	349
<b>Periferik Sinirlerin Histomorfometrik Analizinde TT-MMS Programının Güvenilirliğinin Karşılaştırmalı Olarak İncelenmesi</b> Pınar AYRAN FIDAN	357
<b>OLGU BİLDİRİMİ</b> <b>Tirotoksikozun Nadir Bir Nedeni: TSH Salgılayan Hipofiz Adenomü</b> Murat ÇALAPKULU, Muhammed Erkam SENCAR, İknur Öztürk ÜNSAL, Serdar KAYIHAN, Muhammed KIZILGÜL, Mustafa ÖZBEK, Hüseyin Hayri KERTMEN, Erman ÇAKAL	363
<b>DERLEME</b> <b>Postpartum Dönemde Emzirme ve Vücut Ağırlığı Değişimi Arasındaki İlişki: Kapsam Derlemesi</b> Nükhet KAÇAR, Nebahat ÖZERDOĞAN	367
<b>Kan ve Vücut Sıvıları ile Bulaşan Enfeksiyonlar Açısından Hasta Güvenliği</b> Emine ÜNAL EVREN, Aşşın ZEYTİNOĞLU, Hakan EVREN	377

ISSN 1300-414X  
e-ISSN 2645-9027



# ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

Journal of Uludağ University Medical Faculty

**Cilt 48 / Sayı 3 / 2022**

Volume 48 / Issue 3 / 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 3 / 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

- Volümetrik Ark Tedavi (VMAT) Tekniği Kullanarak Tüm Vücut Işınlaması ve Tüm Kemik İliği Işınlamasının Dozimetrik Karşılaştırılması**  
Tülay ÖZBEK, Candan DEMİRÖZ ABAKAY, Meral KURT, Sibel KAHRAMAN ÇETİNTAŞ,  
Ali ALTAY, Abdullah YEŞİL, Arda KAHRAMAN, Öznur SARIBAŞ .....271
- Aile Hekimliği Yaşlı Hasta İzlemi Kapsamında Polifarmasinin Değerlendirilmesi**  
Sema KETENCİ, Nazife Gökçe AKPINAR .....279
- Sağlık Hizmetiyle İlişkili Enfeksiyon Etkeni *Enterobacterales* Suşlarında Karbapenemaz Direnç Genlerinin Araştırılması**  
Hadiye DEMİRBAKAN, İpek KOÇER .....287
- Parsiyel Meme Işınlamasında Cyberknife Sisteminde Farklı Kolimatörlerle Elde Edilen Stereotaktik Meme Radyoterapisi Sanal Planlarının Karşılaştırılması: Retrospektif Çalışma**  
Öznur SARIBAŞ, Sibel KAHRAMAN ÇETİNTAŞ, Meral KURT, Candan DEMİRÖZ ABAKAY,  
Arda KAHRAMAN, Ali ALTAY, Zenciye KIRAY İREM, Tülay ÖZBEK .....293
- COVID-19 Salgını Süresince Hasta ve Yakınlarının Acil Servis ile İlgili Şikayetlerinin Değerlendirilmesi**  
Hilal MUTLU, Halil İbrahim ÇIKRIKLAR, Vahide Aslıhan DURAK, Erol ARMAĞAN,  
Ziyaettin UZUN .....301
- Akut Serebrovasküler Hastalık Tanısı ile Takip Edilen Hastalardaki Sıvı Elektrolit Dengesizliklerinin Analizi**  
Onur SEZER, Erol ARMAĞAN, Vahide Aslıhan DURAK, Halil İbrahim ÇIKRIKLAR,  
Hakan ÇELEBİ .....307
- Kronik Faz KML Hastalarında Bosutinib Kullanımı: Tek Merkez Deneyimi**  
Tuba GÜLLÜ KOCA, İbrahim Ethem PINAR, Tuba ERSAL, Cumali YALÇIN,  
Bedrettin ORHAN, Ömer CANDAR, Sinem ÇUBUKÇU, Fazıl Çağrı HUNUTLU,  
Rıdvan ALİ, Vildan ÖZKOCAMAN, Fahir ÖZKALEMKAŞ .....315
- Erişkinde Nadir Hastalıklardan Langerhans Hücreli Histiyositoz: 22 Yıllık Tek Merkez Deneyimi**  
Tuba ERSAL, Vildan ÖZKOCAMAN, Cumali YALÇIN, Bedrettin ORHAN, Ömer CANDAR,  
Sinem ÇUBUKÇU, Tuba Güllü KOCA, Rıdvan ALİ, Fahir ÖZKALEMKAŞ .....321
- Sıçanlarda Vasküler Tonusun Düzenlenmesinde Potasyum Kanallarının Rolünün İncelenmesi**  
Serdar ŞAHİNTÜRK, Naciye İŞBİL .....327
- Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Tanılı Çocuk ve Ergenlerin Uyku Alışkanlıkları ve Yavaş Bilişsel Tempo Belirtileri ile İlişkisi**  
Mutlu Muhammed ÖZBEK, Doğa SEVİNÇOK, Serkan TURAN .....335
- Üçlü Negatif Meme Kanseri Hastalarında Lokal ve Bölgesel Rekürrensiz Sağkalıma Etki Eden Faktörler: Tek Merkez Deneyimi**  
Pınar TAŞAR, Kazım ŞENOL .....341
- Meme Kanseri Hastalarında Eşler Arası Uyum ve Sosyal Destek Düzeyinin Depresyon, Anksiyete, Benlik Saygısı ve Cinsellik Üzerine Etkilerinin İncelenmesi**  
Kübra DURAN, Aslı SARANDÖL .....349
- Periferik Sinirlerin Histomorfometrik Analizinde TT-MMS Programının Güvenilirliğinin Karşılaştırmalı Olarak İncelenmesi**  
Pınar AYRAN FİDAN .....357

## **OLGU BİLDİRİMİ**

### **Tirotoksikozun Nadir Bir Nedeni: TSH Salgılayan Hipofiz Adenomu**

Murat ÇALAPKULU, Muhammed Erkam SENCAR, İlkur Öztürk ÜNSAL,  
Serdar KAYIHAN, Muhammed KIZILGÜL, Mustafa ÖZBEK, Hüseyin Hayri KERTMEN,  
Erman ÇAKAL .....363

## **DERLEME**

### **Postpartum Dönemde Emzirme ve Vücut Ağırlığı Değişimi Arasındaki İlişki: Kapsam Derlemesi**

Nükhet KAÇAR, Nebahat ÖZERDOĞAN .....367

### **Kan ve Vücut Sıvıları ile Bulaşan Enfeksiyonlar Açısından Hasta Güvenliği**

Emine ÜNAL EVREN, Ayşın ZEYTİNOĞLU, Hakan EVREN .....377

**Kapak Fotoğrafı:** *Pınar Ayrın Fidan "Periferik Sinirlerin Histomorfometrik Analizinde TT-MMS Programının Güvenilirliğinin Karşılaştırmalı Olarak İncelenmesi" başlıklı makalesinden alınmıştır.*

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

# Volümetrik Ark Tedavi (VMAT) Tekniği Kullanarak Tüm Vücut Işınlaması ve Tüm Kemik İliği Işınlamasının Dozimetrik Karşılaştırılması

Tülay ÖZBEK<sup>1</sup>, Candan DEMİRÖZ ABAKAY<sup>1</sup>, Meral KURT<sup>1</sup>, Sibel KAHRAMAN ÇETİNTAŞ<sup>1</sup>, Ali ALTAY<sup>1</sup>, Abdullah YEŞİL<sup>2</sup>, Arda KAHRAMAN<sup>1</sup>, Öznur SARIBAŞ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Bursa.

<sup>2</sup> Medicana Bursa Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniği, Bursa.

## ÖZET

Bu çalışmada tüm vücut ışınlaması (TVI) ve tüm kemik iliği ışınlaması (TKI) için, Volümetrik Ark Tedavi (VMAT) tekniği kullanılarak, hedef hacim ve kritik organ dozlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır. Çalışmada, insan doku ve organ yoğunluklarına sahip, rando fantom kullanıldı. VMAT planları günlük fraksiyon dozu 6 Gy olmak üzere toplam doz 12 Gy olacak şekilde, oluşturuldu. Hedef hacimler ve risk altındaki organların (RAO) aldığı doz değerleri karşılaştırıldı. VMAT-TVI için ortalama akciğer dozu, 7.6 Gy ve lens dozu 4.4 Gy iken, VMAT-TKI için, RAO'nun dozları 2.7 ila 7.15 Gy aralığındadır. Ayrıca her iki plan için tedavi öncesi kalite kontrolü Octavius 4D fantom kullanılarak, planlanan ve verilen dozlar arasında doz doğruluğu, her 3 düzlemde 3mm ve %3 kriterleri ile gama indeks analizi, her iki tedavi planı için  $\leq 1$  olduğu saptanmıştır. Planlanan ve uygulanan tedavi arasında oldukça hassas doz dağılımı olduğu gözlemlendi. Her iki tedavi tekniğinde de hedef volüm istenilen dozu aldığı, fakat VMAT-TVI tekniğinde, doz homojenliği ve tedavi uygulama tekniklerinin iyileştirilmesi gerektiği sonucuna varıldı. TKI ile akciğer dışındaki diğer RAO'ların da daha iyi korunabildiği saptandı. Çalışmamızın sonucunda, VMAT'ın gelecekte geleneksel tekniklere göre hem TVI hem de TKI uygulaması için uygun bir teknik olabileceği görüşüne varıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Tüm vücut ışınlaması (TVI). Toplam kemik iliği ışınlaması (TKI). Volümetrik ark tedavisi (VMAT). Kalite güvencesi (KG).

## Dosimetric Comparison of Total Body Irradiation and Total Marrow Irradiation Using Volumetric Arc Therapy (VMAT)

### ABSTRACT

It is aimed to compare target volume and critical organ doses using Volumetric arc therapy (VMAT) technique for Whole body irradiation (TVI) and Whole bone marrow irradiation (TKI). In the study, a random phantom with human tissue and organ densities was used.. VMAT plans were created with a daily fraction dose of 6 Gy and a total dose of 12 Gy. Target volumes and dose values received by critical organs were compared. Treatment plans The mean lung dose for VMAT-TVI is 7.6 Gy and the lens dose is 4.4 Gy, while organs at risk (OAR) doses for VMAT-TKI range from 2.7 to 7.15 Gy. In addition, pre-treatment quality control for both plans, dose accuracy between planned and administered doses using the Octavius 4D phantom, gamma index analysis with 3mm and 3% criteria in all 3 planes, we found that  $\leq 1$  for both treatment plans. We observed a very precise dose distribution between the planned and administered treatment. It was concluded that in both treatment techniques, the target volume received the desired dose, but in the VMAT-TBI technique, dose homogeneity and treatment application techniques should be improved. It was determined that other RAOs other than the lung were also better protected with TMI. As a result of our study, it was concluded that VMAT may be a suitable technique for both TBI and TMI application compared to traditional techniques in the future.

**Keywords:** Total body irradiation (TBI). Total marrow irradiation (TMI). Volumetric arc therapy (VMAT). Quality assurance (QA).

**Geliş Tarihi:** 26. Temmuz. 2022

**Kabul Tarihi:** 12. Eylül. 2022

Tülay ÖZBEK  
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı,  
Bursa.  
Tel.: 0505 430 99 99  
E-posta: 602023004@ogr.uludag.edu.tr

### Yazarların ORCID Bilgileri:

Tülay ÖZBEK: 0000-0001-5959-880X  
Candan DEMİRÖZ ABAKAY: 0000-0001-5380-5898  
Meral KURT: 0000-0003-1637-910X  
Sibel KAHRAMAN ÇETİNTAŞ: 0000-0002-0022-1140  
Ali ALTAY: 0000-0003-2224-9248  
Abdullah YEŞİL: 0000-0001-6811-2066  
Arda KAHRAMAN: 0000-0003-0150-8052  
Öznur SARIBAŞ: 0000-0003-1653-8684

Tüm vücut ışınlanması (TVI); Kemik iliği nakli öncesi hazırlık rejiminin bir parçası olarak, megavoltaj foton ışınlarıyla uygulanan bir tedavi şeklidir. Uluslararası kan ve kemik iliği nakli araştırma merkezi verilerine göre, yaygın olarak hematopoetik kök hücre transplantasyonu; multipl miyelom, hodgkin ve hodgkin dışı lenfoma, akut miyeloid lösemi, miyelodisplastik sendrom/miyeloproliferatif hastalık, akut lenfositik lösemi ve bazı solid tümörler dahil olmak üzere birçok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır<sup>1</sup>. Globocan 2020'a göre, lösemi, lenfoma ve multiplmiyelomun cinsiyete veya yaşa göre standardize edilmiş insidans oranı (ASR), dünya çapında yaklaşık 12/100.000 iken Türkiye'de 10/100.000'dir. 2020 yılında Türkiye'de 10.000'den fazla yeni vaka olduğu tahmin edilmektedir<sup>2</sup>. Sitotoksik ilaçlarla birlikte tüm vücut ışınlanması (TVI), hematolojik malignitelerin tedavisi için kemik iliği transplantasyonundan önce, ön koşullandırma rejimi olarak kullanılmaktadır<sup>3,4</sup>. TVI'nın amacı, kemoterapi tedavisinden sonra tüm vücutta kalan tümör hücrelerini yok etmek, nakil sonrası sağlıklı hücrelerin bölünmesine uygun ortam hazırlamak ve hastanın bağışıklık sistemini baskılayarak verilecek kemik iliği naklinin reddini engellemektir<sup>5</sup>. TVI'nın hedef hacmi tüm vücuttur. AAPM'in 17 numaralı raporuna göre doz homojenitesinin  $\pm$  %10 aralığında olması gerekirken, akciğer tedavi dozunun ise %80 – 85'ini geçmemesi için çok sayıda tedavi tekniği geliştirilmiştir<sup>6</sup>. Konvansiyonel TVI tedavi teknikleri, anteroposterior/posteroanterior (AP/PA) ve bilateral (LAT) teknikler olarak sınıflandırılabilir. Her iki teknik de hematopoietik kök hücre transplantasyonundan önce uygulanabilse de dünya genelinde en çok AP/PA tekniği kullanılmaktadır. Bunun nedeni, hastalarda vücut kalınlığının veya doku yoğunluklarında, doz homojenliğini sağlamanın zorluğudur. Bununla birlikte AP-PA tekniğinde riskli organların korunması daha kolaydır.

Bilateral teknikte ise, hasta açısından daha konforlu olmasından dolayı, lateral seperasyonlar vücut boyunca büyük değişimler gösterdiğinden, dozimetrik açıdan bölgesel doz artışlarına sebep olmaktadır. Tek başına bilateral alan mediasten ve kostaların istenmeyen düşük dozlara sebep olmakta ve organ koruması, AP/PA tekniğine göre daha zor olmaktadır<sup>4,6,7</sup>.

Swangsilpa ve ark. Ramathibodi Hastanesi'nde konvansiyonel TVI tedavisinde, altı megavoltajlı (MV) foton enerjisi ile bilateral (LAT) ve sırtüstü pozisyonda, geleneksel SSD tekniğini kullanmıştır. En yaygın kullanılan doz protokolü, vücudun orta noktası olan abdomende umblikus seviyesinde tanımlanan reçete dozu, üç gün boyunca, en az altı saat arayla, günde iki kez, 2 Gy'dir. Bu teknikte ile toplam süre yaklaşık bir saat olup, kabul edilebilir değerde ve hedef hacimde doz homojenliği sağlandığı rapor

edilmiştir<sup>4,6,8,9</sup>. Bununla birlikte, TVI sonrası erken yan etkiler; mukozit, bulantı, kusma ve yorgunluktur<sup>10,11</sup>. Akciğerin en kritik organ olması sebebiyle, interstisyel pnömoni, böbrek yetmezliği, katarakt, kısırlık, çocuklarda büyüme ve gelişme gibi yaşam kalitesi üzerinde olumsuz geç yan etkilerdir<sup>11,12</sup>. Ayrıca, riskli organlara yüksek doz verilmesi nedeniyle, radyasyona bağlı ikincil kanser riskinin artması da endişe verici olmuştur<sup>13</sup>.

TVI'da geçmişte Co-60 ışınları kullanılırken, günümüzde gelişen bilgisayarlı planlama sistemi ile radyoterapi kullanımı artan lineer hızlandırıcılar olan yoğunluk ayarlı, volümetrik ark gibi modern teknikler kullanılmaya başlanmıştır. Yoğunluk ayarlı radyoterapi tekniğiyle (IMRT), hedef hacme maksimum dozu, kritik organ ve dokulara ise minimum doz alması sağlanarak, yan etkileri azaltmak mümkündür. Özellikle tüm vücut ışınlamalarında helikal tomoterapi (HT) ile geliştirilen teknikler zamanla volümetrik ark tedavisi (VMAT), TVI'ya uygulanmış ve günümüzde hala geliştirilmektedir. Önceki çalışmalarda, Helikal tomoterapi (HT) veya volümetrik ayarlı ark tedavisi (VMAT) ile TVI'nın, geleneksel SSD ile karşılaştırıldığında hedef hacim ve riskli organlarda, doz dağılımının daha iyi kontrol edilebildiği ve akciğer blokları gibi koruyucuya gerek duyulmadığı bildirilmektedir<sup>14-16</sup>.

Son zamanlarda, TVI'nın yeni formu olan tüm kemik iliği ışınlanması (TKI) uygulanmaya başlanmıştır. TKI'da, hedef hacim tüm kemik iliğidir. Hui ve ark. HT kullanarak TKI ile ilgili yaptıkları çalışmada, hedef hacme maksimum doz verilebilirken, risk altındaki organlara (ROA) verilen dozların, %35 ila %70 oranında azaldığı rapor edilmiştir<sup>17,18</sup>. Wong ve ark. HT kullanarak yaptıkları TKI ile ilgili klinik çalışmasında, ortalama organ dozunu %15 ila %65 oranında düşürebildiklerini ve akut toksisiteyi azaltabildiklerini rapor etmişlerdir<sup>19</sup>. Bununla beraber, volümetrik ark tedavisi ile tüm kemik iliği ışınlama tedavisinde, hedef hacme maksimum doz elde edilebilirken, risk altındaki organlara (RAO) verilen dozların %29 ila %65 oranında azaldığı rapor edilmiştir<sup>20-22</sup>. VMAT-TKI tekniğinin avantajları olmasına rağmen bazı belirsizliklerde bulunmaktadır. Bunlar, büyük alan boyutları ve uzun tedavi süresi gerektirmesidir. VMAT-TKI tekniğinde hasta kurulumu, planlama ve tedavi süresi için yaklaşık olarak 1 saat 50 dakika gibi bir süreye ihtiyaç olduğu rapor edilmiştir<sup>22</sup>.

Volümetrik ark tedavisi (VMAT), 2007 yılında IMRT'ın temel prensiplerinin gelişmesiyle ortaya çıkmıştır. VMAT tekniği, hasta etrafında bir veya birden fazla ark dönüşünde optimize etmek ve uygulamak için özelleştirilmiş algoritmalar kullanan bir tekniktir. Gantry dönüşü sırasında, çok yapraklı kolimatörler (ÇYK) tarafından tanımlanan ışın açıklığının şekli, doz hızı ve portal dönüş hızı

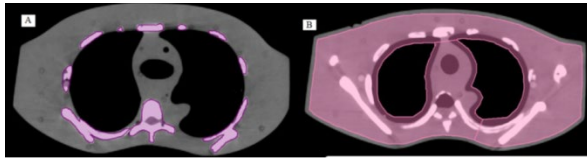
## Tüm Vücut Işınlaması ve Tüm Kemik İliği Işınlaması

optimize edilmektedir. Çalışmamızda, VMAT-TKI daha kısa tedavi süresi ve RAO'ların minimum doz alması öngörülmektedir<sup>5,23-26</sup>.

Bu çalışmada, insan benzeri olan rando fantom üzerinde TVI ve TKI için VMAT planlama tekniği ile hedef hacim ve RAO'ların dozimetrik olarak karşılaştırılması ve VMAT tekniğinin uygulanabilirliğini araştırmayı amaçladık.

### Gereç ve Yöntem

Bu çalışma Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi anabilim dalında gerçekleştirilmiştir. Rando fantomu geometrik olarak simüle etmek için BT (general electric discovery RT) görüntüleri, 2 mm kesitler halinde çekilmiştir. BT görüntüleri, Monte Carlo doz hesaplama algoritması kullanılarak kontrolleme ve planlama için Monaco 5.1'e aktarılmıştır (Şekil 1). TVI için tanımlanmış yapılar, ciltten 5 mm içeri doğru marj verilmiştir. Akciğere 3 mm marjlar verilmiş ve lenslere 5 mm marj verilerek PTV'den çıkarılmıştır. TKI için tanımlanmış yapılar iskelet kemik hacmi PTV, 3 mm marjlar verilerek oluşturulan akciğer, beyin, kalp, özofagus, oral kavite, böbrekler, karaciğer, rektum, mide, mesane, bağırsaklar ve lensler tanımlanmıştır. Reçete edilmiş doz, 2 Gy'de ve altı fraksiyonda 12 Gy'dir. Hedef hacimler için, reçete edilen dozun en az %90'ını alması amaçlanmıştır.



Şekil 1.

A) VMAT-TKI, B) VMAT-TVI

### VMAT Tedavi Planlaması

Monaco 5.1 tedavi planlama sisteminde yapılan her iki plan içinde aynı yatay (x) ve dikey (z) koordinatlar da 3 izomerkez belirleyerek toplanan, 4 tam ark kullanılmıştır. Monte Carlo hesaplama parametreleri; lif aralığı 0,4 cm, minimum segment genişliği 0,5 cm, ark başına maksimum 200 kontrol noktası, akıcılığı yumuşatmak için medium, hesaplama başına %1,0 istatistiksel belirsizlik, 30° gantri artışı ve ortalama doz birikimini hesaplama mediumdur. MLC'nin efektif hızı 6,5 cm/sn, yaprak hareketi merkezi eksen üzerinde 15cm ve dinamik segmentlerde jaw hızı 9 cm/sn'dir. 6 MV foton enerji kullanılarak planlar oluşturulmuştur.

### Kalite Güvencesi (KG)

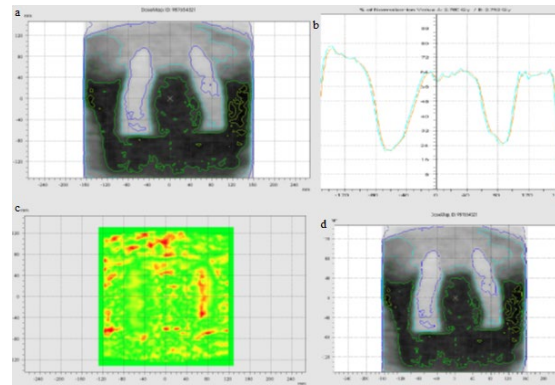
Uygun görülen VMAT-TVI ve VMAT-TKI, tedavi planlarının doğruluğunu kontrol etmek için kalite kontrol planları MONACO 5.1, TPS'nde Octavius 4D

fantom kullanılmıştır. Kalite kontrol planlarının ölçümleri için ölçüm düzeneği kurulurken Octavius fantomun üzerindeki alan çizgileri ile lazerlerin çizgileri denk getirilmiş, kullanılan Octavius fantomun gantry dönüş yönüne ve hızına eş zamanlı hareket ettiği için kolimatör, gantry ve masa açılarında oynama yapılmadan orijinal plan üzerinde, kalite kontrol planları oluşturulmuştur.

VMAT'ın KG planlarının ölçüm düzeneğinde PTW 2D-ARRAY seven29, üzerinde paralel düzlemde bulunan 729 adet iyon odasının merkezi izomerkeze denk gelecek iyon odalarının merkezinden TG (target-gantry) ve LR (left- right) yönlerinde uzanan aksları lazerlere denk gelecek şekilde, 100 cm SAD mesafesinde yerleştirilmiştir. PTW OCTAVIUS 4D fantom ise 84 cm SSD mesafesinde yer almaktadır.

### VMAT Tedavi Planların Analizi

VMAT planlarının analizi PTW OCTAVIUS fantom ve PTW 2D-ARRAY seven29 detektörü kullanılarak yapılmıştır. MONACO 5.1 tedavi planlama sisteminde hesaplanan doz dağılımlarının gama indeks analizlerinde, PTW MEPHYSTO Navigator (VeriSoft 6.2) yazılımı kullanılmıştır. PTW MEPHYSTO Navigator programı; doz doğrulaması, dağılım analizi ve dağılımların sayısal veya grafiksel olarak karşılaştırma sonuçlarını verilmektedir. Bu çalışmada her 3 düzlemde de 3 mm ve %3 kriterleri ile gama analiz  $\leq 1$  olduğu gözlemlenmiştir VMAT-TVI'nin ve VMAT-TKI'nin koronal düzlemde göğüs alanı (akciğerler) için KG görüntüleri Şekil 2'de gösterilmektedir.



Şekil 2.

(a) Ölçülen, (b) doz profili, (c) gama analizi (d) hesaplanan doz dağılımları.

### Bulgular

#### Hedef hacmin dozimetrik parametreleri

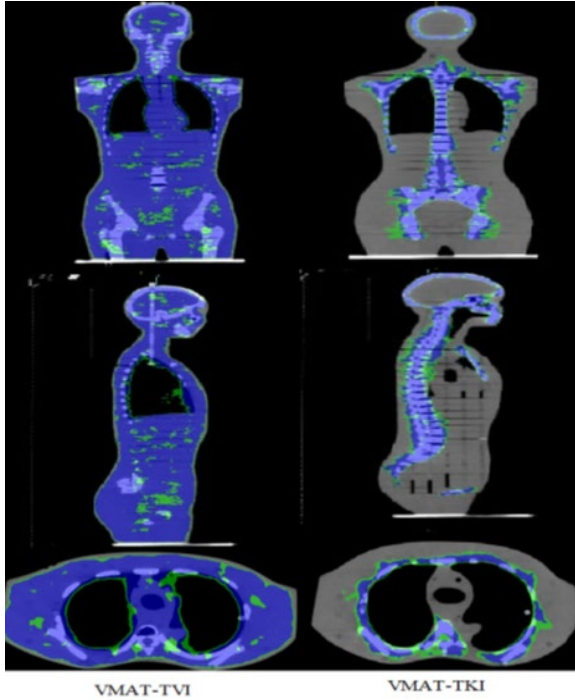
Her iki plan için doz-hacim histogramları (DVH) değerlendirilmiştir. Hedef hacimler için, ortalama doz (Dmean), maksimum doz (Dmax), hedef hacmin %2'sine verilen doz (D<sub>2</sub>), hedef hacmin %90'ına ve %95'i (D<sub>90</sub> ve D<sub>95</sub>) kaydedilmiştir. Şekil 2'de TVI ve



TKI'nın doz dağılımları görülmektedir. Hedef hacim parametrelerine bakıldığında, VMAT-TKI'nin ve VMAT-TVI'nin D90'nun reçete edilen dozu aldığı görülmektedir. VMAT-TVI ve VMAT-TKI'nin D<sub>2</sub> dozları sırasıyla 13.17 ve 13.04 Gy'dir. Bu değerler ortalama Dmax dozu 14.4 Gy'ye göre (öngörülen dozun %120'si) daha azdır. Bu da kabul edilebilir değerler aralığındadır. Tablo I'de, VMAT-TVI ve VMAT-TKI'sindeki doz dağılımları gösterilmektedir.

**Tablo I.** VMAT-TVI ve VMAT-TKI planları için dozimetrik parametreler

	VMAT-TVI	VMAT-TKI
Dmax	1463	1418
Dmean	1243	1238
D95	1189	1185
D90	1200	1200
D2	1317	1304



**Şekil 3.**

VMAT-TVI ve VMAT-TKI planları için izodoz dağılımı

### RAO parametreleri

VMAT-TVI planlamasının da akciğerler, sol ve sağ lenlerin ortalama dozları sırasıyla 7.98, 4.44 ve 4.62'dir. VMAT-TVI'si ile VMAT-TKI'si karşılaştırıldığında kritik organların ortalama dozlarında azalma gözlenmiştir. VMAT-TKI'da ortalama dozları ise akciğer, sol lens, sağ lens ve karaciğer dozu sırasıyla 5.33, 2.60, 2.70 ve 5.09 Gy'dir.

Diğer RAO'ların ortalama dozları ve maksimum dozları Tablo II'de gösterilmiştir. Karaciğer, kalp ve bağırsak gibi birkaç OAR, VMAT-TVI planlamasındaki ortalama dozlardan daha yüksek olduğu gözlenmiştir. VMAT-TKI planlaması VMAT-TVI ile karşılaştırıldığında tüm RAO dozlarında ortalama %40 ila %70 oranında azalma gözlenmiştir.

**Tablo II.** Doz-volüm histogramları TVI ve TKI

	TVI	TKI	TVI	TKI
	Ort. Doz	Ort. Doz	Max. Doz	Max. Doz
Kalp	1234	375	1440	718
Beyin	1243	613	1363	1325
Özofagus	1285	663	1396	1191
Oral kavite	1237	715	1345	1218
Sağ böbrek	1225	406	1342	1114
Sol böbrek	1226	403	1339	1023
Toplam akciğer	798	533	1391	1241
Karaciğer	1246	509	1390	1203
Rektum	1225	335	1306	897
Mide	1253	414	1387	1133
Sağ lens	444	260	509	324
Sol lens	462	270	508	308
Mesane	1224	428	1313	1258
Bağırsaklar	1233	513	1347	1219

### Kalite güvence ölçümü

Kalite güvence ölçümleri, hasta tedavisi için doz dağılımının uygun olup olmadığını belirlemek amacıyla kullanılmaktadır. Nokta doz ölçümlerinde, ölçülen ya da planlanan dozlar arasındaki fark kullanılmaktadır. Eğer bir hastanın KG ölçümü, tahmin edilen sınırların dışında ise hatanın sebebi belirlenene kadar, hastanın tedavisi ertelenir ya da yeniden planlanır. AAPM (American Association of Physicists in Medicine) kalite güvence sonuçlarının derecesini ölçmek için yapılan çalışmalar, Task Group 119 raporu yayınlamıştır. Bu çalışmada hedef hacim ve çevre dokulardaki alan başına karma doz ölçümleri için %88-90'dır ve gama indeks karşılaştırması için noktasal doz oranı ise %90 ve üzeri olarak önerilmiştir<sup>27</sup>.

Plan doğrulama sonuçları Octavius 4D fantom kullanılarak belirlenmiştir. Her 3 düzlemde de 3 mm ve %3 kriterleri ile gama analiz oranı göğüs (akciğer) alanı için VMAT-TVI'de %96,7 ve TKI'de %96,8'dir. Diğer alanlar Tablo III'te gösterilmektedir. VMAT-TVI ve VMAT-TKI'nin ortalama ışınlanma süresi sırasıyla 15 ve 16 dakikadır.

## Tüm Vücut Işınlaması ve Tüm Kemik İliği Işınlaması

**Tablo III.** VMAT-TVI ve VMAT-TKI için Kalite kontrol sonuçları

	VMAT-TVI	VMAT-TKI
	$\gamma \leq 1$ olan puanlar (%)	$\gamma \leq 1$ olan puanlar (%)
Baş ve boyun	95,8	96,9
Göğüs	96,7	96,8
Pelvis	97,9	96,7

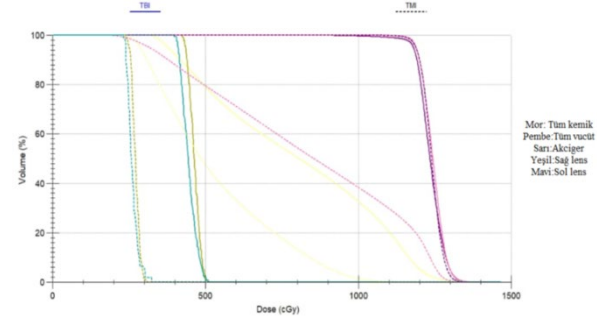
## Tartışma ve Sonuç

TVI, hematopoietik kök hücre nakli yapılan hastalar için şartlandırma rejiminin önemli bir parçası olarak kabul edilmektedir. Yıllardır uygulanan konvansiyonel genişletilmiş SSD yöntemi, TVI için en yaygın kullanılan tekniktir. Ancak, geleneksel TVI teknikleri ışınlanacak alanın çok büyük olması ve düzensiz vücut kalınlıklarından kaynaklanan doku yoğunluk farklılıkları, homojen bir doz dağılımı elde etmeyi güçleştirmekle birlikte doz artışı, kritik organların korunmasındaki yetersizlik ve özellikle radyasyon pnömonisi gibi faktörler TVI tedavisini sınırlandırılabilir hale getirmektedir<sup>28,29</sup>. Konvansiyonel TVI tekniklerinin yanı sıra, yoğunluk ayarlı radyoterapi (IMRT) hedef hacme istenen dozu verirken riskli organ dozlarını sınırlamakta ve radyasyon komplikasyonlarını azaltan tekniklerden biri olarak kabul edilmektedir. Bununla beraber, sabit portal IMRT ve HT tekniklerinin en önemli dezavantajı, tedavi süresinin uzun olmasıdır. VMAT tekniğinde ise, tedavi süresinin kısa olması ile hedef hacme istenilen doz homojenliği sağlanabilmektedir<sup>3,5</sup>.

Bu çalışmada, insan benzeri rando fantomun bilgisayar tomografi (BT) görüntüleri kullanılarak TVI ve TKI için VMAT planlama tekniğinin uygulanabilirliği araştırılmıştır. Araştırma sonucunda, VMAT-TVI ortalama akciğer dozu 7.9 Gy olarak bulunmuştur. Mevcut çalışmamızda ortalama akciğer dozları, daha önceki çalışmalarla uyumlu bulunmuştur<sup>12,22</sup>.

Taş ve ark. çalışmasında, VMAT tekniğiyle elde edilen akciğer dozu 9.70 Gy'nin altındayken, VMAT-TVI, radyasyon pnömoni riski %19'dan %4'e düşerek, önemli ölçüde azalma gözlenmiştir<sup>29</sup>. Hedef hacme verilen tek tip dozun kabul edilebilir sınırları içerisinde tutulması gerektiğinden, korunması gereken hayati organ akciğerlerdir. Eski tekniklerde akciğer korunması sağlamak için, her hastaya özel kurşun koruma blokları takılmakta ya da hasta, farklı pozisyonlarda yatırılarak koruma sağlanmaya çalışılmaktadır. Oysa VMAT sayesinde, akciğerlerin ortalama dozu 9 Gy'in altına düşürebilmektedir<sup>6</sup>. Kritik OAR dozlarının doz hacim histogramları Şekil 4'te gösterilmiştir. VMAT tekniği, geleneksel tekniğe kıyasla ortalama doz bakımından farklı olmasa da

kritik organlardaki düşük doz hacmini belirgin şekilde azaltabilir.



**Şekil 4.**

(A) VMAT-TVI ve (B) VMAT-TKI'daki doz hacmi histogramı

VMAT tekniği ile TKI tedavi çalışmamızda, akciğer, karaciğer ve her iki böbrek dışındaki OAR'lerin ortalama dozu 3.75 ila 7.65 Gy aralığında verilmiştir. VMAT-TKI planlaması VMAT-TKI ile karşılaştırıldığında tüm OAR dozlarında ortalama %40 ila %70 oranında azalma gözlenmiş ve bu sonucun diğer çalışmalarla uyumlu olduğu görülmüştür. Surucu ve ark. çalışmalarında geleneksel TVI tekniği ile karşılaştırıldığında TKI'nin akut toksisiteyi azaltabileceği belirtilmiştir. Bu sayede, çeşitli TVI teknikleri ile TKI, tedavisi karşılaştırıldığında, radyasyon toksisiteyi azaldığı ve klinik bir gereklilik olduğunda daha yüksek dozlar izni verildiği gözlenmektedir<sup>5</sup>. TVI tedavisinde ortaya çıkan bu avantajlar, gelecekte yeni bir radyoterapi tekniği olarak kullanılması konusunu gündeme getirmektedir. Kemik iliği transplantasyonunda hastaların tedavisinde ekstramedüller nüksler önemli yer tutmaktadır. Harris ve ark. araştırmasında ön koşullandırma rejimi olarak kullanılan standart TVI tedavisinde, hematopoietik kök hücre transplantasyonundan sonra, yaygın olarak kemik iliği nüksü olduğunu göstermiştir. Transplantasyondan sonra ekstramedüller veya kemik iliği nüksünün yaklaşık 5 yıllık kümülatif insidansı sırasıyla %9 ve %29 civarında olabilir<sup>30</sup>. Daha önce yapılan çalışmalarda da TVI'sı ile hematopoietik kök hücre transplantasyonu sonrası, ekstramedüller nüks oranının %5 ila %20 arasında karşılaştırılabilir sonuçları rapor edilmiştir<sup>31-34</sup>. TKI tedavisi ile bu nüks oranlarının düşmesi öngörülmektedir.

Aydoğan ve ark. çalışmasında geleneksel TVI ile VMAT tekniği karşılaştırıldığında, daha kısa tedavi süresi sağlanmaktadır. VMAT tekniği ile tedavi süresi fraksiyon başına 12 dakikaya kadar düşürülebilmektedir. VMAT-TVI veya TKI'nin ışınlanma süresinin konvansiyonel TVI'dan tedavi süresi bakımından daha hızlı olduğu rapor edilmiştir<sup>21</sup>. Sonuç olarak çalışmamızda VMAT-TKI'de VMAT-TVI planı ile karşılaştırıldığında daha yüksek monitor

unit gözlemlenmiştir. Bu da TKI'deki tedavi planının daha karmaşık olduğunu göstermektedir. Ayrıca tedaviden önce doz doğruluğuna dikkat edilmelidir. Tedavi öncesi kalite güvencesi de değerlendirilmiş olup gamma indeksi ile sonuçlar doğrulanmıştır ve VMAT planlamasının güvenilir bir tedavi yöntemi olduğu saptandı.

Rando fantomda yapılan bu çalışmada, kritik organ dozu kabul edilebilir bir seviyede sağlanırken, hedef hacim kapsamı ve homojenliği geliştirmek için TVI ve TKI için VMAT tekniğinin kullanımı konusunda daha önce bildirilen çalışmalarla uyumludur. Yeni bir teknik olan TKI'inde ise akciğer, lens ve böbrekler dışında birden fazla RAO'larda korunabilmektedir. Geleneksel TVI tekniği ile karşılaştırıldığında, VMAT tekniği için gereken tedavi süresinin kısa olması büyük bir avantajdır. Dozimetrik sonuçlar, yalnızca dozimetrik olarak uygun tedavi planları elde edilebileceğini değil, aynı zamanda tedavi öncesi KG sayesinde VMAT planının güvenilirliğini ve doğruluğunu onaylandığından cesaret verici olmuştur. Bu çalışmadaki sonuçlar, gelecekte hastaların TVI veya TKI tedavisi için uygun bir teknik olarak VMAT'ın potansiyelini göstermektedir. TVI ve TKI için VMAT planlama tekniğinin dezavantajları ise kurulum belirsizlikleri, uzun planlama süresi ve sınırlı radyasyon alanı boyutunu içermektedir. Klinik uygulamalarda TVI veya TKI için VMAT planlama tekniğini kullanmadan önce uygun bir immobilizasyon ve kurulum stratejisi araştırılmalıdır.

#### **Etik Kurul Onay Bilgisi:**

Onaylayan Kurul: Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu  
Onay Tarihi: 21.12.2021  
Karar No: 2021-KAEK-26/778

#### **Araştırmacı Katkı Beyanı:**

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

#### **Destek ve Teşekkür Beyanı:**

Çalışma için destek alınmamıştır.

#### **Çıkar Çatışması Beyanı:**

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

## **Kaynaklar**

1. D'Souza A, Fretham C, Lee SJ, et al. Current use of and trends in hematopoietic cell transplantation in the United States. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2020;26(8):177-82. doi:10.1016/j.bbmt.2020.04.013
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2018;68(6):394-424. doi:10.3322/caac.21492
3. Halperin EC, Wazer DE, Perez CA, Brady LW. *Perez and Brady's principles and practice of radiation oncology*. 6nd edition. Lippincott Williams & Wilkins; 2013 pp. 339-351.
4. Khan FM. *Khan's the physics of radiation therapy*. Fifth edition. Lippincott Williams & Wilkins/Wolters Kluwer; 2014. pp.405-412.
5. Surucu M, Yeginer M, Kavak GO, Fan J, Radosevich JA, Aydogan B. Verification of dose distribution for volumetric modulated arc therapy total marrow irradiation in a humanlike phantom. *Medical Physics*. 2012;39(1):281-288. doi:10.1118/1.3668055
6. Dyk J van, Galvin JM, Glasgow GP, Podgorsak EB. The physical aspects of total and half body photon irradiation a report of task group 29 radiation therapy committee american association of physicists in medicine *The Physical Aspects of Total and Half Body Photon Irradiation*. Published online 1986.
7. Briot E, Dutreix A, Bridier A. Dosimetry for total body irradiation. *Radiother Oncol*. 1990;18(SUPPL. 1):16-29. doi:10.1016/0167-8140(90)90175-V
8. Swangsilpa T, Kraiphul P, Tangboonduangjit P, Tannanonta C, Layangkul T, Rattanasuwan O. In vivo whole body dosimetry measurement technique of total body irradiation: A 12-year retrospective study result from one institute in Thailand. *J Med Assoc Thai*. 2011;94(6).
9. Quast U. Whole body radiotherapy: A TBI-guideline. *Journal of Medical Physics* 2006;31(1):5-12. doi:10.4103/0971-6203.25664
10. Buchali A, Feyer P, Groll J, Massenkeil G, Arnold R, Budach V. Immediate toxicity during fractionated total body irradiation as conditioning for bone marrow transplantation. *Radiother Oncol* 2000;54(2):157-162. doi:10.1016/S0167-8140(99)00178-4
11. Leiper AD. Late effects of total body irradiation. *Archives of Disease in Childhood*. 1995;72(5):382. doi:10.1136/adc.72.5.382
12. Socié G, Salooja N, Cohen A, et al. Nonmalignant late effects after allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2003;101(9):3373-3385. doi:10.1182/BLOOD-2002-07-2231
13. Curtis RE, Rowlings PA, Deeg HJ, et al. Solid cancers after bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1997;336(13):897-904. doi:10.1056/NEJM199703273361301
14. Zhuang AH, Liu A, Schultheiss TE, Wong JYC. Dosimetric study and verification of total body irradiation using helical tomotherapy and its comparison to extended SSD Technique. *Medical Dosimetry*. 2010;35(4):243-249. doi:10.1016/j.meddos.2009.07.001
15. Chakraborty S, Cheruliyil S, Bharthan RK, Muttath G. Total Body Irradiation using VMAT (RapidArc): A planning study of a novel treatment delivery method: A planning study of a novel treatment delivery method Total body irradiation using VMAT (RapidArc): A planning study of a novel treatment delivery method. *Article in International Journal of Cancer Therapy and Oncology* 2015;3(2):13-16. doi:10.14319/ijcto.0302.8
16. Quast U. Total body irradiation--review of treatment techniques in Europe. *Radiother Oncol* 1987;9(2):91-106. doi:10.1016/S0167-8140(87)80197-4
17. Hui SK, Kapatoes J, Fowler J, et al. Feasibility study of helical tomotherapy for total body or total marrow irradiation. *Medical Physics* 2005;32(10):3214-3224. doi:10.1118/1.2044428
18. Hui SK, Verneris MR, Higgins P, et al. Helical tomotherapy targeting total bone marrow - first clinical experience at the University of Minnesota. *Acta Oncol*. 2007;46(2):250-255. doi:10.1080/02841860601042449
19. Wong JYC, Rosenthal J, Liu A, et al. Image-guided total-marrow irradiation using helical tomotherapy in patients with multiple myeloma and acute leukemia undergoing hematopoietic cell transplantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;73(1):273-279. doi:10.1016/j.ijrobp.2008.04.071
20. Wilkie JR, Tiryaki H, Smith BD, Roeske JC, Radosevich JA, Aydogan B. Feasibility study for linac-based intensity

## Tüm Vücut Işınlaması ve Tüm Kemik İliği Işınlaması

- modulated total marrow irradiation. *Med Phys.* 2008;35(12):5609-5618. doi:10.1118/1.2990779
21. Aydogan B, Mundt AJ, Roeske JC. Linac-based intensity modulated total marrow irradiation (IM-TMI). *Technology in Cancer Research and Treatment* 2006;5(5):513-519. doi:10.1177/153303460600500508
  22. Yeginer M, Roeske JC, Radosevich JA, Aydogan B. Linear accelerator-based intensity-modulated total marrow irradiation technique for treatment of hematologic malignancies: A dosimetric feasibility study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;79(4):1256-1265. doi:10.1016/J.IJROBP.2010.06.029
  23. Otto K. Volumetric modulated arc therapy: IMRT in a single gantry arc. *Medical Physics.* 2008;35(1):310-317. doi:10.1118/1.2818738
  24. Fogliata A, Cozzi L, Clivio A, et al. Preclinical Assessment of Volumetric Modulated Arc Therapy for Total Marrow Irradiation. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics* 2011;80(2):628-636. doi:10.1016/J.IJROBP.2010.11.028
  25. Aydogan B, Yeginer M, Kavak GO, et al. Total marrow irradiation with rapidarc volumetric arc therapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2011;81(2):592-599. doi:10.1016/J.IJROBP.2010.11.035
  26. Han C, Schultheiss TE, Wong JYC. Dosimetric study of volumetric modulated arc therapy fields for total marrow irradiation. *Radiother Oncol.* 2012;102(2):315-320. doi:10.1016/J.RADONC.2011.06.005
  27. Mancuso GM, Fontenot JD, Gibbons JP, Parker BC. Comparison of action levels for patient-specific quality assurance of intensity modulated radiation therapy and volumetric modulated arc therapy treatments. *Med Phys.* 2012;39(7):4378-4385. doi:10.1118/1.4729738
  28. Özdemir Ö, Hoca S, Olacak N, Özkök S, Kamer S, Anacak Y. Tüm vücut ışınlamalarında orta hat dozlarının belirlenmesi ve hesaplanan dozların doğrulanması Midplane dose determination and verification of calculated doses in total body irradiation. *Türk Onkoloji Dergisi* 2013;28(2):67-74. doi:10.5505/tjoncol.2013.898
  29. Tas B, Durmus IF, Okumus A, et al. Total-body irradiation using linac-based volumetric modulated arc therapy: Its clinical accuracy, feasibility and reliability. *Radiother Oncol.* 2018;129(3):527-533. doi:10.1016/J.RADONC.2018.08.005
  30. Harris AC, Kitko CL, Couriel DR, et al. Extramedullary relapse of acute myeloid leukemia following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: incidence, risk factors and outcomes. *Haematologica* 2013;98(2):179-184. doi:10.3324/HAEMATOL.2012.073189
  31. Mortimer J, Blinder MA, Schulman S, et al. Relapse of acute leukemia after marrow transplantation: natural history and results of subsequent therapy. *J Clin Oncol.* 1989;7(1):50-57. doi:10.1200/JCO.1989.7.1.50
  32. Chong G, Byrnes G, Szer J, Grigg A. Extramedullary relapse after allogeneic bone marrow transplantation for haematological malignancy. *Bone Marrow Transplant.* 2000;26(9):1011-1015. doi:10.1038/SJ.BMT.1702659
  33. Lee KH, Lee JH, Choi SJ, et al. Bone marrow vs extramedullary relapse of acute leukemia after allogeneic hematopoietic cell transplantation: risk factors and clinical course. *Bone Marrow Transplant.* 2003;32(8):835-842. doi:10.1038/SJ.BMT.1704223
  34. Solh M, DeFor TE, Weisdorf DJ, Kaufman DS. Extramedullary relapse of acute myelogenous leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: better prognosis than systemic relapse. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012;18(1):106-112. doi:10.1016/J.BBMT.2011.05.023





ÖZGÜN ARAŞTIRMA

# Aile Hekimliği Yaşlı Hasta İzlemi Kapsamında Polifarmasinin Değerlendirilmesi

Sema KETENCİ<sup>1</sup>, Nazife Gökçe AKPINAR<sup>2</sup>

<sup>1</sup> İstanbul Atlas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul.

<sup>2</sup> Gebze 1 No'lu Aile Sağlığı Merkezi, Kocaeli.

## ÖZET

Çalışmamızın amacı Sağlık Bakanlığı Hastane Medulla Sistemi kullanılarak polifarmasiye maruz kalan 65 yaş ve üstü hastalarda, ilaç-ilaç etkileşimlerinin belirlenip, ciddi etkileşimleri olan hastalarda klinik önlem alınması için farkındalık yaratmaktır. Çalışmamız Gebze 1 nolu Aile Sağlığı Merkezi'nden hizmet almakta olan 65 yaş üstü, Hasta Yönetim Platformu veri tabanında yer alan 188 hasta üzerinde yapılmıştır. Lexicomb® ilaç etkileşimi modülü ile hastaların kronik olarak kullandıkları ilaçlar listelenerek etkileşim düzeyleri değerlendirilmiştir. Bununla birlikte yaşlılarda uygunsuz ilaç kullanımı değerlendirilmesinde kullanılan kriterler üzerinde de durulmuştur. Çalışma sonuçlarımıza göre, 167 hastada toplamda 529 potansiyel ilaç-ilaç etkileşimi görüldü. Bu etkileşimlerin 52'sinde (%9,8) bilinen bir etkileşim saptanmadı ve risk kategorisi A olarak tespit edildi. B, C, D ve X risk kategorilerinde ilaç-ilaç etkileşimi sayıları sırasıyla, 74 (%13,9), 363(%68,6), 33 (%6,2) ve 7 (%1,3) idi. Çalışmadaki hastaların %54'ünde esansiyel hipertansiyon tanısı mevcuttu. En çok kullanılan ilaç ise asetilsalisilik asit (%26)'di. C kategorisinde ilaç-ilaç etkileşim potansiyelinin verilerimize göre anlamlı oranda yüksek çıkması, hastaların tedavisinin daha düzenli ve etkili bir şekilde monitorize edilmesinin gerekliliğini vurgulamaktadır. D ve X kategorisinde saptanan ilaç-ilaç etkileşimleri en fazla nonsteroidal antiinflatuar ilaçlar, antihipertansif ilaçlar, antiemetik ilaçlar ve santral sinir sistemi ilaçları arasında meydana gelmiştir. Bu ilaçların takibine özellikle dikkat edilmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** İlaç- ilaç etkileşimi. Çoklu ilaç kullanımı. Yaşlı sağlığı.

**Evaluation of Polypharmacy in Elderly Individuals in the Scope of Family Medicine Elderly Patient Follow-up**

## ABSTRACT

The aim of our study is to determine drug-drug interactions in patients aged 65 and over who are exposed to polypharmacy by using the Ministry of Health Hospital Medulla System, and to raise awareness to take clinical precautions in patients with serious interactions.

Our study was carried out on 188 patients over the age of 65 who were receiving service from the Family Health Center No. 1 in Gebze and included in the Disease Management Platform database. The results of the follow-up and evaluation of the elderly over 65 years of age, the Lexicomb® drug interaction module, and the drugs used chronically by the patients were listed and their interaction levels were evaluated. In addition, the criteria used in the evaluation of inappropriate drug use in the elderly are also discussed. According to our study results, a total of 529 potential drug-drug interactions were detected in 167 patients. No known interaction was detected in 52 (9.8%) of 529 interactions and the risk category was determined as A. The number of drug-drug interactions in the B, C, D and X risk categories were 74 (13.9%), 363 (68.6%), 33 (6.2%) and 7 (1.3%), respectively. A diagnosis of essential hypertension was present in 54% of the patients in the study. The most commonly used drug was acetylsalicylic acid (26%). The fact that the drug-drug interaction potential in category C is significantly higher than our data highlights the necessity of monitoring the treatment of patients more regularly and effectively. Drug-drug interactions detected in categories D and X mostly occurred between nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antihypertensive drugs, antiemetic drugs, and central nervous system drugs. Particular attention should be paid to the follow-up of these drugs.

**Keywords:** Drug-drug interaction. Multiple drug use. Elderly health.

**Geliş Tarihi:** 11.Temmuz.2022

**Kabul Tarihi:** 07.Ekim.2022

Sema KETENCİ  
İstanbul Atlas Üniversitesi, Tıp Fakültesi,  
Dahili Tıp Bilimleri, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı,  
İstanbul.  
Tel.: 0541 834 40 34  
E-posta: [sema.ketenci@atlas.edu.tr](mailto:sema.ketenci@atlas.edu.tr)

## Yazarların ORCID Bilgileri:

Sema KETENCİ: 0000-0002-6695-7003

Nazife Gökçe AKPINAR: 0000-0002-1625-3008

Yaşlanma fiziksel, ruhsal ve sosyal yönden gerilemeye neden olan doğal bir süreçtir ve kronolojik olarak genellikle 65 yaş ve üzeri yaş grubunu temsil eder. Yaşlılık döneminde azalan performansın olumsuz yansımaları sağlık yönetiminde sıkıntı yaratır. Kronik hastalıkların artışı, yaşam kalitesindeki düşüklük ve tüm bu şikâyetlere bağlı çoklu ilaç kullanımı sıklıkla gözlenmektedir<sup>1,2</sup>.

Polifarmasi; hastanın dörtten fazla ilaç kullandığı durumları tanımlar<sup>3</sup>. Hastanın uygun tedavisi için akılcı ilaç kullanımına geçilmesi, tedavi uyumunun azaldığı bu evrede yaşamsal önem taşır<sup>4</sup>.

Son yıllarda koruyucu sağlık hizmetleri kapsamında; Yaşlı Sağlığı değerlendirmeleri, ülkemizde Aile Hekimlikleri ve İlçe Sağlık Müdürlüklerince yürütülen 1. Basamak Sağlık hizmetlerinin bir rutini haline getirilmeye çalışılmaktadır. Aile hekimliği çalışanlarının kronik hastalık izlemlerini, Sağlık Bakanlığının bilişim sistemleri (e-Nabız, Aile Hekimliği Bilgi Yönetim Sistemi) ile entegre şekilde elektronik ortamda yapılmaktadır. Bu amaçla geliştirilen Hastalık Yönetim Platformu (HYP) 1 Ocak 2021 tarihinden itibaren tüm aile hekimlerinin kullanımına açılmıştır<sup>5</sup>. HYP içerisinde bulunan çok yönlü yaşlı değerlendirme modülünde bireylerin polifarmasi açısından değerlendirildiği e-nabız sistemi üzerinden veri ulaşımı sağlanan, kullanılan tüm ilaçların değerlendirildiği bir bölüm bulunmaktadır. HYP Kronik hastalığı olan bireylerin hastalıklarının semptom ve bulgularının kontrol altına alınması ve bireylerin fonksiyon kayıpları yaşamalarının ve engelli hale gelmelerinin önüne geçilmesi amacıyla geliştirilen online bir platformdur. Periyodik taramalar yapılarak kronik hastalıklarda erken teşhis konmasının sağlanmasını ve teşhis konan hastaların periyodik izlemlerinin kanıta dayalı tıp kılavuzlarının önerileri doğrultusunda yapılması, uygun tedaviyi verilmesinin sağlanması ve komplikasyonların erken tespitinin sağlanmasını kolaylaştırır<sup>6</sup>.

Kurulan bu sistem ile kişiselleştirilmiş tedaviye geçiş kolaylaştırılmasına rağmen halen hastanın tedavi önerilerine uymayarak polifarmasi sarmalına takılı kalması sistemin yarar sağlayıcı özelliğini aksatmaktadır. Yaşlı hastalarda ilaç tedavisi uyumsuzluğunda en önemli etkenler; çok sayıda hekim tarafından değerlendirilme ve farklı tedavilerin çakışması, tedavinin unutulması kullanılan ilaçların devamlılığının sağlanamamasıdır. Doğru tedavi rejimi için, belirli periyotlarda hastanın kullandığı tüm ilaçların sorgulanması, potansiyel ilaç etkileşimleri ve ilaç uygunsuzluğunun önlenmesi gereklidir.

İyi tıbbi uygulama kapsamında reçete edilen ilaç sayısında azalma sağlamak, risk seviyesini düşüreceği gibi olumsuz klinik sonuçlar yaratabilme paradoksunu barındırır. Polifarmasi stratejilerinin etkinliğine ilişkin çok fazla belirsizlik olması hekimlerin daha sonra oluşabilecek komplikasyonlar hakkında çekinceli davranmalarının ana kaynağıdır<sup>7-9</sup>. Yaşlanmaya bağlı olarak değişen ilaç farmakodinamiği ilaç etkinliğini değiştirirken, ilaç farmakokinetiği de serum konsantrasyonlarını değiştirir. Yüksek oranda serum proteinlerine bağlanan fenitoin, digoksin gibi ilaçlar küçük dozlarda kullanılsa bile toksisite yaratabilir veya böbreklerden atılımı azaltabilir<sup>10,11</sup>. Her ikisi arasında ki rekabetçi inhibisyon olumsuz ilaç etkileşiminin klinik etkisini ifade eder. Bu durum hekimler arasında geriatrik hastaların farmakoterapisinde tereddüt yaratır.

Aile hekimliği pratiğinde sürdürülen kişiselleştirilmiş tedavi yöntemi uygulaması kronik hastalıkların takibi ve paylaşımı yönüyle palyatif bir bakım şeklidir ve yaşlı hastalarda çoklu ilaç kullanımı ile ilgili karmaşık durumun çözümünü kolaylaştırmaktadır<sup>12</sup>.

Kronik hastalıklar ve polifarmasinin kapsamını pozitif yönüyle incelemek, zarar risk oranını klinik olarak belirleyerek uygunsuz ilaç kullanımını önlemeye yönelik stratejiler geliştirmek ana hedefimizdir. Aile sağlığı merkezlerinde uygulanacak polifarmasi stratejileri hasta doktor arasında tedavi hedefinin paylaşımı potansiyel tedavi etkileşimi anlamında önemlidir. Yaptığımız çalışmada başlangıç seviyesi ile bir yıl sonrası karşılaştırıldığında, çoklu ilaç uygulamasının uygunluğu ve morbidite farklılıkları ölçülerek yapılacak müdahalenin etkileri de gözlenmiştir. Müdahalenin dönemi, zamanı ve şekli olarak kontrolü kritiktir. Müdahaleleri belirleme ve raporlama yöntemleri ile bunların uygulama stratejileri, müdahalelerin daha etkili, uygulanabilir ve pratikte sunulabilir olması için gereken kanıt tabanını güçlendirmek için gereklidir. Müdahalenin etkililiği için kritik olabilecek sağlayıcıların eğitimi ve geçmişinin yanı sıra müdahale geliştirme ve müdahale içeriğinin yeterli belgelenmesi, başarılı müdahalelerin pratikte tekrar edilmesini kolaylaştırmak için esastır<sup>13</sup>. Çalışmamızın amacı Sağlık Bakanlığı Hastane Medulla HYP sisteminden bilgileri toplanan, 65 yaş ve üstü, kronik hastalığı mevcut hastaların kullandığı tüm ilaçlar arasında ilaç etkileşimlerinin tespitini sağlamak ve hasta bazında yapılan değerlendirmelerin kliniğe yansımaları sağlamaktır.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmamızda, Gebze 1 No'lu Aile Sağlığı Merkezi, Sağlık Bakanlığı Hastalık Yönetim Platformunda (HYP) yaşlı izlem kapsamında olan, 65 yaş ve üstü, yaşlı izlem yapılması gereken 188 hastada potansiyel ilaç-ilaç etkileşimleri değerlendirilmiştir. Hastaların kullandığı ilaçlar e-nabız sistemi aracılığıyla HYP aktarılan ilaçlar ve hastanın Medulla sistemine kayıtlı ilaçları sorgulanarak, HYP yapıldığı tarihte tüm kullandığı ilaçlar temel alınarak hasta verileri geriye dönük olarak değerlendirildi. İlk yaşlı izlem taraması yapıldığı anda hastaların kullanmış olduğu ilaçların bütünü değerlendirmeye alındığında toplamda 188 hastanın 21'inin hiç ilaç kullanmadığı tespit edildi. En az iki ve daha fazla ilaç kullanımı olan 167 hastada potansiyel ilaç-ilaç etkileşimi Beers kriterleri gözetilerek, ilaç-ilaç etkileşimlerinin A, B, C, D ve X risk kategorilerine göre sınıflandırılması ve etkileşimlerin klinik sonuçları Lexi-Intract Online veritabanı (UptoDate 2022, Lexicomp®) aracılığıyla değerlendirilmiştir. (Tablo I). Bu araştırma, ilgili tüm ulusal düzenlemelere, kurumsal politikalara ve Helsinki Bildirgesinin ilkelerine uygundur ve İstanbul

## Yaşlı Hastalarda Polifarmasi

Atlas Üniversitesi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu (Onay numarası: E-22686390-050.01.04-10991) ve Kocaeli Valiliği, İl Sağlık Müdürlüğü Bilimsel Araştırma Çalışmaları Sağlık Tesisi (Onay numarası: E-65530689-799) tarafından onay alınmıştır. Tüm katılımcıların hakları korunmuş ve Helsinki Deklarasyonuna göre prosedürlerden önce yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

**Tablo I.** Lexicomb® çevrimiçi etkileşim modülü, ilaç – ilaç etkileşim risk kategorisi.

Risk kategorisi	Etkileşim derecesi	Sonuç	Tanım
A	Bilinmiyor	Bilinen bir etkileşim yok	Bilinmiyor.
B	Minör	Aksiyon almaya gerek yok	Etkileşimin sınırlı klinik etkileri olacaktır. Yan etkilerin sıklığında veya şiddetinde artış çözümlenebilir, ancak genellikle tedavide büyük bir değişiklik gerektirmez.
C	Orta	Tedaviyi izleyin	Etkileşim, hastanın durumunun alevlenmesine neden olabilir ve/veya tedavide bir değişiklik gerektirebilir.
D	Majör	Tedavide değişime gidin	Etkileşim yaşamı tehdit edici olabilir ve ciddi advers olayları en aza indirmek veya önlemek için tıbbi müdahale gerektirebilir.
X	Kontrendike	Tedaviden kaçının	İlaçlar birlikte kullanım için kontrendikedir.

## İstatistiksel Analiz

Çalışmadaki tüm veriler, Windows 10, sürüm 25.0 için IBM SPSS Statistics programı ile analiz edilmiştir. Çalışmanın istatistiği yapılırken tanımlayıcı istatistiklerde numerik veriler ortalama ve standart sapma, kategorik veriler ise yüzdesel olarak verilmiştir. Aynı evrenden benzer popülasyondaki iki bağımsız grup arasındaki ortalama farka bakmak için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Mann-Whitney U testinde p anlamlılık değeri 0.05 den küçük olarak alınmıştır.

## Bulgular

Çalışmaya dâhil edilen 188 hastanın yaş ortalaması 72,2±6,8'dir. Bu hastaların ortalama kullandığı ilaç sayısı 4,4±2,9'du. Hastaların 110'u (%58,5) kadın, 78'i (%41,5) erkektir. İlaç kullanımı olan 167 hastada toplamda 529 adet potansiyel ilaç-ilaç etkileşimi saptandı. 529 etkileşimin 52'sinde (%9,8) bilinen bir etkileşim saptanmadı ve risk kategorisi A olarak tespit edildi. B, C, D ve X risk kategorisinde etkileşim düzeyi çıkan ilaç-ilaç etkileşimi sayısı sırasıyla, 74 (%13,9), 363(%68,6), 33 (%6,2) ve 7 (%1,3) idi. Çalışmadaki hastaların %54'ünde esansiyel hipertansiyon tanısı mevcuttu. En çok kullanılan ilaç ise asetilsalisilik asit (%26)'di.

Çalışmamızda potansiyel ilaç-ilaç etkileşimi saptanan 167 hastanın yaş ortalaması 72,8±6,2'dir. Bu hastaların 98'i (%59) Kadın, 69'u (%41) erkek ti. Potansiyel ilaç etkileşimi saptanan hastalarda kullanılan ortalama ilaç sayısı 5,9±2,9'du (Tablo II). Bu hastaların 80'i (%47,9), dörtten fazla ilaç kullanmaktaydı. En fazla potansiyel ilaç-ilaç etkileşimi C risk kategorisinde 363 etkileşim (%68,6) oldu. Çalışmamızdaki kadın hastaların ortalama kullandığı ilaç sayısı (5,1±2,69) erkeklere göre (4,3±2,6) daha fazlaydı.

İki ve daha fazla ilaç kullanımı olan 167 hasta yaşlarına göre gruplandırılmıştır. 65-72 yaşları arasında olan 102 hastada toplam 325 etkileşim, 73-80 yaşları arasında olan 45 hastada toplam 143 etkileşim tespit edildi. 81-88 yaşları arasında olan 13 hastada 40 etkileşim ve 89-96 yaşları arasında ise yedi hastada toplam 21 potansiyel ilaç-ilaç etkileşimi saptandı. 98 kadın hastada toplamda 305 potansiyel ilaç-ilaç etkileşimi görülürken, 69 erkek hastada 224 potansiyel ilaç-ilaç etkileşimi saptandı (Tablo II).

**Tablo II.** Hasta karakteristiklerine göre toplam potansiyel ilaç etkileşim sayıları, ortalama kullanılan ilaç sayıları ve risk düzeylerine göre etkileşim sayıları.

Hasta Karakteristikleri	Hasta Sayısı (n)	Toplam potansiyel ilaç-ilaç etkileşim sayısı	Ortalama kullanılan ilaç sayısı	Düzelere göre potansiyel ilaç-ilaç etkileşim sayısı				
				A	B	C	D	X
<b>Cinsiyet</b>								
<b>Kadın</b>	98	305	5,1±2,7**	34	40	211	16	4
<b>Erkek</b>	69	224	4,9±2,6	18	34	152	17	3
<b>Toplam</b>	167	529	5,9±2,9	52	74	363*	33	7
<b>Yaş</b>								
<b>65-72</b>	102	325	4,8±2,5	34	28	227*	31*	7*
Kadın	58	202	5,1±2,6***	19	16	136	20	4
Erkek	44	123	4,3±2,6	15	12	91	11	3
<b>73-80</b>	45	143	5,3±2,8	13	26	106	2	0
Kadın	30	84	4,9±2,7	9	16	58	2	0
Erkek	15	59	6,1±2,6	4	10	48	0	0
<b>81-88</b>	13	40	5,4±2,1	5	7	26	0	0
Kadın	5	16	5,4±3,1	3	0	12	0	0
Erkek	8	24	5,5±1,6	2	7	14	0	0
<b>89-96</b>	7	21	4,4±2,4	0	13	4	0	0
Kadın	5	18	4,4±2,2	0	10	2	0	0
Erkek	2	6	2,5±1,1	0	3	2	0	0

\*p< 0,05 (diğer yaş gruplarına göre), \*\*p<0,05 (erkek hastalara göre), \*\*\*p<0,05 (diğer yaş grupları ve erkek hastalara göre)

D ve X kategorisinde saptanan ilaç-ilaç etkileşimleri en fazla nonsteroidal antiinflatuar ilaçlar (NSAİİ), antihipertansif ilaçlar, antiplatelet ilaçlar ve santral sinir sistemi inhibitörü ilaçlar (SSRI) arasında meydana gelmiştir. Bu ilaçların takibine özellikle dikkat edilmelidir. C risk kategorisinde en fazla ilaç-ilaç etkileşimi %41,3 antihipertansif ajanlar ile, %35,8 oral antidiyabetik ajanlar ve %22,9 ile SSRI ilaçları ile olmuştur. D risk kategorisinde en fazla etkileşim %30

oranında NSAİ ilaçlar ile, %24 asetil salik asit ile, %15 oral antidiyabetik ajanlar ile, %12 levotiroksin, %9 antiplatelet ajanlar ile olmuştur. X risk kategorisinde ise en fazla etkileşim %71 NSAİ ilaçlar, %29 beta agonist solunum sistemi ilaçları ile meydana gelmiştir.

Ciddi ilaç-ilaç etkileşimi potansiyeli olan 32 hastada 33 adet D risk kategorisinde etkileşim, yedi adet X kategorisinde toplam 40 ilaç-ilaç etkileşimi saptandı. Çalışmamızda, polifarmasi müdahalelerinin tanımlanması için, örtük araçlar (yargıya dayalı/uzmanların mesleki yargısına dayalı) veya açık araçlar (ölçüt temelli, yaşlılarda kaçınılması gereken ilaç listelerini içeren) olarak sınıflandırılarak ilaç eksiltme veya ilaç modifikasyonuna gidildi. D ve X kategorisindeki hastaların tamamına ulaşılarak, öngörülen potansiyel etkileşimlerin çıktıklarına göre hastaların ilaç tedavisinde hekim tarafından ilaç eksiltme tedavisi ve ilaç modifikasyonu yapıldı. Etkileşim potansiyeli riskli olan sekiz hastada, etkileşimlere giren ilaçlar hastanın tedavisi açısından gerekli önlenebilir etkileşimler olmadığından tedavisi rejimi aynı bırakıldı.

## Tartışma ve Sonuç

Çalışmamızda 65 yaş üstü hastaların HYP yapıldığı anda kullandıkları ilaçlar sorgulanarak değerlendirilmiştir. 65 yaş üstü hastaların ülkemizde birçok hekim ve uzmanlık alanı tarafından farklı zamanlarda değerlendirildikleri bilinmektedir. Polifarmasinin yaygın olduğu bu hasta grubunda potansiyel ilaç etkileşimlerinin değerlendirilmesi, klinik açıdan morbidite ve mortalite risklerinin indirgenmesini sağlayabilmektedir. Polifarmasi, hastane yatışı ve mortalite riskini ilaç sayısına da bağlı olarak artırmaktadır<sup>14</sup>.

Çalışmamızın sonuçları göstermektedir ki; sadece yazılan tek bir reçete üzerindeki ilaçların ilaç etkileşimlerini değerlendirmek, uygunsuz ilaç kullanımı açısından yeterli olmayıp mutlaka hastanın hali hazırda kullandığı tüm ilaçlar üzerinden ve hasta merkezli değerlendirilmelidir. Ülkemizde sağlık hizmeti sunumunun tüm basamakları değerlendirildiğinde hekimlerin ilaç etkileşimleri açısından sınırlı uyarı ve etkileşim modülü erişim kısıtlılığı bulunmaktadır. Ülkemizde Aile hekimliği sistemi ilaç etkileşimlerinin değerlendirilmesi açısından kısıtlı imkânlarla sahiptir. Aile hekimliği bilgi sistemlerine bütünleşmiş bir etkileşim uyarı modülü bulunmamaktadır. Aile hekimleri reçetelerinin etkileşimlerini değerlendirmeleri için e-reçete sistemine entegre etkileşim uyarı modülü bulursa da, söz konusu etkileşim modülü o anda yazılan tek bir reçetede yazılan ilaçları kapsamaktadır. HYP üzerinde bulunan polifarmasi değerlendirme amaçlı modülde kısıtlı sayıda ilaç görüntülenmekte hastanın kullandığı

tüm ilaçlar çoğunlukla bulunmamaktadır. Özellikle polifarmasi açısından yüksek riskli bulunan yaşlı izlem kapsamındaki hastalarda olmak üzere, HYP'ye ilaç etkileşimlerinin değerlendirildiği ve klinisyenin bilgilendirildiği ilaç etkileşim programlarıyla entegre modüllerin eklenmesi koruyucu hekimlik açısından yarar sağlayacaktır.

İlaç reçete ederken etkileşimlere dikkat edilmemesi ve ilaç değiştirme konusunda eksiklik olduğunu gösteren bu çalışma, hekimlerin ilaç değiştirme ve ilaç eksiltme konusunda daha fazla özen göstermeleri gerektiğini göstermiştir. Çalışmamızın sonuçlarına dayanan bir öneri olarak, hekimlerin önce ilaçları reçete edip daha sonra özellikle dört ve daha fazla ilaç kullanan hastalarda potansiyel ilaç-ilaç etkileşimleri bakımından genel bir değerlendirilme yapılması tavsiye edilmektedir. Bununla birlikte, İlaç sayısı ile etkileşim sayısı arasında diğer yayınlarla uyumlu olarak anlamlı bir ilişki vardır<sup>15-18</sup>. İlaç etkileşimlerinin yüzdesi, mevcut literatür ile uyumlu olarak en fazla C kategorisinde (%68.6) bulunmuştur. C kategorisinde ilaç-ilaç etkileşim potansiyelinin verilerimize göre anlamlı oranda yüksek çıkması, hastaların tedavisinin daha düzenli ve etkili bir şekilde monitorize edilmesinin gerekliliğini vurgulamaktadır. Bu durum ayrıca tedavi rejimine uyumlu bir ya da birden fazla ilaç eklenmesinin hastanın yararından daha çok potansiyel ilaç-ilaç etkileşim riskini artırdığını düşündürmektedir.

Potansiyel ilaç-ilaç etkileşimi 65 ve 72 yaşları arasındaki hastalarımızda diğer yaş gruplarına göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Bu yaş grubundaki hastaların, polifarmasi nedeniyle ilaç-ilaç etkileşimine daha açık olduğunu ve kronik hastalıkları sebebiyle mevcuttaki ilaçlarının biyoyararlanımlarının gözetilmesi, tedavinin izlenmesi ve mortalite riski bakımından değerlendirilmesinin çok önemli olmasından ötürü özellikle dikkat edilmesi gerekmektedir. Ortalama ilaç kullanma sayısına bakıldığında, ilaç-ilaç etkileşimi potansiyeli yüksek olan, iki ve daha üzeri ilaç kullanan 167 hastada daha fazla ilaç kullanıldığı görülmüştür (Tablo II). İlaç sayısı arttıkça ilaç etkileşimi artmaktadır. Potansiyel İlaç etkileşimi sayısı arttıkça morbidite ve mortalite arttığından aşırı polifarmasi dediğimiz on adetten fazla ilaç kullanımı durumlarıyla karşı karşıya kalınmaktadır ve bu bir kısır döngüye dönüşmektedir. Bu sebeple hastaların tedavisinde yer alan tüm ilaçlar klinik karar destekleri kullanılarak etkileşim bakımından bütünüyle değerlendirilerek, kanda ilaç düzeyi izleme, ilacı değiştirme veya eksiltme gibi tedavi rejimlerine gidilmelidir<sup>19,20</sup>. Potansiyel ilaç etkileşimlerinin önlenebilir ve önlenebilir olduğu durumlar bulunmaktadır. Potansiyel ilaç etkileşimlerinin önlenebilmesinin birincil şartı hastanın bütüncül olarak değerlendirilmesine ve tüm sağlık sunucusu basamaklarının koordineli olarak

## Yaşlı Hastalarda Polifarmasi

çalışabilmesine imkân veren bir sistemin bulunmasıdır. Hekimlerin ilaç etkileşimlerini değerlendirebilmek için tüm basamaklarda uygun zaman ve bu hizmetin sağlandığı ilaç etkileşim kontrolü modüllerine erişiminin sağlanması gerekmektedir. Bu ilaç etkileşimi kontrollerinin hastanın kullandığı tüm ilaçları değerlendirilerek yapılması uygun olanıdır. Tüm klinisyenlerin tedavi protokollerini değerlendirebilmek için gerektiğinde Farmakoloji konsültasyonu alabilmeleri sağlanmalı, potansiyel etkileşimlerin mümkün olduğunca azaltılabilmesi için alternatif tedavi protokollerinin önerildiği sistemlerin işlerliğinin ve ulaşılabilirliklerinin artırılması elzemdir. Kadın hastalarda ilaç etkileşimi erkek hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Çalışmamızdaki kadın hastaların ortalama kullandığı ilaç sayısı erkeklere göre daha fazlaydı. Bu durumda kadın hastaların eşlik eden hastalıklarının takibi, diğer ilaçların kullanımı, kümülatif hastalık yükü, tedaviyi izleme ve tedavide modifikasyona gitme bakımından daha dikkatli olunmalıdır. İlaç etkileşimleri ile ilgili yapılan çoğu çalışma, sadece reçeteler üzerinden değerlendirildiğinden ortaya çıkan sonuçların kliniğe yansımaları mümkün olmamaktadır<sup>15,21-24</sup>. Çalışmamızın HYP veri tabanındaki hastalar üzerinde yapılması, sadece reçete edilen ilaçlar üzerinden değil hastaların kullandığı tüm ilaçların bakılmasıyla, ortaya çıkan ilaç etkileşimlerinin hastalara ulaşarak kişiselleştirilmiş tedaviye yönelik adımlar atarak kliniğe yansımalarıyla katkı sağlamıştır. Bu çalışmada hastaların maruz kaldığı ilaçların tümü bütüncül bir şekilde potansiyel etkileşim riski açısından değerlendirilmiştir. Çalışmamız reçeteye bağlı değil hasta bazlı bir çalışma olarak özgünlük taşımaktadır. 89-96 yaşları arasında yedi hastada toplam 21 potansiyel ilaç- ilaç etkileşimi saptanmasının nedeni, 80 yaş üzerindeki hastalarda hekimler tarafından ilaç reçete edilmesine erken yaşlılık dönemine göre daha temkinli yaklaşıldığı ve bu dönemde kırılabilirliğin artmasına bağlı olabileceği düşünülmektedir. Çalışmamız ayrıca HYP veri tabanındaki hastalar üzerinde yapılması, ortaya çıkan ilaç etkileşimlerinin hastalara ulaşarak kişiselleştirilmiş tedaviye yönelik adımlar atması bakımından fark yaratmaktadır. Çalışmamızda 65 yaş üstü hastalarımızda en sık kullanılan ilacın düşük doz asetilsalisilik asit olduğu görülmekte olup antiplatelet amaçlı kullanılmaktadır. Farklı çalışmalarla da örtüşen bu veri ilaç etkileşimleri açısından büyük önem taşımaktadır<sup>25,26</sup>. Özellikle kardiyovasküler riski yüksek olan yaşlı hastalarda asetilsalisilik asit ve çoğu NSAİ'nin (diklofenak ve ketorolak dışında) birlikte uygulanması, trombosit tarafından eksprese edilen COX-1'in asetilasyon bölgesinde kompetisyona bağlı farmakodinamik ilaç etkileşimlerine yol açabilir. NSAİ nedeniyle geri dönüşümlü, trombosit agregasyonunun geçici inhibisyonu, aspirinin geri

dönüşümsüz inhibisyonunu bloke eder ve böylece potansiyel olarak pıhtı oluşumuna izin verir. ASA üzerindeki bu NSAID kaynaklı etki, tromboz riskini azaltmak için günlük düşük doz aspirin alan yüksek KV risk taşıyan bireylerde özellikle endişe vericidir<sup>27</sup>. Ayrıca, hastaların potansiyel negatif yönde olabilecek etkileşimler için doz ayarlamasına ihtiyaç olabileceğini göstermektedir<sup>28</sup>. Tedavi eden hekimler her zaman hastanın kendi kendine ilaç kullanımı hakkında bilgilendirilmeli ve bu ilaçları ilaç-ilaç etkileşimi bakımından risk değerlendirmelerine dahil etmelidir<sup>20</sup>. Çalışmamızda, hastaların kendileri tarafından bildirilen OTC kullanımını diğer yayınlarda da olduğu gibi nadirdi. Ayrıca ilaç başına düşen ortalama etkileşim sayısının oldukça yüksek saptandığı görülmüyordu. Literatüre bakıldığında, Butkiewicz ve ark. Yaptığı çalışmada ilaç başına ortalama etkileşim sayısı 2.68 idi ve Secoli ve ark. çalışma sonuçlarında ise yaşlı, polimedikal hastalarda %54,9'luk ilaç-ilaç etkileşimi prevalansı bildirmiştir<sup>29,30</sup>. Bu durum çalışmamızda vurguladığımız hastalara bütüncül yaklaşımın gerekliliğinin önemini diğer çalışma sonuçlarıyla da göstermektedir. Farmasötik bakım müdahalelerinin etkinliğine dair elde ettiğimiz kanıtlar, yaşlı insanlar için uygun polifarmasi kullanımını iyileştirmede farmasötik bakım müdahalelerinin uzun vadeli sürdürülebilirliğini değerlendirilmesi yönüyle anlamlıydı. Bununla birlikte çalışma verilerimiz daha önceki çalışmalardaki polifarmasiye yaklaşım önermeleri de karşılar nitelikteydi<sup>31</sup>. Çalışmamızın verileri, gelecekte daha sağlam kanıt sentezini ve polifarmasiyi araştıran çalışmalarda rutin olarak ölçülen sonuçları kolaylaştırıcaktır.

Çalışmada yer alan hastaların alternatif tedavi olarak kullanabileceği fitoterapik ajanları, gıda takviyeleri çalışma kapsamında değerlendirilmemiştir. Bununla birlikte çalışmanın pandemi şartlarında Aile Sağlığı merkezine başvuran, onam alınabilen hastalarda yapılması sebebiyle hasta sayısının azlığı çalışmamızın kısıtlayıcı faktörleridir.

Çalışma sonuçları, 65 yaş ve üstü bireylerin sahip oldukları kronik hastalıkları kapsamında potansiyel ilaç- ilaç etkileşimlerinin varlığı hastalık yönetiminde risk yaratmaktadır. Hastalık yönetiminde farmasötik bakım yeterlidir ancak polifarmasiyi iyileştirecek tasarlanmış ve test edilmiş müdahaleleri içeren klinik sonuçlarla desteklenmesi gereklidir. Kronik hastalıklarda tedavi uyumsuzluğu ve uygun olmayan ilaç kullanımı advers ilaç etkisi vakaları ile ilintilidir ve daha duyarlı yaklaşımı gerektirir. Kişiselleştirilmiş hasta bakım hedefleri doğrultusunda ilaç- ilaç etkileşimlerinin tespit edilmesi ve tedavi sürecinde ilaç eksiltme veya ilaç modifikasyonuna gidilmesi yaşlı hasta yaşam kalitesinde iyileştirme sağlayabilir. Bu gelişmeler, yaşlı bireylerin polifarmasi ve hospitalizasyon maliyetlerini düşürür. Polifarmasinin



olumsuz etkilerinin ortadan kaldırılabilmesi için rutin olarak potansiyel etkileşimlerin değerlendirilmesi ve bu sonuçların kliniğe yansıtılmasına ihtiyaç vardır.

#### Etik Kurul Onay Bilgisi

Onaylayan Kurul: İstanbul Atlas Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu

Onay Tarihi: 21.12.2021

Karar No: E-22686390-050.01.04-10991

#### Araştırmacı Katkı Beyanı

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

#### Destek ve Teşekkür Beyanı

Bu makalede yer alan çalışmanın gerçekleşmesinde önemli katkısı olan Kocaeli İl Sağlık Müdürlüğü'ne teşekkür ederiz.

#### Çıkar Çatışması Beyanı

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

### Kaynaklar

1. TÜİK, Aile Yapısı Araştırması. İstatistiklerle Yaşlılar, 2020; Erişim Adresi: <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Istatistiklerle-Yasli-lar-2020-37227>
2. Hisar, K. M., Erdoğan, H. Evde sağlık hizmeti alanlarda yaşam kalitesi durumu ve etkileyen faktörlerin belirlenmesi. Genel Tıp Dergisi, 2014;24(4):138-42.
3. Medicines, N. S. F. Older. People Implementing medicines-related aspects of the NSF for older people. London: Department of Health, 2001.
4. Akaltun, Hatice, and Fatma Ersin. Evde bakım hizmeti alan diyabetli hastaların diyabet tutum ve davranışlarının belirlenmesi. Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Elektronik Dergisi 2016; 9(4): 126-33.
5. Çok Yönlü Yaşlı Değerlendirmesi Ve İzlem Kılavuzu Sağlık Bakanlığı, Ankara, 2019; Erişim Adresi: [https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kronik-hastaliklar-engelli-db/hastaliklar/Yasli\\_Sagligi/rehberler/Cok\\_Yonlu\\_Yasli\\_Izlem\\_Klavuzu\\_2021.pdf](https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kronik-hastaliklar-engelli-db/hastaliklar/Yasli_Sagligi/rehberler/Cok_Yonlu_Yasli_Izlem_Klavuzu_2021.pdf)
6. Hastalık Yönetimi Platformu Projesi Kullanım Kılavuzu, T. C. Sağlık Bakanlığı, 2021; Erişim Adresi: [https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kronikhastalıklarıengellidb/haberler/HYP\\_Haber/4HYPKilavuzu\\_gncel.pdf](https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kronikhastalıklarıengellidb/haberler/HYP_Haber/4HYPKilavuzu_gncel.pdf)
7. Anderson, K., Foster, M., Freeman, C., Luetsch, K., Scott, I. Negotiating "unmeasurable harm and benefit": perspectives of general practitioners and consultant pharmacists on deprescribing in the primary care setting. Qualitative Health Research, 2017; 27(13): 1936-47.
8. Ostini, R., Hegney, D., Jackson, C., Tett, S. E. Knowing how to stop: ceasing prescribing when the medicine is no longer required. Journal of Managed Care Pharmacy, 2012; 18(1): 68-72.
9. Scott, I. A., Hilmer, S. N., Reeve, E., Potter, K., Le Couteur, D., Rigby, D., ... & Martin, J. H. Reducing inappropriate polypharmacy: the process of deprescribing. JAMA internal medicine, 2015; 175(5): 827-34.
10. Turnheim, Klaus. When drug therapy gets old: pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. Experimental gerontology 2003; 38(8): 843-53.
11. Ghibelli, S., Marengoni, A., Djade, C. D., Nobili, A., Tettamanti, M., Franchi, C., Pasina, L. Prevention of inappropriate prescribing in hospitalized older patients using a computerized prescription support system (INTERcheck®)." Drugs aging 2013; 30(10): 821-8.
12. Prados-Torres, A., del Cura-González, I., Prados-Torres, D., López-Rodríguez, J. A., Leiva-Fernández, F., Calderón-Larrañaga, A., ... & Muth, C. Effectiveness of an intervention for improving drug prescription in primary care patients with multimorbidity and polypharmacy: study protocol of a cluster randomized clinical trial (Multi-PAP project). Implementation Science 2017;12(1): 54.
13. Rankin, A., Cadogan, C. A., Patterson, S. M., Kerse, N., Cardwell, C. R., Bradley, M. C., Hughes, C. Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy for older people. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2018;9(9).
14. Li, Y., Zhang, X., Yang, L., Yang, Y., Qiao, G., Lu, C., Liu, K. Association between polypharmacy and mortality in the older adults: a systematic review and meta-analysis. Archives of Gerontology and Geriatrics, 2022; 100:104630.
15. Bjerrum L, Gonzalez Lopez-Valcarcel B, Petersen G. Risk factors for potential drug interactions in general practice. Eur J Gen Pract. 2008;14(1):23-9.
16. Cruciol-Souza JM, Thomson JC. Prevalence of potential drugdrug interactions and its associated factors in a Brazilian teaching hospital. J Pharm Pharm Sci. 2006;9(3):427-33.
17. Nobili A, Pasina L, Tettamanti M, Lucca U, Riva E, Marzona I, et al. Potentially severe drug interactions in elderly outpatients: results of an observational study of an administrative prescription database. J Clin Pharm Ther. 2009;34(4):377-86.
18. Johnell K, Klarin I. The relationship between number of drugs and potential drug-drug interactions in the elderly: a study of over 600,000 elderly patients from the Swedish prescribed drug register. Drug Saf. 2007;30(10):911-8.
19. El Desoky ES. Deprescription in elderly: A spotlight on pharmaco-economic aspect. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2020; 47(2): 333-6.
20. Schneider KL, Kastenmüller K, Weckbecker K, Bleckwenn M, Böhme M, Stingl JC. Potential Drug-Drug Interactions in a Cohort of Elderly, Polymedicated Primary Care Patients on Antithrombotic Treatment. Drugs Aging. 2018 Jun;35(6):559-568. doi: 10.1007/s40266-018-0550-6. PMID: 29737468; PMCID: PMC5999138.
21. Chen YF, Avery AJ, Neil KE, Johnson C, Dewey ME, Stockley IH. Incidence and possible causes of prescribing potentially hazardous/contraindicated drug combinations in general practice. Drug Saf. 2005;28(1):67-80.
22. Andersson ML, Bottiger Y, Lindh JD, Wettermark B, Eiermann B. Impact of the drug-drug interaction database SFINX on prevalence of potentially serious drug-drug interactions in primary health care. Eur J Clin Pharmacol. 2013;69(3):565-71.
23. Dechanont S, Maphanta S, Butthum B, Kongkaew C. Hospital admissions/visits associated with drug-drug interactions: a systematic review and meta-analysis. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2014;23(5):489-97. Nobili A, Pasina L, Tettamanti M, Lucca U, Riva E, Marzona I, et al. Potentially severe drug interactions in elderly outpatients: results of an observational study of an administrative prescription database. J Clin Pharm Ther. 2009;34(4):377-86.
24. Johnell K, Klarin I. The relationship between number of drugs and potential drug-drug interactions in the elderly: a study of over 600,000 elderly patients from the Swedish prescribed drug register. Drug Saf. 2007;30(10):911-8.
25. Gören, Z., Demirkapı, M. J., Acet, G. A., Cali, S., Oğlu, M. G. I. Potential drug-drug interactions among prescriptions for elderly patients in primary health care. Turkish Journal of Medical Sciences, 2017; 47(1): 47-54.
26. Gümüştakım, R. Ş., Başer, D. A. Birinci basamakta yaşlılarda çoklu ilaç kullanımı: Bir kırsal alan örneği. Turk J Fam Pract, 2019;23(1):2-8.
27. Jahnavi, K., Reddy, P. P., Vasudha, B., Narender, B. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: an overview. Journal of Drug Delivery and Therapeutics, 2019; 9(1): 442-8.

## Yaşlı Hastalarda Polifarmasi

28. Ernst, R., Fischer, K., Molino, C. D. G. R. C., Orav, E. J., Theiler, R., Meyer, U., ... & Bischoff-Ferrari, H. A. (2020). Polypharmacy and kidney function in community-dwelling adults age 60 years and older: A prospective observational study. *Journal of the American Medical Directors Association*, 21(2), 254-259.
29. Butkiewicz M, Restrepo NA, Haines JL, Crawford DC. Drugdrug interaction profiles of medication regimens extracted from a de-identified electronic medical records system. *AMIA Jt Summits Transl Sci Proc*. 2016;2016:33-40.
30. Secoli SR, Figueras A, Lebrao ML, de Lima FD, Santos JL. Risk of potential drug-drug interactions among Brazilian elderly: a population-based, cross-sectional study. *Drugs Aging*. 2010;27(9):759-70.
31. Frankenthal, D., Lerman, Y., Kalendaryev, E., Lerman, Y. Intervention with the screening tool of older persons potentially inappropriate prescriptions/screening tool to alert doctors to right treatment criteria in elderly residents of a chronic geriatric facility: a randomized clinical trial. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2014; 62(9): 1658-65.



ÖZGÜN ARAŞTIRMA

# Sağlık Hizmetiyle İlişkili Enfeksiyon Etkeni *Enterobacterales* Suşlarında Karbapenemaz Direnç Genlerinin Araştırılması

Hadiye DEMİRBAKAN, İpek KOÇER

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

## ÖZET

Çalışmamızda, hastanemizde otomatize sistem ile meropeneme dirençli veya doza bağlı duyarlı saptanan *Enterobacterales* suşlarında fenotipik ve genotipik yöntemlerle karbapenemazların varlığının araştırılması amaçlandı. Karbapenemazlar, karbapenemler dahil olmak üzere çoğu  $\beta$ -laktamı hidrolize ederler. Bu enzimleri üreten suşların saptanmasında birçok fenotipik ve genotipik yöntemler kullanılmaktadır. Genotipik yöntemlerden polimeraz zincir reaksiyonu zaman alıcı ve pahalı olmasına rağmen altın standart yöntemdir. Gram negatif bakterilerde artan direnç nedeniyle karbapenem direnç genlerinin profilinin belirlenmesi antibiyotik kullanım politikalarının belirlenmesinde yol gösterici olması açısından önem taşımaktadır. Çalışmamızda, Aralık 2019- Aralık 2020 tarihleri arasında bir yıllık süreçte otomatize sistem ile meropeneme dirençli veya doza bağlı duyarlı saptanan 79 *Enterobacterales* izolatı BD Phoenix CPO Detect paneli, karbapenem inaktivasyon yöntemi ve konvansiyonel PCR yöntemleri ile incelendi. Konvansiyonel PCR ile 42 izolat *blaOXA-48* geni; 16 izolat *blaNDM* geni ve 7 izolat ise *blaOXA-48* ile beraber *blaNDM* gen bölgesi pozitif olarak saptandı. İzolatların hiçbirinde *blaIMP*, *blaVIM* ve *blaKPC* genlerinde pozitiflik bulunmadı. PCR ile pozitif saptanan toplam 65 izolatın iki tanesi BD Phoenix CPO detect paneli ile negatif saptandı. mCIM testi ile ise 64 tanesi pozitif, yalnızca bir tanesi belirsiz olarak bulundu. Çalışmamız laboratuvarımıza gönderilmiş ardışık örneklerden üretilmiş karbapenem dirençli izolatlar ile planlanan ilk çalışma olduğu için verilerimiz hastanemiz ve bölgemiz açısından epidemiyolojik olarak önem taşımaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Sağlık hizmetiyle ilişkili enfeksiyonlar. *Enterobacterales*. Karbapenemaz. *blaOXA-48*. *blaNDM*.

## Investigation of Carbapenemase Resistance Genes in Healthcare-Associated Infectious *Enterobacterales* Strains

## ABSTRACT

In our study, it was aimed to investigate the presence of carbapenemases by phenotypic and genotypic methods in *Enterobacterales* strains that were found to be resistant to meropenem or susceptible to dose-related in our hospital. Carbapenemases hydrolyze most  $\beta$ -lactams, including carbapenems. Many phenotypic and genotypic methods are used to determine the strains producing these enzymes. PCR, which is one of the genotypic methods, is the gold standard method, although it is time consuming and expensive. Due to the increasing resistance in Gram-negative bacteria, the determination of the profile of carbapenem resistance genes is important in terms of being a guide in determining antibiotic use policies. In our study, 79 *Enterobacterales* isolates, which were determined to be resistant to meropenem or susceptible to dose-related, by the automated system between December 2019 and December 2020, were examined by the BD Phoenix CPO detection panel, mCIM and conventional PCR methods. Forty-two isolates of *blaOXA-48* genes by conventional PCR; 16 isolates of *blaNDM* gene and 7 isolates of *blaOXA-48* and *blaNDM* gene region were positive. *blaIMP*, *blaVIM* and *blaKPC* genes were not positive in any of the isolates. Of the 65 isolates that were positive by PCR, two were found to be negative by the BD Phoenix CPO detection panel. With the mCIM test, 64 of them were positive and only one was indeterminate. Since our study is the first planned study with carbapenem resistant isolates produced from consecutive samples sent to our laboratory, our data are epidemiologically important for our hospital and region.

**Keywords:** Healthcare-associated infectious. *Enterobacterales*. Carbapenemase. *blaOXA-48*. *blaNDM*.

**Geliş Tarihi:** 13.Eylül.2022

**Kabul Tarihi:** 10.Ekim.2022

Hadiye DEMİRBAKAN  
Sanko Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Tıbbi Mikrobiyoloji AD,  
Gaziantep  
Tel.: 0505 450 94 72  
E-posta: hadiye.demirbakan@sanko.edu.tr

## Yazarların ORCID Bilgileri:

Hadiye DEMİRBAKAN: 0000-0003-4180-8201  
İpek KOÇER: 0000-0002-0631-6415

Çoklu ilaca dirençli Gram negatif çomaklar, sağlık hizmetiyle ilişkili enfeksiyonların yarısından fazlasından ve dolayısıyla hastanede yatış süresinin uzamasından, ölüm oranlarında artıştan sorumludurlar<sup>1</sup>.

Karbapenemler, dirençli mikroorganizmalara bağlı gelişen enfeksiyonların tedavisinde sıklıkla tercih edilen, birçok aerob ve anaerob bakteriye karşı etkin tedavi seçenekleridir. Dirençli bakterilerle meydana gelen enfeksiyonlarda artış, dolayısıyla tedavide

karbapenemlerin yaygın olarak kullanılması, bu antibiyotiklere karşı direnç gelişimine neden olmuştur. Porin kaybı nedeniyle azalmış zar geçirgenliği, antibiyotik atılımını sağlayan efflux pompaları ve sıklıkla da karbapenemaz üretimi, karbapenemlere karşı direnç gelişimine neden olan mekanizmalardır<sup>2,3</sup>. Ayrıca karbapenemaz üretiminden sorumlu genler, plazmidler gibi hareketli DNA parçaları üzerinde aktarıldığından, diğer direnç mekanizmalarına göre bakteriler arasında daha hızlı ve kolay yayılırlar<sup>4</sup>.

Sağlık hizmetiyle ilişkili enfeksiyonlarda çoğunlukla A, B ve D sınıfı karbapenemaz üreten suşlar etkendirler<sup>5,6</sup>. Karbapenemazlardan *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) karbapenemazı (KPC) ve Guiana extended spectrum (GES) enzimi A sınıfı; IMP, VIM, GIM, SPM, SIM ve NDM-1 (New Delhi metallo-beta-laktamaz-1) enzimleri B sınıfı iken; OXA-48 ise D sınıfı plazmidler aracılığıyla aktarılabilen enzimlerden bazılarıdır. Bu enzimler içerisinde ilk olarak 2001 yılında ülkemizde tanımlanan ve plazmid ile aktarılan sınıf D karbapenemazlar en yaygın bulunanlardır<sup>5,7,8</sup>.

Karbapenemazların belirlenmesinde, avantaj ve dezavantajları bulunaç birçok fenotipik, genotipik yöntem kullanılmaktadır. Farklı direnç mekanizmalarının eşlik etmesi, fenotipik yöntemlerle karbapenemaz üretiminin saptanmasını zorlaştırmaktadır. Bazı fenotipik testlerde, bakteri karbapenemaz ürettiği halde, karbapenemlere karşı doza bağlı duyarlılık ve hatta duyarlılık saptanmaktadır. Bu durum rutin laboratuvarlarda karbapenemaz üreten suşların doğru tespitini zorlaştırmaktadır. Günümüzde altın standart olan genotipik yöntemlerden daha hızlı, daha kolay uygulanabilen ve ucuz yeni yöntemlere olan ihtiyaç yadsınamaz.

Çalışmamızda, hastanemizde Aralık 2019-Aralık 2020 tarihleri arasında otomatize sistem ile meropeneme dirençli veya doza bağlı duyarlı saptanan *Enterobacterales* suşlarında fenotipik ve genotipik yöntemlerle karbapenemazların varlığının araştırılması amaçlanmıştır.

### Gereç ve Yöntem

Bu çalışmanın yapılabilmesi için Sanko Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 09.01.2020 tarih ve 2020/01 karar no ile izin alınmıştır. Çalışma TF.AP.2020/02 no ile Bilimsel Araştırma Projeleri birimi tarafından desteklenmiştir.

#### Çalışma Grubu

Aralık 2019-Aralık 2020 tarihleri arasında Sanko Üniversitesi Hastanesi'ne başvuran hastaların çeşitli klinik örneklerinden mikrobiyoloji kültür laboratuvarına gönderilen ve otomatize sistem ile meropeneme dirençli veya doza bağlı duyarlı olarak

saptanan toplam 79 *Enterobacterales* izolatu çalışmaya alındı. Bunlardan 25'i *Escherichia coli* (*E. coli*), 54'ü *K. pneumoniae* idi. Her hastadan bir tane olacak şekilde, ilk izole edilen meropenem dirençli/doza bağlı duyarlı suş fenotipik ve genotipik yöntemlerle incelendi.

#### Laboratuvar Çalışmaları

##### Bakterilerin Tanımlanması ve Antibiyotik Duyarlılıklarının Belirlenmesi

Rutin bakteri kültürü için uygun transport koşullarında laboratuvara gönderilen örnekler, %5 Koyun Kanlı agar (RTA, Türkiye), MacConkey agar (RTA, Türkiye), Çikolata agar (RTA, Türkiye) ve Sabouraud Dekstroz Agar (RTA, Türkiye) besiyerlerine ekilerek uygun ortam ısısında inkübe edilir. Etken olduğu düşünülen bakteriler, konvansiyonel yöntemler ve otomatize bakteri tanımlama-antibiyoqram sistemi (Phoenix M50, BD, ABD) kullanılarak tanımlama ve antibiyoqramları yapılır. Phoenix M50 cihazı, mikrodilüsyon temelli olup, elde edilen okumalar cihaz tarafından EUCAST 2019 kriterlerine göre standart dozda duyarlı (S), doza bağlı duyarlı (I) ve dirençli (R) olarak sonuçlandırılır<sup>9</sup>. Epidemiyolojik olarak önemli olduğu düşünülen mikroorganizmalar antibiyoqram sonuçlarına göre, 150 ml/L saf gliserol ve 850 ml/L nutrient broth içeren boncuklu tüp (GBL, Türkiye) kullanılarak, daha sonra genotipik ve fenotipik yöntemlerle incelenmek üzere -80°C'de saklanır.

##### BD Phoenix CPO Detect Paneli

Daha önceden -80°C'de saklanan izolatlar canlandırma amacıyla %5 koyun kanlı agara pasajlandı. CPO saptama paneli NMIC-505 kitinde (Becton, Dickinson and Company, Sparks, Maryland, USA) her izolat için ID Broth Tube (Cat No 246001) kullanılarak, 0.5-0.6 McFarland bakteri süspansiyonu hazırlanır. ID kısım için, AST Broth tüpüne (Cat No 246003, 8 ml) 1 damla AST indikatörü damlatılır ve hazırlanan ID Broth tüpünden 25 µL eklendi ve alt üst edilerek karıştırıldı. Karışımın 3.5 ml'si pipet ile atılarak, kalanı ID kısma eklendi. AST kısım için, AST Broth tüpüne (Cat No 246003, 8 ml) 1 damla AST indikatörü ve hazırlanan ID Broth tüpünden 25 µL eklendi ve alt üst edilerek karıştırıldı. Karışımın tamamı AST kısmına döküldükten sonra BD Phoenix otomatize sistem cihazına yerleştirildi. CPO test sonucu, phoenix sistemi sonuçları "karbapenemaz üreticisi", "A sınıfı karbapenemaz üreticisi", "B sınıfı karbapenemaz üreticisi" veya "D sınıfı karbapenemaz üreticisi" olarak okuduğunda, mikroorganizmanın "karbapenemaz üretimi pozitif" şeklinde yorumlandı. CPO sınıflandırması açısından "karbapenemaz üreticisi" "sınıflandırılmamış" olarak kabul edildi.

##### Modifiye Karbapenem İnaktivasyon Metodu (mCIM)

mCIM metodu CLSI tarafından önerilen fenotipik bir testtir<sup>10</sup>. Bir karbapenemin, bakteri süspansiyonu ile



## Karbapenemaz Direnç Genlerinin Saptanması

inkübasyonu sonucunda enzim aracılığıyla parçalandığını göstermek bu yöntemin çalışma prensibidir.

Kanlı agarda 18-24 saat inkübe edilmiş kolonilerden bir öze dolusu alınır, 2 ml Triptik Soy Broth (TSB) olan tüpe konulur. On saniye vortekslenildikten sonra tüpün içine 10µg'lık meropenem diski eklenir. Üç saat ±15 dakika, 35 °C etüvde inkübe edilir. Bu süre sonunda etüvden çıkarılan tüpteki meropenem diski, 0.5 McFarland bulanıklığında *E. coli* ATCC 25922 yayılmış Mueller Hinton Agar (MHA)'a yerleştirilir. MHA, 18-24 saat, 35°C etüvde inkübe edilir. İnkübasyon sonunda oluşan zon çapları karbapenemaz varlığı açısından değerlendirilir. CLSI önerilerine uygun olarak, meropenem inhibisyon zonu 6-15 mm saptandığında veya 16-18 mm inhibisyon zonu içerisinde noktasal koloniler tespit edildiğinde, "mCIM pozitif", test edilen suş "karbapenemaz üretiyor"; inhibisyon zonu ≥ 19 mm ölçüldüğünde ise "mCIM negatif", test edilen suş "karbapenemaz üretmiyor" olarak kabul edilir. İnhibisyon zonu ≥ 19 mm olup zon içerisinde noktalar koloniler varsa veya inhibisyon zonu 16-18 mm olarak tespit edildiğinde "mCIM indeterminate (belirsiz)", test edilen suşun karbapenemaz sonucu belirsiz olarak kabul edilerek ek yöntemlere başvurulması önerilmektedir<sup>10</sup>.

### Moleküler Yöntemler

Tüm izolatlar, yaygın karbapenemaz kodlayan *blaKPC*, *blaNDM*, *blaOXA48*, *blaVIM*, *blaIMP* karbapenemaz genlerinin varlığı açısından konvansiyonel polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemiyle değerlendirildi. Karbapenemaz genlerinin belirlenmesi amacıyla aşağıdaki öncüller kullanıldı:

<i>blaNDM</i> (826 bp)	NDM-1 F (5'- CAA TAT TAT GCA CCC GGT CG-)
	NDM-1 R (5'- ATC ATG CTG GCC TTG GGG AA-)
<i>blaOXA</i> (743 bp)	OXA-48A (5'- TTG GTG GCA TCG ATT ATC GG )
	OXA-48B (5'- GAG CAC TTC TTT TGT GAT GGC)
<i>blaIMP</i> (586 bp)	IMP-A (5'- GAA GGY GTT TAT GTT CAT AC- (Y:C/T)
	IMP-B (5'- GTA MGT TTC AAG AGT GAT GC- (M:A/C)
<i>blaVIM</i> (388 bp)	VIM-A (5'- GTT TGG TCG CAT ATC GCA AC-)
	VIM-B (5'- TCG GTC GAA TGC GCA GCA CC-)
<i>blaKPC</i> (331 bp)	KPC-F (5'- TGT CAC TGT ATC GCC GTC-)
	KPC-R (5'- TAT TTT TCC GAG ATG GGT GAC-)

Bakteri süspansiyonu için, 1/10 oranında distile su ile sulandırılmış 10X Taq buffer (Thermoscientific) kullanıldı. Her bir suş için, 1.5 ml'lik ependorfların

içine, 250 µl dilüe buffer ve bir steril öze dolusu bakteri kolonisi alınarak, 0.5 McFarland'lık bakteri süspansiyonu hazırlandı. Suş başına düşen reaksiyon karışımı, 10 µl 2X PCR master miks (Thermoscientific), 1 µl forward primer, 1 µl reverse primer, 1 µl bakteri süspansiyonu ve 7 µl PCR grade su içerecek şekilde 20 µl olarak hazırlandı. PCR reaksiyonu thermal cyclers (Prime, UK)'da 5 döngü, 95°C'de 3 dakika, 95°C'de 15 saniye, 52°C'de 30 saniye ve 72°C'de bir dakika ve 20 döngü, 95°C'de 15 saniye, 50°C'de bir dakika ve 72°C'de bir dakika olacak şekilde toplamda 25 döngü olarak gerçekleştirildi. Negatif kontrol olarak *E. coli* ATCC 25922 izolatı kullanıldı.

### Bulgular

Çalışmaya alınan bakterilerin 55'ini (%69,6) *K. pneumoniae*, 24'ünü (%30,4) *E. coli* oluşturmaktaydı. Bakteriler, idrar [n=30 (%38)], kan [n=24 (%30.4)], trakeal aspirat [n=18 (%22.8)], yara [n=5 (%6.3)] ve katater [n=2 (%2.5)] örneklerinden izole edilmişti.

mCIM testi ile toplamda 64 (%81) izolat meropenem inhibisyon zonuna göre, "mCIM pozitif, karbapenemaz üretiyor" olarak, bir (%1.3) izolatta "belirsiz (indeterminate)" olarak bulundu. Bunlardan altı izolatta meropenem zon çapı içerisinde noktasal üreme tespit edildi. Bu altı izolat CLSI önerisine göre yeniden değerlendirildiğinde, beşi "mCIM testi pozitif, karbapenemaz üretiyor" olarak; biri ise "belirsiz" olarak kabul edildi.

PCR ile izolatların hiçbirinde *blaIMP*, *blaVIM* ve *blaKPC* genlerinde pozitiflik bulunmadı. Toplam 79 suşun 65 (%82.3)'ünde PCR ile karbapenemaz gen pozitifliği belirlenirken, beşi *K. pneumoniae*, dokuzu *E. coli* olmak üzere toplam 14 (%17.7) suşta karbapenemaz geni saptanmadı. Kırkiki suş (%64.6) *blaOXA-48* pozitif olarak belirlendi (Resim 2). Bunlardan biri mCIM testi ile "belirsiz" olarak saptanan *K. pneumoniae* suşu idi. Toplamda 16 (%24.6) suş *blaNDM*, yedi (%10.8) suş ise *blaOXA48* ve *blaNDM* birlikte pozitif saptandı. Karbapenemazların saptanmasında kullanılan PCR ve mCIM testlerinin sonuçları Tablo I'de verildi.

Karbapenemaz gen bölgesinin saptanmasında altın standart olan PCR ile 65 pozitif suştan ikisi (%3.1) BD Phoenix CPO saptama kiti ile "karbapenemaz üretmiyor", 63 (%96.9)'ü "karbapenemaz üretiyor" olarak saptandı. CPO saptama kiti ile pozitif bulunanların 47 (%59.5)'si D sınıfı karbapenemaz üreticisi olarak tespit edildi. On iki (%15.2) suş B sınıfı, 4 (%5) suş ise sınıflandırılmadı, ancak karbapenemaz üreticisi olarak belirlendi. On altı (%20.3) suşta *blaKPC*, *blaNDM*, *blaOXA48*, *blaVIM*, *blaIMP* karbapenemaz genleri negatif olarak saptandı. PCR sonuçları ile CPO test sonuçları Tablo II'de verildi.

**Tablo I.** Konvansiyonel PCR ve mCIM test sonuç verileri

		Konvansiyonel PCR				TOPLAM (n:79)
		K. pneumoniae (n:54)		E. coli (n:25)		
		Karbapenemaz geni saptanan n:49 (%62)	Karbapenemaz geni saptanmayan n:5 (%6.3)	Karbapenemaz geni saptanan n:16 (%20.3)	Karbapenemaz geni saptanmayan n:9 (%11.4)	
mCIM Testi	Pozitif	48 (%75)	0 (%0)	16 (%20.3)	0 (%0)	64 (%81)
	Negatif	0 (%0)	5 (%35.7)	0 (%0)	9 (%64.3)	14 (%17.7)
	Belirsiz	1 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%1.3)

**Tablo II.** Konvansiyonel PCR ile BD Phoenix CPO Saptama paneli test sonuç verileri

		Konvansiyonel PCR							
		K. pneumoniae (n:54)				E.coli (n:25)			
		<i>bla</i> NDM n:11 (%20.4)	<i>bla</i> OXA-48 n:32 (%59.2)	<i>bla</i> OXA48+ <i>bla</i> aNDM n:6 (%11.1)	Gen bölgesi saptanmadı n:5 (%9.3)	<i>bla</i> NDM n:5 (%20)	<i>bla</i> OXA-48 n:10 (%40)	<i>bla</i> OXA48+ <i>bla</i> aNDM n:1 (%4)	Gen bölgesi saptanmadı n:9 (%36)
CPO Saptama Paneli	Sınıf B	6 (%54.5)	0 (%0)	1 (%16.7)	0 (%0)	4 (%)	0 (%0)	1 (%100)	0 (%0)
	Sınıf D	1 (%9.1)	32 (%100)	3 (%50)	0 (%)	1 (%)	10 (%)	0 (%0)	0 (%0)
	Karbapenemaz üreticisi	3 (%27.3)	0 (%0)	1 (%16.7)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)
	Karbapenemaz üreticisi değil	1 (%9.1)	0 (%0)	1 (%16.7)	5 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	9 (%100)

## Tartışma ve Sonuç

Ülkemizde ilk defa 2003 yılında *K. pneumoniae*'da OXA-48 saptanmış, ardından imipeneme dirençli *K. pneumoniae* izolatlarının tanımlandığı bir başka çalışmayla karbapeneme dirençli izolatların yıllar içinde hızla artış göstereceği vurgulanmıştır<sup>11</sup>. Sonrasında da çeşitli çalışmalarla karbapenem dirençli izolat sayısında zamanla artış olduğu gösterilmiştir<sup>12-17</sup>.

Gram negatif organizmalara bağlı enfeksiyonların tedavisinde en uygun antibiyotığın seçiminde antimikrobiyal duyarlılık test sonucu önemlidir, ancak zaman alıcıdır. Önceden karbapenemaz üretiminin ve karbapenemaz enzim sınıfının belirlenmesi tedaviye yön verebilir<sup>18</sup>. Ayrıca, karbapenem dirençli bir organizmada erkenden karbapenemaz varlığının tanımlanması hızla enfeksiyon kontrol önlemlerinin alınması ve dolayısıyla direnç genlerinin yayılmasının önlenmesine yardımcı olabilir<sup>18</sup>.

Çalışmamızda, meropeneme doza bağlı duyarlı veya dirençli olarak saptanan toplam 79 *K. pneumoniae* ve *E. coli* izolatında, yaygın karbapenemaz kodlayan OXA-48, NDM, KPC, IMP ve VIM direnç genleri araştırıldı. Ülkemizde endemik olan OXA-48 karbapenemaz geni, bizim çalışmamızda da en sık saptadığımız karbapenemaz geni oldu<sup>8,19</sup>.

İlk defa 2008 yılında izole edilen NDM-1 günümüzde dünyanın birçok yerinde varlığını gösterilmiştir<sup>20</sup>. Ülkemizde de *bla*NDM ilk defa 2011 yılında bir *K. pneumoniae* izolatında tanımlanmış olup, yapılan çeşitli çalışmalarla ülkemizde en çok izole edilen ikinci karbapenemaz geni olduğu belirlenmiştir<sup>12,17</sup>. Çalışmamızda da OXA-48 geninden sonra en çok

tanımlanan karbapenemaz geni NDM'dir. Sıklıkla *K. pneumoniae* izolatlarında saptanmasına rağmen son yıllarda özellikle toplum kökenli *E. coli* izolatlarında da tespit edilmektedir<sup>19</sup>. Çalışmamızda 11 *K. pneumoniae* ve beş *E. coli* izolatı NDM pozitif, altı *K. pneumoniae*, bir *E. coli* izolatı hem OXA-48 hem NDM pozitif olarak saptanmıştır. NDM genlerinin en sık izole edildiği enfeksiyonlar idrar yolu enfeksiyonlarıdır<sup>2</sup>. Bizimde çalışmamızda NDM pozitif saptanan suşlar en sık olarak idrar örneklerinden (%54.5) izole edilmiştir.

Günümüzde NDM taşıyan mikroorganizmalar lehine değişen durum göz önüne alındığında; NDM+OXA-48 birlikteliği saptanan suşlar, direnç profilleri dolayısıyla tedavi güçlükleri ve mortalite oranları açısından önemlidirler<sup>21</sup>. Bizim çalışmamızda da altı *K. pneumoniae*, bir *E. coli* izolatı olmak üzere toplamda yedi (%10.8) izolat, hem OXA-48 hem NDM pozitif olarak saptanmıştır.

Genotipik testler farklı genlerin varlığını tespit edebilir. Bununla birlikte, maliyetlidirler ve genellikle en yaygın karbapenemazları kodlayan genleri hedef alırlar. Fenotipik testler ise, daha önce tanımlanmamış karbapenemazları tespit edebilme avantajına sahiptirler, ancak karbapenemaz enzimlerini düşük seviyelerde eksprese eden bazı genleri tespit edemeyebilirler<sup>18</sup>. Bir çalışmada BD Phoenix CPO detect paneli ile yanlış pozitiflik oranı %20.51 olarak bulunmuş, çift karbapenemaz üreticisi suşlardan ise hepsinin doğru olarak tanımlandığı, bunlardan yalnız birinin Ambler sınıflamasına göre sınıflandırılmamış olduğu gösterilmiştir<sup>22</sup>. Bizim çalışmamızda ise BD Phoenix CPO detect paneli ile yanlış pozitif saptanan suş bulunmamakla beraber, bir *bla*NDM geni saptanan

## Karbapenemaz Direnç Genlerinin Saptanması

ve bir tane de eş zamanlı *bla*NDM+ *bla*OXA-48 gen pozitifliği olan *K. pneumoniae* suşları negatif saptanmıştır.

Çalışmamızda, BD Phoenix CPO detect paneli, mCIM testi ve konvansiyonel PCR ile *Enterobacterales* suşlarında karbapenemaz varlığı araştırılmıştır. Konvansiyonel PCR ile pozitif saptanan 65 izolatın iki tanesi BD Phoenix CPO detect paneli ile negatif saptanmış olup, mCIM testi ile 64 tanesi pozitif, yalnızca bir tanesi belirsiz olarak bulunmuştur. Bu da bize CLSI'nın da önerdiği gibi karbapenemazların varlığını araştırmada kullanılan fenotipik bir yöntem olan mCIM testinin rutinde en ucuz, kolay uygulanması ve hızlı sonuç vermesi açısından daha uygun olduğunu düşündürmüştür.

Çalışmamızın sınırlılığı, meropenem doza bağlı duyarlı veya dirençli olarak saptanan *K. pneumoniae* ve *E. coli* izolatlarında, yaygın direnç genleri ile eş zamanlı olarak sınıf A, B ve D karbapenemazlardan SIM, IMI, GES, OXA-23, OXA-51, OXA-58 gibi diğer bazı nadir karbapenemaz genleri ile sefalosporinaz (AmpC) ve geniş spektrumlu  $\beta$ -laktamaz (ESBL) üretiminden sorumlu genlerin varlığının araştırılmamasıdır.

Karbapenemaz üreten *Enterobacterales* izolatlarının virülanslarının yüksek olduğu ve artan mortalite ile ilişkili oldukları çalışmalarla ortaya konmuştur<sup>20</sup>. Bu suşlarla kolonize olan hastalarda karbapenem kullanımı, gastrointestinal kanalda karbapenemaz üreten izolatlarda artışa yol açarak, bu bakterilerin etken olduğu kan dolaşımı enfeksiyonlarının gelişim riskini artırır<sup>7</sup>. Rutin laboratuvarların hızlı ve doğru karbapenemaz genlerini tespit edebilmesi veya Ambler sınıfını tanımlayabilmesi, hatta eşzamanlı olarak da duyarlılık testi yapabilmesi, hastaların yatışının planlanması ve tedavisinin düzenlenmesi sırasında klinisyenlere bilgi sağlayarak direnç genlerinin yayılmasını azaltmak açısından yararlıdır.

Çalışmamız laboratuvarımıza gönderilmiş ardışık örneklerden üretilmiş karbapenem dirençli izolatlar ile planlanan ilk çalışma olduğu için verilerimiz hastanemiz ve bölgemiz açısından epidemiyolojik olarak önem taşımaktadır.

### Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Sanko Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Onay Tarihi: 09.01.2020

Karar No: 2020/01-02

### Araştırmacı Katkı Beyanı

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

### Destek ve Teşekkür Beyanı:

Çalışma TF.AP.2020/02 no ile Bilimsel Araştırma Projeleri birimi tarafından desteklenmiştir.

### Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

## Kaynaklar

1. Rosenthal VD, Maki DG, Jamulitrat S, Medeiros EA, Todi ST, Gomez DY, et al. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary for 2003- 2008, issued June 2009. Am J Infect Control 2010; 38: 95-104. doi: 10.1016/j.ajic.2009.12.004.
2. Nordmann P, Dortet L, Poirel L. Carbapenem resistance in Enterobacteriaceae: here is the storm! Trends Mol Med. 2012 May;18(5):263-72. doi: 10.1016/j.molmed.2012.03.003.
3. Paterson DL, Doi Y. A step closer to extreme drug resistance (XDR) in gram-negative bacilli. Clin Infect Dis. 2007 Nov 1;45(9):1179-81. doi: 10.1086/522287.
4. Balkan II, Aygün G, Aydın S, Mutçalı SI, Kara Z, Kuşkuç M, et al. Blood stream infections due to OXA-48-like carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: treatment and survival. Int J Infect Dis 2014;26:51-6. doi: 10.1016/j.ijid.2014.05.012
5. Karaaslan A, Soysal A. Karbapenemazlar. Pediatr Inf 2017; 11: 23-28. DOI: 10.5578/ced.58665.
6. Walther-Rasmussen J, Høiby N. OXA-type carbapenemases. J Antimicrob Chemother. 2006 Mar;57(3):373-83. doi: 10.1093/jac/dki482.
7. Brink AJ. Epidemiology of carbapenem-resistant Gram-negative infections globally. Curr Opin Infect Dis. 2019 Dec;32(6):609-616. doi: 10.1097/QCO.0000000000000608.
8. Poirel L, Héritier C, Tolün V, Nordmann P. Emergence of oxacillinase-mediated resistance to imipenem in Klebsiella pneumoniae. Antimicrob Agents Chemother. 2004 Jan;48(1):15-22. doi: 10.1128/AAC.48.1.15-22.2004.
9. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 12.0. [https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Breakpoint\\_tables/v\\_12.0\\_Breakpoint\\_Tables.pdf](https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_12.0_Breakpoint_Tables.pdf). Erişim zamanı: 20.08.2022
10. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 30th ed. CLSI document M100S. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2020. <https://www.nih.org.pk/wp-content/uploads/2021/02/CLSI-2020.pdf> Erişim zamanı: 20.08.2022
11. Gur D, Hascelik G, Aydın N, Telli M, Gültekin M, Ögünç D, et al. Antimicrobial resistance in Gram-negative hospital isolates: results of the Turkish HITIT-2 surveillance study of 2007. J Chemother. 2009;21(4):383-9. <https://doi.org/10.1179/joc.2009.21.4.383>.
12. Sahin K, Tekin A, Ozdas S, Akin D, Yapıslar H, Dilek AR, Sonmez E. Evaluation of carbapenem resistance using phenotypic and genotypic techniques in Enterobacteriaceae isolates. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2015 Oct 6;14:44. doi: 10.1186/s12941-015-0105-1.
13. Çiftçi İH, Karakeçe E, Aşık G, Demiray T, Er H. Karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* suşlarında OXA-48 ve KPC varlığının araştırılması. ANKEM Derg. 2013;27(2):49-54. <https://doi.org/10.5222/ankem.2013.049>.
14. Davarci I, Senbayrak S, Aksaray S, Kocoglu ME, Kuskucu MA, Samasti M. Molecular epidemiology of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates. Anadolu Klin. 2019;24(1):1-7. <https://doi.org/10.21673/anadoluklin.423081>.
15. Kuskucu MA, Karakullukcu A, Ailiken M, Otlu B, Mete B, Aygun G. Investigation of carbapenem resistance and the first identification of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) enzyme among *Escherichia coli* isolates in Turkey: A prospective study. Travel Med Infect Dis. 2016;14(6):572-6. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2016.11.006>.
16. Poirel L, Yılmaz M, Istanbulu A, Arslan F, Mert A, Bernabeu S, et al. Spread of NDM-1 producing *Enterobacteriaceae* in a neonatal intensive care unit in Istanbul, Turkey. Antimicrob

- Agents Chemother. 2014;58(5):2929-33. <https://doi.org/10.1128/AAC.02047-13>.
17. Alp E, Perçin D, Colakoğlu S, Durmaz S, Kürkcü CA, Ekincioğlu P, Güneş T. Molecular characterization of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in a tertiary university hospital in Turkey. *J Hosp Infect*. 2013 Jun;84(2):178-80. doi: 10.1016/j.jhin.2013.03.002.
  18. Whitley V, Kircher S, Gill T, Hindler JA, O'Rourke S, Cooper C, Tulpule A, Denys GA. Multicenter Evaluation of the BD Phoenix CPO Detect Test for Detection and Classification of Carbapenemase-Producing Organisms in Clinical Isolates. *J Clin Microbiol*. 2020 Apr 23;58(5):e01752-19. doi: 10.1128/JCM.01752-19.
  19. Yiş R, Gürbüz ED, Sarı AN, Gülay Z. Karbapenemaz Üreten *Klebsiella pneumoniae* İzolatlarının Hastanemizde Yayılımı: Moleküler Tiplendirme ve Klonal İlişkinin Araştırılması. *Turk Mikrobiyol Cemiy Derg* 2021;51(1):33-41. doi:10.5222/TMCD.2021.09226.
  20. Khan AU, Nordmann P. Spread of carbapenemase NDM-1 producers: The situation in India and what may be proposed. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 2012; 44: 531–535. DOI: 10.3109/00365548.2012.669046.
  21. Özkan BG, Akpolat N, Özcan N, Bilik ÖA. Karbapenem Dirençli *Klebsiella pneumoniae* ve *Escherichia coli* İzolatlarında BD Phoenix CPO Yöntemi İle Karbapenemaz Üretimini Tespiti. *Sakarya Med J* 2022, 12(2):273-282 DOI: 10.31832/smj.1039323.
  22. Zhang A, Wang X, Liang X, Zhou C, Wang Q, Zhang J, Wang H. Performance Evaluation of Diagnostic Assays for Detection and Classification of Carbapenemase-Producing Organisms. *Antibiotics (Basel)*. 2021 Nov 26;10(12):1457. doi: 10.3390/antibiotics10121457.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

# Parsiyel Meme Işınlamasında Cyberknife Sisteminde Farklı Kolimatörlerle Elde Edilen Stereotaktik Meme Radyoterapisi Sanal Planlarının Karşılaştırılması: Retrospektif Çalışma

Öznur SARIBAŞ, Sibel KAHRAMAN ÇETİNTAŞ, Meral KURT, Candan DEMİROZ ABAKAY, Arda KAHRAMAN, Ali ALTAY, Zenciye KIRAY İREM, Tülay ÖZBEK

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

## ÖZET

Çalışmamızda erken evre meme kanseri tanımlı hastalarda hızlandırılmış kısmi meme ışınlamasında (HKMI) CyberKnife (CK) tedavi cihazında yapılan sanal planlarda hedef hacim ve kritik organ dozlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır. Birimimizde radyoterapi almış 5 hasta için CyberKnife sisteminde Iris, sabit ve çok yapraklı kolimatör (ÇYK) için günlük 6 Gy toplam 30 Gy olacak şekilde sanal plan oluşturuldu. Üç farklı kolimatör için dozimetrik parametreler NSABP-39/TOG 0413 protokolündeki kısıtlamalara göre analiz edildi. Planlarda kritik organların korunması ve PTV'nin reçete edilen dozun % 95'ini alması sağlandı. Reçete edilen doz minimum % 80'lik izodoz eğrisine tanımlandı. Homojenite indeksi (Hİ), konformite indeksi (Kİ), tedavi süresi (dk), monitör unit (MU) ve kritik organların aldığı dozlar karşılaştırıldı. Iris, sabit kolimatör, ÇYK için sırasıyla Hİ değerleri ortalama 1,2- 1,2- 1,19, Kİ değerleri ortalama 1,08- 1,06- 1,07 tedavi süresi ortalama 47,6- 52,2- 25,4 (dk) ve MU değerleri ortalama 19736,2- 20267,3- 7161,3 olarak bulunmuştur. Planların karşılaştırılması sonucunda MU, tedavi süresi için anlamlı fark bulunmuştur ( $p < 0,05$ ). Ortalama MU ve tedavi süresi, en düşük ÇYK'da bulunmuştur Hİ, Kİ için anlamlı fark bulunmamıştır. Aynı taraf memenin  $V_{30}$  ve  $V_{15}$  değerleri en düşük ÇYK'da çıkmıştır. Akciğer ve kalp için  $D_{max}$  değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Sonuç olarak, hedef hacim her kolimatörde istenen dozu almıştır. Karşı meme ve karşı akciğer dozları en düşük Iris'te bulundu. Kalp dozları için sabit kolimatörün daha uygun olduğu bulundu. Fakat bu değerler anlamlı olarak fark yaratmadı. Sabit kolimatörde (52,2 dk), tedavi süresi uzun olduğu için klinik uygulamalarda zorluk çıkarabilir. CyberKnife ile meme SBRT uygulamalarında kolimatör seçimi, tümör boyutu, kritik organlara yakınlık durumu ve tümör lokalizasyonuna bağlı olarak değişebilir.

**Anahtar Kelimeler:** HKMI. CyberKnife. Kolimatör. Erken evre meme kanseri. Radyoterapi.

## Comparison of Stereotactic Body Radiotherapy Virtual Plans Obtained with Different Collimators in Cyberknife System in Partial Breast Irradiation: Retrospective Study

## ABSTRACT

In our study, it was aimed to compare the volume of accelerated partial breast irradiation in patients diagnosed with early stage breast cancer in CyberKnife target and volume targeted virtual plans (APBI). A virtual plan was created in CyberKnife system for 5 patients who received radiotherapy in our unit, 6 Gy per day for Iris, fixed and multi-leaf collimator (MLC) and 30 Gy in total. Dosimetric parameters for three different collimators were analyzed according to the constraints of the NSABP-39/TOG 0413 protocol. In the plans, it was ensured that critical organs were protected and PTV received 95% of the prescribed dose. The prescribed dose was defined by a minimum 80% isodose curve. Homogeneity index (HI), conformity index (CI), treatment time (min), monitor unit (MU) and doses received by critical organs were compared. The mean HI values for iris, fixed collimator, and MLC were 1.2- 1.2- 1.19, mean CI values were 1,08-1,06-1,07, mean treatment time was 47,6- 52,2- 25,4 (min) and MU values were found to be 19736,2-2026,3- 7161,3 on average. Mean MU and duration of treatment were found in the lowest MLC. No significant difference was found for HI, CI. As a result of the comparison of the plans, a significant difference was found for MU and duration of treatment ( $p < 0,05$ ). Ipsilateral breast  $V_{30}$  and  $V_{15}$  were found at the lowest MLC. For lung and heart  $D_{max}$  was no significant difference between. As a result, the target volume received the desired dose in each collimator. The contralateral breast and contra-lateral lung doses were the lowest in Iris. Fixed collimator was found to be more suitable for cardiac doses. But these values did not make a significant difference. In the fixed collimator (52,2 min), it may cause difficulties in clinical applications due to the long treatment time. The choice of collimator in breast SBRT applications with CyberKnife may vary depending on tumor size, proximity to critical organs and tumor localization.

**Keywords:** APBI, CyberKnife. Collimator. Early stage breast cancer. Radiotherapy.

**Geliş Tarihi:** 13.Haziran.2022

**Kabul Tarihi:** 12.Ekim.2022

Dr. Sibel KAHRAMAN ÇETİNTAŞ

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp

Fakültesi, Bursa.

Tel.: 0532 656 54 74

E-posta: skahraman@uludag.edu.tr

**Yazarların ORCID Bilgileri:**

Öznur SARIBAŞ: 0000-0003-1653-8684

Sibel KAHRAMAN ÇETİNTAŞ: 0000-

0002-4483-9284

Meral KURT: 0000-0003-1637-910X

Candan DEMİRÖZ ABAKAY: 0000-0001-

5380-5898

Arda KAHRAMAN: 0000-0003-0150-8052

Ali ALTAY: 0000-0003-0150-8052

Zenciye KIRAY İREM: 0000-0001-

9353-7939

Tülay ÖZBEK: 0000-0001-5959-880X

Kadınlar arasında en sık görülen malignite meme kanseridir<sup>1</sup>. Mamografi taramasının yaygınlaşması ve gelişmiş görüntüleme teknolojileri ile bu tümörlerin çoğu erken evrede saptanır.

Meme koruyucu cerrahi (MKC), erken evre meme kanseri için tercih edilen tedavi yaklaşımıdır. Erken evre meme kanseri tedavisi, MKC ve ardından tüm meme ışınlanması (TMI) şeklindedir. Standart radyoterapi tedavisi tüm memeyi hedef alan 25 fraksiyonda 50 Gy doz uygulaması ve ardından yinelemelerin en sık tümör yatağında görülmesi sebebiyle rezeksiyon sınırlarına ek olarak 16 Gy boost verilmesi şeklindedir. Prospektif çalışmalarda MKC'yi takiben tüm meme ışınlanması memede lokal nüks oranını azaltmaktadır<sup>2-4</sup>.

Ancak radyoterapi rejiminin uzun süresi, maliyeti ve tedavi tesislerine uzaklık hastaların tedavilerini aksatmaktadır. Özellikle COVID-19 salgını sürecinde hastaların tedavilerinde gecikmeler yaşanmıştır.

Tedavinin uzun (33 iş günü) sürmesinden dolayı ABD'de erken evre meme kanserli hastaların yaklaşık % 20'sine radyasyon tedavisi uygulanmamaktadır<sup>5</sup>. Bu sebeple meme radyoterapisinin süresini kısaltmaya yönelik klinik bir istek doğmuştur. Lokal kontrolü ve sağkalımı etkilemeden toplam tedavi süresini kısaltmayı amaçlayan çalışmalar başlamıştır. Bu doz uygulama alternatifi, fraksiyon başına daha yüksek doz verme stratejisi olan Hipofraksiyonasyondur. Hipofraksiyone tüm meme radyoterapisi (HTMRT), günlük 2,66- 2,67 Gy ve toplam 40- 42,5 Gy olarak uygulanır. Birleşik Krallık Meme Radyoterapisi Standardizasyonu B (The UK Standardisation of Breast Radiotherapy B) ve Kanada çalışmasında 15 fraksiyonda toplam 40 Gy uygulanmıştır<sup>6,7</sup>. Standart ve hipofraksiyone şemayı karşılaştıran Kanada çalışmasında HTMRT'de lokal nüks oranı daha düşük çıkmış ve erken dönem kozmezisde anlamlı fark saptanmamıştır.

Meme kanserli olgularda lokal nüksün %65 -80'inin primer tümör bölgesi çevresinde olduğu bilinmektedir<sup>8,9</sup>. Radyoterapi hedefini cerrahi kavite ile sınırlandırarak tüm memeden çok daha küçük bir hacim ışınlanmalı, daha yüksek doz fraksiyonları ile daha yoğun bir radyoterapi uygulanmalıdır<sup>8,9</sup>. Hızlandırılmış kısmi meme ışınlanması (HKMI) olarak adlandırılan bu teknik, yüksek fraksiyon dozları kullanarak tedavi süresini kısaltmayı amaçlar ve dozu sadece rezeksiyon hacmine belli marjlarla verir. Günümüzde tedavi süresini lokal kontrolü azaltmadan kısaltmak için uygun olgularda HKMI kullanılmaya başlanmıştır<sup>10</sup>. HKMI, ışınlanacak hacmi azaltır ve tedavi süresini 6 haftadan 1 haftaya indirir<sup>11</sup>, TMRT ve HTMRT'ye kıyasla sağlıklı dokulara daha düşük doz verir<sup>12</sup>.

HKMI'nın ilk denemeleri brakiterapi ile yapılmış ve lokal kontrol sağlanmıştır<sup>13</sup>. Daha sonra intraoperatif

radyoterapi<sup>14</sup> dahil olmak üzere diğer modaliteler araştırılmıştır.

Radyoterapi alan hastalarda tedavi alanı içindeki organların aldığı dozlara bağlı olarak çevre doku ve organ dozları sınırlanmalıdır aksi halde erken ve geç yan etkiler görülebilir. Meme ödemi, ikinci primer kanserler, yağ nekrozu, radyasyona bağlı akciğer (pnömoni) ve kardiyak problemler görülebilir<sup>12,15</sup>.

Stereotaktik beden radyoterapisi (SBRT), daha düşük fraksiyonlarda tümöre yüksek doz verirken sağlıklı dokulara düşük doz verir ve üç boyutlu tümör lokalizasyonu sağlayarak klinik olarak üstünlük sağlar<sup>16</sup>. Erken evre primer veya oligometastatik kanserleri kontrol etmede, abdominopelvik ve torasik boşluklar boyunca ve spinal-paraspinal bölgelerde oldukça etkili olan bir prosedürü ifade eder". SBRT, kritik organlara düşük doz vererek, doğru tümör lokalizasyonu ve hasta immobilizasyonu teknikleri sayesinde diğer tekniklere göre avantaj sağlar. SBRT, Linak ya da Cyberknife, MLC ile meme kanserinde uygulanabilir.

Cyberknife, çok küçük alan boyutlarında ve fraksiyon başına yüksek radyasyon dozlarını birçok noktadan non-coplanar olarak görüntüleme eşliğinde uygular<sup>19</sup>. Bu görüntü izleme sistemi, hasta hareketi endişesi olmadan tedavinin gerçekleşmesine imkân tanır<sup>20,21</sup>.

Meme dokusunun hareketliliği ve esnekliği yüzünden hedef lokalizasyon için memenin sabitlenmesi ya da hedefin izlenmesi gerekir<sup>17,22</sup>. Bağlan ve ark., (2003) göre meme normal nefes alma ve verme arasında ortalama 6 mm hareket eder, hareketin tedaviye uyarlanması gerekir<sup>22</sup>. Bunun için CK uygulamalarında takip amacı ile tümör yatağına altın seed<sup>17,23</sup> yerleştirmek gerekir. MKC sonrası seroma boşluğu, ameliyat sonrası değişiklikler varsa cerrahi klipsler GTV (Gross Tümör Volüm)'ye dahil edilir. Tümör yatağına referans işaretler uygun şekilde yerleştirilirse, bunlar tedavi sırasında CK Synchrony sistemi ile memenin hareketini izlemek için kullanılabilir. Meme kanserli hastalarda tümör yatağında referans işaretleyici altın klipslerin olması doğru tanımlanmış hedefe SBRT uygulanmasını imkân sağlar<sup>18</sup>.

Cyberknife cihazı, 6MV X-ışını üreterek 5 mm ile 60 mm arası değişen farklı kolimatörlerle SBRT tedavilerini yapar. Sabit kolimatörler 5-60 mm arası değişen dairesel boyutlarda olan ikincil kolimatörlerdir. İris kolimatör ise sabit kolimatör gibi 12 altıgen açıklığı olan ikincil kolimatördür. Genellikle karşılaştığımız ÇYK'lar ise düzgün şekilli olmayan daha büyük tümörlerin tedavisinde kullanılır<sup>19-21,23</sup>.

NSAB-P/ROG 0413<sup>24</sup>, protokolüne göre daha önce yaptığımız çalışmada erken evre meme kanseri tanılı 10 hastada VMAT ile CK planlarının karşılaştırılması yapılmıştır<sup>25</sup>. VMAT-CK karşılaştırılmasında aynı

## Parsiyel Meme Işınlamasında Cyberknife

taraf meme ve sol meme yerleşimli olgularda kalbin CK planlarında daha iyi korunduğunu gördük. Bu yaptığımız ek çalışmada CK planlarının iris, sabit kolimatör ve ÇYK kullanılarak hangisinin daha uygun olacağını değerlendirmek istedik. Önceki çalışmamızda ele alınan 10 hastanın teknik bir arıza nedeniyle 5 tanesinin bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüleri kullanılmıştır.

Cyberknife radyocerrahi sisteminde erken evre meme kanseri tanı 5 hastanın Accuray Precesion yardımıyla farklı kolimatörlerle SBRT sanal tedavi planları yapılmıştır. Yapılan sanal planlar için tedavi parametreleri (süre, monitör unit) ve dozimetrik verilerin (homojenite indeksi, konformite indeksi, kritik organ dozları) karşılaştırılması amaçlanmıştır.

### Gereç ve Yöntem

#### Hasta Seçimi ve Görüntülerin Elde Edilmesi

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi AD'ında radyoterapi almış erken evre meme kanseri tanı 5 hasta için CK tedavi planlama sisteminde üç ayrı kolimatörle sanal plan yapıldı. Hastalar seçilirken tümör yatağında klips olmasına dikkat edildi. Klinik uygulamalarda görünür poş ve klipsler GTV'nin saptanmasını kolaylaştırmaktadır. Hastaların lezyon yerleşimi 3 sağ, 2 sol taraftadır. Lezyonların ortalama çapı 2,5 (2,00- 2,9) cm ve ortalama GTV hacmi 49,02 (42,48- 51,99) cm<sup>3</sup>tür. Hastaların BT'den elde edilen kesit görüntüleri tedavi planları oluşturmak üzere, dijital ortam (Digital Imaging and Communications in Medicine, DICOM) aracılığıyla Accuray Precision Planlama Sistemi'ne gönderildi. Çalışmada kullanılan hastaların fiziksel özellikleri Tablo I'de verilmiştir.

**Tablo I.** Lezyon çapı, GTV hacmi ve yeri

Olgular	Lezyon Çapı	GTV hacmi (cm <sup>3</sup> )	Lezyon Yeri
1.Olgu	2,9	42,48	Sağ
2.Olgu	2,8	49,44	Sol
3.Olgu	2,6	51,99	Sol
4.Olgu	2,0	47,97	Sol
5.Olgu	2,2	53,22	Sağ

#### Tedavi Planlaması

Hastaların BT görüntüleri üzerinde NSAB-P/RTOG 0413 protokolüne uygun olarak görünür hedef volüm (GTV), planlanan hedef volüm (PTV) ve kritik organların konturleri yapıldı. GTV, görünür poş ve klipsler yardımıyla planlama BT'sinde tanımlandı. Klinik Hedef Volüm (CTV), GTV'ye 10 mm marj verilerek elde edildi. Planlanan Hedef Volüm (PTV), kurulum belirsizliklerini hesaba katarak CTV'ye 2 mm marj vererek elde edildi. PTV, riskli organlar ve ciltten 2 mm marj ile çıkarıldı. Tüm hastalar için 5

fraksiyonda toplam 30 Gy olacak şekilde sanal planlar oluşturuldu. GTV'nin reçete edilen dozun en az %95'ini alması amaçlandı. Tüm planlar için NSABP-B/ RTOG 0413 (24) dozları dikkate alındı (Tablo II).

**Tablo II.** NSABP-39/RTOG 0413 doz sınırlamaları<sup>24</sup>

NSABP/RTOG	CyberKnife (ortalama, oran)
Aynı Taraf Meme	V <sub>30</sub> : 8-13 % V <sub>15</sub> : 16-30 %
Karşı Meme	D <sub>max</sub> : 1-2 Gy
Aynı Taraf Akciğer	V <sub>9</sub> : 0-10 %
Karşı Akciğer	V <sub>1,5</sub> : 2-10 %
Kalp (sağ meme)	NA
Kalp (sol meme)	V <sub>1,5</sub> : 25-54 %

V: Hacim  
V<sub>30, 15, 9, 1,5</sub>: % 1,5, 9, 15, 30'luk hacmin Gy cinsinden aldığı doz değerleri  
D<sub>max</sub>: Gy cinsinden maksimum doz  
NA: Doz Değeri Yok  
NSABP-39/RTOG: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project  
39/ Radiation Therapy Oncology Group

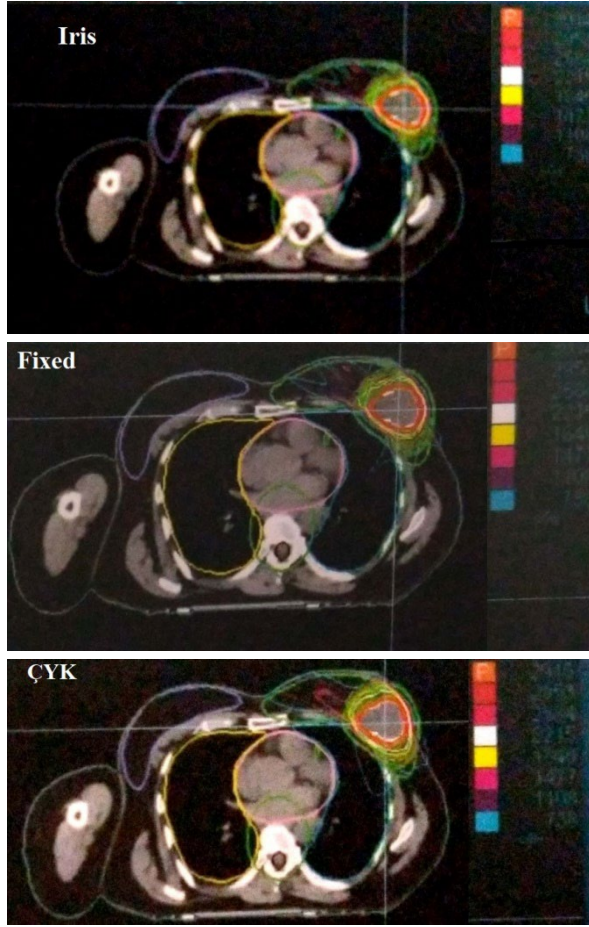
#### CyberKnife Tedavi Planlaması

Accuray Precision tedavi planlama sisteminde sanal planlar için X-Sight Akciğer izleme algoritması kullanıldı. Plan menüsünden tedavi parametreleri 5 fraksiyonda 30 Gy olarak girildi. PTV için sistemde minimum ve maksimum değerler girildikten sonra PTV'nin etrafına kabuklar (shells) oluşturuldu (2-5-10-15 mm). Planlar için MonteCarlo Algoritması kullanıldı. Kritik organların en az dozu alması sağlanmaya çalışıldı. PTV'nin en az reçete edilen dozun % 95'ini ve kritik organların alabilecekleri en az dozu almasına dikkat edildi. PTV için reçete edilen minimum doz % 80'lik izodoz eğrisine tanımlandı (Şekil 1).

#### İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analize SPSS 23.0 programı ile yapıldı. Planlama parametreleri (süre, MU) ve dozimetrik parametreler (Hİ, Kİ) için istatistiksel bilgiler (ortalama, minimum, maksimum) verilmiştir. Kritik organların aldığı doz değerleri karşılaştırılmıştır. Ölçüm verilerinin normal dağılım gösterip göstermediğine bakıldı. Normal dağılım için p <0,05 ise normal dağılım sağlanmazken, p >0,05 durumunda karşılaştırılan parametreler için normal dağılım sağlanmış kabul edildi. Normal dağılım gösteren verilerde 'Repeated Measure ANOVA' testi, normal dağılım göstermeyen verilerde ise 'Friedman' testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi p < 0,05 olarak belirlenmiştir.





Şekil 1.

Accuary precision planlamasından sonra doz dağılımı örneği. (A) ÇYK (B) Sabit Kolimatör (C) Iris

## Bulgular

Cyberknife sisteminde her hasta için 3 farklı kolimatör ile yapılan sanal planlarda elde edilen parametrelerin istatistiksel verileri Tablo III'te verilmiştir. Konformite indeksi (Kİ), hedef hacmin tamamının kapsanıp kapsanmadığını gösterir. Kİ, değeri 1- 2 arasında ise tedavi plan ile uyumludur. Homojenite indeksi (Hİ), belirlenen PTV için verilen dozun hacim içerisinde ne kadar homojen dağıldığının göstergesidir<sup>26</sup>. Bulduğumuz ortalama Hİ ve Kİ değerleri 1-1,5 arasında değer alır ve ideal aralıktadır. Hİ ve Kİ değerlerine bakıldığında sabit kolimatörde daha iyi sonuç verdiği görülmüştür. Hİ (p=0,32), Kİ (p=0,21) için yapılan normalizasyon testi sonucu anlamlı fark bulunmamıştır. MU (p=0,04) ve tedavi süresi (p=0,01) için normal dağılım sağlanamamıştır. MU ve tedavi süresi için planlama verilerinde hangileri arasında anlamlı fark olduğunu öğrenmek için ikili karşılaştırmalar yapılmıştır. Yapılan karşılaştırmalar sonucunda MU için (p= 0,012) Iris- ÇYK ve (p= 0,009) sabit kolimatör- ÇYK arasında yapılan karşılaştırmalarda ÇYK lehine anlamlı fark bulunmuştur. Ayrıca tedavi süresi için (p= 0,043) Iris-

ÇYK ve (p= 0,018) sabit kolimatör- ÇYK arasında yapılan karşılaştırmalarda ÇYK lehine anlamlı bir fark bulunmuştur. Özellikle MU ve tedavi süresi ÇYK ile yapılan sanal planlarda daha düşük bulundu.

Planların maksimum dozu reçete edilen dozun %120'sinden az olmalıdır. Sırasıyla Iris, sabit kolimatör ve ÇYK için maksimum doz %117, %118, %117 olarak bulunmuştur. Reçete edilen doz % 80'lik izodoz eğrisine tanımlanmıştır. Iris, sabit kolimatör ve ÇYK için % 82,72- 83,76- 82,8 olarak bulunmuştur. Planlar için doğru optimizasyon sağlanmıştır

Tablo III. ÇYK, Iris ve sabit kolimatör için tedavi parametreleri ve kritik organların maksimum dozları

Parametre	Iris Ortalama (aralık)	Sabit Ortalama (aralık)	ÇYK Ortalama (aralık)
Hİ	1,2 (1,18-1,23)	1,2 (1,16-1,23)	<b>1,19 (1,14-1,24)</b>
Kİ	1,08(1,03-1,17)	<b>1,06(1,04-1,09)</b>	1,07(1,0-1,1)
Tedavi Süresi (dk)	47,6(42-53)	52,2(46-59)	<b>25,4(23-28)</b>
Monitor Unit	19736,2 (28921,1-16248,7)	20267,3(28523,6-17511,5)	<b>7161,3(8004,7-6326,6)</b>
GTV V <sub>95</sub> (Gy)	30,14(29,99-30,36)	<b>30,13(30,04-30,27)</b>	30,14(29,96-30,36)
Aynı Taraf Meme V <sub>30</sub> (Gy)	12,44 (9,1-13,8)	12,52(9,5-14,6)	<b>10,9 (7,6-12,4)</b>
Aynı Taraf Meme V <sub>15</sub> (Gy)	22,13(20,3-24,5)	23,02(22,6-25,9)	<b>21,95(17,2-20,2)</b>
Karşı Akciğer V <sub>1,5</sub> (Gy)	<b>0,12 (0-0,3)</b>	0,2 (0-0,7)	0,22 (0-0,6)
Karşı Akciğer D <sub>max</sub> (Gy)	<b>1,84(0,85-2,74)</b>	1,94(1,05-3,26)	1,96(0,86-3,42)
Aynı Akciğer V <sub>9</sub> (Gy)	<b>3,02 (2,4-3,5)</b>	3,5 (2,9- 3,8)	4,18 (3,7-4,9)
Aynı Akciğer D <sub>max</sub> (Gy)	<b>18,39(15,17-21,26)</b>	19,26(17,47-21,33)	19,34(17,86-22,03)
Kalp (sol meme) D <sub>max</sub> (Gy)	3,85(1,50-5,61)	<b>2,65(1,02-5,41)</b>	3,49(1,80-6,76)
Kalp (sağ meme) D <sub>max</sub> (Gy)	0,73(0,39-1,08)	<b>0,46(0,39-0,54)</b>	0,51(0,51-0,52)
Karşı meme D <sub>max</sub> (Gy)	<b>1,48(0,9-2,2)</b>	1,66(1,4-4)	1,72(1,2-4,5)

V<sub>95</sub>: 95'lik hacmin Gy cinsinden aldığı doz değeri  
V<sub>1,5, 9, 15, 30</sub>: %1,5, 9, 15, 30'luk hacmin Gy cinsinden aldığı doz değerleri  
D<sub>max</sub>: Hacmin aldığı maksimum doz  
Hİ: Homojenite İndeksi  
Kİ: Konformite indeksi  
dk: dakika

Üç farklı kolimatör ile yapılan aynı taraf (p=0,02) ve karşı taraf (p=0,20) akciğerin D<sub>max</sub> değerleri, karşı memenin (p=0,12) D<sub>max</sub> değeri, sağ (p=0,14) / sol (p=0,06) yerleşimli kalbin D<sub>max</sub> değerlerine bakıldığında anlamlı farklılık bulunmadı. Karşı ve aynı taraf akciğer için en düşük değer Iris'te; en yüksek değer ise ÇYK'de saptansa da aradaki farklar çok küçüktür ve istatistiksel anlamlılık yoktur. Sağ veya sol yerleşimli tümörlerde kalp dozları en düşük sabit



## Parsiyel Meme Işınlamasında Cyberknife

kolimatörde, en yüksek değer Iris'te elde edilmiştir. Karşı meme için en düşük değer Iris'te elde edilmiştir.

### Tartışma ve Sonuç

MKC geçirmiş hastalarda lokal yinelemenin sıklıkla tümör yatağı etrafında görülmesi nedeniyle erken evre olgularda standart tedavi şekli yerine sadece tümör yatağına yüksek fraksiyon dozu ve kısa fraksiyon sayısı ile tedavi süresini kısaltan alternatif radyoterapi şeması hızlandırılmış kısmi meme ışınlaması uygulamalarına geçilmiştir. Meme radyoterapi teknikleriyle ilgili endişelere ve sınırlamalara yanıt olarak, günümüzde gelişen cihaz ve planlama teknolojileri ile erken evre meme kanseri için uygun olgularda CK-HKMI yöntemine başvurulmaktadır.

CK, hedefin en yüksek dozu almasına, risk altındaki organların korunmasına olanak sağlar. MKC geçirmiş erken meme kanserli olgularda ışınlanan hedef hacmin küçük olması nedeniyle akciğer ve kalp dozlarını azaltarak sağlıklı organların daha fazla korunmasını sağlar. Solunum ile hareket eden organların lokalizasyonu radyoterapi tedavisi sırasında sorunlara neden olur. Ancak CK sisteminde marker yerleştirilmiş olgularda gerçek zamanlı izleme ile solunum takibi mm altında bir doğrulukla yapılmaktadır. Memenin şekil, büyüklük vücut yapısı yandaş hastalıklara göre sabitliği bazı olgularda zor sağlanabilir.

Çalışmamızda CK-HKMI tekniği kullanılarak erken evre meme kanserli 5 olgunun SBRT ile sanal planları yapıldı. CK sisteminde her plan için üç farklı kolimatör kullanıldı. Tümör dozu 5 fraksiyonda toplam 30 Gy olarak belirlendi. MU, Hİ, Kİ, GTV, karşı akciğer, aynı taraf akciğer, kalp ve karşı meme'nin maksimum dozlarına bakıldı. Ayrıca GTV'nin  $V_{95}$ , karşı akciğerin  $V_{1,5}$ , aynı taraf akciğerin  $V_9$  dozuna, aynı taraf memenin  $V_{30}$  ve  $V_{15}$  dozuna bakıldı. Üç farklı kolimatörün kullanıldığı CK planlama sisteminde sanal tedavi planlarının birbirine göre üstünlükleri belirlenmeye çalışıldı.

Çalışmamızda reçete dozunun %100'ünü kapsayan ortalama yüzde hacim, %95,4'tür ve protokole gerekli olan hedef dozdan yüksek çıkmıştır. İpsilateral memenin  $V_{30}$  ve  $V_{15}$  değerleri protokol sınırlarının oldukça altındadır ve CK uyumlu sonuçlar vermiştir. Karşı meme protokole göre maksimum 1-2 Gy'e kadar alabilir. Üç kolimatörde elde ettiğimiz maksimum değer protokolden çok daha düşük çıkmıştır.

Erken evre meme kanserinde nüks en sık tümör yatağında olmasından dolayı GTV'nin yeterli dozu alması önemlidir. GTV'nin maksimum dozları sırasıyla Iris, sabit kolimatör ve ÇYK için 36,92 Gy, 36,8 Gy, 36,45 Gy olarak bulunmuştur. Rault ve ark., (2016) CyberKnife, 3BKRT ve tomoterapi tekniklerini

karşılaştırdıkları 10 erken evre meme kanserli hastada 5 günde 10 fraksiyonda 38- 40 Gy'lik doz kullanmışlardır (10). CK planlarında Iris kolimatör  $D_{max} < 40$  Gy olarak planlama yapılmış ve sonuç olarak  $D_{max} = 38,9$  Gy hesaplanmıştır. Sonuç olarak CK tedavi planlama sistemini diğer tekniklere göre üstün bulmuşlardır. Rault ve ark., (2016) yaptığı çalışma ile sonuçlarımız benzerlik göstermiştir<sup>10</sup>. Meme kanserli olgularda memeye CK uygulamasının zorluğu tümör yatağının takibi ve bunu izlemek için görünürlük sağlanması amacıyla altın seed yerleştirilmesidir. Bu işlem hastaya ve hekime ikinci bir yük ve altın seed kullanımı mali yük getirirse de toplam tedavinin kısa sürede tamamlanması avantaj olarak düşünülmelidir.

Çalışmamızda aynı taraf meme için  $V_{30}$  (8- 13 %) değerleri protokole uygundur ve Iris, sabit kolimatör ve ÇYK için sırasıyla %5,54- %5,57- %4,85 olarak bulunmuştur. Aynı taraf memenin  $V_{15}$  (16- 30 %) değerleri Iris, sabit kolimatör ve ÇYK için sırasıyla %9,85- %10,25- %9,77 olarak bulunmuştur. Goggin ve ark., (2015) 9 hastada 3BKRT ile CK planlarının karşılaştırmış ve bizim çalışmamızdaki gibi CK planlarında Iris ve ÇYK kolimatör kullanarak hedef hacme 5 fraksiyonda 30 Gy doz vermişlerdir<sup>29</sup>. Iris planlarında MonteCarlo (MC), RayTracing algoritması ve ÇYK planlarında Finite Size Pencil Beam (FSPB) algoritmasını kullanmışlardır. Yapılan planlarda aynı taraf memenin  $V_{30}$  dozu Iris (MC) ve ÇYK (FSPB) için sırasıyla 12,5- 12,2 Gy,  $V_{15}$  dozunu 25,8- 24,2 Gy bulmuşlardır. Çalışmamızda MC algoritması kullanılmış,  $V_{30}$  ve  $V_{15}$  dozları protokol değerlerini sağlamıştır. Iris ve ÇYK değerleri arasında  $V_{30}$  ve  $V_{15}$  dozları Goggin ve ark. gibi ÇYK'da daha düşük çıkmıştır.

Meme radyoterapisi sırasında anatomik yakınlık yüzünden riskli organlarda akut ve geç yan etkiler görülebilir. Akciğer dozunun yüksek olmamasına ve verilen protokollere uygun olmasına dikkat edilmelidir. Çalışmamızda karşı akciğerin  $V_{1,5}$  dozları (2- 10 %) sırasıyla Iris, sabit kolimatör ve ÇYK için 0,12 Gy, 0,2 Gy, 0,22 Gy olarak bulunmuştur. Lozza ve ark., (2018) 20 hastayı CK-HKMI ile 5 fraksiyonda 30 Gy doz ile tedavi etmişlerdir<sup>31</sup>. Yapılan planlarda Iris kolimatör kullanılmış ve tedavi sonrası hastalarda toksisite açısından değerlendirme yapılmıştır. Karşı akciğer için reçete edilen dozun en fazla % 5'i almasını istemişlerdir. Yapılan analizler sonucunda  $V_5$  dozunun ortalama değeri 1,15 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda  $V_{1,5}$  dozları sanal planlarımızda en düşük Iris kolimatörde çıkmış ve Lozza ve ark., çalışması ile sonuçlarımız birbirine yakındır. Ayrıca aynı taraf akciğerin  $V_9$  dozları sırasıyla Iris, sabit kolimatör ve ÇYK için 3,02 Gy, 3,5 Gy, 4,18 Gy olarak bulunmuştur. Vermeulen ve ark., (2011) erken evre meme kanserli 12 hastada yaptıkları çalışmada 3BKRT ile CK\_HKMI değerlendirmişlerdir<sup>30</sup>.

Çalışmada 5 fraksiyonda 30 Gy doz reçete edilmiştir. CK planlarında Iris kolimatör kullanılmış ve sonuç olarak CK'nin üstün olduğu bulunmuştur. Aynı taraf akciğerin V<sub>9</sub> değeri CK için (0-10 %) olarak kaydedilmiş ve ortalama %5 olarak elde edilmiştir. Çalışmamızda en düşük V<sub>9</sub> değeri Iris kolimatörde çıkmış ve Vermeulen ve ark., çalışmasından daha düşük çıkmıştır.

Kalp dozuna özellikle riskli hasta gruplarında dikkat etmek gerekir. Kardiyak yan etkilerin azalması için kalbin düşük doz alması sağlanmalıdır. "20 yıllık EBCTGG (Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group)'nin verilerinin ön analizinde, ortalama kalp dozundaki her 1 Gy'lik artış ile kalp hastalığından ölüm riski %3 oranında arttığı bildirilmektedir."<sup>3</sup> Taylor ve ark., (2015) 10 yıllık çalışmaları sonucunda meme hastaları için ortalama kalp dozunu (5,6- 3,3 Gy) olarak bulmuştur<sup>27</sup>. NSABP-39/RTOG 0413<sup>24</sup> protokolünde CK tedavi planlama sistemi için kalbe verilen doz sağ ve sol taraflı tümörler için kategorize edilmiştir. Sonuçlarımız ise kalp dozu, sağ yerleşim hastalar için minimum 0,46 Gy ve maksimum 0,73 Gy, sol yerleşimli hastalarda minimum 2,65 Gy maksimum 3,85 Gy olarak elde edilmiştir. Çalışmamızda en yüksek değerler İriste en düşük değerler sabit kolimatörde elde edilmiştir. Sol meme ışınlamasında kalp dozu için en düşük değerler sabit kolimatörde olsa da farkların çok az olması ve anlamlı olarak saptanmaması tedavi süresi açısından uzun olduğu için klinik olarak uygulanması zordur. Lee ve arkadaşları, çalışmalarında kalbin CK'da daha iyi korunduğunu bulmuşlardır<sup>28</sup>. Bizim sonucumuza göre kalbin en düşük değerleri sabit kolimatörde saptansa da aralarındaki fark anlamlı değildir. Sonucumuz, Lee ve ark., çalışması ile benzerlik göstermektedir.

Tedavi süresi uzadıkça hastanın immobilizasyonunu sağlamak zorlaşır. MU değerinin yüksek olması tedavi süresini uzatır. Goggin ve ark., (2015) tedavi sürelerini Iris ve ÇYK için sırasıyla 28- 14,7 dk olarak kaydetmişlerdir.<sup>29</sup> MU sayısı Iris 23861, ÇYK için 11903 verilmiştir. Çalışmamızda tedavi süresi (25,4 dk) ve MU (7161,3) değerleri ÇYK kolimatör için daha düşük elde edilmiştir. Lozza ve ark., tedavi süresini 60 dk bulmuştur<sup>31</sup>. Çalışmamızda Iris (47,6 dk) için tedavi süresini daha düşük bulduk. Herein ve ark., (2021) 32 hastada CK ile brakiterapiyi karşılaştırmış ve 4 fraksiyonda toplam 25 Gy doz reçetelendirmişlerdir. ÇYK kullanarak tedavi süresini ortalama 33 dk bulmuşlardır<sup>32</sup>. Biz ÇYK için ortalama tedavi süresini (25,4) daha düşük bulduk.

İkinci primer meme kanserini önlemek için karşı memeyi radyasyondan korumak gerekir<sup>12</sup>. Karşı memenin D<sub>max</sub> (1- 2 Gy) değerleri Iris, sabit kolimatör ve ÇYK için sırasıyla 1,48 Gy, 1,66 Gy, 1,72 Gy olarak bulunmuştur. Karşı meme için Iris kolimatör kullanarak D<sub>max</sub> dozunu 3 Gy olarak kaydetmişlerdir. Çalışmamızda karşı meme D<sub>max</sub> en düşük Iris'te

çıkmıştır. Lee ve ark., ile bizim çalışmamız karşılaştırıldığında D<sub>max</sub> dozlarımız daha düşüktür<sup>28</sup>.

Erken evre meme kanseri CyberKnife ile hızlandırılmış kısmi meme ışınlaması, RT uygulamalarında kolimatör tipinin seçimi hastanın tümör yerine, hacmine ve kritik organların durumuna göre karar verilmelidir. Çalışmada CK sisteminin HKMI tedavisi için uygulanabilir olduğunu bulduk. Akciğer ve kalp dozları arasında önemli bir fark yoktur. Riskli gruplar dışında önemli bir handikap yoksa ÇYK uygulanabilir, olgu bazında sabit kolimatör de seçilebilir. CK sisteminde kullanılan kolimatörün hangisinin yan etkiler ve özellikle kalp açısından daha iyi olduğunu test etmek istedik.

Sonuç olarak yapılan planlarda Hİ, Kİ değerleri birbirine yakın çıkmıştır. MU ve tedavi süresi en düşük çok yapraklı kolimatörde çıkmıştır. Kritik organ dozları kalp için sabit kolimatör, akciğer için ise Iris'te uyumlu çıksa da ÇYK ile aralarında anlamlı bir fark bulunmadı. Memenin sabitliğinin sağlanması zor bir organ olması ve MU ve tedavi süresinin daha kısa olması sebebiyle planlamada öncelikle ÇYK uygulanmalıdır. Kritik organ dozları sağlanırsa hasta bazında diğer kolimatörlerle de plan yapılabilir.

#### **Etik Kurul Onay Bilgisi:**

Onaylayan Kurul: Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu  
Onay Tarihi: 16 Mart 2022  
Karar No: 2022-6/25

#### **Araştırmacı Katkı Beyanı:**

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

#### **Destek ve Teşekkür Beyanı:**

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim dalı çalışanlarına teşekkür ederim.

#### **Çıkar Çatışması Beyanı:**

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

## **Kaynaklar**

1. Harbeck, N., Penault-Llorca, F., Cortes, et al. (2019). Breast cancer. Nat Rev Dis Primers, 5(1), 66.
2. Lazovich, D., Solomon, C. C., Thomas, D. B., Moe, R. E., White, E. (1999). Breast conservation therapy in the United States following the 1990 National Institutes of Health Consensus Development Conference on the treatment of patients with early stage invasive breast carcinoma. Cancer, 86 (4), 628-637.
3. Clarke, M., Collins, R., Darby, S., et al. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative, G. (2005). Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet, 366 (9503), 2087-2106.
4. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative, G., Darby, S., McGale, P., Correa, et al. (2011). Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. Lancet, 378 (9804), 1707-1716.

## Parsiyel Meme İşnlanmasında Cyberknife

5. Nattinger, A. B., Hoffmann, R. G., Kneusel, R. T., Schapira, M. M. (2000). Relation between appropriateness of primary therapy for early-stage breast carcinoma and increased use of breast-conserving surgery. *Lancet*, 356 (9236), 1148-1153.
6. Group, S. T., Bentzen, S. M., Agrawal, R. K., et al. (2008). The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet*, 371 (9618), 1098-1107.
7. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, et al. (2010). Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med*. 362, 513–20.
8. Touboul, E., Buffat, L., Belkacemi, Y., et al. (1999). Local recurrences and distant metastases after breast-conserving surgery and radiation therapy for early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 43 (1), 25-38.
9. Veronesi, U., Marubini, E., Del Vecchio, M., et al. (1995). Local recurrences and distant metastases after conservative breast cancer treatments: partly independent events. *J Natl Cancer Inst*, 87 (1), 19-27.
10. Njeh, C. F., Saunders, M. W., Langton, C. M. (2010). Accelerated Partial Breast Irradiation (APBI): A review of available techniques. *Radiat Oncol*, 5, 90.
11. Rault, E., Lacomberie, T., Dang, H. P., Crop, F., Lartigau, E., Reynaert, N., Pasquier, D. (2016). Accelerated partial breast irradiation using robotic radiotherapy: a dosimetric comparison with tomotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy. *Radiat Oncol*, 11, 29.
12. Grantzau, T., Overgaard, J. (2015). Risk of second non-breast cancer after radiotherapy for breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 762,468 patients. *Radiother Oncol*, 114 (1), 56-65.
13. Strnad, V., Ott, O. J., Hildebrandt, G., et al. (2016). 5-year results of accelerated partial breast irradiation using sole interstitial multicatheter brachytherapy versus whole-breast irradiation with boost after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*, 387 (10015), 229-238.
14. Vaidya, J. S., Joseph, D. J., Tobias, J. S., et al. (2010). Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomised, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet*, 376 (9735), 91-102.
15. Recht, A., Ancukiewicz, M., Alm El-Din, M. A., et al. (2009). Lung dose-volume parameters and the risk of pneumonitis for patients treated with accelerated partial-breast irradiation using three-dimensional conformal radiotherapy. *J Clin Oncol*, 27 (24), 3887-3893.
16. Benedict, S. H., Yenice, K. M., Followill, D., et al. (2010). Stereotactic body radiation therapy: the report of AAPM Task Group 101. *Med Phys*, 37 (8), 4078-4101.
17. Hoekstra, N., Habraken, S., Swaak-Kragten, A., Pignol, J. P., Hoogeman, M. (2021). Fiducial marker motion relative to the tumor bed has a significant impact on PTV margins in partial breast irradiation. *Radiother Oncol*, 163, 1-6.
18. Ciervide, R., Montero, A., Potdevin, G., et al. (2021). 5-year results of accelerated partial breast irradiation (APBI) with SBRT (stereotactic body radiation therapy) and exactrac adaptive gating (Novalis(R)) for very early breast cancer patients: was it all worth it? *Clin Transl Oncol*, 23 (11), 2358-2367.
19. CK – 028096 – TRK. CyberKnife® Tedavi Uygulama Kılavuzu.
20. Hoogeman, M., Prevost, J. B., Nuytens, J., Poll, J., Levendag, P., Heijmen, B. (2009). Clinical accuracy of the respiratory tumor tracking system of the cyberknife: assessment by analysis of log files. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 74 (1), 297-303.
21. Wong, K. H., Dieterich, S., Tang, J., Cleary, K. (2007). Quantitative measurement of CyberKnife robotic arm steering. *Technol Cancer Res Treat*, 6 (6), 589-594.
22. Baglan, K. L., Sharpe, M. B., Jaffray, D., et al. (2003). Accelerated partial breast irradiation using 3D conformal radiation therapy (3D-CRT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 55 (2), 302-31.
23. Tosun, M., K. Çetintaş, S., Kılıç, H., ark. (2021). CyberKnife sisteminde Iris ve MLC tabanlı kolimatörler için beyin metastazlı olgularda SRT tedavi planlarının dozimetrik karşılaştırılması. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 431-437.
24. NSABP B-39, RTOG 0413: A Randomized Phase III Study of conventional whole breast irradiation versus partial breast irradiation for women with stage 0, I, or II breast cancer. (2006). *Clin Adv Hematol Oncol*, 4 (10), 719-721.
25. Kılıç, H.M., Tosun, M., K. Çetintaş, S., ark. (2021). Erken Evre Meme Kanseri Hastalarında Hızlandırılmış Kısmi Meme İşnlanmasında VMAT-CyberKnife Sanal Tedavi Planlarının İncelenmesi, *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 47 (3), 357-364.
26. Bilge, H., Çetingöz, R., Garipoğlu, M., ark. (2013). Planların Değerlendirilmesi, Temel ve Klinik Radyoterapi, *Hürriyet Matbaa*, 82-83.
27. Taylor, C. W., McGale, P., Povall, J. M., et al. (2009). Estimating cardiac exposure from breast cancer radiotherapy in clinical practice. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 73 (4), 1061-1068.
28. Lee, C.Y., Kim, W.C., Kim, H.J., Lee, J., Park, S., Huh, H.D. (2018). Dosimetric plan comparison of accelerated partial breast irradiation (APBI) Using CyberKnife. *Prog Med Phys*, 29, 73-80.
29. Goggin, L. M., Descovich, M., McGuinness, C., Shiao, S., Pouliot, J., Park, C. (2016). Dosimetric Comparison Between 3-Dimensional Conformal and Robotic SBRT Treatment Plans for Accelerated Partial Breast Radiotherapy. *Technol Cancer Res Treat*, 15 (3), 437-445.
30. Lozza, L., Fariselli, L., Sandri, M., et al. (2018). Partial breast irradiation with CyberKnife after breast conserving surgery: a pilot study in early breast cancer. *Radiat Oncol*, 13(1), 49.
31. Vermeulen, S. S., Haas, J. A. (2014). CyberKnife stereotactic body radiotherapy and CyberKnife accelerated partial breast irradiation for the treatment of early breast cancer. *Translational Cancer Research*, 3 (4), 295-302.
32. Herein, A., Stelzner, G., Pesznyak, C., et al. (2021). Multicatheter interstitial brachytherapy versus stereotactic radiotherapy with CyberKnife for accelerated partial breast irradiation: a comparative treatment planning study with respect to dosimetry of organs at risk. *Radiol Oncol*, 55(2), 229-239.



ÖZGÜN ARAŞTIRMA

# COVID-19 Salgını Süresince Hasta ve Yakınlarının Acil Servis ile İlgili Şikayetlerinin Değerlendirilmesi\*

Hilal MUTLU<sup>1</sup>, Halil İbrahim ÇIKRIKLAR<sup>2</sup>, Vahide Aslıhan DURAK<sup>2</sup>,  
Erol ARMAĞAN<sup>2</sup>, Ziyaettin UZUN<sup>3</sup>

<sup>1</sup> T.C. Sağlık Bakanlığı, Elazığ Fethi Şekin Şehir Hastanesi, Elazığ.

<sup>2</sup> Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, Bursa.

<sup>3</sup> Şırnak Cizre Dr. Selahattin Cizrelioğlu Devlet Hastanesi, Şırnak.

## ÖZET

Sağlık hizmetlerinin başlıca hedefleri; sunulan sağlık hizmeti kalitesini arttırmak, toplumun her yerine ve tüm bireylerine eşit, etkili, kaliteli sağlık hizmeti sunmak, hasta memnuniyetini yükseltmek, sağlık hizmetlerinin verimliliğini ve etkinliğini daha yüksek seviyelere ulaştırmaktır. Sağlık sektöründe sunulan hizmetin kalitesini belirlemek için hizmet kalitesini oluşturan bileşenleri incelemek gereklidir. Ülkemizde Covid-19 pandemisi sürecinde özellikle randevu sistemlerindeki yoğunluk, muayene olamayan hastaların şikâyetlerinde artışa neden olmuştur. Bu çalışmanın amacı, Covid-19 pandemisi öncesi ve pandemi döneminde hasta ve hasta yakınlarının acil servis ile ilişkili şikâyetlerinde anlamlı bir farklılık olup olmadığının araştırılmasıdır. Çalışmamızda bir üniversite hastanesi Acil Servisine Mart-Kasım 2019 ve Mart-Kasım 2020 tarihleri arasında başvuran hasta ve yakınları dahil edilmiştir. Başlangıç tarihi olarak Türkiye’de ilk Covid-19 vakasının görüldüğü tarih olan 11 Mart 2020 esas alınmış ve 1 yıl önce aynı ayları kapsayan zaman aralığı içerisindeki hasta şikâyetlerinin karşılaştırılması hedeflenmiştir. Çalışmamızda toplamda 1508 başvuru incelenmiş olup pandemi süresince genel olarak hasta şikâyetlerinin azaldığı görülmüştür. Değerlendirmeye alınan şikâyetlerden acil servis ilişkili ve doktor kaynaklı olanlarda ise pandemi süresince azalma saptanmıştır. Şikâyet konusu olarak bakıldığında ise temizlik kaynaklı şikâyetlerin pandemi süresince arttığı görülmüştür. Sonuç olarak çalışmamızda Covid-19 pandemisi döneminde hasta şikâyetlerinin genel olarak azaldığı gözlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Acil Servis. Hasta Hakları. Covid-19. Hasta şikâyetleri.

## Evaluation of the Complaints of the Patients and Their Relatives Related to the Emergency Department During the Covid-19 Pandemic

### ABSTRACT

The main objectives of health services are; to increase the quality of health services offered, to provide equal, effective and quality health services to all parts of the society and to all individuals, to increase patient satisfaction, to increase the efficiency and effectiveness of health services to higher levels. In order to determine the quality of the service provided in the health sector, it is necessary to examine the components that make up the service quality. During the Covid-19 pandemic in our country, the intensity of appointment systems, especially, caused an increase in the complaints of patients who could not be examined. The aim of this study is to investigate whether there is a significant difference in the complaints of patients and their relatives related to the emergency department before and during the Covid-19 pandemic. In our study, patients and their relatives who applied to the Emergency Department of a university hospital between March-November 2019 and March-November 2020 were included. The starting date was 11 March 2020, the date of the first Covid-19 case in Turkey, and it was aimed to compare patient complaints within the time interval covering the same months 1 year ago. In our study, a total of 1508 applications were examined, and it was observed that patient complaints generally decreased during the pandemic. Among the complaints included in the evaluation, a decrease was found during the pandemic in those related to the emergency department and those originating from the doctor. When it is considered as a complaint, it has been seen that the complaints related to cleaning have increased during the pandemic. As a result, in our study, it was observed that patient complaints generally decreased during the Covid-19 pandemic period.

**Keywords:** Emergency department. Patient rights. Covid-19 pandemic. Patient complaints.

**Geliş Tarihi:** 21. Temmuz. 2022

**Kabul Tarihi:** 25. Ekim. 2022

Dr. Vahide ASLIHAN DURAK  
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Acil Tıp Anabilim Dalı, Bursa.  
Tel.: 0532 446 25 12  
E-mail: aslidurakis@hotmail.com

\* 17. Ulusal Acil Tıp Kongresi, 8th Intercontinental Emergency Medicine Congress, 8th International Critical Care and Emergency Medicine Congress’ de (14-17 Ekim 2021, Antalya) sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

### Yazarların ORCID Bilgileri:

Hilal MUTLU: 0000-0003-1662-1939  
Halil İbrahim ÇIKRIKLAR: 0000-0002-6253-3350  
Vahide Aslıhan DURAK: 0000-0003-0836-7862  
Erol ARMAĞAN: 0000-0002-4641-9873  
Ziyaettin UZUN: 0000-0003-1363-2966

Bireyin fizik, ruh veya sosyal açıdan fonksiyonelliğinin azalması veya yok olması hastalık olarak tanımlanmaktadır<sup>1</sup>. Hastalık durumunda fonksiyonelliği azalan veya yok olan birey, yardıma ihtiyaç duyabilir, sağlıklı bir ilişki kuramayabilir ve bağımlı hale gelebilmektedir. Hasta memnuniyeti pek çok faktörden etkilenen bir kavramdır ve genel olarak bakıldığında hastaya verilen hizmetin hastanın istek ve beklentilerini karşılaması veya hastanın bu durumu algılaması ile yakından ilgilidir. Hasta ve yakınlarının hastaneye başvurusundaki beklentileri karşılanabildiği takdirde memnuniyet durumu da yüksek olmaktadır<sup>2</sup>. Sağlık sektöründe sunulan hizmetin kalitesini belirlemek için hizmet kalitesini oluşturan bileşenler incelenmelidir. Bu kalitenin en önemli belirleyicisi hastalardır. Hastanın sunulan hizmet hakkındaki görüşleri, memnuniyeti alınan hizmetin kalitesinin belirlenmesinde oldukça önemlidir<sup>3</sup>.

Birleşmiş Milletler 1948 yılında İnsan Hakları Evrensel Bildirgesi'ni yayımlamış ve insan hakları alt dalları tanımlanmıştır. Hasta hakları, insan haklarının bir alt dalı olarak değerlendirilmektedir. İlk defa 1981'de Lizbon bildirgesinde yazılı olarak ele alınmıştır<sup>4</sup>. Ülkemizde hasta haklarını güvence altına almak için Sağlık Bakanlığı tarafından 01.08.1998 tarihinde Hasta Hakları Yönetmeliği (HHY) Resmî Gazete'de yayımlanarak yürürlüğe girmiştir. Son yıllarda hasta hakları birçok ülkede tartışılmakta olup, çok sayıda ülkenin sağlıkla ilgili yasalarına eklenmiştir<sup>1</sup>. Türkiye'de verilen sağlık hizmetleri düşünülürse; hastanelerde hasta talebi gün geçtikçe artarken, kısıtlı zamanda doğru tanı koymak ve hastayı tedavi etmek gibi bir yükümlülüğü olan sağlık personelinin kaliteli bakım verebilmesi kısıtlı hale gelmekte ve yeterli hasta memnuniyetinin sağlanması her zaman mümkün olmamaktadır<sup>5</sup>. Hastalar veya yakınları başvurularını hasta hakları birimlerine yapmakta ve bu başvurular değerlendirildikten sonra Hasta Hakları Kurulu'na sunulmaktadır<sup>4</sup>. Türkiye Cumhuriyeti (TC) Sağlık Bakanlığı Hasta Hakları Şubesi'ne 2021 yılında 62745 başvuru yapılmış olup bunlardan 25987 tane şikayet, 5775 tane teşekkür, 952 tanesi görüş/öneri bildirim ve 29761 tanesi ise sorun çözülme talebi ile yer almaktadır. Hasta hakları birimleri tarafından yerinde çözülen başvuru sayısı ise 55790 olarak saptanmıştır<sup>6</sup>.

Ülkemizde ilk Covid-19 vakasının 11 Mart 2020 tarihinde görülmesiyle başlayan pandemi döneminde hastanemiz Sağlık Bakanlığı'nın kararı ile pandemi hastanesi kabul edilmiştir. Bunun sonucu olarak acil serviste acil pandemi polikliniği kurulmuş ve hasta kabulüne başlanmıştır. Belirli klinikler pandemi kliniklerine dönüştürülmüş ve pandemi yoğun bakım ünitesi oluşturulmuştur. Polikliniklerde muayene odaları ve hasta sayıları, sosyal mesafeye dikkat edilmesi amacıyla kısıtlanmıştır ve tüm bu kısıtlamalar yanında bazı şikayetleri de beraberinde

getirmiştir. Özellikle randevu sistemlerindeki yoğunluk, muayene olamayan hastaların şikayetlerinde artışa neden olmuştur. Bu çalışmanın amacı, Covid-19 pandemisi öncesi ve pandemi döneminde hasta ve hasta yakınlarının acil servis ile ilgili şikayetlerinde anlamlı bir farklılık olup olmadığının araştırılmasıdır.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmamıza Sağlık Bakanlığı Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayı ile üniversitemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 28.12.2020 tarih ve 2011-KAEK-26/714 sayılı etik kurul onayı sonrasında başlanmıştır. Üniversite hastanemize Mart-Kasım 2019 ve Mart-Kasım 2020 tarihleri arasında başvuran hasta ve yakınları dahil edilmiştir. Başlangıç tarihi olarak Türkiye'de ilk Covid-19 vakasının görüldüğü tarih olan 11 Mart 2020 esas alınmış ve 1 yıl önce aynı ayları kapsayan zaman aralığı içerisinde hasta/hasta yakını şikayetlerinin karşılaştırılması hedeflenmiştir. Hastanenin tüm polikliniklerine ve acil servise başvuran hastalar ve hasta yakınlarının SUAM hasta hakları birimi, CİMER veya SABİM'e yaptığı şikayetler değerlendirilmiş ve tüm şikayetler sınıflandırılmıştır. 2019 ve 2020 yılında başvuran hastaların şikayetleri karşılaştırılmıştır.

## İstatistiksel Analiz

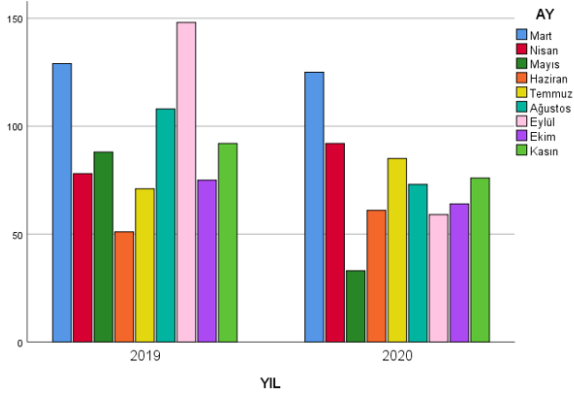
Hesaplama her değişken için Power (Testin gücü) en az %80 ve Tip-1 hata %5 alınarak belirlenmiştir. Çalışmadaki kategorik değişkenler için tanımlayıcı istatistikler, sayı (n) ve yüzde (%) olarak ifade edilmiştir. Yıllar ve şikâyet konuları arasındaki ilişki Ki-kare testi ve Fisher kesin Ki-kare testi kullanılarak karşılaştırılmış, dağılımları arasında anlamlı bir fark olup olmadığına bakılmıştır. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi ( $\alpha$ )=0,05 olarak alınmıştır. İstatistiksel analizlerde SPSS (IBM statics SPSS for Windows, versiyon 25.0) paket programı kullanılmıştır.

## Bulgular

Genel olarak hastaların şikayet sayılarına bakıldığında 2019 yılında 840, 2020 yılında ise 668 başvuru olduğu saptanmıştır ve 2019 yılındaki şikayet başvurusunun daha yüksek olduğu gözlenmiştir.

Çalışmamızda 2019 yılında en fazla şikayet başvurusu yapılan ay Eylül ayı olup, 2020 yılı içindeki en fazla şikayet başvurusu yapılan ay ise Mart ayı olarak tespit edilmiştir (Şekil 1).

## Hasta Şikayetlerinin Analizi



Şekil 1:

Hasta şikayetlerinin aylara göre dağılımı

Yapılan başvuruların cinsiyetlere göre dağılımına bakıldığında; 2019 yılında başvuruların 398'i (%57), 2020 yılında 300' ü (%43) kadın olarak saptanmıştır. Yapılan başvuruların içinde her iki yılda da erkek cinsiyetin şikâyet oranı daha fazla olarak bulunmuştur. Buna göre 2019 yılında 442 (%54,2), 2020 yılında 368 (%45,4) başvurunun erkeklere ait olduğu görülmüştür. Cinsiyetler arası anlamlı istatistiksel fark izlenmemiştir ( $p>0,05$ ).

Değerlendirmeye alınan şikâyetlerin içinde acil servisle ilgili olanların sayısı 2019 yılında 84 kişi (%60,9), 2020 yılında 54 (%39,1) olarak saptanmıştır. Acil servisle alakalı yapılan şikâyetlerde yıllar arası anlamlı istatistiksel fark izlenmemiştir ( $p>0,05$ ). Acil servisle alakalı olan en sık şikâyet konuları; acil serviste alanların temiz olmaması, yatış yeri olmaması sebebiyle acil serviste beklenmesi, iletişimden kaynaklanan sorunlar ve sevk sorunları olarak saptanmıştır.

Tablo-I'de şikâyet edilen personellerin yıllara göre karşılaştırılması verilmiştir. Buna göre, hekim kaynaklı şikâyetlerin 2019 yılında 2020 yılına göre daha fazla sayıda ( $n:186$ ) ve oranda (%28,4) olduğu görülmektedir. Hekim kaynaklı şikâyet oranı ile yıllar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmiştir ( $p<0,05$ ).

Hasta ve yakınlarının şikâyet konularının yıllara göre dağılımı ve karşılaştırılma sonuçları Tablo-II'de verilmiştir. Buna göre temizlik kaynaklı, Randevu kaynaklı şikâyet ve cihaz kaynaklı şikâyet oranları ile yıllar arasında istatistik olarak anlamlı bir ilişki gözlenmiştir ( $p<0,05$ ). Özellikle hastanemizdeki mamografi cihazının arızalı olduğu 2019 senesinde ciddi sayıda hasta şikâyeti başvurusu olmuştur. Arızanın giderilmesi sonrası şikâyet sayısında düşme gözlenmiştir. Son olarak, operasyon kaynaklı şikâyet oranları ile yıllar arasında istatistik olarak anlamlı bir ilişki gözlenmiştir ( $p<0,05$ ). Operasyon kaynaklı şikâyetler ile kastedilen operasyon amaçlı bekletilen hastalardır. Yukarıda sayılanlar dışındaki şikâyet kaynakları ile yıllar arasında istatistik olarak anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ).

Tablo I. Hakkında şikâyet başvurusunda bulunulan personelin yıllara göre dağılımı ve karşılaştırılması

	Yıl 2019		Yıl 2020		Total	*p.
	n	%	n	%		
Doktor	186	67,10%	91	32,90%	277	0,001*
Hemşire	27	60,00%	18	40,00%	45	0,556
Sekreter	25	50,00%	25	50,00%	50	0,409
Personel	16	64,00%	9	36,00%	25	0,4

\* Ki-kare testi sonuçlarına göre anlamlılık düzeyi

Tablo II. Hasta ve yakınlarının şikâyet konularının yıllara göre karşılaştırılması

	2019 (n)	2019 (%)	2020 (n)	2020 (%)	Total (n)	p
Temizlik	28	%3,3	39	%5,8	67	0,019*
Randevu	160	%19,0	176	%26,3	336	0,001*
Tetkik	41	%4,9	23	%3,4	64	0,169
İletişim	105	%12,5	78	%11,7	183	0,627
Rapor	130	%15,5	107	%16,0	237	0,774
Ücret	86	%10,2	53	%7,9	139	0,124
Konfor	25	%3,0	17	%2,5	42	0,613
Cihaz	51	%6,1	17	%2,5	68	0,001*
Operasyon	27	%3,2	42	%6,3	69	0,005*
Sevk	12	%1,4	15	%2,2	27	0,235
Beklemek	31	%3,7	17	%2,5	48	0,208
Yer	19	%2,3	10	%1,5	29	0,283
Tedavi	179	%21,3	124	%18,6	303	0,186

\* Ki-kare testi sonuçlarına göre anlamlılık düzeyi

## Tartışma ve Sonuç

Sağlık kuruluşları için hasta memnuniyetinin ölçülmesi ve değerlendirilmesi, hastaların sonraki başvurularında aynı hastaneyi tercih etme ve var olan eksikleri belirlemek noktasında önemlidir<sup>7</sup>. Hastanelerde verilen bakımın kalitesinin bir göstergesi olarak sıklıkla hasta memnuniyeti ele alınmaktadır. Sağlık hizmetlerinin kullanımı ve sunulmuş şekli ülkelerin sosyoekonomik açıdan kalkınmışlık düzeyini belirleyen önemli etkenler arasındadır<sup>8</sup>.

Sağlık hizmetlerinin başlıca hedefleri; sunulan sağlık hizmetlerinin kalitesini artırmak, toplumun her yerine ve tüm bireylere eşit, adil, etkili ve kaliteli sağlık hizmeti sunmak, hasta memnuniyetini yükseltmek, sağlık hizmetlerinin verimliliğini ve etkinliğini daha yüksek seviyelere ulaştırmaktır<sup>9</sup>.

Sağlık hizmeti sunumundan memnun kalan bir hasta, gereksinim duyduğunda yine aynı sağlık hizmeti veren kuruma yönelecek ve yakınlarına da bu kurumu tavsiye edecektir<sup>10-12</sup>.

Çalışmamızda cinsiyetlere göre şikâyet başvuru oranlarına baktığımızda, kadın hastaların başvurusu 2019 ve 2020 yıllarında toplam olarak 698 (%46,3) iken, erkek hastaların başvuru sayısı ise 810 (%53,7) olarak belirlenmiştir. Literatürde yer alan diğer çalışmalara incelendiğinde Bostan ve arkadaşları erkek şikâyetçi oranını %66,3<sup>13</sup>; İşeri ve ark. %64,2<sup>14</sup> ve Uludağ ve ark %66,6<sup>15</sup> olarak saptamıştır. Dölek ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada ise kadın hastaların memnuniyet oranının daha fazla olduğunu değerlendirmişlerdir<sup>16</sup>.

Çalışmamızda 2019 yılında en fazla başvuru yapılan ayın Eylül ayı ve 2020 yılında ise Mart ayı olduğu saptanmıştır. Covid-19 pandemisinin başladığı tarih olan 11 Mart 2020 itibarıyla şikâyet sayılarında azalma tespit edilmiştir. Bunun muhtemel nedenleri; hastaneye başvuru oranlarının düşmesi (insanların çok acil olmayan hastalıkları için mecbur kalmadıkça hastaneye gelmek istememesi), maske ve sosyal mesafe, pandemi sebebiyle poliklinik ve hasta muayene sayılarında sınırlamaya gidilmesi ve böylece muayene sayılarının azaltılması olarak düşünülebilir. Yapılmış benzer çalışmalara baktığımızda; İşeri ve ark.<sup>14</sup>, Karaduman ve ark.<sup>17</sup>, Temmuz ayını en yüksek başvuru ayı olarak tespit etmiş olup Uludağ ve ark.<sup>15</sup> ise Mart ayında başvuruların en üst düzeye ulaştığını göstermişlerdir.

Tüm şikâyet başvurularının içinde acil servisle alakalı şikâyetlerin oranı bizim çalışmamızda 2019 yılında %10 (n=84) iken, 2020 yılında bu oran %8,1 (n=54) olarak tespit edilmiştir. Yapılan bir çalışmada Karaduman ve ark. bu oranı %9,3 olarak saptamışlardır<sup>17</sup>. Acil servis ile ilgili şikâyet oranlarının 2020 yılında azalması pandeminin etkisi ile hastaların acil servis başvurularının azalması ve hekimlerin geçtiği zor süreçler göz önünde bulundurularak daha olumlu bir yaklaşım sergilenmesi ile ilişkilendirilebilmektedir.

Çalışmamızda acil servisle alakalı olan en sık şikâyetler; acil serviste alanların temiz olmaması, yatış yeri olmaması sebebiyle acil serviste beklenmesi, iletişimden kaynaklanan sorunlar, sevk sorunları olarak belirlenmiştir. Özellikle başka kliniğe yatış yapılamadığı için acil serviste beklemek zorunda kalan hastalar, bekleme ile ilgili şikâyetlerin önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Yıldırım ve arkadaşlarının yaptığı çalışma<sup>18</sup> ile Kahraman ve ark. tarafından yapılan çalışmada<sup>19</sup> acil serviste bekleme sebepli şikâyetlerin özellikle 2006 yılından sonra arttığı saptanmıştır.

Literatürde yer alan çalışmalardaki şikâyet konularına baktığımızda, Sağlık Bakanlığı tarafından 2013 yılında yayınlanan hasta hakları ile ilgili çalışmada %46'sı hizmet alamamaktan dolayı şikâyet başvurusu yapmışken, İşeri ve ark'nın<sup>14</sup> çalışmasında personelin iletişimi ile ilgili sorunlar, Uludağ ve ark'nin araştırmasında<sup>15</sup> ise iletişim sorunları en fazla oranda

bulunmuştur. 2003 yılında Amerika'da yapılan bir çalışmaya göre acil serviste tetkikleri için bir saat bekleyen hastalar ile iki saat ve üzerinde bekleyen hastalar arasında ciddi bir memnuniyet farkı bulunmuştur. İki saatten fazla beklemek zorunda kalan hastaların %84'ü memnuniyetsiz olarak değerlendirilmiştir<sup>20</sup>.

Sonuç olarak çalışmamızda Covid-19 pandemisi döneminde hasta şikâyetlerinin genel olarak azaldığı gözlenmiş olup özellikle doktor şikâyetlerinde anlamlı şekilde azalma mevcuttur. Buna karşılık temizlik, randevu, cihaz ve operasyon ile ilgili konularda şikâyetler Covid-19 pandemisi döneminde artmıştı. Bu durum pandemi sebebiyle rutin operasyon sayısının ve poliklinik muayene randevu sayılarının azalmasına bağlanabilmektedir.

Pandemi döneminde hasta ve yakınlarının şikâyetlerindeki değişimin araştırıldığı çalışmamızın gelecekte bir pandemi durumunda hasta davranışlarındaki eğilim hakkında fikir vermesi açısından literatüre katkı sunacağını düşünülmektedir.

#### **Etik Kurul Onay Bilgisi:**

Onaylayan Kurul: Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu  
Onay Tarihi: 23 Aralık 2020  
Karar No: 2020-23/16

#### **Araştırmacı Katkı Beyanı**

Fikir ve tasarım: H.M, H.İ.Ç., V.A.D.; Veri toplama ve işleme: Z.U., H.M.; Analiz ve verilerin yorumlanması: H.İ.Ç., H.M.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: E.A, V.A.D., H.İ.Ç.

#### **Destek ve Teşekkür Beyanı:**

Bulunmamaktadır.

#### **Çıkar Çatışması Beyanı:**

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

## **Kaynaklar**

1. Aydemir İ. Sağlık Bakanlığına Bağlı Hastanelerde Hasta Hakları Uygulamalarının Değerlendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Sosyal Hizmet Anabilim Dalı, Doktora tezi, Ankara, 2010.
2. Kıray C. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Servisine başvuran hastaların memnuniyetini etkileyen faktörlerin incelenmesi, Uzmanlık tezi, 2015.
3. TC Sağlık Bakanlığı. Birinci Basamak Sağlık Hizmetlerinde Hasta Memnuniyeti. Yayın no: 806, Ankara, 2010.
4. Karaduman ME. Sağlık Çalışanlarına Yönelik Yapılan Hasta ve Yakınlarının Şikâyetlerinin Analizi, Uzmanlık Tezi, 2020
5. Bruce TA, Bowman JM, Brown ST. Factors that Influence Patient Satisfaction in the Emergency Department, 1998.
6. <https://shgmhastahakdb.saglik.gov.tr/TR-87107/2021-yili-hasta-haklari-istatistigi.html>
7. Kıdak L.B, Aksaraylı M. Yatan hasta memnuniyetinin değerlendirilmesi ve izlenmesi: Eğitim ve araştırma hastanesi uygulaması. Dokuz Eylül Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi Cilt: 10, Sayı: (3), 2008.
8. Sucu G, Cebeci F, Karazeybek E. The needs of the critical patients' relatives in the emergency department and how they are met. Turkish Journal of Trauma & Emergency Surgery. 2009; 15 (5) : 473-81.



## Hasta Şikayetlerinin Analizi

9. Özkara Y. Birinci Basamak Sağlık Hizmetlerinde Hasta Memnuniyetinin Sağlık Ekonomisindeki Yeri ve Önemi: Bir Uygulama, Y. Lisans Tezi, Akdeniz Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Antalya, 2002.
10. Meryem Y. Sağlık bakım kalitesinin bir ölçütü: Hasta memnuniyeti. Cumhuriyet Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi. 2001; 5 (2):69-74.
11. İlker E, Bülent E, İsmet K. Hastaların sosyo-ekonomik durumlarına göre sağlık hizmetlerinden memnuniyetlerinin incelenmesi. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2004; 1(3):161-7.
12. Rhee KJ, Bird J. Perception and satisfaction with emergency department care. J Emerg Med. 1996; 14(6):679-83.
13. Bostan S, Kiliç T, Çiftçi F. Sağlık Bakanlığı 184 SABİM Hattına Yapılan Şikayetlerin Karşılaştırmalı Analizi. 2014;3(5):9.
14. İşeri S. Bir Eğitim Araştırma Hastanesinde Hasta Hakları Birimine Yapılan Başvuruların Değerlendirilmesi. [Ankara]: Türk Hava Kurumu Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü; 2014.
15. Uludağ A. Hastane Hasta Hakları Kurullarının İletişim Sorunu İçerikli Başvurulara Bakışı: Konya Hastaneleri Örneği. Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences. 2011;31(3):653-63.
16. Dölek M, Turaba F, Akbınar C ve ark. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi acil servis biriminde yatan hastaların memnuniyet düzeyinin incelenmesi. Türkiye Acil Tıp Dergisi. 2005; 5 (3): 122-7.
17. Karaduman ME. Sağlık Çalışanlarına Yönelik Yapılan Hasta ve Yakınlarının Şikâyetlerinin Analizi, Uzmanlık Tezi, 2020.
18. Yıldırım C, Kocoglu H, Goksu S, et al. Patient satisfaction in a university hospital emergency department in Turkey. Acta Medica (Hradec Kralove). 2005; 48 (1): 59-62.
19. Kahraman N. Ege Üniversitesi Acil servise yapılmış şikâyet başvurularının geriye dönük incelenmesi, Uzmanlık Tezi, 2012
20. Waseem M, Ravi L, Radeos M, Ganti S. Parental perception of waiting time and its influence on parental satisfaction in an urban pediatric emergency department: are parents accurate in determining waiting time? South Med J. 2003 Sep;96(9):880-3.



ÖZGÜN ARAŞTIRMA

## Akut Serebrovasküler Hastalık Tanısı ile Takip Edilen Hastalardaki Sıvı Elektrolit Dengesizliklerinin Analizi

Onur SEZER, Erol ARMAĞAN, Vahide Aslıhan DURAK,  
Halil İbrahim ÇIKRIKLAR, Hakan ÇELEBİ

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

### ÖZET

Serebrovasküler hastalık; aniden ortaya çıkan fokal ya da global serebral disfonksiyona yol açan, vasküler neden dışında görünen farklı bir sebebi olmayan, yirmi dört saat veya daha uzun süren ya da ölüme sebep olan klinik durum olarak tanımlanmaktadır. Elektrolit bozuklukları akut fazın sonuçları üzerinde olumsuz etkilere sahip olabilmekte ve bu sebeple elektrolit bozukluğunun erken tespiti ve tedavi edilmesi son derece önemli olarak görülmektedir. Çalışmamızın amacı serebrovasküler hastalık alt tipleri ile elektrolit dengesizlikleri arasındaki ilişkiyi incelemektir. Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisi'ne 1.03.2017-1.03.2022 arasında başvuru akut serebrovasküler hastalık tanısı alan 128 hasta çalışmamıza dahil edilmiştir. Hastaların demografik özellikleri, hastane başvuru saatleri, radyolojik görüntülemeleri, sodyum, potasyum, klor, glukoz, üre, kreatinin, hemogram, ek hastalıkları, vital bulguları (ateş, nabız, tansiyon değerleri, parmak ucu saturasyonu, solunum sayısı ve GKS Skoru) ve klinik seyirleri retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmamızda hiponatremik olan hastaların 11 tanesi (%57,9) iskemik, 8 tanesi (%42,1) hemorajik serebrovasküler hastalığı olan grupta olup her iki hasta grubunda ortalama sodyum değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark çıkmamıştır. Hipokalemik hastaların 3 tanesi (%75) iskemik grupta, 1 tanesi (%25) hemorajik grupta olup her iki hasta grubunda ortalama potasyum değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark çıkmamıştır. Hipokloremi saptanan hastaların ise 5 tanesi (%62,5) iskemik, 3 tanesi (%37,5) hemorajik grupta yer almakta olup her iki hasta grubunda ortalama klor değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark çıkmamıştır. Sonuç olarak akut serebrovasküler hastalıklarda elektrolit değişikliklerini incelediğimiz bu çalışmada hemorajik tip ve iskemik tipteki serebrovasküler hastalıklarda elektrolit dengesizliklerinin klinik seyir ve mortalite üzerinde etkisi olmadığı görülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Serebrovasküler hastalık. Hiponatremi. Hipokloremi. Hipokalemi.

**The Analysis of Fluid Electrolyte Imbalances in Patients Followed Up with the Diagnosis of Acute Cerebrovascular Diseases**

### ABSTRACT

Cerebrovascular disease is defined as a clinical condition that causes sudden onset of focal or global cerebral dysfunction that has no apparent cause other than a vascular cause and lasting for 24 hours or longer, or causes death. Electrolyte disturbances can have adverse effects on the outcome of the acute phase of cerebrovascular disease. Regarding this, early detection and treatment of electrolyte disturbance is considered extremely important. The aim of our study is to examine the relationship between cerebrovascular disease subtypes and electrolyte imbalance. 128 patients who applied to Bursa Uludağ University Medical Faculty Emergency Medicine Department between 1.03.2017-1.03.2022 with diagnosis of acute cerebrovascular disease were included in our study. Demographic characteristics of patients, hospital admission times, radiological imaging, sodium, potassium, chlorine, glucose, urea, creatinine, hemogram, comorbidities, vital signs (fever, pulse, blood pressure values, oxygen saturation, respiratory rate and GCS value) and their clinical course were analyzed retrospectively. In our study, 11 (57.9%) of the hyponatremic patients were in the ischemic group and 8 (42.1%) were in the hemorrhagic cerebrovascular disease group, and there was no statistically significant difference when the mean sodium values were compared in both patient groups. Three (75%) of the hypokalemic patients were in the ischemic group and one (25%) was in the hemorrhagic group. When the mean potassium values were compared in both patient groups, no statistically significant difference was found. In hypochloremia group, 5 patients (62.5%) were in the ischemic group and 3 (37.5%) were in the hemorrhagic group, and there was no statistically significant difference when the mean chloride values were compared in both patient groups. In conclusion, due to our study, electrolyte imbalances did not yield significant results both on clinical course and mortality in hemorrhagic type and ischemic type cerebrovascular diseases.

**Keywords:** Cerebrovascular disease. Hyponatremia. Hypochloremia. Hypokalemia.

**Geliş Tarihi:** 29. Temmuz. 2022

**Kabul Tarihi:** 01. Kasım. 2022

Dr. Vahide Aslıhan DURAK  
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Acil Tıp Anabilim Dalı, Bursa.  
Tel.: 0532 446 25 12  
E-posta: aslidurakis@hotmail.com

**Yazarların ORCID Bilgileri:**

Onur SEZER: 0000-0002-5122-2127

Erol ARMAĞAN: 0000-0002-4641-9873

Vahide Aslıhan DURAK: 0000-0003-0836-7862

Halil İbrahim ÇIKRIKLAR: 0000-0002-6253-3350

Hakan ÇELEBİ: 0000-0002-4377-2639

Serebrovasküler hastalık (SVH) vasküler yapıları ilgilendiren patolojik bir durum sonucunda beyinde oluşan bütün bozuklukları tanımlamaktadır. Bu patolojik süreç, damar duvarının herhangi lezyonu ya da geçirgenlik değişikliği, lümenin emboli ya da trombüs ile tıkanması, damarların ruptürü, ateroskleroz, hipertansif aterosklerotik değişiklikler, kan viskozitesinde artış veya diğer kan içeriğindeki biyokimyasal değişiklikler, anevrizmal dilatasyon, arterit, gelişimsel malformasyonlar gibi durumlarda gelişmektedir<sup>1</sup>. Geçtiğimiz son 50 yıl içerisinde tüm dünyada ölüm sebepleri içinde 3. sırada iken 2008 sonrası veriler incelendiğinde kardiyovasküler hastalıklar, maligniteler ve alt solunum yollarının kronik hastalıklarından sonra olmak üzere 4. sıraya gerilemiştir<sup>2</sup>. Literatürde yer alan çalışmalarda 55 ve üstü yaşlarda toplam SVH insidansı yılda 4,2-6,5/1000 olarak görülmekte iken erkek cinsiyette de daha sık oranda olduğu saptanmıştır<sup>3,4</sup>. Gelişmiş ülkelerde gelişen teknoloji ve koruyucu hekimliğe verilen önem sayesinde SVH insidansında istikrarlı bir düşüş vardır ancak orta ve düşük gelirli ülkelerde insidans artış eğilimindedir<sup>5</sup>.

SVH, iskemik ve hemorajik olmak üzere iki ana gruba ayrılır. Tromboz ve emboli sebebiyle oluşan grup iskemik grubu oluşturur ve tüm SVH'lerin %87'si bu gruptadır<sup>6</sup>. Hemorajik SVH ise, arteriyel ve venöz kanın hızlıca beyin dokusu içine geçmesi ile oluşan klinik tablo olup daha az oranda görülmesine karşılık mortalitesi daha yüksektir<sup>7</sup>. Ülkemizde yapılan çalışma sonucunda iskemik SVH oranı %72, hemorajik SVH oranı ise %28 bulunmuştur<sup>8</sup>.

İnsan vücudunda devamlı bir metabolik aktivite vardır ve buna rağmen sıvı elektrolit dengesi mevcuttur. Yetişkin bir insanın vücut ağırlığının %60'ı sıvıdır. Bu sıvının %40'ı hücre içi bölmede (intraselüler), %20 si hücre dışı bölmede (ekstraselüler) bulunur. Hücre içi temel pozitif yüklü elektrolitleri potasyum (K<sup>+</sup>) ve magnezyum (Mg<sup>++</sup>)'dur. Negatif yüklü elektroliti ise fosfat ve proteinlerdir. Hücre dışının temel pozitif yüklü elektroliti sodyumdur (Na<sup>+</sup>). Negatif yüklü elektroliti ise klor (Cl<sup>-</sup>) ve bikarbonattır (HCO<sub>3</sub>)<sup>9,10</sup>.

Hipernatremi, plazma sodyumunun 145 mEq/L'den yüksek olması olarak tanımlanırken, hiponatremi ise plazma sodyumunun 135 mEq/L'den düşük olması olarak tanımlanmaktadır<sup>11,12</sup>. Hiponatremi hızlı geliştiği durumda oluşabilecek beyin ödemi sebebiyle santral sinir sistemi disfonksiyonuna bağlı semptomlar çıkabilir<sup>13</sup>. Hipernatremi ise daha çok komadaki hastalar, susama hissini ifade edemeyecek durumda olan yaşlılar, bebekler ya da çecresel faktörlere bağlı olarak ihtiyacını karşılayamayanlarda olduğu gibi suya erişememe durumunda görülür<sup>14</sup>. Klor; hücre dışı sıvının en önemli anyonu olup kandaki normal seviyesi 97-109 mEq/L'dir. Hipokloremi; klor seviyesinin 95 mEq/L'nin altına indiği durumlardır. En sık neden olan durumlar; aşırı diürez, kusma ve

nazogastrik tüp drenajından kaynaklanmaktadır. Hiperkloremi ise genellikle NaCl uygulamasına, volüm açığına ya da artmış anyon açığı olmayan metabolik asidoza yol açan nedenlere bağlıdır<sup>15</sup>. Potasyumun serumda ölçülen miktarı 3,5-5,5 mmol/L olup vücuttaki potasyumun %98'i hücre içinde bulunur ve hücre içinin majör katyonudur. İntraselüler potasyumun konsantrasyonu 140 mEq/L iken ekstraselüler sıvıda 4-5 mEq/L olarak ölçülmektedir<sup>16</sup>. Hipokalemi ve hiperkalemi olan hastalarda; klinikte, jeneralize kas zayıflığı, paralitik ileus ve altta yatan kalp hastalığı olanlarda aritmiler görülebilmektedir<sup>17</sup>.

Sıvı elektrolit dengesi, acile başvuran hastalarda ve kritik hasta grubunda değerlendirilmesi gereken bir durum olup acil servise hastalar en sık bulantı kusma, kas güçsüzlüğü, şuur bulanıklığı ve kardiyak semptomlar ile başvurmaktadırlar<sup>18</sup>. Elektrolit bozuklukları SVH'nin akut dönem sonuçları üzerinde olumsuz etkilere sahip olabilmektedir. Bu sebeple elektrolit bozukluğunun erken tespiti ve tedavi edilmesi akut hasarı iyileştirebilmekte ve komplikasyonlarını önleyebilmektedir. Acil servislerde serum elektrolitleri kolayca ölçülebilen parametreler olup erken aşamada bozuklukları düzeltilebilirse hastalar daha iyi bir prognoza sahip olabileceklerdir.

Tüm bu bilimsel veriler ışığında tüm dünyada ve ülkemizde çok sayıda serebrovasküler hastalıklarla ilgili çalışmalar yapılmış olup serebrovasküler hastalıklar ile elektrolit dengesizlikleri arasındaki ilişkiyi inceleyen fazla sayıda çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızdaki amacımız akut serebrovasküler hastalık geçiren hastalardaki elektrolit değişikliklerini ve bu değişikliklerin akut serebrovasküler hastalık ile ilişkisini incelemektir.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmamıza Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 23 Şubat 2022 tarih ve 2022-4/34 karar no'lu izni ile başlanmıştır. Çalışmamıza bir üniversite hastanesi Acil Servisi'ne 1.03.2017-1.03.2022 arasında başvurup 'Akut Serebrovasküler Hastalık' tanısı alan hastalar hastane bilgi kayıt sisteminden retrospektif olarak taranarak dahil edilmiştir. Acil servisten Nöroloji ve Nöroşirurji bölümlerine açılan konsültasyonlar incelenip çalışma kriterlerini karşılayan 128 hasta tespit edilmiştir.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların demografik özellikleri, hastane başvuru saatleri, radyolojik görüntülemeleri, sodyum, potasyum, klor, glukoz, üre, kreatinin, hemogram, ek hastalıkları, vital bulguları (vücut sıcaklığı, kalp atım sayısı, kan basıncı değerleri, parmak ucu oksijen saturasyonu, solunum sayısı), Glasgow Koma Skoru (GKS) değeri ve klinik seyirleri incelenmiştir. Hastaların elektrolit değerleri düşük, normal ve yüksek olarak gruplandırılmış olup

## Sıvı Elektrolit Dengesizlikleri

hastanemiz biyokimya laboratuvarında geçerli sayılan referans aralıklarına göre sınıflandırılmıştır.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- Baş ağrısı, bulantı, kusma, bilinç kaybı, senkop, hemipleji, hemiparezi, disfazi, görmede bulanıklık, görme kaybı, fasyal paralizi, baş dönmesi, oryantasyon bozukluğu, denge bozukluğu, kooperasyon bozukluğu gibi serebrovasküler hastalık bulguları olup kraniyal radyolojik görüntüleme yapılmış olması,
- Bilgisayarlı Tomografi görüntülemelerinde yeni gelişen kanama odağı olması,
- Manyetik Rezonans görüntülemelerinde yeni gelişen iskemik bulguları olması,
- Yaşının 18 ve üzerinde olmasıdır.

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri ise;

- Bilinen geçirilmiş serebrovasküler hastalık öyküsü olması,
- Bilinen veya insidental kraniyal kitle veya kraniyal metastaz öyküsü olması,
- Diyaliz alması veya elektrolit değişimine sebep olan anti hipertansif ilaç kullanımı tespit edilen kronik renal yetmezliği olması,
- Karaciğer yetmezliği tanısı olması,
- Gebelik tanısı olmasıdır.

### İstatistiksel Analiz

Çalışmanın örneklem büyüklüğü; G\*Power istatistik programı (ver.3.1.9.7) kullanılarak hesaplanmıştır. Çalışmadaki sürekli ölçümlerin normal dağılıp dağılmadığına Kolmogorov-Smirnov ( $n>50$ ) ve Skewness-Kurtosis testleri ile bakılmış ve ölçümler normal dağıldığından dolayı Parametrik testler uygulanmıştır. Çalışmadaki değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; ortalama (mean), standart sapma (SD), sayı (n) ve yüzde (%) olarak ifade edilmiştir. “Kategorik gruplara” göre sürekli ölçümlerin karşılaştırılmasında “Bağımsız T-testi” ve “tek yönlü varyans analizi (one way ANOVA)” kullanılmıştır. Varyans analizini takiben farklı grupları belirlemede “Duncan testi” kategorik değişkenler arasındaki ilişkileri belirlemede ise Ki-kare testi hesaplanmıştır. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi %5 olarak alınmış ve analiz için SPSS (IBM SPSS for Windows, ver.26) istatistik paket programı kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p<0,05$  olarak belirlenmiştir.

## Bulgular

SVH tipi ve hastaların cinsiyetine göre dağılımı Tablo I’de görülmekte olup cinsiyetler arasında SVH tipine göre anlamlı farklılık görülmemiştir ( $p=0,153$ ). Başvuru saatlerine bakıldığında hastalar en az 00.00-08.00 saatleri arasında, en fazla ise 08.00-16.00

saatleri arasında başvuru yapmakta olup en fazla, orta serebral arter (OSA) kanlanma alanında enfarktüs bulguları görülmüştür. Hastalarda en fazla görülen başvuru şikayeti ise bilinç kaybı olarak saptanmıştır.

**Tablo I.** SVH tipi ve hastaların cinsiyetine göre dağılımı

	SVH Tipi					p değeri	
	İskemik Tip SVH		Hemorajik Tip SVH		Total		
	n	%	n	%	n		
Cinsiyet	E	40	%66,7	20	%33,3	60	,153
	K	53	%77,9	15	%22,1	68	

SVH tipi ile ek hastalıklar arasındaki ilişki ve dağılım incelendiğinde hastaların ek hastalık varlığı ile SVH tipi arasında istatistik olarak anlamlı bir ilişki gözlenmiş olup ( $p=0,001$ ), ek hastalığı olanların çoğunluğunun iskemik tip SVH grubunda yer aldığı görülmüştür (Tablo II).

**Tablo II.** SVH tipi ile ek hastalık varlığı arasındaki ilişki ve dağılım

	SVH Tipi					p değeri	
	İskemik Tip SVH		Hemorajik Tip SVH		Total		
	n	%	n	%	n		
Ek Hastalık Varlığı	Evet	79	%85,9	13	%14,1	92	,001
	Hayır	14	%38,9	22	%61,1	36	

Çalışmamızda yer alan hastaların yaş, vital bulgularının ve biyokimyasal parametrelerinin ortalama değerlerinin SVH tipine göre karşılaştırma sonuçları Tablo III’de verilmiştir. Hastaların yaş, vücut sıcaklığı, solunum sayısı ve üre ölçüm sonuçları iskemik tip SVH’lerde hemorajik tip SVH’lere kıyasla daha yüksek bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Hastaların lökosit seviyeleri ve kalp atım sayısı değerleri ise hemorajik tip SVH’lerde iskemik tip SVH’lere kıyasla anlamlı olarak daha yüksek tespit edilmiştir ( $p<0,05$ ).

SVH tipi ile hemogram ve biyokimyasal tetkikler arasındaki ilişki ve dağılım Tablo IV’de verilmiştir. Buna göre; hastaların üre düzeyleri ile SVH tipi arasında istatistik olarak anlamlı bir ilişki gözlenmiştir ( $p=0,008$ ). Üresi düşük olanların tamamı “Hemorajik tip SVH” grubunda yer almıştır. Lökosit seviyelerine göre bakıldığında ise hemorajik tip SVH’lerde istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik gözlenmiştir ( $p=0,002$ ).

Hastaların sodyum, potasyum, klor ve üre seviyesi ile prognoz arasındaki ilişkiye bakıldığında klinik ve yoğun bakım yatış ile exitus olanlar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (Tablo V)

**Tablo III.** Hastaların yaş, vital bulgularının ve biyokimyasal parametrelerinin ortalama değerlerinin SVH tipine göre karşılaştırma sonuçları

	İskemik Tip SVH		Hemorajik Tip SVH		Toplam		p değeri
	Ortalama	Std. Sapm.	Ortalama	Std. Sapm.	Ortalama	Std. Sapm.	
Yaş	71,48	12,87	59,26	18,48	68,14	15,54	,001
Vücut sıcaklığı	36,38	,51	36,13	,32	36,31	,48	,007
Kalp atım sayısı	68,89	12,35	77,43	16,77	71,23	14,15	,002
Parmak ucu saturasyonu	96,29	5,01	95,71	7,56	96,13	5,79	,618
Solunum sayısı	13,89	1,53	12,86	1,50	13,61	1,58	,001
Sistolik kan basıncı	160,06	28,66	158,23	31,80	159,56	29,43	,754
Diastolik kan basıncı	89,40	9,53	89,37	12,80	89,39	10,47	,990
Başvuru anı GKS skoru	13,49	2,47	12,69	3,18	13,27	2,70	,131
Sodyum seviyesi	139,08	5,00	137,51	3,35	138,65	4,64	,090
Potasyum seviyesi	4,22	,44	4,11	,45	4,19	,44	,177
Klor seviyesi	104,73	4,93	103,34	4,46	104,35	4,83	,148
Üre seviyesi	44,88	24,86	35,57	16,42	42,34	23,18	,042
Kreatinin seviyesi	1,03	,54	,99	,74	1,02	,60	,723
Kan glikozu	164,88	101,48	151,54	66,05	161,23	93,08	,472
Lökosit seviyesi	9,65	3,89	12,14	5,26	10,33	4,43	,004
Hemogloblin seviyesi	13,07	1,92	16,95	20,63	14,13	10,94	,074
Platelet seviyesi	236,66	71,73	231,23	79,94	235,18	73,79	,712

**Tablo IV.** SVH tipi ile hemogram ve biyokimyasal tetkikler arasındaki ilişki ve dağılım

		SVH Tipi					p değeri
		İskemik Tip SVH		Hemorajik Tip SVH		Toplam	
		n	%	n	%		
Sodyum	Düşük	11	57,9%	8	42,1%	19	,215
	Normal	80	74,8%	27	25,2%	107	
	Yüksek	2	100,0%	0	0,0%	2	
Potasyum	Düşük	3	75,0%	1	25,0%	4	,455
	Normal	86	71,7%	34	28,3%	120	
	Yüksek	4	100,0%	0	0,0%	4	
Klor	Düşük	5	62,5%	3	37,5%	8	,673
	Normal	70	72,2%	27	27,8%	97	
	Yüksek	18	78,3%	5	21,7%	23	
Üre	Düşük	0	0,0%	2	100,0%	2	,008
	Normal	68	69,4%	30	30,6%	98	
	Yüksek	25	89,3%	3	10,7%	28	
Kreatin	Düşük	6	50,0%	6	50,0%	12	,138
	Normal	73	73,7%	26	26,3%	99	
	Yüksek	14	82,4%	3	17,6%	17	
Glikoz	Düşük	0	0,0%	0	0,0%	0	,599
	Normal	14	77,8%	4	22,2%	18	
	Yüksek	79	71,8%	31	28,2%	110	
Lökosit	Düşük	5	100,0%	0	0,0%	5	,002
	Normal	65	81,3%	15	18,8%	80	
	Yüksek	23	53,5%	20	46,5%	43	
Hemogloblin	Düşük	51	81,0%	12	19,0%	63	,093
	Normal	40	65,6%	21	34,4%	61	
	Yüksek	2	50,0%	2	50,0%	4	

**Tablo V.** Hastaların hemogram ve biyokimya tetkiklerinin ortalamalarının klinik seyre göre karşılaştırma sonuçları

	Klinik seyir						p değeri
	Klinik yatış		Yoğun bakım ünitesi yatış		Acil Serviste exitus		
	Ortalama	Std. sapma	Ortalama	Std. sapma	Ortalama	Std. sapma	
Sodyum seviyesi	138,70	4,27	138,66	5,30	139,00	.	,997
Potasyum seviyesi	4,21	,41	4,17	,51	3,80	.	,594
Klor seviyesi	104,44	4,08	104,26	5,93	105,00	.	,970
Üre seviyesi	38,83	15,41	48,04	31,91	53,00	.	,082
Kreatinin seviyesi	,94	,32	1,13	,90	1,36	.	,200
Kan glikozu	150,51	93,00	175,55	90,11	270,00	.	,166
Lökosit seviyesi	9,68	3,84	11,55	5,05	4,83	.	,030
Hemogloblin seviyesi	14,86	13,55	12,86	2,08	13,20	.	,605
Platelet seviyesi	238,21	72,82	227,80	73,36	343,20	.	,249

## Tartışma ve Sonuç

SVH, ölümle sonuçlanan hastalıklar içerisinde dünyada en sık sebeplerden birisidir. Ayrıca kronik engel durumu ve demansın da en önde gelen nedenlerinden birisidir<sup>19</sup>.

Literatürle kıyasladığımızda çalışmamızda hemorajik SVH sıklığı batı toplumuna göre daha yüksek olmasına karşın literatür ile uyumludur. SVH'nin iskemik veya hemorajik olması fark etmeksizin en sık ölüm ve engel nedenlerinden birisi olmasından ötürü oluşmadan engellemek veya meydana geldiğinde erken dönemde farkına varmak mortalite ve morbidite oranlarını azaltmada önemlidir.

Roquer ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmaya göre; iskemik ve hemorajik SVH arasında cinsiyet karşılaştırması yapılmış ve anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ayrıca bu çalışmaya göre kadınların yaş ortalaması, hastanede kalış süreleri ve morbidite oranları erkek hastalara göre daha yüksek tespit edilmiştir<sup>20</sup>. Dikmen ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada<sup>21</sup> vakaların %54,1'i erkek; Makikallio ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada<sup>22</sup> vakaların %43,2'si erkek ve İltimur ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada<sup>23</sup> vakaların %35,1'i erkek olup cinsiyete göre SVH görülme sıklığı arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu açıdan çalışmamızın literatürle uyumlu olduğu söylenebilmektedir.

Tokgöz ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada akut SVH'lı hastaların ortalama yaşı 65 olarak bulunmuştur. Bu hastaların %43'ü kadın, %57'si erkek olarak saptanmıştır<sup>24</sup>. Simona Lattanzi ve

## Sıvı Elektrolit Dengesizlikleri

arkadaşlarının inceledikleri hemorajik SVH'li hastaların yaş ortalaması 67 olarak bulunmuş, bu hastaların da %37'si kadın, %73'ü de erkek olarak saptanmıştır<sup>25</sup>. Yaptığımız çalışma sonucunda iskemik SVH yaş ortalaması 71,48±12,87, hemorajik SVH yaş ortalaması 59,26±18,48 olarak bulunmuş olup iskemik SVH'larda hemorajiklere oranla istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Tüm SVH'ların yaş ortalamasına baktığımızda 68,14±15,54 olarak bulunmuş ve literatürle benzer sonuçlar çıktığı söylenebilmektedir.

SVH için diyabet, hipertansiyon, böbrek yetmezliği ve kalp hastalıkları gibi kronik hastalıklar önemli risk faktörlerindedir. Boehme ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada hipertansiyon, SVH'de önemli değiştirilebilir risk faktörü olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada diyabet tanısı olan hastalar inme açısından 2 kat fazla risk altında olarak değerlendirilmiştir<sup>26</sup>. Türkiye'de yapılan bir çalışma sonucunda Somay ve arkadaşları, SVH gelişimi açısından hipertansiyonu en sık risk faktörü olarak bulmuşlardır. Ayrıca sigara kullanımı, hiperkolesterolemi, iskemik kalp hastalıkları ve diyabet de önemli risk faktörleri arasında gösterilmiştir<sup>27</sup>. Çalışmamızda iskemik SVH'li hastalarda ek hastalık varlığı oranı %84,9, hemorajik SVH'li hastalarda %37,1 olarak bulunmuş olup literatür ile benzer sonuçlar göstermektedir.

Çalışmamızda, hastaların en az 00.00-08.00 saatleri arasında, en fazla ise 08.00-16.00 saatleri arasında başvuru yaptıkları görülmüştür. Literatürde yer alan bir çalışmada; SVH'nin sabah erken saatlerde daha çok gözleendiği görülmüştür<sup>28</sup>. Akut başlangıç genellikle sabah erken saatlerde olmasına rağmen acile başvuru genellikle daha geçtir. Bu gecikmenin sebebi olarak Ringleb ve arkadaşları beyin damar hastalıklarının semptomlarının az bilinmesi veya farkına varılmaması, bunun yanı sıra hastalığın göz ardı edilmesi ve semptomların kendiliğinden gerileyeceği beklentisine bağlamışlardır<sup>29</sup>. Ayrıca tek yaşamak, semptomların evde başlamış olması, gece saatlerinde inme görülmesi ve özellikle referans hastanelere doğrudan başvurmak yerine sağlık merkezlerine veya aile hekimliklerine başvurulması en önemli geç başvuru nedenleri olarak gösterilmiştir<sup>30</sup>.

SVH sonrası ortaya çıkan inflamatuvar süreç, SVH'nin neden olduğu hasar seviyesini belirleyen faktördür<sup>31</sup>. Morotti ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmalarında, hemorajik SVH geçirmiş 1302 hasta retrospektif olarak incelenmiş ve ilk başvuru anında lökosit seviyesinin yüksek olduğu saptanmıştır<sup>32</sup>. Bu durum, kanama sonrası aktivasyona geçen koagülasyon mekanizmasını modüle eden immün reaksiyonun bir sonucudur. Söderholm ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, lökosit yüksekliği ile SAK arasında ilişki ortaya konmuştur<sup>33</sup>. Furlan ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada iskemik SVH'li hastalarda başvuru sırasında yüksek

saptanan lökosit seviyelerinin, kötü prognozla beraber ciddi sekellerle ilişkili olduğu bulunmuştur<sup>34</sup>. Farklı bir çalışmada ise iskemik SVH'li hastalarda lökosit düzeyi ile prognoz arasındaki ilişki incelenmiş ve yüksek lökosit seviyesinin prognozu kötü etkilediği bulunmuştur<sup>35</sup>. Çalışmamızda lökosit seviyelerine göre bakıldığında hemorajik tip SVH'lerde yüksek lökosit seviyesi saptanmış olup bunun muhtemel sebebi, lökositlerin hücre hemostazının sağlanmasında yardımcı olmak için platelet ve koagülasyon faktörleri ile etkileşime girmesidir. Ayrıca inflamasyon ile kanama arasındaki bu ilişki bize lökosit yüksekliğinin kanamanın şiddeti ile doğru orantılı olabileceğini düşündürmektedir.

Düşük hemoglobin seviyesi yaşlılarda sık görülen bir durum olup morbidite ve mortalitede artışa, ve beyin hipoksemisine sebep olmaktadır. Buna rağmen anemi ile SVH arasındaki ilişki tam olarak anlaşılammıştır<sup>36</sup>. Barlas ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, iskemik ve hemorajik SVH'li hastalarda kan hemoglobin düzeylerinin mortaliteye etkisi araştırılmış ve hastaların çoğunda düşük kan hemoglobin düzeyleri tespit edilmiştir. Bunun da artmış mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir<sup>37</sup>. Bu açıdan çalışmamız literatürden farklılık göstermektedir. Panwar ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, hemoglobin düzeyinin SVH riskiyle ilişkisi incelenmiş; kadınlarda hem düşük hem de yüksek hemoglobin düzeylerinin artan SVH riski ile ilişkili olduğu, erkeklerde ise bu şekilde bir ilişkinin olmadığı sonucu ortaya çıkmıştır<sup>38</sup>.

Wali ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmaya göre iskemik ve hemorajik inme hastaları arasında üre, kreatinin ve elektrolit seviyeleri (idrar ve serum) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Hemorajik SVH hastalarında serum sodyum seviyeleri iskemik SVH'li hastalarda da serum potasyum seviyeleri daha yüksek çıkmıştır. İskemik inme hastalarının %50'sinde sodyum diselektrolitemisi saptanmış ancak hemorajik inme hastalarında bu sadece %34'tür. Potasyum diselektrolitemisi ise her iki inme tipinde de %60 olarak ölçülmüştür<sup>39</sup>. Diğer çalışmalar ise , %52 ila %70 arasında değişen diselektrolitemi bildirmiştir<sup>40-42</sup>. Akut SVH'li hastalarla yapılan bir çalışmada hastaların %71,66'sında hiponatremi, %3,33'ünde hipernatremi, %5'inde hiperkalemi, %3,33'ünde hipokalemi, %3,33'ünde hipokloremi, %5'inde hiperkloremi, %48,33'ünde hipokalsemi saptanmıştır. Hipokalsemi iskemik grupta daha yaygın olarak görülmüş olup hiperkalsemi bulgusu olan hasta saptanmamıştır. Yine aynı çalışmada hiponatremi insidansının hemorajik SVH grubunda daha yüksek olduğu saptanmıştır<sup>43</sup>.

Çalışmamızda her iki SVH grubunda ortalama sodyum, potasyum ve klor değerleri karşılaştırıldığından istatistiksel olarak anlamlı bir fark çıkmamıştır.

Sonuç olarak akut serebrovasküler hastalıklarda sıvı elektrolit değişikliklerini incelediğimiz bu çalışmada hemorajik tip ve iskemik tipteki SVH'lerde elektrolit değişiklikleri anlamlı sonuç vermemiş olup çalışmamız literatürdeki çoğu çalışma ile benzer sonuçlar göstermektedir.

#### Etik Kurul Onay Bilgisi

Onaylayan Kurul: Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu  
Onay Tarihi: 23 Şubat 2022  
Karar No: 2022-4/34

#### Araştırmacı Katkı Beyanı

Fikir ve tasarım: O.S, veri toplama ve işleme VAD, HİÇ, analiz ve verilerin yorumlanması HÇ,OS, makalenin önemli bölümlerinin yazılması EA, VAD,HÇ.

#### Destek ve Teşekkür Beyanı

Makale yazarlarının destek ve teşekkür beyanı yoktur.

#### Çıkar Çatışması Beyanı

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

## Kaynaklar

- Ropper AH, Samuels MA, Klein JP, Prasad S (eds). Adams and Victor's Principles of Neurology. 11th edition. ABD: McGraw Hill; 2019.
- Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, et al. 2015 American Heart Association/American Stroke Association Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2015;46(10):3020-35.
- Kumral E, Balkır K. İnme epidemiyolojisi. In: Balkan S (edt). Serebrovasküler hastalıklar. 1. baskı, Ankara: Güneş Kitabevi; 2002. 38-40.
- Shinkawa A, Veda K, Hasua Y. Seasonal Variation in Incidence in Hisayama, Japan. *Stroke* 1988; 21:1262-7.
- O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the interstroke study): a case-control study. *Lancet* 2010;376(9735):112-23.
- Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update. A Report From the American Heart Association 2016;133(4):338-60.
- Gazi Ö, Serhat Ö, Nevzat U. Türkiye'de beyin damar hastalıkları için major risk faktörleri. *Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi* 2000; 6:31-5.
- Kutluk K. İskemik inme. İn: Kutluk K (edt). Epidemiyoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2004. 1-4.
- Sıvı Elektrolit Dengesi. (<https://silo.tips/download/sv-elektrolit-dengesi>) Erişim Tarihi:26.02.2022.
- Bie P. Osmoreceptors, vasopressin and control of renal water excretion. *Physiol. Rev* 1980;60(4):961-1048.
- Adrogué HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med* 2000;342(21):1581-9.
- Darmon M, Diconne E, Souweine B, et al. Prognostic consequences of borderline hyponatremia: pay attention to minimal serum sodium change. *Crit Care* 2013;17(1):12.
- Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, et al. Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations. *Am J Med* 2013;126(10):1-42.
- Berl T, Schrier RW. Su metabolizma bozuklukları. Süleymanlar G. (Çev. Edt). Böbrek ve elektrolit Hast. 6th ed. Lippincott Williams&Wilkins Güneş Kitabevi. 2005. 1-63.
- Barton CH, Vaziri ND, Ness RL, Saiki JK, Mirahmadi KS. Cimetidine in the management of metabolic alkalosis induced by nasogastric drainage. *Arch Surg* 1979;114(1):70-4.
- Boddy K, King PC, Hume R, Weyers E. The relation of total body potassium to height, weight, and age in normal adults. *J Clin Pathol* 1972;25:512.
- Moore EW. Ionized calcium in normal serum, ultrafiltrates, and whole blood determined by ion-exchange electrodes. *J. Clin. Invest* 1970;49(2):318-34.
- Maria E, Guillet W, Takala J, Jakob SM. Diagnosis and management of electrolyte emergencies. *Best Practice and Research Clinical Endocrinology, Metabolism* 2003;4:623-51.
- Ovbiagele B, Nguyen-Huynh MN. Stroke epidemiology: advancing our understanding of disease mechanism and therapy. *Neurotherapeutics* 2011;8(3):319-29.
- Roquer J, Campello AR, Gomis M. Sex differences in first-ever acute stroke. *Stroke* 2003;34(7):1581-5.
- Dikmen M, Gulel B, Güneş HV, et al. Akut İnme Hastalarında Risk Faktörü Olan Homosistein Düzeyine MTHFR Gen Polimorfizmlerinin Etkisi. *Kocatepe Tıp Dergisi* 2004; 5:55-61.
- Mäkikallio AM, Mäkikallio TH, Korpelainen JT, et al. Natriuretic peptides and mortality after stroke. *Stroke* 2005;36(5):1016-20.
- İltumur K, Yavavli A, Apak I, Arıturk Z, Toprak N. Elevated plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in acute ischemic stroke. *Am Heart J* 2006;151(5):1115-22.
- Tokgöz S, Keskin S, Kayrak M, Seyithanoğlu A, Ömgeç A. Is Neutrophil/Lymphocyte Ratio Predict to Shortterm Mortality in Acute Cerebral Infarct Independently from Infarct Volume? *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 2014;23(8):2163-8.
- Lattanzi S, Cagnetti C, Rinaldi C, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio improves outcome prediction of acute intracerebral hemorrhage. *J Neurol Sci* 2018; 387:98-102.
- Boehme AK, Siegler JE, Mullen MT, et al. Racial and gender differences in stroke severity, outcomes, and treatment in patients with acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014;23(4):255-61.
- Somay G, Topaloğlu P, Somay H, et al. Cerebrovascular risk factors and stroke subtypes in different age groups: A hospital-based study. *Turkish J Med Sci* 2006;36(1):23-9.
- Gallerani M, Trappella G, Manfredini R, et al. Acute intracerebral haemorrhage: circadian and circannual patterns of onset. *Acta Neurol Scand* 1994;89(4):280-6.
- European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008;25(5):457-507.
- Wester P, Rådberg J, Lundgren B, Peltonen M. Factors associated with delayed admission to hospital and in-hospital delays in acute stroke and TIA: a prospective, multicenter study. *Stroke* 1999;30(1):40-48.
- Anrather J, Iadecola C. Inflammation and Stroke: An Overview. *Neurotherapeutics* 2016;13(4):661-70.
- Morotti A, Phuah CL, Anderson CD, et al. Leukocyte Count and Intracerebral Hemorrhage Expansion. *Stroke* 2016;47(6):1473-8.
- Söderholm M, Zia E, Hedblad B, Engström G. Leukocyte count and incidence of subarachnoid haemorrhage: a prospective cohort study. *BMC Neurol* 2014;14:71.



## Sıvı Elektrolit Dengesizlikleri

34. Furlan JC, Vergouwen MD, Fang J, Silver FL. White blood cell count is an independent predictor of outcomes after acute ischaemic stroke. *Eur J Neurol* 2014;21(2):215-22.
35. Kim J, Song TJ, Park JH, et al. Different prognostic value of white blood cell subtypes in patients with acute cerebral infarction. *Atherosclerosis* 2012; 222(2):464-7.
36. Tanne D, Molshatzki N, Merzeliak O, et al. Anemia status, hemoglobin concentration and outcome after acute stroke: a cohort study. *BMC Neurol* 2010;10:22.
37. Barlas RS, Honney K, Loke YK, et al. Impact of Hemoglobin Levels and Anemia on Mortality in Acute Stroke: Analysis of UK Regional Registry Data, Systematic Review, and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc* 2016;5(8):e003019.
38. Panwar B, Judd SE, Warnock DG, et al. Hemoglobin Concentration and Risk of Incident Stroke in Community Living Adults. *Stroke* 2016;47(8):2017-24.
39. Wali VV, Patil S. A comparative study of serum electrolytes and lipid levels in ischaemic and haemorrhagic stroke. *Int J Res Med Sci* 2016;4(11):4838-42.
40. Kusuda K, Saku Y, Sadoshima S, Kozo I, Fujishima M. Disturbances of fluid and electrolyte balance in patients with acute stroke. *Nihon Ronen Igakkai Zasshi* 1989;26:223-7.
41. Siddique MR, Islam QT, Haque MA, et al. Dys-electrolytaemia in Acute Stroke Patient, An Observational Study, Bangladesh J Medicine 2011;22:30-4.
42. Hasan MK, Hasan AB, Rubaiyat KA. Electrolyte Disturbances in Acute Phase of Stroke Patients. *Dinajpur Med Col J* 2013;6(1):12-6.
43. Panda M, Sahu PK, Mandal MK, Mohapatra AK, Dany SS. Altered Serum Electrolyte Status in Acute Stroke Patients. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 2019;13(1):10-13.



ÖZGÜN ARAŞTIRMA

## Kronik Faz KML Hastalarında Bosutinib Kullanımı: Tek Merkez Deneyimi

Tuba GÜLLÜ KOCA<sup>1</sup>, İbrahim Ethem PINAR<sup>2</sup>, Tuba ERSAL<sup>1</sup>, Cumali YALÇIN<sup>1</sup>,  
Bedrettin ORHAN<sup>1</sup>, Ömer CANDAR<sup>1</sup>, Sinem ÇUBUKÇU<sup>1</sup>, Fazıl Çağrı HUNUTLU<sup>1</sup>,  
Rıdvan ALİ<sup>1</sup>, Vildan ÖZKOCAMAN<sup>1</sup>, Fahir ÖZKALEMKAŞ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Bursa.

<sup>2</sup> Isparta Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Isparta.

### ÖZET

Kronik Myeloid Lösemide (KML), etyolojisinde sorumlu tirozin kinaz aktivitesi gösteren bcr-abl füzyon geninin keşfinden sonra, bu aktiviteyi inhibe eden ilaçların keşfiyle, daha uzun sağkalım sürelerine ulaşılabilmektedir. Bu ilaçlarla tedaviye zamanla direnç gelişmesi, ikinci ve üçüncü kuşak ajanların geliştirilmesinin önünü açmıştır. Bu çalışmamızda, merkezimizde ikinci kuşak tirozin kinaz inhibitörü (TKI) – bosutinib - tedavisi alan hastaların, klinik, laboratuvar, moleküler yanıt, yan etki profili ve mortalite üzerindeki etkilerini değerlendirmeyi amaçladık. KML nedeniyle bosutinib tedavisi başlanan 17 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların tedaviye kaçınıcı sırada başladığı, klinik, laboratuvar ve moleküler yanıt durumları retrospektif olarak elektronik hasta kayıtlarından tarandı. Elde edilen veriler hastaların ilaç başlanma sırasına göre karşılaştırıldı. İkinci (n=2), üçüncü (n=7) ve dördüncü (n=8) sırada bosutinib başlanan hastaların yaş, cinsiyet, komorbidite sayısı, bosutinib tedavi süresi açısından anlamlı bir fark gözlenmezken KML tanı yaşları arasında anlamlı bir farklılık mevcuttu. Moleküler yanıt ve yan etki profili açısından değerlendirildiğinde, ilacın başlanma sırası ile anlamlı bir farklılık yoktu. Hastaların genel sağkalımı 43,38 ± 4,98 ay (%95 GA: 33,62 – 53,16 ay) olarak gözlemlendi. Bosutinib tedavisinin her yaş grubunda, ilacın her başlanma sırasında kullanımının, stabil moleküler yanıt sağlaması açısından güvenli olduğu gözlemlendi. Yan etki profili açısından kullanımını sınırlayacak bir profile sahip olmaması nedeniyle KML tedavisinde tercih edilebilir bir molekül olarak düşünülmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** KML. Bosutinib. Yan etki. Komorbidite.

### Use of Bosutinib in Patients With Chronic Phase Cml: A Single Center Experience

### ABSTRACT

After the discovery of the bcr-abl fusion gene, which shows the tyrosine kinase activity responsible for its etiology in Chronic Myeloid Leukemia (CML), longer survival times have been achieved with the discovery of drugs that inhibit this activity. The development of resistance to treatment with these drugs over time paved the way for the development of second and third generation agents. In this study, we aimed to evaluate the effects of patients receiving second generation tyrosine kinase inhibitor (TKI) - bosutinib - treatment on clinical, laboratory, molecular response, side effect profile and mortality in our center. Seventeen patients who were started on bosutinib therapy for CML were included in the study. The order in which the treatment was initiated, the clinical, laboratory and molecular response status of the patients were retrospectively scanned from electronic patient records. The data obtained were compared according to the order of initiation of the drugs of the patients. While no significant difference was observed among the second-line (n=2), third-line (n=7) and fourth-line (n=8) bosutinib treated patients in terms of age, gender, number of comorbidities, and duration of bosutinib treatment, there was a significant difference between the ages of CML diagnosis. There was no significant difference with the order of initiation of the drug and molecular response and side effect profile. The overall survival of the patients was 43.38 ± 4.98 months (95% CI: 33.62 – 53.16 months).

**Conclusion:** It was observed that the use of bosutinib treatment was safe in all age groups at each initiation order and provide a stable molecular response. Since it does not have a side-effect profile that would limit its use, it should be considered as a preferred molecule in CML treatment.

**Keywords:** CML. Bosutinib. Side-effect. Comorbidity.

**Geliş Tarihi:** 23.Ağustos.2022

**Kabul Tarihi:** 22.Kasım.2022

Dr. Tuba GÜLLÜ KOCA  
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi  
İç Hastalıkları Anabilim dalı  
Hematoloji Bilim Dalı, Bursa.  
Tel: 0 224 2951141  
Email: tubagullukoca@uludag.edu.tr

### Yazarların ORCID Bilgileri:

Tuba GÜLLÜ KOCA: 0000-0003-4168-2821  
İbrahim Ethem PINAR: 0000-0001-9907-1498  
Tuba ERSAL: 0000-0001-5419-3221  
Cumali YALÇIN: 0000-0002-5129-2977  
Bedrettin ORHAN: 0000-0003-3970-2344  
Ömer CANDAR: 0000-0001-7602-6926  
Sinem ÇUBUKÇU: 0000-0001-9623-8096  
Fazıl Çağrı HUNUTLU: 0000-0002-4991-9830  
Rıdvan ALİ: 0000-0001-6486-3399  
Vildan ÖZKOCAMAN: 0000-0003-0014-7398  
Fahir ÖZKALEMKAŞ: 0000-0001-9710-134X

Kronik Myeloid Lösemi (KML) BCR-ABL füzyon geninin ekspresyonuna bağlı olarak ortaya çıkar. Bu genin ürünü olan p210 peptidi, tirozin kinaz aktivitesi göstererek Philedelphia (Ph) pozitif hücre klonunun çoğalmasına neden olur<sup>1,2</sup>.

Ph kromozomunun keşfi modern genomik çağın başlangıcı sayılabilir. KML'nin moleküler temellerinin çözülmesi ile ilk moleküler hedefli tedavi ajanı imatinib geliştirilmiştir. Günümüzde KML için onaylanmış imatinib dışında beş tirozin kinaz inhibitörü (TKİ) mevcuttur. Bunlar; 2. Jenerasyon Nilotinib, Dasatinib, Bosutinib; 3. Jenerasyon Ponatinib ve Ekim 2021'de FDA onayı alan Asciminib'tir<sup>3</sup>.

Bosutinib, Ph(+) kronik faz KML hastalarında önceki TKİ tedavilerine dirençli/ intoleran hasta grubunda ve yeni tanı Ph(+) KML hastalarında onaylanmış 2. Jenerasyon SCR/ABL1 olmak üzere dual etkili bir oral TKİ'dir<sup>4</sup>. Etkinliği ve tolerabilitesi erişkin KML hastalarında geniş faz1/2 ve faz 3 klinik çalışmalar ile gösterilmiştir<sup>5</sup>. Diğer 2. ve 3. Kuşak TKİ'ler ile kıyaslandığında vasküler ve kardiyak olay bakımından daha düşük yan etki insidansı ile daha güvenli profile sahip olan Bosutinib'in ön planda ilk kullanımda gastrointestinal sistem ile alakalı, orta şiddette ve yönetilebilir yan etkileri mevcuttur<sup>6</sup>.

Bu çalışmada, kronik faz KML tanısıyla Bosutinib kullanan hastaların demografik özelliklerini, ilaç başlanma nedenlerini, tedaviyi kaçınıcı sırada aldıklarını, bunun tedavi yanıtına etkisini, tüm tedavi yanıtlarını ve yan etki profillerini gerçek yaşam verisi olarak değerlendirmeyi amaçladık.

## Materyal ve Metod

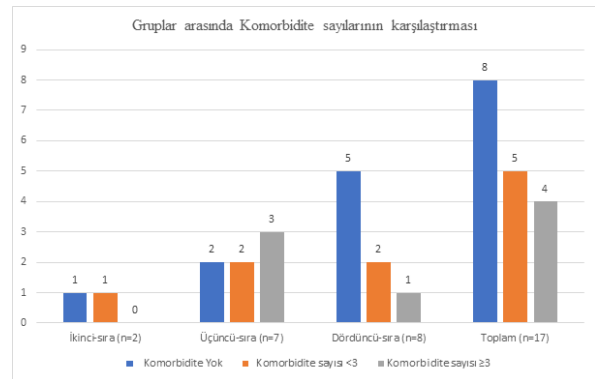
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalında 01.01.2018- 30.05.2022 tarihleri arasında Ph(+) kronik faz KML tanısıyla Bosutinib kullanan hasta dosyaları, 2011-KAEK-26/375 numaralı etik lokal etik kurul onayının ardından retrospektif olarak değerlendirildi. Demografik özellikleri, komorbiditeleri, KML'ye yönelik önceki aldıkları tedaviler, bosutinib'in kaçınıcı sırada kullanıldığı, KML hastalığı ile takipte oldukları süre, tanı yaşları, bosutinib tedavisi süreleri, moleküler yanıtı ve yan etki profilleri kaydedildi. Bosutinibi kaçınıcı sırada aldıklarına göre alt grup analizleri yapıldı. Çoklu komorbidite açısından hastalar komorbiditesi olmayan, 3 komorbiditenin altında ve üstünde olanlar olarak gruplandırıldı. Moleküler yanıt değerlendirmesi RT-PCR ile BCR-ABL ölçümlerine göre ELN 2020<sup>1</sup> kriterlerine göre yapıldı. ELN 2006<sup>7</sup> kriterlerine göre hematolojik yanıt değerlendirildi.

Çalışmanın istatistikleri Mac için SPSS 26.0'da (Chicago, IL) yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama, standart hata, medyan, minimum ve maksimum değerlerle, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzdelere verildi. Normal dağılımı belirlemek için Shapiro-Wilk

testi kullanıldı. Normal dağılıma uygun olan değişkenler için independent samples T-testi kullanılırken normal dağılıma uymayan değişkenlerin karşılaştırması için Mann-whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında Fisher'in kesin ki-kare testi kullanıldı. Çalışmada p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Genel sağkalım, ilk tedavi başlanma tarihinden ölüm tarihine veya son takip muayenesine kadar ölçülmüştür. Hayatta kalma eğrileri Kaplan-Meier yöntemine göre çizildi.

## Bulgular

KML tanısı ile izlemde olan Bosutinib tedavisi ile takipli 17 (kadın/erkek: 9/8) hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaşı 66 (31-86) yıl iken KML tanısının koyulduğu yaşı 49 (24-76) yıl olduğu gözlemlendi. Eşlik eden hastalıklar açısından değerlendirildiğinde azalan sırayla hastalarda hipertansiyon (n=4), diyabet (n=3), koroner arter hastalığı (n=3), konjestif kalp yetmezliği (n=3), kronik köbrek yetmezliği (n=2), akciğer hastalığı (n=2), karaciğer sirozu (n=1), Behçet hastalığı (n=1), akromegali (n=1) ve tiroid kanseri (n=1) olduğu gözlemlendi. Toplamda sekiz hastada herhangi bir komorbidite yokken, beş hastada <3 komorbidite ve dört hastada ≥ 3 komorbidite olduğu gözlemlendi. Gruplar arasında toplam komorbidite sayıları arasında anlamlı farklılık gözlemlenmedi (p=0,516, Tablo I, Şekil 1).



Şekil 1.

Bosutinib başlangıç sırası ile toplam komorbidite sayılarının karşılaştırması

Bosutinib tedavisine geçiş nedenleri karşılaştırıldığında, moleküler yanıt kaybı ve intolerans nedenleriyle yapılan geçişlerin gruplar arasında anlamlı bir farklılık göstermediği gözlemlendi (Tablo I).

Bosutinib tedavisi alan hastalardan dokuz hasta moleküler yanıt - dört hastada Major Moleküler Yanıt (MMY), beş hastada Derin Moleküler Yanıt (DMY) - MMY sağlanamayan sekiz hastadan üçünde tam hematolojik yanıt (THY) mevcuttu (Tablo-I).

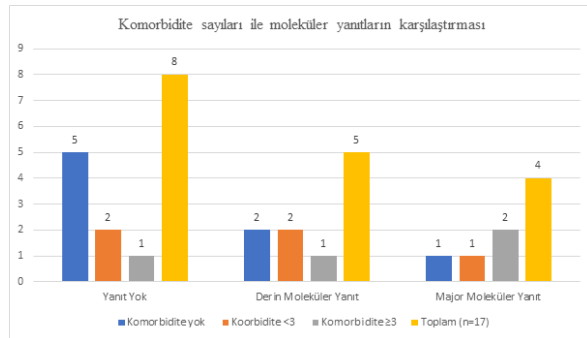
## KML Hastalarında Bosutinib Kullanımı

**Tablo I.** Bosutinib tedavisini ikinci, üçüncü ve dördüncü sıra alan hastaların verilerinin karşılaştırılması

	İkinci Sıra (n=2)		Üçüncü Sıra (n=7)		Dördüncü sıra (n=8)		Toplam (n=17)		p	
	mean±SD	Median (Min-Max)	mean±SD	Median (Min-Max)	mean±SD	Median (Min-Max)	mean±SD	Median (Min-Max)		
Yaş	82±5,66	82 78-86	65,71±18,41	76 31-80	57±13,14	53 42-81	63,53±16,45	66 31-86	0,141	
Cinsiyet (E/K)	0/2		4/3		4/4		8/9		0,351	
Tanı yaşı	73,5±3,54	73,5 71-76	55±17,14	55 27-72	43,38±11,38	45 24-58	51,71±16,32	49 24-76	0,039	
<b>Komorbiditeler, (n)</b>										
HT	0		3		1		4		0,271	
DM	0		2		1		3		0,563	
KAH	0		3		0		3		0,074	
KKY	0		3		0		3		0,074	
KBY	0		1		1		2		0,855	
KCS	0		1		0		1		0,468	
AC Hastalığı	0		1		1		2		0,855	
Behçet	0		0		1		1		0,550	
Tiroid CA	1		0		0		1		0,019	
Akromegali	0		1		0		1		0,468	
<b>Komorbidite sayısı, (n)</b>										
Yok	1		2		5		8		0,516	
<3	1		2		2		5			
≥3	0		3		1		4			
<b>Bosutinib Tedavisine Geçiş Nedeni</b>										
Yanıt Kaybı	1		4		5		10		0,943	
İntolerans	1		3		3		7		0,943	
Son FISH (%)	Negatif	1	0	4	60 (52-86)	5	40 (40-88)	10	52 (20-88)	0,781
	Pozitif	1	20	3	10 (1-53)	3	7	7	11 (1-53)	
Bosutinib Takip Süresi (Ay)	8,5±2,12	8,5 (7-10)	16±18,29	10 (1-53)	21,38±15,02	20 (4-40)	17,65±15,59	11 (1-53)	0,573	
Toplam Takip Süresi (Ay)	107±113,14	107 (27-187)	133,29±69,03	104 (54-252)	168,38±97,6	188,5 (32-281)	146,71±85,23	104 (27-281)	0,600	
Derin Moleküler Yanıt (n)	0		3		2		5		0,429	
Majör Moleküler Yanıt (n)	0		1		3		4			
Tam Hematolojik Yanıt (n)	2		4		6		12			
İshal	Grade 1: 0 Grade 2: 0 Grade 4: 2		Grade 1: 1 Grade 2: 2 Grade 4: 3		Grade 1: 5 Grade 2: 1 Grade 4: 0		Grade 1: 6 Grade 2: 3 Grade 4: 5		0,088	
Allerji	0		1		0		1		0,468	
Ödem	0		0		1		1		0,550	
Plevral Effüzyon	0		1		0		1		0,468	

Mean: ortalama, SD: standart sapma, E: Erkek, K: kadın, HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes Mellitus, KAH: Koroner arter hastalığı, KKY: Konjestif kalp yetmezliği, KBY: Kronik böbrek yetmezliği, AC: Akciğer, CA: Kanser, PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu, FISH: Floresan i-situ hibridizasyon

Moleküler yanıt ve komorbidite sayıları karşılaştırıldığında  $\geq 3$  komorbiditesi olan dört hastanın üçünde moleküler yanıt olduğu gözlemlendi (Şekil 2).



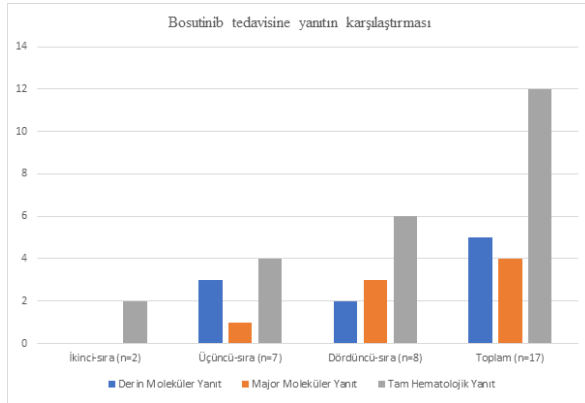
**Şekil 2.**

*Komorbidite sayıları ile moleküler yanıtların karşılaştırılması*

Yan etki profili değerlendirildiğinde beş hastada grade 4 diyare ortaya çıktı ancak hiçbir hastada diyare nedeniyle ilaç tümüyle kesilmedi. Diyaresi olan hastalar destek tedavileri, Bosutinib'e ara verme ve sonrasında 300 mg/gün dozuyla başlayıp önerilen 500 mg/gün doza çıkılarak yönetildi. Bu şekilde doz reduksiyonu yapılarak kademeli şekilde tekrar bosutinib başlanan beş hastamız vardı (Şekil 3).

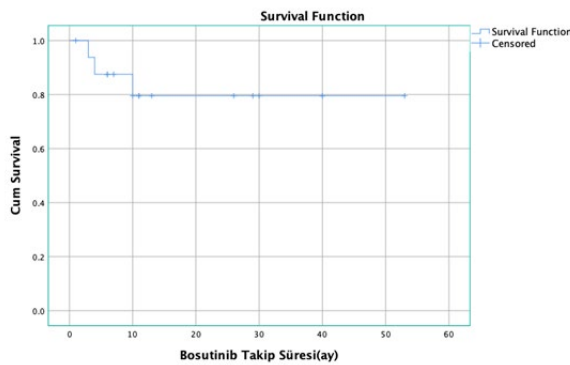
Bir hastada diyare ve buna bağlı akut böbrek yetmezliği, bir hastada grade 1 ödem, bir hastada grade 1 allerjik reaksiyon ve bir hastada da plevral efüzyon ortaya çıktı.

Bir önce kullanılan TKİ'ye yanıtızlık nedeniyle on hastada, intolerans nedeniyle de yedi hastada bosutinib tedavisine geçildi. İki hastada ikinci sıra, yedi hastada üçüncü sıra ve 8 hastada dördüncü sıra Bosutinib tedavisi kullanıldı.



Şekil 3.

Bosutinib tedavisinin başlanma durumuna göre yanıtlı olguların karşılaştırması



Şekil 4.

Hastaların genel sağ kalımı  $43,38 \pm 4,98$  ay (%95 GA: 33,62 – 53,16 ay) olarak gözlemlendi.

İkinci sıra kullanan iki hastanın (Kadın/Erkek:2/0) yaş ortalaması  $82,0 \pm 5,66$  yıl, tanı yaşı ortalaması ise  $73,5 \pm 3,54$  yıldır. KML tanısıyla takipli oldukları süre ortalama 107 ay (min-max: 27-187), tedavi süresi ortalama  $8,5 \pm 2,12$  aydır. İki hastada da majör moleküler yanıt elde edilemedi, ortalama 8,5 ay bosutinib kullanımı ile BCR-ABL'de ortalama %85 oranında düşüş mevcuttu. İki hastada da tam hematolojik yanıt mevcuttu. Her iki hastada tedavi başlangıcında grade 4 diyare ve bir hastada diyareye bağlı prerenal akut böbrek yetmezliği gelişti (Tablo-I). Üçüncü sıra kullanan yedi hastanın (Kadın/Erkek: 3/4) yaş ortalamaları  $65,71 \pm 18,41$  (min-max: 31-80), tanı yaşı  $55 \pm 17,14$  (min-max: 27-72) idi. KML tanısıyla takipli oldukları süre 104 ay (min-max: 54-252 ay), bosutinib ile tedavi süresi ortalama 10 (1-53 ay) aydır. Yanıt değerlendirmesinde dört hasta THY iken, moleküler yanıtlı dört hastadan üçünde DMY (MY 4.5), bir hastada MMY (MY 3.0) mevcuttu. Yan etki değerlendirmesinde, üç hastada grade 4 diyare, bir hastada alerjik cilt reaksiyonu ve bir hastada ise plevral efüzyon görüldü (Tablo-I).

Dördüncü sıra kullanan sekiz hastanın (Kadın/Erkek: 4/4) yaş ortalaması  $57 \pm 13,14$  yıl, tanı yaşı  $43,38 \pm 11,38$  yıldır. KML tanısıyla toplam takip süresi

188,5 ay (32-281 ay), bosutinib ile takip süresi ortalama 20 (min-max 4-40 ay) ay idi. Moleküler yanıtlı beş hasta (iki hastada DMY, üç hastada MMY) ve THY'li altı hasta mevcuttu. Bir hastada göz çevresinde ödem şikâyeti mevcuttu. KML tanısıyla en uzun süre takip edilen 2 hasta 23,4 yıl süre ile takip edilmiş olup bosutinib tedavisi ile en uzun süre takip edilen bir hasta 4,4 yıl süresince bosutinib tedavisi kullanmaktaydı (Tablo-I).

Bosutinib tedavisinin kullanım sırasına göre moleküler ve hematolojik yanıtları Şekil 1'de karşılaştırıldı. Hastaların genel sağ kalımı  $43,38 \pm 4,98$  aydır (%95 GA: 33,62 – 53,16 ay, Şekil 2).

### Tartışma ve Sonuç

Bosutinib tedavisini ikinci, üçüncü ve dördüncü sıra kullanan hastaların kullanım, etki ve yan etki profiline karşılaştırdığımız çalışmamızda ikinci sıra kullanan iki hastamızda anlamlı bir moleküler yanıt gözlenmezken, üçüncü sıra kullanan dört hastada ve dördüncü sıra kullanan beş hastada moleküler yanıt olduğu gözlemlendi. Yan etki olarak diyare, alerjik cilt reaksiyonu, plevral efüzyon ve periorbital ödem gözlenen hiçbir hastada bu yan etkiler ilacın tümüyle kesilmesini gerektirecek düzeyde değildi.

İkinci sıra Bosutinib kullanan imatinib dirençli/intoleran 262 KML hastasının 5 yıllık analizinin yapıldığı bir çalışmada, %60 oranında majör sitogenetik yanıt ulaşılmış, %71 hastada bu yanıt beş yıl boyunca devam etmiştir<sup>6</sup>. Çalışmamızda ortalama 8,5 ay bosutinib kullanımı ile BCR-ABL'de ortalama %85 oranında düşüş mevcuttu ancak MMY elde edilemedi. Hastaların daha uzun süreli takip verileri ile değerlendirilmesi yanıtın yorumu açısından değerli olacaktır.

Üçüncü ve dördüncü sıra Bosutinib kullanan 112 hastanın dört yıllık izlemine değerlendiren bir çalışmada hastaların %40'ında majör sitogenetik yanıt ulaşıldığı ve %32'sinin dört yılın sonunda yanıtının devan ettiği gösterilmiştir<sup>8</sup>. Çalışmamızda üçüncü sıra bosutinib kullanan ve bosutinib ile ortalama 10 ay (1-53 ay) takip edilen grup ile dördüncü sıra Bosutinib alan ve ortalama 20 ay (4-40 ay) takip edilen grupta, daha önceki intolere olunan TKİ ile sağlanmış MMY'nin bosutinib tedavisi altında da devam ettiği gözlemlendi. Önceki TKİ'e yanıt kaybı ile bosutinibe geçilen hastalarda bosutinib tedavisi ile de MMY elde edilemedi (Tablo-I). COVID-19 pandemi döneminde hastaların tedavi uyumlarının bozulması bu tablonun oluşmasına katkı sağlamış olabilir.

Komorbidite sayısı ve moleküler yanıt ilişkisinin değerlendirilmesinde Claudiani ve ark.<sup>9</sup> çalışması ile uyumlu olarak  $\geq 3$  komorbiditesi olan dört hastanın üçünde majör moleküler yanıt olduğu gözlemlendi. Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak Bosutinib

## KML Hastalarında Bosutinib Kullanımı

tedavisinin çoklu komorbiditesi olan hastalarda güvenli ve etkin bir şekilde kullanılabilceği saptandı.

Bosutinib tedavisi altında üç hastamız exitus oldu. Seksen-altı yaşındaki kadın hastamız kalça kırığı operasyonuna bağlı gelişen komplikasyonlar nedeniyle kaybedilirken, 79 ve 68 yaşındaki iki erkek hastamız COVID-19 enfeksiyonu sonucu kaybedildi. Bosutinib tedavisi altında ortanca (min-max) 11 (1-53) ay takip edilen 17 hastanın üçü (%17,6) vefat etti. Claudani ve ark.<sup>9</sup> yaptığı çalışmada hastaların %13'ünün kaybedildiği raporlanmıştır. Bizdeki mortalite oranının daha yüksek olması toplam hasta sayısının daha az olmasından, hastaların Bosutinib'i nispeten daha geç basamaklarda kullanmasından ve COVID-19 pandemisi ilişkili artmış mortalite oranından kaynaklanıyor olabilir.

Bosutinib diğer ikinci ve üçüncü nesil TKI'lere göre, kardiyovasküler olaylar da dahil daha düşük yan etki profiline sahiptir. En yaygın olarak hafif ve yönetilebilir gastrointestinal yan etkileri olduğu raporlanmıştır<sup>5,6,10</sup>. Literatürle benzer şekilde çalışmamızda beş hastada grade 4 diyare meydana geldi. Hiçbir hastada diyare nedeniyle ilaç tamamen kesilmezken vakalar destek tedavisi, ilaca ara verilmesi ve sonrasında düşük doz başlanarak optimal doza çıkarılarak yönetildi.

Sonuç olarak; bosutinib tedavisi rutin pratikte ikinci sıra, üçüncü sıra ve dördüncü sıra kullanımda güvenli yan etki profili ve stabil moleküler yanıt sağlaması açısından KML hastalarında tercih edilebilir bir molekül olarak düşünülmelidir.

### Etik Kurul Onay Bilgisi

Onaylayan Kurul: Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu  
Onay Tarihi: 16 Haziran 2021  
Karar No: 2021-8/8

### Araştırmacı Katkı Beyanı

Fikir ve tasarım: T.G.K., V.Ö., F.Ö.; Veri toplama ve işleme: T.G.K., İ.E.P., T.E., C.Y., S.Ç., B.O., Ö.C., F.Ç.H.; Analiz ve verilerin yorumlanması: T.G.K., F.Ö., V.Ö., R.A.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: T.G.K., V.Ö., F.Ö.

### Destek ve Teşekkür Beyanı

Yazarların destek ve teşekkür beyanı yoktur.

### Çıkar Çatışması Beyanı

Yazarların çıkar çatışması beyanı yoktur.

## Kaynaklar

1. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, Schiffer C, Apperley JF, Cervantes F, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020;34(4):966-84
2. Chereda B, Melo JV. Natural course and biology of CML. *Ann Hematol*. 2015;94 Suppl 2:S107-21
3. Pettit K, Rezazadeh A, Atallah EL, Radich J. Management of Myeloproliferative Neoplasms in the Molecular Era: From Research to Practice. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. 2022(42):1-19
4. Kota V, Brummendorf TH, Gambacorti-Passerini C, Lipton JH, Kim D-W, An F, et al. Efficacy and safety following bosutinib dose reduction in patients with Philadelphia chromosome-positive leukemias. *Leukemia Research*. 2021;111
5. Cortes JE, Gambacorti-Passerini C, Deininger MW, Mauro MJ, Chuah C, Kim DW, et al. Bosutinib Versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia: Results From the Randomized BFORE Trial. *J Clin Oncol*. 2018;36(3):231-7
6. Gambacorti-Passerini C, Cortes JE, Lipton JH, Dmoszynska A, Wong RS, Rossiev V, et al. Safety of bosutinib versus imatinib in the phase 3 BELA trial in newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia. *American Journal of Hematology*. 2014;89(10):947-53
7. Baccarani M. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2006;108(6):1809-20
8. Brummendorf TH, Cortes JE, Khoury HJ, Kantarjian HM, Kim DW, Schafhausen P, et al. Factors influencing long-term efficacy and tolerability of bosutinib in chronic phase chronic myeloid leukaemia resistant or intolerant to imatinib. *British Journal of Haematology*. 2015;172(1):97-110
9. Claudiani S, Janssen JJWM, Byrne J, Smith G, Blijlevens N, Raghavan M, et al. A retrospective observational research study to describe the real-world use of bosutinib in patients with chronic myeloid leukemia in the United Kingdom and the Netherlands. *European Journal of Haematology*. 2022;109(1):90-9
10. Khoury HJ, Gambacorti-Passerini C, Brummendorf TH. Practical management of toxicities associated with bosutinib in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia. *Annals of Oncology*. 2018;29(3):578-87





## Erişkinde Nadir Hastalıklardan Langerhans Hücreli Histiositoz: 22 Yıllık Tek Merkez Deneyimi

Tuba ERSAL, Vildan ÖZKOCAMAN, Cumali YALÇIN, Bedrettin ORHAN, Ömer CANDAR, Sinem ÇUBUKÇU, Tuba Güllü KOCA, Rıdvan ALİ, Fahir ÖZKALEMKAŞ

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

### ÖZET

Langerhans hücreli histiositoz (LHH) erişkinde nadir rastlanılan multi-sistemik (MS) ve heterojen bir hastalıktır. Erişkin hastaya yaklaşım ve tedavisiyle ilgili veri oldukça azdır. Bu çalışmada Mart 2000 ile Mart 2022 tarihleri arasında merkezimize sevk edilen LHH'li 16 erişkin hastayı retrospektif olarak inceledik. Hastaların %68,7'si erkek ve ortalama yaş 30,5 yıl idi. Tanıda hastaların %50'sinde tek bölgede, %50'sinde MS tutulumu vardı. Riskli organ tutulumu 3 hastada (%18,75) mevcuttu. En çok tutulan alanlar kemik ve akciğer (%43,75), sonrasında ise santral sinir sistemi (SSS) (%31,25) idi. Sistemik tedavi endikasyonu olan 8 hastanın tamamına birinci sırada vinorelbin ve steroid tedavisi verildi. Diğer hastalara cerrahi eksizyon veya radyoterapi uygulandı. Tedaviye tam yanıt oranı %37,5, kısmi yanıt oranı %37,5 idi. Hastaların 3'ü (%18,75) nüks etti. Tek bölge tutulumu olan hastaların hepsi hayatta ve nüks gelişmedi. On bir hasta ise halen hayattadır. Median genel sağkalıma (OS) ulaşılamadı, 3 yıllık OS %79,8 idi. Otuz yaş üzerindeki hastaların sağkalımı daha düşük bulundu. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0.2$ ). MS hastalığı olanların median OS verileri daha kötüydü (48 aya karşı ulaşılamadı,  $p=0.02$ ). Tanı yaşının 30'un üzerinde olması ve SSS tutulumu bulunması daha düşük OS ile ilişkiliydi ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi. Dalak ve karaciğer tutulumu olan hastalarda hızlı hastalık progresyonu ya da tedaviye refrakterlik izlendi. Özellikle kötü prognostik özellikleri olan hastalara birinci basamakta vinblastin/steroid bazlı tedaviler yetersiz kalabilir. Erişkin LHH'da klinik ve prognostik özelliklerinin daha iyi belirlenebilmesi, uygun tedavi stratejilerinin geliştirilmesi için çok merkezli, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Erişkin. Langerhans hücreli histiositoz. BRAF.

### Langerhans Cell Histiocytosis, a Rare Disease in Adults: 22 Years of Single Center Experience

#### ABSTRACT

Langerhans cell histiocytosis (LCH) is a rare, multisystemic, and heterogeneous disease seen in adults. There is very little data on how to approach and the treatment of the adult patient. In this study, we retrospectively analyzed 16 adult patients with LCH who were referred to our center between March 2000 and March 2022. 68.7% of the patients were male, and the median age was 30.5 years. At the time of diagnosis, 50% of the patients had a single site, and 50% had multisystemic (MS). Risk organ involvement was present in 3 patients (18.75%). The most involved areas were bone and lung (43.75%), followed by the central nervous system (CNS) (31.25%). All eight patients with indications for systemic treatment were given vinorelbine and steroid treatment in the first line. Other patients underwent surgical excision or radiotherapy. The response rate to treatment was 37.5%, and the partial response rate was 37.5%. 3 (18.75%) of the patients relapsed. All patients with single-site involvement survived and did not relapse. Eleven patients are alive. Median overall survival (OS) was not achieved; 3-year OS was 79.8%. Survival of patients over 30 years of age was found to be lower. However, this difference was not statistically significant ( $p=0.2$ ). Those with MS had worse median OS data (48 months vs. unavailable,  $p=0.02$ ). Age at diagnosis over 30 and CNS involvement was associated with lower OS, but this was not statistically significant. Rapid disease progression or refractoriness to treatment was observed in patients with spleen and liver involvement. Especially in patients with poor prognostic features, vinblastine/steroid-based treatments may be insufficient in primary care. Multicenter, prospective studies are needed better to determine the clinical and prognostic features of adult LCH and to develop appropriate treatment strategies.

**Keywords:** Adult. Langerhans cell histiocytosis. BRAF.

**Geliş Tarihi:** 26.Ağustos.2022  
**Kabul Tarihi:** 30.Kasım.2022

Tuba ERSAL  
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD,  
Hematoloji BD., Bursa.  
Tel.: 0506 711 76 85  
E-posta: tubaersal@uludag.edu.tr

#### Yazarların ORCID Bilgileri:

Tuba ERSAL: 0000-0001-5419-3221  
Vildan ÖZKOCAMAN: 0000-0003-0014-7398  
Cumali YALÇIN: 0000-0002-5129-2977  
Bedrettin ORHAN: 0000-0003-3970-2344  
Ömer CANDAR: 0000-0001-7602-6926  
Sinem ÇUBUKÇU: 0000-0001-9623-8096  
Tuba GÜLLÜ KOCA: 0000-0003-4168-2821  
Rıdvan ALİ: 0000-0001-6486-3399  
Fahir ÖZKALEMKAŞ: 0000-0001-9710-134X

Langerhans hücreli histiyositoz (LHH), en sık kemikleri ve cildi etkileyen neoplastik bir histiyositozdur. Kemik iliği, karaciğer, dalak, akciğerler, merkezi sinir sistemi ve diğer organları da tutabilir. Histiyositik bozukluklar LHH ve Langerhans dışı histiyositoz olarak kategorize edilir. Tarihsel olarak eozinofilik granüloma (kemikte soliter kitle veya yaygın tutulum), Hand-SchüllerChristian hastalığı ve Letterer-Siwe hastalığı etiyolojileri bilinmeyen, histiyosit kökenli hastalıklar olduğundan histiyositozis-X adı altında toplanmışlardır<sup>1</sup>. LHH nadirdir, ancak çocuklarda (özellikle küçük çocuklarda) yetişkinlerden çok daha yaygındır. İnsidansı çocuklarda yaklaşık 4.6/1000000 iken erişkinlerde 1-2/1000000'dur<sup>2</sup>. LHH'nin CD1a+/CD207(langerin) + neoplastik hücreleri kemik iliği miyeloid dendritik hücrelerinden gelişir. BRAF V600E mutasyonu vakaların yarısından fazlasında mevcuttur<sup>3-5</sup>. Son kanıtlar (LHH-III Trial of the Histiosit Society'nin yayınlanmamış ön verileri), 12 aylık tedavi süresinin, 6 aylık toplam tedaviye kıyasla reaktivasyon oranını azalttığını göstermektedir. Tam anında multi-sistemik (MS) tutulumu olan LHH'li hastaların klinik seyri değişken olabilir. Riskli organ tutulumu olmayanlar ve standart başlangıç tedavisine yanıt veren riskli organ (karaciğer, dalak ve hematopoietik sistem) tutulumu olanlar, uzun süreli sağkalım için mükemmel bir şansa sahiptir. Prednizon (PRED) ve vinblastin (VBL) kombinasyonunun minimal toksisite<sup>6-8</sup> ile etkili tedavi olduğu kanıtlanmıştır ve bu nedenle sistemik tedavinin endike olduğu hastalar için başlangıç tedavisidir. Tedavinin ilk 6 haftasında yanıt vermeyen, özellikle klinik progresyonu belirgin olan riskli organ tutulumu olan hastalar kötü prognoza sahiptir<sup>7,9,10</sup>. Bu hastalarda erken dönemde tedavinin yoğunlaştırılması gerekir. Yanıt değerlendirilmesi 2-3 kür kemoterapiden sonra yapılır<sup>11</sup>.

LHH esas olarak çocukları etkilediği varsayılan nadir bir hastalıktır. Çocuklarla ilgili hastalık özellikleri daha iyi tanımlanmasına rağmen yetişkin hastaların klinik özellikleri, standart bir tedavi yaklaşımı, tedavi sonuçları ve hastalığa yaklaşım ile ilgili olarak kanıt dayalı veri oldukça azdır. Bu nedenle biz de Mart 2000'den Mart 2022'e kadar hematoloji kliniğimize sevk edilen LHH tanılı 16 yetişkin hastayı geriye dönük olarak inceledik.

## Gereç ve Yöntem

*Hastalar:* Mart 2000 ile Mart 2022 tarihleri arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Kliniği'ne sevk edilen LHH tanılı 16 yetişkin hastayı geriye dönük olarak inceledik. Çalışmaya 18 yaş altı olan ve primer pulmoner LHH tanılı hastalar alınmadı. Bu çalışma, Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Üniversitesi klinik araştırmalar etik kurul tarafından onaylandı.

*Tanı ve klinik değerlendirme:* On altı hastaya histopatolojik bulgulara ve CD1a ve CD207'nin immünohistokimyasal ekspresyonuna dayanarak LHH teşhisi kondu. Tüm hastalar tam bir fizik muayene, laboratuvar testleri ve radyografik değerlendirme [manyetik rezonans (MR), bilgisayarlı tomografi (BT) ve pozitron emisyon tomografi (PET-BT)] yoluyla yeniden değerlendirildi. Gerekirse galyum-67 sintigrafisi de yapıldı.

Hastalar herhangi bir organda tek lezyonu olan tek odaklı, herhangi bir organda çoklu lezyonu olanlar tek sistem çok odaklı ve  $\geq 2$  organ/sistem tutulumu olanlar MS olmak üzere 3 kategoriye ayrıldı. Riskli organlar karaciğer, dalak ve hematopoietik sistem olarak tanımlandı.

*BRAF-V600E analizi:* Parafin blok örneğinden (veya periferik kan plazmasından) izole edilen DNA materyalinden, BRAF geni V600E mutasyonu Real time PCR yöntemi ile çalışılmıştır.

*Tedavi ve sonuçlar:* Sistemik tedaviye ihtiyaç duyan hastalar için birinci basamak tedavi olarak vinorelbin/prednizonon temelli tedavi uygulandı. Lokal tedavi olarak da radyoterapi ve total cerrahi eksizyon uygulandı.

*İstatistiksel analiz:* Veriler ve sağkalım arasındaki ilişkide normal dağılım gösterenler için Pearson, normal dağılım göstermeyenler için Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır. Olaysız sağkalım (EFS) ve genel sağkalım (OS), tedavinin başlangıcından hastalık progresyonuna veya ölümüne kadar veya son takibe kadar hesaplandı. EFS ve OS, Kaplan-Meier yöntemi kullanılarak tahmin edildi ve log-rank analizi ile karşılaştırıldı. Ortak değişkenlerin sonuçlar üzerindeki etkisini değerlendirmek için Cox modelleri kullanıldı. p değeri <0.05 anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Merkezimize 22 yıllık süreçte 16 hasta LHH tanısı ile sevk edildi. Hastaların tanı anındaki ortanca yaş 30,5 yıl (20-60 yıl) olup %68,7'si erkekti. Dokuz hastada (%56,25) tek bölge tutulumu mevcuttu; 7 hastada (%43,75) MS hastalık saptandı. Üç hastada riskli organ tutulumu mevcuttu. Görüntüleme olarak hastaların %43.75'inde (n:7) BT, %37.5'unda (n:6) PET-BT, %31.25'inde (n:5) MR, %6.25'inde (n:1) sintigrafi ve %6.25'inde (n:1) de düz grafi çekildi. Tutulu alanlar Şekil 1'de özetlenmiştir. Hastalarda en sık kemik ve akciğer tutulumu (%43.75) sonrasında ise santral sinir sistemi (SSS) tutulumu (%31.25) mevcuttu. SSS tutulumu olan 5 hastanın 1'inde «empty» sella, 2'sinde hipofizde kitle lezyonu vardı. Üç hastada ise diabetes insipidus (DI) bulguları mevcuttu. SSS tutulumu olan hastaların 2'si (%75'i) eksitus oldu. Diğerleri ise vemurafenib ile kısmi yanıtli

## Langerhans Hücreli Histiositoz

olup hayattadır. Hastaların ancak 4'ünde periferik kandan BRAF V600E mutasyonu çalışılabilir ve %20'sinde (n:1) pozitiflik saptandı. Hasta ve hastalık özellikleri Tablo I'de gösterilmiştir. Hastaların tanıdaki laboratuvar verileri ve sağkalım süreleri ile olan ilişkisi Tablo II'de gösterilmiştir.

**Tablo I.** Hasta ve hastalık özellikleri

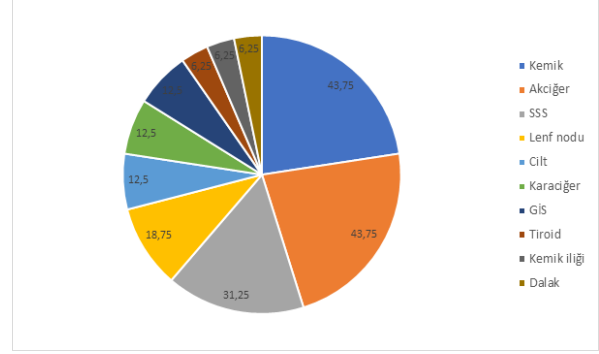
Hasta özellikleri	n	%
Hasta sayısı	16	100
Cinsiyet		
Kadın	5	31.3
Erkek	11	68.7
Başlangıç semptomu		
Baş ağrısı	3	18.75
Kemik ağrısı	9	56.25
Cilt lezyonu	2	12.5
Poliüri-polidipsi	1	6.25
Denge bozukluğu	1	6.25
Hastalık sınıflaması		
MS	8	50
Tek sistem tutulumlu	8	50
Tek odaklı	6	37.5
Çok odaklı	2	12.5
Litik kemik lezyonu	7	43.75
Tek	3	18.75
Multiple	4	25
BRAF <sup>V600E</sup> mutasyonu		
Pozitif	1	6.25
Negatif	3	18.75
Bilinmiyor	12	75

Kısaltmalar: MS: multi sistemik.

**Tablo II.** Laboratuvar bulguları ile sağkalım arasındaki ilişki

Laboratuvar değişkenleri	Median	Min.-maks.	p
Hemoglobin (g/dL)	13.3	9.37-17.9	0.387
Lökosit ( $\times 10^9$ /L)	8.8	5.2-17	0.261
Nötrofil ( $\times 10^9$ /L)	5.4	2.9-13.3	0.196
Lenfosit ( $\times 10^9$ /L)	2.4	1.0-4.9	0.325
Monosit ( $\times 10^9$ /L)	0.6	250-1080	0.138
Trombosit ( $\times 10^9$ /L)	295	160-580	0.99
CRP (mg/dL)	1.3	0.7-13.7	0.434
LDH (U/L)	166	129-351	0.301
B2M (mg/dL)	1732	960-3218	0.364
Albümin (g/L)	4.5	2.5-4.8	0.195
ALP (U/L)	77	70-899	0.336
Kalsiyum (mg/dL)	9.1	8.7-10	0.093
Feritin ( $\mu$ g/L)	145	9-309	0.425

Kısaltmalar: CRP: C-reaktif protein, LDH: laktatdehidrogenaz, B2M: Beta 2 mikroglobülin, ALP: alkalen fosfataz  
\*p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilir.



**Şekil 1.**  
Tutulu alan oranları

Sistemik tedavi endikasyonları, hastalığın MS olması ve semptomatik SSS tutulumunun olmasıydı. Onaltı hastanın 8'ine (%50) lokal tutulum nedeni ile cerrahi eksizyon veya radyoterapi (RT) uygulandı. Bunlardan 5 hastaya sadece cerrahi eksizyon, 3 hastaya ise tek başına RT uygulanmıştı. Lokal hastalığı olan hastaların tamamı yanıtı olup hayattadırlar. RT 7 hastaya uygulandı. Bunlardan 4'ü kemoterapi ile kombine olarak aldı. Hastaların 8'ine (%50) de sistemik tedavi verildi. Birinci basamak sistemik tedavi olarak 8 hastaya VLB+PRED tedavisi önce remisyona indüksiyonu olarak 6 kür, sonra 12 ay idame tedavisi olarak uygulandı. Kemoterapi uygulanan 7 hastanın 3'ünde tam yanıt (TY), 2'inde kısmi yanıt (KY) alındı. Hastaların 1'inde yanıtızlık mevcuttu. Bir hastada ise erken kayıp nedeni ile tedavi yanıtı değerlendirilemedi. Hastaların 3'ünde (%37.5) nüks saptandı. Bu hastalarda 2'si ilk tedaviden 1 yıl sonra, 1 hasta ise 2 yıl sonra nüks etti. İkinci sıra tedavi olarak kladribin, sitarabin ve vemurafenib tedavileri uygulandı. Ayrıca Dİ'li 3 hastaya da antiödematik hormon (ADH) analogu tedavisi uygulandı. Uygulanan tedavi ve tedavi yanıtları Tablo III'de özetlenmiştir. Hastaların 5'i (%31.25) eksitus oldu. Eksitus olan hastaların tamamı MS hastalığı ve riskli organ tutulumu olan hastalar idi. Hastaların biri tedavinin erken döneminde sepsisten kaybedildi. Biri ilk sıra tedaviye 2 yıl yanıtı kaldıktan sonra nüks etti ve kladribin tedavisi sırasında eksitus oldu. Biri çoklu kurtarma tedavilerine (vemurafenib, kladribin, imatinib, hidroksiüre, kobimetinib) rağmen primer refrakter kabul edildi ve 51 ay sonra hastalık progresyonuyla kaybedildi. Bir hastamız KT+RT'ye kısmi yanıtı iken SSS progresyonu ile eksitus oldu. Sonucu hasta ise yine KT'ye kısmi yanıtı iken hastalık progresyonuyla kaybedildi. On bir hasta (%68,75) hayatta olup bunların bir tanesi vemurafenib tedavisi ile kısmi yanıtı olarak takip edilmektedir. Median OS'e ulaşamadı (aralık 5-112 ay) ve 3 yıllık OS %79.8, 5 yıllık OS %57 idi. Otuz yaş üzerindeki hastaların sağkalımı daha düşük bulundu. Otuz yaş altı hastaların median OS'sine ulaşamamışken (7-112 ay) 30 yaş üzeri hastalarda median OS 48ay (5-97) idi.

Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0.2$ ). Median EFS'e ulaşamadı. İki yıllık ve 3 yıllık EFS sırasıyla %67 ve %59 idi. MS hastalığı olanların OS verileri MS hastalığı olmayanlara göre anlamlı olarak daha kötüydü ( $p=0.02$ ). OS ve EFS sonuçları Tablo IV'de gösterilmiştir.

**Tablo III.** Tedavi ve tedaviye yanıt durumu

Değişkenler	n	%
Birinci sıra tedavi	16	100
Sistemik KT (vinblastin+steroid)	4	25
RT	3	18.75
Sistemik KT+RT	4	25
Cerrahi rezeksiyon	5	31.25
Yanıt durumu	8	50
TY	3	37.5
KY	3	37.5
Yanıtız	1	12.5
Değerlendirilemeyen	1	12.5
Nüks		
Var	3	18.75
Yok		
Son durum		
Hayatta	11	68.7
Eksitus	5	31.3

Kısaltmalar: KT: kemoterapi, RT: radyoterapi, TY: tam yanıt, KY: kısmi yanıt.

**Tablo IV.** OS ve EFS verileri

Değişkenler	Median (ay)/%	Min-maks (ay)	p
Genel OS	Ulaşılamadı	5-112	
3 yıllık OS	%79.8		
5 yıllık OS	%57		
<30 yaş OS	Ulaşılamadı	7-112	0.2
>30 yaş OS	48	5-97	
MS hastalığında OS	48	7-91	0.02*
Tek organ tutulumlu hastalığında OS	Ulaşılamadı	5-97	
SSS tutulumu olanlarda OS	48	5-97	0.18
SSS tutulumu olmayanlar OS	Ulaşılamadı	7-112689512	
EFS	Ulaşılamadı	5-112	
2 yıllık EFS	%67		
3 yıllık EFS	%59		

Kısaltmalar: OS: genel sağkalım, EFS: olaysız sağkalım, MS: multi sistemik.  
\* $p<0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilir.

## Tartışma ve Sonuç

Bu çalışmada 2000-2022 yılları arasında LHH/EG tanısı almış 16 hastanın klinik özellikleri, aldıkları tedaviler, tedavi sonuçları ve sağkalımları retrospektif olarak değerlendirildi.

Çalışmamızda erkek kadın oranı literatürle uyumlu olacak şekilde yaklaşık 2:1 idi. Hastaların çoğunda (%56.25) tek bölge tutulumu vardı. En fazla tutulan alanlar kemik ve akciğer olup üçüncü sırada SSS vardı. Riskli organ tutulumu oranı %18.75 (n:3) idi.

LHH'de litik kemik lezyonları hastaların %30-50'sinde görülebilir<sup>12,13</sup>. Sıklıkla kafatası ve diş bölgelerini tutar. Tutulan diğer bölgeler ise pelvis, omurlar, kaburgalar ve ekstremitelerdir<sup>14,15</sup>. 18F-florodeoksiglukoz (FDG) pozitron emisyon tomografi bilgisayarlı tomografisi (FDG-PET/BT), kemik lezyonu tespiti için oldukça hassastır ve BT ve MRI gibi diğer görüntüleme çalışmalarından üstündür<sup>16</sup>. Bizim çalışmamızdaki 16 hastanın 7'sinde (%43.75) litik kemik lezyonu saptandı. Bunların 3'ü tek lezyon, 4'ü multiple lezyon şeklindeydi. Bunları tespitinde 4 hastada PET-BT 3 hastada ise BT kullanıldı.

Kemik iliği tutulumu da olabilir ancak sıklığı bilinmemektedir<sup>17</sup>. Bizim hastalarımızda literatürle uyumlu olarak kemik iliği tutulumu oldukça nadir idi (n:1).

Dalak ve karaciğer tutulumu erişkin hastaların yaklaşık %10-15'inde bildirilmiştir<sup>18</sup>. Karaciğer tutulumu parankimal infiltrasyonlu erken evre hastalık (hepatomegali, tümörlü nodüller, hafif kolestaz) ve hızla son evre karaciğer yetmezliğine ilerleyebilen ve geç evre sklerozan kolanjit benzeri hastalık (şiddetli kolestaz) olarak iki şekilde ortaya çıkabilir<sup>19</sup>. Bizim serimizde de dalak tutulumu %6.25 (n:1) karaciğer tutulumu %12.5 (n:2) olmak üzere nadir saptandı. Bir hastamızda hızla karaciğer yetmezliği tablosu gelişti ve karaciğer tutulumu histopatolojik olarak kanıtlandı. Hasta sistemik tedaviye rağmen hızla kötüleşti ve eksitus oldu. Karaciğer tutulumu olan diğer hastada ise MS hastalığına sahipti. Çoklu KT'lere rağmen refrakter seyretti ve eksitus oldu.

Literatürde izole cilt tutulumu %5-10 ve MS hastalığının parçası olarak da %20-50 oranında görülmektedir<sup>13,20</sup>. Bizim serimizde cilt tutulumu %12.5 (n:2) idi ve iki hastada da MS hastalığının bir parçasıydı.

Tek odaklı LHH yetişkinlerde sıklıkla tedavi edilebilir ve birçok olguda lokal tedaviler yeterli olabilir<sup>21</sup>. Hastalığın konumuna bağlı olarak cerrahi rezeksiyon tercih edilebilir. Lokal tedavilere (hipofiz, SSS, kalp) uygun olmayan tek odaklı hastalık, sistemik tedavilerle çok sistemli hastalığa benzer şekilde tedavi edilmelidir. RT, sınırlı sayıda lezyonu olan (<3) semptomatik kemik hastalığı için etkili bir seçenektir<sup>18</sup>. Bizim çalışmamızdaki tek bölge tutulumu olan 8 hastanın 5'ine sadece cerrahi eksizyon, 3'üne de sadece RT uygulandı. Hepsinde TY elde edildi.

Tek sistem multifokal ve MS hastalığının optimal tedavisi, prospektif çalışmaların azlığı nedeniyle erişkin LHH'de net değildir. Bunlar genel olarak vinka

## Langerhans Hücreli Histiositoz

alkaloid/steroid bazlı ve antimetabolit bazlı (kladribin, sitarabin) rejimler olmak üzere 2 gruba ayrılabilir. Vinka alkaloid/steroid bazlı tedaviye yanıt oranları genellikle yüksek (%70-80) olmasına rağmen, başarısızlık/nüks oranları %40-80'dir<sup>22,23</sup>. Prospektif bir çalışmada metotreksat+sitarabin rejimi ile %88'lik yanıt sağlanmış ve 3 yıllık progresyon oranı %32 saptanmıştır<sup>20</sup>. Retrospektif çalışmalar, kladribini birinci sırada veya nüks sırasında alan hastalarda yüksek yanıt oranlarını (%79-90) bildirmiştir<sup>24,25</sup>. Klofarabinin de refrakter pediatrik LHH'de etkinliği gösterilmiştir<sup>26</sup>. Diğer sistemik tedaviler (bisfosfonatlar, immünomodülatör ilaçlar, hidroksiüre, oral düşük doz metotreksat, hematopoetik kök hücre nakli, BRAF inhibitörleri) küçük seriler ve olgu sunumları şeklinde bildirilmiştir.

Çalışmamızda tedavi endikasyonu hastaların %50'sinde (n:8) mevcuttu ve tamamına birinci basamak tedavi olarak VBL+PRED tedavisi indüksiyon ve idame tedavisi olarak uygulandı. Bu 8 hastanın 4'üne kombine RT de verildi. Bu tedavi ile genel yanıt oranı (GYO) %75, TY %37.5 ve KY %37.5 idi. Genel hasta popülasyonunda ise GYO %87,5, TY %68,75, KY %18,75 idi.

Median OS'e ulaşamadı (5-112 ay) ve 3 yıllık OS %79,8, 5 yıllık OS %57 idi. Otuz yaş üzerindeki hastaların sağkalımı daha düşük bulundu. Otuz yaş altı hastaların median OS 'sine ulaşamamışken (7-112 ay), 30 yaş üzeri hastalarda median OS 48ay (5-97 ay) idi. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.2). Ayrıca MS hastalığı olanların OS verileri MS hastalığı olmayanlara göre anlamlı olarak daha kötüydü (p=0.02).

Median takip süresinde 16 hastanın 3'ü (%18.75) nüks etti. Nüks olguların hepsi MS hastalığı olanlardı. Tedavi başarısızlığı olan veya nükseden hastalarda 2. sıra tedavi seçeneklerimiz kladribin, sitozin arabinozid ve vemurafenib oldu. Yanıt sağlanamayan primer refrakter bir olgumuza hidroksiüre, imatinib, klofarabin, kobimetinib verilmesine rağmen yanıt alınmadı. Üç hastada vemurafenib kullandık (Merkezimizde o dönemde BRAFV600E mutasyonu bakılmadığından endikasyon dışı onam alınarak vemurafenib başlandı. Sonraki süreçte elde edilen BRAF mutasyon sonuçlarında hastalardan birinde pozitiflik diğer ikisinde negatiflik saptandı). İki hasta (biri BRAF pozitif) kısmi yanıtla, bir hasta ise yanıtızsıdı. Tek bölge tutulumu olan hastaların hepsi hayatta ve nüks yaşanmadı. Nüks oranının literatüre göre düşük saptanmasının vaka sayısının az olması ve tek bölge tutulumlu hasta sayısının fazla olmasından kaynaklandığını düşünüyoruz.

Bu çalışmanın en büyük sınırlamaları tek merkezli retrospektif bir çalışma olması, olgu sayısının az olması ve hastaların az bir kısmından BRAF mutasyonu bakılabildiği.

Sonuç olarak, çalışmamızda MS hastalık bulunması mortalite ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkili saptandı. MS hastalığı olanlarda prognoz daha kötüydü. Tanı yaşının 30'u üzerinde olması ve SSS tutulumu bulunması da daha düşük OS ile ilişkiliydi ancak bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Dalak ve karaciğer tutulumu olan hastalarda hızlı hastalık progresyonu ya da tedaviye refrakterlik izlendi. Tedaviye yanıt oranı MS hastalığı oranlarda TY oranı oldukça düşüktü (%37,5). Özellikle kötü prognostik özellikleri olan, yüksek riskli olduğu düşünülen hastalara birinci basamakta vinblastin/steroid bazlı tedaviler yetersiz kalabilir. Erişkin MS LHH'da klinik ve prognostik özelliklerinin daha iyi belirlenebilmesi, erişkin hastalara uygun yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesi için çok merkezli, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

### Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu  
Onay Tarihi: 08/06/2022  
Karar No:2022-12/11

### Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: T.E., V.Ö., F.Ö.; Veri toplama ve işleme: T.E., S.Ç., T.G.K.; Analiz ve verilerin yorumlanması: F.Ö., V.Ö., R.A.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: T.E., C.Y., B.O., Ö.C.

### Destek ve Teşekkür Beyanı

Makale yazarlarının destek ve teşekkür beyanı yoktur.

### Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

## Kaynaklar

1. Lichtenstein L. Histiocytosis X; integration of eosinophilic granuloma of bone, Letterer-Siwe disease, and Schüller-Christian disease as related manifestations of a single nosologic entity. *AMA Arch Pathol.* 1953;56(1):84-102.
2. Allen CE, Merad M, McClain KL. Langerhans-Cell Histiocytosis. *The New England journal of medicine.* 2018;379(9):856-68.
3. Berres ML, Lim KP, Peters T, Price J, Takizawa H, Salmon H, et al. BRAF-V600E expression in precursor versus differentiated dendritic cells defines clinically distinct LCH risk groups. *J Exp Med.* 2014;211(4):669-83.
4. Allen CE, Li L, Peters TL, Leung HC, Yu A, Man TK, et al. Cell-specific gene expression in Langerhans cell histiocytosis lesions reveals a distinct profile compared with epidermal Langerhans cells. *J Immunol.* 2010;184(8):4557-67.
5. Luche H, Ardouin L, Teo P, See P, Henri S, Merad M, et al. The earliest intrathymic precursors of CD8α(+) thymic dendritic cells correspond to myeloid-type double-negative 1c cells. *Eur J Immunol.* 2011;41(8):2165-75.
6. Gadner H, Heitger A, Grois N, Gatterer-Menz I, Ladisch S. Treatment strategy for disseminated Langerhans cell histiocytosis. DAL HX-83 Study Group. *Med Pediatr Oncol.* 1994;23(2):72-80.
7. Gadner H, Grois N, Pötschger U, Minkov M, Aricò M, Braier J, et al. Improved outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis is associated with therapy intensification. *Blood.* 2008;111(5):2556-62.
8. McClain KL. Drug therapy for the treatment of Langerhans cell histiocytosis. *Expert Opin Pharmacother.* 2005;6(14):2435-41.

9. Minkov M, Grois N, Heitger A, Pötschger U, Westermeier T, Gadner H. Response to initial treatment of multisystem Langerhans cell histiocytosis: an important prognostic indicator. *Med Pediatr Oncol.* 2002;39(6):581-5.
10. Gadner H, Grois N, Arico M, Broadbent V, Ceci A, Jakobson A, et al. A randomized trial of treatment for multisystem Langerhans' cell histiocytosis. *J Pediatr.* 2001;138(5):728-34.
11. Girschikofsky M, Arico M, Castillo D, Chu A, Doberauer C, Fichter J, et al. Management of adult patients with Langerhans cell histiocytosis: recommendations from an expert panel on behalf of Euro-Histio-Net. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2013;8(1):72.
12. Goyal G, Hu M, Young JR, Vassallo R, Ryu JH, Bennani NN, et al. Adult Langerhans cell histiocytosis: A contemporary single-institution series of 186 patients. *Journal of Clinical Oncology.* 2019;37(15\_suppl):7018-.
13. Aricò M, Girschikofsky M, Génèreau T, Klersy C, McClain K, Grois N, et al. Langerhans cell histiocytosis in adults. Report from the International Registry of the Histiocyte Society. *Eur J Cancer.* 2003;39(16):2341-8.
14. Howarth DM, Gilchrist GS, Mullan BP, Wiseman GA, Edmonson JH, Schomberg PJ. Langerhans cell histiocytosis: diagnosis, natural history, management, and outcome. *Cancer.* 1999;85(10):2278-90.
15. Kilpatrick SE, Wenger DE, Gilchrist GS, Shives TC, Wollan PC, Unni KK. Langerhans' cell histiocytosis (histiocytosis X) of bone. A clinicopathologic analysis of 263 pediatric and adult cases. *Cancer.* 1995;76(12):2471-84.
16. Obert J, Vercellino L, Van Der Gucht A, de Margerie-Mellon C, Bugnet E, Chevret S, et al. (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography in the management of adult multisystem Langerhans cell histiocytosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017;44(4):598-610.
17. Kim HK, Park CJ, Jang S, Cho YU, Park SH, Koh KN, et al. Bone marrow involvement of Langerhans cell histiocytosis: immunohistochemical evaluation of bone marrow for CD1a, Langerin, and S100 expression. *Histopathology.* 2014;65(6):742-8.
18. Goyal G, Tazi A, Go RS, Rech KL, Picarsic JL, Vassallo R, et al. International expert consensus recommendations for the diagnosis and treatment of Langerhans cell histiocytosis in adults. *Blood.* 2022;139(17):2601-21.
19. Hatemi I, Baysal B, Senturk H, Behzatoglu K, Bozkurt ER, Ozbay G. Adult Langerhans cell histiocytosis and sclerosing cholangitis: a case report and review of the literature. *Hepatol Int.* 2010;4(3):653-8.
20. Cao XX, Li J, Zhao AL, He TH, Gao XM, Cai HC, et al. Methotrexate and cytarabine for adult patients with newly diagnosed Langerhans cell histiocytosis: A single arm, single center, prospective phase 2 study. *American Journal of Hematology.* 2020;95(9).
21. Hu M, Goyal G, Young J, Rech K, Bennani NN, Shah MV, et al. Clinical Features and Outcomes of Unifocal Adult Langerhans Cell Histiocytosis. *Blood.* 2019;134:1667.
22. Tazi A, Lorillon G, Haroche J, Neel A, Dominique S, Aouba A, et al. Vinblastine chemotherapy in adult patients with langerhans cell histiocytosis: a multicenter retrospective study. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(1):95.
23. Cantu MA, Lupo PJ, Bilgi M, Hicks MJ, Allen CE, McClain KL. Optimal therapy for adults with Langerhans cell histiocytosis bone lesions. *PLoS One.* 2012;7(8):e43257.
24. Goyal G, Abeykoon JP, Hu M, Young JR, Shah MV, Bennani NN, et al. Single-agent cladribine as an effective front-line therapy for adults with Langerhans cell histiocytosis. *Am J Hematol.* 2021;96(5):E146-e50.
25. Néel A, Artifoni M, Fontenoy AM, Tessoulin B, Lorillon G, Cohen-Aubart F, et al. Long-term efficacy and safety of 2CdA (cladribine) in extra-pulmonary adult-onset Langerhans cell histiocytosis: analysis of 23 cases from the French Histiocytosis Group and systematic literature review. *Br J Haematol.* 2020;189(5):869-78.
26. Simko SJ, Tran HD, Jones J, Bilgi M, Beaupin LK, Coulter D, et al. Clofarabine salvage therapy in refractory multifocal histiocytic disorders, including Langerhans cell histiocytosis, juvenile xanthogranuloma and Rosai-Dorfman disease. *Pediatr Blood Cancer.* 2014;61(3):479-87.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

# Sıçanlarda Vasküler Tonusun Düzenlenmesinde Potasyum Kanallarının Rolünün İncelenmesi\*

Serdar ŞAHİNTÜRK, Naciye İŞBİL

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

## ÖZET

Potasyum ( $K^+$ ) kanalları vasküler tonusun önemli düzenleyicileridir. Bu çalışmada  $K^+$  kanal tiplerinin fenilefrin ile uyarılan vasküler tonus üzerindeki etkilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Wistar Albino ırkı erkek sıçanların torasik aortlarından elde edilen 4 mm uzunluğundaki vasküler halkalar izole organ banyosu sistemine yerleştirildi. Vasküler gerim 1 grama ayarlandı.  $K^+$  kanal tiplerinin fenilefrin ile indüklenen vasküler tonus üzerindeki etkilerini belirlemek için, 1 saatlik bir dengeleme döneminden sonra aort halkalarına  $K^+$  kanal blokörleri uygulandı. 30 dakikalık inkübasyondan sonra, vasküler halkalar  $10^{-6}$  M fenilefrin ile kasıldı ve stabil bir kasılma elde edildi. Fenilefrin uygulamalarından önceki dönemlerdeki gerim değerleri %100 olarak kabul edildi. Fenilefrin ile elde edilen plato fazı gerim değerleri bu değer üzerinden hesaplandı. Elde edilen gerim değerleri kontrol gruplarındaki gerim değerleri ile karşılaştırıldı. Büyük iletkenli kalsiyum ( $Ca^{2+}$ ) ile aktive olan  $K^+$  kanal ( $BK_{Ca}$ ) blokörü tetraetilamonyum, orta iletkenli  $Ca^{2+}$  ile aktive olan  $K^+$  kanal ( $IK_{Ca}$ ) blokörü TRAM-34, ATP-duyarlı  $K^+$  kanal ( $K_{ATP}$ ) blokörü gliburid, voltaj kapılı  $K^+$  kanal ( $K_V$ ) blokörü 4-Aminopiridin ve iki porlu  $K^+$  kanal ( $K_{2P}$ ) blokörü anandamid uygulamaları vasküler gerim değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı artışa neden oldu. Ancak, küçük iletkenli  $Ca^{2+}$  ile aktive olan  $K^+$  kanal ( $SK_{Ca}$ ) blokörü apamin ve içeriye doğrultucu  $K^+$  kanal (Kir) blokörü baryum klorür uygulamaları vasküler gerim değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe neden olmadı. Bu çalışmanın bulguları,  $BK_{Ca}$ ,  $IK_{Ca}$ ,  $K_{ATP}$ ,  $K_V$  ve  $K_{2P}$  kanallarının fenilefrin ile indüklenen vasküler tonusun düzenlenmesinde önemli etkilere sahip olduğunu göstermektedir. Öte yandan  $SK_{Ca}$  ve Kir kanallarının fenilefrin ile indüklenen vasküler tonusun düzenlenmesinde önemli faktörler olmadığı düşünülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Potasyum kanalları. Vasküler tonus. Torasik aort. İzole organ banyosu.

## Investigation of the Role of Potassium Channels in the Regulation of Vascular Tone in Rats

## ABSTRACT

Potassium ( $K^+$ ) channels are important regulators of vascular tone. In this study, it was aimed to determine the effects of  $K^+$  channel types on phenylephrine-induced vascular tone. The 4 mm length vascular rings obtained from the thoracic aortas of male Wistar Albino rats were placed in the isolated tissue bath system. Vascular tension was adjusted to 1 gram. To determine the effects of  $K^+$  channel types on phenylephrine-induced vascular tone,  $K^+$  channel blockers were administered to the aortic rings after a 1-hour equilibration period. After 30 min of incubation, the vascular rings were contracted with  $10^{-6}$  M phenylephrine and a stable contraction was obtained. The tension values in the periods before the phenylephrine administrations were accepted as 100%. The plateau phase tension values obtained with phenylephrine were calculated over this value. The obtained tension values were compared with the tension values in the control groups. Large-conductance calcium ( $Ca^{2+}$ )-activated  $K^+$  channel ( $BK_{Ca}$ ) blocker tetraethylammonium, intermediate-conductance  $Ca^{2+}$ -activated  $K^+$  ( $IK_{Ca}$ ) channel blocker TRAM-34, ATP-sensitive  $K^+$  ( $K_{ATP}$ ) channel blocker glyburide, voltage-gated  $K^+$  ( $K_V$ ) channel blocker 4-Aminopyridine, and two-pore domain  $K^+$  ( $K_{2P}$ ) channel blocker anandamide administrations caused a statistically significant increase in vascular tension values. However, small-conductance  $Ca^{2+}$ -activated  $K^+$  ( $SK_{Ca}$ ) channel blocker apamin and inwardly-rectifying  $K^+$  (Kir) channel blocker barium chloride administrations did not cause a statistically significant change in vascular tension values. The findings of this study show that  $BK_{Ca}$ ,  $IK_{Ca}$ ,  $K_{ATP}$ ,  $K_V$ , and  $K_{2P}$  channels have significant effects on the regulation of phenylephrine-induced vascular tone. On the other hand, it is suggested that  $SK_{Ca}$  and Kir channels are not important factors in the regulation of phenylephrine-induced vascular tone.

**Keywords:** Potassium channels. Vascular tone. Thoracic aorta. Isolated tissue bath.

**Geliş Tarihi:** 29.Ağustos.2022

**Kabul Tarihi:** 30.Kasım.2022

Dr. Serdar ŞAHİNTÜRK  
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Fizyoloji Anabilim Dalı, Nilüfer, Bursa  
Tel.: 0224 295 40 22  
E-posta: ssahinturk@uludag.edu.tr

\* 5. Uluslararası Sağlık Bilimleri ve Yaşam Kongresi'nde  
(10-12 Mart 2022, Burdur) sözlü bildiri olarak  
sunulmuştur.

## Yazarların ORCID Bilgileri:

Serdar ŞAHİNTÜRK: 0000-0002-7612-0055  
Naciye İŞBİL: 0000-0002-8792-2555

Vasküler tonus bir vasküler yapının maksimum dilate olmuş durumuyla kıyaslandığında anlık olarak kasılma derecesini tanımlamaktadır. Bir vasküler yapının uyarılmamış durumdaki yani dinlenme gerimi bazal vasküler tonus olarak ifade edilmektedir. Bununla birlikte, fizyolojik koşullar altında vasküler yapılar birçok uyarının etkisine maruz kalmaktadır. Vasküler tonus dokulardaki kan akımının düzenlenmesini sağlayan çok sayıdaki ekstresek ve intrinsek faktörün karşılıklı olarak sürekli ve karmaşık etkileşimi ile regüle edilmektedir. Ekstresek düzenleyici faktörler başlıca nöral ve hümorale etkenlerden oluşmaktadır. İntresek düzenleyici faktörlerin başlıcaları ise doku faktörleri, parakrin hormonlar, endotelial ve miyojenik mekanizmalardır<sup>1,2</sup>. Nitrik oksit, atrial natriüretik peptid ve prostaglandin I<sub>2</sub> gibi bazı faktörler damar geriminin azalmasına ve damarın genişlemesine yani vazodilatasyona neden olurken, fenilefrin, anjiyotensin II, tromboksan A<sub>2</sub> ve serotonin gibi diğer bazı faktörler ise damar gerimini artırarak damarın daralmasına yani vazokonstriksiyona neden olmaktadır. Öte yandan, sempatik sinir sisteminin aktivasyonu genellikle vazokonstriksiyona buna karşın hipoksi ise vazodilatasyona neden olmaktadır<sup>3,4</sup>. Histamin ve bradikinin gibi bazı maddeler ise değişen koşullara göre damar gerimini artırıp vazokonstriktör veya azaltıp vazodilatatör etki gösterebilmektedir<sup>5,6</sup>.

Sistemik dolaşımdaki vasküler düz kas hücrelerinin kasılma ve gevşeme fonksiyonlarının düzenlenmesinde, hormonlar, nörotransmitterler, endotelten türetilmiş faktörler ve kan basıncı gibi vazodilatatör veya vazokonstriktör yönde etki gösteren birçok uyarın arasındaki kompleks etkileşimler yer almaktadır. Tüm bu faktörlerin neden olduğu sinyaller, vasküler düz kas hücrelerinin kontraktıl fonksiyonlarının regülasyonunu sağlamaktadır<sup>1,2</sup>. Bu sinyallerin nihai olarak entegrasyonu vasküler düz kas hücreleri tarafından yapılmaktadır. Böylece, kan damarlarının çapı ve kan akımına karşı gösterilen direnç belirlenmektedir. İyon kanallarının bu süreçteki rolü oldukça kritik bir öneme sahiptir. Kalsiyum (Ca<sup>2+</sup>) iyonu, diğer tüm kas hücrelerinde olduğu gibi, vasküler düz kas hücrelerinde de kasılmanın temel tetikleyicisi olarak işlev görmektedir<sup>7</sup>. Plazma zarındaki kanallardan Ca<sup>2+</sup> akışı ve hücre içi depolardan Ca<sup>2+</sup> salımı sitoplazmik Ca<sup>2+</sup> artışının ana kaynaklarını oluşturmaktadır<sup>8</sup>. Ek olarak, iyonların iyon kanalları boyunca hareketi membran potansiyelini belirlemektedir. Membran potansiyeli, sitozolik Ca<sup>2+</sup> konsantrasyonu ile birlikte, iyon kanallarından Ca<sup>2+</sup> salımını ve kasılma mekanizmasının Ca<sup>2+</sup>'a duyarlılığını düzenlemektedir<sup>9,10</sup>. Vasküler düz kas hücrelerinin plazma membranlarında en az 5 farklı tipte potasyum (K<sup>+</sup>) kanalı olduğu belirlenmiştir. Bununla birlikte, depo kontrollü Ca<sup>2+</sup> kanalları, en az 2 tip klor (Cl<sup>-</sup>) kanalı, 2 tip voltaj kapılı Ca<sup>2+</sup> kanalı ve gerilerek aktive edilen katyon kanalları gibi diğer bazı iyon kanallarının da

vasküler düz kas hücreleri tarafından eksprese edildiği rapor edilmiştir. Bu iyon kanallarının tamamının vasküler tonus düzenlenmesinde rol alabildiği ileri sürülmektedir<sup>7-10</sup>.

Vasküler düz kas hücrelerinde bulunan iyon kanallarının tümü önemli olmakla birlikte, potasyum kanallarının vasküler düz kas hücrelerindeki dinlenme membran potansiyelinde ve kan damarlarındaki vasküler tonusun düzenlenmesinde kritik bir rolü vardır. Vasküler düz kas hücrelerinde eksprese edildiği bildirilen beş farklı tipte K<sup>+</sup> kanalı vardır. Bunlar büyük, orta ve küçük iletkenli Ca<sup>2+</sup> ile aktive olan K<sup>+</sup> kanalları (sırasıyla: BK<sub>Ca</sub>, IK<sub>Ca</sub> ve SK<sub>Ca</sub> kanalları), voltaj kapılı K<sup>+</sup> (K<sub>V</sub>) kanalları, ATP-duyarlı K<sup>+</sup> (K<sub>ATP</sub>) kanalları, içeri doğrultucu K<sup>+</sup> (Kir) kanalları ve iki porlu K<sup>+</sup> (K<sub>2p</sub>) kanallarıdır<sup>7-10</sup>. K<sup>+</sup> kanallarının yapısı, sayısı, aktivitesi veya gen ekspresyonundaki değişikliklerin hipertansiyon, pulmoner arteriyel hipertansiyon, diyabet, ateroskleroz ve hiperkolesterolemi gibi birçok kardiyovasküler hastalığın patogenezi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu hastalıklarda, arteriyel düz kas hücrelerinde membran potansiyelindeki anormal değişiklikler damar tonusunun artmasına ve vazokonstriktör ajanlara karşı aşırı duyarlılığa neden olabilmektedir<sup>11,12</sup>. Son zamanlardaki araştırmalar, damar hastalıklarının tedavisinde terapötik fayda sağlayabilecek K<sup>+</sup> kanallarının aktivatör veya inhibitörlerinin sayısını artırmayı hedeflemekte ve bu çalışmalarda birçok vazoaaktif maddenin etki mekanizmaları araştırılırken potasyum kanallarının olası rolü de sorgulanmaktadır. Bu çalışmanın amacı, vasküler düz kasta yer aldığı bildirilen tüm K<sup>+</sup> kanal tiplerinin sıçan torasik aortundaki fenilefrin ile uyarılan vasküler tonus üzerindeki etkilerini belirlemektir.

## Gereç ve Yöntem

### *Etik Kurul Onayı ve Deney Hayvanları*

Bursa Uludağ Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan etik onay alındıktan sonra çalışmaya başlandı (Tarih: 08.02.2022; Numara: 2022-02/05). Çalışmada, Bursa Uludağ Üniversitesi Deney Hayvanları Yetiştirme ve Araştırma Birimi'nden temin edilen toplam 10 adet Wistar Albino ırkı erkek sıçan (12 haftalık) kullanıldı. Sıçanlar, her bir kafeste 4-6 adet olacak şekilde barındırıldı. Ortam sıcaklığının 22±2 °C'de sabit kalması sağlandı. Deney hayvanları, 12 saat aydınlık/12 saat karanlık döngüsünde tutuldu. Sıçanların yem ve su alımı *ad libitum* olarak sağlandı. Deney hayvanları, Laboratuvar Hayvanlarının Bakım ve Kullanım Kılavuzu prensiplerine uygun olarak bakıldı ve çalışma süresince hayvan hakları korundu.

### *İzole Organ Banyosu Deneyleri*

Sıçanlar, anestezi uygulanmadan, dekapitasyon yöntemi ile feda edildi. Torakoabdominal bölgeleri, aşağıdan yukarıya doğru dikkatli bir şekilde eksize



## Vasküler Tonus ve Potasyum Kanalları

edilen sıçanların torasik aortları hızlı bir şekilde çıkarıldı. Torasik aort dokuları, içerisinde soğuk Krebs solüsyonu bulunan Petri kaplarına yerleştirildi. Perivasküler dokulardan dikkatli ve nazik bir şekilde arındırılan damarlardan 4 mm uzunluğunda vasküler halkalar hazırlandı. Bir sıçanın torasik aortundan 4 adet vasküler halka elde edildi. Her bir damar halkası n=1 olarak kabul edildi. Vasküler halkalar, izole organ banyosu sistemindeki (MAY IOBS99, Commat Ltd., Ankara) 20 mL'lik cam banyo haznelere, çelik damar asma aparatları ve cerrahi iplik kullanılarak, cerrahi ipliklerin konumu dikey konumda olacak şekilde yerleştirildi. Rezervuarlar ve banyo haznelere, damar halkalarının beslenmesini sağlayacak olan Krebs solüsyonu (mM: 2,5 CaCl<sub>2</sub> × 2 H<sub>2</sub>O, 118 NaCl, 4,8 KCl, 1,2 KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 11 C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O<sub>6</sub> × H<sub>2</sub>O, 25 NaHCO<sub>3</sub>, 1,2 MgSO<sub>4</sub> × 7 H<sub>2</sub>O) ile dolduruldu. Dokuların maruz kaldığı sıcaklık, çift çeperli sistemde sürekli olarak dolaşan sıcak distile su vasıtasıyla, 37 °C olacak şekilde sabit tutuldu. Krebs solüsyonu içerisindeki dokular %95 O<sub>2</sub>-%5 CO<sub>2</sub> gaz karışımı ile sürekli olarak gazlandırıldı ve bu şekilde ortam pH'ı 7,4 olarak ayarlandı. İlk 30 dakikalık sürenin sonrasında dinlenme gerimi 1 gram olarak ayarlandı. Daha sonra dokuların metabolik ve fizyolojik olarak dengelenmesi için 1 saat daha beklendi. Tüm bu süreç boyunca, banyo haznelerindeki Krebs solüsyonu, metabolik son ürünlerin uzaklaştırılması ve içerik konsantrasyonunun yeterli düzeyde tutulabilmesi amacıyla her 10 dakikada bir yenilendi. Vasküler halkalardaki gerim değişiklikleri izometrik kuvvet transdüserleri (MAY FDT05, Commat Ltd., Ankara) ile tespit edildi. Elde edilen gerim değerleri bilgisayar yazılımı (BIOPAC MP36, Santa Barbara, CA, USA) ile kaydedildi ve sonrasında bu verilerin analizleri yapıldı.

Dengelenme periyodu sonrasında, dinlenme durumundaki damar halkalarından 10 dakikalık süredeki gerim değerlerinin kaydı alındı. Bu süreçteki ortalama gerim değeri %100 olarak kabul edildi. Sonrasında her bir grup için ayrı ayrı potasyum kanal blokörleri, vasküler fonksiyonel çalışmalarda etkinlikleri gösterilmiş olan dozlarda uygulandı<sup>9-13</sup>. Blokörlerin etkilerini tam olarak gösterebilmeleri için 30 dakika beklendi ve sonrasında damar halkaları 10<sup>-6</sup> M fenilefrin ile kasılarak plato durumundaki damar gerimlerinin kaydı alındı. Kontrol gruplarında potasyum kanal blokörü uygulanmaksızın 10<sup>-6</sup> M fenilefrin uygulandı ve plato durumundaki vasküler gerim değerleri kaydedildi. Plato gerim değerlerinin yüzdesi dinlenme durumundaki yüzde gerim değerleri (%100) üzerinden hesaplandı. Her bir gruptaki deneyler aynı deney hayvanından elde edilen damar halkaları kullanılarak tamamlandı. Her bir deney hayvanından 4 adet damar halkası elde edildi. Damar halkaları yıkılarak tekrar kullanıldı. Bu şekilde her bir grup için 8 damar halkası (n=8) sağlandı. Kontrol grupları ile karşılaştırılarak, potasyum kanallarının

blokajının sıçan torasik aortundaki fenilefrin ile uyarılan vasküler tonus yüzde gerim değerleri üzerindeki etkisi belirlendi.

Deney grupları şu şekilde oluşturuldu;

1. Tetraetilamonyum (TEA) (1 mM) grubu: Bir adet sıçandan izole edilen torasik aort dokusundan 4 adet damar halkası elde edildi. Damar halkaları 4 kanallı izole organ banyosu sistemine yerleştirildi. Dengelenme periyodu sonrasında damarlara 1 mM TEA uygulandı. 30 dakika sonra damarlar 10<sup>-6</sup> M fenilefrin ile kasıldı. Plato fazındaki gerim değerleri belirlendi. Kontrol grubunda 1 mM TEA uygulaması yapılmaksızın damarlar 10<sup>-6</sup> M fenilefrin ile kasıldı. Plato fazındaki gerim değerleri belirlendi. Damarlar 3 kez yıkandı ve ilaçlar uzaklaştırıldı. Dengelenme periyodu yineleni ve damarlara aynı deneysel prosedür tekrar uygulandı. Bu şekilde n=8 sağlandı.
2. Tetraetilamonyum (10 mM) grubu: Yukarıda belirtilen protokol 10 mM TEA kullanılarak uygulandı.
3. Tetraetilamonyum (30 mM) grubu: Yukarıda belirtilen protokol 30 mM TEA kullanılarak uygulandı.
4. TRAM-34 grubu: Yukarıda belirtilen protokol 18 nM TRAM-34 kullanılarak uygulandı.
5. Apamin grubu: Yukarıda belirtilen protokol 100 nM apamin kullanılarak uygulandı.
6. Gliburid grubu: Yukarıda belirtilen protokol 10 µM gliburid kullanılarak uygulandı.
7. 4-Aminopiridin (4-AP) grubu: Yukarıda belirtilen protokol 1 mM 4-AP kullanılarak uygulandı.
8. Baryum klorür (BaCl<sub>2</sub>) grubu: Yukarıda belirtilen protokol 30 µM BaCl<sub>2</sub> kullanılarak uygulandı.
9. Anandamid grubu: Yukarıda belirtilen protokol 10 µM anandamid kullanılarak uygulandı.

### İlaçlar

Bu çalışmada kullanılan tüm kimyasal maddeler ve ilaçlar Sigma Aldrich (St Louis, MO, USA) firmasından temin edildi. İlaçlar kullanım talimatlarına göre hazırlandı. Buna göre; büyük iletkenli Ca<sup>2+</sup> ile aktive olan K<sup>+</sup> kanal blokörü tetraetilamonyum (TEA), voltaj kapılı K<sup>+</sup> kanal blokörü 4-Aminopiridin (4-AP), orta iletkenli Ca<sup>2+</sup> ile aktive olan K<sup>+</sup> kanal blokörü TRAM-34, küçük iletkenli Ca<sup>2+</sup> ile aktive olan K<sup>+</sup> kanal blokörü apamin, içeri doğrultucu K<sup>+</sup> kanal blokörü baryum klorür (BaCl<sub>2</sub>) ve fenilefrin distile su içerisinde çözüldü. ATP-duyarlı K<sup>+</sup> kanal blokörü gliburid ve iki porlu K<sup>+</sup> kanal blokörü anandamid ise dimetil sülfoksit (DMSO) içerisinde çözüldü. Krebs çözeltisindeki son DMSO konsantrasyonu % 0,1'i geçmedi. DMSO vasküler düz kas kasılmasını veya gevşemesini anlamlı düzeyde etkilemedi.

## İstatistiksel Analiz

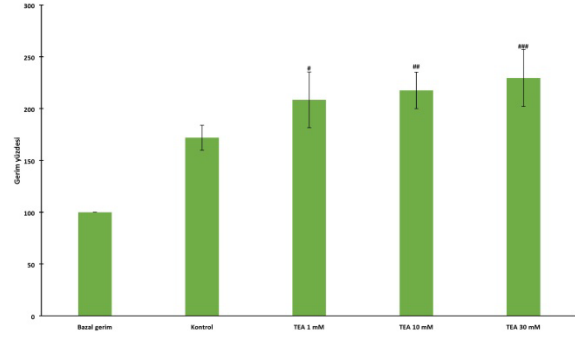
Bağımsız ortalamaların karşılaştırılması için Cohen d istatistiği kullanılarak gruplar arasındaki farkın büyüklüğü hesaplandı ve etki büyüklüğü 0,30 olarak belirlendi. Çalışmanın gücü 0,80 ve alfa değeri 0,05 iken, gerekli minimum örneklem büyüklüğü grup başına n=5 olarak tahmin edildi. Güç analizi GPower 3.1 ile yapıldı. İstatistiksel analiz için IBM SPSS v.23.0 (IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı kullanıldı. Elde edilen veriler, fenilefrin uygulamasından önceki 10 dakikalık periyotta elde edilen ortalama bazal gerim değerlerinin yüzdesi olarak ortalama±standart sapma şeklinde ifade edildi. İkili grupların karşılaştırılmaları için bağımsız örneklem t testi uygulandı. Çoklu grupların karşılaştırılmaları için tek yönlü varyans analizi ve ikili karşılaştırmalar için Bonferroni testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi p<0,05 olarak kabul edildi.

## Bulgular

Büyük iletkenli kalsiyum ile aktiflenen potasyum kanal blokörü TEA'nın 1 mM, 10 mM ve 30 mM olmak üzere 3 farklı dozda uygulanması sıçan torasik aortundaki fenilefrin ile uyarılan yüzde gerim değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artışa neden oldu (1 mM dozda p=0,015; 10 mM dozda p=0,002 ve 30 mM dozda p<0,001) (Şekil 1). Orta iletkenli kalsiyum ile aktiflenen potasyum kanal blokörü TRAM-34, K<sub>ATP</sub> kanal blokörü gliburid, K<sub>V</sub> kanal blokörü 4-AP ve K<sub>2P</sub> blokörü anandamid uygulamaları sıçan torasik aortundaki fenilefrin ile uyarılan yüzde gerim değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artışa neden oldu (sırasıyla: p=0,015, p=0,020, p<0,001, p=0,001) (Şekil 2, Şekil 4, Şekil 5 ve Şekil 7). Küçük iletkenli kalsiyum ile aktiflenen potasyum kanal blokörü apamin ve içeri doğrultucu potasyum kanal blokörü BaCl<sub>2</sub> uygulamaları sıçan torasik aortundaki fenilefrin ile uyarılan yüzde gerim değerlerini istatistiksel olarak anlamlı düzeyde etkilemedi (sırasıyla: p=0,483, p=0,794) (Şekil 3 ve Şekil 6) (Tablo I).

Tablo I. Çalışma grupları ve elde edilen veriler.

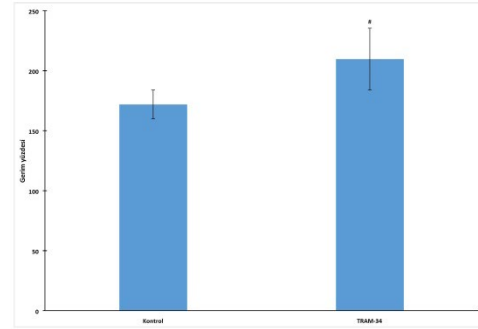
GRUPLAR	ORTALAMA	STANDART SAPMA
Kontrol	171,88	12,06
Tetraetilamonyum (1 mM)	208,38	26,86
Tetraetilamonyum (10 mM)	217,5	17,54
Tetraetilamonyum (30 mM)	229,5	27,52
TRAM-34	209,63	25,78
Apamin	165,63	15,05
Gliburid	194,13	14,64
4-Aminopiridin	202,5	26,03
Baryum klorür	174,5	18,81
Anandamid	196,13	18,56



Şekil 1:

Büyük iletkenli kalsiyum ile aktive olan potasyum kanallarının sıçan torasik aortundaki fenilefrin ile uyarılan damar gerimi üzerindeki etkisi.

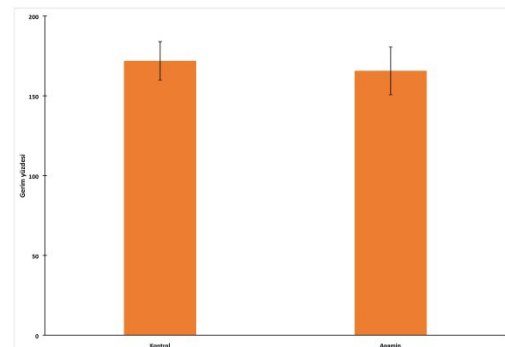
Her bir grupta n=8. #: p<0,05. ##: p<0,01. ###: p<0,001. TEA: Tetraetilamonyum; büyük iletkenli Ca<sup>2+</sup> ile aktive olan K<sup>+</sup> kanal blokörü.



Şekil 2:

Orta iletkenli kalsiyum ile aktive olan potasyum kanallarının sıçan torasik aortundaki fenilefrin ile uyarılan damar gerimi üzerindeki etkisi.

Her bir grupta n=8. #: p<0,05. TRAM-34: Orta iletkenli Ca<sup>2+</sup> ile aktive olan K<sup>+</sup> kanal blokörü.

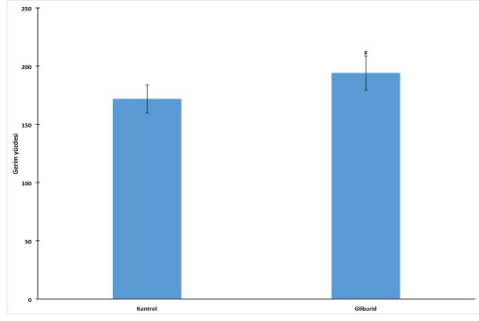


Şekil 3:

Küçük iletkenli kalsiyum ile aktive olan potasyum kanallarının sıçan torasik aortundaki fenilefrin ile uyarılan damar gerimi üzerindeki etkisi.

Her bir grupta n=8.

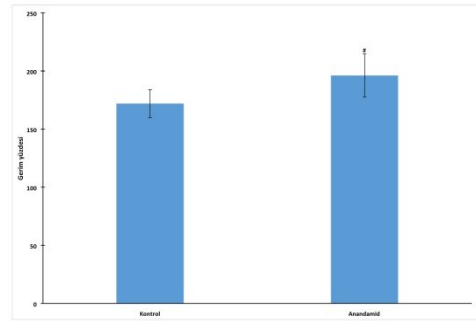
## Vasküler Tonus ve Potasyum Kanalları



**Şekil 4:**

ATP-duyarlı potasyum kanallarının sıçan torasik aortundaki fenilefrin ile uyarılan damar gerimi üzerindeki etkisi.

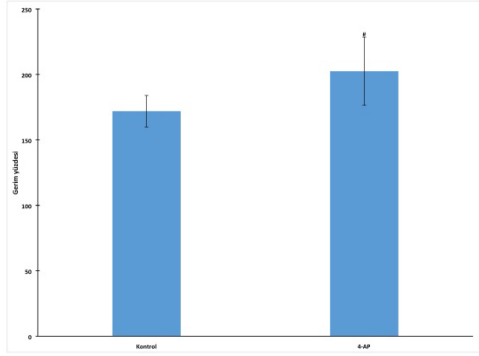
Her bir grupta n=8. #: p<0,001.



**Şekil 7:**

İki porlu potasyum kanallarının sıçan torasik aortundaki fenilefrin ile uyarılan damar gerimi üzerindeki etkisi.

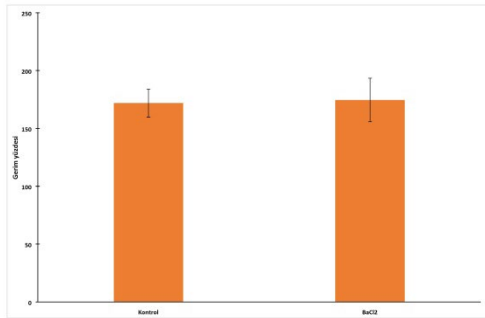
Her bir grupta n=8. #: p<0,01.



**Şekil 5:**

Voltaj kapılı potasyum kanallarının sıçan torasik aortundaki fenilefrin ile uyarılan damar gerimi üzerindeki etkisi.

Her bir grupta n=8. #: p<0,05. 4-AP: 4-Aminopiridin; voltaj kapılı K<sup>+</sup> kanal blokörü.



**Şekil 6:**

İçeri doğrultucu potasyum kanallarının sıçan torasik aortundaki fenilefrin ile uyarılan damar gerimi üzerindeki etkisi.

Her bir grupta n=8. #: p<0,05. BaCl<sub>2</sub>: Baryum klorür; içeri doğrultucu K<sup>+</sup> kanal blokörü.

## Tartışma ve Sonuç

Hücrelerdeki membran potansiyelinin düzenlenmesinde birçok iyon kanalı rol almakla birlikte, potasyum kanallarından hücre dışına potasyum iyon akışı membran potansiyelinin belirlenmesinde çok önemli bir rol oynamaktadır. Bu kritik öneminden dolayı, potasyum kanalları vasküler tonus düzenlenmesine oldukça etkin bir katkı sağlamaktadır<sup>7,8</sup>. Potasyum kanallarının aktivasyonu sonrasında hiperpolarizasyon meydana gelmektedir. Öte yandan, potasyum kanallarının inhibe olması ise depolarizasyon ile sonuçlanmaktadır. Potasyum kanallarının bu aktiviteleri neticesinde, voltaj kapılı kalsiyum kanallarının açılıp kapanması kontrol edilmektedir. Bu durum, potasyum kanallarının vasküler tonus üzerinde düzenleyici bir faktör olarak işlev görmesini sağlamaktadır<sup>7-10</sup>.

Güncel araştırmalar, yaygın kardiyovasküler hastalıklarının tedavisinde terapötik faydalar sağlayabilecek K<sup>+</sup> kanallarının işlevini aktive edebilen veya inhibe edebilen vazoaaktif ajanların sayısını artırmayı amaçlamaktadır. Apelin çok önemli kardiyovasküler etkiler sergileyen, pozitif inotropik ve vazorelaksan etkileri oldukça güçlü olan endojen bir hormonal peptiddir. Bu maddenin sıçan koroner arterindeki vazorelaksan etkisini ortaya koyan bir çalışmada, endotel bağımlı olarak nitrik oksit ve BK<sub>Ca</sub> kanal aktivasyonunun önemli bir rolü olduğu belirlenmiştir<sup>13</sup>. Apelinin sıçan serebral arterindeki fonksiyonel etkilerinin araştırıldığı diğer bir çalışmada ise BK<sub>Ca</sub> kanallarının inaktive edildiği ve sonuçta nitrik oksit aracılı gevşemenin azaldığı rapor edilmiştir<sup>14</sup>. Yakın zamanda yapılan başka bir çalışmada, aristotelinin sıçan torasik aortunda vazodilatör etkiye sahip olduğu ve bu etkiye K<sup>+</sup> kanal aktivasyonunun dahil olduğu gösterilmiştir. Non-selektif ve selektif K<sup>+</sup> kanal blokerlerinin kullanıldığı bu çalışmada, endoteli sağlam torasik aort

halkalarında aristotelin tarafından oluşturulan vazodilatör etki seviyesinin  $K^+$  kanal blokerleri ile inkübasyondan sonra önemli ölçüde azaldığı gözlenmiştir. Bu araştırmacılar, aristotelin ile uyarılan vazorelaksasyona  $K_{ir}$ ,  $K_{ATP}$ ,  $K_V$  ve  $K_{Ca}$  kanallarının katkıda bulunduğunu belirlemişlerdir<sup>15</sup>. Üzüm, çilek ve şarap gibi çok sayıda bitki bazlı yiyecek ve içecekte bulunan bir stilbenoid olan resveratrol (3,5,4'-trihidroksi-trans-stilben)'ün sıçan torasik aortundaki vazorelaksan etkisine  $K_V$ ,  $K_{ir}$  ve  $K_{ATP}$  kanallarının aracılık ettiğinin gösterildiği güncel bir çalışmada, resveratrolün bu etkisinin endotel bağımlı ve endotelden bağımsız mekanizmalarla meydana geldiği belirlenmiştir. Bu çalışmada, resveratrolün etki mekanizmalarında  $K^+$  kanal aktivasyonunun da rolü olduğu gösterilmiştir. Endoteli sağlam torasik aort halkalarının seçici olmayan ve seçici  $K^+$  kanal blokörleri (TEA, 4-AP, gliburid ve  $BaCl_2$ ) ile inkübasyonundan sonra, resveratrolün vazorelaksan etki düzeyinin önemli ölçüde azaldığı gözlenmiştir. Çalışmanın bulguları,  $K_{Ca}$ ,  $K_V$ ,  $K_{ATP}$  ve  $K_{ir}$  kanallarının resveratrol kaynaklı vazorelaksan etkiye katkıda bulunduğunu göstermektedir<sup>16</sup>. Başka bir güncel çalışmada ise koroner arter örneklerinde turuncgillerde bulunan bir flavonoid olan diosmetinin vazoaaktif etkileri araştırılmış ve  $K_V$  kanalları aracılığı ile vazorelaksasyona neden olduğu bildirilmiştir<sup>17</sup>. Bu sonuçlar göstermektedir ki vazoaaktif maddelerin etki mekanizmalarında, özellikle vazorelaksan etkilerini sergilemelerinde, potasyum kanal aktivasyonunun rolü oldukça önemlidir. Bununla birlikte,  $K^+$  kanal inhibisyonu sonucunda vazorelaksan etkinin azaltılması da söz konusu olabilmektedir.

Potasyum kanallarının kardiyak aritmi, hipertansiyon, epilepsi, Alzheimer hastalığı, tip 2 diyabetes mellitus, serebral iskemik inme ve yaşa bağlı işitme kaybı gibi hastalıklarda patofizyolojik rolü olduğu düşünülmektedir<sup>18-21</sup>.  $K^+$  kanallarının, çeşitli hastalık modellerinde etkileri incelenen ve tıbbi olarak kullanıma potansiyeli olan bazı bitkilerin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkilerinde rol oynadığı ileri sürülmektedir. Bu çalışmalardan birinde, bir stilben bileşiği olan polidatinin, sıçan miyokardiyal iskemi/reperfüzyon modelinde kardiyoprotektif bir etkiye sahip olduğu rapor edilmiştir. Polidatin, kalp hızını ve enfarktüs boyutunu azaltırken, bu etki, seçici olarak mitokondriyal  $K_{ATP}$  kanallarını bloke eden 5-hidroksidekanoat (5-HD) ve protein kinaz C (PKC) inhibitörleri (chelerythrine ve GF109203X) ile tersine çevrilmiştir. Bununla birlikte, polidatin tarafından kreatin fosfokinaz ve laktat dehidrojenaz salımındaki azalma 5-HD, chelerythrine veya GF109203X varlığında ortadan kaldırılmıştır. Bu sonuçlar, polidatinin kardiyoprotektif etkilerinin, kardiyoprotektif etki için öne sürülen bir mekanizma olan serbest radikal süpürme aktivitesi dışında, farklı bir mekanizma olarak PKC- $K^+$ <sub>ATP</sub> sinyal yolağının aktivasyonu ile ilişkili olabileceğini düşündürmekte-

dir<sup>22</sup>. *Acanthospermum hispidum*'dan elde edilen etanolde çözünen fraksiyonların (ESAH), normotansif sıçanlarda hipotansif bir etkiye sahip olduğu rapor edilmiştir. Bu etkinin N-omega-Nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME; endotelial nitrik oksit sentaz inhibitörü), metilen mavisi (siklik guanozin monofosfat inhibitörü) veya TEA ile ön muameleye tabi tutulan deney hayvanlarında ortadan kalktığı gösterilmiştir. Bu bulgular, nitrik oksit/siklik guanozin monofosfat/ $K^+$  kanal sinyal yolağının ESAH'ın hipotansif tepkisine katkıda bulunduğunu göstermektedir<sup>23</sup>. Bu çalışmalar, potasyum kanallarının, kardiyovasküler hastalıklarda faydalı etkiler sağlayabilecek etken maddelerin etki mekanizmalarında önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Potasyum kanallarının önemli bir alt tipi olan  $BK_{Ca}$  kanalları çoğu hücrede bulunmaktadır. Bu kanallar, hücre içi  $Ca^{2+}$  artışı ve membran depolarizasyonu ile aktive edilmektedir. Arterlerde bulunan  $BK_{Ca}$  kanallarının aktivitesinin istirahat membran potansiyeline katkıda bulunduğu ileri sürülmektedir. Bu kanalların iberiotoxin ve TEA gibi blokörler ile inhibe edilmesi membran depolarizasyonuna ve vazokonstriksiyona yol açmaktadır.  $BK_{Ca}$  kanallarının, sarkoplazmik retikulumdan ryanodin kanal reseptörleri yoluyla salınan  $Ca^{2+}$  aracılığıyla sarkolemmal  $Ca^{2+}$  miktarındaki fokal artışlara bağlı olarak vasküler tonusun düzenlenmesinde merkezi bir rol oynadığı düşünülmektedir.  $BK_{Ca}$  kanallarının yanı sıra  $IK_{Ca}$  ve  $SK_{Ca}$  kanalları da vasküler tonus regülasyonuna katkıda bulunabilmektedir<sup>7-10</sup>. Bu nedenle çalışmamızda her üç kalsiyum etki aktive olan potasyum kanal alt tipinin selektif blokörleri kullanılarak sıçan torasik aortundaki fenilefrin ile uyarılan vasküler tonus üzerindeki etkileri araştırılmış ve yüzde gerim değerlerine etkileri belirlenmiştir.  $BK_{Ca}$  ve  $IK_{Ca}$  kanal blokörlerinin sıçan torasik aort yüzde gerim değerlerini istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artırdığı, buna karşın  $SK_{Ca}$  kanal blokörünün yüzde gerim değerlerinde anlamlı bir değişikliğe neden olmadığı gözlenmiştir. Elde edilen bu bulgular, kalsiyum ile aktive olan potasyum kanallarının büyük ve orta iletkenli alt tiplerinin vasküler tonus regülasyonunda daha büyük bir öneme sahip olduğunu göstermektedir.

Vasküler düz kas hücreleri tarafından eksprese edilen başka bir yaygın  $K^+$  kanalı sınıfı  $K_V$  kanallarıdır ve bu kanallar 4-Aminopiridin tarafından bloke edilmektedir<sup>24</sup>. Bu kanalların aktivasyonu için 30 mV'lik önemli bir eşik potansiyeli gerekmektedir. Bu düzeydeki bir membran depolarizasyonu  $K_V$  kanallarını aktive etmektedir. Farklı türlerdeki deneklerden elde edilen çeşitli arterler ve arteriollerden izole edilmiş vasküler düz kas hücrelerinde yapılan çalışmalarda ulaşılan sonuçlar,  $K_V$  kanallarının dinlenme membran potansiyelinin

## Vasküler Tonus ve Potasyum Kanalları

belirlenmesi ve vasküler tonusun regülasyonuna önemli düzeyde katkı sağlayabileceğine dair veriler sağlamıştır.  $K_V$  kanalları, hem vazorelaksasyona hem de vazokonstriksiyona neden olan efektör maddelerin etki mekanizmalarında rol alabilmektedir. Siklik adenozin monofosfat sinyal kaskadı aracılığıyla etkinlik gösteren vazodilatatör etkili maddeler  $K_V$  kanallarını açabilmektedir. Vazokonstriktör etkili maddeler ise, yüksek hücre içi  $Ca^{2+}$  ve protein kinaz C yolaklarının dahil olduğu mekanizmalarla bu kanalların kapanmasına neden olabilmektedir<sup>7-10</sup>. Fare aortunun kullanıldığı güncel bir çalışmada,  $K_V$  kanallarının aktivatörü olan retigabinin endotelden bağımsız vazorelaksasyona neden olduğu rapor edilmiştir<sup>25</sup>. 4-AP, vasküler fonksiyonel çalışmalarda efektör maddelerin etki mekanizmalarının belirlenmesinde yaygın olarak kullanılan bir voltaj kapılı potasyum kanal blokörüdür<sup>26</sup>. Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular, 4-AP uygulamasının sıçan torasik aortundaki fenilefrin ile uyarılan vasküler tonus yüzde gerim değerlerini istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artırdığı göstermektedir. Elde ettiğimiz bu sonuç,  $K_V$  kanallarının vasküler tonus regülasyonunda önemli bir faktör olduğu görüşünü sıçan torasik aort modelinde destekler niteliktedir.

$K_{ATP}$  kanalları, hücrel metabolizma ve membran uyarılabilirliği arasında fonksiyonel bir bağlantı kurmaktadır.  $K_{ATP}$  kanallarının inhibisyonu, çeşitli vasküler düz kas tiplerinde depolarizasyona ve ardından vasküler düz kasın kasılmasına neden olmaktadır<sup>7-10,27</sup>. Vasküler fonksiyonel etkilere aracılık edebilen diğer önemli  $K^+$  kanal tipleri  $K_{IR}$  ve  $K_{2P}$  kanallarıdır<sup>28-30</sup>. Bazı arteriyel düz kas hücrelerinde  $K_{IR}$  kanalları bulunmaktadır. Bu kanallar negatif membran potansiyelinde daha aktiftir. Depolarizan faktörlerin yokluğunda arterlerdeki membran potansiyelini düzenlemektedirler<sup>28,29</sup>.  $K_{IR}$  kanallarından farklı olarak  $K_V$  ve  $BK_{Ca}$  kanalları membran depolarizasyonunda daha aktiftir<sup>28,29</sup>. Vasküler fonksiyonel etkilerdeki önemleri nedeni ile çalışmamızda bu potasyum kanallarının fenilefrin ile uyarılan vasküler tonus üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Elde ettiğimiz sonuçlar, ATP-duyarlı potasyum kanal blokörü gliburid ve iki porlu potasyum kanal blokörü anandamid uygulamalarının sonucunda sıçan torasik aortundaki fenilefrin ile uyarılan yüzde gerim değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış olduğunu göstermektedir. Buna karşın, içeri doğrultucu potasyum kanal blokajı sonrasında fenilefrin ile uyarılan vasküler gerim değerlerinde anlamlı bir değişiklik görülmemiştir. Sonuçlarımız  $K_{ATP}$  ve  $K_{2P}$  kanallarının sıçan torasik aortunda vasküler tonus regülasyonuna katkıda bulunduğunu göstermektedir.

Elde ettiğimiz tüm bulgular dikkate alındığında, çalışmamız potasyum kanallarının vasküler tonus regülasyonuna olan katkılarını, önemli ve yaygın

Kabul görmüş bir deneysel model olan sıçan torasik aort modelinde ortaya koymaktadır. Sıçan torasik aort modeli, vasküler fonksiyonel çalışmalarda özellikle antihipertansif ilaç geliştirme çalışmaları için ön verilerin elde edildiği vazorelaksan madde etki mekanizmalarının ortaya konulmasında oldukça önemli olan ve altın standart olarak kabul edilen bir yöntemdir<sup>12</sup>. Bu nedenle, verilerimiz vazoaktif maddelerin etki mekanizmaları araştırılırken potasyum kanallarının mutlaka göz önünde bulundurulması gerektiğini düşündürmektedir. Özellikle büyük ve orta iletkenli kalsiyum ile aktive olan potasyum kanalları, ATP-duyarlı potasyum kanalları, voltaj kapılı potasyum kanalları ve iki porlu potasyum kanalları vasküler tonus düzenlenmesine fizyolojik ve patolojik koşullarda önemli katkılar sağlayabilir.

### Etik Kurul Onay Bilgisi

Onaylayan Kurul: Bursa Uludağ Üniversitesi Hayvan Deneyleeri Yerel Etik Kurulu

Onay Tarihi: 08.02.2022

Karar No: 2022-02/05

### Araştırmacı Katkı Beyanı

Fikir ve tasarım: S.Ş., N.İ.; Veri toplama ve işleme: S.Ş.; Analiz ve verilerin yorumlanması: S.Ş., N.İ.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: S.Ş., N.İ.

### Destek ve Teşekkür Beyanı

Bu makalede yer alan çalışmalar Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı'nın imkanları ile gerçekleştirilmiştir.

### Çıkar Çatışması Beyanı

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

## Kaynaklar

1. Griffith TM. Modulation of blood flow and tissue perfusion by endothelium-derived relaxing factor. *Exp Physiol* 1994;79(6):873-913.
2. Bagher P and Segal SS. Regulation of blood flow in the microcirculation: role of conducted vasodilation. *Acta Physiol (Oxf)* 2011;202(3):271-84.
3. Klabunde RE, (eds). *Cardiovascular Physiology Concepts*. 3rd edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2021.
4. Klabunde RE, (eds). *Cardiovascular Physiology Concepts*. 2nd edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2011.
5. Barrett KE, Barman SM, Boitano S, Brooks HL, (eds). *Ganong'un Tıbbi Fizyolojisi*. 24. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2015.
6. Hall JE, (eds). *Guyton ve Hall Tıbbi Fizyoloji*. 13. Baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2017.
7. Tykocki NR, Boerman EM, Jackson WF. Smooth Muscle Ion Channels and Regulation of Vascular Tone in Resistance Arteries and Arterioles. *Compr Physiol* 2017;7(2):485-581.
8. Jackson WF. Potassium Channels in Regulation of Vascular Smooth Muscle Contraction and Growth. *Adv Pharmacol* 2018;78:89-144.
9. Emre M. Potasyum İyon Kanallarının Yapısı ve Genel Özellikleri. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi* 2020;29(4):276-90.
10. Dogan MF, Yildiz O, Arslan SO, Ulusoy KG. Potassium channels in vascular smooth muscle: a pathophysiological and pharmacological perspective. *Fundam Clin Pharmacol* 2019;33:504-23.

11. Baranowska M, Kozłowska H, Korbut A, Malinowska B. Potassium channels in blood vessels: their role in health and disease. *Postepy Hig Med Dosw* 2007;61:596–605.
12. Hald BO, Jacobsen JCB, Braunstein TH, et al. BK<sub>Ca</sub> and K<sub>V</sub> channels limit conducted vasomotor responses in rat mesenteric terminal arterioles. *Pflug Arch Eur J Physiol* 2012;463:279–95.
13. Mughal A, Sun C, O'Rourke ST. Activation of large conductance, calcium-activated potassium channels by nitric oxide mediates apelin-induced relaxation of isolated rat coronary arteries. *J Pharmacol Exp Ther* 2018;366:265-73.
14. Mughal A, Sun C, O'Rourke ST. Apelin reduces nitric oxide-induced relaxation of cerebral arteries by inhibiting activation of large-conductance, calcium-activated K<sup>+</sup> channels. *J Cardiovasc Pharmacol* 2018;71(4):223-32.
15. Romero F, Palacios J, Jofré I, et al. Aristoteline, an Indole-Alkaloid, Induces Relaxation by Activating Potassium Channels and Blocking Calcium Channels in Isolated Rat Aorta. *Molecules* 2019;24(15):2748.
16. Tan CS, Loh YC, Tew WY, Yam MF. Vasorelaxant effect of 3,5,4'-trihydroxy-trans-stilbene (resveratrol) and its underlying mechanism. *Inflammopharmacology* 2020;28(4):869-75.
17. Ahmad T, Shah AJ, Khan T, Roberts R. Mechanism underlying the vasodilation induced by diosmetin in porcine coronary artery. *Eur J Pharmacol* 2020;884:173400.
18. Tian C, Zhu R, Zhu L, et al. Potassium Channels: Structures, Diseases, and Modulators. *Chem Biol Drug Des* 2014;83(1):1–26.
19. Singh S, Agarwal P, Ravichandiran V. Two-Pore Domain Potassium Channel in Neurological Disorders. *J Membr Biol* 2021;254(4):367–80.
20. Burg S, Attali B. Targeting of Potassium Channels in Cardiac Arrhythmias. *Trends Pharmacol Sci* 2021;42(6):491–506.
21. Szeto V, Chen NH, Sun HS, Feng ZP. The role of K<sub>ATP</sub> channels in cerebral ischemic stroke and diabetes. *Acta Pharmacol Sin* 2018;39:683–94.
22. Miao Q, Wang S, Miao S, et al. Cardioprotective Effect of Polydatin against Ischemia/reperfusion Injury: Roles of Protein Kinase C and Mito K(ATP) Activation. *Phytomedicine* 2011;19(1):8–12.
23. Tirloni CAS, Livero FADR, Palozi RAC, et al. Ethnopharmacological Investigations of the Cardio-Renal Properties of a Native Species from the Region of Pantanal, State of Mato Grosso Do Sul, Brazil. *J Ethnopharmacol* 2017;206:125–34.
24. Nieves-Cintrón M, Syed AU, Nystoriak MA, Navedo MF. Regulation of voltage-gated potassium channels in vascular smooth muscle during hypertension and metabolic disorders. *Microcirculation* 2018;25(1):10.1111/micc.12423.
25. Namgoong H, Chaeun C, Lee S. The K<sub>v</sub>7 channel activator, retigabine, induces vasorelaxation via an endothelial-independent pathway in male mouse aorta. *J Exerc Nutrition Biochem* 2018;22(3):51-5.
26. Khammy MM, Kim S, Bentzen BH, et al. 4-Aminopyridine: a pan voltage-gated potassium channel inhibitor that enhances K<sub>v</sub> 7.4 currents and inhibits noradrenaline-mediated contraction of rat mesenteric small arteries. *Br J Pharmacol* 2018;175(3):501-16.
27. Ko EA, Han J, Jung ID, Park WS. Physiological roles of K<sup>+</sup> channels in vascular smooth muscle cells. *J Smooth Muscle Res* 2008;44(2):65-81.
28. Nelson MT, Quayle JM. Physiological roles and properties of potassium channels in arterial smooth muscle. *Am J Physiol* 1995;268(4 Pt 1):C799-822.
29. Tajada S, Ciudad P, Moreno-Domínguez A, Pérez-García MT, López-López JR. High blood pressure associates with the remodelling of inward rectifier K<sup>+</sup> channels in mice mesenteric vascular smooth muscle cells. *J Physiol* 2012;590(23):6075-91.
30. Gardener MJ, Johnson IT, Burnham MP, Edwards G, Heagerty AM, Weston AH. Functional evidence of a role for two-pore domain potassium channels in rat mesenteric and pulmonary arteries. *Br J Pharmacol* 2004;142(1):192-202.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

# Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Tanılı Çocuk ve Ergenlerin Uyku Alışkanlıkları ve Yavaş Bilişsel Tempo Belirtileri ile İlişkisi

Mutlu Muhammed ÖZBEK<sup>1</sup>, Doğa SEVİNÇOK<sup>2</sup>, Serkan TURAN<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Birimi, Kars Harakani Devlet Hastanesi, Kars.

<sup>2</sup> Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Birimi, Balıklı Rum Hastanesi, İstanbul.

<sup>3</sup> Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa.

## ÖZET

Psikiyatrik bozukluk tanısı alan çocuklarda, normal gelişim gösteren çocuklara oranla daha fazla uyku problemi görüldüğü bilinmektedir. Çalışmamızın amacı, Yavaş bilişsel tempo (YBT) belirtilerinin yüksek ve düşük düzeyde olduğu dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu tanısı almış çocuk ve ergenlerde uyku sorunları ve uyku alışkanlıklarını incelemektir. Çalışmamıza 8-17 yaş arasında DEHB tanısı olan 47 çocuk ve ergen dahil edilmiştir. Genel örnekleme 14 olgu DEHB+Yüksek YBT belirtileri gösteren; 33 olgu ise DEHB+Düşük YBT belirtileri gösteren olarak gruplandırılmıştır. Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi- Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli (ÇDŞG-ŞY-T) ile yapılan değerlendirme sonrasında tüm olguların ebeveynlerinden Turgay Dikkat Eksikliği ve Yıkıcı Davranış Bozuklukları için DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği (DEYDB DSM-IV), Barkley Çocuk Dikkat Anketi (BCDA), Çocuk Uyku Alışkanlıkları Anketini (ÇUAA) doldurmaları istenmiştir. Yüksek ve düşük YBT belirti gösteren gruplar ÇUAA ile karşılaştırılmış, hiçbir alt ölçekte veya toplam puanda anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ). DEHB alt görünümüleri ÇUAA alt ölçekleri ve toplam puan açısından karşılaştırılmıştır. Yapılan analiz sonucunda yatma zamanı direnci ( $p=0.01$ ), uyku süresi ( $p=0.04$ ), parasomnialar ( $p=0.002$ ), uykuda solunum bozulması ( $p<0.0001$ ) ve toplam puanın ( $p=0.04$ ) gruplar arasında farklılık gösterdiği tespit edilmiştir. Yatma zamanı direnci, parasomnialar, uykuda solunum bozulması ve toplam puan hiperaktivite baskın görünümde diğer görünümlere göre yüksek iken uyku süresi dikkatsizlik baskın görünümde daha fazla bulunmuştur. Uyku yoksunluğu, yetersiz oksijen saturasyonu ve uykuda solunum bozulması ile ilişkili diğer birçok fizyolojik değişikliğin gün içerisindeki davranış bozuklukları ve hiperaktivite semptomlarına neden olabileceği düşünülmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** Dikkat eksikliği. Uyku. Yavaş bilişsel tempo. Çocuk. Ergen.

## Sleep Habits and Their Relation with Sluggish Cognitive Tempo Symptoms in Child and Adolescents with Attention Deficit Hyperactivity Disorder

### ABSTRACT

It has been known that sleep problems are more commonly seen in children with psychiatric disorders than typically developed children. In our study, our aim was to investigate sleep habits and problems in children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) who have high or low Sluggish Cognitive Tempo (SCT) symptoms. In this study, 47 child and adolescents were involved between ages 8-17. In this population, 14 cases were diagnosed as ADHD+High SCT; 33 cases were diagnosed as ADHD+low SCT. All participants were assessed with Kidde Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia (K-SADS). Afterwards, parents were requested to fill Tugay ADHD Assessment Scale, Barkley Child Attention Scale (BCAS) and Child Sleep Habit Questionnaire (CSHQ). In this study, there was no significant difference in subscales and total scores of CSHQ between high and low SCT groups ( $p>0.05$ ). When CSHQ scores were compared between ADHD subtypes, it has been seen that bedtime resistance ( $p=0.01$ ), parasomnias ( $p=0.002$ ), sleep disordered breathing ( $p<0.0001$ ) and total score ( $p=0.04$ ) were significantly different and were higher in hyperactivity. Sleep duration ( $p=0.04$ ) subscale score was higher in inattention. Lack of adequate sleep duration, decrease of oxygen saturation and other factors related to sleep disordered breathing may be related to conduct problem or hyperactivity symptoms in children with ADHD.

**Keywords:** Attention deficit. Sleep. Sluggish cognitive tempo. Children. Adolescents.

**Geliş Tarihi:** 08.Ağustos.2022

**Kabul Tarihi:** 01.Aralık.2022

Dr. Serkan TURAN  
Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Anabilim Dalı,  
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Bursa.  
Tel.:0553 593 59 37  
E-posta: drserkanturan@icloud.com

### Yazarların ORCID Bilgileri:

Serkan TURAN: 0000-0002-6548-0629

Mutlu Muhammed ÖZBEK: 0000-0002-0928-2820

Doğa SEVİNÇOK: 0000-0003-3138-6922

Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB), yaygınlığı dünya genelinde %8–12 arasında değişen, dikkatsizlik, hiperaktivite ve dürtüsellik gibi heterojen klinik özellikleri olan ve çocukluk çağında en sık görülen nörogelişimsel bozukluklardan biridir<sup>1-2</sup>. Corkum ve ark. tarafından yapılan bir gözden geçirme çalışmasında (1998), DEHB tanılı çocukların ailelerinin %25–55'sinin çocukların uyku sorunlarından yakındıkları, %56'sında uykuya



dalmada güçlük, %39'unda uyku sürekliliğinde bozulma gözlenmektedir<sup>3</sup>. Uyku duygusal aktivite sürecinde son derece önemli olmakla birlikte emosyonel hafızanın hem kodlanma hem de birleştirilme süreçlerine etkisi gösterilmiştir<sup>4</sup>. Yetersiz uykunun, psikolojik gelişimde aksamalara neden olabilecek anormal nöronal bağlantılara neden olabileceği başka bir varsayımdır<sup>5</sup>. Kesitsel epidemiyolojik bir çalışmada, okul çağı çocuklarında %25–45 oranında uyku problemleri bildirilmiştir<sup>6-7</sup>. DEHB tanılı çocuklarla yapılan başka çalışmalarda da sabah uyanmakta zorlandıkları, yataktan yorgun olarak kalktıkları, uyku sırasında daha hareketli oldukları, gece sık sık uyandıkları ve gün içerisinde uykuyla ilgili sorunlar yaşadıkları gösterilmiştir<sup>8-9</sup>. Ülkemizde DEHB-uyku ilişkisini araştıran çalışmalarda da literatüre benzer şekilde, DEHB tanılı çocuk ve ergenlerde daha fazla uyku sorununun eşlik ettiği bulunmuştur<sup>10-11</sup>.

Uyku alışkanlıkları ve DEHB alt görünümleri arasında ilişkiyi araştıran araştırmaların bulguları farklılık göstermektedir<sup>12-13</sup>. Bir çalışmada, uyku sorunları ile DEHB alt görünümünde anlamlı bir farklılık bulunmazken başka bir çalışmada ise uyku sorunlarının DEHB'nin alt görünümünden daha çok bileşik görünümle ilişkili olduğu gösterilmiştir<sup>14-15</sup>. DEHB yakınmaları ile uyku bozukluklarının ilişkisini inceleyen çalışmalarda hiperaktif/dürtüsel belirtiler gece uyku güçlükleri ile ilişkiliyken, dikkatsizlik özellikle gündüz uykululuğu ile bağlantılı bulunmuştur<sup>14-16</sup>.

Yavaş Bilişsel Tempo (YBT), yavaşlık, hipoaktivite, hayal kurma ve dalgınlık gibi çeşitli belirtilerden oluştuğu öne sürülen klinik bir durumdur<sup>17</sup>. YBT'nin DEHB-dikkatsizlik boyutuna benzer klinik görünümü olduğu göz önüne alınarak, YBT'nin başlangıçta DEHB'nin dikkatsizlik alt görünümü içinde olduğu düşünülmüştür. Birçok çalışmada DEHB'nin ağırlıklı olarak dikkatsizlik alt görünümünde, YBT ve DEHB arasında dikkate değer bir örtüşme kaydedilmiştir. DEHB olgularında YBT komorbiditesi %39 ila %59 aralığında ölçülmüştür<sup>18</sup>. YBT'nin hem dikkat eksikliği hem de hiperaktivite/dürtüsellik boyutlarından farklı ve ayrılabilir olabileceğini gösteren çalışmalarda mevcuttur<sup>19-21</sup>. Willoughby ve ark. (2008), YBT'yi tanımlamak için kullanılan birçok maddenin gündüz uykululuğunun davranışsal göstergeleri ile eşanlamlı olduğunu düşünmüştür<sup>22</sup>. DEHB tanısı olan ve olmayan üniversite öğrencileriyle yapılan bir çalışmada ise, YBT'nin gündüz uykululuğundan istatistiksel olarak farklı olduğu gösterilmiştir. Bazı araştırmacıların SCT'nin sadece uyku sorunları ve özellikle gündüz uykululuğu için bir aracı olup olmadığını sorguladıkları göz önüne alındığında, YBT ve uyku arasındaki ilişkiyi anlamak özellikle önemlidir. Yetişkin odaklı çalışmalar, YBT ve uyku arasındaki ilişki için ilk deneysel desteği

sağlamıştır. Çocuklarda YBT ve uyku arasındaki ilişkiyi inceleyen nispeten daha az sayıda araştırma yapılmıştır.

Çocuklarda YBT ve DEHB ilişkisini inceleyen araştırmaların görece azlığı literatürde bir boşluk olduğunu düşündürmektedir. Psikiyatrik bozukluk tanısı alan çocuklarda, normal gelişim gösteren çocuklara oranla daha fazla uyku problemi görüldüğü bilinmektedir<sup>23</sup>. Bu nedenle, uyku ile ilgili endişelerin dikkat ve daha özel olarak YBT üzerindeki potansiyel etkisini araştırmak önemlidir. Biz bu çalışmada DEHB'li çocuklarda yüksek YBT belirtileri olanların, olmayanlara göre daha fazla uyku bozukluklarına sahip olabileceğini varsaydık. DEHB'li çocuklarda YBT semptomları ile uyku bozuklukları arasında çeşitli bağlantılar olabileceğini düşündük. Bu çalışmamın birincil amacı, DEHB tanısı olan 8–17 yaş arası çocuklarda YBT belirtileri yüksek olan ve olmayan gruplar arasında uyku sorunları ve uyku alışkanlıkları yönünden farklılık olup olmadığını incelemektir. Çalışmamızın ikincil amacı ise DEHB alt tiplerine göre uyku değişkenleri yönünden farklılık olup olmadığının araştırılmasıdır.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmamız DEHB ve YBT belirtileri ile uyku sorunlarının ilişkisini ve uyku sorunlarının DEHB görünümleri arasında farklılık gösterip göstermediğini incelemeyi amaçlayan tanımlayıcı ve kesitsel bir çalışmadır.

Bu çalışmaya 01.05.2022-01.06.2022 tarihleri arasında Kars Harakani Devlet Hastanesi çocuk psikiyatrisi polikliniğine başvuran ve DEHB tanısı alan 8-17 yaş arası çocuk ve ergenler dahil edilmiş, işleme ve dışlama kriterleri açısından incelemeye alınmışlardır. Çalışmamızda da ülkemizde yapılan çalışmalara benzer şekilde ölçekten Barkley Çocuk Dikkat Anketi'nde 23 puan veya üzerinin işaretlenmesi "Yüksek YBT belirtileri" olarak isimlendirilmiş ve örneklem grupları belirlenmiştir. Zihinsel yetersizlik, şizofreni, bipolar bozukluk, klinik olarak ağır düzeyde depresyon veya anksiyete belirtileri olan olgular çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışmaya dahil edilen 8-17 yaş arasındaki DEHB tanılı olgular ve ebeveynlerinin bilgilendirilmiş onamları alınmış, uzman çocuk psikiyatristi tarafından yarı yapılandırılmış klinik görüşmeler yapılmıştır. Araştırmaya dahil edilen çocuklarda veya ebeveynlerinde majör psikiyatrik bozukluk öyküsü olması, okuma yazma bilmemeleri, ebeveynlerin ölçekleri doldurabilecek durumda olmamaları veya ölçekleri eksik doldurmaları durumunda çalışmadan çıkarılmışlardır. Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi- Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli (ÇDŞG-ŞY-T)<sup>24</sup> ile yapılan yarı yapılandırılmış tanısall



## Uyku Alışkanlıkları ve Yavaş Bilişsel Tempo

değerlendirme sonrasında tüm olguların ebeveynlerinden DEHB belirtileri ve eşlik eden diğer belirtilerin değerlendirilmesi amacıyla Turgay Dikkat Eksikliği ve Yıkıcı Davranış Bozuklukları için DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği (DEYDB DSM-IV)<sup>25,26</sup>, YBT belirtilerinin değerlendirilmesi amacıyla Barkley Çocuk Dikkat Anketi (BÇDA)<sup>27,28</sup> doldurmaları istenmiş olup kesme puanı 23 olarak alınmıştır<sup>27</sup>. Ek olarak uyku alışkanlıklarının ve uyku sorunlarının değerlendirilmesi amacıyla ebeveynler Çocuk Uyku Alışkanlıkları Anketini (ÇUAA)<sup>29,30</sup> doldurmuştur. Sosyodemografik özellikler klinisyen eşliğinde ebeveyn ve çocuk tarafından doldurulan sosyodemografik veri formu ile belirlenmiştir. Araştırma Kafkas Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.

### Veri Toplama Araçları

#### Dikkat Eksikliği ve Yıkıcı Davranış Bozuklukları İçin DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği (DEYDB DSM-IV Değerlendirme Ölçeği):

Bu ölçek, yıkıcı davranış bozukluklarının taranması amacıyla Turgay (1994)<sup>25</sup> tarafından geliştirilmiştir. Ölçeğin Türkiye'de geçerlik ve güvenilirlik çalışması Ercan ve ark. tarafından (2001)<sup>26</sup> yapılmıştır. Ölçekte dikkatsizliği sorgulayan 9, hiperaktivite/dürtüsellliği sorgulayan 9, karşıt olma belirtilerini sorgulayan 8 ve davranım bozukluğunu sorgulayan 15 madde bulunmaktadır. Ölçekte dikkatsizliği veya hiperaktivite/dürtüsellliği sorgulayan maddelerin 6'sından 2 veya 3 puan alınması o görünüm açısından anlamlı kabul edilmektedir. Çalışmamızda DEHB görünümleri, ölçeğin puanlanması ve klinik değerlendirme ile belirlenmiştir.

#### Barkley Çocuk Dikkat Anketi (BÇDA):

Bu anket 14 sorudan oluşmuş olup Russell Barkley (2013)<sup>27</sup> tarafından geliştirilmiş, Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Fırat ve ark. (2018)<sup>28</sup> tarafından yapılmıştır. Son iki soru işlevselliğin ev ya da okulda nasıl bozulduğu ile ilgili olup ilk 12 soru klinik görünüm ile ilişkilidir. Ölçekte 0: hiçbir zaman, 1: bazen, 2: sık sık, 3: oldukça sık olarak puanlanmaktadır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda 23 veya üzerinde alınan puanlar klinik olarak anlamlı YBT ile ilişkili bulunmaktadır<sup>31</sup>. Çalışmamızda da ülkemizde yapılan çalışmalara benzer şekilde ölçekten 23 puan veya üzerinin işaretlenmesi "Yüksek YBT belirtileri" olarak isimlendirilmiştir.

#### Çocuk Uyku Alışkanlıkları Anketi:

Bu ölçek çocukların uyku alışkanlıklarını ve uyku sorunlarını değerlendirmek amacıyla Owens ve ark. (2000)<sup>29</sup> tarafından geliştirilmiş olup çalışmamızda 33 maddelik kısa formu kullanılmıştır. Ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Perdahlı Fiş ve ark. (2010)<sup>30</sup> tarafından yapılmıştır. Ölçekte yatma zamanı

direnci, uykuya dalmanın gecikmesi, uyku süresi, uyku kaygısı, gece uyanmaları, parasomnialar, uykuda solunum bozulması ve gün içi uykululuk olmak üzere 8 alt ölçek bulunmaktadır. Tüm puanların toplanması ile toplam puan elde edilmektedir. Ölçek anne veya baba tarafından doldurulmaktadır. Toplamda elde edilen 41 puan kesim noktası olarak kabul edilmekte, bunun üzerindeki değerler "klinik düzeyde anlamlı" bulunmaktadır.

### İstatistiksel Analiz

Tüm analizler SPSS 22 programı kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı analizler ortalama±standart sapma veya sayı (%) şeklinde gösterilmiştir. Grupların normal dağılıma uygun olup olmadığı, çarpıklık-basıklık değerleri, normallik testleri ve histogram grafikleri kullanılarak belirlenmiştir. Düşük ve yüksek belirtili YBT grupları arasındaki sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanılmış, kategorik değişkenler Ki Kare testi ile karşılaştırılmıştır. DEHB görünümleri arasındaki sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Post hoc analizler Mann Whitney U testi ile yapılmıştır. Tüm analizlerde p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

### Bulgular

Çalışmamıza 8-17 yaş arasında DEHB tanısı olan 47 çocuk ve ergen dahil edilmiştir. Genel örnekleme 14 olgu DEHB+Yüksek YBT belirtileri gösteren grupta; 33 olgu ise DEHB+Düşük YBT belirtileri gösteren grupta yer almıştır. Bu iki grup arasında yaş ve cinsiyet yönünden anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (p>0.05). Beklenildiği gibi DEYDB DSM-IV Değerlendirme Ölçeği Dikkatsizlik puanları, yüksek YBT belirtileri gösteren grupta anlamlı olarak yüksek bulunmuş (p=0,003), hiperaktivite puanları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0.05). Her iki grup arasında toplam uyku süresi ve uyku sorunu varlığı anlamlı farklılık göstermemiştir (p>0.05) (Tablo I). Aynı şekilde ÇUAA alt ölçekleri ve toplam puanları Yüksek ve Düşük YBT belirtileri gösteren gruplar arasında karşılaştırılmış, hiçbir alt ölçekte veya toplam puanda anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0.05) (Tablo II). Araştırmamıza dahil edilen olgular DEHB alt görünümüne göre gruplandığında ise 16 olgunun dikkatsizlik baskın, 6 olgunun hiperaktivite baskın, 25 hastanın ise kombine görünümüne sahip olduğu saptanmıştır. YBT belirti puanı her üç grup arasında karşılaştırıldığında beklenildiği gibi hiperaktivite baskın görünümde diğer gruplara göre daha düşük puanlar tespit edilmiştir (p=0.01). Ancak, dikkatsizlik ve kombine görünümde DEHB alt ölçekleri arasında YBT belirtileri puanlarında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Toplam uyku süresi de 3 grup arasında anlamlı farklılık göstermemiştir (p>0.05) (Tablo III).

**Tablo I.** Yüksek ve Düşük Yavaş Bilişsel Tempo Gruplarının Sosyodemografik ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Değişkenler	Yüksek YBT (n=14)	Düşük YBT (n=33)	İstatistiksel Analiz	
	Ort.±SS	Ort.±SS	U*	P
Yaş	9,85±2,24	9,74±1,92	226,5	0,91
Anne doğumdaki yaş	26,71±3,62	26,72±6,34	210,0	0,62
Baba doğumdaki yaş	31,50±5,04	30,87±6,30	202,0	0,49
DEHB tanı yaşı	8,57±1,99	8,46±1,65	226,0	0,90
Turgay dikkatsizlik puanı	19,64±3,29	15,39±4,69	102,5	<b>0,003</b>
Turgay hiperaktivite puanı	13,21±7,26	14,21±6,01	219,0	0,78
Toplam Uyku Süresi (saat)	9,21±0,89	9,09±0,88	172,0	0,13
Ekran maruziyeti süresi	6,42±3,19	5,62±2,43	195,5	0,40
	n (%)	n (%)	X <sup>2</sup> **	p
Cinsiyet				
Erkek	9 (64,3)	27 (81,8)	1,68	0,19
Kız	5 (35,7)	6 (18,2)		
ÇUAA'ya göre uyku sorunu				
Var	9 (64,3)	20 (60,6)	0,05	0,81
Yok	5 (35,7)	13 (39,4)		

\*Mann Whitney U Testi \*\*Pearson Ki Kare Testi

**Tablo II.** Yüksek ve Düşük Yavaş Bilişsel Tempo Gruplarının Uyku Sorunları Yönünden Karşılaştırılması

Değişkenler (ÇUAA Alt Ölçekleri)	Yüksek YBT (n=14)	Düşük YBT (n=33)	İstatistiksel Analiz	
	Ort.±SS	Ort.±SS	U*	P
Yatma zamanı direnci	8,78±3,04	9,45±2,70	186,5	0,29
Uykuya dalmının gecikmesi	1,71±0,82	1,51±0,66	203,0	0,46
Uyku süresi	3,42±0,75	3,81±0,88	172,0	0,13
Uyku kaygısı	5,85±1,99	6,15±2,00	218,0	0,75
Gece uyanmaları	3,85±0,94	4,36±1,79	221,0	0,80
Parasomnialar	9,00±0,96	8,96±1,23	225,5	0,89
Uykuda solunumun bozulması	3,07±0,26	3,42±1,14	204,0	0,31
Gün içi uykululuk	12,78±4,72	10,57±2,72	163,0	0,11
Toplam Puan	45,35±7,76	44,81±6,32	228,5	0,95

ÇUAA: Çocuk Uyku Alışkanlıkları Anketi \*Mann Whitney U Testi

**Tablo III.** DEHB Görünümlerinin Sosyodemografik ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Değişkenler	Dikkatsizlik baskın (a) (n=16)	Kombine (b) (n=25)	Hiperaktivite Baskın (c) (n=6)	İstatistiksel Analiz	
	Ort.±SS	Ort.±SS	Ort.±SS	X <sup>2</sup> *	p
Yaş	10,03±2,19	9,82±1,99	8,91±1,49	0,98	0,61
DEHB tanı yaşı	9,06±1,28	8,26±1,99	8,00±1,54	3,45	0,17
Barkley YBT Puanı	19,12±4,39	18,92±3,77	13,83±1,83	9,077	<b>0,01</b>
Toplam Uyku Süresi (saat)	9,12±0,92	9,10±0,95	9,25±0,41	0,06	0,96

\*Kruskal Wallis testi

Araştırmamızda DEHB alt görünümleri arasında uyku alışkanlıkları ve sorunları açısından farklılık olup olmadığının tespit edilmesi amacıyla üç DEHB alt görünümü ÇUAA alt ölçekleri ve toplam puan açısından karşılaştırılmıştır. Yapılan analiz sonucunda yatma zamanı direnci (p=0.01), uyku süresi (p=0.04), parasomnialar (p=0.002), uykuda solunum bozulması (p<0.0001) ve toplam puanın (p=0.04) gruplar arasında farklılık gösterdiği tespit edilmiştir. Diğer alt ölçeklerde gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Post hoc analizlerde yatma zamanı direncinin, parasomniaların ve uykuda solunum bozulmasının hiperaktivite görünümünde her iki görünüme göre daha fazla olduğu; uyku süresi ile ilişkili sorunların dikkatsizlik görünümünde daha fazla olduğu, toplam puanın ise hiperaktivite görünümünde kombine görünüme göre daha fazla olduğu ancak diğer gruplar arasında farklılık göstermediği saptanmıştır (Tablo IV).

**Tablo IV.** DEHB Görünümlerinin Uyku Sorunları Yönünden Karşılaştırılması

Değişkenler (ÇUAA Alt Ölçekleri)	Dikkatsizlik baskın (a) (n=16)	Kombine (b) (n=25)	Hiperaktivite Baskın (c) (n=6)	İstatistiksel Analiz	
	Ort.±SS	Ort.±SS	Ort.±SS	X <sup>2</sup> *	P
Yatma zamanı direnci	9,50±2,33	8,48±2,87	11,83±2,13	8,51	<b>0,01</b>
Uykuya dalmının gecikmesi	1,63±0,62	1,64±0,75	1,66±0,81	0,76	0,68
Uyku süresi	4,06±0,85	3,40±0,64	4,00±1,26	6,44	<b>0,04</b>
Uyku kaygısı	6,31±2,15	5,60±1,89	7,33±1,36	4,84	0,08
Gece uyanmaları	4,87±2,06	3,84±1,14	4,00±1,54	2,36	0,30
Parasomnialar	8,43±0,89	9,00±1,11	10,33±0,81	12,40	<b>0,002</b>
Uykuda solunumun bozulması	3,12±0,34	3,04±0,20	5,00±2,09	16,40	<b>&lt;0.0001</b>
Gün içi uykululuk	10,75±3,19	11,72±3,87	10,50±3,14	0,95	0,62
Toplam Puan	44,75±6,65	43,72±6,63	50,83±4,44	6,00	<b>0,04</b>

ÇUAA: Çocuk Uyku Alışkanlıkları Anketi \*Kruskal Wallis testi

## Tartışma ve Sonuç

Çalışmamızın başlıca amacı, Yüksek YBT belirtilerinin eşlik ettiği ve etmediği DEHB tanısı almış 8–17 yaş arası çocuk ve ergenlerde uyku sorunları ve uyku alışkanlıkları yönünden farklılık olup olmadığını incelemektir. Ana hipotezimiz YBT belirtileri fazla olan çocuklarda, düşük olanlara göre daha fazla uyku bozuklukları olmasıdır. Ek olarak, DEHB alt tiplerine göre uyku değişkenleri yönünden farklılık olup olmadığı da incelenmiştir. Yavaş Bilişsel Tempo'nun klinik görünümü (halsizlik,

## Uyku Alışkanlıkları ve Yavaş Bilişsel Tempo

dalgınlık, uyuşukluk) düşünüldüğünde, uyanıklıktaki değişiklikler, YBT'li olgular arasında temel karakteristik bulgu olarak kabul edilebilir; bu nedenle, bu tür bireylerde uyarı sistemi bozulmuş olabilir. Önceki bazı çalışmalar YBT belirtileri ile uykunun işlevsel bozulmasının ilişkili olduğunu bulmuştur<sup>5,17,32-34</sup>. Koriakin ve ark. (2015), ebeveyn tarafından derecelendirilen YBT belirtileri ile çocuklarının uyku sorunlarına ilişkin semptomların önemli ölçüde ilişkili olduğunu bulmuştur<sup>36</sup>. Benzer şekilde, Becker ve arkadaşları, ağırlıklı olarak dikkatsizlik görünümü baskın DEHB tanısı konan 147 çocuktan oluşan bir örneklemede, YBT'nin uyku işleviyle orta düzeyde ilişkili olduğunu bulmuşlardır<sup>37</sup>. YBT aynı zamanda daha düşük gece uyku kalitesi ve uyku bozuklukları (örn. gece uyanmaları) ile önemli ölçüde ilişkili bulunmuştur<sup>38</sup>. Çalışmamızda beklentilerimizin aksine, YBT belirtilerinin yüksek ve düşük şiddette eşlik ettiği DEHB'li olgular arasında toplam uyku süresi, uyku sorunlarının varlığı ve şiddeti yönünden anlamlı farklılıklar bulunmamıştır. Örnekleme sayımızın nispeten düşük olmasının, alan yazındaki diğer çalışmalardan farklı bir sonuç elde etmemize yol açtığı düşünülmüştür.

Uyku alışkanlıkları ve DEHB alt grupları arasında ilişkiyi araştıran araştırmaların bulguları farklılık göstermektedir<sup>12,13,39</sup>. Bir çalışmada, uyku sorunları ile DEHB alt görünümleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmazken<sup>14</sup>, başka bir çalışmada uyku sorunlarının DEHB'nin alt görünülerinden daha çok bileşik görünümle ilişkili olduğu gösterilmiştir<sup>15</sup>. Hiperaktif/Dürtüsel belirtilerin gece uyku güçlükleri ile, dikkatsizliğin özellikle gündüz uykululuğu ile bağlantılı olduğu görülmüştür<sup>14-16</sup>. Araştırmamızda, DEHB alt görünümleri arasında toplam uyku süresi yönünden farklılık bulunmamıştır. Bu gruplar arasında uyku alışkanlıkları ve sorunları açısından farklılık olup olmadığı incelendiğinde, yatma zamanı direnci, parasomnialar ve uykuda solun güçlüklerinin hiperaktivite alt görünümünde her iki görünüme göre daha fazla olduğu bulunmuştur. Ailelerin çocukların uykusu gelmeden daha erken yatırma çabalarının, hiperaktivite semptomlarının baskın olduğu çocuklarda bozukluğun doğası gereği yatma zamanı dirençleri gibi sorunlara daha sık neden olabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızda uykuda solunum bozukluklarının hiperaktivite alt görünümünde diğer iki alt görünüme göre daha fazla olduğu bulunmuştur. Bizim bulgularımız ile benzer şekilde uyku ile ilişkili solunum sorunları yaşayan çocuklarla yapılan çalışmalarda hiperaktivite belirtilerine daha fazla rastlanıldığı vurgulanmaktadır. Buna neden olan mekanizma tam olarak net olmamakla birlikte uyku bozukluğu, uyku yoksunluğu, yetersiz oksijen saturasyonu ve uykuda solunum bozulması ile ilişkili diğer birçok fizyolojik değişikliğin gün içerisindeki davranış bozuklukları ve hiperaktivite semptomlarına neden olabileceği düşünülmüştür<sup>40</sup>. Yatma zamanında

ki gecikme ve uykuda solunum bozukluklarının hiperaktivite semptomları baskın görünümde fazla olmasının, parasomnilerde ortak mekanizma olan uyku stabilitesindeki bozulmayla ilişkili olabileceği düşünülmektedir<sup>41</sup>.

Çalışmamızın güçlü yönlerinden en önemlisi; bu alanda temel semptom alanına odaklanılmasıdır. Ayrıca klinisyenlerin tanı ve tedavi sürecinde dikkat etmesi gereken uyku alanına dikkat çekmesi çok değerli gözükmektedir. Sonuç olarak çocuk ve ergenlerde DEHB'nin ağırlıklı olarak dikkatsizlik alt tipinde, YBT ve DEHB arasında dikkate değer bir örtüşme olduğu bilinmektedir. Bu yakın ilişki nedeniyle DEHB, YBT ve uyku bozukluğu arasındaki ilişkileri anlamak önemlidir.

### Kısıtlılıklar ve Gelecek Çalışmalar

Çalışmamızın çeşitli kısıtlılıkları bulunmaktadır. Birincisi çalışmamız kesitsel olarak tasarlanmıştır. Bu nedenle olguların süreç içerisindeki takipleri yapılamamıştır. Takipler ile daha geniş örneklemlerde yapılacak çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir. İkinci olarak çalışmamız tek merkezli olarak yapılmış olup, sadece klinik örneklemden oluşması çalışmamızın önemli bir kısıtlılığıdır. Klinik örneklemin yanı sıra toplum örneklemini de içine alan sağlıklı kontrol grubunun da dahil edildiği çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Örnekleme sayımızın düşük olmasının da çalışmamızın bir diğer kısıtlılığı olduğu, alan yazında bu konu ile ilgili daha geniş örnekleme grubuyla yapılacak çalışmalara ihtiyaç duyulduğu düşünülmektedir.

### Etik Kurul Onay Bilgisi

Onaylayan Kurul: Kars Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı  
Etik Kurul Başkanlığı  
Onay Tarihi: 27/04/2022  
Karar No: 10, 80576354 – 050 – 99/97

### Araştırmacı Katkı Beyanı

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

### Destek ve Teşekkür Beyanı

Çalışma katılımcılarına teşekkür ederiz.

### Çıkar Çatışması Beyanı

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

## Kaynaklar

1. American Psychiatric Association (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th. Ed.). Washington, DC: APA.
2. Biederman J & Faraone SV. Attention-deficit hyperactivity disorder, *Lancet*, 366: 237-248
3. Corkum P, Tannock R, Moldofsky H, Sleep disturbances in children with attention-deficit/hyperactivity disorder, *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1998;37(6):637-646.
4. Walker MP & van der Helm E, Overnight Therapy? The Role of Sleep in Emotional Brain Processing, *Psychological Bulletin*, 2009;135, 731-748.

5. Beebe, Cognitive, behavioral, and functional consequences of inadequate sleep in children and adolescents, *Pediatr Clin North Am*, 2011 Jun;58(3):649-65.
6. Waumans RC, Terwee CB, Van den Berg G, Knol DL, Van Litsenburg RR, Gemke RJ. Sleep and sleep disturbance in children: Reliability and validity of the Dutch version of the Child Sleep Habits Questionnaire, *Sleep*, 2010;33(6):841-845.
7. Kahn A, Van de Merckt C, Rebuffat E, et al. Sleep problems in healthy preadolescents, *Pediatrics*, 1989;84(3):542-546.
8. Van Der Heijden KB, Smiths MG, Gunning WB, Sleep-Related Disorders in ADHD: A Review, *Clin Pediatr*, 2005;44(3): 201-210.
9. Chervin RD, Archbold KH, Associations Between Symptoms of Attention, Hyperactivity, Restless Legs and Periodic Leg Movements, *Sleep*, 2001;25: 213-215.
10. Durmuş FB, Arman AR, Ayaz AB, Chronotype and its relationship with sleep disorders in children with attention deficit hyperactivity disorder, *Chronobiol Int*, 2017;34(7):886-894.
11. Yürümez E, Kılıç BG, Relationship Between Sleep Problems and Quality of Life in Children With ADHD, *Journal of Attention Disorders*, 2016;20(1) 34-40
12. Corkum P, Moldofsky H, Hogg-Johnson S, Humphries T, Tannock R, Sleep problems in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: impact of subtype, comorbidity, and stimulant medication, *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1999;38(10):1285-1293.
13. Wiggs L, Montgomery P, Stores G, Actigraphic and parent reports of sleep patterns and sleep disorders in children with subtypes of attention-deficit hyperactivity disorder, *Sleep*, 2005;28(11):1437-1445.
14. LeBourgeois MK, Avis K, Mixon M, Olmi J, Harsh J, Snoring, sleep quality, and sleepiness across attention-deficit/hyperactivity disorder subtypes, *Sleep*, 2004;27(3):520-525.
15. Mayes SD, Calhoun SL, Chase GA, Mink DM, Stagg RE, ADHD subtypes and co-occurring anxiety, depression, and oppositional-defiant disorder: differences in Gordon diagnostic system and Wechsler working memory and processing speed index scores, *J Atten Disord*, 2009;12(6):540-550.
16. Lecendreau M, Konofal E, Bouvard M, Falissard B, Mouren-Siméoni MC, Sleep and alertness in children with ADHD, *J Child Psychol Psychiatry*, 2000;41(6):803-812.
17. Becker SP, Leopold DR, Burns GL, et al., The internal, external, and diagnostic validity of sluggish cognitive tempo: A meta-analysis and critical review, *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2016; 55(3):163-178.
18. Saxbe C, Barkley RA, The second attention disorder? Sluggish cognitive tempo vs. attention-deficit/hyperactivity disorder: update for clinicians, *J Psychiatr Pract*, 2014;20(1):38-49.
19. Bauermeister JJ, Barkley RA, Bauermeister JA, Martínez JV, McBurnett K, Validity of the sluggish cognitive tempo, inattention, and hyperactivity symptom dimensions: neuropsychological and psychosocial correlates, *J Abnorm Child Psychol*, 2012;40(5):683-697.
20. Carlson CL, Mann M.J, Sluggish cognitive tempo predicts a different pattern of impairment in the attention deficit hyperactivity disorder, predominantly inattentive type. *Clin Child Adolesc Psychol*, 2002;31(1):123-9.
21. Garner AA, Marceaux JC, Mrug S, Patterson C, Hodgens B, Dimensions and correlates of attention deficit/hyperactivity disorder and Sluggish Cognitive Tempo, *J Abnorm Child Psychol*, 2010;38(8):1097-1107.
22. Willoughby T, A short-term longitudinal study of Internet and computer game use by adolescent boys and girls: Prevalence, frequency of use, and psychosocial predictors, *Developmental Psychology*, 2008;44(1), 195-204.
23. Alfano CA & Gamble AL, The role of sleep in childhood psychiatric disorders, *Child & Youth Care Forum*, 2009;38(6), 327-340.
24. Ünal F, Öktem F, Çetin Çuhadaroğlu F, et al., 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, *Türk Psikiyatri Derg*, 2019;30(1):42-50.
25. Turgay A. (1994) Disruptive Behavior Disorders Child and Adolescent Screening and Rating Scale for Children, Adolescents, Parents, and Teachers. West Bloomfield (Michigan), Integrative Therapy Institute Publication.
26. Ercan E, Amado S, Somer O, Çikoğlu S, Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ve yıkıcı davranım bozuklukları için bir test bataryası geliştirme çabası, *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi*, 2001;8(3):132-44
27. Barkley RA, Distinguishing sluggish cognitive tempo from ADHD in children and adolescents: executive functioning, impairment, and comorbidity, *J Clin Child Adolesc Psychol*, 2013; 42:161-173.
28. Fırat S, Bolat GU, Gul H, Baytunca MB, Kardas B, Aysev A, Ercan ES, Barkley Child Attention Scale validity and reliability study, *Dusunen Adam The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences*, 2018;31, 284-293.
29. Owens JA, Spirito A, McGuinn M, The Children's Sleep Habits Questionnaire (CSHQ): psychometric properties of a survey instrument for schoolaged children, *Sleep*, 2000;15:1043-1051.
30. Fis NP, Arman A, Ay P, Topuzoglu A, et al., Çocuk Uyku Aliskanliklari Anketinin Türkçe geçerliliği ve güvenilirliği, *Anatolian Psychiatry Journal*, 2010;11(2), 151-160.
31. Cevher Binici N, Kutlu A. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu'na Eşlik Eden Yavaş Bilişsel Tempo'nun Klinik Özellikleri, *J Contemp Med*, 2018; 8(3): 245-250.
32. Barkley RA, Sluggish cognitive tempo (concentration deficit disorder?): current status, future directions, and a plea to change the name, *Journal of abnormal child psychology*, 2014;42:117-25.
33. Becker SP, Langberg JM, Byars KC, Advancing a biopsychosocial and contextual model of sleep in adolescence: a review and introduction to the special issue, *Journal of youth and adolescence*, 2015;44:239-70.
34. Gregory AM, Sadeh A, Annual Research Review: Sleep problems in childhood psychiatric disorders--a review of the latest science, *J Child Psychol Psychiatry*, 2016;57(3):296-317.
35. Kirov R, Brand S, Sleep problems and their effect in ADHD, *Expert review of neurotherapeutics*, 2014;14:287-99.
36. Koriakin TA, Mahone EM, Jacobson LA. Sleep Difficulties are Associated with Parent Report of Sluggish Cognitive Tempo, *J Dev Behav Pediatr*, 2015;36(9):717-723.
37. Becker SP, Piffner LJ, Stein MA, Burns GL, McBurnett K, Sleep habits in children with attention-deficit/hyperactivity disorder predominantly inattentive type and associations with comorbid psychopathology symptoms, *Sleep Med*, 2016;21:151-159.
38. Becker SP, Luebke AM, Langberg JM, Attention-deficit/hyperactivity disorder dimensions and sluggish cognitive tempo symptoms in relation to college students' sleep functioning, *Child psychiatry and human development*, 2014;45:675-85.
39. O'Brien LM, Ivanenko A, Crabtree VM, Holbrook CR, Bruner JL, Klaus CJ, Gozal D, Sleep disturbances in children with attention deficit hyperactivity disorder, *Pediatr Res*, 2003;54(2):237-43.
40. Chervin RD, Archbold KH, Dillon JE, et al. Inattention, hyperactivity, and symptoms of sleep-disordered breathing. *Pediatrics*. 2002;109(3):449-456.
41. Nevsimalova S, Prihodova I, Kemlink D, Lin L, Mignot E. REM behavior disorder (RBD) can be one of the first symptoms of childhood narcolepsy. *Sleep Med*. 2007;8(7-8):784-786.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

# Üçlü Negatif Meme Kanseri Hastalarında Lokal ve Bölgesel Rekürrenssiz Sağkalıma Etki Eden Faktörler: Tek Merkez Deneyimi\*

Pınar TAŞAR, Kazım ŞENOL

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Bursa.

## ÖZET

Üçlü negatif meme kanserinde (ÜNМК) hastalık erken evrede tespit edilse de, hastalısız sağkalım(HSK) ve sağkalım, ÜNМК olmayanlara göre daha düşüktür ve lokal nüks/ uzak metastaz daha erken ortaya çıkma eğilimindedir. Lokal ileri ÜNМК hastalarında neoadjuvan tedavi (NKT) öncelikle tercih edilmektedir. NKT ve tedaviye patolojik tam yanıt (pCR) ise HSK artırmaktadır. Bu çalışma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Meme Cerrahi Kliniğinde ÜNМК tanısı ile ameliyat edilen hastaların lokal ve bölgesel rekürrens (LBR) oranlarına ve rekürrenssiz sağkalımına (LBRSK) etki eden faktörlerini ortaya konulması amaçlanmıştır. 2007-2020 yılları arasında ameliyat edilen hastaların demografik, klinik, patolojik verileri ve sağkalım oranları retrospektif olarak analiz edildi. İstatistiksel analizler SPSS v23 istatistik programı kullanılarak yapıldı. 173 hastanın 83'ü (%47,7) premenopozal ve yaş ortalaması 49,36+12,29 yılıdır. Hastaların 106'sı (%63,8) lokal evre, 59'u (%34,1) lokal ileri evre ve 8'i (%4,6) metastatiktir. 101 (%58,4) hastaya neoadjuvan, 69 (%40) hastaya adjuvan kemoterapi verildi. 122 (%70,5) hastaya meme koruyucu cerrahi, 99 (%57,2) hastaya sentinel lenf nodu örnekleme yapıldı. Genel takip süresi ortanca değeri 57,5 ay içerisinde, 34 (%19,7) hasta yaşamını yitirdi. Ortanca rekürrens zamanı 33 ay içerisinde ise 16 (%11,8) hastada lokal nüks, 39 (%26,6) hastada sistemik nüks izlendi. 3-yıllık LBRSK oranı %47,3 izlendi. ÜNМК'de lokal ve sistemik nüks varlığında LBRSK oranları adjuvan ve neoadjuvan tedavide benzer izlenmiştir. NKT sonrası lokal ve reyonel rekürrensi artıran ve rekürrenssiz sağkalımı azaltan en önemli faktör N3 hastalık ve premenopozal durum olarak izlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Üçlü negatif meme kanseri. Neoadjuvan tedavi. Patolojik tam yanıt. Lokal rekürrens.

## Factors Affecting Local and Regional Recurrence-Free Survival in Triple Negative Breast Cancer Patients: A Single Center Experience

### ABSTRACT

Although the disease is detected at an early stage in patients with triple negative breast cancer (TNBC), the disease-free survival (DFS) and survival rates are lower than those without TNBC, and local recurrence or distant metastasis tends to occur earlier. Neoadjuvant therapy (NCT) is primarily preferred for patients with locally advanced TNBC. NCT and the pathological complete response (pCR) to treatment increase the DFS rate. This study aims to reveal the factors affecting local and regional recurrence-free survival (LRRFS) rate of patients operated on with the diagnosis of TNBC in the Breast Surgery Clinic of Uludağ University Faculty of Medicine. The demographic, clinical, and pathological data and survival rates of patients operated on between 2007 and 2020 were analyzed retrospectively. Statistical analyses were performed using the SPSS version 23 statistical software program. Eighty-three (47.7%) of the 173 patients who participated in the study were premenopausal and the mean age of the patients was 49.36+12.29 years. One hundred six (63.8%) of the patients were at the local stage, 59 (34.1%) were at the local advanced stage and 8 (4.6%) were metastatic. Neoadjuvant chemotherapy was given to 101 (58.4%) patients and adjuvant chemotherapy was given to 69 (40%) patients. One hundred twenty-two (70.5%) patients underwent breast-sparing surgery, and 99 (57.2%) patients underwent sentinel lymph node sampling. The median value of the overall follow-up period was 57.5 months, and 34 (19.7%) patients lost their lives. In the median recurrence time of 33 months, 16 (11.8%) patients had local recurrence and 39 (26.6%) patients had systemic recurrence. The three-year LRDFS rate was observed as 47.3%. The LRDFS rates were similar after the adjuvant and neoadjuvant treatments in the presence of local and systemic recurrence of TNBC. The most important factors that increased local and regional recurrence after NCT and reduced recurrence-free survival were N3 disease and premenopausal status.

**Key Words:** Triple negative breast cancer. Neoadjuvant therapy. Pathological complete response. Local recurrence.

**Geliş Tarihi:** 15.Kasım.2022

**Kabul Tarihi:** 20.Aralık.2022

\* 16. Ulusal Meme Hastalıkları Kongresi'nde (Kıbrıs, 15-18 Eylül 2022) sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

Dr. Pınar TAŞAR  
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Genel Cerrahi Anabilim Dalı  
Görükle/Bursa  
İrtibat Telefonu: 0532 481 49 60  
E-posta Adresi: pinartasar@gmail.com

**Yazarların ORCID Bilgileri**  
Pınar TAŞAR: 0000-0002-2378-0666  
Kazım ŞENOL: 0000-0001-6273-0664



Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanserdir. 2013 St. Gallen Uluslararası Meme Kanseri Konferansı'nda östrojen (ER), progesteron (PR) ve insan epidermal büyüme faktörü reseptörü-2 (HER2) ekspresyonu negatif izlenen moleküler alt grubu üçlü negatif meme kanseri (ÜNМК) olarak tanımlandı. ÜNМК, meme kanserlerinin %15-20 sini oluşturmakta ve çoğunlukla 40 yaşın altındaki premenopozal genç kadınlarda karşılaşılmaktadır. ÜNМК'da daha yüksek oranlarda BRCA mutasyonu ile karşılaşılmaktadır<sup>1</sup>. Cerrahi ve sistemik tedavi bu hastalarda etkin tedavi rejimleridir. Cerrahi sonrası rekürrens oranı %25 lerde ve 5 yıllık mortalite %40'larda olan bu alt grubun prognozu diğer meme kanserlerine göre daha kötüdür. Endokrin veya hedefe yönelik moleküler tedaviye duyarlı değildir. Hastalısız sağkalım ve sağkalım, ÜNМК olmayanlara göre daha düşüktür ve lokal nüks/ uzak metastaz daha erken ortaya çıkma eğilimindedir<sup>2</sup>. Neoadjuvan tedavi (NAT) sonrası rezidü lezyonlar ise tümörün nüksmesine yol açmaktadır. Aynı zamanda ÜNМК'de uzak metastaz için risk tanıdan sonraki ilk 2 yılda en yüksektir. Son yıllarda, çok sayıda literatür, ÜNМК tedavisinde neoadjuvan kemoterapi rejimlerinin kullanımının, hormon reseptörü pozitif meme kanserine göre önemli ölçüde daha yüksek patolojik remisyon oranına sahip olduğunu ve ÜNМК hastalarının prognozunu önemli ölçüde iyileştirebileceğini göstermiştir<sup>1</sup>. NAT özellikle lokal ileri meme kanserli hastalar ile daha radikal cerrahi gerektiren hastalarda meme koruyucu seçeneklere olanak hazırlamak için uygulanmaktadır. NAT, çoğunlukla bölgesel yanıt yaşaması muhtemel hastalar için düşünülür. Bununla birlikte, doku bazlı biyobelirteçlerin ölçümü, ameliyat sırasında tedaviden önce ve sonra tümör örneklerinin toplanması ve ameliyattan önce radyolojik görüntüleme yoluyla ilaç etkinliğinin erken değerlendirilmesine de olanak tanır<sup>3</sup>. Hastalığın tedavisinde tümör çapı ve klinik evre belirleyici olmaktadır. Literatürde tümör çapı 0.5 cm üzerinde olan her hastaya neoadjuvan veya adjuvant kemoterapi mutlaka önerilmektedir. Hastalık erken evrede tespit edilse dahi klinik sonuçlar diğer moleküler alt gruplara göre daha olumsuz izlenmekte, tüm evreler için 5-yıllık genel sağkalım %77 olarak bildirilmektedir.

Bu çalışmada Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Meme Cerrahi Kliniğinde ÜNМК tanısı ile ameliyat edilen hastaların lokal ve bölgesel rekürrenssiz sağkalımına (LBRSK) etki eden faktörlerin ortaya konulması amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

2007-2020 yılları arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi kliniğinde ÜNМК tanısıyla opere edilen tüm kadın hastaların dosyaları

retrospektif olarak incelendi. 2022-16/69 karar numarası ile Etik kurul onayı alındı. Hastaların yaşı, menapozal durumu, preoperatif görüntülemelerdeki klinik evresi (lokal, lokal ileri ve metastatik hastalık), patolojik tümör tipi, tümör çapı, proliferasyon indeksi, lenf nodu durumu, uygulanan cerrahi prosedür (mastektomi, lumpektomi), sentinel lenf nodu örnekleme, aksiller disseksiyon yapıp yapılmadığı, metastatik lenf nodu sayısı, neoadjuvan veya adjuvan tedavi alıp almadığı değerlendirildi. Sentinel lenf nodu örneklemesinde metilen mavisi ve ICG kullanıldı. Lokal evre Evre I ve IIA meme kanserleri, lokal ileri evre IIB ve evre III kanserler olarak değerlendirilmiştir. Metastatik hastalık ise evre IV meme kanserini tanımlamaktadır. Neoadjuvan tedavi T1c ve üzeri hastalara uygulandı. ER ve PR durumu, immünohistokimyal boyama ile ve HER-2 durumu, floresan in situ hibridizasyon ile değerlendirildi. ER pozitifliği ve PR pozitifliği için sınır, nükleer boyamaya sahip %10 pozitif tümör hücreleriydi. HER-2 pozitifliği, HER2 gen amplifikasyonu (floresan in situ hibridizasyon) olarak tanımlandı. pCR, kemoterapi tamamlandıktan sonra eksize edilen tümörün ve lenf düğümlerinin mikroskopik incelemesiyle belirlendi ve her ikisinde de artık invaziv kanser olmaması olarak tanımlandı<sup>4</sup>. İnvaziv bir bileşenin yokluğunda in situ karsinomlu hastalar pCR olarak kabul edildi. Neoadjuvan tedavi sonrası pCR için Miller Payne Grade'i kullanıldı.

Preoperatif dönemde 40 yaş altında meme MR ve 40 yaş üzerinde mammografi tetkiki ile kitle ve aksilla değerlendirildi. Klinik ve radyolojik olarak aksillada şüpheli lenf nodu olan hastalarda biyopsi ile histopatolojik verifikasyon sağlandı. Takiplerinde lokal nüks ve metastaz gelişip gelişmediği, rekürrens gelişti ise süresi ve mortalite değerlendirildi. Hastalar ilk 2 yıl boyunca 6 aylık aralıklarla polikliniğe çağırılarak rutin meme muayenesini ve radyolojik olarak mammografi ve meme MR ile takip edildi. Buna göre rezeksiyon alanında lokal nüks düşündürülen görünümü olan hastalara biyopsi ile verifikasyon yapıldı. Metastatik hastalık için hem preoperatif dönemde hem de cerrahi sonrası pozitron emisyon tomografisi yapılarak uzak metastaz değerlendirildi

Lokal ve bölgesel hastalısız sağkalım, primer meme tümörüne yapılan cerrahi tarihinden son takip veya hastalığın lokal ve bölgesel nüks tarihine kadar ölçüldü. Meme kanseri nüksü, lokal, bölgesel veya uzak nüks/metastaz olarak tanımlandı.

## Biyostatistiksel Analiz:

Demografik ve klinik özellikleri ki-kare testi, SK Kaplan-Meier (log-rank) yöntemi ile hesaplandı. Tek ve çok değişkenli Cox regresyonu analizinde Risk Oranı (Hazard Ratio) belirlendi; p<0.05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatistiksel analizler SPSS v23 istatistik programı kullanılarak yapıldı. p<0.05 anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

2007-2020 yılları arasında kliniğimizde 212 hasta ÜNMK tanısıyla opere edildi. Bu hastalardan 173'ünün verisine ulaşıldı. Hastaların yaş ortalaması 49.36±12.29 yılı. ÜNMK tanılı 173 hastanın 83'ü (%47.7) premenopozal dönemdedi. Yüzyirmiyedi hastada (%73) patolojik tümör tipi invaziv duktal karsinomdu. Median tümör çapı 25 mm(3-180) idi. Seksen hastada (%46.2) aksiller lenf nodu saptanmazken, 20 hastanın (%11.6) hastanın aksiller lenf nodu durumu bilinmiyordu. Hastaların 106'sı (%63.8) lokal evre, 59'u (%34.1) lokal ileri evre ve 8'i (%4.6) metastatikti. Sentinel lenf nodu örnekleme 99 hastada (%57.2) yapılırken, metastatik lenf nodu sayısı ortalama 1(0-26) idi. 101 (%58.4) hastaya neoadjuvant, 69 (%40) hastaya adjuvant kemoterapi verildi, ancak 3 (%1.73) hasta kendi isteği ile kemoterapi almadı. 122 (%70.5) hastaya meme koruyucu cerrahi uygulandı. Neoadjuvan tedavi 56 (%32.4) hastada Antrasiklin tabanlı tedavi rejimi ve/veya bu rejime ek olarak Taxan üçlü kombinasyonu olarak verildi. 3 (%1.8) hastada ise bu üçlü rejime Karboplatin eklendi. 16 (%9.2) hastada 5-FU, Epirubisin ve Siklofosamid rejimi verilerken, 30 (%15.1) hastada ise bu kombinasyona Taksan grubu ilaçlar eklendi. Neoadjuvan tedavi alan ve pCR izlenen 19 (%10.85) hastaya adjuvan kemoterapi rejimi verilmedi. Takiplerde solid organ metastazı izlenen iki (%1.2) hastaya Kapesitabin, iki (%1.2) hastaya antrasiklin ve taksan üçlü rejimi, bir (%0.6) hastaya Karboplatin ve Gemsitabin rejimleri verildi. Adjuvan tedavide ise, 24 (%13.9) hasta Kapesitabin'i tek ajan, 5 (%2.9) hastada Gemsitabin ile ve bir (%0.6) hastada ise Taksan ile birlikte kombine kullanıldı. Antrasiklin rejimi 7 (%4) hastada, antrasiklin ve taksan rejimi 24 (%14) hastada, taksan tek ajanlı rejim ise 6 (%3.5) hastada kullanıldı. 8 (%4.6) hasta 5-FU, Epirubisin ve Siklofosamid alırken, 17 (%9.82) hastaya ise bu rejime ek olarak Taksan eklendi. Platin türevi (Cisplatin, Karboplatin) ajanlar 7 (%4) hastada ile Gemsitabin ve 10 (%5.8) hastada Taksan ile birlikte kombine kullanıldı.

Neoadjuvan tedavi uygulanan 19 hastada (%11) Grade 5 yanıt gözlenirken, 4 hastada (%2.3) ise Grade 1 yanıt alındı. pCR alınan 19 hastanın 17'sinde hem aksilla hem meme tam yanıt gözlenirken, 2 hastada meme de pCR alınmıştır. Tedavi öncesi lokal evreye sahip hastalarda pCR alınırken, metastatik hastalık ve lokal ileri hastalıkta pCR sağlanamamıştır (Şekil 1). NKT sonrası pCR grupları arasında istatistiksel anlamlı bir fark izlenmemesine rağmen, meme ve aksiller pCR izlenen grup en iyi lokal reyonel kontrol ve hastaliksız sağkalım değerleri ile birlikte izlenmiştir (Şekil 2).

Genel takip süresi ortanca değeri 57.5 ay içerisinde, 34 (%19.7) hasta öldü. Takip süresince hastaların 16'sında (%11.8) lokal nüks saptanırken, 39 hastada (%22.5) sistemik nüks gelişti. Hastaların 5'inde (%2.9) karaciğer metastazı, 15'inde (%8.7) akciğer metastazı, 23'ünde (%13.3) kemik metastazı gelişti. Tek organ metastazı 31 (%17.9) hastada izlenirken iki ve üstü organ metastazı 12 (%6.9) hastada gelişti. Rekürrens görülme zamanı ortalama 33 ay(0-101) idi (Tablo I). Lokal ve bölgesel rekürrensiz sağkalım oranları 3 ve 5 yıllık sırasıyla %84.6 ve %39.5 idi. ÜNMK'de lokal ve sistemik nüks varlığında hastaliksız sağkalım oranları adjuvant ve neoadjuvant tedavide benzer izlenmiştir

**Tablo I.** Çalışmamızdaki hastaların demografik, patolojik ve klinik verileri

	Hastalar (n=173)
Yaş(yıl) **	49.36±12.29
Premenopozal durum #	83 (%47.7)
Tümör tipi, İnvaziv duktal kanser #	127 (%73)
Tümör çapı (mm) *	25 (3-180 mm)
Proliferasyon indeksi *	50 (0-100)
Lenf Nodu durumu #	
• Nod negatif	80 (%46.2)
• Nod pozitif	73 (%42.2)
• Nx	20 (%11.6)
Klinik Evre #	
• Lokal evre	106 (%63.8)
• Lokal ileri evre	59 (%34.1)
• Metastatik evre	8 (%4.6)
Sistemik tedavi #	
• Neoadjuvan Kemoterapi	101 (%58.4)
• Adjuvant Kemoterapi	69 (%40)
Meme koruyucu cerrahi #	122 (%70.5)
Sentinel lenf nodu örnekleme #	99 (%57.2)
Toplam lenf Nodu sayısı *	5.5 (0-36)
Metastatik lenf nodu sayısı *	1 (0-26)
Lokal nüks #	16 (%11.8)
Sistemik Nüks#	39 (%22.5)
Takipte metastaz #	43 (%24.9)
Takip süresi (ay) *	57.50 (0-329 ay)
Rekürrens süresi (ay) *	33 (0-101)
Mortalite #	34 (%19.7)

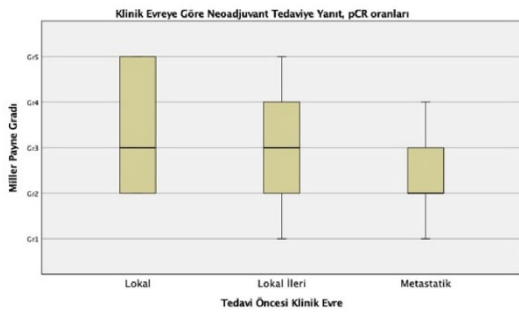
\*Median (min-max), # n(%), \*\* mean ±SD

Tek değişkenli analizde lokal ve reyonel rekürrensi artıran ve rekürrenssiz sağkalımı azaltan en önemli faktörler N3 (HR:6.59 %95GA 1.89-23.45, p=0.05) hastalık, neoadjuvan tedavi, iki ve daha fazla organ tutulumu ve premenopozal durum (HR:3.58 %95GA 1.14-11.23, p=0.029) olarak izlenirken, çok değişkenli Cox-regresyon analizinde ise sadece premenopozal durum ve N3 hastalık durumu etkili faktörler olarak bulunmuştur (Tablo II).

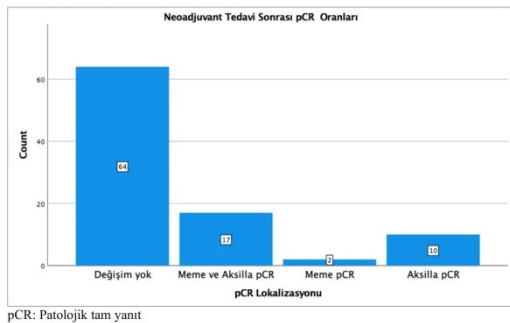
**Tablo II.** Primer tümöre cerrahi tedavi ve sistemik tedavi sonrası lokal ve bölgesel rekürrensiz sağkalım üzerine etkili faktörlerin tek değişkenli ve çok değişkenli analizi

Değişkenler	HR (95%GA) Tek Değişkenli	p	HR (95%GA) Çok Değişkenli	p
Yaş >55 yıl	REF	-	REF	-
Yaş <55 yıl	1.30 (0.42-3.96)	0.641	-	-
Postmenopozal durum	REF	-	REF	-
Premenopozal durum	2.59 (0.99-6.78)	0.051	3.58 (1.14-11.23)	0.029
Lokal evre	REF	-	REF	-
Lokal İleri evre	1.96 (0.82-4.66)	0.127	-	-
Metastatik evre	1.66 (0.20-13.17)	0.631	-	-
Adjuvan KT	REF	-	REF	-
Neoadjuvan KT	2.66 (1.02-6.91)	0.043	1.55 (0.50-4.77)	0.442
Lumpektomi	REF	-	REF	-
Mastektomi	1.20 (0.48-2.99)	0.685	-	-
Sentinel biyopsi	REF	-	REF	-
Aksiller diseksiyon	1.80 (0.75-4.34)	0.185	-	-
Tümör çapı, T1	REF	-	REF	-
T2	1.06 (0.29-3.90)	0.920	-	-
T3	2.33 (0.55-9.89)	0.249	-	-
T4	4.26 (0.69-26.10)	0.116	-	-
N0 nodal tutulum	REF	-	REF	-
N+ nodal tutulum	2.26 (0.93-5.48)	0.069	-	-
N3	6.66 (1.89-23.45)	0.003	6.59 (0.93-46.32)	0.058
Tek organ metastaz	1.29 (0.44-3.80)	0.634	-	-
>= iki organ metastaz	3.38 (1.03-11.08)	0.044	1.50 (0.31-7.16)	0.606
pCR, Değişim yok	REF	-	REF	-
pCR, meme ve aksilla	-0.22 (0.02-1.74)	0.153	-	-
pCR, sadece aksilla	-0.75 (0.15-3.56)	0.721	-	-
Takipte metastaz	1.37 (0.53-3.51)	0.509	-	-

pCR: Patolojik tam yanıt, KT: kemoterapi



**Şekil 1.**  
Klinik evreye göre pCR oranları



**Şekil 2.**  
Neoadjuvan tedavi sonrası pCR oranları

## Tartışma ve Sonuç

Bu çalışma Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Meme Cerrahi Kliniği'nde ÜNMK tanısıyla ameliyat edilen hastaların 13 yıllık tek merkez deneyimini sunmaktadır. Çalışmanın kapsadığı süre içerisinde ÜNMK tanı, tedavi ve takip sürecinde cerrahi ve onkolojik tedavi tercihlerini etkileyecek önemli gelişmeler olmuştur. ÜNMK'nin onkolojik tedavisinde kemoteropötik ajanların kombine kullanımı, yeni kemoteropötik ajanların kliniğe girmesi, doz-yoğun tedavi seçenekleri ve hedefe yönelik ajanların keşfi ile birlikte tedavi yaklaşımında değişiklikler olmuştur. Bununla birlikte meme kanserinde tarama programlarının yaygınlaştırılması, daha modern ve kaliteli cihazlar yardımı ile ÜNMK'nin erken teşhisi, onkolojik tedavide ameliyat öncesi kemoterapinin etkin kullanılmasıyla, cerrahi tedavide meme koruyucu seçeneklerin daha güvenle tercih edilmesine olanak sağlamıştır.

ÜNMK'yi diğer meme kanseri alt tiplerinden klinik seyirleri farklıdır. Genellikle erken yaşta tanı alırlar, lenf nodu metastazı sık değildir ve tanıdan sonraki ilk 3 yılda erken rekürrens gözlenir<sup>5</sup>. ÜNMK hastalarında rekürrens zamanı 19-40 ay arasında değişirken, ÜNMK olmayan hastalarda bu süre 35-67 aya çıkmaktadır<sup>1</sup>. Genel agresif davranışlarına rağmen, birkaç çalışma TNBC'lerin aksiller lenf düğümlerine metastaz yapma olasılığının daha düşük olduğunu bulmuştur<sup>6,7</sup>. Metastatik hastalık açısından, TNBC'ler daha sık beyin ve akciğerlere yayılır<sup>8</sup>. Bu çalışmadaki hastaların yaş ortalaması 49 yıl olup, ÜNMK %65'inde lokal evrede tespit edilmiştir. Bu hasta grubunun üçte ikisine neoadjuvan kemoterapi verilmiş, %70 kadarına da meme koruyucu cerrahi uygulanmıştır. Literatürde ÜNMK'nin daha genç hasta popülasyonunda izlenmesi, neoadjuvan tedavinin etkin kullanılması ve bu hasta grubunda meme koruyucu cerrahi seçeneklerinin tercih edilmesi çalışmamızdaki verileri desteklemektedir<sup>9</sup>. Genç yaşta tespit edilen erken evre meme kanserinde uygulanan cerrahi tedavi seçenekleri arasında da lokal, rejonel rekürrens ve buna bağlı hastalısız ve genel sağkalımda herhangi bir fark izlenmediği bildirilmiştir<sup>10</sup>.

ÜNMK hastalar düşük hastalısız sağkalım gösterirler. Çoğu çalışma ÜNMK lerinde yüksek rekürrens oranı bildirmiştir. Dent ve ark. yaptığı çalışmada %42'lik bir rekürrens oranını bildirmişlerdir<sup>11</sup>. Rekürrens oranları literatürde oldukça heterojen olmakla birlikte yaklaşık %25 oranında rekürrens bildirilmektedir<sup>12</sup>. Gamucci ve ark. 900 erken evre hastalığa sahip olgularda 67 aylık takip süresinde %27'lik yüksek rekürrens oranı saptamışlardır<sup>13</sup>. Aynı şekilde Stewart ve ark. yaptığı çalışmada ÜNMK olgularda 68 ± 36 aylık takipte



## Üçlü Negatif Meme Kanseri Prognoz

%26.6 oranında rekürrens oranı ile karşılaşılmıştır<sup>12</sup>. Yapılan çalışmalarda uzak rekürrens lokorejyonel rekürrense göre daha yüksek oranlarda saptanmıştır<sup>11,12</sup>. Mastektomi ve meme koruyucu cerrahi sonrası Luminal A grupta lokal rekürrens %2-3'lerde izlenirken bu oran ÜNМК'de %10-12 oranlarına yükselmektedir<sup>14</sup>. Çalışmamızda 57.5 ay takipte %11 oranında lokal rekürrens, %25 oranında uzak rekürrens gözlenmiştir. Rekürrens ortanca süresi literatürde bildirilen zaman aralığında ve 33 aydır. Lokal rekürrens ve uzak rekürrens izlenen hastaların çoğunluğu lokal ve lokal ileri evre hastalardır. Yine literatür ile uyumlu olarak uzak rekürrens oranları, lokorejyonel rekürrense göre daha yüksek izlenmiştir. Bu çalışmada hem lokorejyonel hem de uzak rekürrens oranları beklenen oranlarda izlenmesine rağmen rekürrens ve rekürrenssiz sağkalıma etki eden faktörler te ve çok değişkenli analizlerle incelenmiştir.

Çalışmalar ÜNМК hastalarında sağkalım ve hastaliksız sağkalım üzerine tümör boyutu ve nodal tutulumun etkili olduğunu gösterirken, bazıları lenf nodu tutulum sayısının anlamlı olduğunu göstermiştir<sup>12,15</sup>. Sağkalım üzerine tümör boyutu, yaş ve cerrahi metodun etkinliği de çalışmalarda bahsedilmektedir. Özellikle tercih edilen cerrahinin de sonuçlarda etkinliği göz önünde tutulmuştur. MRM sonrası hastaliksız sağkalımın meme koruyucu cerrahiye göre daha kısa olduğu görüşünü destekleyen çalışmalar bunun nedenini daha yüksek riskli meme kanserli hastalarda bu cerrahiye tercih etmemizle ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmada tek değişkenli analizde rekürrense etki eden faktörler premenopozal durum, tanı anında ileri evre nodal tutulum ve iki veya daha fazla organ metastazi ve neoadjuvan tedavi olarak saptanmıştır. Çok değişkenli analizde ise premenopozal durum ve N3 nodal hastalık rekürrensi artıran bağımsız risk faktörleri olarak tespit edilmiştir. Literatürde, ileri evre nodal hastalık ve premenopozal durum ÜNМК hastaları için risk faktörleri olarak tanımlanmıştır ve bu bulgular mevcut çalışma ile desteklenmektedir. Ancak, bu çalışmada lokal ve lokal ileri evre hasta grubunda 23 (%13.2) hastada neoadjuvan tedavi sonrası rekürrens gelişmesi, lokal evre grubunda üç hastada memede ve lokal ileri evre grubunda iki hastada aksillada patolojik tam yanıt izlenmesi kemoterapi rejimlerine verilen cevabın yetersizliği ve tedavi rejimlerinin çeşitliliğine bağlanmıştır.

ÜNМК'nin diğer meme kanseri alt tiplerinden daha kemosenitif olduğunu gösteren son çalışmaların bir sonucu olarak ÜNМК için neoadjuvan kemoterapinin kullanımı son yıllarda artmıştır<sup>16,17</sup>. HR-pozitif ve/veya HER2-pozitif meme kanserli hastalarda kullanılan yaygın tedaviler TNBC'de etkisiz olduğundan, her iki NCCN de ve Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği (ESMO) kılavuzları üçüncü nesil kemoterapinin kullanılmasını önermektedir<sup>8</sup>. Bir

randomize klinik çalışma, aynı kemoterapi rejiminin adjuvan (ameliyattan sonra) ve neoadjuvan (ameliyattan önce) uygulamasının, hastaliksız sağkalım (DFS) ve OS'de benzer sonuçlar verdiğini ortaya koymuştur. Ayrıca 9 randomize klinik çalışmanın bir meta-analizi neoadjuvan kemoterapiye karşı adjuvan alan meme kanserli kadınlarda OS, hastalık progresyonu veya uzak nüks açısından hiçbir fark göstermedi<sup>8</sup>.

Hem memede hem de aksiller lenf düğümlerinde bir pCR'si olan hastalar, rezidüel hastalığı olanlardan daha iyi sonuç alır. Aynı zamanda 12 randomize çalışmayı içeren analizde pCR'ye ulaşan hastalarda daha uzun hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım gösterildi<sup>18</sup>. pCR ile uzun vadeli sonuçlar arasındaki ilişki, özellikle trastuzumab almış HR-negatif hastalar, HER2-pozitif ve ÜNМК TNBC'li hastalarda ve, HR-negatif hastalarda en belirgindi. Yine de, ÜNМК'lı hangi hastaların bir pCR ile sonuçlanma olasılığının daha yüksek olduğu ve neoadjuvan kemoterapi kullanımının adjuvan kemoterapiye kıyasla genel sağkalımda daha olumlu sonuçları olduğunu gösteren kanıt yoktur.

ÜNМК'de pCR oranı %22-45 arasında değişmektedir<sup>19</sup>. Aynı zamanda NAC sonrası pCR daha iyi sağkalımı gösterir<sup>20</sup>. Nodal tutulumu olan veya tümör çapı 1 cm.'den büyük olan riskli hasta grubunda Antrasiklinler ve Taksanlardan oluşan neoadjuvan kemoterapi, lokal ileri meme kanserinin standart tedavisi olarak geniş çapta kabul görmüştür. Neoadjuvan antrasiklin bazlı kemoterapi alan hastalarda pCR oranı %29, antrasiklin ve taksan kombine tedavisinden sonra ise %38 idi<sup>21</sup>. Kısacası kullanılan kemoterapatik ajanlara göre pCR oranı değişmektedir. Bizim serimizde %11 düşük bir pCR oranı izlenmiştir. Bu oran literatürdeki patolojik tam yanıt oranına göre düşüktür. Bunun nedeni geçmiş yıllarda uygulanan kemoterapi programlarının günümüzde kabul edilen standart tedavi rejimini içeren ajanlara sahip olmaması olarak açıklanabilir.

Çalışmamızda özellikle neoadjuvan tedavi sonrası pCR sonuçları klinik olarak lokal ve lokal ileri evredeki hastalarda elde edilmiştir. Metastatik hastalarda pCR elde edilememiştir. Bununla birlikte klinik evreler arasında NKT sonrası pCR açısından gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark izlenmemesine rağmen, meme ve aksillada elde edilen pCR en iyi lokal kontrol ve hastaliksız sağkalımla birlikte izlenmiştir. Literatürde belirtildiği gibi neoadjuvan kemoterapi rejimlerine göre pCR yanıtı değişmekle birlikte, bizim serimizde lokal ve lokal ileri evre hastalarda olduğu gibi pCR izlenen vakalarda daha iyi sağkalım elde edilmektedir. Metastatik evrede pCR elde edilmemesi bu grup hastalarda sağkalım üzerinde lokal evredeki hastalara göre daha kötü sonuçlar elde edilmiştir. Kısacası neoadjuvan tedavi ile pCR alınan olgularda adjuvan

tedaviye göre daha iyi hastaliksız sağkalım sağlanmıştır (28.1 ay %95 CI 21.5-34.5 ay 45.26 ay ve %95 CI 33.1-57.4 ay, p<0.006, sırasıyla).

Bu çalışmanın sınırlılıkları, sonuçların az sayıda hastanın geriye dönük verilerinden elde edilmesi, neoadjuvan ve adjuvan kemoterapi için kullanılan ajanların günümüz tedavi rejimlerindeki ajanlardan farklı olması, tedavi rejimlerinin farklı doz ve sürelerde uygulanması ve buna bağlı olarak patolojik tam cevabın az izlenmesi olarak gösterilebilir. Ancak bu çalışmanın güçlü yönü, meme kanseri tedvisinin, meme cerrahi, tıbbi onkoloji, radyasyon onkolojisi, patoloji, radyoloji ve tıbbi genetik bölümleri gibi farklı disiplinlerde çalışan profesyonellerin dahil olduğu tümör konseylerinde alınan kararlarla yönetildiği deneyimli bir merkezin uzun dönem sonuçlarını içeren bir çalışma olmasıdır.

Sonuç olarak bu çalışmada ÜNMK'de ileri evre nodal tutulum ve premenopozal durum rekürrens gelişmesi için bağımsız risk faktörleri olarak tespit edilmiştir. Neoadjuvan tedavi sonrasında lokal rekürrensin prediktif belirteci olan pCR oranlarının düşük izlenmesine rağmen neoadjuvan tedavi alan hasta grubunda beklenen rekürrenssiz sağkalım değerleri adjuvan tedavi grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek izlenmiştir. Bu çalışmadan elde edilen veriler, ÜNMK izlenen genç ve ileri evre hastalarda etkin ve güncel kemoterapötik ajanların kullanımının artırılması, neoadjuvan tedavide yeni stratejilerin uygulanması ihtiyacını göstermesi açısından çok değerlidir. Meme kanserinin onkolojik ve cerrahi tedavisinde deneyimli bir merkezin geriye dönük uzun dönem sonuçlarını içeren bu çalışma gelecekte planlanacak randomize ve prospektif çalışmalara ışık tutacaktır.

#### **Etik Kurul Onay Bilgisi:**

Onaylayan Kurul: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu  
Onay Tarihi: 8.11.2022  
Karar No: 2022-16/69

#### **Araştırmacı Katkı Beyanı:**

Fikir ve tasarım: K.Ş.; Veri toplama ve işleme: P.T.; Analiz ve verilerin yorumlanması: K.Ş., P.T.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: P.T., K.Ş.

#### **Destek ve Teşekkür Beyanı:**

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalından Prof. Dr. Şehsuvar Gökgöz, Patoloji Anabilim Dalından Prof. Dr. Şahsine Tolunay ve Onkoloji Anabilim Dalından Prof. Dr. Türkan Evrensel'e hasta verilerindeki katkıları için teşekkür ederiz.

#### **Çıkar Çatışması Beyanı:**

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

#### **Kaynaklar**

1. Yin L, Duan JJ, Bian XW, Yu SC. Triple-negative breast cancer molecular subtyping and treatment progress. *Breast*

*Cancer Res.* 2020 Jun 9;22(1):61. doi: 10.1186/s13058-020-01296-5.

2. Zhang L, Hao C, Dong G, Tong Z. Analysis of Clinical Features and Outcome of 356 Triple-Negative Breast Cancer Patients in China. *Breast Care (Basel)*. 2012 Feb;7(1):13-17. doi: 10.1159/000336539.
3. Tufano AM, Teplinsky E, Landry CA. Updates in Neoadjuvant Therapy for Triple Negative Breast Cancer. *Clin Breast Cancer*. 2021 Feb;21(1):1-9. doi: 10.1016/j.clbc.2020.07.001.
4. Fayanju OM, Ren Y, Thomas SM, et al. The Clinical Significance of Breast-only and Node-only Pathologic Complete Response (pCR) After Neoadjuvant Chemotherapy (NACT): A Review of 20,000 Breast Cancer Patients in the National Cancer Data Base (NCDB). *Ann Surg*. 2018 Oct;268(4):591-601. doi: 10.1097/SLA.0000000000002953.
5. Budakoglu B, Altundag K, Aksoy S, et al. Outcome of 561 non-metastatic triple negative breast cancer patients: multi-center experience from Turkey. *J BUON*. 2014 Oct-Dec;19(4):872-8.
6. Ugras S, Stempel M, Patil S, Morrow M. Estrogen receptor, progesterone receptor, and HER2 status predict lymphovascular invasion and lymph node involvement. *Ann Surg Oncol* 2014;21(12):3780-6.
7. Lin NU, Vanderplas A, Hughes ME, et al. Clinicopathologic features, patterns of recurrence, and survival among women with triple-negative breast cancer in the National Comprehensive Cancer Network. *Cancer* 2012;118(22):5463-72.
8. Chaudhary LN, Wilkinson KH, Kong A. Triple-Negative Breast Cancer: Who Should Receive Neoadjuvant Chemotherapy? *Surg Oncol Clin N Am*. 2018 Jan;27(1):141-153. doi: 10.1016/j.soc.2017.08.004.
9. Trivers KF, Lund MJ, Porter PL, et al. The epidemiology of triple-negative breast cancer, including race. *Cancer Causes Control*. 2009 Sep;20(7):1071-82. doi: 10.1007/s10552-009-9331-1.
10. Cao JQ, Truong PT, Olivetto IA, et al. Should women younger than 40 years of age with invasive breast cancer have a mastectomy? 15-year outcomes in a population-based cohort. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014 Nov 1;90(3):509-17. doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.06.041.
11. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res*. 2007 Aug 1;13(15 Pt 1):4429-34. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-3045.
12. Steward L, Conant L, Gao F, Margenthaler JA. Predictive factors and patterns of recurrence in patients with triple negative breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2014 Jul;21(7):2165-71. doi: 10.1245/s10434-014-3546-4.
13. Gamucci T, Vaccaro A, Ciancola F, et al. Recurrence risk in small, node-negative, early breast cancer: a multicenter retrospective analysis. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2013 May;139(5):853-60. doi: 10.1007/s00432-013-1388-2.
14. Arvold ND, Taghian AG, Niemierko A, et al. Age, breast cancer subtype approximation, and local recurrence after breast-conserving therapy. *J Clin Oncol*. 2011 Oct 10;29(29):3885-91. doi: 10.1200/JCO.2011.36.1105.
15. Hernandez-Aya LF, Chavez-Macgregor M, Lei X, et al. Nodal status and clinical outcomes in a large cohort of patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 2011 Jul 1;29(19):2628-34. doi: 10.1200/JCO.2010.32.1877.
16. Carey LA, Dees EC, Sawyer L, et al. The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. *Clin Cancer Res*. 2007 Apr 15;13(8):2329-34. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-1109.
17. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 2008 Mar 10;26(8):1275-81. doi: 10.1200/JCO.2007.14.4147.

## Üçlü Negatif Meme Kanserinde Prognoz

18. Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014 Jul 12;384(9938):164-72. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62422-8.
19. Masuda H, Masuda N, Kodama Y, et al. Predictive factors for the effectiveness of neoadjuvant chemotherapy and prognosis in triple-negative breast cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2011 Apr;67(4):911-7. doi: 10.1007/s00280-010-1371-4.
20. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol*. 1998 Aug;16(8):2672-85. doi: 10.1200/JCO.1998.16.8.2672.
21. Pogoda K, Nawińska A, Murawska M, Pieńkowski T. Analysis of pattern, time and risk factors influencing recurrence in triple-negative breast cancer patients. *Med Oncol*. 2013 Mar;30(1):388. doi: 10.1007/s12032-012-0388-4.



ÖZGÜN ARAŞTIRMA

# Meme Kanseri Hastalarında Eşler Arası Uyum ve Sosyal Destek Düzeyinin Depresyon, Anksiyete, Benlik Saygısı ve Cinsellik Üzerine Etkilerinin İncelenmesi

Kübra DURAN<sup>1</sup>, Aslı SARANDÖL<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Osmancık Devlet Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, Çorum.

<sup>2</sup> Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa.

## ÖZET

Bu çalışmada meme kanseri hastalarında eşler arasındaki uyum ve algılanan sosyal desteğin depresyon, anksiyete, benlik saygısı ve cinsellik üzerine etkilerinin incelenmesi amaçlandı. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı Anabilim Dalı ve Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı polikliniklerine başvuran ve meme kanseri tanısı olan 50 hasta çalışmaya alınmıştır. Çalışmaya alınan tüm hastalar, Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ), Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ), Golombok-Rust Cinsel Doyum Ölçeği-Kadın Formu (G-RCDÖ), Rosenberg Benlik Saygısı Ölçeği (RBSÖ), Çok Boyutlu Algılanan Sosyal Destek Ölçeği (ÇBASDÖ) ve Çiftler Uyum Ölçeği (ÇUÖ) ile değerlendirilmiştir. Hastaların eşler arası uyum ve sosyal destek düzeyleri arttıkça BDÖ, BAÖ ve G-RCDÖ puanlarında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu izlendi ( $p<0,05$ ). Eşler arası uyum düzeyi ve sosyal destek düzeyi ile benlik saygısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ( $p>0,05$ ). Sosyodemografik özellikler ve hastalıkla ilgili değişkenler ile bakılan ölçek puanları arasında anlamlı ilişki bulunmadı ( $p>0,05$ ). Meme kanseri tanısı bulunan hastaların hastalıkla mücadele etmelerinde ve psikososyal yönden uyum sağlamalarında eşlerinden ve aileden gelen sosyal destek önemli bir etmendir. Hastaların yaşadığı ruhsal sorunların azaltılmasında eşlerin ve ailelerin de katıldığı psikoeğitim ve psikososyal destek programlarının faydalı olabileceği düşünülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Cinsellik. Depresyon. Eş desteği. Meme kanseri. Sosyal destek.

## Investigation of the Effects of Spousal Adjustment and Social Support Level on Mental Health, Self-Esteem and Sexual Function in Patients Diagnosed with Breast Cancer

### ABSTRACT

In this examination, we aimed to investigate the effects of marital adjustment and perceived social support on depression, anxiety, self-esteem, and sexuality in patients with breast cancer. Fifty breast cancer patients who applied to Uludag University Medical Faculty Mental Health Department and Department of Radiation Oncology were included in the study. The Beck Depression Scale (BDS), the Beck Anxiety Scale (BAS), the Golombok-Rust Sexual Satisfaction Scale-Woman Form (GRSSS), the Rosenberg Self-Esteem Scale (RSES), the Multidimensional Perceived Social Support Scale (MPSSS) was assessed with the Couple Adjustment Scale (CAS). As the level of couple adjustment and social support of patients increased, it was observed that there was a statistically significant decrease in BDS, BAS, and GRSSS scores. No significant relationship was found between socio-demographic characteristics and disease-related variables and scale scores. Conclusion: Social support from partners and family members is important in patients with breast cancer diagnoses and psychosocial disorders. It is thought that psycho-education and psychosocial support programs which spouses and their families participate in reducing psychiatric problems experienced by patients can be beneficial.

**Keywords:** Breast cancer. Depression. Sexuality. Social support. Spouse support.

**Geliş Tarihi:** 12.Ağustos.2022

**Kabul Tarihi:** 27.Aralık.2022

Dr. Kübra DURAN  
Kurum ve Adresi: Osmancık Devlet Hastanesi,  
Psikiyatri Kliniği, Çorum  
Tel.: 0531 710 74 26  
E-posta: kubrktss@gmail.com

### Yazarların ORCID Bilgileri:

Kübra DURAN: 0000-0002-9423-1357

Aslı SARANDÖL: 0000-0002-1092-8254

Meme kanseri tanısı bulunan hastaların hastalıkla mücadele etmelerinde ve psikososyal yönden uyum sağlamalarında eşlerinden ve aileden gelen sosyal destek önemli bir etmendir. Aynı zamanda meme kanseri, kadınlarda en sık görülen kanser türü olup, kansere bağlı ölümlerin en sık nedenidir<sup>1,2</sup>. Meme kanseri tanısı hasta için çok çeşitli tıbbi prosedür ve zorlukların yanında önemli psikososyal problemleri de beraberinde getirir. Bu problemler arasında akut stres reaksiyonu, uyum bozuklukları, kaygı bozuklukları ve depresif bozukluklar sayılabilir<sup>3,4</sup>. Meme kanseri tanılı hastalarda genç yaş, düşük gelir ve eğitim düzeyi, geçmişte ruhsal hastalık öyküsü, ağrı ve uykusuzluk gibi etmenlerin ruhsal sorunlara yatkınlık oluşturduğu

gösterilmiştir<sup>5</sup>. Hastaların yaşadıkları zorlayıcı duygu ve düşüncelerin konuşulmaması, bu süreçteki travmatik yaşantıların paylaşılmaması ve destekleyici bir çevrenin bulunmaması depresyon ve diğer ruhsal belirtileri artırmaktadır<sup>6,7</sup>.

Meme kanserinin, kadınların ruhsal durumunu diğer kanser türlerine göre farklı yönlerden etkilediği bilinmektedir. Meme dokusu, kadınlarda dişilik özellikleri ve cinselliği simgeler; bu nedenle meme kanseri tanısı sadece yaşamın değil aynı zamanda kadınlık imgesinin de tehdit altında hissedilmesine neden olmaktadır<sup>8</sup>. Meme kanserinin cerrahi tedavisi sonucunda yaşanan meme dokusunun kaybı kadınlığın, çekiciliğin ve cinselliğin kaybı olarak algılanmakta ve kadınlarda bu durum beden algısı ve benlik saygısında bozulmalara neden olarak cinsellikle ilgili problemleri beraberinde getirmektedir. Memenin kaybı, kadınlarda cinsel istekte azalma, beden algısında bozulma, dişilik özellikleri ve dış görünüş ile ilgili kaygıların yaşanmasına neden olmaktadır<sup>9,10</sup>. Özellikle genç yaşta hastaların memenin kaybindan daha fazla etkilendiği daha fazla ruhsal ve cinsel sorunlar yaşadığı bilinmektedir<sup>11</sup>. Konuyla ilgili yapılan araştırmalar değerlendirildiğinde meme kanseri nedeniyle farklı cerrahi girişim deneyimleyen kadınların cinsel yaşamları üzerinde özellikle mastektominin olumsuz etkisi olduğu, meme koruyucu cerrahinin ise daha iyi sonuçlar verdiği bildirilmiştir<sup>12,13</sup>. Meme kanserinin radyoterapi, kemoterapi ya da hormonal tedavisinin de hastanın fiziksel sağlığını ve cinsel hayatını olumsuz yönde etkilediği belirtilmektedir<sup>14,15</sup>.

Meme kanseri hastalarında aile desteği ve psikososyal desteğin ruhsal bozukluklar açısından koruyucu olduğu, hastalığa uyum sürecine ve hastalıkla mücadele etmeye yardımcı olduğu, bu hastalarda depresyon ve anksiyete belirtilerinin daha az görüldüğü bilinmektedir<sup>16,17</sup>. Sosyal desteğin yeterli olması uyum sürecinde yaşanan psikolojik sorunların azaltılmasında oldukça önemlidir ve hastaların yaşadıkları stresin azalmasına yardımcı olmaktadır<sup>18,19</sup>. Hastaların eşlerinden ve ailelerinden aldıkları sosyal destek kadınların kansere ilişkin psikolojik sıkıntılarını azaltmaktadır<sup>17,20</sup>.

Bunun yanında meme kanseri tanısı almış kadınlarda ruhsal ve cinsel sağlığın en önemli belirleyicilerinden biri eş ile olan ilişkinin kalitesidir. Konuyla ilgili yapılan çalışmalarda evlilik doyumu ve eşlerinden aldıkları duygusal desteği daha iyi olan hastalarda depresif belirtilerin, cinsel yaşam ve beden algısı ile ilgili sorunların daha az görüldüğü bildirilmiştir<sup>17,20-23</sup>. Ruhsal sorunların ortaya çıkmasında psikososyal etmenler ile hastaların ailelerinden, çevrelerinden ve eşlerinden aldıkları psikolojik desteğin koruyucu olduğu yapılan araştırmalarda gösterilmiştir.

Günümüzde meme kanseri de dâhil olmak üzere kanser hastalarında sağ kalım uzamış ve bu hastalarda

sağ kalım kadar yaşam kalitesi de önem kazanmıştır. Kanser hastalarında yaşam kalitesini bozan kanserin kendisi ve tedavilerine bağlı doğrudan etkenler yanında kanserin neden olduğu psikososyal zorluklar vardır ve araştırmalar bu tür güçlüklerin yaşam kalitesini etkileyen en önemli faktörler olabileceğini göstermektedir. Dolayısıyla meme kanseri tanısı olan kadınlara yönelik tıbbi bakım mutlaka psikososyal müdahaleleri de içermelidir. Bu tür müdahaleler başlangıçta doğrudan hastaya yönelik müdahaleler olarak yürütülürken zaman içinde hastanın yakın çevresinin önemi fark edilmiş ve onları da kapsayan araştırma ve uygulamalar artmıştır.

Kanserin psikososyal boyutu hasta ile sınırlı olmadığından ve beden-zihin birlikteliği içinde kanser tedavisini bütüncül olarak ele alabilmek için kanser hastalarını yakın çevresi ve bu çevre ile etkileşim çerçevesinde ele alan çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu çalışmanın amacı meme kanseri tanılı hastaların eş ve yakın çevrelerinden ne kadar destek aldıklarını ve bu desteğin bu hastaların depresyon, anksiyete, beden algısı, benlik saygısı ve cinsel sağlıkları üzerine etkisi olup olmadığını araştırmaktır.

## Gereç ve Yöntem

### Örneklem seçimi ve prosedür

Örneklem grubu 15.11.2017–15.03.2018 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri ve Radyasyon Onkolojisi polikliniklerine başvuran, meme kanseri tanısı nedeniyle takip edilen hastalar arasından seçildi. Çalışmaya 70 hasta dâhil edildi, bir hasta boşanmış olduğu için, 11 hasta ek kronik hastalığı olduğu için (diyabet ve hipertansiyon) ve 8 hasta ise antidepresan kullanmakta olduğu için çalışmanın dışında bırakıldı. Sonuç olarak çalışmaya dâhil edilme ölçütlerini karşılayan 50 meme kanseri hastası analizlere katıldı. Katılımcılar polikliniklere muayene için gelen meme kanseri tanılı hastalar arasından rastgele örnekleme yöntemi ile belirlendi ve müdahalesiz gözlem çalışması olarak planlandı. Her bir katılımcı demografik bilgilerin toplanabilmesi ve çalışma hakkında bilgilendirme için 20 dakikalık yüz yüze görüşmeye alındı. Ölçek formları doldurmaları için ayrıca 30 dakikalık bir süre verildi. Daha öncesinde literatürde birebir benzer çalışma olmadığından, 7 hasta üzerinde pilot çalışma yapılarak, eşler arasındaki uyum düzeyi ile cinsel fonksiyon arasındaki ilişki primer karşılaştırma olarak düşünüldü ve minimum kaç birey üzerinde olması gerektiği tahmin edilmeye çalışıldı. 7 hasta üzerinde eşler arasındaki uyum düzeyi ile cinsel fonksiyon arasındaki ilişkide elde edilen korelasyon katsayısı üzerinden ( $r=-0,630$ ) %80 güç ve %5 I. tip hata koşulları altında; değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı tespit edilebilmesi için minimum 17

## Meme Kanseri Hastalarında Psikiyatrik Semptomlar ve İlişkili Faktörler

hasta ile çalışılması ön görüldü. Bununla beraber çalışmadaki 50 hastalık toplanan veri üzerinden çalışmanın gücü hesaplandığında %99 olduğu görüldü. Güç analizi G\*Power version 3.1.9.7 programı ile yapıldı.

Çalışma protokolü Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 21.10.2017 tarih ve 2017 -17/7 sayılı kararıyla onaylandı. Çalışmaya katılmayı kabul eden her hastaya çalışmanın amacıyla ilgili sözel olarak bilgilendirilme yapılarak U.Ü.T.F Etik Kurulu'na onaylanmış olan Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu imzalandıktan sonra ölçekler ile değerlendirme yapıldı.

Çalışmaya 18-60 yaşları arasındaki en az ilkököl mezunu olan, erken evrede (0,1,2) tanı alan, tanı ve tedavisinden sonra en az bir en fazla beş yıl geçmiş olan, evli ya da cinsel partneri bulunan, hastalar dâhil edildi. Son 6 ayda psikiyatrik tedavi almış ya da almakta olan, intihar düşüncesi olan, kronik ve kontrolsüz tıbbi hastalığı olan, 60 yaş üzeri hastalar çalışmanın dışında bırakıldı.

### *Uygulanan Form ve Ölçekler*

**Sosyodemografik Veri Formu:** Bu form ile çalışmaya alınan meme kanserli hastaların yaşı, medeni durumu, kimlerle yaşamakta olduğu, eğitim düzeyi, çalışma durumu ve ek ruhsal (majör depresif bozukluk, anksiyete bozukluğu, obsesif kompulsif bozukluk, psikotik bozukluklar ve duygudurum bozuklukları gibi) veya tıbbi hastalık (diyabet, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, endokrin hastalıklar gibi) öyküsü ile ilgili bilgiler alınmıştır.

**Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ):** Depresyonda görülen bilişsel, duygusal ve somatik belirtileri ölçmek amacıyla kullanılan bir öz-bildirim ölçeğidir. Ölçeğin özgün formu 1961 yılında Beck ve arkadaşları tarafından hazırlanmıştır. Ülkemizde üniversite öğrencileri için geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Hisli tarafından yapılmıştır ve kesme puanının 17 olarak kabul edildiği bildirilmiştir<sup>24</sup>.

**Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ):** Bireylerin anksiyete belirtilerinden ne kadar rahatsız olduklarını ölçmeyi amaçlayan ölçek 21 maddeden oluşmaktadır. Ölçekten alınabilecek puanlar 0-63 arasında değişmekte ve toplam puanın yüksekliği yaşanan anksiyetenin yüksekliğini göstermektedir. 1988 yılında Beck ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları Ulusoy ve arkadaşları tarafından yapılmıştır<sup>25</sup>.

**Golombok-Rust Cinsel Doyum Ölçeği (G-RCDÖ):** Cinsel sorunların varlığını ve şiddetini değerlendiren likert tipi bir ölçektir. 28 maddeden oluşur, erkekler ve kadınlar için iki ayrı formu bulunmaktadır. Yüksek skorlar cinsel işlev bozukluğunun varlığını göstermektedir. Ölçeğin ülkemizdeki geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Tuğrul ve arkadaşları tarafından 1993 yılında yapılmıştır<sup>26,27</sup>.

**Rosenberg Benlik Saygısı Ölçeği (RBSÖ):** Rosenberg tarafından 1965 yılında geliştirilmiştir. Türkçe geçerlik güvenilirlik çalışması 1986 yılında Çuhadaroğlu tarafından yapılmış olup, geçerlilik katsayısı 0,71 olarak bulunmuştur. Ölçek çoktan seçmeli sorulardan yapılmış 12 alt kategoride toplam 63 sorudan oluşmaktadır. Araştırmanın amacı doğrultusunda benlik saygısını ölçmeye yönelik olarak, ölçeğin ilk "10" maddesi kullanılmıştır. İlk 10 sorudan alınan toplam puan 0-1 ise benlik saygısı yüksek, 2-4 ise orta, 5-6 ise benlik saygısının düşük olduğunu göstermektedir<sup>28</sup>.

**Çok Boyutlu Algılanan Sosyal Destek Ölçeği (ÇBASDÖ):**1988 yılında Zimet ve arkadaşları tarafından geliştirilen, Algılanan Çok Boyutlu Sosyal Destek Ölçeği üç farklı kaynaktan alınan sosyal desteğin yeterliliğini öznel olarak değerlendiren likert tipi bir ölçektir.Elde edilen puanın yüksek olması algılanan sosyal desteğin yüksek olduğunu ifade etmektedir. Ölçeğin gözden geçirilmiş formunun geçerlilik ve güvenilirlik çalışması, 2001 yılında Eker ve arkadaşları tarafından yapılmıştır<sup>29</sup>.

**Çiftler Uyum Ölçeği (ÇUÖ):** Spanier tarafından 1976 yılında geliştirilmiştir. Ülkemizde ölçeğin geçerlik ve güvenilirlik çalışmaları 2000 yılında Fırsıloğlu ve Demir tarafından yapılmıştır. ÇUÖ çiftlerin algıladıkları biçimde ikili ilişkilerin özelliklerini ölçmek için geliştirilmiş 32 maddelik ölçektir. Toplam ölçüm puanları evlilik uyumu ve tatmin derecesini yansıtmaktadır. Toplam uyum puanının yüksek oluşu bireyin ilişkisinin ya da evlilik uyumunun daha iyi olduğunu gösterir<sup>30</sup>.

### *İstatistiksel Analiz*

Tüm veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 22 paket programında analiz edilmiştir. Tüm değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri ve yüzde değerleri hesaplanmıştır (ortalama, standart sapma, minimum, maksimum değerler). Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (Ortalama, Standart Sapma, Medyan, Minimum, Maksimum) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında Student-t Test, Mann Whitney U ve Kruskal Wallis testi kullanıldı. Anlamlı farklılık  $p<0,05$  olarak belirlenmiştir.

### **Bulgular**

Hastaların 31'i (62%) 41-50 yaş arasındaydı. 19 (38%) hasta ilk okul ve 19 (38%) hasta lise mezunu idi. 33 (66%) meme koruyucu cerrahisi almıştı ve 17 (34%) hastaya ise mastektomi yapılmıştı. Hastalık süresi ortalama  $2,9 \pm 1,5$  yıldır. Çalışmaya alınan hastaların tanımlayıcı özellikleri Tablo 1'de verilmiştir.

**Tablo I.** Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımı\*

	Min-Maks.	Ort. ± SD.
<b>Tanı Süresi</b>	1-5	2,9 ± 1,5
	n	%
<b>Yaş</b>		
30-40	9	18
41-50	31	62
51 ve üzeri	40	20
<b>Eğitim Durumu</b>		
İlkokul	19	38
Ortaokul	8	16
Lise	49	38
Üniversite	4	8
<b>Çalışma Durumu</b>		
Çalışıyor	29	58
Çalışmıyor	21	42
<b>Cerrahi Tipi</b>		
Mastektomi	17	34
Meme Koruyucu Cerrahi	33	66

\*Tanımlayıcı istatistikler “**Min:** Minimum, **Maks:** Maksimum, **Ort:** Ortalama, **SD:** Standart Sapma” olarak verilmiştir.

Bu araştırmada eşler arasındaki uyum ve sosyal destek düzeyi arttıkça depresyon, anksiyete ve cinsel işlev bozukluğunda anlamlı azalma olduğu tespit edilmiştir. Eşler arasındaki uyum ve sosyal destek ile benlik saygısı arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Karşılaştırmalı analizlerde ve korelasyon tablolarında, demografik ve kanser kliniğine dair parametrelerle yaş, eğitim düzeyi, hastalık süresi, çalışma durumu ve cerrahi tipi ile depresyon, anksiyete, benlik saygısı ve cinsel işlev bozukluğu düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir.

Olguların BDÖ puanları 0 ile 53 arasında değişmekte olup, ortalama 17,34±11,38’dir. Olguların BAÖ puanları ise 3 ile 48 arasında değişmekte olup, ortalama 18,96±12,03’tür. Hastaların %34’ünde orta-şiddetli düzeyde depresif belirtilerin ve %30’unda şiddetli anksiyete belirtilerinin olduğu gözlenmiştir. Ortalama 45,6 olan G-RCDÖ puanları meme kanserli hastalarda cinsel işlev bozukluğunun olduğunu göstermektedir. Olguların RBSÖ puanları 0 ile 3,5 arasında değişmekte olup ortalama 0,97 olarak bulunmuştur. Yapılan bu çalışmada hastaların benlik saygısında bozulma yaşamadıkları tespit edilmiştir. BDÖ, BAÖ, RBSÖ ve G-RCDÖ ‘ne ilişkin dağılımlar Tablo II’de verilmiştir.

Olguların eşler arası uyum düzeyleri arttıkça, BDÖ ( $p<0,01$ ,  $r = -0,631$ ), BAÖ ( $p<0,01$ ,  $r=-0,362$ ) ve G-RCDÖ ( $p<0,01$ ,  $r=-0,636$ ) puanlarında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu bulundu. Eşler arası uyum düzeyi ile benlik saygısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edildi ( $p=0,1$ ).

Olguların sosyal destek düzeyleri arttıkça BDÖ ( $p<0,01$ ,  $r = -0,556$ ), BAÖ ( $p<0,01$ ,  $r=-0,317$ ) ve G-RCDÖ ( $p<0,01$ ,  $r=-0,499$ ) puanlarında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu bulundu. Sosyal destek düzeyi ile benlik saygısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edildi ( $p=0,187$ ). ÇUÖ ve Çok Boyutlu Algılanan SDÖ ile BDÖ, BAÖ, RBSÖ ve G-RCDÖ puanları arasındaki ilişki Tablo III’te gösterilmiştir.

**Tablo II.** BDÖ, BAÖ, RBSÖ ve G-RCDÖ’ne ilişkin dağılımlar\*

	Medyan	Min.- Maks.	Ort. ± SD.
<b>Beck Depresyon Ölçeği</b>	14,5	0-53	17,34 ± 11,38
<b>Beck Anksiyete Ölçeği</b>	15	3- 48	18,96 ± 12,03
<b>Rosenberg Benlik Saygısı Ölçeği</b>	0,91	0-3,5	0,97 ± 0,82
<b>Golombok-Rust Cinsel Doyum Ölçeği</b>	35,5	10- 89	45,66 ± 20,90

BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği, BAÖ:Beck Anksiyete Ölçeği RBSÖ: Rosenberg Benlik Saygısı Ölçeği, G-RCDÖ: Golombok-Rust Benlik Saygısı Ölçeği.

\*Tanımlayıcı istatistikler “**Min:** Minimum, **Mak:** Maksimum, **Ort:** Ortalama, **SD:** Standart Sapma ve Medyan” olarak verilmiştir.

**Tablo III.** ÇUÖ ve Çok Boyutlu Algılanan SDÖ ile BDÖ, BAÖ, RBSÖ ve G-RCDÖ puanları arasındaki ilişki\*

		BDÖ	BAÖ	RBSÖ	G-RCDÖ
<b>Çiftler Uyum Ölçeği</b>	p	<0,010	0,010	0,100	<0,001
	r	-0,631	-0,362	-0,234	-0,636
<b>Algılanan Sosyal Destek Ölçeği</b>	p	<0,010	0,025	0,187	<0,010
	r	-0,556	-0,317	-0,190	-0,499

ÇUÖ: Çiftler Uyum Ölçeği, BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği, BAÖ: Beck Anksiyete Ölçeği, RBSÖ: Rosenberg Benlik Saygısı Ölçeği, G-RCDÖ: Golombok-Rust Cinsel Doyum Ölçeği

\*Pearson korelasyon analizi kullanıldı.

Yaş, tanı süresi, iş durumu, eğitim durumu ve cerrahi tipine göre BAÖ, BDÖ, G-RCDÖ ve RBSÖ puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı tespit edilmiştir ( $p>0,05$ ).

## Tartışma ve Sonuç

Bu çalışma meme kanseri tanılı hastalarda depresyon, anksiyete ve cinsel işlev bozukluklarının eş uyumu ve algılanan sosyal destek düzeyleri ile yakından ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır. Buna göre eş uyumu ve algılanan sosyal destek puanları arttıkça depresyon ve cinsel işlev bozuklukları alanlarında daha belirgin olmak üzere anksiyete puanlarında da iyileşme olmaktadır.



## Meme Kanseri Hastalarında Psikiyatrik Semptomlar ve İlişkili Faktörler

Meme kanserli hastalarda yapılan birçok çalışmadan elde edilen bulgular meme kanseri tanı ve tedavisinin önemli derecede psikiyatrik komorbidite ve uyum sorunlarına yol açtığını ortaya koymaktadır. Bu durum hastalıkla ilgili tıbbi değişkenler ve tedavi durumundan bağımsız olarak da depresyon ve anksiyete belirti düzeylerinin yüksek olduğunu gösteren çalışmalarla da desteklenmiştir<sup>31-33</sup>. Vin Raviv ve ark.'nın<sup>34</sup> 4164 meme kanserli hasta ile 4164 meme kanseri olmayan kontrol grubunu karşılaştırdıkları çalışmalarında depresyon ve anksiyete düzeylerinin hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek olduğunu bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda da bu çalışmalarla uyumlu olarak hastaların %34'ünde orta-şiddetli düzeyde depresif bulgular ve %30'unda ise şiddetli anksiyete belirtilerinin olduğu gözlenmiştir.

Meme kanseri tanılı hastalarda cinsel sağlığı olumsuz etkileyecek çok sayıda genel tıbbi durum, ilaç, cerrahi ve psikososyal durumlara bağlı risk faktörü bulunmaktadır. Bruno ve ark.'nın<sup>35</sup> meme kanseri olan hastalarda cinsel işlev bozukluklarını inceledikleri bir çalışmada hastaların cinsel işlevlerle ilgili önemli sorunlar yaşadığını ve cinsel işlev bozukluğunun özellikle genç yaşla ilgili olduğunu vurgulanmıştır. Sonuçlarımızın işaret ettiği gibi, ortalama 45,6 olan GRCDÖ puanları meme kanserli hastalarda cinsel işlev bozukluğunun yaygın olduğunu ortaya koymaktadır ve bu bulgular ilgili diğer çalışmaları destekler niteliktedir.

Meme kanseri tanılı kadınlar birçok psikososyal ve ruhsal sorunlar yaşamaktadır. Bu süreçte özellikle eşlerden gelen sosyal desteğin koruyucu olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir<sup>20,36,37</sup>. Meme kanseri tedavisi gören hastaların eşlerinin yüksek emosyonel desteğinin cinsel yaşamla ilgili güçlükleri azalttığı ve pozitif bir eş ilişkisine sahip olan hastaların beden algısı ve cinsellikle ilgili daha az sorun yaşadıkları gösterilmiştir<sup>21,22</sup>. Meme cerrahisinden sonra eşlerin duygusal katılımları ve kanserle ilgili zor duygular ve deneyimler hakkında iletişim kurma isteklerinin hastaların kanserle baş etme sürecini kolaylaştırdığı, duygusal sıkıntıları azalttığı ve psikiyatrik belirtileri hafifletebildiği bildirilmiştir<sup>38,39</sup>. Bizim çalışmamızda çiftler arası uyum düzeyleri ile depresyon, anksiyete ve cinsel doyum ölçeği puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Eşleri ile uyum düzeyleri daha iyi olan hastaların daha az depresyon, anksiyete ve cinsel işlev bozukluğu belirtileri yaşadıkları gözlenmiştir.

Meme kanserli hastalarda yapılan çalışmalarda sosyal desteğin hastalık sürecinde önemli bir rolü olduğu ve tanıdan sonraki dönemde hastalar arasında depresif duygu durumunun en iyi yordayıcısı olduğu bildirilmektedir. Yapılan çalışmalarda meme kanseri tanı ve tedavisi sonrası sosyal desteğin yaşam kalitesi ve genel sağlık sonuçları üzerinde önemli bir rol

oynadığı gösterilmiştir<sup>40,41</sup>. Meme kanseri hastalarında tanı sonrası dönemde depresyon ve anksiyete ile ilgili belirteçlerin incelendiği araştırmalarda sosyal desteğin düşük olmasının depresyon ve anksiyete belirtilerinin gelişmesi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir<sup>42,43</sup>. Artmış sosyal destek meme kanseri hastalarının fiziksel, psikolojik ve sosyal işlevsellikleri ile yaşam kalitesi üzerine olumlu etkiler göstermektedir<sup>43-45</sup>. Bu çalışmada hastaların algıladıkları sosyal destek düzeyleri ile depresyon ve anksiyete puanları arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. Sosyal destek düzeyi daha iyi olan hastaların daha az depresyon ve anksiyete yaşadığı tespit edilmiştir.

Konuyla ilgili yapılan birçok çalışmanın aksine bu çalışmada yaş, eğitim düzeyi, tanı süresi, çalışma durumu ve cerrahi tipi ile depresyon, anksiyete, benlik saygısı ve cinsel işlev bozukluğu düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir. Bu çalışmanın bu alanda yapılan önceki çalışmalardan en önemli farkı örneklem grubunun ruhsal yakınmaların ve uyum sorunlarının yoğun olduğu tanı sonrası erken dönemi içermemesidir. Hastaların tanı ve cerrahi sonrası erken dönemde daha fazla ruhsal sıkıntı yaşadığı, hastalık süresi ilerledikçe uyum sorunlarının azaldığı bilinmektedir. Tanı aşaması özellikle hasta ve yakın çevresinde korku ve endişe uyandırmaktadır. Başlangıçta medikal tetkik ve tedavilere odaklanan hastalar zaman içinde psikososyal uyum sürecine girmeye başlarlar. Bu dönemin nasıl ilerleyeceğini belirleyen en önemli faktör sosyal destek sistemlerinin yeterli düzeyde olmasıdır. Erken dönemde sosyal desteğin kalitesi daha sonraki dönemde ruhsal ve cinsel sağlığın önemli bir belirleyicisi olarak bilinmektedir. Ancak bizim çalışmamız sosyal desteğin erken dönemdeki bu öneminin uzun dönemde de etkisini sürdürdüğünü ortaya koymaktadır.

Sonuçlarımıza göre hastaların yaşadığı psikolojik sorunlar eşlerden ve aileden gelen sosyal destek düzeyleri ile önemli ölçüde ilişkilidir. Bu ilişki sadece yaşam kalitesi bakımından değil medikal/cerrahi tedavilerin mortalite sonuçları gibi tıbbi durumu ve kanser hastalarında önemi bir sorun olan tedavi uyumu bakımından da önemli iyileşmeler sağlar<sup>46,47</sup>. Hastaların yaşadıkları ruhsal ve psikososyal zorlanmaların azaltılmasında hastaya yönelik psikiyatrik müdahalelerin yeri önemini korumakla beraber ailelerinde katıldığı grup çalışmaları ve psikoeğitim programları bu tür bireysel tedavilerin etkisini tamamlayan hatta güçlendiren bir özelliğe sahip gibi görünmektedir<sup>48,49</sup>.

Bu çalışmanın en önemli avantajlarından biri meme kanseri tanısı almış hastalar psikososyal ve cinsel sağlık yönünden kanserin doğrudan etkilerinin, ilaçların ve cerrahi müdahalelerin etkilerinin kısmen azaldığı bir dönemde değerlendirmiş olmasıdır. Dolayısıyla bu dönem eş ve sosyal çevrenin desteğinin

daha ön planda olduğu ve bu nedenle de bu desteğin etkilerinin daha doğru ölçümünün mümkün olduğu bir dönemdir. İkincisi, meme kanseri hastalarında destek kavramını hem partner ilişkisinde hem de sosyal çevre kapsamında ayrı ayrı ele almış olmasıdır. Bu sayede desteğin niteliğinin ve kaynağının psikososyal ve cinsel sağlık üzerinde etkisinin değişip değişmediğine dair bir anlayış sunmasıdır. Nitekim sonuçlarımız desteğin bu iki türünün de psikososyal ve cinsel sağlık üzerinde benzer yönde ve büyüklükte etki gösterdiğini ortaya koymaktadır. Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında ise sağlıklılardan ya da başka bir kronik hastalığı olan hastalardan oluşan bir kontrol grubunun olmaması olabilir. Ancak meme kanseri tanısı almış hastalarda anksiyete, depresyon ve cinsel sağlık sorunları daha önceki çalışmalarda da gösterilmiştir ve bu çalışmanın ana odak noktası bu güçlüklerin eş ve sosyal destekle ilişkisidir. Diğer bir kısıtlılık ise örneklem büyüklüğüdür. Daha geniş örneklemelerde yapılacak çalışmalarla bu sonuçların genellenilebilirliğinin doğrulanmasına ihtiyaç olduğu söylenebilir.

Sosyal destek ve psikoeğitim çalışmaları içerisinde tıbbi ve psikiyatrik acil ve kriz durumlarının yönetimi, hastalık ve tedavilere bağlı yan etkilerin yönetimi, aktivite planlama, yaşam koşullarının hastalığın tıbbi özelliklerine göre yeniden yapılandırılması, destek ve paylaşım odaklı kendi kendine yardım organizasyonlarının yaygınlaştırılması ve desteklenmesi, ekonomik güçlüklerin giderilmesi, sağlık hizmetlerine ulaşımın kolaylaştırılması, sağlık personelinin psikiyatrik hastalıklar ve cinsel sağlık konusunda eğitimi ve farkındalığının artırılmasına yönelik çalışmalar, evde bakım hizmetleri ve pozitif ayrımcılık gibi aile ve topluma yönelik psikososyal sağlık uygulamaları ve politikaları sayılabilir. Bu konuda daha kapsamlı çalışmaların yapılması, meme kanserli hastalarda psikiyatrik bozuklukların ve ilişkili olabilecek etmenlerin daha iyi anlaşılmasına yardımcı olacaktır.

#### Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik araştırmalar Etik Kurulu  
Onay Tarihi: 03 Ekim 2017  
Karar No: 2017-14/59

#### Araştırmacı Katkı Beyanı:

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

#### Destek ve Teşekkür Beyanı:

Bu makalede yer alan çalışmalar için herhangi bir finansal destek sağlanmamıştır. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Ana Bilim Dalı öğretim üyesi Sibel Kahraman Çetintaş'a verdiği destek için teşekkür ederiz.

#### Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

## Kaynaklar

1. Benson JR, Jatoi I. The global breast cancer burden. *Future oncology*. 2012;8(6):697-702.
2. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2015;65(2):87-108.
3. Jean CY, Syrjala KL. Anxiety and depression in cancer survivors. *Medical Clinics*. 2017;101(6):1099-113.
4. Ateşçi FÇ, Oğuzhanoglu NK, Baltalarlı B, Karadağ F, Özdel O, Karagöz N. Kanser hastalarında psikiyatrik bozukluklar ve ilişkili etmenler. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2003;14(2):145-52.
5. Tsaras K, Papathanasiou IV, Mitsi D, et al. Assessment of depression and anxiety in breast cancer patients: prevalence and associated factors. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*. 2018;19(6):1661.
6. Kübler-Ross E. *OLUM VE ÖLMEK ÜZERİNE*. 2010.
7. Özkan S. Psikiyatrik ve psikososyal açıdan kanser. *Psikiyatrik Tıp: Konsültasyon-Liyezon Psikiyatrisi İstanbul: Roche Yayınları*. 1993.
8. Tünel M, Vural A, Evlice YE, Tamam L. Meme kanserli hastalarda psikiyatrik sorunlar. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*. 2012;21(3):189-219.
9. Paterson C, Lengacher CA, Donovan KA, Kip KE, Tofthagen CS. Body image in younger breast cancer survivors: a systematic review. *Cancer nursing*. 2016;39(1):E39.
10. Archangelo SdCV, Sabino M, Veiga DF, Garcia EB, Ferreira LM. Sexuality, depression and body image after breast reconstruction. *Clinics*. 2019;74.
11. Hocaoglu Ç, Kandemir G, Civil F. Meme kanserinin aile ilişkilerine etkileri. *Meme Sağlığı Dergisi*. 2007;3(3):163-6.
12. Boing L, Pereira GS, Araújo CdCRd, et al. Factors associated with depression symptoms in women after breast cancer. *Revista de saúde pública*. 2019;53.
13. Słowik AJ, Jabłoński MJ, Michałowska-Kaczmarczyk AM, Jach R. Evaluation of quality of life in women with breast cancer, with particular emphasis on sexual satisfaction, future perspectives and body image, depending on the method of surgery. *Psychiatr Pol*. 2017;51(5):871-88.
14. Avis NE, Crawford S, Manuel J. Psychosocial problems among younger women with breast cancer. *Psycho-Oncology: Journal of the Psychological, Social and Behavioral Dimensions of Cancer*. 2004;13(5):295-308.
15. Alder J, Zanetti R, Wight E, Urech C, Fink N, Bitzer J. Sexual dysfunction after premenopausal stage I and II breast cancer: do androgens play a role? *The journal of sexual medicine*. 2008;5(8):1898-906.
16. Maly RC, Umezawa Y, Leake B, Silliman RA. Mental health outcomes in older women with breast cancer: impact of perceived family support and adjustment. *Psycho-Oncology: Journal of the Psychological, Social and Behavioral Dimensions of Cancer*. 2005;14(7):535-45.
17. Su J-A, Yeh D-C, Chang C-C, et al. Depression and family support in breast cancer patients. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2017;13:2389.
18. Yoo GJ, Levine EG, Aviv C, Ewing C, Au A. Older women, breast cancer, and social support. *Supportive care in cancer*. 2010;18(12):1521-30.
19. Oztunc G, Yesil P, Paydas S, Erdogan S. Social support and hopelessness in patients with breast cancer. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2013;14(1):571-8.
20. Talley A, Molix L, Schlegel RJ, Bettencourt A. The influence of breast cancer survivors' perceived partner social support and need satisfaction on depressive symptoms: a longitudinal analysis. *Psychology and Health*. 2010;25(4):433-49.

## Meme Kanseri Hastalarında Psikiyatrik Semptomlar ve İlişkili Faktörler

21. Moreira H, Canavarro MC. Psychosocial adjustment and marital intimacy among partners of patients with breast cancer: a comparison study with partners of healthy women. *Journal of psychosocial oncology*. 2013;31(3):282-304.
22. Kinsinger SW, Laurenceau J-P, Carver CS, Antoni MH. Perceived partner support and psychosexual adjustment to breast cancer. *Psychology & health*. 2011;26(12):1571-88.
23. Speer JJ, Hillenberg B, Sugrue DP, et al. Study of sexual functioning determinants in breast cancer survivors. *The breast journal*. 2005;11(6):440-7.
24. Hisli N. Beck Depresyon Ölçeği'nin bir Türk örnekleminde geçerlilik ve güvenilirliği. *Psikoloji Dergisi*. 1988;6(22):118-22.
25. Ulusoy M, Sahin NH, Erkmeh H. Turkish version of the Beck Anxiety Inventory: psychometric properties. *Journal of cognitive psychotherapy*. 1998;12(2):163.
26. Golombok S, Rust J. Diagnosis of sexual dysfunction: relationships between DSM-III (R) and the GRISS. *Sexual and marital therapy*. 1988;3(1):119-24.
27. Tuğrul C, Öztan N, Kabakçı E. Golombok-Rust cinsel doyum ölçeği'nin standardizasyon çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 1993;4(2):83-8.
28. Çuhadaroğiu F. Adölesanlarda benlik saygısı, Uzmanlık Tezi, H, Ü. Tıp Fakültesi, Ankara. 1986.
29. Eker D, Arkar H, YALDIZ H. Çok Boyutlu Algılanan Sosyal Destek Ölçeği'nin gözden geçirilmiş formunun faktör yapısı, geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2001;12(1):17-25.
30. Fişiloğlu H, Demir A. Applicability of the Dyadic Adjustment Scale for measurement of marital quality with Turkish couples. *European Journal of Psychological Assessment*. 2000;16(3):214.
31. Hopwood P, Howell A, Maguire P. Psychiatric morbidity in patients with advanced cancer of the breast: prevalence measured by two self-rating questionnaires. *British journal of cancer*. 1991;64(2):349-52.
32. Mehnert A, Koch U. Psychological comorbidity and health-related quality of life and its association with awareness, utilization, and need for psychosocial support in a cancer register-based sample of long-term breast cancer survivors. *Journal of psychosomatic research*. 2008;64(4):383-91.
33. Kadan-Lottick NS, Vanderwerker LC, Block SD, Zhang B, Prigerson HG. Psychiatric disorders and mental health service use in patients with advanced cancer: a report from the coping with cancer study. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2005;104(12):2872-81.
34. Vin-Raviv N, Akinyemiju TF, Galea S, Bovbjerg DH. Depression and anxiety disorders among hospitalized women with breast cancer. *PloS one*. 2015;10(6):e0129169.
35. Bruno Q, Aymery C, Fabrice L, Hélène L. Factors predicting sexual functioning in patients 3 months after surgical procedures for breast cancer: The role of the Sense of Coherence. *European Journal of Oncology Nursing* 2014;18(1):41-5.
36. Fang SY, Chang HT, Shu BC. The moderating effect of perceived partner empathy on body image and depression among breast cancer survivors. *Psycho-Oncology*. 2015;24(12):1815-22.
37. Pistrang N, Barker C. The partner relationship in psychological response to breast cancer. *Social Science & Medicine*. 1995;40(6):789-97.
38. White JL. Long-term breast cancer survivors' perceptions of support from female partners: An exploratory study. Paper presented at: Oncology nursing forum 2012.
39. Makabe R. Social support and psychological and physical states among Japanese women with breast cancer before and after breast surgery. Number 4/July 2007. 2007;34(4):883-9.
40. Kroenke CH, Quesenberry C, Kwan ML, Sweeney C, Castillo A, Caan BJ. Social networks, social support, and burden in relationships, and mortality after breast cancer diagnosis in the Life After Breast Cancer Epidemiology (LACE) study. *Breast cancer research and treatment*. 2013;137(1):261-71.
41. Epplein M, Zheng Y, Zheng W, et al. Quality of life after breast cancer diagnosis and survival. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(4):406.
42. Hughes S, Jaremka LM, Alfano CM, et al. Social support predicts inflammation, pain, and depressive symptoms: longitudinal relationships among breast cancer survivors. *Psychoneuroendocrinology*. 2014;42:38-44.
43. Santini ZI, Koyanagi A, Tyrovolas S, Mason C, Haro JM. The association between social relationships and depression: a systematic review. *Journal of affective disorders*. 2015;175:53-65.
44. Arving C, Sjode P-O, Bergh J, et al. Individual psychosocial support for breast cancer patients: a randomized study of nurse versus psychologist interventions and standard care. *Cancer nursing*. 2007;30(3):E10-E9.
45. Yoo W, Shah DV, Shaw BR, et al. The role of the family environment and computer-mediated social support on breast cancer patients' coping strategies. *Journal of Health Communication*. 2014;19(9):981-98.
46. Pinquart M, Duberstein P. Depression and cancer mortality: a meta-analysis. *Psychological medicine*. 2010;40(11):1797-810.
47. Brown KW, Levy AR, Rosberger Z, Edgar L. Psychological distress and cancer survival: a follow-up 10 years after diagnosis. *Psychosomatic medicine*. 2003;65(4):636-43.
48. Park J-H, Bae SH, Jung YS, Kim KS. Quality of life and symptom experience in breast cancer survivors after participating in a psychoeducational support program: a pilot study. *Cancer Nursing*. 2012;35(1):E34-E41.
49. Ferreira DB, Koifman R, Bergmann A. P2-78 quality of life in Brazilian women with breast cancer: association with the social environment. *Journal of Epidemiology & Community Health*. 2011;65(Suppl 1):A241-A.



ÖZGÜN ARAŞTIRMA

# Periferik Sinirlerin Histomorfometrik Analizinde TT-MMS Programının Güvenilirliğinin Karşılaştırmalı Olarak İncelenmesi

Pınar AYRAN FİDAN

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

## ÖZET

Deneyel çalışmalarda periferik sinirin akson çapı, miyelinli sinir lifi çapı ve miyelinli sinir için iç çap/dış çap oranı (g-ratio), demiyelinizasyon, remiyelinizasyon ve sinir onarımının değerlendirilmesinde görüntü analiz programlarından yararlanılmaktadır. Bu nedenle, morfolometrik değerlendirmeye sıklıkla gereksinim duyulan periferik sinir çalışmaları hedeflenerek, laboratuvarımızda yarı otomatik bir görüntü analiz programı geliştirilmiştir. Çalışmamızda, geliştirdiğimiz görüntü analiz yazılımının performansının, serbest erişimli çok amaçlı diğer bir yazılım ile güvenilirlik yönünden karşılaştırılması amaçlanmıştır. Farelerin genel anestezi altında siyatik sinirlerinden alınan doku örnekleri gluteraldehit solüsyonuna alınmıştır. Rutin elektron mikroskop takip yöntemlerinden geçirilerek epoksi resin (epoxy resin) gömülen dokulardan yarı ince kesitler alınmış ve toluidin mavisi ile boyanmıştır. Kesitler dijital kameralı ışık mikroskopta incelenmiş ve X100'lük objektifte fotoğraflanmıştır. Mikrograflar laboratuvarımızda geliştirilen Tantuna Morfolometrik Ölçüm Sistemi (TanTuna Morphometric Measuring System; TT-MMS) yazılımı ile analiz edilmiştir. Seçilen iki adet ışık mikrograftan rastgele seçilen 200 adet miyelinli akson kesitinin ölçümleri program kullanılarak yapılmıştır. Aynı ölçümler ImageJ programı ile tekrarlanmış ve her iki programla elde edilen veriler istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır. Ek bir donanıma ihtiyaç duymadan her iki yazılımın da güvenilir olduğu ve birbirleriyle uyumlu ölçümler yaptıkları saptanmıştır ( $p<0.001$ ). Ayrıca her iki programın artı ve eksi yönleri belirlenerek ayrıntılı olarak açıklanmıştır. TT-MMS'nin kullanıcı dostu bir yazılım olduğu ve ölçümler için gereken süreyi de önemli ölçüde azalttığı sonucuna varılmıştır. Bu programın bir diğer önemli özelliği de kullanıcıların ihtiyaçlarına göre geliştirilmeye açık olmasıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Akson çapı, g-ratio, ImageJ, Periferik sinir, TT-MMS.

## Comparative Analysis of the Reliability of TT-MMS Program in Peripheral Nerves Histomorphometric Measurements

### ABSTRACT

Image analysing programs are used in peripheral nerve studies to measure axon diameter, myelinated nerve diameter and the ratio of inner axonal diameter to outer diameter (g-ratio), demyelination, remyelination and nerve repair. So, a semi-automatic, image analysis program was developed in our laboratory by targeting peripheral nerve studies which morphometric evaluation is frequently required. It is aimed to compare the performance and reliability of this program with another free access multipurpose software. Tissue samples from sciatic nerves of mice were taken into gluteraldehyde solution under general anesthesia. After routine electron microscopic processing method, semi-thin sections were taken from epoxy resin embedded blocks and stained with toluidine blue. Sections were examined and photographed under the light microscope at X100 magnification. Micrographs were analyzed using the Tantuna Morphometric Measuring System (TT-MMS) software developed in our laboratory. Measurements of the randomly selected 200 myelinated axon sections from two selected light micrograph were performed using the program. The measurements were repeated with ImageJ program and data obtained using both programs were compared statistically. We determined that both softwares are reliable and measurements compatible with each other ( $p<0.001$ ) without a need for an additional hardware. In addition, the pros and cons of both programs were noticed and explained in detail. We concluded that TT-MMS is a user-friendly software which also significantly reduces the time required for measurements. Another important feature of this program is being open to further development according to the needs of users.

**Keywords:** Axon diameter, g-ratio, ImageJ, Peripheral nerve, TT-MMS.

**Geliş Tarihi:** 22.Kasım.2022

**Kabul Tarihi:** 29.Aralık.2022

Dr. Pınar AYRAN FİDAN  
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı,  
Bağlıca Kampüsü,  
Tıp Fakültesi Binası A/106.  
Etimesgut/ANKARA  
Tel.: 0312 246 66 66 Dahili: 1626  
E-posta: pinarayran@hotmail.com

**Yazarın ORCID Bilgisi**

Pınar AYRAN FİDAN: 0000-0003-3047-0305

Merkezi ve periferik sinir sisteminde miyelin kılıfı aksiyon potansiyeli iletiminde oldukça önemli bir role sahiptir. Multiple skleroz, inme/felç, Alzheimer hastalığı gibi birçok nörolojik hastalıkta değişen düzeylerde demiyelinizasyon görülebilmektedir. Ayrıca çeşitli yaralanmalar sonucunda veya iyatrojenik olarak cerrahi işlem sırasında periferik sinir yaralanmaları da oluşabilmektedir. Merkezi ve periferik sinir sisteminin primer hastalıkları yanı sıra diyabet, hipertansiyon gibi bazı sistemik hastalıklarda da polinöropatiler, sinir dejenerasyonu görülebilmek-

tedir<sup>1-6</sup>. Tüm bu hastalıkların fizyopatolojisi ve tedavisini araştırmak için çalışmalar yapılmakta ve histolojik kesitler incelenmektedir. Histolojik değerlendirmeler araştırmacı çeşitliliğine dayanan bağımlı veriler sunabilir. Bunun etkisini en aza indirmek için çift kör incelemeler yapılmakta, histolojik boyanmalar kendi içinde derecelendirilmektedir. Histolojik kesitlerde yapısal değerlendirmeye ek olarak morfometrik inceleme de yapılması araştırmaların doğruluğu ve güvenilirliği açısından oldukça önemlidir. Özellikle periferik sinir çalışmalarında demiyelinizasyon, remiyelinizasyon ve sinir onarımının değerlendirilmesinde görüntü analiz programlarından yararlanılmaktadır<sup>3-5,7-10</sup>. Bu konudaki ticari ya da açık erişimli yazılımların araştırmacıyı zorlayıcı bazı yönleri bulunmaktadır. Bazı yazılımlar araştırmacıların temel gereksinimleri haricindeki özel isteklerine yanıt verememektedir. Karmaşık kullanıcı ara yüzleri, ölçümler için çok uzun süreler harcanması gibi olumsuzluklarla da karşılaşabilmektedir<sup>11-13</sup>. Ayrıca ticari yazılımlar araştırmaya ek maddi yük oluşturabilmektedir. Bu nedenle, morfometrik değerlendirmenin sıklıkla gereksinim duyulduğu periferik sinir çalışmaları hedeflenerek, laboratuvarlarımızda özel bir görüntü analiz programı geliştirilmiştir. Çalışmamızda, geliştirdiğimiz yarı otomatik görüntü analiz yazılım performansını, serbest erişimli diğer bir yazılım programı olan ImageJ ile karşılaştırmalı olarak inceledik.

## Gereç ve Yöntem

Bu çalışma Başkent Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu tarafından onaylanmış (Proje no:DA22/26) ve Başkent Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklenmiştir. Çalışmamızda 28 günlük, 16 gram, 2 adet Balb/c cinsi, erkek fareye intraperitoneal 10mg/kg Xylazine (kas gevşetici) ve 60 mg/kg ketamin (anestezi) enjekte edilmiştir. Genel anestezi oluşunca farelerin siyatik sinirlerinden yaklaşık 5 mm'lik doku örnekleri %2'lik glüteraldehit solüsyonuna alınmıştır. Siyatik sinirler alındıktan sonra farelere derin anestezi altındayken servikal dislokasyon ile ötenazi uygulanmıştır. Siyatik sinirler glüteraldehitte 1 gün tespit edildikten sonra rutin elektron mikroskop takip yöntemlerinden geçirilmiş ve plastiğe (epoksi resin) gömülmüştür. Plastik bloklardan ultramikrotomda 1500 nanometre kalınlığında yarı ince kesitler alınarak %2 toluidin mavisi ile boyanmıştır<sup>14</sup>. Kesitler ışık mikroskopta (Leica DM 3000, Germany) X100'lük büyütmede incelenmiş ve dijital kamera (Leica DFC 500, Germany) ile fotoğraflanmıştır.

Kesit görüntüleri laboratuvarlarımızda geliştirilen TT-MMS isimli yazılım ile analiz edilmiştir. Akademik kullanım amacıyla Microsoft® Windows ortamı için

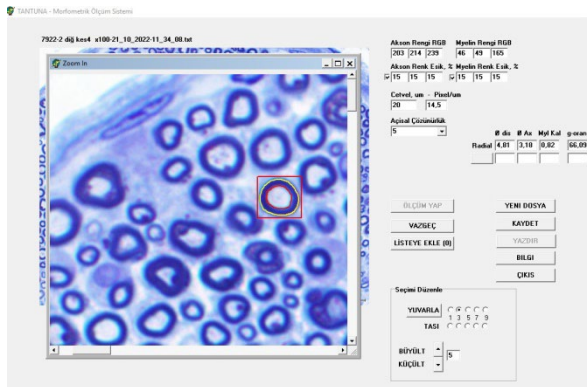
geliştirilen yazılım, saha tarama algoritmaları, fonksiyonları ve prosedürlerini kullanarak ilgilenilen alanda (Region of Interest; ROI) yer alan akson ve myelin kılıfın bölütlemesini (segmentasyon) gerçekleştirmektedir. Renk tanımlamaları ve eşik değer seçimlerini dikkate alarak gerçekleştirilen yarı-otomatik bölütleme "radyal haritalama" algoritmasını kullanmaktadır. Program ayrıca, ilgilenilen alanda vertikal ve horizontal alan taramaları yaparak ikinci bir yöntemle de bölütleme seçeneği sunmaktadır. Çalışmada ihtiyaç duyulması halinde bu seçenek de kullanılarak veriler elde edilebilmektedir. Yazılım, olası ölçüm hataları ve irregüler yapılar için el-ile çizim ve hata düzeltme seçenekleri de sunmaktadır. Gerçekleştirilen analizler, sinir liflerine ait akson çapı, myelin kalınlığı, myelinli akson için iç çap/dış çap oranı (g-ratio) hesaplanarak metin dosyası olarak saklanmaktadır. Geliştirdiğimiz yazılım ile yapılan analizler, farklı bir serbest erişimli yazılımla (ImageJ) aynı görüntüler üzerinde tekrarlanarak karşılaştırılmıştır. Her iki programla elde edilen veriler istatistiksel açıdan Pearson Korelasyon Katsayısının Anlamlılık testi, Concordance Korelasyon katsayısı testi ile değerlendirilmiştir. Programların uyum iyiliğini incelemek için ise Bland-Altman testi kullanılmıştır (p<0,001).

## Bulgular

Toluidin mavisi ile boyanmış yarı ince kesitlerden, X100'lük objektifte elde edilen ışık mikrograflar incelenmiş, iki adet ışık mikrografta rastgele seçilen 200 adet miyelinli sinir lifinin akson çapı, miyelin dış çapı ve miyelinli akson için iç çap/dış çap oranı (g-ratio oranları) her iki programla karşılaştırmalı olarak ölçülmüştür. Laboratuvarımızda geliştirilen TT-MMS isimli programda "Jpeg" formatında kaydedilmiş fotoğraflarda ölçüm yapıldı. İncelenecek mikrograftaki bar üzerinden ölçüm yapılarak piksel değerleri (kalibrasyon) belirlendi. Ölçülmesi istenen miyelinli sinir lifinde akson üzerine tıklanarak akson renginin RGB (red-green-blue) eşik değerleri belirlendi. Daha sonra "Ctrl" tuşuyla birlikte miyelin kılıf üzerine tıklandı ve miyelin kılıf rengi için RGB eşik değerleri belirlendi ve programa "Ölçüm Yap" komutu verildi. Program renk eşik değerine bağlı olarak akson alanını kırmızı noktalar ile çevrelerken, miyelin kılıf alanını da sarı noktalarla çevreler (Şekil 1). İstenilen miyelinli sinir lifinin ölçümü bu şekilde tamamlanmıştır. Ölçülen parametreler, ölçüm ekranının sağ tarafında her biri ayrı metin kutusunda olmak üzere ayrı kutucuklarda belirtilmektedir. Mouse ile sağ tıkladığında bilgisayar ekranına ölçüm yapılan sinir lifinin büyük görüntüsü gelir. Görsel olarak da incelenen otomatik bölütleme ve ölçümler operatör tarafından uygun bulunursa arayüzde yer alan "Listeye ekle" seçeneğine tıklanır; ölçüm sonuçları ve saati "notepad" metin dosyası olarak kayıt altına alınır. Sonraki değerlendirmeleri kolaylaştırması ve

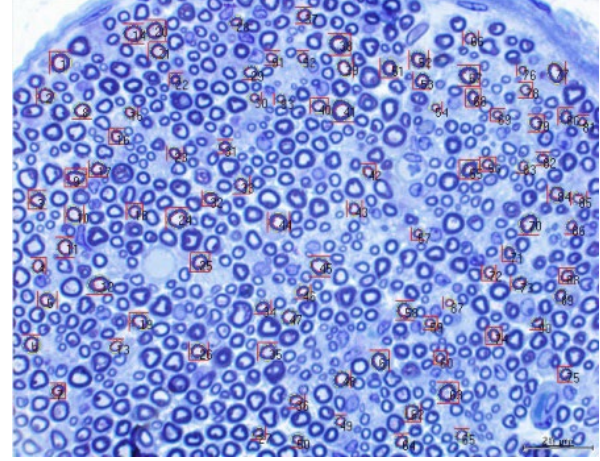
## Periferik Sinir Ölçümleri için TT-MMS Programı

karışıklıkları önlemesi açısından, mikrografta ölçüm yapılan her sinir lifi ardışık sıra numarası ile otomatik olarak etiketlenir (Şekil 2). Mikrograftaki periferik sinirlerin RGB değerleri yakınsa, tekrar akson-miyelin RGB tanımlamaya gerek kalmadan sıradaki periferik sinirin merkezine tek tıklayıp, ölçme komutu verilebilir. Böylece çok sayıda periferik sinir ölçümü kısa sürede yapılabilir. Ancak bu tarz ölçümlerde, bazı noktalarda renk kodlarının birbirine yakınlığı o bölgede hatalı bölütlemeye neden olabilmektedir (Şekil 3a). Bu durumda büyük ekran görüntüsünde belirlenen noktalar mouse yardımıyla istenen alana taşınarak veya programın “seçimi düzenle” sekmesi kullanılarak akson/miyelin kılıfın sınırlarını belirleyen noktaları “taşı/yuvarla” komutlarıyla ölçümün daha doğru olarak yeniden yapılması sağlanabilir (Şekil 3b). Ölçüm yapılan tüm değerler listeye eklenip, kaydedildikten sonra programdan çıkış yapılır. ImageJ yine serbest erişimli ve uzun yıllardır araştırmacıların faydalandığı ve geliştirdiği bir yazılımdır. Jpeg formatındaki mikrograftaki bar üzerinden ölçüm yapılarak piksel değerleri belirlenir. Sonra programdaki “wand tool” seçilerek tolerans ayarlaması yapılır. Tüm ölçüm yapılmadan önce tolerans değeri belirlemek tüm mikrografta yakın ölçümler yapmanızı sağlayacaktır. Bu nedenle, biz ölçümlerimizde akson ölçümü için tolerans değerini 70, miyelin kılıf ölçümü için ise 40 olarak belirledik. Sonrasında TT-MMS programı ile ölçtüğümüz 200 adet periferik siniri aynı sırayla ImageJ programında da ölçtük. ImageJ programında alan ölçümü yaptığı için basit bir formülle alandan çap ve g-ratio oranı hesaplama yaptık. Sonuçlar Pearson Korelasyon Katsayısının Anlamlılık testi, Concordance Korelasyon katsayısı testiyle ve uyum oranını incelemek için Bland-Altman testleri ile değerlendirilmiştir. Gerçekleştirilen analizler sonucunda programlar arasında çok yüksek korelasyon ve uyum elde edilmiştir (Tablo 1-3, şekil 4-6). Ayrıca iki programla yapılan ölçümler arasındaki uyumun %98,4 oranında olduğu görülmektedir.



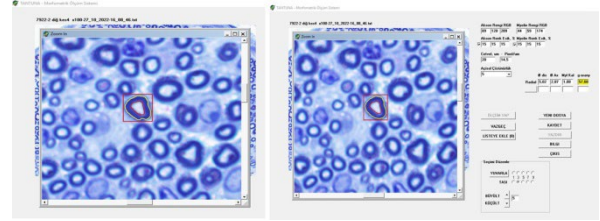
**Şekil 1:**

TT-MMS programının kullanıcı arayüzü. Programın akson alanını kırmızı noktalar ile miyelin kılıf alanını sarı noktalarla çevrelediği görülmektedir.



**Şekil 2:**

TT-MMS programında ardışık ölçümler. Programın mikrografta ölçüm yapılan her sinir lifini ardışık sıra numarası ile etiketlediği izlenmektedir.



**Şekil 3:**

TT-MMS programında hatalı seçim ve düzeltme. 3a) Renk kodlarının birbirine yakınlığı nedeniyle miyelinli sinir lifi sınırını TT-MMS programının hatalı çizdiği görülmektedir. 3b) Fare yardımıyla veya programın “seçimi düzenle” sekmesi kullanılarak akson/miyelin kılıfın sınırlarını belirleyen noktaların taşındığı izlenmektedir.

**Tablo I.** Korelasyon Matrisi

		M_TTMMP	Aks_TTMMP	G_TTMMP
M_ImageJ	r	0.985		
	p	< .001		
AKS_ImageJ	r	0.905	0.990	
	p	< .001	< .001	
G_ImageJ	r	0.331	0.646	0.914
	p	< .001	< .001	< .001

Pearson Korelasyon Katsayısının Anlamlılık testi. M; Miyelinli sinir lifi çapı, AKS: Akson çapı, G; G-ratio

**Tablo II.** Tanımlayıcı İstatistikler

	N	Ortalama	SS	Medyan	Minimum	Maksimum
M_TTMMP	200	4,65	0,841	4,67	2,9	6,79
M_ImageJ	200	4,61	0,846	4,59	2,81	6,74
Aks_TTMMP	200	2,87	0,642	2,88	1,58	4,53
AKS_ImageJ	200	2,7	0,632	2,78	1,42	4,33
G_TTMMP	200	61,38	5,87	61,81	47,31	75,52
G_ImageJ	200	58,18	6,23	58,07	41,19	74,07

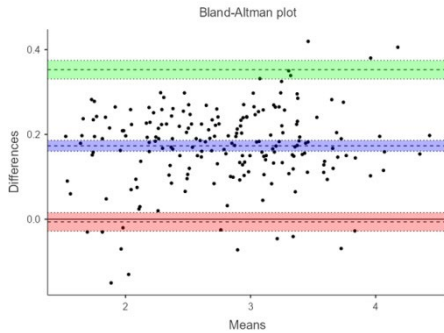
Tanımlayıcı istatistikler. M;Miyelinli sinir lifi çapı, AKS: Akson çapı, G; G-ratio, N: ölçülen sinir lifi sayısı, SS: Standart sapma



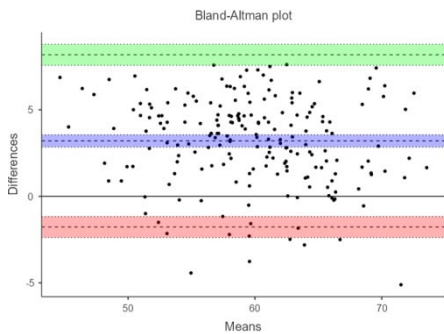
**Tablo III.** İki ölçüm yolu arasındaki uyum.

Miyelin Kılıf	Beklenen değer	Güven aralığı alt sınırı	Güven aralığı üst sınırı
<b>Concordance Korelasyon Katsayısı</b>			
CCC	<b>0,984</b>	0,979	0,988
<b>Bland-Altman Uyum Sınırları</b>			
Ortalama sapma	0,043	0,023	0,063
Uyum alt sınırı	-0,242	-0,265	-0,219
Uyum üst sınırı	0,329	0,306	0,352
<b>Akson</b>			
<b>Concordance Korelasyon Katsayısı</b>			
CCC	<b>0,954</b>	0,943	0,963
<b>Bland-Altman Uyum Sınırları</b>			
Ortalama sapma	0,173	0,160	0,186
Uyum alt sınırı	-0,006	-0,020	0,008
Uyum üst sınırı	0,352	0,338	0,367
<b>G-ratio</b>			
<b>Concordance Korelasyon Katsayısı</b>			
CCC	<b>0,799</b>	0,754	0,837
<b>Bland-Altman Uyum Sınırları</b>			
Ortalama sapma	3,2	2,85	3,6
Uyum alt sınırı	-1,77	-2,17	-1,37
Uyum üst sınırı	8,18	7,78	8,58

İki ölçüm yolu arasındaki uyum. TTMMMP ve ImageJ programları arasındaki ölçüm değerlerine ait uyum analizleri

**Şekil 5:**

Akson kılıf için ölçüm yöntemleri uyumunu gösteren Bland-Altman grafiği.

**Şekil 6:**

G-ratio için ölçüm yöntemleri uyumunu gösteren Bland-Altman grafiği.

## Tartışma ve Sonuç

Histolojik değerlendirmelerde kantitatif veriler olmadığı için istatistiksel açıdan karşılaştırma yapmak her zaman mümkün olmamaktadır. Objektif karşılaştırma yapabilmek için çift kör incelemeler yapılmakta, boyama yoğunlukları kendi içinde derecelendirilmektedir. Ancak yine de araştırmacıların deneyimlerinin değişkenliği farklı sonuçlara ulaşılmasına neden olabilir. Bu etkiyi en aza indirmek için özellikle periferik sinir çalışmalarında ölçüm programlarından faydalanılmaktadır. Periferik sinirlerin iyileşme durumunun değerlendirilmesi için miyelinli sinir lifi çapı (dış çap) ölçümü, akson çapı (iç çap) ölçümü ve miyelinli sinir lifi iç çap/dış çap oranı (g-ratio) ölçümü sıklıkla kullanılan değerlendirme ölçütleridir. Literatürde bu tarz ölçümler için kullanılmış çok sayıda program bulunmaktadır<sup>3-5,7-10</sup>. Bu programlar arasında ücretli yazılımlar olduğu gibi serbest erişimli yazılımlar (Image J, myeltracer vb) da bulunmaktadır<sup>6,15-20</sup>. Serbest erişimli yazılımlar arasında en yaygın bilinen ve kullanılan ImageJ olduğu için biz de çalışmamızda TT-MMS programını ile ImageJ programını kullanım ve ölçüm sonuçları açısından karşılaştırmalı olarak inceledik. ImageJ uzun zamandır kullanımda olduğu için amaca özel eklentileri (*plugin*) de olan bir yazılımdır<sup>11-13</sup>. Periferik sinir ölçümleri için araştırmacılar tarafından web sitesine yüklenen (akson çapı, g-ratio ölçümü vb) eklentiler incelenmiş ancak kullanıcı dostu bulunmamıştır. O yüzden çalışmamızda ImageJ programı eklentisiz olarak kullanılmıştır. Her iki programda da mikrografın barı ile piksel değerleri belirlendiği için programların kalibrasyonları her mikrograf için tekrarlanmalıdır. Her iki program da 1 mikrometre karşılığı 14,50 piksel olarak ölçmüştür. Her iki program da yarı-otomatik olarak tasarlanmasına rağmen TT-MMS programının belirlenen RGB koduna göre periferik sinirlerde daha doğru sınırlar çizdiği dikkati çekmiştir. ImageJ programında ise “wand tool” toleransı önceden belirlenmiş olmasına rağmen mouse ile tıklanan alanın farklı olmasıyla programın çizdiği sınır değişmektedir. Bu da ImageJ programını deneyimli kullanıcıların kullanması gerekliliğini arttırmaktadır. ImageJ programında periferik sinirin farklı alanlarına (akson ve miyelin sınırı) farklı tolerans değerleri (sırasıyla 70, 40) girilmesi gerektiğinden bu durum ölçüm yaparken kullanıcıyı zaman açısından zorlamıştır. Bunun önüne geçebilmek için sırasıyla 200 adet akson ölçümü yapıldı ve kaydedilmiş, sonrasında aynı sırayla 200 adet miyelinli sinir lifi ölçümü yapılmıştır. TT-MMS programında ise akson ve miyelin kılıf için RGB değerlerini program ilk ölçümde kaydetmekte ve sonraki ölçümlerde sadece aksona tıkladığında bile program hem iç hem de dış çapı ölçüp listeye eklemektedir. TT-MMS



## Periferik Sinir Ölçümleri için TT-MMS Programı

programında bu özellik kullanıcıya zaman kazandırması açısından önemli katkı sağlamıştır. Doku örneklerinde histolojik boyalarla çok net ton farklarının ortaya konamıyor olması nedeniyle her iki programda da otomatik seçimlerde başarı düzeyi düşük olabilmektedir. Her iki programın da yarı-otomatik olması seçimlerin kullanıcı tarafından düzeltilmesi nedeniyle kıymetlidir. ImageJ programında bu düzeltme işlemi ölçümlen istenen periferik sinirin farklı bir noktasına tıklanarak değiştirilebileceği gibi, “wand tool”ün tolerans ayarı değiştirilerek de yapılabilir. Ancak çalışmamızda ölçümlerde standardizasyonu sağlamak için tolerans ayarları sabit tutulmuş, düzeltmeler farklı alanlara tıklanarak en uygun seçim bulunmuştur. TT-MMS programında düzeltme işlemi yapılırken akson ve miyelinin renk eşik değerleri değiştirilebileceği gibi düzeltilmek istenen bölgedeki noktaların doğrudan taşınmasıyla da seçimin sınırları kesin olarak belirlenebilir. Düzeltilcek noktalardan isteğe bağlı olarak 1, 3, 5, 7 veya 9 adet nokta seçilerek taşı/yuvarla komutlarıyla düzeltme yapılabilir ya da büyült/küçült komutlarıyla da sınırlar otomatik olarak belirlenebilir. Yine çalışmamızda ölçümlerde standardizasyonu sağlamak için akson ve miyelinin renk eşik değerleri sabit tutulmuş, düzeltmeler nokta taşıma/yuvarlama komutlarıyla yapılmıştır. Düzeltme işlemlerinde TT-MMS programının daha kullanıcı dostu olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca TT-MMS programında ölçüm yapılan periferik sinirlere program otomatik sıra numarası yazmakta, bu da mikrografta çok sayıda ölçülen sinirin takibini kolaylaştırmakta ve tekrarı önlemektedir. Bu özelliğin olumsuz olabilecek tek yönü birbirine çok yakın sinirler ölçüleceği zaman programın otomatik olarak oluşturduğu çerçeveler ve verdiği sıra numarası nedeniyle çok yakın yerleşimli aksonların ölçümünde oluşabilecek hatalar manuel olarak düzeltilmektedir. Hataların oluşmasını tümüyle önleme amaçlı iyileştirme çalışmaları devam etmektedir. ImageJ programı alan ölçümü yaparken, TT-MMS programı çap ölçümü yapmaktadır. Ancak bu kullanıcıyı çok zorlayıcı bir özellik değildir, basit formüllerle her iki ölçüm bilgisi birbirine çevrilebilmektedir. Ayrıca ImageJ programı içinde çok fazla özellik barındıran, uzun yıllardır kullanılan bir program iken TT-MMS programı özellikle tıbbi görüntülerde (histolojik preparatlar, radyolojik kesit görüntüleri) ölçüm yapmak için tasarlanmış; gelişime, değişime açık bir programdır. Laboratuvarımızda geliştirilmiş üç boyutlu yazılım programı ile de segmentasyon gibi ortak özellikler içerdiğinden, araştırmacının ihtiyacına yönelik programlarda birleştirme, geliştirme yapılmasını mümkün kılmaktadır<sup>21</sup>.

Ölçüm programları histolojik çalışmalarda objektif veri sunması nedeniyle oldukça faydalıdır. Görüntü analiz yöntemleri ile incelemelerimizi destekleyecek kantitatif veriler ve objektif ölçümler çalışmalarımızın

bilimsel değerini artıracaktır. Çalışmamızda incelediğimiz her iki program da serbest erişimlidir. İstatistiksel açıdan karşılaştırıldığında programlar arasında çok yüksek korelasyon ve uyum saptanmıştır. Özellikle periferik sinir çalışmalarında TT-MMS programının kullanıcı ara yüzünün pratikliği nedeniyle araştırmacıya ölçümler sırasında zaman kazandıracağı ve kullanıcının uzman olması gerekliliğini azaltacağı tespit edilmiştir. Bu nedenle laboratuvarımızda geliştirdiğimiz bu yazılım akademik amaçla olmak şartıyla serbest erişimli olarak kullanıma sunulmaktadır. Kullanım kolaylığının yanı sıra sunulan yazılımın (TT-MMS) en belirgin avantajı ise kullanıcıların ihtiyaçlarına yönelik olarak her zaman geliştirilebilir ve değişime açık olmasıdır.

### Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Başkent Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu

Onay Tarihi: 03.10.2022

Karar No: 2022-22/24

### Araştırmacı Katkı Beyanı:

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

### Destek ve Teşekkür Beyanı:

Bu çalışma ve Başkent Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklenmiştir (Proje no: DA22/26).

Programın yazılımında ve ihtiyaca yönelik geliştirilmesinde katkılarını hiç eksik etmeyen Başkent Üniversitesi öğretim üyelerinden Biyofizik Anabilim Dalı başkanı Prof. Dr. Erhan Kızıltan ile Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı başkanı Prof. Dr. Attila Dağdeviren'e teşekkür ederim. Ayrıca çalışmanın istatistiklerinde ve yorumlanmasında katkılarını sunan Dr. Uğur Toprak'a teşekkürlerimi sunarım.

### Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

## Kaynaklar

1. Miller RH, Mi S. Dissecting demyelination. *Nat Neurosci.* 2007;10(11):1351-4.
2. Helvacıoğlu F, Dağdeviren A. Myelin ultrastructure terminology in disease and recovery processes. *Arch Ital Biol.* 2019;157(2-3):77-88.
3. Sanada LS, Tavares MR, Neubern MCM, Salgado HC, Fazan VPS. Can Wistar rats be used as the normotensive controls for nerve morphometry investigations in spontaneously hypertensive rats (SHR)? *Acta CirBras.* 2011;26(6):514-20.
4. Sanada LS, Kalil ALD, Tavares MR, Neubern MCM, Salgado HC, Fazan VPS. Sural nerve involvement in experimental hypertension: morphology and morphometry in male and female normotensive Wistar-Kyoto (WKY) and spontaneously hypertensive rats (SHR). *Bmc Neuroscience.* 2012;13:13-24.
5. Sanada LS, Tavares MR, Sato KL, et al. Association of chronic diabetes and hypertension in sural nerve morphometry: an experimental study. *Diabetol & Metab Syndr.* 2015;7:1-9.
6. Omi M, Hata M, Nakamura N, et al. Transplantation of dental pulp stem cells improves long-term diabetic polyneuropathy together with improvement of nerve morphometrical evaluation. *Stem Cell Res Ther.* 2017;8:279.
7. Arikan M, Togral G, Hasturk AE, et al. Histomorphometric and ultrastructural evaluation of long-term alpha lipoic acid and

- vitamin B12 use after experimental sciatic nerve injury in rats. *Turk Neurosurg.* 2016;26(6):944-52.
8. Fernandes A, Coelho T, Rodrigues A, et al. Clinicopathological correlations of sural nerve biopsies in TTR Val30Met familial amyloid polyneuropathy. *Brain Commun.* 2019;1(1):1-13.
  9. Ozaki K, Hamano H, Matsuura T, Narama I. Effect of deoxycorticosterone acetate-salt-induced hypertension on diabetic peripheral neuropathy in alloxan-induced diabetic WBN/Kob rats. *J Toxicol Pathol.* 2016;29(1):1-6.
  10. Rodrigues AR, Ferreira RS, Salgado HC, Fazan VPS. Morphometric analysis of the phrenic nerve in male and female Wistar-Kyoto (WKY) and spontaneously hypertensive rats (SHR). *Braz J Med Biol Res.* 2011;44(6):583-91.
  11. Goebbels S, Oltrogge JH, Kemper R, et al. Elevated phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate in glia triggers cell-autonomous membrane wrapping and myelination. *J Neurosci.* 2010;30(26):8953-64.
  12. Ineichen BV, Zhu KY, Carlstrom KE. Axonal mitochondria adjust in size depending on g-ratio of surrounding myelin during homeostasis and advanced remyelination. *J Neurosci Res.* 2021;99(3):793-805.
  13. National Institutes of Health. (Çevrimiçi erişim tarihi: Eylül 2022) <https://imagej.nih.gov/ij/plugins/index.html>.
  14. Fidan PA, Dagdeviren A. Comparative analysis of trophoblasts and angiogenesis in human placental compartments. *Int J Morphol.* 2022;40(4):981-9.
  15. Barreiros VCP, Dias FJ, Iyomasa MM, et al. Morphological and morphometric analyses of crushed sciatic nerves after application of a purified protein from natural latex and hyaluronic acid hydrogel. *Growth Factors.* 2014;32(5):164-70.
  16. Kaiser T, Allen HM, Kwon O, et al. MyelTracer: A semi-automated software for myelin g-ratio quantification. *eNeuro.* 2021;8(4):1-9.
  17. Kumar P, Sharma S, Kaur C, et al. The ultrastructural study of human cochlear nerve at different ages. *Hear Res.* 2022;416:1-9.
  18. Moiseev D, Hu B, Li J. Morphometric analysis of peripheral myelinated nerve fibers through deep learning. *J Peripher Nerv Syst.* 2019;24(1):87-93.
  19. Orfahli LM, Rezaei M, Figueroa BA, et al. Histomorphometry in peripheral nerve regeneration: comparison of different axon counting methods. *J Surg Res.* 2021;268:354-62.
  20. Ziago EKM, Fazan VPS, Iyomasa MM, et al. Analysis of the variation in low-level laser energy density on the crushed sciatic nerves of rats: a morphological, quantitative, and morphometric study. *Lasers Med Sci.* 2017;32(2):369-78.
  21. Kiziltan E, Dağdeviren A. Three-dimensional reconstruction of anatomical structures: interactive software providing patient specific solutions. *Turkiye Klinikleri J Med Sci.* 2020;40(1):10-8.

OLGU BİLDİRİMİ

## Tirotoksikozun Nadir Bir Nedeni: TSH Salgılayan Hipofiz Adenomu\*

Murat ÇALAPKULU<sup>1</sup>, Muhammed Erkam SENCAR<sup>2</sup>, İlknur ÖZTÜRK ÜNSAL<sup>3</sup>,  
Serdar KAYIHAN<sup>3</sup>, Muhammed KIZILGÜL<sup>3</sup>, Mustafa ÖZBEK<sup>3</sup>,  
Hüseyin Hayri KERTMEN<sup>4</sup>, Erman ÇAKAL<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Iğdır Devlet Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği, Iğdır.

<sup>2</sup> Medicana International Ankara Hospital, Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği, Ankara.

<sup>3</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği, Ankara.

<sup>4</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, Ankara.

### ÖZET

Tiroid stimüle edici hormon (TSH) salgılayan hipofiz adenomu (TSHoma) tirotoksikozun nadir görülen sebeplerinden biridir. Tanı genellikle uygunsuz TSH yüksekliğinin araştırılması ya da hipofizer insidentalomanın tetkiki sırasında konulmaktadır. Olgumuz bilinen polistik over sendromu olan 26 yaşında kadın hasta olup altı aydır olan titreme, terleme ve baş ağrısı yakınmalarıyla kliniğimize başvurdu. Laboratuvar analizlerinde serum serbest T3 ve T4 düzeyi yüksek iken TSH düzeyi normal sınırlarda saptandı. *Seks hormonu bağlayıcı globülin* (SHBG) düzeyi normal sınırlardaydı. Manyetik rezonans görüntüleme sonucunda hipofiz bezinde makradenom izlendi. TRH uyarı testine TSH yanıtı saptanmadı. TSHoma tanısı alan hastada preoperatif oktreotid ve metimazol tedavisi ile ötiroidizm sağlandıktan sonra hipofiz cerrahisi uygulandı. Cerrahi materyalin histopatolojik incelemesinde fibrotik değişikliklerle birlikte prolaktin ile pozitif, TSH ile negatif boyanma izlendi. Bu olgu sunumunda SHBG düzeyi normal ve TSH boyaması negatif olmasına rağmen uygunsuz TSH salınımı nedeniyle TSHoma tanısı alan bir hastayı sunmayı amaçladık.

**Anahtar Kelimeler:** Tiroid stimulan hormon salgılayan hipofizer adenom. Tirotoksikoz. Hipertiroidi. Oktreotid.

### A Rare Cause of Thyrotoxicosis: TSH-Secreting Pituitary Adenoma

### ABSTRACT

Thyroid-stimulating hormone (TSH) secreting pituitary adenoma (TSHoma) is one of the rare causes of thyrotoxicosis. The diagnosis is usually made during investigating inappropriate TSH elevation or pituitary incidentaloma. Our patient, a 26-year-old female patient, known to have polycystic ovary syndrome, was admitted to our clinic with complaints of tremor, sweating, and headache for six months. Laboratory analysis showed serum free T3 and T4 levels were elevated, while TSH levels were within normal limits. Sex hormone binding globulin (SHBG) level was within normal limits. Macroadenoma was observed in the pituitary gland at magnetic resonance imaging. TSH secretion did not increase much in response to the thyrotropin-releasing hormone. The patient was diagnosed with TSHoma, and pituitary surgery was performed after euthyroidism was achieved with preoperative octreotide and methimazole treatment. Positive staining with prolactin and negative staining with TSH were observed along with fibrotic changes in the histopathological examination of the surgical material. We aimed to present a patient diagnosed with TSHoma due to inappropriate TSH secretion, although her SHBG level was normal and TSH staining was negative in the current case report.

**Keywords:** Thyroid stimulating hormone secreting pituitary adenoma. Thyrotoxicosis. Hyperthyroidism. Octreotide.

**Geliş Tarihi:** 11.Ağustos.2022

**Kabul Tarihi:** 25.Ekim.2022

\* 43. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kongresi'nde (18-22 Mayıs 2022, Antalya) poster bildiri olarak sunulmuştur.

Dr. Murat ÇALAPKULU,  
Iğdır Devlet Hastanesi  
Tel.: 0506 611 01 16  
E-posta: calapkulumurat89@gmail.com

### Yazarların ORCID Bilgileri:

Murat ÇALAPKULU: 0000-0002-7445-2275  
Muhammed Erkam SENCAR: 0000-0003-1480-888X  
İlknur ÖZTÜRK ÜNSAL: 0000-0003-3999-6426  
Serdar KAYIHAN: 0000-0001-6296-2588  
Muhammed KIZILGÜL: 0000-0002-8468-9196  
Mustafa ÖZBEK: 0000-0003-1125-3823  
Hayri KERTMEN: 0000-0002-7113-9830  
Erman ÇAKAL: 0000-0003-1480-888X

Tiroid stimulan hormon (TSH) salgılayan hipofizer adenomlar (TSHoma) tirotoksikozun nadir görülen nedenlerinden biridir. Prevalansı milyonda birin altında olup tüm fonksiyonel hipofiz adenomlarının %0,5 ile %3'ünü oluşturur<sup>1</sup>. TSHoma tanısı genellikle uygunsuz TSH yüksekliğinin araştırılması ya da hipofizer insidentalomanın tetkiki sırasında konulabilir. Biyokimyasal olarak yüksek tiroid hormon (sT3 ve sT4) seviyelerine eşlik eden baskılanmamış TSH seviyesi ile karakterizedir<sup>2</sup>. Son yıllarda ultrasensitif TSH ölçüm yöntemlerinin kullanılması ve görüntüleme yöntemlerinin yaygınlaşması nedeniyle daha çok olguya tanı konmaya başlanmıştır. Burada uygunsuz TSH salınımı olup TSHoma tanısı alan ve preoperatif somatostatin analogu tedavisinden sonra endoskopik transsfenoidal cerrahi ile başarılı şekilde tedavi edilen bir TSHoma vakasını sunmayı amaçladık.

### Olgu

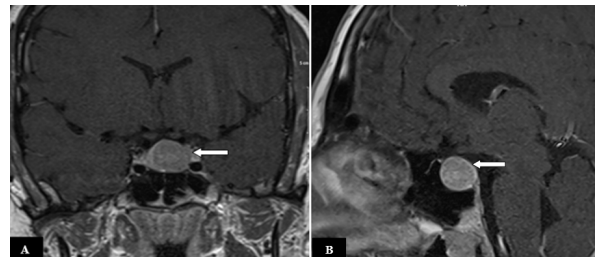
Bilinen polikistik over sendromu (PKOS) olan 25 yaşında kadın hasta altı aydır olan titreme, terleme ve baş ağrısı şikayetleri ile merkezimize başvurdu. Soygeçmiş öyküsünde ailesinde herhangi bir tiroid hastalığı olmadığı öğrenildi. Hastanın fizik muayenesinde ellerde tremoru olduğu saptandı. Tirotoksikoz semptom ve bulguları ile araştırılan hastanın TSH düzeyi 2,12 mIU/L, sT4 düzeyi 2,85 ng/dL ve sT3 düzeyi 10 pg/ml olarak saptandı. Başvuru anındaki laboratuvar bulguları Tablo-I'de gösterildi. Tiroid otoantikoları normal sınırlarda saptandı. Serbest tiroid hormonları ile uyumsuz TSH sonucu olması üzerine ileri tetkikler yapıldı. Ultrasonografik incelemede tiroid bezi normalden büyük olarak saptandı. Ön hipofiz paneli çalışılan hastada sekonder adrenal yetmezlik ve büyüme hormon eksikliği saptandı. *Seks hormonu bağlayıcı globülin* (SHBG) düzeyi referans aralıkta saptandı. Hipofiz manyetik rezonans görüntülemesinde 16x13x17 mm boyutlarında düzgün sınırlı makroadenom ile uyumlu lezyon saptandı (Şekil-1). Hastanın görme alanında defekt saptanmadı. Hastaya tirotropin salgılatıcı hormon uyarı testi yapıldı ve TSH yanıtı saptanmadı (Tablo-II). Hastanın sekonder adrenal yetmezliği olduğu için T3 supresyon testi yapılmadı. Hastaya mevcut klinik, biyokimyasal ve radyolojik bulgularla TSHoma tanısı konuldu. Hastaya sekonder adrenal yetmezlik nedeniyle 7.5 mg/gün prednizolon tedavisi başlandı. TSHoma için operasyon planı yapılan hastaya preoperatif serbest tiroid hormon düzeylerini normale getirebilmek için 20mg/gün metimazol ve 20mg/ay oktreotid tedavisi başlandı. Tedavi başladıktan iki ay sonra hastanın tiroid fonksiyon testleri normalleşti ve transnazal-transsfenoidal yolla adenom çıkarıldı. Cerrahi materyalin histopatolojik incelemesinde fibrotik

değişikliklerle birlikte prolaktin ile pozitif, TSH ile negatif boyanma izlendi. Operasyon sonrasında hastanın metimazol ve oktreotid tedavileri kesildi. Vakamızda operasyon sonrası altıncı ayda nüks gözlenmemiş olup halen sekonder adrenal yetmezlik nedeniyle steroid tedavisine devam edilmektedir.

**Tablo I.** Hastanın başvuru sırasında değerlendirilen hormon profili

Parametreler	Preoperatif	Postoperatif 6. ay	Referans Değerleri
TSH (mIU/L)	2,24	0,52	0.27-4.2
sT4 (ng/dL)	2,83	1,14	0.93-1.7
sT3 (pg/ml)	9,98	2,37	2-4.4
FSH (IU/L)	4,95	4,21	4.7-21.5
LH (IU/L)	15,2	14,5	14-96
Estradiol (ng/L)	49,8	69,6	12.5-166
Prolaktin (µg/L)	29,9	7,5	6-29.9
ACTH (pg/ml)	7,76		0-46
Kortizol (µg/dL)	1,01		6.2-19.4
Büyüme hormonu (ng/ml)	0,07		<8
IGF-1 (ng/ml)	71,1		117-329
SHBG (nmol/L)	46,3		19.8-155.2
Anti TPO (IU/ml)	10,5		0-34
Anti TG (IU/ml)	40,2		0-115
TRAb (IU/L)	0,25		<1,5

TSH: Tiroid stimulan hormon, sT4: serbest T4, sT3: serbest T3, ACTH: Adrenokortikotropik hormon, LH: Lüteinizan hormon, FSH: Follikül stimulan hormon, IGF-1: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1, SHBG: *Seks hormonu bağlayıcı globülin*, TPO:Tiroid peroksidaz, TG: Tiroglobülin TRAb: TSH reseptörü otoantikor



**Şekil 1:**

*Manyetik rezonans görüntülemesinde hipofiz bezinde gözlenen adenom (A: Postkontrast T1 ağırlıklı görüntüde koronal planda gözlenen hipofiz adenomu, B: Postkontrast T1 ağırlıklı görüntüde sagittal planda gözlenen hipofiz adenomu)*

**Tablo II.** TRH uyarı testi sonuçları

Dakika	TSH düzeyi (mIU/L)
0	2.17
20	2.49
40	2.4
60	2.33

TSH: Tiroid stimulan hormon

### Tartışma

TSHomalar her yaşta ortaya çıkabilir fakat 3-6. dekatta daha yaygın tanı alır. Her iki cinsiyette eşit oranda gözlenir<sup>3</sup>. TSH salgılayan adenomların moleküler temeli bilinmemektedir. Hastalık gelişiminde hipofize özgü transkripsiyon faktör-1 ve tiroid hormon reseptör  $\beta$  genlerindeki somatik mutasyonlar suçlanmaktadır<sup>4,5</sup>. TSHoma'lar biyolojik olarak aktif TSH'ı otonom bir şekilde salgırlar. Bu nedenle, TSH salgısı genellikle tirotropin salgılatıcı hormona (TRH) yanıt olarak fazla artmaz ve ekzojen tiroid hormonu uygulamasına yanıt olarak fazla azalmaz<sup>2,6</sup>. Salgılanan TSH'nin biyolojik aktivitesi oldukça değişkendir. Serum immünreaktif TSH konsantrasyonları normal aralıkta olabileceği gibi çok yüksek düzeylerde de saptanabilir<sup>6</sup>. Büyük bir kısmı makroadenom olan TSHoma'ların yaklaşık %70'i sadece TSH üretirken kalan %30'u mikst adenomlardır<sup>2</sup>. Bunların arasında GH (%18) ve prolaktin (%10) ile birliktelik daha yaygındır<sup>7</sup>. Hiperprolaktinemi her zaman tümörün prolaktin salgılamasına bağlı olmayabilir. Bazı hastalarda adenomun hipofiz sapına basısı nedeniyle prolaktin salgısının hipotalamik inhibisyonunun kesintiye uğraması hiperprolaktinemiye yol açabilir. Bizim olgumuzda literatüre benzer şekilde makroadenom saptanmış olup izole olarak TSH salgılamaktadır. Günümüzde ultrasensitif TSH ölçüm metodlarının kullanılması literatüre göre vakamızın daha genç yaşta tanı almasına zemin hazırlamış olabilir.

Hipertiroidi kliniği ile başvurup diffüz guatr saptanan ve Graves hastalığının ekstratiroidal belirtileri olmayan hastalarda ayırıcı tanıda TSHoma akla gelmelidir. Vakaların çoğunda tiroid hormonlarının yüksekliği nedeniyle hafif veya orta düzeyde çarpıntı titreme gibi hipertiroidin tipik belirti ve bulguları izlenir. Vakaların %93'ünde TSH uyarısına bağlı diffüz ya da nodüler guatr gelişebilir<sup>8</sup>. Bu olgularda nadiren tiroid kanseri geliştiği de bildirilmiştir<sup>9</sup>. Hastaların bir kısmı ayırıcı tanıdaki hatalar nedeniyle Graves hastalığı tanısı konarak tiroidektomi ya da radyoaktif iyot tedavisi ile uygun olmayan şekilde tedavi edilmiş olabilir<sup>3</sup>. Adenomun bası etkisine bağlı olarak nörolojik semptomlar, görme bozuklukları ve hipofizer hormon eksiklikleri ortaya çıkabilir<sup>2</sup>. Bizim olgumuzda ise tipik hipertiroidi semptom ve bulguları mevcuttu. Ultrason incelemesinde literatür ile uyumlu olarak tiroid bezi normalden büyük saptandı. Makroadenom olan hastada görme alanında patoloji olmamasına rağmen bası bulgusuna bağlı olarak adrenal yetmezlik ve büyüme hormon eksikliği saptandı.

Serumda tiroid hormonlarının yüksekliğine rağmen TSH düzeyinin baskılanmaması ya da uygunsuz normal olması durumunda uygunsuz TSH salınımı akla gelmelidir. Bu tablo, tiroid hormon rezistansında

görülebileceği gibi TSHoma'da da görülebilir. Uygunsuz TSH salınımı varlığında iki hastalığın ayırıcı tanısı çok iyi yapılmalıdır. TSHoma hastalarında serum glikoprotein hormon alfa-subuniti ( $\alpha$ -GSU) yüksektir ve tanı koymada faydalıdır<sup>10</sup>. Seks hormonu bağlayıcı globulin düzeyleri genellikle yüksektir<sup>2,11</sup>. TRH uyarı testine TSH cevabının olmaması TSHoma lehinedir<sup>10</sup>. Serbest tiroid hormonlarının yüksekliği ile birlikte normal/yüksek TSH düzeyi, hipofizde adenom mevcudiyeti ve anormal TRH testi varlığında, hasta T3 supresyon testi olmadan operasyon için yönlendirilebilir<sup>2</sup>. T3 supresyon testi tanıda şüphe olması durumunda uygulanır ve test ile TSH düzeyinde baskılanma olmaması TSHoma ile uyumludur<sup>2</sup>. Olgumuzun yatışı esnasında ülkemizde  $\alpha$ -GSU çalışılmadığı için bu testi değerlendiremedik. Ancak tiroid fonksiyon testleri, hipofizde adenom saptanması ve TRH uyarı testine cevap alınmaması nedeniyle TSHoma tanımızı doğruladık. Literatürün aksine olgumuzda SHBG düzeyi normal sınırlarda saptandı. Yapılan çalışmalarda PKOS hastalarında SHBG konsantrasyonu düşük bulunmuştur<sup>12,13</sup>. PKOS hastalarındaki yüksek androjen seviyeleri ve insülin rezistansı, karaciğerde SHBG sentezini ve salgılanmasını inhibe ederek serum SHBG düzeylerini etkilemektedir<sup>13</sup>. Bizim olgumuzda da hiperandrojenemi ve insülin rezistansının karaciğerdeki etkisine bağlı olarak SHBG düzeyleri yüksek saptanmamış olabilir.

TSHomalarda primer tedavi yöntemi transnazal/transsfenoidal veya transkranial yöntemle adenomun çıkarılmasıdır<sup>1</sup>. Kavernoöz sinüs invazyonunun sık olması ve fibroz içeriğin fazla olması adenomun cerrahi olarak tamamen çıkarılmasını güçleştirmektedir<sup>3</sup>. Makroadenomlarda cerrahi remisyona oranları %50-60 civarındadır<sup>14</sup>. Hastanın cerrahiye hazırlanmasında ya da cerrahinin yetersiz olduğu durumlarda medikal tedavi kullanılabilir. TSHomalar somatostatin reseptörü içerdikleri için somatostatin analogları primer tedavide ve cerrahi sonrası remisyona girmeyen vakalarda hormonal kontrol ve tümörü küçültme amacıyla kullanılabilir<sup>15,16</sup>. Antitiroid ilaçların uzun süreli kullanımı hipofiz tümörünü büyütebileceğinden TSHoma tedavisinde önerilmemektedir. Sadece hipofiz cerrahisi öncesinde kısa süreli olarak bazı olgularda kullanılabilir<sup>1,3</sup>. TSHomaların medikal ve cerrahi tedavilere cevap oranları değişkenlik göstermektedir. Postoperatif rest tümör oranı %30-80 arasında değişmekte iken biyokimyasal remisyona oranı %70-90 arasındadır<sup>17,18</sup>. Bizim olgumuzda da cerrahi öncesi ötiroidizm sağlamak amacıyla oktreotid ve metimazol kullanılmıştır. Postoperatif dönemde iki ilaçta kesilmiş olup altıncı ay takibinde nüks gözlenmemiştir.

Literatürün aksine vakamızda hipofiz tümörünün histopatolojik incelemesinde fibrotik değişiklikler ve negatif TSH boyaması mevcuttu. Yamada ve arkadaşları TSHoma nedeniyle hipofiz cerrahisi geçiren 90 hastanın 3'ünde negatif TSH boyanması gözlemlendiğini bildirmiştir<sup>7</sup>. Yoon ve arkadaşları TSHoma nedeniyle preoperatif oktreotid tedavisi alan ve cerrahi materyalin histopatolojik incelemesinde TSH boyaması negatif saptanan bir vaka bildirmiştir<sup>19</sup>. Bizim vakamızda da olduğu gibi TSHoma hastalarında preoperatif oktreotid tedavisi hipofiz adenomunda fibrotik değişiklikler ve TSH negatifliği ile ilişkili olabilir.

TSHoma hipertiroidizmin nadir görülen sebeplerinden biri olsa bile uygunsuz TSH salınımı olan her hastada ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır. Gelişmiş laboratuvar yöntemleri ve görüntülemelerin daha yaygın kullanılması sayesinde erken tanı konulması total tiroidektomi gibi yanlış tedavi uygulamalarının önüne geçerek, adenom çapında büyüme olmadan cerrahi başarı şansını artırıp postoperatif komplikasyon riskini azaltabilir.

#### Etik Kurul Onay Bilgisi:

Olgu Bildirimi olduğundan etik kurul onayı gereği olmayıp hastanın yazılı onamı mevcuttur.

#### Araştırmacı Katkı Beyanı

Fikir ve tasarım: M.Ç.; Veri toplama ve işleme: M.Ç., M.E.S., İ.Ö.Ü., S.K., M.K., M.Ö., H.H.K.; Analiz ve verilerin yorumlanması: M.Ç., E.Ç.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: M.Ç.

#### Destek ve Teşekkür Beyanı:

Yoktur.

#### Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

## Kaynaklar

- Beck-Peccoz P, Lania A, Beckers A, Chatterjee K, Wemeau J-L. 2013 European thyroid association guidelines for the diagnosis and treatment of thyrotropin-secreting pituitary tumors. *Eur Thyroid J* 2013;2(2):76–82.
- Tjörnstrand A, Nyström HF. DIAGNOSIS OF ENDOCRINE DISEASE: Diagnostic approach to TSH-producing pituitary adenoma. *Eur J Endocrinol* 2017;177(4):R183–97.
- Beck-Peccoz P, Persani L, Lania A. Thyrotropin-Secreting Pituitary Adenomas [Internet]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000 [cited 2022 Aug 7]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278978/>
- Pellegrini I, Barlier A, Gunz G, et al. Pit-1 gene expression in the human pituitary and pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79(1):189–96.
- Ando S, Sarlis NJ, Oldfield EH, Yen PM. Somatic mutation of TRbeta can cause a defect in negative regulation of TSH in a TSH-secreting pituitary tumor. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(11):5572–6.
- Beck-Peccoz P, Brucker-Davis F, Persani L, Smallridge RC, Weintraub BD. Thyrotropin-secreting pituitary tumors. *Endocr Rev* 1996;17(6):610–38.
- Yamada S, Fukuhara N, Horiguchi K, et al. Clinicopathological characteristics and therapeutic outcomes in thyrotropin-secreting pituitary adenomas: a single-center study of 90 cases. *J Neurosurg* 2014;121(6):1462–73.
- Beck-Peccoz P, Persani L, Mannavola D, Campi I. Pituitary tumours: TSH-secreting adenomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23(5):597–606.
- Perticone F, Pigliaru F, Mariotti S, et al. Is the incidence of differentiated thyroid cancer increased in patients with thyrotropin-secreting adenomas? Report of three cases from a large consecutive series. *Thyroid* 2015;25(4):417–24.
- Socin H, Chanson P, Delemer B, et al. The changing spectrum of TSH-secreting pituitary adenomas: diagnosis and management in 43 patients. *Eur J Endocrinol* 2003;148(4):433–42.
- Beck-Peccoz P, Roncoroni R, Mariotti S, et al. Sex Hormone-Binding Globulin Measurement in Patients with Inappropriate Secretion of Thyrotropin (IST): Evidence against Selective Pituitary Thyroid Hormone Resistance in Nonneoplastic IST\*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1990;71(1):19–25.
- Saddick SY. Identifying genes associated with the development of human polycystic ovary syndrome. *Saudi Journal of Biological Sciences* 2020;27(5):1271–9.
- Xing C, Zhang J, Zhao H, He B. Effect of Sex Hormone-Binding Globulin on Polycystic Ovary Syndrome: Mechanisms, Manifestations, Genetics, and Treatment. *IJWH* 2022;Volume 14:91–105.
- Fang H-J, Fu Y, Wu H-W, et al. Short-term Preoperative Octreotide for Thyrotropin-secreting Pituitary Adenoma. *Chinese Medical Journal* 2017;130(8):936–42.
- Fukuhara N, Horiguchi K, Nishioka H, et al. Short-term preoperative octreotide treatment for TSH-secreting pituitary adenoma. *Endocr J* 2015;62(1):21–7.
- Wallace IR, Healy E, Cooke RS, Ellis PK, Harper R, Hunter SJ. TSH-secreting pituitary adenoma: benefits of pre-operative octreotide. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2015;2015:150007.
- Yang C, Wu H, Wang J, et al. Successful management of octreotide-insensitive thyrotropin-secreting pituitary adenoma with bromocriptine and surgery: A case report and literature review. *Medicine* 2017;96(36):e8017.
- Ng R, Kellen JA, Wong AC. Plasminogen activators as markers of tumor colonization potential. *Invasion Metastasis* 1983;3(4):243–8.
- Yoon JH, Choi W, Park JY, et al. A challenging TSH/GH co-secreting pituitary adenoma with concomitant thyroid cancer; a case report and literature review. *BMC Endocr Disord* 2021;21(1):177.

DERLEME

## Postpartum Dönemde Emzirme ve Vücut Ağırlığı Değişimi Arasındaki İlişki: Kapsam Derlemesi

Nükhet KAÇAR, Nebahat ÖZERDOĞAN

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Ebelik Bölümü, Eskişehir.

### ÖZET

Gebelik ve doğum sonrası dönem, kadınlarda kilo alımının arttığı bir dönemdir. Bu dönemde alınan kilo, kadında aşırı kilolu olma veya obezite gelişimine yol açabilmekte, anne ve bebek sağlığı üzerinde uzun vadeli olumsuz sonuçlara neden olabilmektedir. Doğum sonu süreçte, lohusa eski vücut ağırlığına dönmesine yardımcı mekanizmaları kullanma konusunda, ebeler ve diğer sağlık profesyonelleri tarafından desteklenmelidir. Bu yardımcı mekanizmalardan birisi de emzirme olarak kabul edilmektedir. Postpartum sürecin getirmiş olduğu doğal bir fonksiyon olan emzirme, lohusanın önceki vücut ağırlığına dönmesi ve obezitenin önlenmesinde önemli bir aktivite olarak görülmektedir. Kilo kontrolünde emzirmenin; egzersiz ve kalori alımının kısıtlanması gibi yöntemlerle desteklenmesi, süresinin uzatılması kilo kontrolündeki başarıyı arttırmaktadır. Bu nedenle anne ve bebek sağlığına getirdiği diğer olumlu katkıların yanı sıra kadınlarda obezite oluşumunun önlenmesi için emzirmenin başlatılması ve sürdürülmesi ebeler tarafından desteklenmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Doğumsonu dönem. Kilo alımı. Emzirme.

**The Relationship Between Breastfeeding and Body Weight Change During Postpartum Process: The Scope Review**

### ABSTRACT

The pregnancy and postpartum period is a period of increased weight gain in women. The weight gained during this period may lead to the development of overweight or obesity in women and may cause long-term negative consequences on maternal and infant health. In the postpartum period, the puerpera should be supported by midwives and other health professionals to use mechanisms that help her return to her old bodyweight. One of these auxiliary mechanisms is considered to be breastfeeding. Breastfeeding, which is a natural function brought by the postpartum period, is seen as an important activity in returning the puerpera to her previous body weight and preventing obesity. Supporting breastfeeding in weight control with methods such as exercise and restriction of calorie intake and prolonging the breastfeeding period increase the success in weight control. For this reason, midwives should support the initiation and maintenance of breastfeeding in order to prevent obesity in women, as well as other positive contributions to maternal and infant health.

**Keywords:** Postpartum period. Weight gain. Breast feeding.

Gebelik ve doğum sonrası dönem, kadınlarda kilo alımı ve vücut kompozisyonu değişikliklerine karşı savunmasızlığın arttığı bir dönemdir. Epidemiyolojik araştırmalar gebelik ve doğum sonrası dönemde alınan kilonun, kadında aşırı kilo ve obezite gelişimine yol açabileceğini, anne ve bebek sağlığı üzerinde uzun vadeli etkileri olabileceğini göstermektedir<sup>1,2</sup>. Yüksek vücut kitle indeksine sahip gebelerde hipertansiyon, gestasyonel diabetes mellitus, sezaryen ile doğum,

omuz distosisi ve makrozomik bebek doğurma riskinde artış bulunmaktadır<sup>3,4</sup>. Doğum sonu dönemde ise, kadının beden kitle indeksinin fazla olması emzirme davranışının olumsuz etkilenmesi, enfeksiyon, kanama ve derin ven trombozu açısından riski artırmaktadır<sup>4</sup>. Gebelikte vücut kitle indeksine uygun önerilen kilo alımının aşılması, postpartum dönemde ve gelecekte de kilolu olma durumunun devam etmesine sebep olmaktadır. Gestasyonel kilo alımının fazla olması ve doğum sonrası dönemde bu kiloların verilememesi obezite riskini artırmaktadır<sup>5</sup>.

Doğum sonu dönemde fazla kilolu veya obez lohusalarda emzirme sürecinde problem yaşayabilmektedir. Maternal obezite emzirmenin gecikmesine ve daha kısa süre devam ettirilmesine sebep olabilmektedir. Aynı zamanda fiziksel olarak büyük meme, yenidoğandaki sarma ve tutma becerisi gibi emzirme davranışları üzerinde olumsuz etkiye sahiptir<sup>4</sup>. Bu nedenle gebelikte kilo kontrolü ve annelerin doğum sonu dönemde kilo tutulumunun azaltılması, buna yönelik beslenme, egzersiz, fiziksel aktivite ve

**Geliş Tarihi:** 27.Haziran.2022

**Kabul Tarihi:** 30.Kasım.2022

Ebe Nükhet KAÇAR  
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi  
Odunpazarı/Eskişehir  
Tel.: 0546 848 00 98  
E-posta: nk.nukhetkacar@gmail.com

### Yazarların ORCID Bilgileri:

Nükhet KAÇAR: 0000-0001-5143-4376

Nebahat ÖZERDOĞAN: 0000-0003-1322-046X

emzirme hakkında danışmanlık sağlanması önemlidir<sup>4,5</sup>.

Teorik olarak, emzirme laktasyonun artan enerji maliyeti nedeniyle kilo kaybını teşvik etmelidir. Gebelikte alınan kiloların süt yapımında kullanılmasından dolayı emzirmek, doğum sonu dönemde kilo tutulumunu azaltmak, alınan kiloları vermek amacıyla önerilen mekanizmalardan biridir. Emzirme ve kilo tutulumu arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışma sonuçlarında, emzirmenin gebelik döneminde alınan kiloların verilmesinde fayda sağlayabileceği belirtilmektedir<sup>5</sup>.

Bu derleme, doğum sonu dönemde emzirme ile vücut ağırlığı değişimi arasındaki ilişkiyi yapılan bilimsel araştırmalar ve çalışmalar ışığında incelemek amacıyla hazırlanmıştır.

### Gereç ve Yöntem

Bu derlemede, postpartum dönemde emzirme davranışı, sıklığı ile vücut ağırlığı değişimi arasındaki ilişkiyi belirlemek için, 01.12.2020-31.12.2020 tarih aralığında İngilizce “breastfeeding”, “postpartum weight retention”, “postpartum weight change” ve “postpartum weight loss” anahtar kelimeleri ile Türkçe “emzirme”, “postpartum kilo tutulumu”, “postpartum kilo kaybı” ve “postpartum kilo değişimi” anahtar kelimeleri kullanılarak Google Akademik, Science Direct, Wiley Online Library, Pubmed ve Cochrane Library veri tabanlarında literatür taraması yapılmıştır. Çalışmaya 2010-2020 tarihleri arasında yayınlanan ve tam metnine ulaşılabilen Türkçe ve İngilizce yayınlanmış tanımlayıcı, gözlemsel, kohort, prospektif ve randomize kontrollü çalışmalar dahil edilmiştir. Konu hakkında bilgi veren derleme, sistematik inceleme makaleleri ve rehberler, birbirinin tekrarı olan çalışmalar araştırma dışı bırakılarak, derlemede toplamda 56 makale değerlendirilmiştir.

Bu çalışmada postpartum dönemde kadınların emzirme davranışı ve sıklığının, vücut ağırlığı ve kilo vermeye etkisini değerlendirmek amacıyla yapılan araştırmalar, inceleniş biçimlerine göre oluşturulan alt başlıkların altında verilerek açıklanmıştır. Konunun incelenmesinde yararlanılan kaynakların yıllara göre dağılımı Tablo I’de gösterilmektedir.

### Gebelikte ve Doğum Sonu Dönemde Vücut Ağırlığı Değişimleri

Gebelik dönemi, vücut ağırlığının değişiklik gösterdiği ve yakından takip edilmesi gereken bir dönemdir. Gebelik sırasında kazanılan vücut ağırlığının gebenin vücut ve dokularındaki dağılımı, fizyolojik olayları temel alan vücut ağırlık artış analizi olarak ifade edilmektedir (Tablo II)<sup>2</sup>.

**Tablo I.** Araştırmaların Yıllara Göre Dağılımları, İncelenen Örneklem Sayısı ve Araştırma Sonuçları

Yıl	Araştırma türü (Çalışmada belirtildiği şekilde yazılmıştır.)	Örneklem sayısı (n)	Genel sonuçlar (PPKT: postpartum kilo tutulumu, KA: kilo alımı, KK: kilo kaybı ve ET: enerji tüketimi)
2010 (3)	Retrospektif	n=14330 (3. ay) n=4922 (6. ay)	6 ay emzirme: PPKT azalmaktadır <sup>59</sup> .
	Retrospektif	n= 32920	20 hafta veya daha uzun emzirme: KA ve PPKT azalmaktadır <sup>45</sup> .
	Randomize Klinik Çalışma	n=958	4 ay -24 ay arası emzirme: KA ve PPKT azalmaktadır <sup>60</sup> .
2011 (4)	Retrospektif	n=450	Emzirme: KA azalmaktadır <sup>20</sup> .
	Randomize Kontrollü Çalışma	n=427	Emzirme: KA azalmaktadır <sup>46</sup> .
	Randomize Kontrollü Çalışma	n=450	Emzirme: ET artırmaktadır <sup>60</sup> .
	Belirtilmemiş	n=9207 (HIV negatif) n=4495 (HIV pozitif)	Emzirme: PPKT azalmaktadır <sup>61</sup> .
2012 (1)	Retrospektif	n=212	6 ay emzirme: PPKT azalmaktadır <sup>23</sup> .
2013 (3)	Kohort	n=68 (ergen) n=64 (yetişkin)	Emzirme: KK artırmaktadır <sup>25</sup> .
	Prospektif Gözlemsel	n=64	Emzirme: KK artırmaktadır <sup>26</sup> .
	Randomize Kontrollü Çalışma	n=1597	Emzirme: KA azalmaktadır <sup>62</sup> .
2014 (11)	Karşılaştırma Çalışması	n=2102	3 ay emzirme: KK artırmaktadır <sup>63</sup> .
	Randomize Kontrollü Çalışma	n=360	6 ay emzirme: PPKT azalmaktadır <sup>64</sup> .
	Belirtilmemiş Prospektif Kohort	n=726	Emzirme: PPKT azalmaktadır <sup>28</sup> .
	Uzunlamasına Prospektif	n=23701	Emzirme: KA azalmaktadır <sup>47</sup> .
		n=152	Emzirme: KK artırmaktadır <sup>65</sup> .
	Kohort	n=49676 (6. ay) n=27187 (18. ay) n=17343 (36. ay)	Emzirme: KA azalmaktadır <sup>63</sup> .
	Belirtilmemiş Uzunlamasına Kohort	n=1405 n=2231	Emzirme: KK ilişkili değildir <sup>35</sup> .
	Prospektif Belirtilmemiş	n=72 n=906	3 ay emzirme: PPKT azalmaktadır <sup>67</sup> .
		n=72 n=906	Emzirme: KK artırmaktadır <sup>64</sup> .
	Belirtilmemiş	n=83 (emziren) n=76 (emzirmeyen)	Emzirme: KK artırmaktadır <sup>66</sup> .
		n=83 (emziren) n=76 (emzirmeyen)	6 ay emzirme: KK artırmaktadır <sup>68</sup> .
2015 (8)	Randomize Kontrollü Çalışma	n=105	Emzirme, egzersiz ve diyet müdahalesi: PPKT azalmaktadır <sup>37</sup> .
	Kohort	n=145	Emzirme: PPKT azalmaktadır <sup>29</sup> .
	Kohort	n=315	Emzirme: KK artırmaktadır <sup>30</sup> .
	Randomize Kontrollü Çalışma	n=36	Emzirme ve diyet müdahalesi: PPKT azalmaktadır <sup>69</sup> .
	Belirtilmemiş	n=15	Emzirme: KK artırmaktadır <sup>7</sup> .
	Belirtilmemiş	n=9	Emzirme: ET artırmaktadır <sup>27</sup> .
	Uzunlamasına Kohort	n=3147	Emzirme: KA azalmaktadır <sup>8</sup> .
Uzunlamasına Kohort	n=23701	20 hafta ve daha fazla emzirme: KA ve PPKT azalmaktadır <sup>70</sup> .	



## Emzirme ve Vücut Ağırlığı Değişimi

**Tablo I. Devamı**

2016 (7)	Randomize Toplum Çalışması	n=314	Sadece Emzirme: KK artırmaktadır <sup>10</sup> .
	Uzunlamasına Prospektif	n=470	Emzirme: KK ilişkili değildir <sup>39</sup> .
	Randomize Kontrollü Çalışma	n=150	Emzirme: KK artırmaktadır <sup>11</sup> .
	Yarı Yapılandırılmış Niteliksel	n=15	Emzirme: KK artırmaktadır <sup>40</sup> .
	Prospektif	n=696	Emzirme: PPKT ve stres azalmaktadır <sup>41</sup> .
	Uzunlamasına Kohort	n=2102	3 ay emzirme: PPKT azaltmakta ve KK artırmaktadır <sup>71</sup> .
Prospektif Kohort	n=3517 (3. ay) n=3661 (12. ay)	Emzirme: PPKT azaltmaktadır <sup>43</sup> .	
2017 (4)	Prospektif Kohort	n=2559	6 ay emzirme: PPKT azaltmaktadır <sup>57</sup> .
	Prospektif Kohort	n=471 (1. değerlendirme) n=305 (2. değerlendirme)	Emzirme: KK artırmaktadır <sup>12</sup> .
	Kesitsel Çalışma Uzunlamasına Panel Çalışma	n=153 n=32	Emzirme: KK ilişkili değildir <sup>31</sup> . 4 ay emzirme: KK artırmaktadır <sup>52</sup> .
2018 (3)	Prospektif Kohort	n=201	6 ay emzirme: KK artırmaktadır <sup>13</sup> .
	Prospektif Kohort	n=420	6 ay emzirme, egzersiz ve diyet müdahalesi: KA azaltmaktadır <sup>73</sup> .
	Uzunlamasına Kohort	n=55522	Emzirme: KK ilişkili değildir <sup>42</sup> .
2019 (4)	Kohort	n=370	Emzirme: PPKT azaltmaktadır <sup>16</sup> .
	Prospektif Randomize Kontrollü Çalışma	n=902 (müdahale) n=881 (kontrol)	Emzirme: PPKT azaltmaktadır <sup>76</sup> .
	Prospektif	n=206	6 ay emzirme: KK artırmaktadır <sup>17</sup> .
	Kesitsel	n=1570	Emzirme: KA azaltmaktadır <sup>49</sup> .
2020 (8)	Randomize Kontrollü Çalışma	n=145 (müdahale) n=145 (kontrol)	Sadece emzirme: KK artırmaktadır <sup>18</sup> .
	Kesitsel Çalışma	n=52367	Emzirme: PPKT azaltmaktadır <sup>44</sup> .
	Randomize Kontrollü Çalışma	n=24 (müdahale 1) n=24 (müdahale 2) n=24 (kontrol)	Emzirme: KK artırmaktadır <sup>74</sup> .
	Prospektif Kohort	n=641 n=170	Emzirme: KA azaltmaktadır <sup>58</sup> . Emzirme: KK artırmaktadır <sup>65</sup> .
	Prospektif Gözlemsel Kohort Çalışma	n=16	Emzirme: KK ilişkili değildir <sup>34</sup> .
	Kesitsel Yaklaşım, Tanımlayıcı Çalışma	n=25	Emzirme: KK artırmaktadır <sup>19</sup> .
	Randomize Kontrollü Çalışma	n=464	Emzirme: KK artırmaktadır <sup>75</sup> .

**Tablo II. Vücut Ağırlık Artış Analizi**

Dokular ve Sıvılar	Toplam Vücut Ağırlığı Artışı(g)			
	10.hafta	20.hafta	30.hafta	40.hafta
Fetüs	5	300	1500	3400
Plasenta	20	170	430	650
Amniyotik Sıvı	30	350	750	800
Uterus	140	320	600	970
Memeler	45	180	360	405
Kan	100	600	1300	1450
Ekstravasküler sıvı	0	30	80	1480
Maternal depolar(Yağ)	310	2050	3480	3345
<b>Toplam</b>	<b>650</b>	<b>4000</b>	<b>8500</b>	<b>12500</b>

Tablo II'deki veriler incelendiğinde; doğum ile birlikte fetüs, plasenta ve amniyotik mayinin anne bedeninden ayrılması, uterus involüsyonunun ve normal düzeyde kanamanın gerçekleşmesi, gebelikte alınan kilonun ortalama yarısının kaybedilmesini sağlamaktadır. Bununla birlikte postpartum dönemde emziren kadınlarda süt üretimi, maternal yağ depolarından karşılanarak gebelikte alınan kiloların geri verilmesini sağlamaktadır.

National Research Council Food & Nutrition Board gebelikte alınması gereken vücut ağırlığının, gebelik öncesi dönemdeki vücut kitle indeksine göre hesaplanması gerektiğini önermiştir. Pregestasyonel dönemdeki vücut kitle indeksine göre gebelikte kazanılması gereken vücut ağırlığı Tablo III'te görüldüğü gibi değişiklik göstermektedir (Tablo III)<sup>2</sup>.

**Tablo III. Gebelikte Kazanılması Gereken Vücut Ağırlığının Vücut Kitle İndeksine Göre Değişimi**

BKİ sınıflandırılması	BKİ(kg/m <sup>2</sup> )	Önerilen toplam artış kg	Önerilen ağırlık artış hızı kg/ay
Düşük kilolu	<19.8	12.5-18	2.3
Normal Kilolu	19.8-26.0	11.5-16	1.8
Fazla Kilolu	>26.0-29.0	7-11.5	1.2
Obez	>29.0	7	0.9

Pregestasyonel dönemde ve gebelikte vücut kitle indeksinin fazla olması, tekrarlayan düşükler, konjenital anomaliler, preeklampsi, artmış omuz distosisi, erken membran rüptürü, indüksiyon kullanımı, gestasyonel diabetes mellitus, hipertansiyon, sezaryen doğum, iri bebek, düşük doğum ağırlıklı bebek ile ilişkilidir<sup>3,4</sup>. Vücut kitle indeksinin fazla olması doğum sonu dönemde ise tromboembolik olaylar için önemli derecede risk oluşturmaktadır. Fazla kilolu ya da obez gebelerde doğum sonu dönemde enfeksiyon komplikasyonları ve hemoraji riskinde artış saptanmıştır. Gebelikte fazla kilo alan

kadınlar doğum sonu dönemde kilo verememeye yatkındır ve buna bağlı olarak diğer gebeliklerinde de daha fazla kilo almak ve komplikasyonlar açısından risk altındadır<sup>4</sup>.

## Postpartum Dönemde Emzirme İle Vücut Ağırlığı Değişimi Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

### Emzirmenin Kilo Vermeye Etkisinin İncelenmesi

Emzirme ile doğum sonu dönemde kilo verme arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışma sonuçlarında, emzirme ve kilo verme arasında pozitif ilişkinin olduğu bulunmuştur<sup>6-19</sup>. Doğum sonu 6. ayında olan fazla kilolu 450 kadınların emzirme alışkanlıkları ve bunun vücut ağırlığına etkisinin incelendiği bir çalışmada, vücut kitle indeksinin emzirmeye başlamak ile emzirmeyi devam ettirmek üzerinde negatif yönde korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Ancak fazla kilolu veya obez kadınlarda emzirme gecikse de emzirmenin kilo vermeye etkisinin değişmediği, kilo vermeyi olumlu yönde etkilediği bulunmuştur. Emzirme gecikmiş olsa bile aşırı kilolu annelerin emzirmeye teşvik edilmesi ve bunu bir sene devam ettirebilmeleri için daha fazla desteklenmeleri önerilmiştir<sup>20</sup>. Maternal obezitenin azaltılması için bir çalışmada kadınlara hastanede ve hastane sonrası telefon ile emzirme desteği verilmiştir. Bu kadınların doğum sonu 7, 30 ve 90. günde emzirme durumları ile ilgili bilgileri toplanmıştır. Çalışmanın sonucunda, obez kadınların optimal emzirmelerinin sağlanması ile kilo verme oranlarının artırılarak obezitenin iyileştirilebileceği bildirilmiştir<sup>21</sup>. Yapılan bir literatür inceleme araştırmasında, 12 çalışmadan 9'unda maternal aşırı kilo veya obezite ile gecikmiş laktogenezis, emzirmenin başlatılamaması veya kısa emzirme süresi arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur<sup>22</sup>. Kısa süreli emzirmenin kilo tutulumuna ve maternal yağ birikimine neden olduğu bildirilmiştir<sup>23</sup>. Başka bir çalışmada emziren annelerin plazmasındaki kilo vermede etkili olan hormon düzeylerinin, emzirmeyenlerden farklı olduğu bulunmuştur. Bu hormonların da anne sütü yoluyla bebeğe geçerek bebeklerin dahi obeziteden korunmasında rolünün olduğu bildirilmiştir. Dolayısıyla anne ve bebeklerin obeziteden korunması için emzirmenin teşvik edilmesi gerektiği bildirilmiştir<sup>24</sup>. Yetişkin ve ergen anneler ile yapılan bir çalışmada doğum sonu dönemde ilk bir yıl içinde sadece anne sütü ile bebeklerini besleyen annelerin, diğer annelere göre daha fazla kilo verdiği bulunmuştur<sup>25</sup>. Emziren kadınların günlük enerji alımı ve harcaması ile ilgili bir çalışmada, kadınların laktasyonun birinci üç aylık döneminde 0,7 kg/ ay ve ikinci üç aylık döneminde 0,5 kg/ay kilo kaybettiği bulunmuştur. Bu oranın da gebelik sırasında aldıkları kilonun %86'sına eşit olduğu bulunmuştur<sup>26</sup>. Emziren

annelerin, diğer annelere oranla önemli ölçüde daha fazla enerji harcadığı bulunmuştur<sup>27</sup>. Emzirme önerilerine tam olarak uyan obez annelerin diğer obez annelere göre kilo kontrolünün daha iyi olduğu belirlenmiştir<sup>28</sup>. Postpartum dönemde 145 kadının incelendiği bir çalışmada emzirmenin kilo koruma üzerinde etkisinin olduğu bulunmuştur<sup>29</sup>. Emziren kadınlardaki emzirmenin yoğunluğu ve süresinin 24 aylık takip sürecinde her aşamadaki kilo kaybı ile ilişkisinin olduğu belirtilmiştir<sup>30</sup>.

Emzirmenin kilo vermeye katkısının olmadığını bulan çalışma sonuçları da bulunmaktadır<sup>31-42</sup>. Bir çalışmada emziren kadınların emzirdikleri için doğum öncesi kilolarına dönebilmek konusunda daha özgüvenli oldukları, ancak emzirmeyen kadınlara oranla daha kolay ve fazla kilo vermeleri açısından anlamlı bir farklılık bulunmadığı bulunmuştur<sup>35</sup>. Bir sistematik inceleme ve meta analiz çalışmasında 349 araştırma incelenmiştir. Çalışmanın sonucuna göre emzirmenin postpartum dönemde kilo tutulumunu azalttığı kanısına rağmen, bu konu ile ilgili daha çok çalışmanın yapılması gerektiği savunulmuştur<sup>36</sup>. Postpartum dönemde emziren ve emzirmeyen annelerin, 6. hafta ve 6. ayda kilo kontrolünün yapıldığı bir çalışmada iki grup arasında anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur<sup>37</sup>. Postpartum dönemde yapılan çalışmada, emzirme ile doğum sonrası kilo değişimi<sup>38</sup>, vücut yağ yüzdesi ve anne ağırlığı değişikliği ile ilişkisinin olmadığı belirtilmiştir<sup>39</sup>. Bir çalışmada ise emzirmenin kilo vermeyi kolaylaştırdığı inancıyla annelerin daha fazla kalori aldığı bulunmuştur<sup>40</sup>. Yapılan bir çalışmada emziren ancak uyku düzeni olmayan ve bütün kullanımı olan annelerin stres seviyeleri ve kortizol eğimi yüksek çıkmıştır. Kortizol eğimi yüksek çıkan annelerin doğum sonu dönemde kilo tuttuğu bulunmuştur<sup>41</sup>. Başka bir çalışmada gebelik öncesi dönemde kilo alma kaygısı daha fazla olan annelerin emzirmeye daha erken başladığı ancak emzirmeyi daha erken bıraktığı sonucuna ulaşılmıştır<sup>42</sup>.

### Emzirmenin Kilo Tutulumuna Etkisinin İncelenmesi

Emzirmenin postpartum dönemde kilo tutulumuna etkisine yönelik yapılan çalışmalarda emzirmenin kilo tutulumunun azalttığı bildirilmiştir<sup>43,44</sup>. Emzirmenin iki gebelik arasındaki kilo tutulumuna etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada, iki gebelik arasındaki ortalama sürenin 2,8 yıl ve kilo tutulumunun 4,9 kg olduğu belirtilmiştir. Ayrıca 20 hafta veya daha fazla süre emziren kadınların, hiç emzirmeyen kadınlara göre ikinci gebeliğin başlangıcında 0,39 kg daha az kilo tutulumunun olduğu bildirilmiştir<sup>45</sup>. Gebelikte kilo alımı ve doğum sonu kilo verme değişimlerinin incelendiği bir çalışmada, 427 kadın postpartum 6 ve 12. aylarda değerlendirilmiştir. Kadınların %62'sinin gebelikte önerilenin üzerinde kilo alımı olduğu, %52'sinin ise doğum sonu bir yıl içinde 4,5 kg'ı

## Emzirme ve Vücut Ağırlığı Değişimi

koruduğu ve emzirmenin postpartum dönemde kilo vermeyi kolaylaştırdığı saptanmıştır<sup>46</sup>. Emzirmenin kadınların yedi yıl sonraki antropometrik ölçümlerine olumlu katkı sağladığı bildirilmiştir<sup>47</sup>. Emziren annelerde kilo tutulumunun ve bölgesel yağ tutulumunun emzirmeyle birlikte azaldığı bulunmuştur<sup>45</sup>. Kohort çalışmalarının bir meta analizinde, karma emzirme veya sadece emzirmenin doğum sonu kilo tutma ile negatif yönde korelasyon gösterdiği, bu yüzden de emzirme biçimi fark etmeksizin emzirme süresinin uzun tutulması önerilmiştir<sup>48</sup>.

### Emzirme Süresinin Kilo Değişimine Etkisinin İncelenmesi

Emzirme süresinin artmasıyla birlikte postpartum dönemde kilo verme devamlılığının sağlandığı bildirilmiştir<sup>49</sup>. 4-24 ay arasındaki kadınların emzirme davranışları ile kilo alma durumlarının incelendiği bir çalışmada uzun süreli olarak emziren kadınların kısa süreli olarak emziren kadınlara oranla daha az kilo aldıkları bulunmuştur<sup>50</sup>. Bazı riskli gruplarda emzirme süresinin fazla olması çeşitli problemleri beraberinde getirebilmektedir. 9207 HIV negatif ve 4495 HIV pozitif kadının postpartum dönemde 3.hafta, 3.ay ve daha sonraki 24 aya kadar her 3 ayda bir kilo kontrolünün yapıldığı bir çalışmada, ortalama emzirme süresinin 18 aydan daha uzun olduğu, iki yılda %10 oranında kilo kaybının olduğu belirtilmiştir. Emziren HIV pozitif annelerin %10'un üzerinde kilo kaybı yaşamasıyla birlikte bağışıklık sisteminde rol alan CD4 hücre sayısının azaldığı ve bu sebeple HIV pozitif annelerde %7 oranında ölümün arttığı bildirilmiştir. Bu yüzden postpartum dönemde emzirmenin kilo kaybındaki etkisi göz önünde bulundurularak, HIV pozitif annelerde emzirmenin ve kilo değişiminin daha yakından kontrol edilmesi gerektiği önerilmiştir<sup>51</sup>. Bir çalışmada emzirmeyi erken bırakan annelerin diğerlerine göre vücut kitle indeksinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir<sup>52</sup>. Amerika'da yapılan bir çalışmada, doğum sonu en az üç ay boyunca bebeklerini sadece emzirerek besleyen kadınların diğer kadınlara oranla daha fazla kilo verdikleri bulunmuştur<sup>53</sup>. İlk altı ay boyunca emziren anneler, emzirmeyen annelere göre doğum sonu daha az kilo tutulumu göstermiştir<sup>54</sup>. İlk üç ayda emziren ve emzirmeyen kadınların incelendiği bir çalışmada, emzirmenin annelerin kilo kaybına katkıda bulunduğu bildirilmiştir<sup>55</sup>. Emziren kadınların gebelik öncesi kilosu ile mevcut kilosu arasındaki farkın, emzirme süresinin artması ile birlikte azaldığı bulunmuştur<sup>56</sup>. Yapılan bir başka çalışmada kısa emzirme süresinin doğum sonrası 6. ayda daha fazla kilo tutma ile ilişkili olduğu bulunmuştur<sup>57</sup>. Uzun süreli emziren ve yalnızca anne sütü ile bebeklerini besleyen annelerin, doğum sonu daha az kilo tutulumu gösterdiği belirtilmiştir<sup>58</sup>.

### Tam Emzirme, Karma (Emzirme ve Mama), Sadece Mama İle Besleme Davranış Biçimlerinin Kilo Vermeye Etkisinin İncelenmesi

Emzirmenin postpartum dönemdeki kilo değişimine etkisini değerlendiren araştırmalar incelendiğinde; annelerin bebeklerini tam emzirme, karma besleme veya sadece mama ile besleme davranış biçimlerinin, çalışma sonuçlarını etkilediği görülmüştür<sup>59-65</sup>. Postpartum 3. ayda 14330 kadın ve 6. ayda 4922 kadının incelendiği bir çalışmada, 3. ayda besleme yöntemlerine göre kilo tutulumu farklılık göstermezken, 6. ayda anlamlı fark bulunmuştur. Bu farkın bebeklerini sadece mama ile besleyen ve tam emzirme ile besleyen anneler arasında 1,8 kg, sadece mama ile besleyen ve karma besleyen anneler arasında da 1,6 kg olduğu ve en az kilo tutulumunun tam emzirme ile besleyen annelerde bulunduğu saptanmıştır<sup>59</sup>. Bir başka çalışmada bebeklerini tam emzirme ile besleyen anneler günde 2,107 kcal enerji harcarken, karma yöntemle besleyen annelerin 1,866 kcal ve sadece mama ile besleyen annelerin de 1,657 kcal harcadıkları bulunmuştur. Çalışmada bebeğini tam emzirme ile besleyen annelerin diğer annelerden daha fazla enerji tükettikleri sonucuna ulaşılmıştır<sup>60</sup>. Bebeklerini sadece anne sütü ile besleyen kadınların, karma ya da sadece mama ile besleyen kadınlara oranla, 3. ve 6. ayda daha fazla kilo kaybettiği saptanmıştır<sup>61</sup>, tam emzirme ile besleyen kadınların karma besleyenlere göre doğum sonrası kilo kaybının daha hızlı olduğu bulunmuştur<sup>62</sup>. Bir çalışma kapsamında 6. aya kadar tam emziren ve 6. aydan sonra kısmi emzirmeye devam eden annelerin, emzirmeyle birlikte 3 yıla kadar kilo kontrolünü sağladığı bulunmuştur<sup>63</sup>. Postpartum dönemde emziren annelerin karma besleyen annelere göre doğum sonrası vücut ağırlığında daha fazla azalma olduğu<sup>64</sup> ve tam emzirme ile bebeklerini besleyen annelerin, diğer emzirme yöntemleri ile bebeklerini besleyen annelere göre postpartum 8. ve 16. haftadaki yağ oranının daha düşük olduğu belirtilmiştir<sup>65</sup>.

### Emzirme İle Birlikte Diğer Yöntemlerin Kilo Vermeye Etkisinin İncelenmesi

Emzirmenin kilo vermeye etkisinin olduğu ancak kadınlarda kilo verme etkisinin daha fazla artırılabilmesi için farklı diğer yöntemler ile desteklenmesi gerektiği çalışma sonuçlarında belirtilmiştir<sup>66-75</sup>. Bir çalışmada postpartum dönemde normal kilolu olan kadınların emzirme ile orta düzeyde kilo verme eğiliminin olduğu bulunmuştur. Fazla kilolu kadınların da orta düzeyde kilo kaybını sağlayabilmeleri için emzirme davranışının aynı zamanda haftada 4 gün egzersiz planı ve günde 2000 kilojoule enerji sınırlandırılması ile desteklenmesi gerektiği bildirilmiştir. Emzirme davranışıyla birlikte egzersizin yapıldığı ve kalori alımının azaltıldığı fazla kilolu kadınların, diğer fazla kilolu kadınlara oranla

ortalama 4,8 kg daha fazla kilo verdiği bulunmuştur<sup>66</sup>. Doğum sonrası emziren, diyet ve egzersiz planlaması yapan kadınların, emziren ancak diyet ve egzersiz yapmayan kadınlardan postpartum dönemde kilo tutma oranlarının daha az olduğu bulunmuştur<sup>67</sup>. Diyetle birlikte emziren kadınların, sadece diyet yapan ve emzirmeyen kadınlara oranla daha fazla kilo verdiği bulunmuştur<sup>68,69</sup>. Doğum sonrası 7 yıla kadar anne vücut ağırlığı değişimi incelendiği çalışmada, uzun süre emzirme ile birlikte sağlıklı beslenme, boş zaman egzersizi ve hareketli yaşam tarzı davranışı gösteren annelerin ortalama 1,66 kg aldığı, diğer annelerin ise 5 kg aldığı bulunmuştur<sup>70</sup>. Bir çalışmada da emziren ve egzersiz yapan annelerin emziren ancak egzersiz yapmayan annelere oranla daha fazla kilo verdiği bulunmuştur<sup>71</sup>. Yapılan bir literatür değerlendirmesi analizinde fiziksel aktivite, kalori kısıtlaması ve uyku düzeninin sağlanması ile birlikte emzirmenin sağlanmasının, gebelik öncesi kiloya dönme kolaylaştırabileceği bildirilmiştir<sup>72</sup>. Doğum sonu dönemde kiloyu korumak için, gebelikte kilo alımının azaltılması, doğum sonu fiziksel olarak aktif kalınması, kalori alımının azaltılması ve en az 6 ay boyunca emzirmesi gerektiği sonucuna ulaşılmıştır<sup>73</sup>. Bir çalışma kapsamında diyabet önleme programına uyan ve aynı zamanda emziren annelerin, sadece diyabet önleme programına uyan ya da sadece emziren annelere oranla daha fazla kilo verdiği bulunmuştur<sup>74</sup>. Egzersiz ile birlikte 6 ay boyunca emziren annelerin, egzersiz yapmadan emziren annelerden daha fazla kilo verdiği bulunmuştur<sup>75</sup>.

### Ebelerin Emzirmenin Desteklenmesi ve Vücut Ağırlığı Kontrolünde Rolü

Pregestasyonel dönemde, gebelikte ve doğum sonu dönemde vücut kitle indeksinin fazla olması birçok komplikasyonu ve kötü obstetrik öyküyü beraberinde getirerek, maternal sağlığı olumsuz etkilemektedir<sup>3,4</sup>. Vücut kitle indeksinin normal sınırlara getirilebilmesi için postpartum dönemde emzirme kanıt temelli önerilen bir uygulamadır<sup>4</sup>.

Ebeler erken ve sık emzirme davranışının özellikle fazla kilolu ve obez annelerde sağlanması ile gecikmiş laktogenezis II eğilimini düzeltebilir. Laktasyon annenin günde yaklaşık 500 kalori harcamasını sağlamakta ve annelerin doğum sonu dönemde, normal kilolarına dönmelerine önemli derecede katkıda bulunmaktadır<sup>4</sup>.

Ebeler doğum sonu dönemde, lohusaların gebelik öncesi kilosuna dönmesine de yardımcı olan etkili emzirmenin sağlanmasında ve teşvik edilmesinde, emzirme ile ilgili danışmanlık ve eğitim verilmesinde önemli bir role sahiptir<sup>4,43,44,48</sup>. Emzirme eğitiminde, emzirme davranışının kazanılması için öncelikle meme anatomisi ve emzirmenin yararlarının kavranması sağlanmalıdır. Meme ucu, areola, süt

bezleri, sütün salgılanması ve saklanması, bebek ve anne için emzirmenin faydaları anlatılmalıdır. Daha sonra emzirme becerisi için emzirme pozisyonları anneye görsel ve uygulamalı bir biçimde anlatılmalıdır. Bebeğin memeye nasıl yerleştirileceği, memeyi ve areolayı kavramasının nasıl sağlanacağı anlatılmalıdır. Emzirmeyi gözlemlemeli ve anneden geri bildirim almalıdır<sup>4,66,76,77</sup>.

Anneler, emzirme döneminde bebek gelişimi ve sütün artması için, ayrıca emzirmenin kilo vereceği düşüncesiyle daha fazla kalori alabilirler. Bu da emzirme döneminde beklenenin aksine annenin daha fazla kilo almasına sebep olabilir. Bu yüzden ebeler emzirme davranışını, annenin uyku hijyeninin sağlanması, egzersiz programının oluşturulması ve diyetin düzenlenmesi ile desteklemelidir. Bireyselleştirilmiş ebelik bakımı verilerek doğum sonu dönemde anneler için fazla kilo alımının önüne geçilmesi ve en uygun kilo kaybı sağlanması mümkündür<sup>66,72-77</sup>.

### Sonuç ve Öneriler

Anne ve bebek sağlığı için çok önemli olan emzirme aynı zamanda annenin gebelikte aldığı kiloları verebilmesi, kilo kontrolünün sağlanması ve obezitenin önlenmesinde de etkilidir. Günümüzde en önemli halk sağlığı problemlerinden biri olan obezitenin önlenmesi için emzirme, ebeler ve diğer sağlık profesyonelleri tarafından desteklenmeli ve teşvik edilmelidir. Kilo kontrolündeki olumlu etkisinin artırılması için emzirme davranışının; uyku hijyeninin sağlanması, diyetin düzenlenmesi, fiziksel aktivite ve egzersiz ile desteklenmesi gereklidir. Ebeler antenatal dönemden itibaren emzirme eğitimi ve danışmanlığı vererek, postpartum süreçte annenin emzirmeyi başlatmasını ve sürdürmesini sağlayacak en yakın konumda ve yetkinlikteki kişilerdir. Emzirme konusunda önemli hizmet sağlayıcıları olması sebebiyle, ebeler bu konudaki bilgilerini güncel tutmalı ve kanıt temelli yaklaşımları benimsemelidir.

### Kaynaklar

1. Poston L, Caleyachetty R, Cnattingius S, Corvalán C, Uauy R, Herring S, Gillman MW. Preconceptional and maternal obesity: epidemiology and health consequences, *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2016; 4(12): 1025-1036.
2. Akgün N. Maternal beden kütle indeksi ve gebelikte vücut ağırlığı artışı takibinin perinatal sonuçlar ile ilişkisi. T.C. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü 2013, Ankara.
3. İnegöl Gümüş İ, Karakurt F, Kargılı A, Öztürk Turhan N, Erkmen Uyar M. Association between prepregnancy body mass index, gestational weight gain, and perinatal outcomes. *Turk J Med Sci* 2010; 40 (3): 365-370. doi:10.3906/sag-0808-35
4. Yanikkerem E, Mutlu S. Maternal obezitenin sonuçları ve önleme stratejileri. *TAF Preventive Medicine Bulletin* 2012; 11(3): 353-364. DOI:10.5455/pmb.1-1325850422

## Emzirme ve Vücut Ağırlığı Değişimi

5. Kahyaoğlu Süt H, Hür S. Üreme çağında gebe ve postpartum dönemde olan kadınların sağlıklı yaşam biçimi davranışlarının değerlendirilmesi. *ESTÜDAM Halk Sağlığı Dergisi* 2020; 5(2): 243-256.
6. Neville CE, McKinley MC, Holmes VA, Spence D, Woodside JV. The relationship between breastfeeding and postpartum weight change—a systematic review and critical evaluation. *International Journal of Obesity* 2014; 38, 577–590. <https://doi.org/10.1038/ijo.2013.132>
7. Elliot SA, Pereira LR, Guigard E, McCargar LJ, Bell RC, Lactation, weight retention and body composition at 3 months postpartum: Is there a link? *Canadian Journal of Diabetes* 2015; 39, S57. doi:10.1016/j.jcjd.2015.01.215
8. Palmer JR, Kipping-Ruane K, Wise LA, Yu J, Rosenberg L. Lactation in relation to long-term maternal weight gain in african-american women. *American Journal of Epidemiology* 2015; 181(12): 932–939. doi:10.1093/aje/kwv027
9. Bello JK, Bauer V, Plunkett BA, Poston L, Solomonides A, Endres L. Pregnancy weight gain, postpartum weight retention, and obesity. *Current Cardiovascular Risk Reports* 2016; 10(4): 1-12. doi:10.1007/s12170-016-0483-8
10. López-Olmedo N, Hernández-Cordero S, Neufeld LM, Garcia-Guerra, A, Mejia-Rodriguez F, Gomez-Humaran IM. The associations of maternal weight change with breastfeeding, diet and physical activity during the postpartum period. *Matern Child Health J* 2016; 20, 270–280. <https://doi.org/10.1007/s10995-015-1826-7>
11. Reifsnider E, Flowers J, Todd M, Bever Babendure J, Moramarco M. The relationship among breastfeeding, postpartum depression, and postpartum weight in Mexican American women. *Journal of Obstetric, Gynecologic & Neonatal Nursing* 2016; 45(6): 760–771. doi:10.1016/j.jogn.2016.05.009
12. Mastroeni M, Mastroeni S, Czarnobay S, Ekwari J, Loehr S, Veugelers, P. Breast-feeding duration for the prevention of excess body weight of mother-child pairs concurrently: A 2-year cohort study. *Public Health Nutrition* 2017; 20(14): 2537-2548. doi:10.1017/S1368980017001239
13. Fikawati S, Sari VGP. Maternal postpartum weight loss and associated factors in Beji subdistrict Depok City, Indonesia. *Nutritional Status, Dietary Intake and Body Composition* 2018; 24(1): 47-52. <https://nutriweb.org.my/mjn/publication/24-1/24-1.pdf#page=51>
14. Saucedo R, Valencia J, Peña-Cano MI, Morales-Avila E, Zárate A. Breastfeeding and gestational diabetes. *IntechOpen* 2018. DOI: 10.5772/intechopen.82000
15. Lyons S, Currie S, Peters S, Lavender T, Smith DM. The association between psychological factors and breastfeeding behaviour in women with a body mass index (BMI)  $\geq$  30 kg m<sup>-2</sup>: a systematic review. *Obesity Reviews* 2018; 19(7): 947-959. <https://doi.org/10.1111/obr.12681>
16. Tahir MJ, Haapala JL, Foster LP, Duncan KM, Teague AM, Kharbanda EO, McGovern PM, Whitaker KM, Rasmussen KM, Fields DA, Harnack LJ, Jacobs DR, Demerath EW. Association of full breastfeeding duration with postpartum weight retention in a cohort of predominantly breastfeeding women. *Nutrients* 2019; 11(4): 938. <https://doi.org/10.3390/nu11040938>
17. Zimmerman E, Rodgers RF, O'Flynn J, Bourdeau A. Weight-related concerns as barriers to exclusive breastfeeding at 6 months. *Journal of Human Lactation* 2019; 35(2): 284-291. <https://doi.org/10.1177/0890334418797312>
18. Aldana-Parra F, Olaya G, Fewtrell M. Effectiveness of a new approach for exclusive breastfeeding counselling on breastfeeding prevalence, infant growth velocity and postpartum weight loss in overweight or obese women: protocol for a randomized controlled trial. *International Breastfeeding Journal* 2020; 15(1): 1-14. doi:10.1186/s13006-019-0249-2
19. Sari DW, Mutmainnah L, Sumarmi S. Association of exclusive breast feeding practice and physical activities in reducing of postpartum maternal weight. *Indian Journal of Public Health Research & Development* 2020; 11(3).
20. Krause KM, Lovelady CA, Østbye T. Predictors of breastfeeding in overweight and obese women: data from active mothers postpartum (AMP). *Matern Child Health J* 2011; 15: 367–375. <https://doi.org/10.1007/s10995-010-0667-7>
21. Rasmussen KM, Dieterich CM, Zelek ST, Altabet JD, Kjolhede CL. Interventions to increase the duration of breastfeeding in obese mothers: the bassett improving breastfeeding study. *Breastfeeding Medicine* 2011; 6(2): 69–75. doi:10.1089/bfm.2010.0014
22. Wojcicki JM. Maternal prepregnancy body mass index and initiation and duration of breastfeeding: A review of the literature. *Journal of Women's Health* 2011; 20(3). <https://doi.org/10.1089/jwh.2010.2248>
23. Wiklund P, Xu L, Lyytikäinen A, Saltevo J, Wang Q, Völgyi E, Munukka E, Cheng S, Alen M, Keinänen-Kiukaanniemi S, Cheng S. Prolonged breast-feeding protects mothers from later-life obesity and cardio-metabolic disorders. *Public Health Nutrition* 2012; 15(1): 67-74. doi:10.1017/S1368980011002102
24. Karataş Z, Karataş A, Durmuş Aydoğdu S, Bal C. The role of breastfeeding in postpartum weight loss; relationship between maternal plasma ghrelin, serum leptin and lipid levels with breast milk. *Konuralp Tıp Dergisi* 2012; 4(3): 12-18. <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.924.8495&rep=rep1&type=pdf>
25. Samano R, Martínez-Rojano H, Martínez EG, Jimenez BS, Paulina G, Rodriguez V, Zamora JP, Casanueva E. Effects of breastfeeding on weight loss and recovery of pregestational weight in adolescent and adult mothers. *Food and Nutrition Bulletin* 2013; 34(2): 123-130. <https://doi.org/10.1177/156482651303400201>
26. Antonakou A, Papoutsis D, Papoutsis I, Chiou A, Matalas A. Role of exclusive breastfeeding in energy balance and weight loss during the first six months postpartum. *Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology* 2013; 40(4): 485-488. <https://europepmc.org/article/med/24597239>
27. Pereira LR, Elliott SA, McCargar LJ, Guigard E, Bell RC, Prado CM. Energy intake and energy cost of exclusive breastfeeding: preliminary data from the postpartum calorimetry study. *Canadian Journal of Diabetes* 2015; 39, S21–S22. doi:10.1016/j.jcjd.2015.01.092
28. Sharma AJ, Dee DL, Harden SM. Adherence to breastfeeding guidelines and maternal weight 6 years after delivery. *Pediatrics* 2014; 134 (1): 42-49. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-0646H>
29. Zanutti J, Capp E, Wender MCO. Factors associated with postpartum weight retention in a Brazilian cohort. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia* 2015; 37(4): 164–171. doi:10.1590/so100-720320150005186
30. Da Silva M, Da CM, Oliveira Assis AM, Pinheiro SMC, de Oliveira LPM, da Cruz TRP. Breastfeeding and maternal weight changes during 24 months post-partum: a cohort study. *Maternal & Child Nutrition* 2015; 11(4): 780–791. doi:10.1111/mcn.12071
31. Banjar LA, Faruqi HM, Ghunaim AH, Almalki AF, Alshaiikh HM, Alsamti M, Mosli HH. Maternal outcomes of breastfeeding in King Abdulaziz University Hospital, Saudi Arabia. *Journal of King Abdulaziz University-Medical Sciences* 2017; 24(3): 29-38. <https://doi.org/10.4197/med.24-3.3>
32. Pramesti AAY. Relationship between the duration of breastfeeding until the first 6 months with body composition changes on maternal postpartum. *Journal Of Healthcare*

- Technology And Medicine 2017; 1(1). <https://doi.org/10.33143/jhtm.v1i1.14>
33. Lambrinou CP, Karaglani E, Manios Y. Breastfeeding and postpartum weight loss. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care* 2019; 22(6): 413-417. doi: 10.1097/MCO.0000000000000597
  34. Most J, Altazan AD, St Amant M, Beyl RA, Ravussin E, Redman LM. Increased energy intake after pregnancy determines postpartum weight retention in women with obesity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2020. doi:10.1210/clinem/dgz330
  35. Davies R, Avery A. The role of breastfeeding in postpartum maternal weight loss, body satisfaction, well-being and confidence losing weight. *European Journal of Nutrition & Food Safety* 2014; 4(3): 293-294. <https://doi.org/10.9734/ejnf/2014/v4i327104>
  36. He X, Zhu M, Hu C, Tao X, Li Y, Wang Q, Liu Y. Breastfeeding and postpartum weight retention: a systematic review and meta-analysis. *Public Health Nutrition* 2015; 18(18): 3308–3316. doi:10.1017/s1368980015000828
  37. Wilkinson SA, van der Pligt P, Gibbons KS, Mc Intyre HD. Trial for reducing weight retention in new mums: a randomised controlled trial evaluating a low intensity, postpartum weight management programme. *Journal of Human Nutrition and Dietetics* 2013; 28: 15–28. doi:10.1111/jhn.12193
  38. Chowdhury R, Sinha B, Sankar MJ, Taneja S, Bhandari N, Rollins N, Bahl R, Martines J. Breastfeeding and maternal health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatrica* 2015; 104: 96–113. doi:10.1111/apa.13102
  39. Mullaney L, O'Higgins A, Cawley S, Kennedy R, McCartney D, Turner M. Breast-feeding and postpartum maternal weight trajectories. *Public Health Nutrition* 2016; 19(8): 1397-1404. doi:10.1017/S1368980015002967
  40. Christenson A, Johansson E, Reynisdottir S, Torgerson J, Hemmingson E. Women's perceived reasons for their excessive postpartum weight retention: a qualitative interview study. *PLoS ONE* 2016; 11(12): e0167731. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0167731>
  41. Straub H, Simon C, Plunkett BA et al. Evidence for a complex relationship among weight retention, cortisol and breastfeeding in postpartum women. *Matern Child Health J* 2016; 20: 1375–1383 <https://doi.org/10.1007/s10995-016-1934-z>
  42. Han SY, Brewis AA. Influence of weight concerns on breastfeeding: Evidence from the Norwegian mother and child cohort study. *American Journal of Human Biology* 2018; 30(2): e23086. <https://doi.org/10.1002/ajhb.23086>
  43. Castillo-Laura H, Santos IS. Breastfeeding pattern and duration and post-partum maternal weight retention. *Clinics Mother Child Health* 2016; 13(4): 1-6. doi:10.4172/2090-7214.1000253
  44. Waits A, Guo C-Y, Chang Y-S, Chien L-Y. Dose-response relationships between breastfeeding and postpartum weight retention differ by pre-pregnancy body-mass index in Taiwanese women. *Nutrients* 2020; 12 (4): 1065. doi: 10.3390 / nu12041065
  45. Ostbye T, Krause KM, Swamy GK, Lovelady CA. Effect of breast-feeding on weight retention from one pregnancy to the next: results from the North Carolina WIC Program. *Preventive Medicine* 2010; 51 (5): 368-372. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2010.07.017>
  46. Rothberg BEG, Magriples U, Kershaw TS, Rising SS, Ickovics JR. Gestational weight gain and subsequent postpartum weight loss among young, low income, ethnic minority women. *American Journal of Obstetrics And Gynecology* 2011; 204 (1): 52, e1-e11. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2010.08.028>
  47. Kirkegaard H, Stovring H, Rasmussen KM, Abrams B, Sorensen TI, Nohr EA. How do pregnancy-related weight changes and breastfeeding relate to maternal weight and BMI-adjusted waist circumference 7 y after delivery? Results from a path analysis. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2014; 99 (2): 312–319. <https://doi.org/10.3945/ajcn.113.067405>
  48. Jiang M, Gao H, Vinyes-Pares G, Yu K, Ma D, Qin X, Wang P. Association between breastfeeding duration and postpartum weight retention of lactating mothers: A meta-analysis of cohort studies. *Clinical Nutrition* 2018; 37(4): 1224-1231. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.05.014>
  49. Hawkins MA, Colaizzi J, Rhoades-Kerswill S, Fry ED, Keirns NG, Smith CE. Earlier onset of maternal excess adiposity associated with shorter exclusive breastfeeding duration. *Journal of Human Lactation* 2019; 35(2): 292-300. <https://doi.org/10.1177/0890334418799057>
  50. Mumane PM, Arpadi SM, Sinkala M, Kankasa C, Mwiya M, Kasonde P, Thea DM, Aldrovandi GM, Kuhn L. Lactation-associated postpartum weight changes among HIV-infected women in-Zambia. *International Journal of Epidemiology* 2010; 39 (5): 1299-1310. <https://doi.org/10.1093/ije/dyq065>
  51. Koyanagi A, Humphrey JH, Moulton LH, Ntozini R, Mutasa K, Iliff P, Ruff AJ. The ZVITAMBO Study Group, Predictive value of weight loss on mortality of HIV-positive mothers in a prolonged breastfeeding setting. *AIDS Research and Human Retroviruses* 2011; 27(11): 1141–1148. DOI: 10.1089/aid.2010.0293
  52. Kronborg H, Vaeth M, Ramussen KM. Obesity and early cessation of breastfeeding in Denmark. *European Journal of Public Health* 2013; 23(2): 316-322. <https://doi.org/10.1093/eurpub/cks135>
  53. Jarlenski MP, Bennett WL, Bleich SN, Barry CL, Stuart EA. Effects of breastfeeding on postpartum weight loss among U.S. women. *Preventive Medicine* 2014; 69: 146-150. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2014.09.018>
  54. Vinter CA, Jensen DM, Ovesen P, Back-Nielsen H, Tanvig M, Lamont RF, Jorgensen JS. Postpartum weight retention and breastfeeding among obese women from the randomized controlled lifestyle in pregnancy (LIP) trial. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 2014; 93 (8): 794-801. doi:10.1111/aogs.12429
  55. Martin JE, Hure AJ, Macdonald-Wicks L, Smith R, Collins CE. Predictors of post-partum weight retention in a prospective longitudinal study. *Maternal & Child Nutrition* 2014; 10(4): 496-509. <https://doi.org/10.1111/j.1740-8709.2012.00437.x>
  56. Yon M, Lee HS, Kim D, Lee J, Nam J, Moon GI, Hong J, Lee Y, Oh D, Kim CI. Postpartum weight change in lactating women by breast-feeding duration. *Korean J Obes* 2014; 23(3): 179-186. 10.7570/kjo.2014.23.3.179.
  57. Hollis JL, Crozier SR, Inskip HM, Cooper C, Godfrey KM, Harvey NC, Collins CE, Robinson SM. Modifiable risk factors of maternal postpartum weight retention: an analysis of their combined impact and potential opportunities for prevention. *International Journal of Obesity* 2017; 41: 1091-1098. <https://doi.org/10.1038/ijo.2017.78>
  58. Alves M da S, Almeida MAM, Gomes C de B, Ferrari AP, Parada CMG de L, Carvalhaes MA de BL. Longer duration of exclusive breastfeeding reduces maternal weight retention: results from the CLaB study. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil* 2020; 20(1): 273-284. <https://doi.org/10.1590/1806-93042020000100015>
  59. Krause KM, Lovelady CA, Peterson BL, Chowdhury N. Effect of breast-feeding on weight retention at 3 and 6 months postpartum: data from the North Carolina WIC Programme. *Public Health Nutrition* 2010; 13(12): 2019-2026. doi:10.1017/S1368980010001503
  60. Durham HA, Lovelady CA, Brouwer RJN, Krause KM, Østbye T. Comparison of dietary intake of overweight postpartum mothers practicing breastfeeding or formula feeding. *Journal of the American Dietetic Association* 2011; 111(1): 67–74. doi:10.1016/j.jada.2010.10.001

## Emzirme ve Vücut Ağırlığı Değişimi

61. Yeaton-Massey A, Ottaviano G, Penfield CA, Handler SJ, Granados JM, Caughey AB. Exclusive breastfeeding promotes postpartum weight loss. poster session IV epidemiology, global maternal-fetal public health, infectious disease, intrapartum fetal assesment, operative obstetrics. American Journal of Obstetrics and Gynecology 2011; 204 (1): 217-218. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2010.10.562>
62. Ho C. Optimal duration of exclusive breastfeeding. International Journal of Evidence- Based Healthcare 2013; 11(2): 140-141. doi: 10.1111/1744-1609.12015
63. Brandhagen M, Lissner L, Brantsaeter AL, Meltzer HM, Häggkvist AP, Haugen M, Winkvist A. Breast-feeding in relation to weight retention up to 36 months postpartum in the Norwegian mother and child cohort study: Modification by socio-economic status?. Public Health Nutrition 2014; 17(7):1514-1523. doi:10.1017/S1368980013001869
64. Iheukwumere CB, Anyaehie UB, Ogugua C, Njoku T, Nnedi RO. Short term effect of breastfeeding on postpartum maternal anthropometry in Owerri, Nigeria. International Journal of Medicine and Health Development 2014; 19(1). <https://www.ajol.info/index.php/jcm/article/view/128551>
65. Guzmán-Mercado E, Vásquez-Garibay EM, Sánchez Ramírez CA, Muñoz-Esparza NC, Larrosa-Haro A, Meza Arreola PL. Full breastfeeding modifies anthropometric and body composition indicators in nursing mothers. Breastfeeding Medicine 2020. doi:10.1089/bfm.2020.0144
66. Lovelady, C, Balancing exercise and food intake with lactation to promote post-partum weight loss. *Proceedings of the Nutrition Society*, 2011, 70(2), 181-184. doi:10.1017/S002966511100005X
67. Ng SK, Cameron CM, Hills AP, McClure RJ, Scuffham PA. Socioeconomic disparities in prepregnancy BMI and impact on maternal and neonatal outcomes and postpartum weight retention: the EFHL longitudinal birth cohort study. BMC Pregnancy Childbirth 2014; 14 (314): 1-15. <https://doi.org/10.1186/1471-2393-14-314>
68. Dujmovic M, Kresic G, Mandic ML, Kenjeric D, Cvijanovic O. Changes in dietary intake and body weight in lactating and non-lactating women: prospective study in Northern Coastal Croatia. Collegium Antropologicum 2014; 38(1):179-187. Doi:<https://hrcak.srce.hr/120879>
69. Martin J, MacDonald-Wicks L, Hure A, Smith R, Collins CE. Reducing postpartum weight retention and improving breastfeeding outcomes in overweight women: a pilot randomised controlled trial. Nutrient 2015; 7 (3): 1464-1479. <https://doi.org/10.3390/nu7031464>  
<https://www.mdpi.com/2072-6643/7/3/1464>
70. Kirkegaard H, Stovring H, Rasmussen KM, Abrams B, Sørensen TIA, Nohr EA. Maternal weight change from prepregnancy to 7 years postpartum—the influence of behavioral factors. Obesity 2015; 23(4): 870–878. doi:10.1002/oby.21022
71. Shobeiri F, Sattari M, Kalhori F, Nazari M. The effect of exclusive breastfeeding on post-partum weight loss, Iran. Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences 2016; 7(2): 861-868. <http://eprints.umsha.ac.ir/2275/>
72. Falivene MA, Orden AB. Maternal behavioral factors influencing postpartum weight retention. clinical and metabolic implications. Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil 2017; 17(2): 251-259. <https://doi.org/10.1590/1806-93042017000200003>
73. Fadzil F, Shamsuddin K, Puteh SEW, Tamil AM, Ahmad S, Hayi NSA, Samad AA, Ismail R, Shauki NIA. Predictors of postpartum weight retention among urban Malaysian mothers: A prospective cohort study. Obesity Research & Clinical Practice 2018; 12(6): 493-499. <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2018.06.003>
74. Jacobson LT, Collins TC, Lucas M, Zackula R, Okut H, Nazir N, Robbins D, Stern JE, Wolfe M, Grainger DA. Electronic monitoring of mom’s schedule (eMOMS™): Protocol for a feasibility randomized controlled trial to improve postpartum weight, blood sugars, and breastfeeding among high BMI women. Contemporary Clinical Trials Communications 2020; 18, 100565. doi:10.1016/j.conctc.2020.100565
75. Dalrymple K, Uwhubetine O, Flynn A, Relph S, O’Keeffe M, Poston L. Analysis of antenatal and postnatal determinants which promote postpartum weight loss in obese women - An analysis from the UPBEAT trial. Proceedings of the Nutrition Society 2020; 79(OCE2), E78. doi:10.1017/S0029665120000269
76. Hoffmann J, Günther J, Stecher L, Spies M, Meyer D, Kunath J, Raab R, Rauh K, Hauner H. Effects of a lifestyle intervention in routine care on short-and Long-term maternal weight retention and breastfeeding behavior—12 months follow-up of the cluster-randomized GeliS trial. Journal of Clinical Medicine 2020; 8(6): 876. <https://doi.org/10.3390/jcm8060876>
77. Özkan B, Çeber Turhan E, Yaşaroğlu Toksoy S. Doğum Sonu Dönemde Değerlendirme ve Bakım; Ebelik Uygulama Standartları. Ankara: Vize Yayıncılık. 2016; Bölüm 4, 388-414.





DERLEME

## Kan ve Vücut Sıvıları ile Bulaşan Enfeksiyonlar Açısından Hasta Güvenliği

Emine ÜNAL EVREN<sup>1</sup>, Ayşın ZEYTİNOĞLU<sup>2</sup>, Hakan EVREN<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Girne Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Girne, Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti.

<sup>2</sup> Girne Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Girne, Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti.

### ÖZET

Enfekte kan ve vücut sıvıları ile bulaşan hastalık etkenlerinden hepatit B, hepatit C ve insan immün yetmezlik (HIV) virüsleri sağlık kurumlarında hem sağlık çalışanı hem de hasta biyogüvenliğini tehdit eden enfeksiyonlara neden olmaktadır. Sağlık merkezlerinde kesici delici alet yaralanmaları sonucunda kan ve vücut sıvılarına direkt temasta bulaşabilen patojenler arasında bu üç virüs, oluşturdukları enfeksiyonların ciddiyeti, halk sağlığını tehdit etmeleri ve bulaş gerçekleştiğinde ortaya çıkabilecek etik ve hukuki boyut nedeniyle de ön plana çıkmaktadır. Tıbbi girişimler sırasında perkutan yaralanmalar sonrasında gerek hastadan sağlık çalışanına gerekse çalışandan hastaya bu virüslerin bulaşma riskleri; patojenin tipi, kaynak vakanın viral yükü, yaralanmanın şekli ve bulaşan kan volümü gibi faktörlerden etkilenmektedir. Sağlık çalışanları arasındaki hepatit B virüs enfeksiyonlarının %37'sinin, hepatit C virüs enfeksiyonlarının %39'unun, HIV enfeksiyonlarının ise yaklaşık %5'inin perkutan yaralanmalar sonucunda geliştiği bildirilmektedir. Öte yandan sağlık çalışanından uyguladığı invaziv girişimler sırasında bu enfeksiyonların hastalara da bulaşması tüm dünyada daha az irdelenmiş bir konudur. Amerika Birleşik Devletleri, Kanada, İngiltere ve Avustralya enfekte sağlık çalışanından hastaya olası bulaşmaların önlenmesine yönelik önlemleri ve denetimle ilgili adımları içeren rehberleri yazılı hale getiren ülkelerdendir. Bu rehberlerde bulaş açısından riskli invaziv girişimlerin tanımları yapılmış, enfekte çalışanın bu girişimleri yapabilmesi için sağlanması gereken kriterler belirlenmiştir. Yapılan çalışmalar ülkemizde mesleki yaralanma bildirimindeki yetersizlikleri ortaya koymaktadır. Bununla birlikte her üç etkenin klinik olarak sessiz seyrediyor olması ve sağlık personelinde düzenli serolojik taramalar için yasal bir zorunluluk olmayışı ülkemizde de sağlık çalışanından hastalara bulaşma ihtimalinin dikkate alınması gereken bir konu olduğunu düşündürmektedir. Biz bu derlemede sağlık çalışanından hastalara hepatit B, hepatit C ve HIV bulaşı ile ilgili uluslararası rehberleri ve ülkemiz verilerini inceleyerek, konuyu tıbbi, etik ve hukuki boyutuyla ele alırken çalışanın hak ve mahremiyetini de gözeterek ulusal bir kılavuz oluşturulması gereksinimine dikkat çekmek istedik. İlgili meslek örgütlerimizin ortak görüşünü içeren bir rehberin hazırlanması gerek sağlık çalışanlarının gerekse hastaların riskini azaltarak Türkiye'de sağlık hizmetinin kalitesini de arttıracaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Hasta güvenliği. HIV. HBV. HCV.

### Patient Safety in Terms of Infections Transmitted by Blood and Body Fluids

### ABSTRACT

The hepatitis B, hepatitis C and human immunodeficiency viruses that spread through infected blood and body fluids result in infections that threaten the biosafety of health care workers and patients. These three viruses can spread through pathogens via direct contact with blood and body fluids with of sharp object wounds in health care settings. They are also at the forefront due to the severity of the infections they cause, their risks to public health, ethical and legal problems that they cause. The risks of this virus spreading from patients to health care workers or vice versa because of percutaneous wounds during medical interventions are affected by various factors including the type of the pathogen, the viral load of the source, the type of wound, and the volume of the blood. It is reported that 37% of hepatitis B virus infections, 39% of hepatitis C virus infections and 5% of human immunodeficiency virus infections in health care workers are caused by percutaneous wounds. Furthermore, the fact that these infections spread to patients through the invasive interventions conducted by health care workers is an under-examined topic worldwide. The United States, United Kingdom, and Australia are amongst the countries that have established guidelines to prevent the possible spread of diseases from health care workers to patients and to supervise this. These guidelines define the risky interventions concerning contamination, and the necessary criteria for the infected individual to carry out these interventions. Studies have revealed the insufficiencies of the occupational injury reporting process in our country. Additionally, the fact that all three viruses can be clinically silent and that there are no legal requirements for health personnel to have regular serologic screenings, shows that the risk of health care workers contaminating patients must be investigated in our country. In this study, we evaluated the international guidelines and the data in our country with regard to the transmission of hepatitis B, hepatitis C and human immunodeficiency virus from health care workers to patients. We aimed to draw attention to the need for national guidelines that protect the rights and privacy of health care workers by looking at the topic from medical, ethical, and legal perspectives. The preparation of guidelines that take into account the views of all related occupational organizations will both reduce the risk of health care workers contaminating patients during medical interventions and increase the health service quality in Turkey.

**Keywords:** Patient safety. HIV. HBV. HCV.

**Geliş Tarihi:** 06.Ekim.2022  
**Kabul Tarihi:** 27.Aralık.2022

Dr Hakan EVREN  
 Girne Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
 Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,  
 Girne, Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti.  
 Tel.:0533 883 72 00  
 E-posta:hakan\_evren@hotmail.com

**Yazarların ORCID Bilgileri:**  
 Emine ÜNAL EVREN: 0000-0001-9455-0473  
 Ayşın ZEYTİNOĞLU: 0000-0003-4174-9539  
 Hakan EVREN: 0000-0001-8247-8144

Kanla bulaşan hastalık etkenlerinden hepatit B virüsü (HBV), hepatit C virüsü (HCV), ve insan immün yetmezlik virüsü (HIV) hastane ortamlarında hem sağlık çalışanı hem de hasta güvenliğini tehdit eden enfeksiyonlara sebep olmaktadır. Sağlık merkezlerinde kesici delici alet yaralanmaları sonucunda kan ve vücut sıvılarına direkt temasta enfeksiyona neden olan 20'den fazla patojen arasında HBV, HCV ve HIV oluşturdukları enfeksiyonların ciddiyeti, halk sağlığını tehdit etmeleri, toplumda görülme sıklığı ve ortaya çıkabilecek etik ve hukuki sorunlar nedeniyle ön plana çıkmaktadır.<sup>1</sup>

Kesici delici alet yaralanmaları ile gerek hastadan sağlık çalışanına gerekse çalışandan hastaya HBV, HCV ve HIV bulaşı esas olarak parenteral yol ve müköz membranlar aracılığı ile olmaktadır. Tıbbi girişimler sırasında perkutan yaralanmalar sonrasında enfeksiyon riskleri HIV için %0,2-0,5, HCV için %3-10, HBV için %40 olarak bildirilmekle birlikte bu oranların, patojenin tipi, kaynak vakasının viral yükü, yaralanmanın şekli ve bulaşan kan volümü gibi faktörlerden etkilendiğinin de altı çizilmektedir<sup>2,3</sup>. Dünya genelinde sağlık çalışanlarının yıllık yaklaşık 3 milyon perkutan yaralanma ile hastaların kan ve vücut sıvılarına maruz kaldığı ve bu yaralanmaların 90% inin gelişmekte olan ülkelerde ortaya çıktığı bildirilmektedir. Sağlık çalışanları arasındaki HBV enfeksiyonlarının % 37'sinin, HCV enfeksiyonlarının % 39'unun ve HIV enfeksiyonlarının ise %4,4'ünün bu yaralanmalar sonucunda geliştiği de eklenmektedir<sup>2,4</sup>.

Madalyonun öteki yüzünde sadece ülkemizde değil tüm dünyada daha az irdelenmiş olan enfekte sağlık çalışanından hastalara bulaş riskleri söz konusudur. Yapılan çalışmalar sağlık çalışanından hastaya HBV, HCV ve HIV bulaşı ihtimalinin düşük olduğunu göstermekle birlikte; tıbbi girişimler sırasında, enfekte çalışanın perkutan yaralanması halinde kanının hastanın açık dokularına temasıyla sonuçlanan riskli invaziv girişimlerin (RİG) bulaşı belirgin olarak arttırdığını ortaya koymaktadır<sup>3</sup>. The Society of Healthcare Epidemiology of America (SHEA) HBV, HCV ve HIV ile enfekte sağlık çalışanlarının yönetimine ilişkin kılavuzunda tıbbi girişimleri bulaş riski ile ilgili olarak kategorilere ayırmıştır (Tablo I).

**Tablo I.** Riskli invaziv girişim kategorileri<sup>3</sup>

	İşlem
I- Düşük risk	Diş muayenesi, noninvaziv bütün muayene yöntemleri (palpasyon, ultrason, EKG,vb) ;enjeksiyon ( eldiven kullanılmalı)
II-Değişken risk	Minör dental işlemler( diş çekimi), endoskopi, vajinal muayene, laparoskopi, minor cilt cerrahisi
III -Yüksek risk	Kesici-delici bir alet ile submukozal invazyona sebep olacak her türlü işlem; (ortopedi, travma cerrahisi,karın boşluk cerrahisi, oral cerrahi vb)

Ülkemizde sağlık çalışanlarından hastalara bulaşan enfeksiyonlar ve korunmaya yönelik yayınlanmış olan bir derlemede kanla bulaşan enfeksiyon etkenlerinden de kısaca bahsedilmiş olup HBV, HCV ve HIV ile enfekte olan sağlık çalışanlarıyla ilgili alınacak tedbirleri etik, tıbbi ve hukuki boyutuyla değerlendiren bir kılavuz bulunmamaktadır<sup>5</sup>. Bu derleme ile enfekte sağlık çalışanından hastaya HBV, HCV ve HIV bulaşını önlemeye yönelik tedbirler içeren ve konuyu tıbbi, etik ve hukuki boyutuyla ele alırken, sağlık çalışanının hak ve mahremiyetini de gözetilen bir kılavuzun oluşturulması gereksinimine dikkat çekmek istedik.

## Genel Bilgiler

HBV akut ve kronik hepatite yol açabilen ve her yıl siroz ve çalışanın hak kanser gibi komplikasyonlarla yaklaşık 700 000 kişinin ölümüne neden olan bir DNA virüsüdür. Dünyada yaklaşık 2 milyar kişinin HBV ile karşılaşmış olduğu, tahmini 400 milyon kişinin ise kronik hepatit B enfeksiyonu ile yaşadığı virüsüdür. Dünyada taşıyıcılığının prevalansı bölgeden bölgeye değişmekle birlikte en yüksek prevalanslar Güneydoğu Asya, Çin ve Sahra altı Afrika'dan (> %8) bildirilmektedir<sup>6-8</sup>. Ülkemiz HBV enfeksiyonu açısından orta endemisite gösteren bölgeler arasında olup yapılan çalışmalar toplumumuzun üçte birinden fazlasının HBV ile karşılaştığını göstermektedir. Son yıllarda ülkemizde yapılan seroepidemiolojik çalışmalar toplumda HBsAg sıklığını % 1,5-7,5, sağlık çalışanlarında ise %1-2 aralığında bildirmektedir<sup>9,10</sup>

HCV kronik karaciğer hastalığı, siroz ve hepatosellüler kansere yol açabilen bir RNA virüsüdür. Tüm dünyada yaklaşık 170 milyon kişinin HCV ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir. HCV prevalansının ülkeler arasında değişiklik göstermekle birlikte dünyada %2-3 arasında olduğu bildirilmektedir. Prevalansın en yüksek olduğu ülkeler Asya ve Afrika'da yer almaktadır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda HCV sıklığı toplumda %1-1,9 sağlık çalışanlarında ise % 0,2-0,5 olarak saptanmıştır<sup>10,11</sup>.

## Kan ve Vücut Sıvıları ile Bulaşan Enfeksiyonlar

20. yüzyılın son çeyreğinde ortaya çıkan HIV enfeksiyonu dünyada 80 milyon insana bulaşmış ve 40 milyon kişinin ölümüne sebep olmuştur. Günümüzde HIV/AIDS hastalığı Sahra altı Afrika'da birinci, dünyada ise dördüncü ölüm nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Ülkemizde düşük prevalans nedeniyle hasta sayısı yüksek olmamakla birlikte son beş yıldan bu yana yıllık vaka sayılarında belirgin artış gözlenmektedir. Son yıllarda hastalık yükünün en yüksek olduğu Afrika'da HIV enfeksiyonu olgularının sayısı azalırken Orta Avrupa'da %115 oranında arttığı ve ülkemizin de içinde olduğu üç ülkenin (Polonya, Türkiye, Romanya) bu artıştan sorumlu olduğu da ortaya konmuştur<sup>12</sup>. Ülkemizde yapılan çalışmalarda sağlık çalışanlarında HIV pozitifliğine rastlanmamıştır<sup>10,13,14</sup>. Ancak gerçek yaşam tecrübelerinden az da olsa HIV pozitifliği saptanan sağlık çalışanları olduğu, bu kişilerin bir kısmının iş değişikliği yaparak yaşamlarını devam ettirdiği de bilinmektedir.

Literatürde 1970'li yıllardan günümüze enfekte sağlık çalışanından hastalara toplamda yüzlerce HBV, HCV ve HIV bulaşı bildirilmiş olup bu vakaların bir kısmında yapılan retrospektif incelemeler ve klonal analizler kaynak olarak aynı sağlık çalışanını işaret etmektedir (Tablo II, III, IV)<sup>3,15-19</sup>. Hastane ortamlarında kan ve vücut sıvıları ile enfeksiyon bulaşını önlemeye yönelik evrensel önlemler, güvenli tıbbi malzemelerin ve kişisel koruyucu ekipmanların kullanımı, yaygınlaşan hizmet içi eğitimler, hepatit B'ye karşı bağışıklama, hepatit C tedavisi ile antiretroviral tedavide yaşanan gelişmeler günümüzde perkutan yaralanmaları ve buna bağlı bulaş risklerini önemli ölçüde azaltmıştır. Ancak ülkemizde hastane ortamlarında perkutan yaralanma oranları hala %50-70 gibi yüksek seyretmekte olup konunun önemine işaret etmektedir. Yapılan çalışmalar ülkemizde sağlık çalışanlarında Hepatit B aşılama oranlarının (%50-65) hedeflenen düzeylere ulaşmadığını, yaralanmayı önlemeye yönelik evrensel önlemlere uyumun ve kanla bulaşan enfeksiyon hastalıklarına yönelik bilgi düzeylerinin yetersiz olduğunu göstermektedir<sup>20,21</sup>.

**Tablo II.** Sağlık çalışanından hastalara bulaşan HBV vakaları<sup>3,18,25</sup>

Yıl	Ülke	Bulaşma yolu	Meslek	Vaka sayısı
1969-1999	Amerika Birleşik Devletleri, İngiltere, İsviçre, Norveç, Hollanda, Kanada	Eldivensiz işlem, Tekrar kullanılan enjektörler, elde yaygın dermatit veya deri bütünlüğünü bozan lezyonlar ve cerrahi işlem	Kalp cerrahı, Çene cerrahı, jinekolog, Diş hekimi, Genel cerrah, Ürolog, Göğüs cerrahı	488
2001	İngiltere	Cerrahi işlem	Genel Cerrah	3
2012	Amerika Birleşik Devletleri	Cerrahi işlem	Ortopedist	8
2013	Japonya	Cerrahi işlem	Jinekolog	1

**Tablo III.** Sağlık çalışanından hastalara bulaşan HCV vakaları<sup>3,17</sup>

Yıl	Ülke	Bulaşma yolu	Meslek	Vaka sayısı
1991-2005	İngiltere, İspanya, Amerika Birleşik Devletleri, Fransa, Almanya, İsrail	Kapak replasmanı, sezaryan, kalça artroplastisi, standart enfeksiyon kontrol yöntemlerine uymama	Kalp damar cerrahı; Jinekolog, Genel Cerrah, Ortopedist, Anestezi uzmanı, Anestezi hemşiresi	355
2008	Fransa	Evde sağlık bakımı	Hemşire	1
2012	İspanya	Hemodiyaliz	Hemşire	2
2014	İngiltere	Postpartum bakım	Ebe hemşire	1

**Tablo IV.** Sağlık çalışanından hastalara bulaşan HIV vakalarının detayları<sup>3,15,16</sup>

	Bulaş yolu	Notlar
Diş Hekimi (Florida)	1987-1989 yılları arasında 6 hasta enfekte olmuş. Kesin olarak bilinmiyor olsa da epidemiyolojik veriler bulaşların diş hekimi kaynaklı olduğunu destekliyor	Bütün hastalara invaziv işlem uygulanmış
Ortopedi uzmanı (Fransa)	1992 yılında yapılan kalça operasyonu sırasında 1 hastada enfeksiyon gelişmiş. (Kategori 3 RIG). Ameliyatın zorluk derecesi yüksek ve uzun süreliymiş.	Tanı konulduğunda cerrahın CD4 sayısı 46 hücre/ml (1994). Anamnezinde sıklıkla kesici delici alet yaralanması geçirdiğini ve 1983 yılında yaptığı bir ameliyatın enfeksiyon kaynağı olabileceğini ifade etmiş.
Hemşire (Fransa)	1996 yılında 1 hasta HIV pozitif saptanmış. Kesin bulaş yolu belli değil. Nasıl bir invaziv işlem yaptığı açık değil.	Sağlık çalışanında ileri dönem HIV enfeksiyonu ve HCV koenfeksiyonu mevcutmuş
Jinekolog (İspanya)	2001 yılında 1 hastada sezaryana bağlı HIV pozitifliği gelişti.	Gebelik taramaları boyunca hastanın HIV testi negatifti. Operasyondan kısa bir süre sonra semptomları gelişti.

## Rehberlerin Değerlendirilmesi

Hastane ortamlarında kan ve vücut sıvıları ile bulaşabilecek enfeksiyonlar ve korunma önlemleri literatürde sıkça irdelenmiş konulardır. Enfekte sağlık çalışanından hastaya bu enfeksiyonların bulaşması ise öncelikle olgularla tanımlanmış olup daha sonra biriken kanıtlar ışığında yayınlanan rehberlerde hem sağlık çalışanının hem de hastanın haklarının korunması açısından daha sistematik bir yaklaşım benimsenmiştir. ABD, Kanada, İngiltere, Avrupa ve Avusturalya hazırlayıp güncelledikleri rehberler ile yapılması gerekenleri kanıta dayalı yazılı hale getiren ülkelerdir (Tablo V, VII, VII). Ülkemizin de sağlık çalışanlarından hastalara kan ve vücut sıvıları ile

bulaşan hastalıklar ve korunma önlemleri konusunda ilgili örgütlerin iş birliği ile çıkarılacak rehberlere ihtiyacı vardır. Olası bulaşmaların önlenmesine yönelik tedbirler ve denetimle ilgili tanımlar özellikle sağlık çalışanlarının haklarının korunması açısından netleşmelidir.

Kan ve vücut sıvıları ile sağlık çalışanından bulaşan enfeksiyonların rehberlerinin HBV, HCV ve HIV açısından değerlendirilmesi o ülkenin bu etkenlere yönelik seroepidemiolojisi de göz önünde bulundurularak aşağıdaki alt başlıkları içermelidir.

1. İşe giriş veya görev tanımında değişiklik durumunda bulaşma açısından riskli işlemlerin tanımlanması ve etkenlere göre tarama önerileri.
2. HBV için aşılama stratejileri.
3. Tarama sonuçları ve HBV aşı sonrasında kısa/uzun dönemde yapılacak periyodik izlem detayları.
4. HBV, HCV ve HIV için viral yük eşik değerlerinin belirlenmesi.
5. Bulaşma açısından riskli tıbbi uygulamaların tanımlanması.
6. Riskli uygulamalarda süreç içerisinde yapılması

gereken kısıtlamalar ve bu kısıtlamaların sonlandırılmasına yönelik koşullar.

7. Tüm bu değerlendirmelerin yerel ve merkezi sağlık otoritelerince kayıt altına alınması ve denetlenmeleri.
8. Hastanın rutin olarak bilgilendirilip bilgilendirilmemesi gerekliliğinin belirlenmesi.

Enfekte sağlık çalışanlarının saptanması ve yönetimi açısından uluslararası rehberlere baktığımızda HBV ile ilgili olan rehberlerin, yukarıdaki başlıklar açısından zengin olduğunu görüyoruz.

### Sağlık Çalışanı ve HBV (Tablo V)

**Tarama:** Rehberlerde Avrupa ve Avustralya tüm sağlık çalışanlarında HBV taramasını önermekte; CDC, SHEA, Kanada ve İngiltere ise taramayı bulaşma açısından riskli girişimleri uygulayan çalışanlarla sınırlamaktadır. CDC, HBV açısından endemik bir ülkeden gelen ya da bu ülkelerde yaşamış sağlık çalışanlarını, eşcinsel olanları riskli çalışan olarak tanımlamaktadır. ABD Cerrahlar Birliği (ACS) tüm cerrahların HBV durumunun bilinmesi gerektiğini vurgulamakta, Kanada rehberi ise özellikle HBV

**Tablo V.** Hepatit B virüsü ile enfekte sağlık çalışanının yönetimi için rehber önerileri

	CDC <sup>22,23</sup> 2012, 2013	SHEA <sup>3,24</sup> 2010, 2022	ACS <sup>25</sup> 2004	Kanada <sup>15</sup> 2019	İngiltere <sup>27</sup> 2021	Avrupa <sup>1,28,29</sup> 2003, 2008, 2011	Avustralya <sup>30</sup> 2019
Tarama	RİG yapan veya HBV riskli SÇ dışından önerilmez <sup>1</sup>	RİG III girişimi yapmadığı sürece hasta bakımı engellenemez	Tüm cerrahların HBV durumları bilinmelidir	RİG yapan SÇ'nin HBV durumu bilinmelidir. Karşılaşmış ise yıllık ve maruziyet olduğunda testleri yapılır	RİG yapan SÇ HBV durumunu bilmelidir. Karşılaşmış ise yıllık ve karşılaşma sonrası testleri yapılır	Tüm SÇ. Bazı Avrupa ülkelerinde zorunlu	Tüm SÇ'nin tarama yapılması desteklenmelidir. RİG yapanlar en az 3 yılda bir KVVSBE açısından izlenmelidir
Aşılama	Karşılaşmamışların aşılama önerilir. OSHA aşılama red eden SÇ'dan bir beyan imzalamasını zorunlu tutar.		Tüm karşılaşmamış cerrahların aşılama gerekir		Karşılaşmamışların aşılama önerilir	Karşılaşmamışların en kısa zamanda aşılama önerilir Aşılı red eden SÇ bazı kısıtlamalarla karşılaşacağını bilmelidir	Karşılaşmamışların aşılama gerekir
Aşılama sonrası seroloji	Son dozdan 1-2 ay sonra Anti-HBs bakılması. Anti-HBs ≥ 10 mIU/mL ise SÇ bağışık kabul edilir. A-HBs < 10 mIU/mL ise, aşılama tekrarlanır, 6 doz sonrasında hala < 10 mIU/mL ise SÇ aşıya yanıtız kabul edilir. Yanıtızlarda kısıtlama yoktur, izlem önemlidir.		Bir ay sonra Anti-HBs		Bir ay sonra Anti-HBs	Son dozdan 1-2 ay sonra Anti-HBs bakılması <sup>2</sup> . Anti-HBs ≥ 10 mIU/mL ise SÇ bağışık kabul edilir. Anti-HBs < 10 mIU/mL ise, aşılama tekrarlanır, 6 doz sonrasında hala < 10 mIU/mL ise SÇ aşıya yanıtız kabul edilir (HBsAg ve Anti-HBc bakılması gerekir) Anti-HBs(> 10 mIU/mL olmalı (> 100 mIU/mL RİG için daha güvenli kabul edilir)	
İzlem	Altı ayda bir	Enfekte SÇ altı ayda bir HBV DNA bakılır	Tanımlanmamış	Enfekte SÇ hekimleri tarafından rehberlere göre tedavi edilir ve 3-6 ayda bir HBV DNA bakılır	Enfekte SÇ 6 ayda bir HBV DNA ile takip edilir (kontrol testleri yapılmıyorsa RİG kısıtlanır). Tedavi tamamlandıktan 1 yıl sonra, en az 6 ay ara ile HBV DNA'sı <200 IU/mL olmalıdır (60-200 IU/mL ise 10 gün sonra tekrarlanır)	Enfekte SÇ yıllık HBV DNA bakılır. RİG uygulayan SÇ tedavi sonrası 6 ay-1 yıl sonra HBV DNA'sı sınırın altındaysa RİG uygulayabilir. Enfekte SÇ RİG uyguluyorsa üç ayda bir HBV DNA bakılır.	
Viral yük sınırı	1000IU/mL	1000IU/mL	Tanımlanmamış	1000IU/mL	200IU/mL	10000 GE/mL (bazı ülkelerde farklı sınırlar vardır)	200IU/mL
İşlemlerde kısıtlama	>1000IU/mL ise	İşlem öncesi HBV durumu bilinmeli, karşılaşmamış ise aşılama önerilir, enfekte ise tedavi edilmeli, ve izlenmeli ayrıca kurum yetkilisine bilgi verilmeli. RİG III önemli	Uzman heyet tanımlar		UKAP'da tanımlanmış		
Uzman değerlendirme heyeti önerisi	*Kendi hekimi *Enfeksiyon Hastalıkları Uzmanı *Tıbbi girişimler ile ilgili bir SÇ *Yerel sağlık otoritesi *Enfeksiyon kontrol komitesi	*Kendi hekimi *Sağlık epidemiyoloğu *Enfeksiyon Hastalıkları Uzmanı/hepatolog *Mestek Hastalığı uzmanı *Kurum yönetimi *Yerel sağlık otoritesi *İnsan kaynakları uzmanı *Hukuk/etik uzmanı	Yüksek viral yük veya HBeAg pozitifliğinde *KVVSBE konusunda bilgili Enfeksiyon Hastalıkları Uzmanı ve Bir Cerrah	Yerel/bölgesel otorite düzeyinde oluşturulur. SÇ'nin başvurusu ve, izlemi yapılır. Denetleme ekibi önerilere uyumu denetler.	UKAP- Birleşik Krallık Öneri Heyeti var		Ulusal uzman heyeti var Kendi hekimi (doğrudan sağlık otoritesi ile bağlantı kuran- resertifkasyon için yıllık testleri yapılır)
Hastanın rutin bilgilendirilmesi	Hayır	Hayır	Tanımlanmamış	Hayır	Hayır	Tanımlanmamış	Tanımlanmamış

## Kan ve Vücut Sıvıları ile Bulaşan Enfeksiyonlar

açısından yüksek endemik bölgelerde doğmuş veya yaşamış sağlık çalışanının HBsAg ve Anti-HBc göstergelerinin değerlendirilmesini önermektedir. Yine bu rehberde çalışanın HBV durumu netleşinceye kadar bulaşma riski içeren uygulamalarına kısıtlama getirilmesi gerektiği de vurgulanmaktadır. Kanada ve İngiltere rehberi HBV ile karşılaşmamış sağlık çalışanı aşılanmadıysa yıllık taramalara devam edilmesini ve bu çalışanın HBV açısından bulaşma riski olduğu durumlarda test tekrarının yapılmasını önermektedir. Avusturalya rehberi bulaşma açısından riskli girişimleri uygulayan çalışanların en az üç yılda bir HBV, HCV ve HIV açısından izlenmesini önermektedir<sup>22,23</sup>.

**Aşılama:** Tüm rehberlerde HBV ile karşılaşmamış sağlık çalışanlarının aşılanması önerilmekte, aşı yaptırmayan sağlık çalışanları için CDC bu kişilerin bir beyan doldurmasını talep etmektedir. Avrupa rehberi bu çalışanın bazı kısıtlamalarla karşılaşacağına kendisine bildirilmesini önermektedir<sup>24</sup>.

**Aşılama sonrası Anti-HBs kontrolü:** Son dozdan 1-2 ay sonra önerilmekte, CDC ve Avrupa rehberleri bağışıklık için Anti-HBs titresinin >10mIU/ml olması gerektiğini vurgulamaktadır. Avrupa rehberleri bu sınırı kabul etmekle birlikte titrenin >100mIU/ml olmasının bulaşma açısından riskli tıbbi girişimler açısından daha güvenli olduğunun da altını çizmektedir. Aşıya yanıtız olan olgularda CDC rehberi altıncı doza kadar aşılama ve kontrol önerirken, Avrupa rehberleri bu olgulara HBsAg ve Anti-HBc bakılması gerektiğini hatırlatmaktadır. Aşılama ve kontrol sürecinde, bulaşma açısından riskli girişimlerde herhangi bir kısıtlama tanımlanmamıştır.

**Enfekte sağlık çalışanında izlem:** HBV ile enfekte sağlık çalışanları için Amerikan Cerrahi Derneği dışında tüm rehberlerde altı ayda bir HBV-DNA bakılması önerilmekte, İngiltere rehberi eğer kontroller yapılmadıysa riskli girişimlerde kısıtlama yapılması gerektiğinin altını çizmektedir. Enfekte sağlık çalışanı tedavi alıyorsa Kanada rehberi 3-6 ay, Avrupa rehberi 6-12 ay sonra ve İngiltere rehberi bir yıl sonra HBV-DNA bakılmasını önermekte; Kanada rehberi 3-6 ayda bir, İngiltere rehberi en az altı ayda bir HBV-DNA ile izlemin sürdürülmesi gerektiğini vurgulamaktadır. Avrupa rehberi bulaşma açısından riskli tıbbi girişimleri uygulayan çalışanın üç ayda bir HBV-DNA ile kontrol edilmesini önermektedir. İngiltere rehberinde bu izlemde HBV DNA'nın <200 IU/ml olması ve 60-200 IU/ml olduğu takdirde HBV-DNA'nın 10 gün sonra tekrarlanması gerektiği belirtilmiştir. Bulaşma açısından riskli işlemler HBV-DNA <200 IU/ml oluncaya kadar kısıtlanmaktadır<sup>25</sup>.

**Viral yük için eşik değerler:** CDC, SHEA ve Kanada rehberlerinde enfekte sağlık çalışanının bulaşma açısından riskli girişimleri uygulayabilmesi için viral yük eşik değeri 1000IU/ml; İngiltere ve Avusturalya

rehberlerinde 200IU/ml olarak tanımlanmıştır. Amerikan Cerrahi Derneği bu tür değerlendirmeleri ilgili uzmanlık dernekleri rehberlerine bırakmıştır. Avrupa ülkelerinde benzer ancak farklı sınırlar tanımlanmıştır (1000 GE/ml gibi tanımlar da vardır-1000IU/ml yaklaşık 5000 GE/ml)<sup>3,22</sup>.

**Bulaşma açısından riskli işlemlerde kısıtlama:** Güncel rehberlerde, bulaşma açısından riskli tıbbi girişimler öncesi tarama, virüsle karşılaşmamış olanların aşılanması, enfekte ise izlem ve tedavi, bu işlemleri uyguladığı sürece sağlık çalışanının izlenmesi ve kısıtlamaların yukarıdaki algoritmalara göre yerel ve merkezi sağlık otoritelerince tanımlanan "Öneri Kurulları" ile izlenmesi ve denetlenmesi önerilmektedir.

### Uzman Değerlendirme Heyeti önerileri:

CDC'ye göre heyet; sağlık çalışanının aile hekimi, enfeksiyon hastalıkları uzmanı, tıbbi girişimler ile ilgili/yetkili bir sağlık çalışanı, yerel sağlık otoritesi ve enfeksiyon kontrol komitesini içermelidir<sup>23</sup>.

SHEA ise; sağlık çalışanının aile hekimi, sağlık epidemiyoloğu, enfeksiyon hastalıkları uzmanı/hepatolog, meslek hastalığı uzmanı, kurum yöneticisi, yerel sağlık otoritesi, insan kaynakları uzmanı ve hukuk/etik uzmanından oluşan bir kurulun önerilerinin dikkate alınması gerektiğini vurgulamaktadır<sup>3</sup>.

Amerikan Cerrahi Derneği'ne göre; yüksek viral yük ve HBeAg pozitifliğinde, kan ve vücut sıvıları ile bulaşan enfeksiyon hastalıkları konusunda deneyimli bir enfeksiyon hastalıkları uzmanı ve cerrahın önerileri doğrultusunda karar verilmesi gerektiğini ifade etmektedir<sup>26</sup>.

Avusturalya'da ise mevcut Ulusal Uzman Heyeti sağlık çalışanının kendi hekiminin doğrudan sağlık otoritesi ile bağlantılı çalışmasını öngörmüş olup yıllık periyotlarla enfekte çalışanı izlemektedir.

Kanada rehberi bu heyetin yerel ve bölgesel sağlık otoritesi düzeyinde oluşturulması gerektiğini vurgulamakta, heyetin güvenilir ve yetkin olması konusunda gerekli sağlık politikalarının belirlenmesinin de öneminin altını çizmektedir. Rehberde sağlık çalışanının bildirim, izlem ve denetlemesinin bu heyet tarafından yapılması gerektiğine işaret edilmektedir.

**Hastanın enfekte sağlık çalışanı konusunda bilgilendirilmesi:** CDC, SHEA, Kanada, İngiltere enfekte sağlık çalışanının durumu ile ilgili önceden hastaya bilgi verilmesinin gerekli olmadığını belirtmekle birlikte, Amerikan Cerrahi Derneği, Avrupa ve Avusturalya rehberlerinde bu konuyla ilgili görüş bildirilmemektedir.

### Sağlık Çalışanı ve HCV (Tablo VI)

CDC genel olarak HCV ile enfekte sağlık çalışanının tedavi edilmesini ve kişinin olgu bazında HCV rehberlerine göre yönetilmesini önermektedir.

**Tablo VI.** Hepatit C virüsü ile enfekte sağlık çalışanının yönetimi için rehber önerileri

	SHEA <sup>3,24</sup> 2010, 2022	ACS <sup>26</sup> 2004	Kanada <sup>15</sup> 2019	İngiltere <sup>27</sup> 2021	Avrupa <sup>1,28,29</sup> 2003, 2008, 2011	Avusturya <sup>30</sup> 2019
Tarama	RİG III yapmadığı sürece hasta bakımı engellenemez. Madde kullanımı olan SÇ bilinmeli	Tüm cerrahların HCV durumları bilinmelidir	RİG yapan SÇ Anti-HCV durumu bilinmelidir. Pozitiflere HCV RNA testi yapılır	RİG yapan SÇ Anti-HCV durumu bilinmelidir. Pozitiflere HCV RNA testi yapılır.	Tüm SÇ'nin tarama yaptırması (özellikle RİG uygulayanların) desteklenmelidir	Tüm SÇ'nin tarama yaptırması desteklenmelidir. RİG yapanlar en az 3 yılda bir KVSBE açısından izlenmelidir
İzlem	Enfekte SÇ hekimi tarafından tedavi edilir	Tanımlanmamış	Enfekte SÇ hekimi tarafından tedavi edilir	Negatiflere herhangi bir risk tanımlamadıkları sürece rutin izlem önerilmez	Enfekte SÇ hekimi tarafından tedavi edilir	Enfekte SÇ hekimi tarafından tedavi edilir
Viral yük sınırı	2000IU/mL	Tanımlanmamış	Tanımlanmamış	Tanımlanmamış	Tanımlanmamış	Tanımlanmamış
İşlemlerde kısıtlama	SÇ RİG III uygulamalarını HCV RNA saptanamaz duruma geldiğinde tekrar yapabilir	Tanımlanmamış	SÇ RİG uygulamalarını HCV RNA saptanamaz duruma geldiğinde tekrar yapabilir <sup>1</sup>	A-HCV pozitif ve HCV RNA negatif SÇ'na kısıtlama yoktur. Enfekte SÇ RİG uygulamalarını HCV RNA saptanamaz duruma geldiğinde tekrar yapabilir <sup>1</sup>	Tanımlanmamış	RİG için HCV RNA negative olmalıdır. Enfekte SÇ'nin tedavi sonrasında 3 ay ara ile yapılan HCV RNA testleri negatif olmalıdır.
Uzman değerlendirme heyeti önerisi	*Kendi hekimi *Sağlık epidemiyoloğu *Enfeksiyon Hastalıkları Uzmanı <sup>2</sup> /hepatolog <sup>2</sup> *Meslek Hastalığı uzmanı *Kurum yönetimi *Yerel sağlık otoritesi *İnsan kaynakları uzmanı *Hukuk/etik uzmanı	* KVSBE konusunda bilgili Enfeksiyon Hastalıkları Uzmanı ve bir Cerrah	Yerel/bölgesel otorite düzeyinde oluşturulur	UKAP- Birleşik Krallık Öneri Heyeti var		Ulusal uzman heyeti var Kendi hekimi (doğrudan sağlık otoritesi ile bağlantı kuran- resertifikaasyon için yıllık testleri yapılır)
Hastanın rutin bilgilendirilmesi	Hayır	Tanımlanmamış	Hayır	Hayır	Tanımlanmamış	Tanımlanmamış

**Tarama:** SHEA rehberinde enfekte sağlık çalışanının bulaşma açısından riskli işlemler yapmadığı sürece hasta bakımı konusunda bir kısıtlama tanımlanmamıştır. Ancak rehberde özellikle damar içi madde kullanımı olan çalışanın bilinmesinin önemli olduğu da vurgulanmaktadır. ACS rehberi tüm cerrahların HCV durumlarının bilinmesi gerektiğinin altını çizirken; Kanada rehberi riskli işlemleri yapan sağlık çalışanlarının HCV RNA ile taranmasını gerekli kılmıştır. Buna karşın İngiltere rehberi bulaşma açısından risk taşıyan tıbbi girişimleri uygulayan çalışanın Anti-HCV ile taranmasının, pozitif bulunanlara HCV RNA bakılmasının yeterli olacağını belirtmektedir. Avrupa ve Avusturya rehberleri de tüm sağlık çalışanlarının taranmasını rehberi riskli rehberi riskli işlemleri uygulayan çalışanın en az üç yılda bir HBV, HCV ve HIV açısından izlenmesini önermektedir.

**Viral yük için eşik değerler:** Sadece SHEA rehberi bulaşma riski taşıyan tıbbi işlemlerin uygulanabilmesi için enfekte sağlık çalışanında HCV RNA için 2000 IU/ml üst sınırını tanımlamıştır. Muhtemelen HCV tedavisinin son yıllardaki başarısı nedeni ile diğer rehberler herhangi bir eşik değer belirtmemişlerdir.

**İzlem:** Rehberler HCV ile enfekte sağlık çalışanının tedavi edilmesi gerekliliğini ön plana çıkarmakta olup, riskli bir durum tanımlanmadığı sürece rutin izlem önermemektedirler.

**Bulaşma açısından riskli işlemlerde kısıtlama:** SHEA, Kanada ve İngiltere rehberlerine göre sağlık çalışanı bu girişimlere HCV tedavisi sonlandıktan 12 hafta sonra hala HCV RNA negatif ise tekrar başlayabilir. İngiltere rehberi Anti-HCV pozitif ve HCV RNA negatif saptanan sağlık çalışanına işlemlerde herhangi bir kısıtlama yapılmasının gerekli olmadığını belirtmektedir. İngiltere riskli işlemleri uygulayan çalışanın HCV RNA'sının mutlaka negatif olması gerektiğini ve tedavi sonrasında üçüncü ay yapılan HCV RNA'nın negatif olması durumunda işlemlere geri dönebileceğini vurgulamaktadır. Rehberde kısıtlaması kaldırılan bu kişilerin tedavi sonrası altıncı ayda bir kez daha HCV RNA bakılarak tetkik edilmesi gerektiğinin de altı çizilmektedir.

**Uzman Değerlendirme Heyeti önerileri:** HBV için yapılan önerilerin aynısıdır.

**Hastanın enfekte sağlık çalışanı konusunda bilgilendirilmesi:** SHEA, Kanada, İngiltere gerekli olmadığını belirtmekle birlikte; Amerikan Cerrahi Derneği, Avrupa ve Avusturya rehberlerinde bu konu tanımlanmamıştır<sup>27,28</sup>.

#### Sağlık Çalışanı ve HIV (Tablo VII)

**Tarama:** SHEA rehberinde HIV ile enfekte sağlık çalışanı ile ilgili bulaşma açısından riskli işlemler yapmadığı sürece hasta bakımı konusunda bir kısıtlama tanımlanmamaktadır. Kanada ve Avrupa

## Kan ve Vücut Sıvıları ile Bulaşan Enfeksiyonlar

**Tablo VII.** HIV ile enfekte sağlık çalışanının yönetimi için rehber önerileri

	SHEA <sup>3,24</sup> 2010, 2022	ACS <sup>26</sup> 2004	Kanada <sup>15</sup> 2019	İngiltere <sup>27</sup> 2021	Avrupa <sup>1,28,29</sup> 2003, 2008, 2011	Avusturya <sup>30</sup> 2019
Tarama	RİG III yapmadığı sürece hasta bakımı engellenemez		RİG yapan SÇ HIV durumunu bilmelidir	RİG yapan SÇ Anti-HIV durumunu bilmelidir. Pozitiflik durumunda doğrulama testleri ve viral yük (12 haftada bir) bakılmalıdır.	RİG girişimi yapan SÇ'nin HIV durumu bilinmelidir	Tüm SÇ'nin tarama yaptırması desteklenmelidir
İzlem	Enfekte SÇ altı ayda bir HIV RNA bakılır			Enfekte SÇ'nin 3 ayda bir viral yükü takip edilir (testleri yapılmadıysa RİG kısıtlanır).		RİG yapanlar en az 3 yılda bir KVVSBE açısından izlenmelidir
Viral yük sınırı	200 kopya/mL (tek sonuç yeterli değil)	400 kopya/mL'ye kadar kabul edilebilir		200-1000 kopya/mL		200 kopya/mL
İşlemlerde kısıtlama				SÇ RİG uygulamalarını, tedavi tamamlandıktan sonra en az iki kez, viral yük <200 kopya/ml saptanırsa yapabilir.		RİG için HIV RNA < 200 kopya/mL olmalıdır
Uzman değerlendirme heyeti önerisi	*Kendi hekimi *Sağlık epidemiyoloğu *Enfeksiyon Hastalıkları Uzmanı <sup>3</sup> *Meslek Hastalığı uzmanı *Kurum yönetimi *Yerel sağlık otoritesi *İnsan kaynakları uzmanı *Hukuk/etik uzmanı		Yerel/bölge esel otorite oluşturulur	Enfekte SÇ'leri UKAP kriterlerine göre periyodik olarak izlenir		Ulusal uzman heyeti var Kendi hekimi (doğrudan sağlık otoritesi ile bağlantı kurar)
Hastanın rutin bilgilendirilmesi	Tanımlanmamış	Tanımlanmamış	Hayır	Hayır	Tanımlanmamış	Tanımlanmamış

rehberleri de riskli işlemleri yapan tüm çalışanların Anti- HIV durumunun bilinmesi gerektiğini belirtmektedir. İngiltere rehberi ise bu girişimleri uygulayan sağlık çalışanlarının Anti-HIV ile taranmasını pozitif olanların ileri tetkiklerinin yapılmasını ve viral yük düzeylerinin üç ayda bir bakılmasını önermektedir. Benzer şekilde Avusturya rehberi de tüm sağlık çalışanlarının HIV taramasının gerektiğini vurgulamaktadır.

**Viral yük için eşik değerler:** SHEA ve Avusturya rehberleri sağlık çalışanının riskli girişimleri uygulayabilmesi açısından HIV-RNA için 200 kopya/ml üst sınırını tanımlamış olmakla birlikte; SHEA tek sonucun yeterli olmayacağını altını çizmektedir. İngiltere rehberi eşik değeri 200-1000 kopya/ml olarak tanımlamış olup; ACS rehberi ise <400 kopya/ml'nin altındaki değerlerin risksiz olacağını vurgulamıştır. Avrupa ve Kanada rehberlerinde net bir eşik değeri tanımlanmamıştır<sup>29</sup>.

**İzlem ve bulaşma açısından riskli işlemlerde kısıtlama:** SHEA rehberi HIV ile enfekte sağlık çalışanının altı ayda bir, İngiltere rehberi ise üç ayda bir taranması gerektiğini belirtmiş olup İngiltere rehberine göre kontroller yapılmadığı sürece bulaşma açısından risk taşıyan tıbbi uygulamalar kısıtlanmaktadır. Sağlık çalışanının bu uygulamaları tedaviden 3-4 ay sonra viral yük en az iki kez <200 kopya/ml saptandığında tekrar yapabileceği de öngörülmektedir. Kısıtlamanın kaldırılması için viral yük 50-200 kopya/ml ise 10 gün sonra testin tekrarlanması ve 200-1000 kopya/ml ise üç ay ara ile iki testin <200 kopya/ml çıkması gerektiği

vurgulanmaktadır. Yine İngiltere rehberi, vakaların %2-5'inde görülen ve tedavi gerekmeyen uzun dönem ilerleme göstermeyen olgularda "long term non-progressor – elite controller" (Özel kontrol grupları) üç ayda bir izlem gerektiğini ve üç kez <200 kopya/ml saptanması halinde sağlık çalışanının bu işlemlere geri dönebileceğini ayrıca belirtmektedir.

**Uzman Değerlendirme Heyeti önerileri:** SHEA, Kanada ve Avusturya önerileri HBV ve HCV için yapılan önerilerin aynısıdır. İngiltere sağlık çalışanının var olan UKAP – OHR (Occupational health monitoring register of blood borne virus infected healthcare workers) kriterlerine göre izlenmesi gerektiğini belirtmektedir<sup>30</sup>.

**Hastanın enfekte sağlık çalışanı konusunda bilgilendirilmesi:** Kanada ve İngiltere rehberleri hastaların HIV ile enfekte sağlık çalışanı konusunda önceden bilgilendirilmesinin gerekli olmadığını belirtmekle birlikte; SHEA, ACS, Avrupa ve Avusturya rehberlerinde bu konu tanımlanmamıştır<sup>28</sup>.

### Haklar ve Gizlilik

Kan ve vücut sıvıları ile bulaşan hastalıklar ile enfekte sağlık çalışanının uzman heyetlerce değerlendirilmesi gizlilik çerçevesinde yapılmalıdır. Bu heyetlerin çalışanın kişisel haklarını koruyacak şekilde görev yapması gereklidir. Yazışmalar gizli olmalı, raporlar kilitli olarak saklanmalı ve belgelere erişim kısıtlanmalıdır. Tüm süreçlerde sağlık çalışanının

kişisel sağlık bilgilerinin ve mahremiyetinin korunması son derece önemlidir.

Yöneticiler, kan ve vücut sıvıları ile bulaşan virüslerle enfekte çalışanın statü ve haklarının korunmasını ve atılan adımların uygulanabilir olmasına dikkat etmelidirler. Bulaşma açısından riskli girişimlerden kısıtlanan ve kısıtlılığı devam eden sağlık çalışanları için kurumda uygun alternatif görevler ve buna yönelik eğitim olanakları sağlamak açısından gerekli adımlar atılmalı ve mecburi durumlarda erken emeklilik ihtimalleri de değerlendirilmelidir.

İngiltere rehberi örnek alımı için kimlik onayı yapılmış örnek (IVS) terimini kullanmaktadır, buna göre sağlık çalışanı;

- Fotoğraflı bir kimlik göstermelidir.
- Kan örneği, Çalışan Sağlığı Merkez’inde alınmalıdır
- Kan örneği, laboratuvara sağlık çalışanın kendisi ile gönderilmemelidir.
- Sonuç raporlanırken örnek alınma zamanı ve çalışılan örnek zamanının uygunluğu kontrol edilmelidir. Sonuç verme süresi özellikle HIV için 14 günü geçmemelidir.

İngiltere rehberi yine testin uygulanma yeri olarak İngiltere’de akredite olan laboratuvarları zorunlu kılmaktadır.

---

## Kan ve Vücut Sıvıları İle Bulaşan Virüslerle Koenfeksiyon

Bulaşma açısından riskli tıbbi girişimleri uygulayan sağlık çalışanlarında HIV, HCV ve HBV ile koenfeksiyon varlığında her üç virüs için gerekli önerilerin hepsine ait kriterlere uyulmalıdır.

---

## Enfekte Sağlık Çalışanı İle Hastanın Riskli Teması

Alınan önlemlere rağmen hastanın, enfekte sağlık çalışanın kanı ile riskli bir teması olduysa, çalışanın izlemi kurum içinde tanımlanmış adımlara göre yapılmalıdır. Hastaya gerek bulaşma riski ile ilgili gerekse uygulanacak olan protokol ile ilgili bilgiler detaylı olarak ve ivedilikle verilmelidir.

---

## Sonuç

Hastane ortamında hem sağlık çalışanları hem de hastalar kanla bulaşabilecek etkenlerden HBV, HCV ve HIV açısından risk altındadır. Kan ve vücut sıvıları ile bulaşan viral etkenlerle enfekte çalışanın tıbbi girişimler sırasında uyguladığı koruyucu önlemler ve viral yük düzeyi bulaşma riskini etkilemektedir.

Elimizdeki mevcut verilerle sağlık çalışanından hastaya bu etkenlerin bulaşı ülkemiz açısından önemli bir sorun olarak görünmese de gerçekleştiğinde yol açacağı kaygılar göz önüne alındığında hasta ve çalışan güvenliğine yönelik önlemler arttırılmalıdır. Her üç etkenin klinik olarak sessiz seyredabiliyor olması, sağlık personelinde düzenli serolojik taramalar için yasal bir zorunluluk olmayışı, mesleki yaralanma bildirimlerindeki yetersizlikler ülkemizde sağlık çalışanından hastaya bulaş ihtimalinin dikkate alınması gereken bir konu olduğunu düşündürmektedir.

Uluslararası rehberlere baktığımızda; HBV, HCV ve HIV ile enfekte sağlık çalışanlarının uygulayabilecekleri invaziv girişimler açısından değerlendirilmesi, gerektiğinde kısıtlamaların yapılması açısından belirlenmiş net kriterler olduğu ve bu kriterlerin ulusal sağlık otoritelerince de denetlendiği göze çarpmaktadır. Bu rehberlerde her üç etken için de invaziv uygulamalarda riskin olmadığı ya da minimal düzeyde olduğu viral yük eşik değerleri de yer almaktadır.

Ülkemizde de enfekte sağlık çalışanından kan ve vücut sıvıları ile hastalara bulaşan enfeksiyon etkenleri açısından riskli invaziv girişimlerin tanımlanması, bu işlemlerin gerekli durumlarda kısıtlanmasına yönelik kriterlerin ve kısıtlamanın kaldırılması için gereken viral yük eşik değerlerinin belirlenmesi gerekmektedir. Bu kriterler alanlarında yetkin uzmanlardan oluşan heyetlerce ülkemizin durumuna ve gereksinimlerine göre yapılandırılmalıdır. Enfekte sağlık çalışanın statü ve haklarının korunması ve alınacak önlemlerin uygulanabilir olması önemlidir. Değerlendirmeler sürecinde en önemli konu sağlık çalışanın mahremiyet hakları ve kayıtların gizliliğidir. Değerlendirilen rehberlerde hastaların enfekte sağlık çalışanın durumu hakkında rutin olarak bilgilendirilmesi önerilmemektedir. Ancak risk içeren yaralanmalar gerçekleştiğinde hem hasta hem de sağlık çalışanı bilgilendirilerek izleme alınmalıdır.

Uluslararası rehberler, ülkemiz verileri ve mevcut durum gözden geçirilerek konuyu tüm yönleri ile ele alacak; ilgili meslek örgütlerimizin ortak görüşünü içeren bir kılavuzun hazırlanması gerek sağlık çalışanlarının gerekse hastaların riskini azaltarak, sağlık hizmetinin kalitesini de arttıracaktır.

### Etik Kurul Onay Bilgisi:

Çalışma derleme makale olması nedeniyle etik kurul iznine gerek yoktur.

### Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: E.Ü.E., A.Z, H.E.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: E.Ü.E., A.Z, H.E.

### Destek ve Teşekkür Beyanı:

Bu makale çalışmasının sürecinde herhangi bir finansal kuruluş tarafından destek sağlanmamıştır.

### Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.



### Kaynaklar

1. Deuffic-Burban S, Delarocque-Astagneau E, Abiteboul D, Bouvet E, Yazdanpanah Y. Blood-borne viruses in health care workers: prevention and management. *Journal of Clinical Virology*. 2011;52(1):4-10.
2. Mengistu DA, Tolera ST, Demmu YM. Worldwide prevalence of occupational exposure to needle stick injury among healthcare workers: a systematic review and meta-analysis. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*. 2021;2021.
3. Henderson DK, Dembry L, Fishman NO, Grady C, Lundstrom T, Palmore TN, et al. SHEA guideline for management of healthcare workers who are infected with hepatitis B virus, hepatitis C virus, and/or human immunodeficiency virus. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2010;31(3):203-32.
4. Rapiti E, Prüss-Üstün A, Hutin YJ. Sharps injuries: assessing the burden of disease from sharps injuries to health-care workers at national and local levels: Geneva.; 2005.
5. Derya K. Sağlık Çalışanlarından Hastalara Bulaşan Enfeksiyonlar ve Korunma. *Türkiye Klinikleri*. 2015; J Inf Dis-Special Topics(8):69-80.
6. Thomas D, Zoulim F. New challenges in viral hepatitis. *Gut*. 2012;61(Suppl 1):i1-i5.
7. Organization WH. Prevention and control of viral hepatitis infection: framework for global action. *World Health Organization*; 2012.
8. Ott J, Stevens G, Groeger J, Wiersma S. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine*. 2012;30(12):2212-9.
9. UYSAL A, UYSAL S. Bir Hepatit B Çerçevesi. *Ortadoğu Medical Journal/Ortadoğu Tıp Dergisi*. 2014;6(1).
10. Boşnak VK, Karaoğlu İ, Namıduru M, Şahin A. Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi sağlık çalışanlarında hepatit B, hepatit C ve HIV seroprevalansı. *Viral Hepatitis Journal*. 2013;19(1):11-4.
11. Barut HŞ, Günel Ö. Dünyada ve ülkemizde hepatit C epidemiyolojisi. *Klinik Dergisi*. 2009;22(2):38-43.
12. Şengöz G, Pehlivanoğlu F. İnsan Bağışıklık Eksikliği Virüsü/Edinsel İmmün Yetmezlik Sendromu: Dünyada ve Türkiye'de Epidemiyolojik değişimler. *Medical Bulletin of Haseki/Haseki Tıp Bulteni*. 2017;55(4).
13. Mermut G, Erdem HA, YILDIRIM Ç, Yamazhan T, TAŞBAKAN Mİ, Altuğlu İ, et al. Diş Hekimliği Fakültesi çalışanlarının hepatit A, hepatit B, hepatit C ve HIV enfeksiyonu yönünden değerlendirilmesi. *Ege Tıp Dergisi*. 2020;59(1):22-7.
14. BEKÇİBAŞI M, ÜZEL A. SAĞLIK ÇALIŞANLARINDA HEPATİT A, HEPATİT B, HEPATİT C VE HIV İNFEKSİYONU SEROPREVALANSI. *Ankem Derg.* 2016;30(3):97-101.
15. Ogunremi T, Defalco K, Johnston B, Vearncombe M, Joffe A, Cleghorn B, et al. HIV: Preventing transmission of bloodborne viruses from infected healthcare workers to patients: Summary of a new Canadian Guideline. *Canada Communicable Disease Report*. 2019;45(12):317.
16. Mallolas J, Arnedo M, Pumarola T, Erice A, Blanco JL, Martínez E, et al. Transmission of HIV-1 from an obstetrician to a patient during a caesarean section. *AIDS*. 2006;20(2):285-7.
17. Ross RS, Viazov S, Roggendorf M. Phylogenetic analysis indicates transmission of hepatitis C virus from an infected orthopedic surgeon to a patient. *Journal of medical virology*. 2002;66(4):461-7.
18. Enfield KB, Sharapov U, Hall KK, Leiner J, Berg CL, Xia G-I, et al. Transmission of hepatitis B virus from an orthopedic surgeon with a high viral load. *Clinical infectious diseases*. 2013;56(2):218-24.
19. Perry JL, Pearson RD, Jagger J. Infected health care workers and patient safety: a double standard. *American journal of infection control*. 2006;34(5):313-9.
20. Altıok M, Kuyurtar F, Karaçorlu S, Ersöz G, Erdoğan S. Sağlık çalışanlarının delici kesici aletlerle yaralanma deneyimleri ve yaralanmaya yönelik alınan önlemler. 2009.
21. SUNTUR BM, UĞURBEKLER A. Üçüncü basamak bir hastanede sağlık çalışanlarında kesici-delici alet yaralanmalarının değerlendirilmesi. *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*.13(1):1-7.
22. Schillie SF, Murphy TV, Sawyer M, Ly K, Hughes E, Jiles R, et al. CDC guidance for evaluating health-care personnel for hepatitis B virus protection and for administering postexposure management. 2013.
23. Control CfD, Prevention. Updated CDC recommendations for the management of hepatitis B virus-infected health-care providers and students. *MMWR Recommendations and reports: Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports*. 2012;61(RR-3):1-12.
24. Henderson DK, Dembry L-M, Sifri CD, Palmore TN, Dellinger EP, Yokoe DS, et al. Management of healthcare personnel living with hepatitis B, hepatitis C, or human immunodeficiency virus in US healthcare institutions. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2022;43(2):147-55.
25. Lewis JD, Enfield KB, Sifri CD. Hepatitis B in healthcare workers: Transmission events and guidance for management. *World J Hepatol*. 2015;7(3):488-97.
26. Statement on the Surgeon and Hepatitis. *American College of Surgeons*. April 1, 2004. <https://www.facs.org/about-acs/statements/the-surgeon-and-hepatitis> (erişim 22.05.2022).
27. Integrated guidance on health clearance of healthcare workers and the management of healthcare workers living with bloodborne viruses (hepatitis B, hepatitis C and HIV). *UK Advisory Panel for Healthcare Workers Living with Bloodborne Viruses (UKAP)*. UK Health Security Agency, November 2021. [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/1033571/Integrated\\_guidance\\_for\\_management\\_of\\_BBV\\_in\\_HCW\\_November\\_2021.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1033571/Integrated_guidance_for_management_of_BBV_in_HCW_November_2021.pdf) (erişim 22.05.2022)
28. Gunson RN, Shouval D, Roggendorf M, Zaaier H, Nicholas H, Holzmann H, de Schryver A, Reynders D, Connell J, Gerlich WH, Marinho RT, Tsantoulas D, Rigopoulou E, Rosenheim M, Valla D, Puro V, Struwe J, Tedder R, Aitken C, Alter M, Schalm SW, Carman WF; European Consensus Group. Hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) infections in health care workers (HCWs): guidelines for prevention of transmission of HBV and HCV from HCW to patients. *J Clin Virol* 2003;27(3):213-30. doi: 10.1016/s1386-6532(03)00087-8. PMID: 12878084.
29. FitzSimons D, François G, De Carli G, Shouval D, Prüss-Ustün A, Puro V, Williams I, Lavanchy D, De Schryver A, Kopka A, Neube F, Ippolito G, Van Damme P. Hepatitis B virus, hepatitis C virus and other blood-borne infections in healthcare workers: guidelines for prevention and management in industrialised countries. *Occup Environ Med* 2008;65(7):446-51. doi: 10.1136/oem.2006.032334. PMID: 18562683.
30. Australian national guidelines for the management of healthcare workers living with bloodborne viruses and healthcare workers who perform exposure-prone procedures at risk of exposure to bloodborne viruses. *Australian Department of Health website*. <https://www1.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/cda-cdna-bloodborne.htm> . Published 2018, updated 2019. (erişim 22.05.2022).



# CİLT 48 KONU DİZİNİ

## SAYI 1

Adrenal Myelolipom: Adrenal Bezin Nadir X Bir Tümörü, 107  
Aloe Vera'nın Rinitis Medikamentoza'da Nazal Mukoza Üzerine Etkisi: Deneysel Çalışma, 71  
Bilgisayarlı Tomografi Eşliğinde Transtorasik İnce İğne Aspirasyon Biyopsilerinde Pnömotoraks Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi, 91  
Ependimoma ve Anaplastik Ependimoma Olgularında Sağkalım Belirleyicileri, 13  
Erkek Infertilitesinde Güncel Semen Biyobelirteçleri, 121  
Farklı Likefaksiyon Sıcaklıklarının Semen Osmolalitesi ve Sperm Canlılığı Üzerine Etkileri, 77  
Gebelik ve Kronik Miyeloid Lösemi, 111  
Hiperkalseminin Nadir Bir Nedeni: Akut Adrenal Yetmezlik, 99  
İntraoperatif Dönemde Lateral Pozisyonda Çift Lümenli Tüp Entübasyonu, 103  
Karpal Tünel Cerrahisinde Mini İnsizyonun Sınırlı İnsizyondan Üstün Olduğuna Dair Herhangi Bir Kanıt Var mı?, 53  
Kasık Ağrısı ile Prezente Olan Kadın Sporcuda Görülen Multiple Stres Kırığı: Olgu Sunumu, 107  
Kurkuminin Ishikawa Hücre Hattında Canlılık ve Apoptoz Üzerindeki Etkileri, 59  
Low Anterior Rezeksiyon Yapılan Hastalarda Hayat Kalitesi, 31  
Lumbosakral Lipomların Cerrahi Tedavisi- Klinik Deneyimimiz, 49  
Meme Kanseri Hastalarında Tiroid Kanseri Açısından Risk Artışı Var mıdır? Retrospektif Tek Merkez Deneyimi, 1  
Metastatik Endometrioid Endometrial Karsinom Hastalarında Tedavi Seçeneklerinin Sağkalım Üzerine Etkisi, 37  
Palindromik Romatizma Tanılı Hastaların Klinik Özellikleri: Seropozitif ve Seronegatif Hastalar Arasında Fark Var mı?, 25  
Patolojik Humerus Kırığı olan Erişkin Hastaların Tedavisi: Tek Merkez Deneyimi, Retrospektif Çalışma, 43  
Psöriatik Artrit Alt Tiplerinde Metabolik Sendrom Sıklığı ve Kardiyovasküler Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi, 5  
Sfingolipidoz Tanısı ile İzlediğimiz Olguların Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi, 65  
Sistemik Skleroz İlişkili İnterstiyel Akciğer Hastalığında Tedavi Yanıtını İzlemede Bilgisayarlı Tomografiye Dayalı Yeni Parametreler, 83  
Total Kolesterol, HDL-kolesterol, Trigliserid, Hesaplanmış LDL-kolesterol ve HDL dışı kolesterol için Ölçüm Belirsizliği, 19

## SAYI 2

Covid-19 Pnömoni Sonrası 3. Ay Kısa Dönem Akciğer Bulgularının Bilgisayarlı Tomografi ile Değerlendirilmesi: Retrospektif Çalışma, 209  
Çocuklarda ve Ergenlerde Beden Kitle İndeksi, Duygusal-Davranışsal Sorunlar ve Prososyal Davranışlar Arasındaki İlişki, 131  
Çocukluk Çağı Kafa Travmalarında Kan Glukoz Düzeyi ve Vücut Sıcaklığının Prognoza Etkisi, 137  
Dejeneratif Lomber Hastalıklarda Uygulanan Spinal Enstrümantasyon Sonrası Gelişen Komşu Segment Dejenerasyonu: İnsidans ve Risk Faktörleri, 225  
Femoral Arter: Disfonksiyonel Arteriovenöz Fistüllerin Anjiyografik Tedavisinde Alternatif Bir Kanülasyon Lokalizasyonu. Tek Merkez Deneyimi, 143  
İntratekal Gadolinyumlu Manyetik Rezonans Myelografide THRIVE Sekansının Katkısı, 249  
Karbonik Anhidraz-IX Enziminin Asetazolamid ile İnhibisyonunun Glutasyon Redüktaz ve Glutasyon Peroksidaz Aktiviteleri Üzerine Olan Etkisinin İncelenmesi, 161  
Kısa Abstinens Süresiyle Ardışık Ejakülasyonun Sperm Kromatin Bütünlüğü ve Antioksidan Aktiviteye Etkisi, 175  
Kortikosteroid Tedavisi Sonrası Otizm Spektrum Bozukluğu Bulguları Düzelen Bir Landau-Kleffner Sendromu Olgusu, 265  
Kronik Böbrek Hastalığı Olan Romatoid Artrit Hastalarında Biyolojik Tedavi Kullanımı: Tek Merkezli Retrospektif Çalışma, 203  
Metastatik Yumuşak Doku Sarkomlarında Trabektedin Kullanımının Retrospektif Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi, 155  
Metimazol ile Oluşturulan Sıçan Hipotiroidi Modelinde Kognitif Fonksiyonlar, Anksiyete ve Depresyon Benzeri Davranışların Değerlendirilmesi: Pilot Çalışma, 147  
Nadir Bir Hastalık Olan Tekrarlayan Polikondrit İle Takip Ettiğimiz Hastalarımızın Klinik Özellikleri: Tek Merkez Deneyimi, 167  
Otizm Spektrum Bozukluğu Tanılı Çocukların Ebeveynlerinde Yaşam Kalitesi, Kaygı, Depresyon Düzeyleri ve İlişkili Faktörler, 217  
Prostat Kanseri Kök Hücrelerinde Zoledronik Asit Tedavisinin Hücre Adezyon Moleküllerine Etkisi, 197  
Relaps/Refrakter Hodgkin Lenfoma Hastalarının Otolog Hematopoetik Kök Hücre Nakil Sonuçları ve Risk Faktörü Etkilerinin Retrospektif Değerlendirilmesi, 231  
Sistemik Lupus Eritematosus Hastalarında İnflamasyon Belirteci ve Yüksek Hastalık Aktivite Göstergesi Olarak Yeni Hematolojik İndeksler, 189  
Sistemik Skleroz Hastalarında Sağ Kalım: Tek Merkez Kohortu, 183  
Tenofovir Disopiroksil Fumarata Sekonder Proksimal Renal Tübüler Asidoz ve Fanconi Sendromu: Derin Hipokalemi Ayırıcı Tanısında Arter Kan Gazı ile Değerlendirmenin Önemi, 261

UTP'nin Raw 264.7 Hücre Hattında Canlılık Üzerine Etkileri, 255  
Yoğun Bakım Hemşirelerinin Brikolaj ve Yenilikçilik Davranışları Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi, 239

## SAYI 3

Aile Hekimliği Yaşlı Hasta İzlemi Kapsamında Polifarmasinin Değerlendirilmesi, 279  
Akut Serebrovasküler Hastalık Tanısı ile Takip Edilen Hastalardaki Sıvı Elektrolit Dengesizliklerinin Analizi, 307  
COVID-19 Salgını Süresince Hasta ve Yakınlarının Acil Servis ile İlgili Şikayetlerinin Değerlendirilmesi, 301  
Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Tanılı Çocuk ve Ergenlerin Uyku Alışkanlıkları ve Yavaş Bilişsel Tempo Belirtileri ile İlişkisi, 335  
Erişkinde Nadir Hastalıklardan Langerhans Hücreli Histiositoz: 22 Yıllık Tek Merkez Deneyimi, 321  
Kan ve Vücut Sıvıları ile Bulaşan Enfeksiyonlar Açısından Hasta Güvenliği, 377  
Kronik Faz KML Hastalarında Bosutinib Kullanımı: Tek Merkez Deneyimi, 315

Meme Kanseri Hastalarında Eşler Arası Uyum ve Sosyal Destek Düzeyinin Depresyon, Anksiyete, Benlik Saygısı ve Cinsellik Üzerine Etkilerinin İncelenmesi, 349  
Parsiyel Meme Işınlamasında Cyberknife Sisteminde Farklı Kolimatörlerle Elde Edilen Stereotaktik Meme Radyoterapisi Sanal Planlarının Karşılaştırılması: Retrospektif Çalışma, 293  
Periferik Sinirlerin Histomorfometrik Analizinde TT-MMS Programının Güvenilirliğinin Karşılaştırmalı Olarak İncelenmesi, 357  
Postpartum Dönemde Emzirme ve Vücut Ağırlığı Değişimi Arasındaki İlişki: Kapsam Derlemesi, 367  
Sağlık Hizmetiyle İlişkili Enfeksiyon Etkeni *Enterobacterales* Suşlarında Karbapenemaz Direnç Genlerinin Araştırılması, 287  
Sıçanlarda Vasküler Tonusun Düzenlenmesinde Potasyum Kanallarının Rolünün İncelenmesi, 327  
Tirotoksikozun Nadir Bir Nedeni: TSH Salgılayan Hipofiz Adenomu, 363  
Üçlü Negatif Meme Kanseri Hastalarında Lokal ve Bölgesel Rekürrensiz Sağkalıma Etki Eden Faktörler: Tek Merkez Deneyimi, 341  
Volümetrik Ark Tedavi (VMAT) Tekniği Kullanarak Tüm Vücut Işınlaması ve Tüm Kemik İliği Işınlamasının Dozimetrik Karşılaştırılması, 271

## CİLT 48 YAZAR DİZİNİ

### SAYI 1

Akbey Koçak T, 65  
Ali R, 111  
Aras Tosun D, 77  
Başaloğlu H.K, 59  
Baykal D, 49  
Bilgen M.S, 43  
Bilgin Y, 43  
Birgi E, 91  
Bulut F, 71  
Caner B, 37  
Cumbul A, 71  
Çakar A, 43  
Çakır Ö, 83  
Çataltepe A, 53  
Çefle A, 25  
Çetin Uyanıkgil E.Ö, 59  
Çimen O, 53  
Çubukçu E, 37  
Dakiki B, 37  
Dalkılıç H.E, 5  
Deligönül A, 13  
Demiröz Abakay C, 37  
Sali S, 37  
Doğan Ş, 13  
Taşkapılıoğlu M.Ö, 13  
Dölarlan, M.E, 5  
Durmaz H, 91  
Eraslan Ö, 91  
Erbayram F.Z, 121  
Erdoğan Düzcü S, 107  
Erdöl Ş, 65  
Eren M.A, 99  
Ergun O, 91  
Evrensel T, 37  
Gökçen N, 25  
Gökmen D, 77  
Gücük A, 107  
Gürlüler E, 1, 31  
Hekimoğlu A, 91  
Hekimoğlu B, 91  
Işık Ö, 1  
İkeç Gökçe B, 99  
İşlek G, 37  
Karacan Y, 111  
Kırdak M.T, 1  
Gökğöz M.Ş, 1  
Kızılaslan O, 31  
Işık Ö, 31  
Korkmaz Ş, 19  
Menevşe E, 121  
Nacır B, 117  
Ocak B, 37  
Özerkan K, 37  
Deligönül A, 37  
Özkavukçu İ.S, 77

Özmarasalı A.İ, 49  
Özşen M, 13  
Reis Y,Ç, 117  
Sabuncu T, 99  
Sağ S, 5  
Güllülü N,S, 5  
Suiçmez E.Y, 77  
Şahin A.B, 37  
Şeflek H.N, 121  
Şen M, 31  
Tangobay E, 91  
Taşkapılıoğlu M.Ö, 49  
Taşkın Türkmenoğlu T, 91  
Temiz Karadağ D.T, 83  
Tolunay Ş, 13  
Tuncer Kuru F, 83  
Tunç Karabekiroğlu N, 107  
Turgut M, 59  
Türkan H, 1  
Türksever A, 71  
Uyanıkgil Y, 59  
Uyar N, 99  
Yalçın İ, 31  
Yazıcı A, 25, 83  
Çefle A, 83  
Yenigül A.E, 43  
Yenisey Ç, 59  
Yıldız H, 111  
Yılmaz N, 103  
Yılmazlar T, 31

### SAYI 2

Açıkgöz E, 197  
Akyüz M.E, 225  
Asan B, 155  
Aslan K, 175  
Avcı B, 175  
Ayhan D, 239  
Caner B, 155  
Cansev Z, 255  
Coşkun B.N, 167, 203  
Çakır A, 137  
Çakır C, 175  
Çal Ç, 197  
Çefle A, 183  
Çelik S, 167  
Çubukçu E, 155  
Dalkılıç H.E, 167, 203  
Deligönül A, 155  
Deniz R, 261  
Durak V.A, 137  
Efe O.E, 147  
Ekmen Ş.A, 261  
Elgün E, 231  
Emre Aydingöz S, 147  
Eray Ş, 131

Ermış E, 255  
Ermurat S, 189  
Eroğlu M, 265  
Ersal T, 231  
Etgü O, 255  
Evrensel T, 155  
Firidin M.N, 225  
Gökalp G, 209  
Güller B, 217  
Gümüş H, 265  
Gürsoy V, 231  
Hakyemez B, 249  
Hurşıtoğlu M, 261  
Işıklar S, 175  
İnecikli M.F, 249  
Kahveci N, 137  
Karaali Z, 261  
Kasapoğlu I, 175  
Kuşpınar G, 175  
Lux K.M, 147  
Mutlu C, 131  
Nas Ö.F, 249  
Ocak B, 155  
Oğuz-Akarsu E, 249  
Oral H.B, 255  
Oto Ö.A, 143  
Oyucu Orhan S, 155  
Öktem G, 197  
Öngen G, 249  
Öz Bedir B.E, 161  
Özensoy Güler Ö, 161  
Özkalemkaş F, 231  
Özkaya G, 137  
Özkocaman V, 231  
Özpar R, 249  
Öztepe M.F, 209  
Özturan Özer E, 147  
Pehlivan Y, 167  
Pehlivan Y, 203  
Pınar İ.E, 231  
Soner B.C, 197  
Süzer A, 147  
Şahin A.B, 155  
Şahin V, 131  
Taşkapılıoğlu M.Ö, 137  
Temiz KARADAĞ D, 183  
Terzi E, 161  
Tezcan D, 189  
Tuncer M, 147  
Turan S, 131  
Ulusoy F.R, 143  
Uncu G, 175  
Ünal G.B, 261  
Yağız B, 167, 203  
Yaylacı F, 217  
Yazıcı A, 183  
Yıldırım İ.D, 265  
Yılmaz D, 239  
Yöyen-Ermış D, 255  
Zengin A, 131

## SAYI 3

Akpınar N.G, 279  
Ali R, 321  
Altay A, 271, 293  
Armağan E, 301  
Uzun Z, 301  
Armağan E, 307  
Ayran Fidan P, 357  
Candar Ö, 315, 321  
Çalapkulu M, 363  
Çelebi H, 307  
Çıkırıklar H.İ, 301, 307  
Çubukçu S, 315, 321  
Demirbakan H, 287  
Demiröz Abakay C, 271, 293  
Kahraman A, 293  
Durak V.A, 301, 307  
Duran K, 349  
Ersal T, 315, 321  
Evren H, 377  
Güllü Koca T, 315  
Hunutlu F.Ç, 315  
Ali R, 315  
İşbil N, 327  
Kaçar N, 367  
Kahraman A, 271  
Kahraman Çetintaş S, 271, 293  
Kertmen H.H, 363  
Çakal E, 363  
Ketenci S, 279  
Kıray İrem Z, 293  
Kızılgül M, 363  
Koca T.G, 321  
Koçer İ, 287  
Kurt M, 271, 293  
Mutlu H, 301  
Orhan B, 321  
Özbek M, 363  
Özbek M.M, 335  
Özbek T, 271, 293  
Özerdoğan N, 367  
Özkalemkaş F, 315, 321  
Özkocaman V, 315, 321  
Pınar İ.E, 315  
Sarandöl A, 349  
Sarıbaş Ö, 271, 293  
Sencar M.E, 363  
Sevinçok D, 335  
Sezer O, 307  
Şahintürk S, 327  
Şenol K, 341  
Taşar P, 341  
Turan S, 335  
Ünal Evren E, 377  
Ünsal İ.Ö, 363  
Kayıhan S, 363  
Yalçın C, 315, 321  
Orhan B, 315  
Yeşil A, 271  
Zeytinoğlu A, 377